

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 604 036**

51 Int. Cl.:

**A61B 5/04** (2006.01)

**A61B 5/16** (2006.01)

**A61B 5/0484** (2006.01)

**A61B 5/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.03.2013 PCT/EP2013/054450**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.09.2013 WO13131932**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.03.2013 E 13713093 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.08.2016 EP 2822459**

54 Título: **Sistema y método de determinación mejorada de un estado de respuesta del cerebro**

30 Prioridad:

**05.03.2012 EP 12158150**  
**05.03.2012 US 201261606854 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**02.03.2017**

73 Titular/es:

**SENSODETECT AB (100.0%)**  
**Kyrkogatan 19**  
**222 22 Lund, SE**

72 Inventor/es:

**KÄLLSTRAND, JOHAN**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 604 036 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Sistema y método de determinación mejorada de un estado de respuesta del cerebro

**5 Antecedentes la invención****Campo de la invención**

10 La presente invención se refiere, en general, al campo de la respuesta cerebral a estímulos, en particular auditivos, y a los dispositivos, sistemas y métodos relacionados. Más en particular, la invención se refiere a un sistema y un método mejorados para analizar el desarrollo de la respuesta del cerebro y, más en particular, la invención se refiere a una determinación mejorada del desarrollo de la respuesta del tronco encefálico.

**Descripción de la técnica anterior**

15 Es sabido que se puede utilizar la audiometría de respuesta auditiva troncoencefálica en ensayos para monitorizar la pérdida de audición o la sordera. Si se utilizan estímulos sonoros complejos, la respuesta auditiva troncoencefálica puede usarse para evaluar trastornos del tronco encefálico. Cuando se utilizan métodos auditivos de tronco encefálico para diagnosticar trastornos del tronco encefálico, dependen de conjuntos de datos de sujetos sanos normales para efectuar comparaciones como una etapa de las evaluaciones. Las evaluaciones pueden llevar mucho tiempo y, en la mayoría de los casos, no se pueden realizar a tiempo real. El análisis a tiempo real puede ser una herramienta importante a la hora de evaluar el desarrollo del estado de respuesta troncoencefálica, por ejemplo mediante la afectación por ciertos estímulos, tales como compuestos psicoactivos o sustancias que incluyen los psicofármacos, el alcohol y las drogas, pero también los tratamientos terapéuticos.

20 En el documento US 2009/0220425 se da a conocer un método para evaluar el efecto de un compuesto psicotrópico o de un tratamiento de la actividad neuronal de un animal, que incluye determinar un cambio en la cantidad de información generada por las neuronas, en respuesta a al menos un estímulo aplicado repetidamente. También se proporciona un método para probar en un animal compuestos psicotrópicos para determinar su eficacia, que implica el uso de un cambio en la discriminación sensorial de una población de neuronas del animal, en el que la discriminación sensorial se obtiene en respuesta a uno o más estímulos aplicados repetidamente en el animal.

25 Las señales se registraron utilizando conjuntos de electrodos implantados quirúrgicamente. Todas las pruebas dadas a conocer se refieren a investigaciones somatosensitivas y, en especial, a investigaciones de la estructura espacial y temporal del campo receptivo mediante el contacto en diferentes localizaciones. Aunque en la descripción se mencionan estímulos auditivos, no se da a conocer cómo utilizar estímulos sonoros para llevar a cabo estas investigaciones.

30 El histograma de tiempo posterior a la aplicación del estímulo (PSTH) no se utiliza habitualmente en los seres humanos. No se puede aplicar para determinar la actividad inducida por estímulos en diversas partes del cerebro de forma simultánea, ya que exige el registro de una estructura elegida determinada. Así, el PSTH es adecuado para la investigación con animales cuando el investigador sabe en qué parte del cerebro ha de buscar, pero no es una buena opción cuando el investigador quiere ver qué partes del cerebro reaccionan en relación con un compuesto psicoactivo.

35 Por lo tanto, resultaría ventajosa una técnica cuya finalidad sea orientar al investigador, no sólo acerca de la amplitud del efecto de las drogas psicoactivas, sino también de dónde afectan al tronco encefálico. Resulta deseable comparar diferentes partes del tronco encefálico sin tener que posicionar el dispositivo en neuronas específicas, como es habitualmente el caso en el PSTH.

40 El documento US 6.743.183 B1 da a conocer un método para medir una respuesta electrofisiológica de un sistema sensorial usando dos cadenas de estímulos. Se muestrea una señal de respuesta a una primera frecuencia, correspondiente a un primer intervalo entre los estímulos, obteniendo de esta manera una primera cadena de respuesta. Se procesa entonces la primera cadena de respuesta para suprimir un contaminante causado por la segunda cadena de estímulo.

45 El documento US 2003/0185408 A1 da a conocer un método y un aparato para eliminar el ruido en señales biológicas débiles que tengan una relación entre señales y ruido relativamente baja, que utiliza un proceso iterativo de tren de ondas que elimina el ruido de un conjunto de datos.

50 El documento US 6.200.273 B1 da a conocer un método para determinar la probabilidad estadística de la presencia de una respuesta auditiva troncoencefálica (ABR) a un estímulo acústico en un sujeto de un estudio humano.

55 Por lo tanto, resultaría ventajoso un dispositivo mejorado, y un método del mismo, para diagnosticar trastornos del tronco encefálico y/o la influencia de compuestos o sustancias psicoactivos en un sujeto, y, en particular, sería ventajoso un dispositivo que permita un procedimiento de prueba que no esté basado en el esfuerzo cognitivo del

sujeto. Además, serían más ventajosas una especificidad y fiabilidad mejoradas del diagnóstico.

### Sumario de la invención

- 5 De acuerdo con ello, los ejemplos de la presente divulgación buscan preferentemente mitigar, aliviar o eliminar una o más deficiencias, inconvenientes o problemas de la técnica, tales como los anteriormente identificados, por separado o en cualquier combinación, proporcionando un dispositivo y un método de acuerdo con las reivindicaciones de patente adjuntas.
- 10 Se determina un estado de respuesta provocada de un sujeto a través de una serie de respuestas provocadas, como una función de la varianza y/o la volatilidad celulares. Más en particular, la divulgación proporciona la obtención de un perfil complejo de incertidumbres celulares en las respuestas provocadas. Los estímulos sonoros son, en este caso, estímulos auditivos que pueden denominarse "pulsos sonoros", pero en algunos ejemplos pueden ser picos, chasquidos, ráfagas de tonos transitorios, u otros tipos adecuados de estímulos auditivos adecuados para su presentación repetitiva.
- 15 De acuerdo con aspectos de la divulgación, se proporciona un método para detectar un estado de respuesta del cerebro de un sujeto, mediante la determinación de la varianza y/o la volatilidad celulares de la respuesta provocada de al menos una neurona. Esto se lleva a cabo mediante:
- 20 La presentación repetida al sujeto de un estímulo sonoro, para provocar una respuesta cerebral.
- La detección de la señal de respuesta provocada del cerebro, en relación con cada uno de los estímulos sonoros.
- 25 La determinación de una ventana temporal con una anchura que cubra, al menos parcialmente, una zona de la respuesta provocada de al menos una neurona en la señal de respuesta del cerebro.
- El cálculo de una señal de respuesta media en función de la ventana.
- 30 La comparación de la respuesta provocada de al menos una neurona con la señal de respuesta promedio, para determinar una varianza y/o una volatilidad celulares.
- El término "una neurona" o "un grupo de neuronas" se refiere en el presente documento a una neurona o un grupo de neuronas que pertenezcan al mismo conglomerado o estructura, tales como un nucleolo, núcleos interconectados o una capa. Una respuesta provocada de esta neurona o grupo de neuronas puede formar un pico en una señal de respuesta registrada. Si no se provoca ninguna respuesta no se puede formar ningún pico relacionado con esta neurona o grupo de neuronas.
- 35 La respuesta del cerebro es preferentemente la respuesta provocada del tronco encefálico. La señal de respuesta del tronco encefálico se obtiene de 0 a 10 ms después de presentar un estímulo sonoro al sujeto.
- En algunos ejemplos de la divulgación del método, la varianza y/o la volatilidad celulares se determinan en función de la diferencia de amplitud.
- 40 En ejemplos adicionales del método, la varianza y/o la volatilidad celulares se determinan en función de la diferencia de latencia.
- En ejemplos adicionales del método, la media se calcula en función de un número de señales de respuesta.
- 45 La varianza de una respuesta provocada también puede calcularse usando sólo un promedio, calculado a partir de la misma respuesta provocada dentro de la ventana. A continuación, se comparan subpartes de la respuesta provocada con este promedio calculado. Esto puede utilizarse para estimar la oscilación o desplazamiento en la zona de respuesta provocada seleccionada.
- 50 En ejemplos adicionales del método, se utiliza el método para determinar un trastorno cerebral, tal como un trastorno del tronco encefálico.
- En ejemplos adicionales del método, se utiliza el método para detectar el efecto de una sustancia o compuesto en el cerebro de un sujeto.
- 55 En ejemplos adicionales del método, el efecto es detectable a tiempo real. Esto puede ser importante al evaluar o valorar el efecto que tienen en un sujeto ciertos compuestos o sustancias psicoactivos.
- 60 De acuerdo con otro aspecto de la divulgación se proporciona un dispositivo, para detectar un estado de respuesta del cerebro de un sujeto mediante la determinación de la varianza y/o la volatilidad celulares de la respuesta provocada de al menos una neurona. El dispositivo comprende una unidad de generación de estímulos sonoros que
- 65

- puede operarse para presentar al sujeto un estímulo sonoro, de manera repetida, para provocar una respuesta cerebral. El dispositivo comprende adicionalmente una unidad de detección que puede operarse para detectar la señal de respuesta cerebral provocada, relacionada con cada uno de los estímulos sonoros y una unidad de almacenamiento para almacenar información en función de la señal de respuesta cerebral provocada.
- 5 Adicionalmente, el dispositivo comprende una unidad de control para determinar una ventana que tenga una anchura temporal que cubra al menos parcialmente una zona de la respuesta provocada de la al menos una neurona, y para calcular una señal de respuesta promedio en función de la ventana, y para comparar la respuesta provocada de la al menos una neurona con la señal de respuesta promedio para determinar una varianza y/o una volatilidad celular.
- 10 En algunos ejemplos del dispositivo, la varianza y/o la volatilidad celulares se determinan en función de la diferencia de amplitud de la zona.
- 15 En ejemplos adicionales del dispositivo, la varianza y/o la volatilidad celulares se determinan basándose en la diferencia de latencia de la zona.
- En ejemplos adicionales del dispositivo, la respuesta del cerebro es una respuesta del tronco encefálico.
- 20 En ejemplos adicionales del dispositivo, la varianza y/o la volatilidad celulares se utilizan para determinar un trastorno cerebral; y/o el efecto de una sustancia o compuesto sobre el cerebro de un sujeto.
- De acuerdo con otro aspecto de la divulgación, se proporciona un medio legible por ordenador que tiene incorporado en el mismo un programa informático para su procesamiento por parte de un ordenador, para detectar un estado de respuesta cerebral de un sujeto mediante la determinación de la varianza y/o la volatilidad celulares de la respuesta provocada de al menos una neurona. El programa de ordenador comprende segmentos de código para:
- 25 Presentar de manera repetida al sujeto un estímulo sonoro para provocar una respuesta cerebral.
- 30 Detectar la señal de respuesta cerebral provocada relacionada con cada uno de los estímulos sonoros.
- Determinar una ventana temporal que tenga una anchura que cubra al menos parcialmente una zona de la respuesta provocada de al menos una neurona en la señal de respuesta cerebral.
- 35 Calcular una señal de respuesta promedio de la ventana.
- Comparar la respuesta provocada de al menos una neurona con la señal de respuesta promedio, para determinar una varianza y/o una volatilidad celular.
- 40 El programa de ordenador puede ejecutarse en un ordenador o microprocesador, que por ejemplo sea parte de una unidad de control.
- 45 Los estímulos auditivos pueden definirse o denominarse "pulsos sonoros" o señales, que incluyen pero no están limitados a, picos, chasquidos, ráfagas de tonos, transitorios, u otros tipos adecuados de estímulos auditivos adecuados para la presentación repetitiva. Los estímulos deben ser auditivamente perceptibles por el sujeto al que se presenten los estímulos. Así, según lo definido en el área de la psicoacústica, los estímulos sonoros presentados a un sujeto humano pueden tener cualquier frecuencia entre 20 Hz y 20.000 Hz, y la amplitud puede ir desde el límite inferior de audibilidad definido en 0 dB, o más, pero preferentemente estará por debajo del nivel perjudicial para las frecuencias utilizadas. Preferentemente, la amplitud utilizada será una amplitud umbral mínima, o superior, para las frecuencias particulares usadas, pero estará por debajo del nivel perjudicial para tales frecuencias.
- 50 Preferentemente, la amplitud puede ser de entre 0 y 120 dB aproximadamente, preferentemente de entre 0 y 100 dB aproximadamente, preferentemente de entre 0 y 90 dB aproximadamente, preferentemente de aproximadamente 70 dB.
- 55 La anchura temporal o duración de cada pulso sonoro puede ir de 0,1 a 1000 ms. Preferentemente, la anchura temporal o duración de cada pulso sonoro puede ser aproximadamente el tiempo de detección de la respuesta provocada del tronco encefálico, por lo que preferentemente será de entre 0 y 100 ms, por ejemplo de 0 a 50 ms, por ejemplo de 0 a 10 ms.
- 60 La varianza y/o la volatilidad celulares detectables de la respuesta provocada del tronco encefálico se pueden usar para detectar el efecto que los fármacos/medicamentos pueden tener en un sujeto, para el tratamiento, disminución o alivio de un trastorno y/o enfermedad. En el que el sujeto podría sufrir, por ejemplo, de trastornos del tronco encefálico; trastornos del sistema nervioso o de estados neuronales, u otra forma de enfermedades o trastornos que presenten estados de respuesta del tronco encefálico lateral detectables. Algunos ejemplos, pero sin limitación, pueden ser fármacos relacionados con: TDAH, depresión, ansiedad, trastorno bipolar, esquizofrenia, síndrome de Asperger, epilepsia, estrés, relajación, dolor, respuesta inmune, alostasis; hipnosis, analgesia o similares.
- 65

Un compuesto o sustancia psicoactivo, químico, o a base de hierbas, puede referirse a diferentes tipos de drogas tales como drogas terapéuticas, drogas psicoactivas, psicofármacos, psicotrópicos, controladores de la anestesia, controladores del dolor, medicación psiquiátrica, drogas ilegales, drogas de abuso y fármacos asociados a las mismas. Compuestos o sustancias pueden referirse a compuestos o sustancias que tengan una influencia en el sistema nervioso central de un sujeto o paciente, o que puedan afectar al funcionamiento del cerebro, resultando en cambios en la percepción, el estado de ánimo, la conciencia, la cognición o el comportamiento.

En el presente documento, terapia puede hacer referencia al uso de un fármaco o de asistencia psicológica, tal como diferentes tipos de psicoterapia, para el tratamiento, diagnóstico o alivio de ciertos síntomas, pero también puede referirse a un fármaco o asistencia psicológica para terapia preventiva o terapia de apoyo.

Debe hacerse hincapié en que el término "comprende/que comprende", cuando se utiliza en la presente memoria, especifica la presencia de características, números enteros, etapas o componentes, pero no excluye la presencia o adición de una o más características, números enteros, etapas, componentes, o grupos de los mismos.

### Breve descripción de los dibujos

Estos aspectos, características y ventajas, y otros, de los que son capaces los ejemplos de la divulgación, serán evidentes y se aclararán a partir de la siguiente descripción de ejemplos de la presente divulgación, haciendo referencia a los dibujos adjuntos, en los cuales

La Fig. 1 es una ilustración esquemática de un dispositivo de acuerdo con un ejemplo de la presente divulgación; La Fig. 2 ilustra audiogramas de respuesta troncoencefálica durante un intervalo de tiempo de 0 a 10 ms; La Fig. 3A es un gráfico que ilustra un principio de determinación de la varianza y/o la volatilidad celulares de la latencia de la respuesta provocada una neurona, en una ventana que tiene una anchura temporal; La Fig. 3B es un gráfico que ilustra un principio de determinación de la varianza y/o la volatilidad celulares de la amplitud de la respuesta provocada de una neurona, en una ventana que tiene una anchura temporal; Las Figs. 4A y 4B son gráficos ilustrativos con fines ilustrativos de la varianza y/o la volatilidad celulares de la latencia o la amplitud de la respuesta provocada de una neurona, en una ventana que tiene una anchura temporal; La Fig. 5 es una ilustración esquemática de un método para detectar un estado de respuesta cerebral de un sujeto; Las Figs. 6A y 6B ilustran un ejemplo de las mediciones realizadas en un sujeto de referencia (Fig. 6A) y en un sujeto al que se ha diagnosticado TDAH (Fig. 6B), siendo la zona seleccionada de la señal de respuesta la zona del puente de Varolio; Las Figs. 7A y 7B ilustran un ejemplo de mediciones realizadas en un sujeto de referencia (Fig. 7A) y en un sujeto al que se ha diagnosticado TDAH (Fig. 7B), siendo la zona seleccionada de la señal de respuesta la zona del tálamo; Las Figs. 8A a 8C representan un ejemplo de mediciones clásicas de la respuesta auditiva troncoencefálica mediante el uso de un promedio de un sujeto de referencia y de un sujeto al que se ha diagnosticado TDAH, siendo la zona utilizada el puente de Varolio; y Las Figs. 9A y 9B ilustran un ejemplo de las ventajas de usar la varianza de cada respuesta individual, en lugar de usar un promedio. Los datos utilizados son los mismos que en el ejemplo de las Figs. 8A a 8C.

### Descripción de los ejemplos preferidos

Se describirán ahora ejemplos específicos de la divulgación, con referencia a los dibujos adjuntos. Sin embargo, la presente divulgación puede realizarse de muchas formas diferentes y no debe interpretarse como limitada a los ejemplos expuestos en el presente documento; más bien, estos ejemplos se proporcionan de modo que la presente divulgación sea minuciosa y completa, y transmita completamente el alcance de la divulgación a los expertos en la materia. La terminología utilizada en la descripción detallada de los ejemplos ilustrados en los dibujos adjuntos no pretende ser limitativa de la divulgación. En los dibujos, los mismos números se refieren a los mismos elementos.

La presente divulgación utiliza, de acuerdo con algunos ejemplos, la respuesta auditiva troncoencefálica (ABR) para detectar trastornos cerebrales, tales como trastornos del tronco encefálico o trastornos del sistema nervioso, o de estados neuronales u otras formas de enfermedades o trastornos que presenten estados de respuesta troncoencefálica detectables. También puede utilizarse para detectar un desarrollo del estado de la respuesta troncoencefálica, para establecer el efecto de un compuesto, sustancia, alimento o fármacos/medicamentos psicoactivos.

El término "respuesta auditiva troncoencefálica" se utiliza comúnmente para definir la medición electrofisiológica de la actividad del tronco encefálico, dentro de un lapso de tiempo de entre 0 y 10 ms aproximadamente. Por supuesto, este lapso de tiempo puede variar ligeramente, pero no se desviará abiertamente de este lapso de tiempo, estando aún dentro del alcance de la presente divulgación, de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas.

La Fig. 1 ilustra un dispositivo a modo de ejemplo de acuerdo con la presente divulgación. El dispositivo comprende

una unidad generadora de estímulos sonoros 1, tal como un generador de tonos, para generar y enviar un estímulo sonoro de manera repetida. El estímulo sonoro generado se presenta a un sujeto 4, a través de un elemento de comunicación 2, a un dispositivo transmisor de sonido 3, tal como un teléfono.

5 Al mismo tiempo que se presenta el estímulo sonoro, se transmite un pulso de accionamiento desde la unidad generadora de estímulos sonoros 1 a un dispositivo de activación (5), tal como una caja excitadora, y adicionalmente a una unidad de almacenamiento 6 para almacenar información, tal como la actividad del tronco encefálico, en la que se inicia el registro de la actividad cerebral electrofisiológica desde la unidad de detección 7, por ejemplo mediante electrodos. A continuación, se representa visualmente la actividad y se analiza en una unidad de control 8, tal como un equipo informático. De este modo se inicia la activación del registro al comienzo de cada estímulo. El análisis realizado por la unidad de control 8 puede llevarse a cabo de acuerdo con los principios descritos en lo sucesivo.

15 Los electrodos utilizados para detectar las señales del tronco encefálico se sitúan sobre la cabeza del sujeto. Preferentemente, los electrodos se sujetan de manera desmontable a la piel de la cabeza del sujeto. Por ejemplo, pueden sujetarse los electrodos en el hueso mastoideo, la frente y detrás de las orejas. También pueden ser posibles otras posiciones, dependiendo de las señales a detectar y registrar.

20 Una característica común a las pruebas usadas es que los estímulos sonoros se presentan al sujeto en secuencias repetidas; normalmente los estímulos sonoros se repiten aproximadamente entre 500 y 1500 veces. Se proporciona una prueba completa con una alta fiabilidad, que apenas tarda unos minutos. Debido al hecho de que cada estímulo se registra cuando el pulso de accionamiento inicia el aparato de formación de imágenes, la actividad cerebral causada por la estimulación se muestra de manera más significativa, en continuo, en relación con otras actividades del tronco encefálico. De esta forma se registran las respuestas específicas del tronco encefálico a los estímulos.

25 Alternativamente, en algunos ejemplos de la divulgación, el estímulo sonoro puede comprender una primera cadena de pulsos sonoros y al menos una segunda cadena consecutiva de los mismos pulsos sonoros, pero modificados. La primera cadena de pulsos sonoros puede provocar una primera señal de respuesta, como una respuesta a la primera cadena de pulsos sonoros sin modificar. La segunda cadena de pulsos sonoros modificados puede provocar una segunda señal de respuesta, como una respuesta a la segunda cadena de pulsos sonoros modificados. Se compara la señal de respuesta de la segunda cadena con la señal de respuesta de la primera cadena, para cada estímulo. Así, la referencia del sujeto de prueba es el propio sujeto, y pueden evitarse los problemas asociados con los valores absolutos. El método se da a conocer en el documento PCT/EP2011/065340, de los mismos solicitantes que la presente solicitud, que se incorpora en el presente documento en su totalidad como referencia para todos los propósitos. El uso de un estímulo que comprende una primera cadena de pulsos sonoros no modificados, seguida de una segunda cadena consecutiva de pulsos sonoros modificados añade una dimensión extra, al correlacionar la alteración de la actividad cerebral del sujeto con la modificación sonora específica.

40 La Figura 2, ilustra unos audiogramas 20 de respuesta troncoencefálica durante un intervalo de tiempo de 0 a 10 ms. Cada curva ilustra una respuesta a un único estímulo. Los picos de las curvas ilustran las diferentes zonas de respuesta provocada de una neurona, o la respuesta provocada de un grupo de neuronas, a los estímulos presentados. Se conocen unos trece tipos diferentes de estímulo sonoro, tales como pulsos o chasquidos, para provocar una respuesta del tronco encefálico. En el documento WO 2006/062480, de los mismos solicitantes que la presente solicitud, se describen dichos pulsos sonoros en más detalle.

45 Las líneas discontinuas ilustran una ventana 21 que presenta una anchura temporal. La ventana 21 tiene una zona 22 que cubre, al menos parcialmente, la respuesta provocada de al menos una neurona, tal como la respuesta provocada de un grupo de neuronas. En la ilustración, se ha seleccionado una ventana con una anchura temporal 21 que cubre la respuesta provocada de al menos una neurona.

50 Adicionalmente, para determinar la varianza y/o la volatilidad de más de un grupo o estructura de la respuesta provocada de al menos una neurona, cada una de las respuestas provocadas de al menos una neurona, que pertenezca al mismo grupo o estructura, puede tener su propia ventana con una anchura temporal 21 determinada.

55 Para evaluar las respuestas auditivas troncoencefálicas normales, se utilizan todas las curvas para obtener una curva promedio. Se utiliza sólo esta curva promedio para detectar un trastorno, por ejemplo. Para la presente divulgación, tal como se presentará, se utiliza individualmente la información de cada curva de respuesta provocada, para obtener más datos e información. Esto puede aumentar la probabilidad de obtener un mayor grado de seguridad al proporcionar un diagnóstico correcto. También puede permitir obtener más rápidamente los resultados de un ensayo. También puede ampliar la capacidad de uso de la ABR a otras áreas, tales como el análisis a tiempo real de la respuesta de un sujeto a compuestos o sustancias psicoactivas, a base de hierbas, o químicos.

60 La Fig. 3A, muestra un gráfico 30 para ilustrar un principio de determinación de la varianza y/o la volatilidad celulares de la latencia de respuesta provocada de al menos una neurona, tal como la respuesta provocada de un grupo de neuronas, en una ventana con una anchura temporal 31. La anchura de la ventana puede ir desde 1 a 4 ms, preferentemente desde 2 a 3 ms aproximadamente, tal como 2,5 ms aproximadamente. La anchura tiene que ser lo

suficientemente amplia para cubrir un área suficiente de una respuesta provocada de al menos una neurona seleccionada, pero no tan amplia que pueda solapar un área de las respuestas provocadas de una neurona colindante. La varianza y/o la volatilidad celulares de la latencia son una medida de la incertidumbre en las células de la neurona seleccionada. El pico 33 ilustra la latencia promedio determinada de una serie de respuestas provocadas de al menos una neurona, tal como un grupo de neuronas que pertenezcan al mismo grupo o estructura. Al comparar la latencia de cada pico 32a-32h con la latencia de la respuesta provocada promedio del pico 33, pueden calcularse la varianza y/o la volatilidad para cada respuesta provocada de al menos una neurona, con respecto a la latencia. La latencia promedio puede calcularse usando todas las respuestas provocadas a partir de una serie de estímulos sonoros repetidos.

Alternativamente, por ejemplo cuando se hacen evaluaciones a tiempo real, puede calcularse la latencia promedio a partir de una primera subserie de respuestas provocadas, por ejemplo las primeras 50-200 respuestas provocadas, aproximadamente, de una serie de entre aproximadamente 500 y 2000 estímulos sonoros consecutivos.

Alternativa y/o adicionalmente, en algunos ejemplos, la variación de la latencia se puede calcular utilizando sólo una respuesta provocada, de al menos una neurona, a un estímulo. Se calcula un valor promedio para la respuesta dentro de una ventana con la que se compara una subparte de la respuesta provocada. Esto dará una medida de cuánto oscila y/o se desplaza la curva.

La Fig. 3B muestra un gráfico 40 para ilustrar un principio de determinación de la varianza y/o la volatilidad celulares de la amplitud de respuesta provocada de al menos una neurona, en una ventana con una anchura temporal 41. La anchura de la ventana puede ir desde 1 a 4 ms, preferentemente 2,5 ms aproximadamente. La anchura tiene que ser lo suficientemente amplia para cubrir un área suficiente de una respuesta provocada de al menos una neurona seleccionada. Preferentemente, el área de la ventana no deberá solapar las áreas de respuesta de una neurona colindante. La varianza y/o la volatilidad celulares de la amplitud son una medida de la incertidumbre en las células de la neurona seleccionada. El pico 43 ilustra la amplitud promedio determinada de una serie de respuestas provocadas de al menos una neurona, tal como un grupo de neuronas que pertenezcan al mismo grupo o estructura. Al comparar la amplitud de cada pico 42a-42h con la amplitud de la respuesta provocada promedio del pico 43, pueden calcularse la varianza y/o la volatilidad para cada respuesta provocada con respecto a la amplitud. El promedio puede calcularse usando todas las respuestas provocadas a partir de una serie de estímulos sonoros.

Alternativamente, por ejemplo cuando se hacen evaluaciones a tiempo real, puede calcularse la amplitud promedio a partir de una primera subserie de respuestas provocadas, por ejemplo las primeras 50-200 respuestas provocadas, aproximadamente, de una serie de entre aproximadamente 500 y 2000 estímulos sonoros consecutivos.

Alternativa y/o adicionalmente, en algunos ejemplos, la variación de la amplitud se puede calcular utilizando sólo una respuesta provocada a un estímulo. Se calcula un valor promedio para la respuesta dentro de una ventana con la que se compara una subparte de la respuesta provocada. Esto dará una medida de cuánto oscila y/o se desplaza la curva.

La Fig. 4A ilustra un gráfico 50 con fines ilustrativos de la varianza y/o la volatilidad celulares determinadas de la latencia o la amplitud de la respuesta provocada de al menos una neurona, en una ventana con anchura temporal. A partir de un conjunto registrado de respuestas provocadas de al menos una neurona, pueden obtenerse tanto un gráfico que ilustre la varianza y/o la volatilidad celulares de la latencia como un gráfico que muestre la varianza y/o la volatilidad celulares de la amplitud. Cada línea del gráfico 50 ilustra la varianza de la respuesta provocada de una neurona, como una respuesta a un estímulo sonoro presentado a un sujeto. Cuanto más alta es una línea en el gráfico, mayor es la varianza para esa respuesta provocada específica como resultado de un único estímulo. En el gráfico ilustrativo 50,  $t_1$  marca el comienzo de la prueba y  $t_n$  es un tiempo posterior arbitrario.

La Fig. 4B ilustra un gráfico 60, con fines ilustrativos, similar al gráfico 50 de la Fig. 4A. En este gráfico,  $t_1$  ilustra el comienzo de una prueba a un sujeto. En  $t_2$ , se suministra al sujeto un compuesto o sustancia psicoactivo, químico o a base de plantas, que puede tener un efecto en la varianza y/o la volatilidad de la respuesta provocada de al menos una neurona seleccionada, en este caso ilustrado como un aumento en la varianza y/o la volatilidad. El efecto puede reducirse posteriormente. La línea de tendencia 61 se puede usar para determinar la habituación, que puede utilizarse como una medida del comportamiento de la varianza de la al menos una neurona seleccionada.

Adicionalmente, en algunos ejemplos, estas mediciones pueden llevarse a cabo a tiempo real. Esto puede lograrse calculando un promedio utilizando sólo las respuestas entre  $t_1$  y  $t_2$ , cuando el sujeto no está sometido a la influencia de un compuesto o sustancia psicoactivo, químico o a base de plantas. En  $t_2$ , se calcula el promedio. Tras el tiempo  $t_2$ , cuando se ha suministrado al sujeto un compuesto o sustancia psicoactivo, químico o a base de plantas, se puede utilizar el promedio calculado entre  $t_1$  y  $t_2$  para determinar a tiempo real la varianza y/o la volatilidad tras el tiempo  $t_2$ .

La Fig. 5 ilustra esquemáticamente un método 1000 para detectar un estado de respuesta del cerebro de un sujeto, preferentemente una respuesta del tronco encefálico. La detección se lleva a cabo mediante la determinación de la varianza y/o la volatilidad celulares de la respuesta provocada de al menos una neurona.

- 5 En 1100, un generador de estímulos presenta repetidamente al sujeto un estímulo sonoro, para provocar una respuesta del cerebro. En 1200, una unidad de detección detecta la señal de respuesta provocada del cerebro relacionada con cada uno de los estímulos sonoros presentados.
- 10 En 1300, se lleva a cabo la determinación de una ventana con una anchura temporal que cubra, al menos parcialmente, un área de la respuesta provocada de la al menos una neurona seleccionada. La anchura temporal de la ventana se puede determinar de forma automática, o se puede tener una anchura temporal predeterminada.
- 15 A continuación, en 1400, una unidad de control calcula primero una señal de respuesta promedio sobre la ventana determinada. A continuación, la unidad de control puede determinar, en 1500, la varianza y/o la volatilidad celulares en el área de la respuesta provocada de la al menos una neurona seleccionada, mediante la comparación con la señal de respuesta promedio.
- 20 Las Figs. 6A y 6B ilustran ejemplos de mediciones realizadas sobre un sujeto de referencia y sobre un sujeto al que se ha diagnosticado TDAH. Los sujetos de prueba son dos hombres, ambos nacidos en 1988.
- En el gráfico 70 de la Fig. 6A, se han trazado los valores de referencia del sujeto. La medición se realizó usando 1400 estímulos sonoros, y una ventana temporal de 2,5 ms, que cubre la respuesta provocada en el puente de Varolio. En el eje Y se han trazado los microvoltios de los valores de la varianza celular de la amplitud en el puente de Varolio. El círculo pone en relieve un aumento en la varianza con aproximadamente 300 estímulos sonoros, que es una reacción normal.
- 25 En el gráfico 80 de la Fig. 6B, se trazan los valores del sujeto al que se ha diagnosticado TDAH. La medición se realizó con 1400 estímulos sonoros y una ventana temporal de 2,5 ms, que cubre la respuesta provocada en el puente de Varolio. En el eje Y se han trazado los microvoltios de los valores de la varianza celular de la amplitud en el puente de Varolio. La ampliación global de la varianza y la falta de la evolución normal de la varianza con aproximadamente 300 estímulos sonoros, como sucede con una persona normal, pueden ser rasgos de TDAH.
- 30 Los valores k calculados de la línea de tendencia son -2,075 para el sujeto de referencia y -1,081 para el sujeto al que se ha diagnosticado TDAH. El valor k implica que la habituación, según lo revelado por todos los análisis, se altera ante el TDAH. El grupo con TDAH presenta la mitad del efecto de habituación, en comparación con los controles de referencia sanos.
- 35 Las Figs. 7A y 7B ilustran ejemplos de mediciones realizadas sobre un sujeto de referencia y sobre un sujeto al que se ha diagnosticado TDAH. Los sujetos de prueba son dos hombres, ambos nacidos en 1988, los mismos sujetos que en las Figs. 6A y B.
- 40 En el gráfico 90 de la Fig. 7A se han trazado los valores de referencia del sujeto. La medición se realizó usando nuevamente 1400 estímulos sonoros y una ventana temporal de 2,5 ms, que cubre la respuesta provocada en el tálamo. En el eje Y se han trazado los microvoltios de los valores de la varianza celular de la amplitud en el tálamo. El círculo pone en relieve un aumento en la varianza con aproximadamente 300 estímulos sonoros, que es una reacción normal.
- 45 En el gráfico 100 de la Fig. 6B se han trazado los valores del sujeto al que se ha diagnosticado TDAH. La medición se realizó con 1400 estímulos sonoros y una ventana temporal de 2,5 ms, que cubre la respuesta provocada en el tálamo. En el eje Y se han trazado los microvoltios de los valores de la varianza celular de la amplitud en el tálamo. La ampliación global de la varianza y la falta de la evolución normal de la varianza con aproximadamente 300 estímulos sonoros, como sucede con una persona normal, pueden ser rasgos de TDAH.
- 50 Los valores k calculados de la línea de tendencia son, en este caso, -2,159 para el sujeto de referencia y -1,181 para el sujeto al que se ha diagnosticado TDAH. Los valores k implican que la habituación, según lo revelado por todos los análisis, se altera ante el TDAH. El grupo con TDAH presenta la mitad del efecto de habituación, en comparación con los controles de referencia sanos.
- 55 En las Figs. 6A y 6B, así como en las Figs. 7A y 7B, la inclinación de la varianza desde los primeros chasquidos a los últimos se redujo ante el TDAH, lo que implica que estas deficiencias podrían ser rasgos del TDAH. Un método y un dispositivo para hacer tales cálculos resultarían muy útiles para evaluar rápidamente los estados de los pacientes. Se pueden lograr una precisión adicional y mejorada en la prestación de un diagnóstico. El método y el dispositivo pueden llevar a cabo en un par de minutos un registro completo de la información de un sujeto, y el análisis de la información para determinar la varianza en el tiempo. Así, el método y el sistema pueden detectar rápidamente anomalías, como se ha demostrado para el TDAH en los ejemplos anteriores.
- 60 Las Figs. 8A a 8C ilustran un ejemplo de una evaluación estándar anterior
- 65 La Fig. 8A representa un ejemplo de un resultado 110 de ABR completamente promediado a partir de una medición



clásica de ABR. El promedio se ha efectuado a partir de una serie de respuestas provocadas. El intervalo de los espectros totales de respuestas es de 0 a 10 ms. La línea 112 es de un sujeto normal de referencia, mientras que la línea continua 113 es de un sujeto al que se ha diagnosticado TDAH. Los dos picos 111 muestran la zona del puente de Varolio, y una anchura temporal de aproximadamente 2 ms.

5 La Fig. 8B representa una ampliación visual de la actividad 120 del sujeto al que se ha diagnosticado TDAH. La varianza dentro de esta zona se establece en 100.

10 La Fig. 8C representa una ampliación visual de la actividad 130 del sujeto al que no se ha diagnosticado TDAH. La varianza dentro de esta zona se establece en 100.

Para ambos sujetos se observa una varianza de 100, dentro de la zona. Por lo tanto, se puede concluir que, al promediar, no existe diferencia en la varianza entre un sujeto con TDAH y un sujeto de referencia.

15 La Fig. 9A y la Fig. 9B son ejemplos del uso de la varianza de cada respuesta individual. Los datos son los mismos que para el ejemplo de promediación de las Figs. 8A a 8C. La zona mostrada es nuevamente la zona del puente de Varolio, utilizando una anchura temporal de ventana de 2 ms. El número de respuestas provocadas son 500, ilustradas por líneas.

20 La Fig. 9A representa el gráfico de varianza 140 del sujeto al que se ha diagnosticado TDAH. Para una mayor claridad, se ha trazado la línea de tendencia 141. Como en el ejemplo de las Figs. 6A y 6B, este método no revela habituación para el sujeto con TDAH. Por lo tanto, queda muy claro que el sujeto con TDAH está caracterizado por una varianza no cambiante.

25 La Fig. 9B representa el gráfico de varianza 150 del sujeto de referencia al que no se ha diagnosticado TDAH. Para una mayor claridad, se ha trazado la línea de tendencia 151. Como en el ejemplo de las Figs. 6A y 6B, este método muestra habituación para el sujeto de referencia. Por lo tanto, queda muy claro que el sujeto de referencia sin TDAH está caracterizado por un cambio en la varianza.

30 Estos ejemplos presentados ilustran la mejora sobre el anterior método de promediación, así como el aumento de las posibilidades de una evaluación y diagnóstico rápidos de un sujeto. La necesidad de utilizar bases de datos normalizadas con sujetos sanos para la evaluación, como en el anterior método de promediación, puede ser redundante para el método de varianza ya que la información puede obtenerse directamente a partir de la determinación de la varianza y/o la volatilidad.

35 La presente divulgación se ha descrito anteriormente con referencia a ejemplos específicos. Sin embargo, dentro del alcance de la divulgación son igualmente posibles otros ejemplos diferentes a los anteriormente descritos. Dentro del alcance de la divulgación se pueden proporcionar etapas de procedimiento diferentes a las descritas anteriormente, llevando a cabo el método por hardware o software. Las diferentes características y etapas de la divulgación pueden combinarse en otras combinaciones diferentes a las descritas. El alcance de la divulgación sólo está limitado por las reivindicaciones de patente adjuntas.

40

REIVINDICACIONES

1. Un método para detectar un estado de respuesta del cerebro de un sujeto, en donde dicho método comprende:

5           presentar repetidamente (1100) a dicho sujeto un estímulo sonoro para provocar una respuesta cerebral;  
 detectar (1200) una señal de respuesta cerebral provocada (20) en relación con cada uno de dichos estímulos  
 sonoros, en donde dicha señal de respuesta cerebral provocada (20) es una señal electrofisiológica y dicha señal  
 de respuesta cerebral provocada (20) comprende al menos un pico, relacionado con una respuesta provocada de  
 al menos una neurona;  
 10          determinar (1300) una ventana temporal, teniendo dicha ventana temporal una anchura temporal (21, 31, 41) que  
 cubra al menos parcialmente uno de dichos al menos un pico (32a-32g, 42a-42h) en dicha señal de respuesta  
 cerebral provocada;  
 calcular (1400) una señal de respuesta provocada promedio (33, 43) basándose en dichas señales de respuesta  
 cerebral provocada a lo largo de dicha ventana temporal y comparar dichas señales de respuesta cerebral  
 15          provocada sobre a lo largo de ventana temporal con dicha señal de respuesta provocada promedio, o calcular un  
 valor promedio basándose en una de dichas señales de respuesta cerebral provocada a lo largo de dicha  
 ventana temporal y comparar subpartes de dicha señal de respuesta cerebral provocada a lo largo de dicha  
 ventana temporal con dicho valor promedio; y  
 20          determinar (1500) una varianza y/o una volatilidad de la respuesta provocada de la al menos una neurona,  
 basándose en una de las dos comparaciones.

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dichas varianza y/o volatilidad celulares se determinan  
 sobre la base de la diferencia en la amplitud (42a-42h); y/o, en el que dichas varianza y/o volatilidad celulares se  
 determinan sobre la base de la diferencia en la latencia (32a-32g).

25          3. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que el cálculo de dicho promedio se basa  
 en el uso de una subserie de dichas señales de respuesta cerebral provocada.

30          4. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicho estímulo sonoro comprende  
 una primera cadena y al menos una segunda cadena consecutiva de pulsos sonoros modificados para provocar una  
 primera señal de respuesta mediante dicha primera cadena de pulsos sonoros y para provocar una segunda señal  
 de respuesta mediante dicha segunda cadena de pulsos sonoros modificados.

35          5. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicha señal de respuesta cerebral  
 provocada es una señal de respuesta troncoencefálica provocada; y/o en el que dicho método se puede utilizar para  
 determinar un trastorno cerebral.

6. Un dispositivo para detectar un estado de respuesta del cerebro de un sujeto, que comprende:

40           una unidad generadora de estímulos sonoros (1), que puede operarse para presentar de manera repetida a dicho  
 sujeto un estímulo sonoro para provocar una respuesta cerebral;  
 una unidad de detección (7), que puede operarse para detectar una señal de respuesta cerebral provocada (20)  
 en relación con cada uno de dichos estímulos sonoros, en donde dicha señal de respuesta cerebral provocada  
 (20) es una señal electrofisiológica y dicha señal de respuesta cerebral provocada (20) comprende al menos un  
 45          pico relacionado con una respuesta provocada de al menos una neurona;  
 una unidad de almacenamiento (6) que puede operarse para almacenar información basándose en dicha señal  
 de respuesta cerebral provocada;  
 una unidad de control (8) para determinar una ventana temporal, teniendo dicha ventana temporal una anchura  
 temporal (21, 31, 41) que cubre al menos parcialmente uno de dichos al menos un pico de dicha señal de  
 50          respuesta cerebral provocada (32a-32g, 42a-42h), y para calcular una señal de respuesta provocada promedio  
 (33, 43) basándose en dichas señales de respuesta cerebral provocada a lo largo de dicha ventana temporal y  
 comparar dicha señal de respuesta cerebral provocada a lo largo de dicha ventana temporal con dicha señal de  
 respuesta provocada promedio, o para calcular un valor promedio basado en una de dichas señales de  
 respuesta cerebral provocada a lo largo de dicha ventana temporal y comparar subpartes de dicha señal de  
 55          respuesta cerebral provocada a lo largo de dicha ventana temporal con dicho valor promedio, y para determinar  
 una varianza y/o una volatilidad de la respuesta provocada de la al menos una neurona basándose en dicha una  
 de ambas comparaciones.

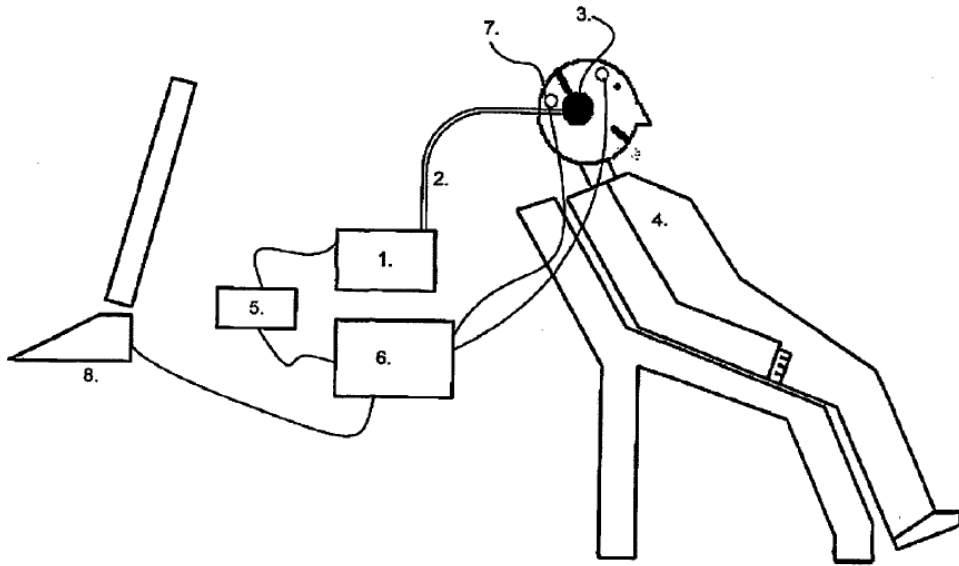
60          7. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 6, en el que dichas varianza y/o volatilidad celulares se determinan  
 sobre la base de la diferencia en la amplitud (42a-42h); y/o en el que dichas varianza y/o volatilidad celulares se  
 determinan sobre la base de la diferencia en la latencia (32a-32g).

65          8. El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 7, en el que el cálculo de dicho promedio se  
 basa en una subserie de dichas señales de respuesta cerebral provocada.

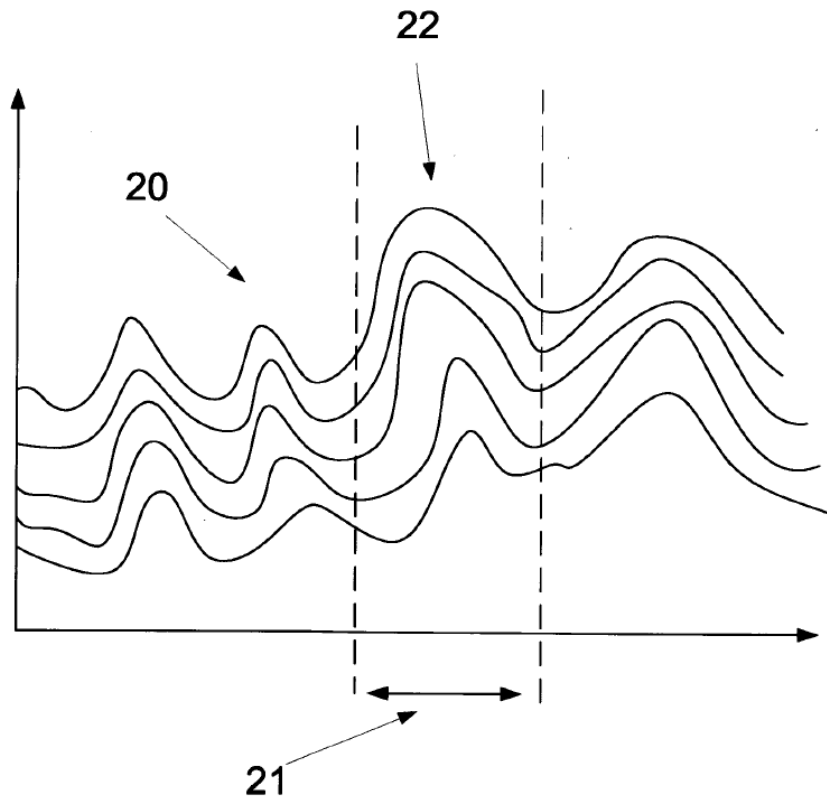
9. El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en el que dicho estímulo sonoro comprende

una primera cadena y al menos una segunda cadena consecutiva de pulsos sonoros modificados para provocar una primera señal de respuesta mediante dicha primera cadena de pulsos sonoros y para provocar una segunda señal de respuesta mediante dicha segunda cadena de pulsos sonoros modificados.

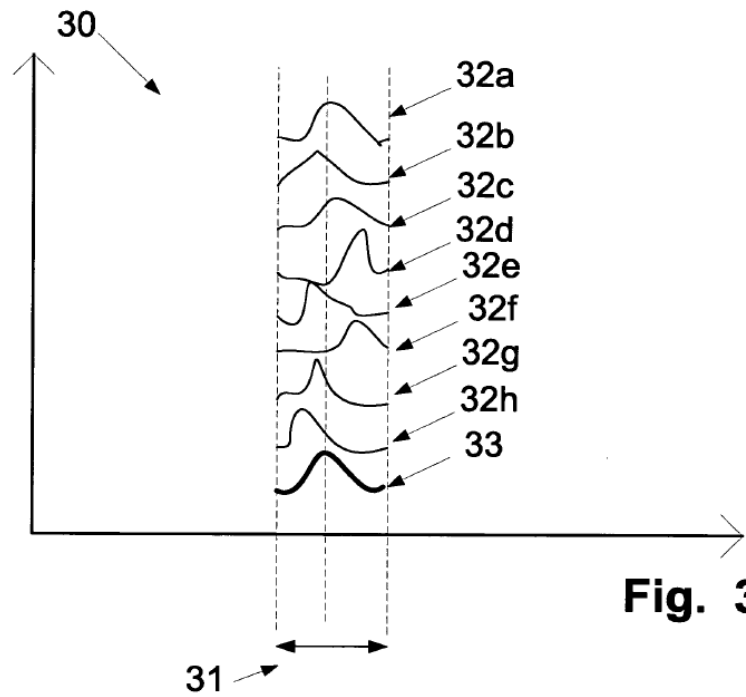
- 5 10. El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en el que dicha señal de respuesta cerebral provocada es una señal de respuesta troncoencefálica provocada; y/o en el que dichas varianzas y/o volatilidades celulares se utilizan para determinar un trastorno cerebral; y/o el efecto de una sustancia o un compuesto en el cerebro de un sujeto; y/o en donde se puede determinar una habituación a partir de una línea de tendencia basada en dichas varianzas y/o volatilidades.
- 10 11. Un programa para detectar un estado de respuesta cerebral de un sujeto, que cuando se ejecuta en el dispositivo de acuerdo con la reivindicación 6 lleva a cabo operaciones para:
- 15 presentar repetidamente (1100) a dicho sujeto un estímulo sonoro para provocar una respuesta cerebral;  
detectar (1200) una señal de respuesta cerebral provocada (20) en relación con cada uno de dichos estímulos sonoros, en donde dicha señal de respuesta cerebral provocada (20) es una señal electrofisiológica y dicha señal de respuesta cerebral provocada (20) comprende al menos un pico relacionado con una respuesta provocada de al menos una neurona;
- 20 determinar (1300) una ventana temporal, teniendo dicha ventana temporal una anchura temporal (21, 31, 41) que cubre, al menos parcialmente, uno de dichos al menos un pico (32a-32g, 42a-42h) en dicha señal de respuesta cerebral provocada;
- 25 calcular (1400) una señal de respuesta provocada promedio (33, 43) basándose en dichas señales de respuesta cerebral provocada a lo largo de dicha ventana temporal y comparar dichas señales de respuesta cerebral provocada a lo largo de dicha ventana temporal con dicha señal de respuesta provocada promedio, o calcular un valor promedio sobre la base de una de dichas señales de respuesta cerebral provocada a lo largo de dicha ventana temporal y comparar subpartes de dicha señal de respuesta cerebral provocada a lo largo de dicha ventana temporal con dicho valor medio; y
- 30 determinar (1500) una varianzas y/o una volatilidades de la respuesta provocada de la al menos una neurona basándose en una de las dos comparaciones.
12. El programa de ordenador de acuerdo con la reivindicación 11, que lleva a cabo cualquiera de las reivindicaciones de método 2 a 5.
- 35 13. Un medio de almacenamiento legible por ordenador que tiene el programa de ordenador de cualquiera de las reivindicaciones 11 o 12 almacenado en el mismo.



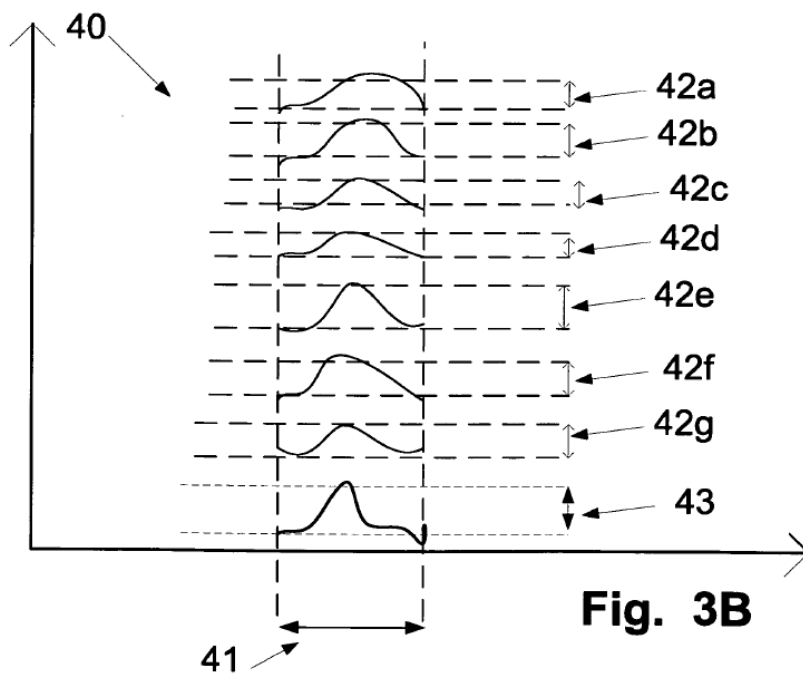
**Fig. 1**



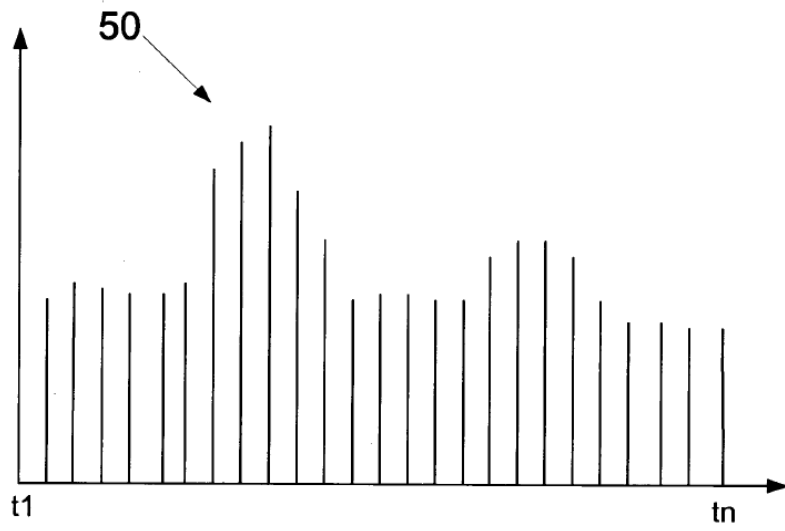
**Fig. 2**



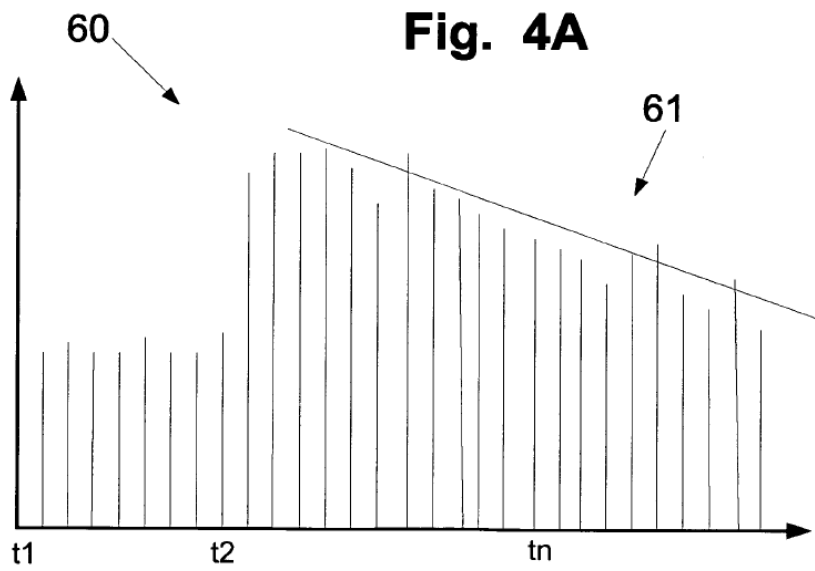
**Fig. 3A**



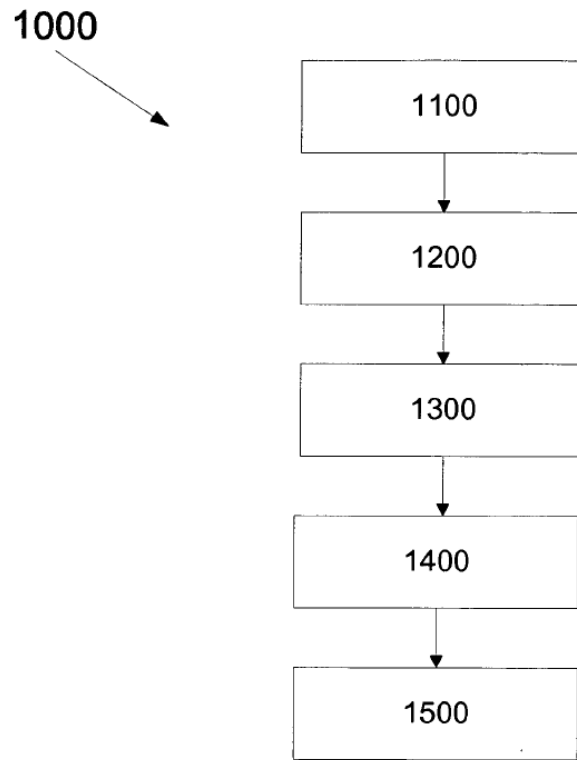
**Fig. 3B**



**Fig. 4A**

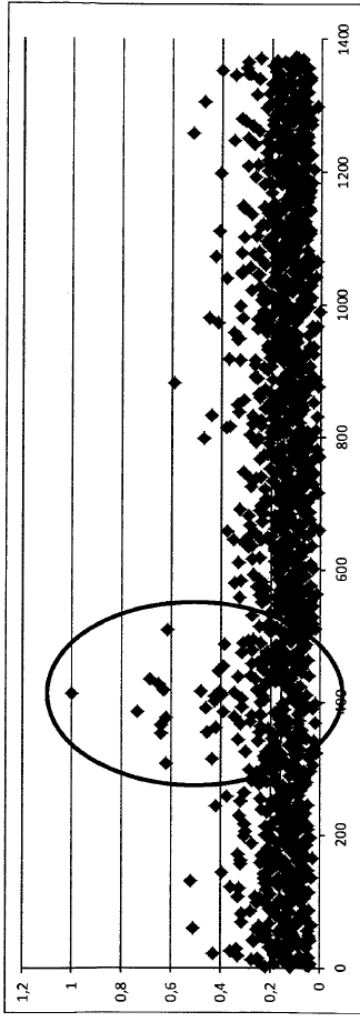


**Fig. 4B**



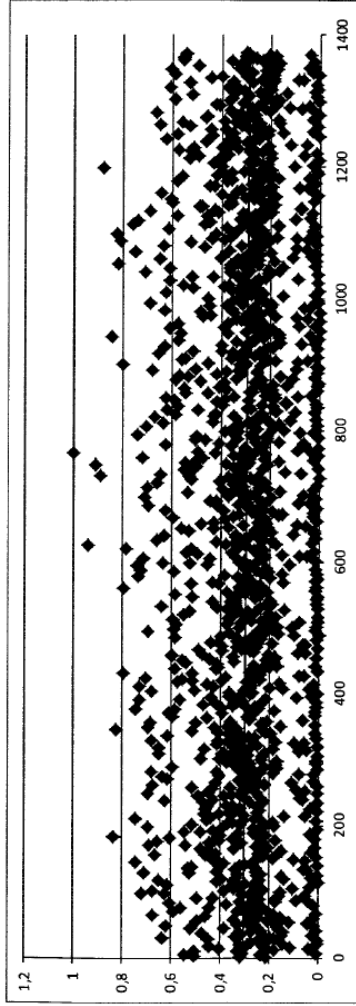
**Fig. 5**





70

Fig. 6A



80

Fig. 6B

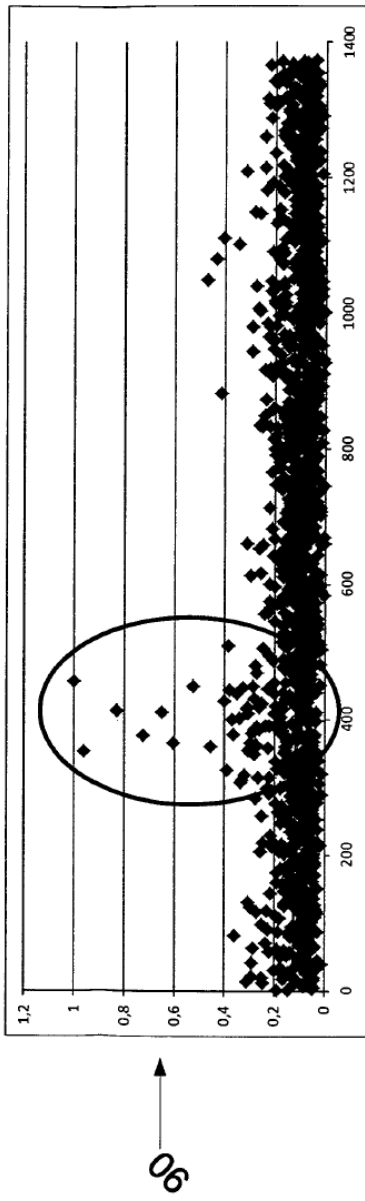


Fig. 7A

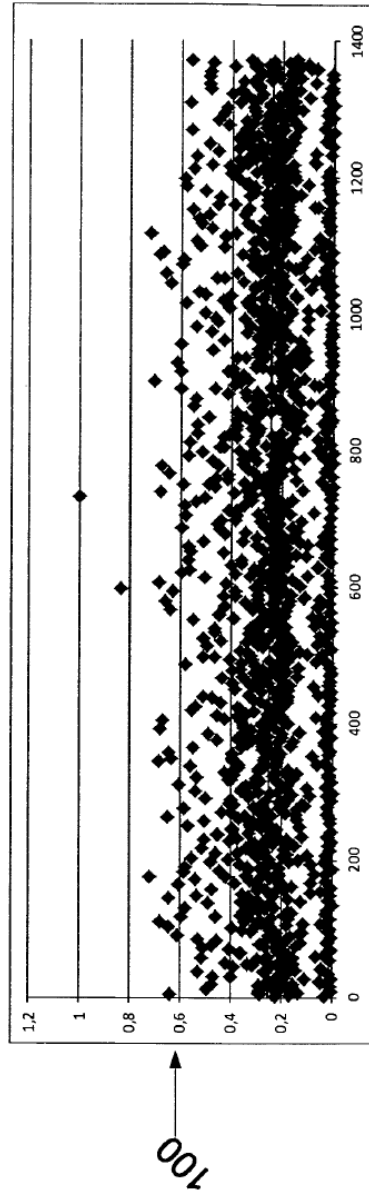


Fig. 7B

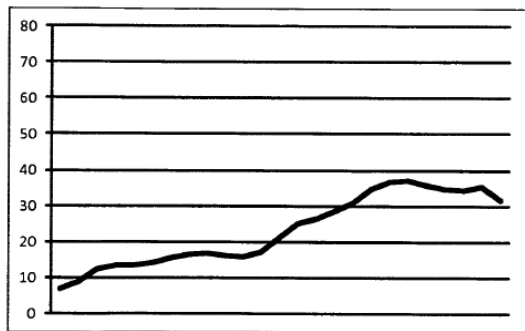
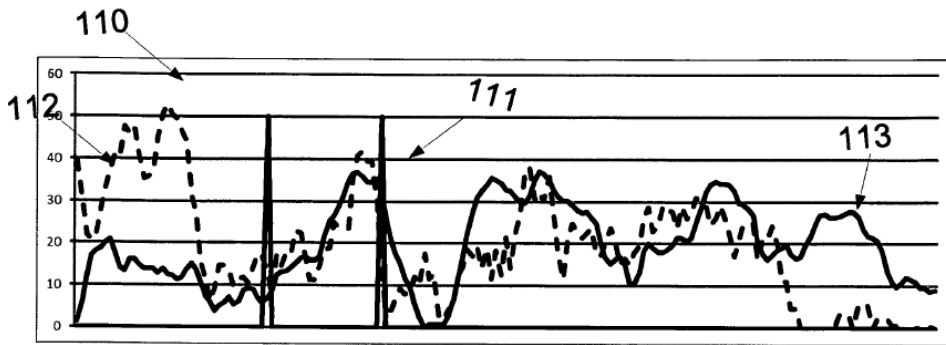


Fig. 8A

Fig. 8B

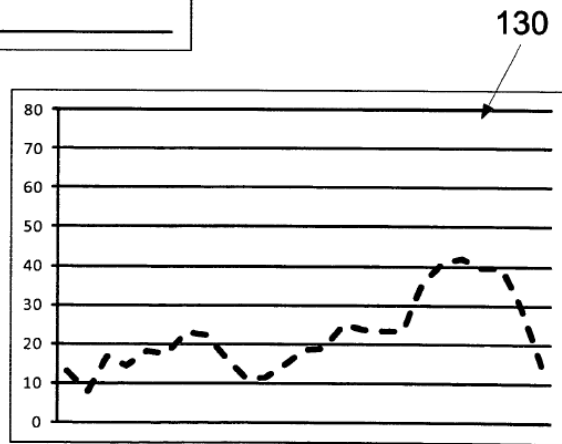


Fig. 8C

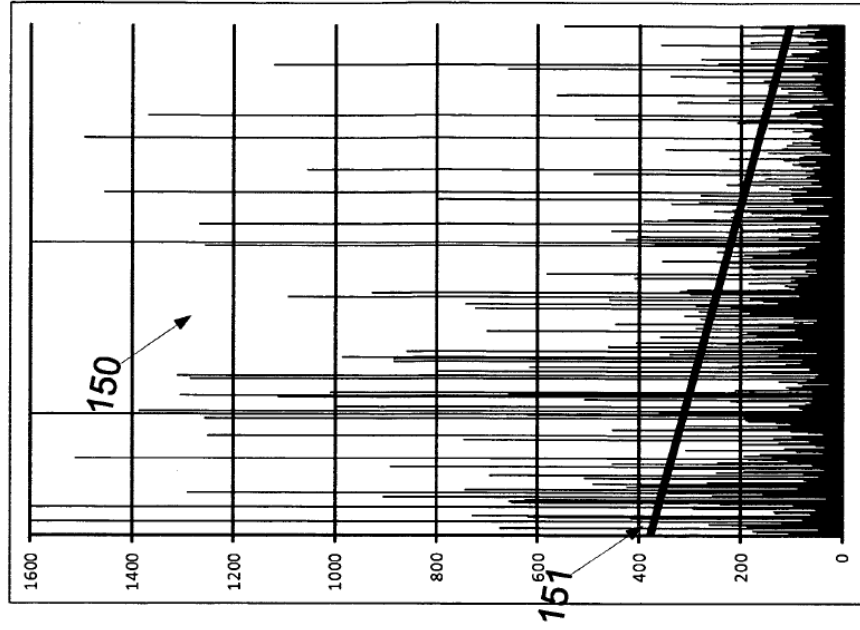


Fig. 9B

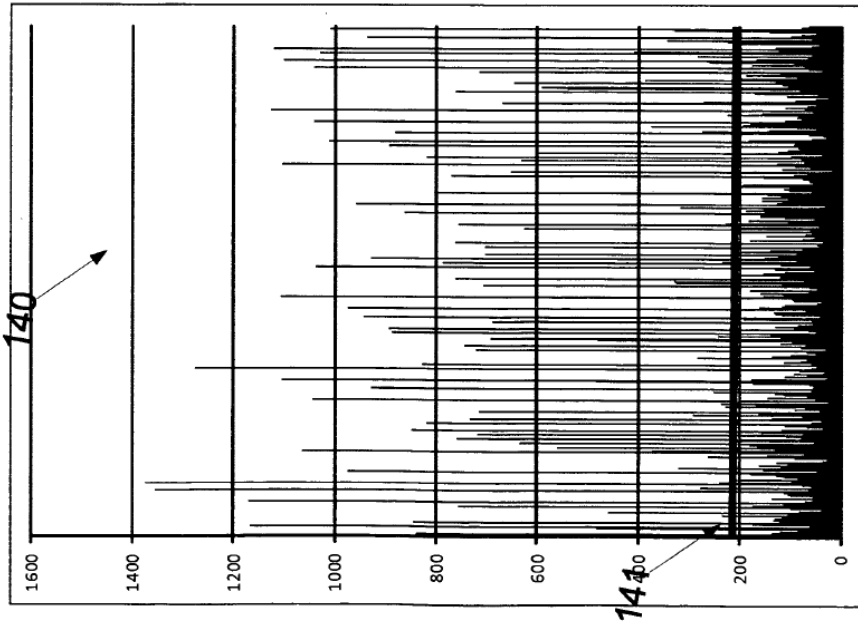


Fig. 9A