

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 639 644**

21 Número de solicitud: 201630575

51 Int. Cl.:

A61B 5/00 (2006.01)

A61B 5/16 (2006.01)

A61B 5/05 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN

B2

22 Fecha de presentación:

04.05.2016

43 Fecha de publicación de la solicitud:

27.10.2017

Fecha de concesión:

31.05.2018

45 Fecha de publicación de la concesión:

07.06.2018

73 Titular/es:

UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE MADRID (50.0%)

Ramiro de Maeztu 7

28040 Madrid (Madrid) ES y

UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA (50.0%)

72 Inventor/es:

**PISARCHIK, Alexander y
JAIMES REÁTEGUI, Rider**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

54 Título: **Procedimiento de estimación del ruido cerebral a través de imágenes ambiguas**

57 Resumen:

Procedimiento de estimación del ruido cerebral a través de imágenes ambiguas que comprende los siguientes pasos:

- mostrar una imagen ambigua a un sujeto;
- aplicar un cambio continuo durante un tiempo T al parámetro de control responsable del cambio en la percepción de dos interpretaciones de dicha imagen,
- registrar la actividad cerebral de dicho sujeto a través de una magneto-encefalografía;
- calcular mediante un análisis espectral el tiempo τ/T entre dos interpretaciones de la imagen;
- representar la curva τ/T respecto a T para obtener el valor N en el que la curva se satura.

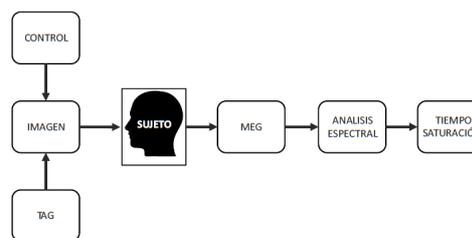


FIG. 1

ES 2 639 644 B2

DESCRIPCION

Procedimiento de estimación del ruido cerebral a través de imágenes ambiguas.

5 **SECTOR DE LA TÉCNICA**

La siguiente invención está relacionada con el campo del entendimiento del cerebro, más en particular con el entendimiento de los estados relacionados con el ruido cerebral.

ESTADO DE LA TÉCNICA

10 Los procesos y mecanismos biológicos subyacentes al cambio entre las diferentes percepciones visuales son objeto de la investigación moderna. Según los modelos más recientes, el origen biológico de los cambios de percepción se encontraría en el ruido cerebral que se genera debido a la aleatoriedad en la actividad espontánea de las células neuronales y que es inherente a la función cognitiva del cerebro.

15

El ruido cerebral juega un papel importante en el procesamiento de los estímulos para la toma de decisiones, permitiendo diferentes interpretaciones de una sola imagen. Ejemplos clásicos de imágenes ambiguas son el conejo/pato, el Jarrón de Rubin, el cubo de Necker y la esfera transparente rotada horizontalmente. La interpretación de imágenes ambiguas
20 tiene un carácter probabilístico, caracterizado por los tiempos de duración de cada apreciación de una imagen ambigua y la frecuencia de los cambios entre diferentes apreciaciones. El nivel de ruido cerebral es por lo tanto un indicador importante para determinar problemas cognitivos y diagnosticar algunas enfermedades mentales.

25 La solicitud de patente US2014107521 (A1) está relacionada con el uso de biomarcadores para predecir la existencia de enfermedades, tales como epilepsia o autismo, según la conectividad funcional del cerebro y su ruido de fondo. El procedimiento descrito en esta solicitud, sin embargo no permite la medición directa del ruido efectivo del cerebro.

30 **OBJETO DE LA INVENCION**

El objetivo principal de la presente invención es proponer un método de estimación de ruido inherente a la función cognitiva del cerebro a través de imágenes ambiguas que resuelva los problemas descritos anteriormente. Para ello, la invención comprende los pasos de: mostrar una imagen ambigua a un sujeto, aplicar un cambio continuo durante un tiempo T al
35 parámetro de control responsable del cambio en la percepción de dos interpretaciones de dicha imagen, registrar la actividad cerebral de dicho sujeto a través de una magneto-

encefalografía, calcular mediante un análisis espectral el tiempo τ entre dos interpretaciones de la imagen y representar la curva τ/T respecto a T para obtener el valor N en el que la curva se satura. En un ejemplo de puesta en práctica, la imagen ambigua es el cubo de Necker y el parámetro de control el contraste entre aristas de la cara frontal y la cara posterior. En otro ejemplo, la imagen ambigua es la esfera rotada horizontalmente y el parámetro de control es la diferencia de iluminación de los píxeles de las caras frontal y posterior.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

10 Con objeto de ayudar a una mejor comprensión de las características de la invención de acuerdo con un ejemplo preferente de realización práctica de la misma, se acompaña la siguiente descripción de un juego de dibujos en donde con carácter ilustrativo se ha representado lo siguiente:

La figura 1 es un diagrama de flujo del procedimiento de la invención.

15 La figura 2 es una representación de la técnica de aplicar etiquetas a imágenes ambiguas, como ejemplo, se usa el cubo de Necker.

La figura 3 es un espectro de frecuencias obtenido cuando el sujeto observa la imagen central de la figura 2.

20 La figura 4 es una gráfica de los cambios espectrales en la magneto-encefalografía de un sujeto durante la variación de contraste en la figura 2.

La figura 5 es una gráfica de la saturación N para tres sujetos distintos.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

25 El procedimiento de la invención permite medir el nivel de ruido presente en el cerebro e inherente a la función cognitiva. Para ello hace uso de imágenes ambiguas y el tiempo que tarda el cerebro en cambiar la interpretación de las mismas, medido gracias a un análisis espectral a través de magneto-encefalografías (MEG).

30 La percepción visual comienza con la conversión de paquetes de energía electromagnética en una señal que puede ser analizada por el cerebro. Esta conversión es llevada a cabo por las células fotorreceptoras del ojo, un conjunto de células especializadas que se localizan en la retina. El estímulo visual que recibe una persona activa las neuronas del cerebro. El cerebro interpreta los estímulos recibidos de acuerdo a los conocimientos previos y experiencia de esa persona. En caso de coexistir varias interpretaciones del mismo

estimulo, las neuronas responden de manera diferente. El cerebro necesita un tiempo determinado para poder discernir cada interpretación. No es posible que el cerebro interprete simultáneamente el mismo estímulo de diferentes maneras, así como no es posible que una neurona se encuentre simultáneamente en diferentes estados, por ejemplo, excitación y reposo.

El procedimiento de la invención se muestra en la figura 1. La actividad cerebral del sujeto se detecta a través de la magneto-encefalografía (MEG) y el análisis espectral de dicha encefalografía permite medir los tiempos de cambio en la interpretación de la imagen ambigua, que dependen de la velocidad del cambio del parámetro de control.

El procedimiento utiliza una imagen ambigua que puede ser interpretada por un sujeto de dos maneras distintas. Primero, se busca un parámetro de control responsable de la interpretación de la imagen y se aplica un cambio continuo a este parámetro para que el sujeto cambie su apreciación de dicha imagen. Simultáneamente, la actividad cerebral del sujeto es observada a través de la MEG.

En el caso del cubo de Necker mostrado en la figura 2, se usa como parámetro de control el contraste de las aristas interiores del cubo, responsable por la orientación de las caras. El contraste de tres aristas interiores en la imagen izquierda se hace disminuir de forma continua, mientras que el contraste de tres aristas interiores de la imagen derecha aumenta.

Cuando las aristas interiores del cubo tienen el mismo contraste (como en la imagen central de la figura 2), las posiciones de las orientaciones de las caras R y A pueden ser interpretadas por un sujeto de dos maneras diferente: la cara R puede ser vista por delante como en la imagen izquierda o la cara A puede ser vista por delante como la imagen derecha. Cuando el contraste de tres aristas interiores del cubo de lado izquierdo disminuye de manera continua, mientras que el contraste de tres aristas interiores del cubo del lado derecho aumenta simultáneamente, la imagen del cubo se trasforma desde el cubo del lado izquierdo al cubo del lado derecho. El sujeto que está observando esta transformación ve un cambio en la posición de las caras R y A en un momento del tiempo τ que depende de la velocidad del cambio del contraste y del ruido interno del cerebro.

Para poder detectar el cambio en la interpretación de la imagen a través de la MEG, se aplica una modulación aleatoria (ruido externo) a la iluminación de los pixeles de la imagen, (este paso se conoce como aplicación de etiquetas), con frecuencias distintas para cada parte de la imagen asociada con diferente apreciación y se miden los componentes

espectrales de las señales corticales registradas por la MEG en las frecuencias de las etiquetas correspondientes. El ruido dinámico utilizado distorsiona la imagen sólo mínimamente, se mantienen tanto las percepciones y su conmutación espontánea.

5 Cuando el parámetro de control cambia continuamente, el sujeto identifica un cambio en la imagen en un cierto momento del tiempo τ que depende de la velocidad del cambio del parámetro de control. Los mecanismos que subyacen a los cambios entre diferentes percepciones visuales se encuentran en el ruido, inherente a la actividad de las células neuronales del cerebro, que resulta a la activación espontánea al azar de neuronas individuales. Así, el cambio entre diferentes interpretaciones es un proceso estocástico,
10 donde cada interpretación particular tiene una cierta probabilidad que depende del ruido cerebral.

El tiempo de duración de cada interpretación de un estímulo depende del ruido cerebral de la persona. Cuanto más alto es el nivel del ruido, más cortos resultan los intervalos de duración de cada interpretación. Sin ruido no sería posible ningún cambio de decisión con
15 respecto al mismo estímulo. Además, los intervalos del tiempo de interpretación dependen del parámetro responsable de la interpretación de una imagen ambigua. Como se verá más adelante, en el cubo de Necker es el contraste de las aristas, en la esfera giratoria es la iluminación de los píxeles en las superficies.

El tiempo de respuesta de la actividad cerebral a los estímulos visuales (tiempo cognitivo)
20 detectados por la MEG es de aproximadamente 150-250 ms. Debido al efecto de ralentización de bifurcación cerca del punto crítico, cuando el parámetro de control (el contraste de las aristas en el caso del cubo de Necker) cambia en el tiempo, el cerebro no puede reaccionar instantáneamente y por lo tanto el sujeto tarda en su respuesta. La disminución de la velocidad (el aumento del tiempo del cambio del contraste T) nivela el
25 efecto de ralentización porque el parámetro del control no cambia mucho durante el tiempo necesario para que el sujeto tome una decisión, lo que a su vez resulta en una saturación de los tiempos normalizados de respuesta τ/T , tal y como muestra la figura 5. En este caso, el tiempo normalizado de cambio de la orientación del cubo de Necker N se determina solo por el ruido cerebral.

30 El análisis espectral de la MEG muestra los tiempos τ del cambio de los componentes espectrales en las frecuencias de las etiquetas (figura 4), asociados con el cambio de interpretación de la imagen. Los datos de la MEG se registran con diferentes tiempos T del cambio del parámetro de control y se representan gráficamente los tiempos normalizados

τ/T en función de la duración T del cambio del parámetro de control. Con el aumento de T , esta dependencia se satura en un valor N relacionado con el ruido del cerebro.

En una puesta en práctica particular en la que se usa el cubo de Necker, para poder medir a
 5 través de la MEG-el tiempo τ cuando se cambia rápidamente la razón entre las potencias de las componentes espectrales en las frecuencias de las etiquetas (figura 2), se utilizan dos etiquetas con igual valor de intensidad y frecuencias de aparición 15 y 10 Hercios, que se aplican a las caras frontal y trasera R y A respectivamente. Un análisis espectral de la MEG permite representar gráficamente en el tiempo los diferentes componentes espectrales de
 10 las señales emitidas por el cerebro, como muestra la figura 3.

Cuando el sujeto identifica el cambio en la imagen, el espectro del MEG muestra un cambio en los componentes espectrales en las frecuencias 15 y 10 Hercios, como se observa en la figura 4. En el momento en el que el sujeto cambia la percepción, se produce un salto en el
 15 valor de las componentes espectrales de cada etiqueta; una componente aumenta mientras que la otra disminuye. Este cambio ocurre en el tiempo τ que depende de la velocidad del cambio del contraste.

Los valores de τ para cada sujeto se obtienen a través de las MEGs registradas para
 20 diferentes tiempos T de cambio del contraste (figura 4). Seguidamente, para obtener N , se representan gráficamente los tiempos normalizados τ/T en función de T , como muestra la figura 5. Cuando el contraste cambia lentamente ($T > 20$ segundos), la razón τ/T casi no depende de T y es determinada solo por el ruido interno del cerebro. El valor de saturación N en la figura 5 está relacionado directamente con el ruido efectivo del cerebro. Es un
 25 parámetro relativo que influye a la decisión de la interpretación de la imagen de cada individuo determinado por los procesos estocásticos cognitivos en su cerebro. El valor normalizado τ/T no tiene dimensión y se pueden comparar los ruidos de diferentes sujetos comparando sus valores de N . Por ejemplo, el sujeto 1 tiene el ruido más alto que los sujetos 2 y 3, $N_1 > N_2 \approx N_3$. Esto puede significar que el sujeto 1 es más flexible en sus
 30 decisiones, pero no puede concentrarse como los sujetos 2 y 3.

En otro ejemplo de puesta en práctica de la invención se usa una esfera rotada horizontalmente a ambos lados. La esfera tiene los pixeles en ambos lados, frontal y posterior rotando horizontalmente en diferentes direcciones. Si se observa esta esfera
 35 durante un tiempo prolongado parece que la esfera cambia la dirección de rotación. La

diferencia entre iluminación de los píxeles de dos lados es en este caso el parámetro de control. Cuando aumenta la iluminación de los píxeles del lado frontal, simultáneamente disminuye la iluminación de los píxeles del lado posterior. Esto induce un cambio en la probabilidad en la dirección de rotación de la esfera. Las etiquetas de ruido externo se colocan de la misma manera que en el caso del cubo de Necker. Es decir, los píxeles en el lado frontal se marcan con un ruido de 15 Hz, mientras que los píxeles en el lado posterior se marcan con de 10 Hz. Los resultados son concordantes con la prueba realizada con el cubo de Necker.

10

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de estimación del ruido cerebral a través de imágenes ambiguas que comprende los siguientes pasos:
- 5 -mostrar una imagen ambigua a un sujeto;
-aplicar un cambio continuo durante un tiempo T al parámetro de control responsable del cambio en la percepción de dos interpretaciones de dicha imagen;
-registrar la actividad cerebral de dicho sujeto a través de una magneto-encefalografía;
-calcular mediante un análisis espectral el tiempo τ entre dos interpretaciones de la imagen;
- 10 -representar la curva τ/T respecto a T para obtener el valor N en el que la curva se satura.
2. Procedimiento según la reivindicación 1 donde la imagen ambigua es el cubo de Necker y el parámetro de control el contraste entre aristas de la cara frontal y la cara posterior.
- 15 3. Procedimiento según la reivindicación 1 donde la imagen ambigua es la esfera rotada horizontalmente y el parámetro de control es la diferencia de iluminación de los píxeles de las caras frontal y posterior.

20

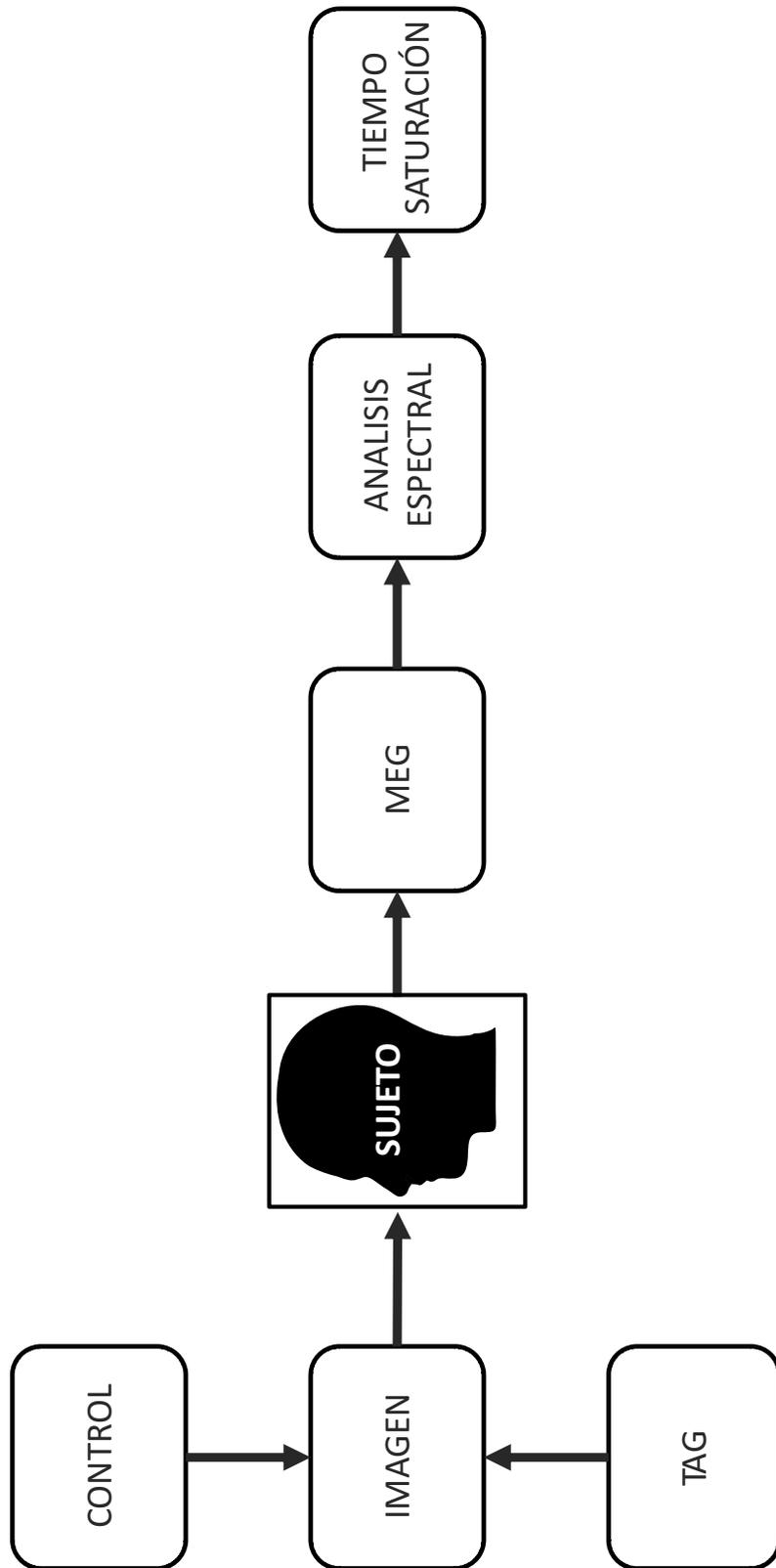


FIG. 1

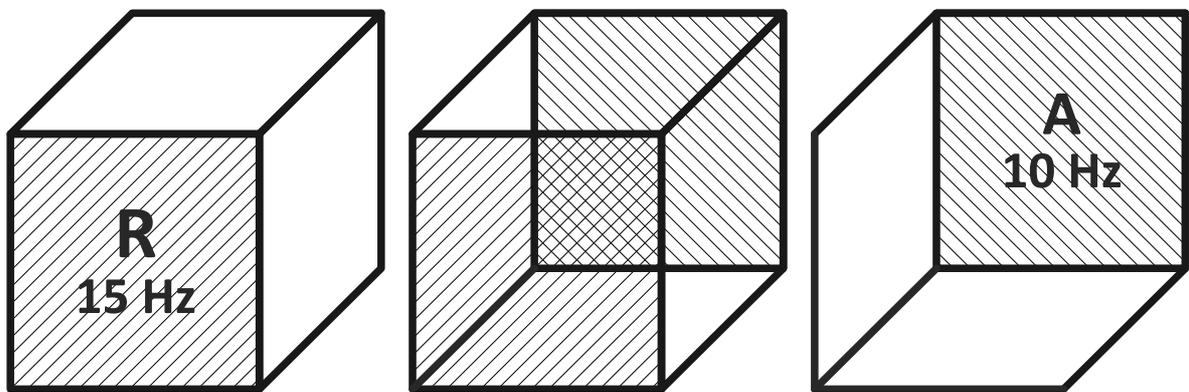


FIG. 2

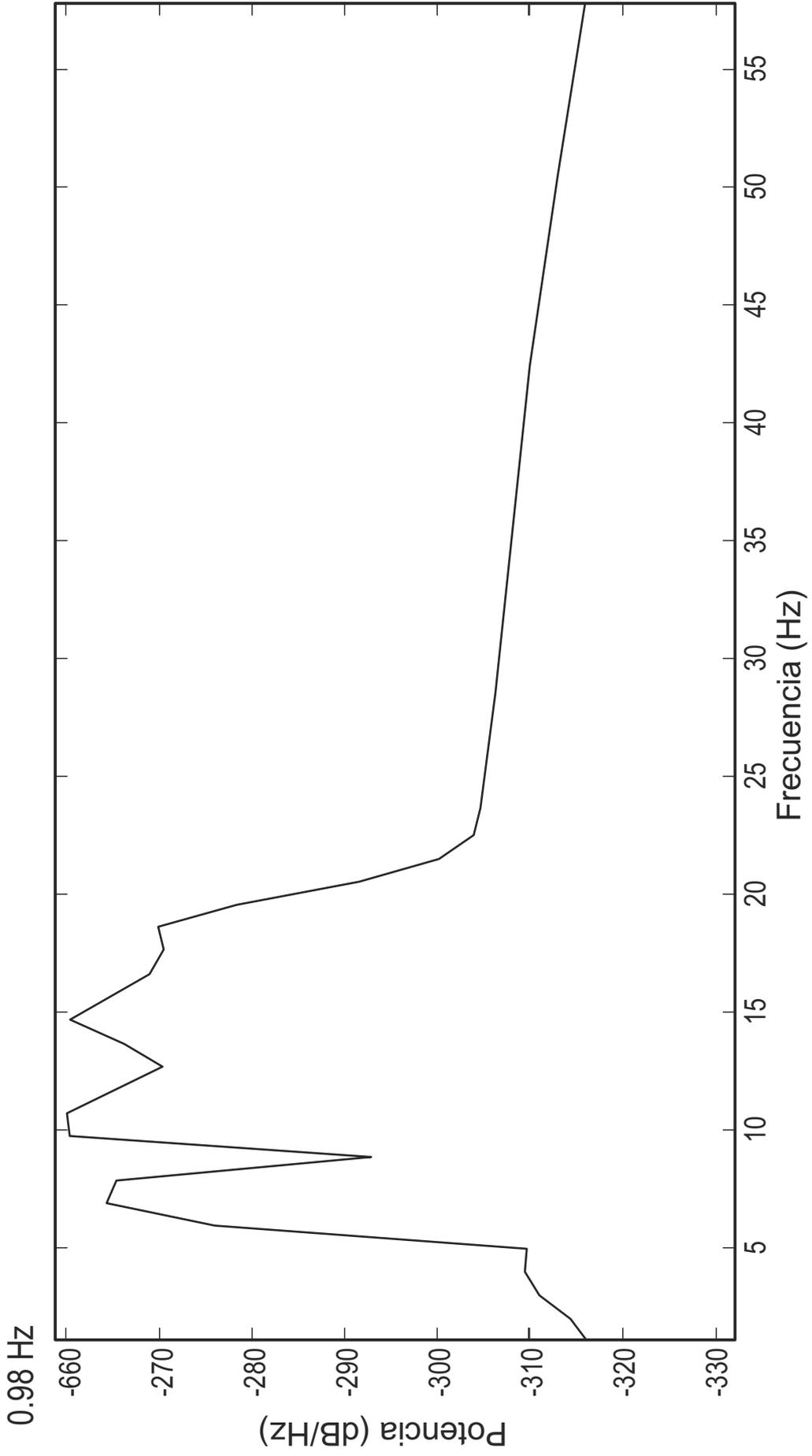


FIG. 3

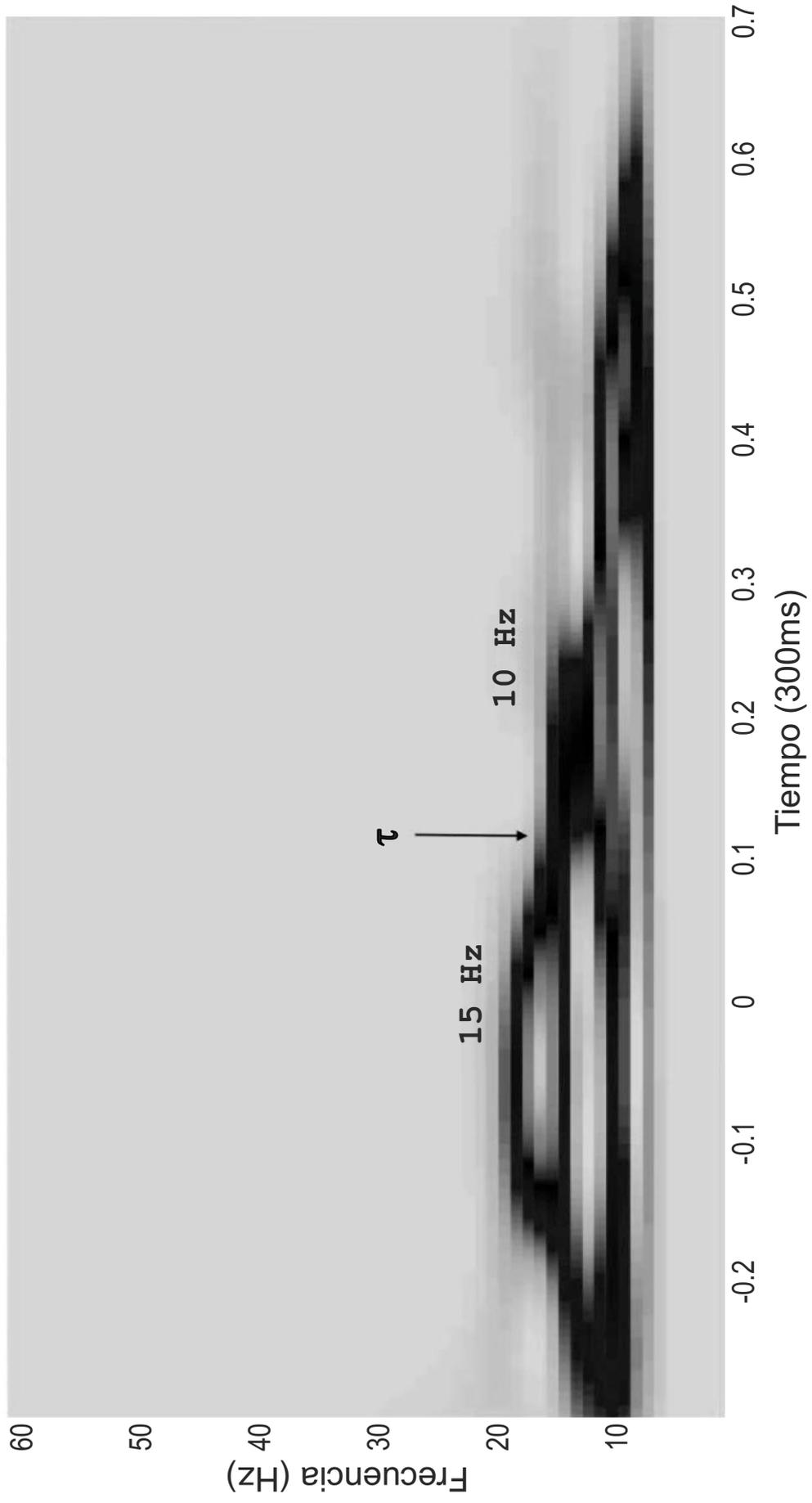


FIG. 4

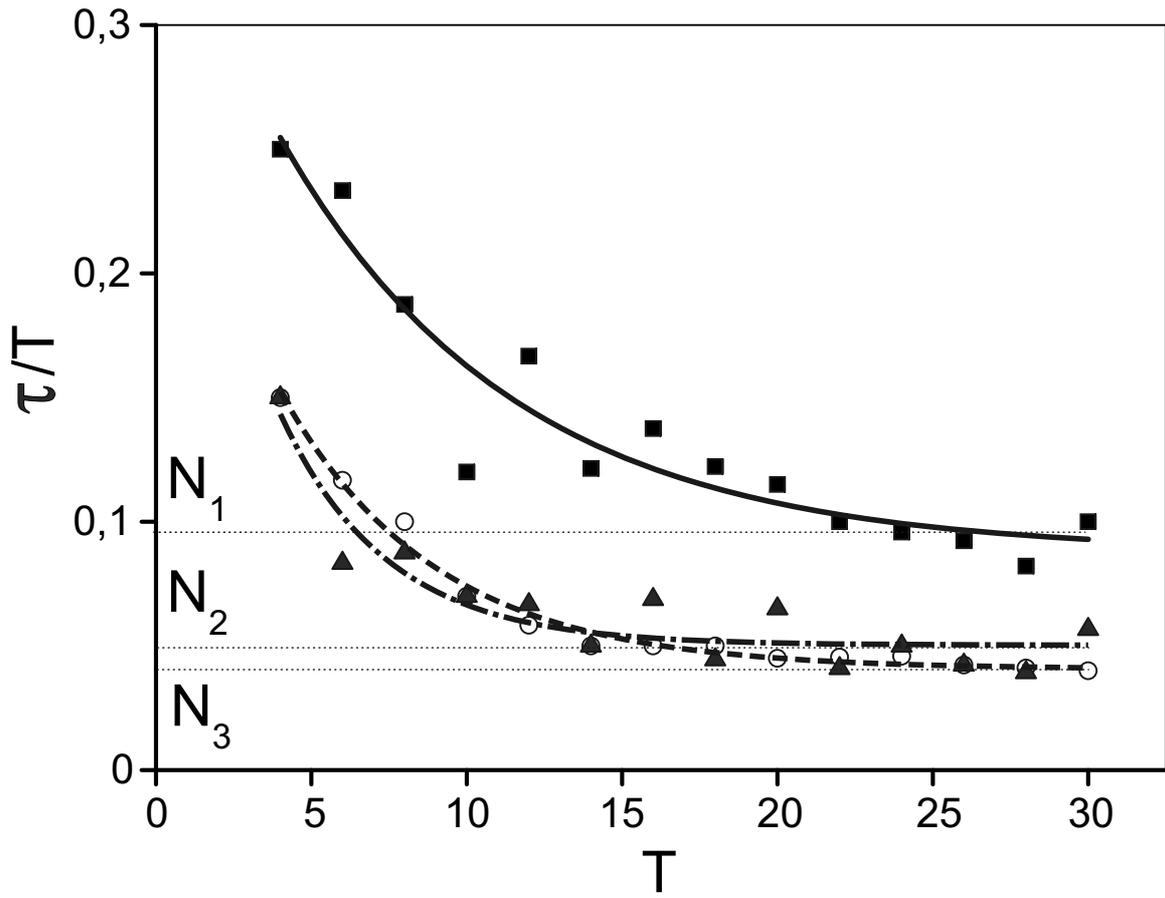


FIG. 5



- ②① N.º solicitud: 201630575
②② Fecha de presentación de la solicitud: 04.05.2016
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 2015021070 A1 (UNIVERSITY OF CALIFORNIA) 12/02/2015,	1-3
A	US 2009149769 A1 (PEHIGREW) 11/06/2009,	1-3
A	US 2014107521 A1 (GALAN) 17/04/2014,	1-3
A	B Masic et al. BRAIN NOISE IS TASK DEPENDENT AND REGION SPECIFIC. Journal of Neurophysiology, 11/2010, Vol. 104, N° 5, Páginas 2667-2676	1-3
A	WO 2014107795 A1 (INTERAXON) 17/07/2014,	2,3

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones n°:

Fecha de realización del informe
17.10.2017

Examinador
A. Cárdenas Villar

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61B5/00 (2006.01)

A61B5/16 (2006.01)

A61B5/05 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61B

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, DWPI, NPL, INSPEC, BIOSIS, MEDLINE

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 17.10.2017

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-3	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-3	SI
	Reivindicaciones	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 2015021070 A1 (UNIVERSITY OF CALIFORNIA)	12.02.2015
D02	US 2009149769 A1 (PEHIGREW)	11.06.2009
D03	US 2014107521 A1 (GALAN)	17.04.2014
D04	B Masic et al. BRAIN NOISE IS TASK DEPENDENT AND REGION SPECIFIC. Journal of Neurophysiology, Vol. 104, Nº 5, Páginas 2667-2676	11/2010
D05	WO 2014107795 A1 (INTERAXON)	17.07.2014

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

Los documentos citados describen diferentes aspectos relacionados con el objeto de la reivindicación independiente R.1. En el documento D01 se reivindica un sistema de MEG en donde la unidad de proceso realiza procedimientos de estimación de la matriz de covarianza del ruido cerebral (párrafo 11, reivindicación 15).

El documento D02 describe un método y un aparato para intentar establecer la existencia de desórdenes psiquiátricos o la predisposición a sufrirlos y que expone al paciente a determinados estímulos ambiguos en movimiento (párrafos 15, 20, 21, 28, 38, 39,42) pero que no realiza el cálculo del ruido cerebral.

El documento D03 (conocido y citado por el solicitante) relativo a un procedimiento para la predicción de desórdenes neurológicos no permite la medición del ruido cerebral.

En el documento D04 se describe un experimento que muestra que el ruido cerebral es dependiente de la tarea y de la región cerebral implicada y en donde un grupo variado de sujetos realiza la tarea del reconocimiento de caras y caras invertidas.

Por último, el documento D05 es solo un ejemplo de sistemas en donde se utilizan como estímulos imágenes ambiguas como el cubo de Necker o la vasija de Rubin (párrafo 132).

Aunque en estos documentos se describen algunos aspectos relacionados con el contenido de R.1, en ninguno de ellos se encuentran las etapas del procedimiento reivindicado de estimación del ruido cerebral basado en la estimulación con imágenes ambiguas y, por consiguiente, dicha reivindicación R.1 presenta novedad y actividad inventiva según lo especificado en los artículos 6 y 8 de la Ley de Patentes.