

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 751 601**

51 Int. Cl.:

**A61N 1/08** (2006.01)

**A61B 5/00** (2006.01)

**A61B 5/12** (2006.01)

**A61N 1/36** (2006.01)

**A61B 5/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.02.2015 PCT/US2015/015114**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.08.2015 WO15123161**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.02.2015 E 15749404 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2019 EP 3104931**

54 Título: **Determinación de amplitud de potencial de acción neuronal en base a geometría diferencial multi dimensional**

30 Prioridad:

**11.02.2014 US 201461938312 P**

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

**01.04.2020**

73 Titular/es:

**MED-EL ELEKTROMEDIZINISCHE GERAETE  
GMBH (100.0%)  
Fuerstenweg 77  
Innsbruck 6020, AT**

72 Inventor/es:

**SCHWARZ, KONRAD;  
SPITZER, PHILIPP y  
STRAHL, STEFAN**

74 Agente/Representante:

**CONTRERAS PÉREZ, Yahel**

ES 2 751 601 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**

Determinación de amplitud de potencial de acción neuronal en base a geometría diferencial multi dimensional

5

**CAMPO TÉCNICO**

La presente invención se refiere a detectar señales de potencial de acción neuronal a partir de una respuesta de un tejido a señales de estimulación eléctrica, especialmente para sistemas de implante auditivo, tales como sistemas de implante coclear.

10

**TÉCNICA ANTERIOR**

La mayoría de los sonidos se transmiten en un oído normal según se muestra en la Figura 1 a través del oído externo 101 hacia la membrana timpánica (tímpano) 102, que mueve los huesos del oído medio 103 (martillo, yunque y estribo) que hacen vibrar las aberturas de la ventana ovalada y la ventana redonda de la cóclea 104. La cóclea 104 es un conducto largo y estrecho enrollado en espiral alrededor de su eje en aproximadamente dos vueltas y media. Incluye un canal superior conocido como rampa vestibular (scala vestibuli) y un canal inferior conocido como rampa timpánica (scala tympani), que están conectados por el conducto coclear. La cóclea 104 forma un cono en espiral vertical con un centro denominado modiolos en el que residen las células ganglionares en espiral del nervio acústico 113. En respuesta a sonidos recibidos transmitidos por el oído medio 103, la cóclea 104 llena de líquido funciona como un transductor para generar pulsos eléctricos que se transmiten al nervio coclear 113, y finalmente al cerebro.

15

20

La audición se ve afectada cuando hay problemas en la capacidad de transducir sonidos externos a potenciales de acción significativos a lo largo del sustrato neural de la cóclea 104. Para mejorar la audición deteriorada, se han desarrollado prótesis auditivas. Por ejemplo, cuando el deterioro está asociado con la cóclea 104, un implante coclear con un electrodo de estimulación implantado puede estimular eléctricamente el tejido nervioso auditivo con pequeñas corrientes suministradas por múltiples contactos de electrodo distribuidos a lo largo del electrodo. Estos electrodos también se pueden usar para detectar señales de respuesta del tejido neural, es decir, funcionan como electrodos de medición.

25

30

En algunos casos, el deterioro de audición puede ser abordado con un implante coclear (CI – cochlear implant), un implante de tronco encefálico, mesencéfalo o cortical que estimula eléctricamente el tejido nervioso auditivo con pequeñas corrientes suministradas por múltiples contactos de electrodo distribuidos a lo largo de un electrodo de implante. Para los implantes cocleares, la matriz de electrodos es insertada en la cóclea. Para los implantes de tronco encefálico, mesencéfalo y cortical, la matriz de electrodos se encuentra en el tronco encefálico auditivo, mesencéfalo o córtex, respectivamente.

35

La figura 1 muestra algunos componentes de un sistema de implante coclear típico en el que un micrófono externo proporciona una entrada de señal de audio a un procesador de señal externo 111 que implementa uno de entre diversos esquemas de procesamiento de señales conocidos. Por ejemplo, enfoques de procesamiento de señales que son bien conocidos en el campo de los implantes cocleares incluyen el procesamiento de señales digitales de muestreo intercalado continuo (CIS: continuous interleaved sampling), procesamiento de señales digitales de secuencias de muestreo específicas de canal (CSSS: channel specific sampling sequences) (según se describe en la Patente de EE. UU. No. 6,348,070), procesamiento de señales digitales de pico espectral (SPEAK: spectral peak), procesamiento de estructura fina (FSP: fine structure processing) y procesamiento de señales analógicas comprimidas (CA: compressed analog).

40

45

La señal procesada es convertida por el procesador de señales externo 111 en un formato de datos digitales, tal como una secuencia de tramas de datos, para su transmisión por parte de una bobina externa 107 a un procesador estimulador de recepción 108. Además de extraer información de audio, el procesador receptor en el procesador estimulador 108 puede realizar un procesamiento de señales adicional tal como corrección de errores, formación de pulsos, etc., y produce un patrón de estimulación (basado en la información de audio extraída) que es enviada a través del cable de electrodo 109 a una matriz de electrodos implantada 110. Normalmente, la matriz de electrodos 110 incluye múltiples contactos de estimulación 112 en su superficie que proporcionan una estimulación eléctrica selectiva de la cóclea 104.

50

55

Para recopilar información sobre la interfaz electrodo - nervio, una medición objetiva de uso común se basa en la medición de potenciales de acción neural (NAPs: neural action potentials) tal como el potencial de acción compuesto evocado eléctricamente (eCAP: electrically-evoked Compound Action Potential), según lo descrito por Gantz et al., Intraoperative Measures of Electrically Evoked Auditory Nerve Compound Action Potentials, American Journal of Otology 15 (2):137-144 (1994). En este enfoque, el electrodo de registro se coloca generalmente en la rampa timpánica (scala tympani) del oído interno. La respuesta general del nervio auditivo a un estímulo eléctrico se mide normalmente muy cerca de la posición de la excitación nerviosa. Esta respuesta neural es causada por la superposición de respuestas neurales individuales en el exterior de las membranas nerviosas auditivas.

60

La figura 2 muestra un ejemplo de medición de la amplitud de potencial de acción compuesto evocado eléctricamente basándose únicamente en el tiempo desde la estimulación para un registro de señal de respuesta única. La señal de respuesta se caracteriza por la amplitud entre el voltaje mínimo (este pico se denomina normalmente N1) y el voltaje máximo (pico denominado normalmente P2), los denominados extremos locales. Estos extremos, entre otros, representan los puntos de referencia fisiológicos más destacados de la señal de potencial de acción compuesto evocado eléctricamente. La amplitud del potencial de acción compuesto evocado eléctricamente en la posición de medición se encuentra en la mayoría de los casos entre aproximadamente 10  $\mu$ V y 1800  $\mu$ V. Un paradigma de registro del potencial de acción compuesto evocado eléctricamente es la denominada "función de crecimiento de amplitud", según lo describen Brown et al., Electrically Evoked Whole Nerve Action Potentials In Ineraid Cochlear Implant Users: Responses To Different Stimulating Electrode Configurations And Comparison To Psychophysical Responses, Journal of Speech and Hearing Research, vol. 39:453-467 (junio de 1996). Esta función es la relación entre la amplitud del pulso de estimulación y el voltaje de pico a pico del potencial de acción compuesto evocado eléctricamente.

En el pasado, se utilizaron algoritmos relativamente simples para determinar las latencias de los extremos que representan puntos de referencia fisiológicos; por ejemplo, N1 o P2 a partir de registros individuales, que a menudo producían valores fisiológicamente no razonables que requerían una corrección manual de las latencias determinadas. Los procedimientos actuales del estado de la técnica se basan en registros de pulsos individuales que utilizan solo el tiempo transcurrido desde la estimulación como factor básico para ajustar unas funciones que proporcionan los mínimos y máximos de la señal registrada. Secuencias estándar tales como funciones de crecimiento de amplitud (AGF: amplitude growth functions), funciones de recuperación (RF: recovery functions) y funciones de extensión de excitación (SoE: spread of excitation functions) se ven especialmente afectadas por la falta de propiedades fisiológicas dentro del modelo, que muestran una alta variación en las latencias de los extremos o no detectan los extremos para mediciones individuales debido a artefactos de señal. Los artefactos, según se entiende en este contexto, son componentes de señal en el registro que no surgen de efectos fisiológicos que no se pueden reducir promediando múltiples registros.

Se utilizan algoritmos sofisticados para reducir la influencia de los artefactos de señal de diversas fuentes; por ejemplo, estimulación alterna (Eisen MD, Franck KH: "Electrically Evoked Compound Action Potential Amplitude Growth Functions and HiResolution Programming Levels in Pediatric CII Implant Subjects." Ear & Hearing 2004, 25(6):528-538); sonda enmascaradora (Brown C, p Abbas, Gantz B: "Electrically evoked whole-nerve action potentials: data from human cochlear implant users." The Journal of the Acoustical Society of America 1990, 88(3):1385-1391; Miller CA, Abbas PJ, Brown CJ: An improved method of reducing stimulus artifact in the electrically evoked whole-nerve potential. Ear & Hearing 2000, 21(4) 280-290), estimulación trifásica (Zimmerling M: "Messung des elektrisch evozierten Summenaktionspotentials des Hörnervs bei Patienten mit einem Cochlea-Implantat." In PhD thesis Universität Innsbruck, Institut für Angewandte Physik; 1999; Schoesser H, Zierhofer C, Hochmair ES. Measuring electrically evoked compound action potentials using triphasic pulses for the reduction of the residual stimulation artifact. In: Conference on implantable auditory prostheses; 2001), plantilla escalada (Miller CA, Abbas PJ, Rubinstein JT, Robinson B, Matsuoka A, Woodworth G: Electrically evoked compound action potentials of guinea pig and cat: responses to monopolar, monophasic stimulation. Hearing Research 1998, 119(1-2):142-154), o plantilla de amplitud (Brown, C. J.; Hughes, M. L.; Luk, B.; Abbas, p. J.; Wolaver, A. and Gervais, J. "The relationship between EAP and EABR thresholds and levels used to program the nucleus 24 speech processor: data from adults." Ear Hear, 21(2), pages 151-163, 2000).

Incluso después de la aplicación de diversos procedimientos de reducción de artefactos, la determinación de extremos del estado de la técnica no es muy robusta (consistente para toda la secuencia). La alta tasa de fallos y la imprecisión debida a extremos (y, en consecuencia, amplitudes de potencial de acción compuesto evocado eléctricamente) detectados de forma imprecisa resultan en el uso de otros enfoques para determinar factores básicos que son de interés para el ajuste del implante, tal como el umbral de potencial de acción compuesto evocado eléctricamente (SmartNRI utilizado por Advanced Bionics; Arnold, L. y Boyle, p. "SmartNRI: algorithm and mathematical basis." Proceedings of 8th EFAS Congress/10th Congress of the German Society of Audiology, 2007; (AutoNRT™ como lo utiliza Cochlear Ltd.; Botros, A.; van Dijk, B. & Killian, M. "AutoNRT™: An automated system that measures eCAP thresholds with the Nucleus(R) Freedom(tm) cochlear implant via machine intelligence" Artificial Intelligence in Medicine, 2007, 40, 15-28). US 2012/0109006 A1 describe una prótesis auditiva híbrida que proporciona estimulación eléctrica y estimulación acústica. Se pueden calcular una ganancia nominal y una potencia de salida máxima para diferentes canales de audio a partir del valor de una sensibilidad auditiva residual usando reglas prescriptivas que pueden ser aproximadas por medio de fórmulas polinómicas. En "M. Dressler, Art of surface interpolation, December 2, 2009, pages 1 to 80", se presentan conceptos fundamentales de geometría diferencial computacional con respecto a procedimientos para calcular interpolaciones o aproximaciones en base a una curvatura mínima.

A pesar del bajo rendimiento de las funciones de ajuste basadas sólo en el tiempo desde el estímulo para determinar correctamente la amplitud de la señal de respuesta, todavía son utilizadas filtrando la señal registrada básica y sustrayendo un artefacto perturbador. Los procedimientos de evaluación estándar se ven muy afectados por los

valores de amplitud muy variables resultantes y, por lo tanto, deben ser evaluados manualmente o, de lo contrario, se pueden usar procedimientos especializados para determinar valores subsiguientes.

RESUMEN

5 Formas de realización de la presente invención según se definen en las reivindicaciones están orientadas a disposiciones para determinar una característica fisiológica de la vía auditiva (total o parcialmente tal como el oído interno). Se suministran pulsos de estimulación eléctrica al tejido neural de la vía auditiva (ya sea como un todo o partes seleccionadas) y se desarrollan correspondientes señales de respuesta del tejido midiendo en el tiempo la respuesta del tejido neural del oído interno a cada pulso de estimulación eléctrica, con cada señal de respuesta del  
10 tejido formando una curva de respuesta. Se ajusta un polinomio multi dimensional sobre las señales de respuesta del tejido, y se definen puntos de partida de cálculo para una señal de respuesta del tejido seleccionada. A partir de los puntos de partida de cálculo, se calcula una línea de curvatura principal mínima del polinomio multi dimensional sobre la pluralidad de señales de respuesta del tejido que se cruzan con los puntos de partida de cálculo para determinar una característica fisiológica del oído interno.

15 La característica fisiológica puede incluir una función de crecimiento de la amplitud en la que el polinomio multi dimensional incluye una dimensión de tiempo post estímulo y una dimensión de intensidad del estímulo. La característica fisiológica puede incluir una función de recuperación del tejido en la que el polinomio multi dimensional incluye una dimensión de tiempo post estímulo y una dimensión de intervalo de pulsos entre estímulos. La  
20 característica fisiológica puede incluir una función de extensión de excitación en la que el polinomio multi dimensional incluye una dimensión de distancia espacial y una dimensión de intervalo de pulsos entre estímulos. En formas de realización específicas, la característica multi dimensional puede incluir funciones en las que el polinomio multi dimensional incluye diferentes electrodos de estimulación, diferentes electrodos de registro, diferentes espacios entre fases, diversas formas de pulso (por ejemplo, bifásico, trifásico, etc.), diferentes duraciones de fase, diversas  
25 longitudes de trenes de pulsos (con o sin modulación de amplitud), mediciones de diferentes sesiones de registro a lo largo del tiempo y/o diversos paradigmas de enmascarador/sonda con o sin ratios de cambio de amplitudes de enmascarador/sonda. Una persona experta puede ampliar esta lista a otros parámetros que resultan en un cambio continuo de la respuesta fisiológica.

30 La línea de curvatura principal mínima se puede calcular de forma iterativa. Algunas formas de realización también pueden generar la proximidad del ajuste multi dimensional en función del portador de las mediciones. El polinomio multi dimensional puede tener un grado fijo o puede ser un polinomio de grado variable. Las señales de respuesta del tejido pueden incluir específicamente señales de potencial de acción compuesto evocado eléctricamente (eCAP).

35 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 muestra las estructuras anatómicas de un oído humano que tiene un sistema de implante coclear.

La figura 2 muestra un ejemplo de medición de la amplitud de potencial de acción compuesto evocado eléctricamente basada únicamente en el tiempo desde la estimulación para un registro de señal de respuesta única.

40 La figura 3 muestra un ejemplo de uso de registros de señal de respuesta múltiple para medir la amplitud de potencial de acción compuesto evocado eléctricamente en función del tiempo desde el estímulo y la intensidad de la estimulación.

45 La figura 4 muestra diversos componentes en un sistema para medir señales de potencial de acción neural (NAP: neural action potential) de un tejido en respuesta a señales de estimulación eléctrica de acuerdo con una forma de realización específica de la presente invención.

La figura 5 muestra las etapas funcionales de un procedimiento para medir señales de potencial de acción neural  
50 (NAP) de un tejido en respuesta a señales de estimulación eléctrica de acuerdo con una forma de realización específica de la presente invención.

La figura 6 muestra un ejemplo de determinación de extremos locales usando una curvatura principal de acuerdo con una forma de realización de la presente invención.

55

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Formas de realización de la presente invención se basan en un ajuste de un polinomio multi dimensional sobre múltiples señales de respuesta del tejido de medición. Por ejemplo, además del tiempo después de la administración del pulso de estimulación eléctrica, la función de ajuste del polinomio multi dimensional también puede reflejar una  
60 intensidad de estimulación (función de crecimiento de amplitud, AGF: amplitude growth function) y/o una diferencia de tiempo de un pulso de enmascaramiento (funciones de recuperación, RF: recovery functions). La figura 3 muestra un ejemplo de uso de registros de señal de respuesta múltiple para medir la amplitud de potencial de acción compuesto evocado eléctricamente en función del tiempo desde el estímulo y de la intensidad de la estimulación. Se puede ver

que la amplitud del potencial de acción compuesto evocado eléctricamente aumenta con la intensidad del estímulo. En algunas formas de realización específicas, se pueden incorporar otros factores adicionales en la función de ajuste (por ejemplo, pares de electrodos de registro) agregando y/o reemplazando una dimensión correspondiente. Basado en dicha función de ajuste multi dimensional, el análisis de la curvatura principal resultante produce una determinación robusta de los puntos de referencia fisiológicos de la señal tales como los extremos y, por lo tanto, los potenciales de acción neuronales que están presentes dentro de las secuencias de señales de respuesta del tejido.

La figura 4 muestra diversos componentes en un sistema para medir señales de potencial de acción neural y la figura 5 muestra las etapas funcionales en un procedimiento de medición de señales de potencial de acción neural del tejido en respuesta a señales de estimulación eléctrica de acuerdo con formas de realización de la presente invención. Un módulo de estimulación de tejido 401 genera pulsos de estimulación eléctrica que un módulo de interfaz de control 403 envía a un implante coclear 404, que suministra los pulsos de estimulación (por ejemplo, pulsos de estimulación bifásica o trifásica) al tejido neural en la vía auditiva (en su totalidad o en una parte seleccionada tal como el oído interno, etapa 501. En formas de realización específicas, la intensidad de los pulsos de estimulación eléctrica puede ser variada, por ejemplo, puede aumentarse o disminuirse para cada medición, y de manera similar el tiempo entre cada pulso de estimulación eléctrica puede ser algún intervalo establecido predefinido o puede variar para cada medición. En respuesta a los pulsos de estimulación suministrados, se desarrollan correspondientes señales de respuesta del tejido midiendo la respuesta a lo largo del tiempo del tejido neural de la vía auditiva a cada pulso de estimulación eléctrica, etapa 502. Esto es realizado por electrodos sensores (por ejemplo, contactos de electrodos de implante coclear) adyacentes al tejido neural. Cada señal de respuesta del tejido que forma una curva de respuesta que incluye al menos un máximo local y al menos un mínimo local (ver figura 2) es seleccionada. Éstas son detectadas y pueden ser promediadas y entregadas a través del módulo de interfaz de control 403 a un módulo de cálculo de respuesta 402.

El módulo de cálculo de respuesta 402 ajusta un polinomio multi dimensional sobre las señales de respuesta del tejido, etapa 503, y define puntos de partida de cálculo para los puntos de referencia fisiológicos - para extremos, se basan en un máximo local y un mínimo local para una señal de respuesta de tejido seleccionada, etapa 504. En un conjunto dado de señales de respuesta de múltiples tejidos puede haber algunos registros individuales que no tienen puntos de referencia fisiológicos bien definidos, tales como máximos y/o mínimos locales. Claramente, dichas señales no son adecuadas para ser seleccionadas para su uso como puntos de partida de cálculo, y en formas de realización específicas, dichas señales atípicas pueden o no incluirse en los cálculos subsiguientes. Se puede seleccionar una señal de respuesta del tejido determinada con el punto de referencia más destacado, por ejemplo, el mínimo más bajo y/o el máximo más alto como base para los puntos de partida de cálculo. O se puede seleccionar una señal de respuesta del tejido determinada con la mayor diferencia entre el mínimo N1 y el máximo P2. O señales de respuesta del tejido con el pulso de estimulación más fuerte (por ejemplo, para la función de crecimiento de amplitud) o la diferencia de tiempo máxima entre un pulso enmascarador y un pulso de sonda (función de recuperación).

A partir de los puntos de partida de cálculo, el módulo de cálculo de respuesta 402 calcula de forma iterativa una línea de curvatura principal mínima del polinomio multi dimensional sobre la pluralidad de señales de respuesta del tejido para determinar una característica fisiológica del oído interno, etapa 505. Por ejemplo, la característica fisiológica puede incluir una función de crecimiento de amplitud en la que el polinomio multi dimensional incluye una dimensión de tiempo post estímulo y una dimensión de intensidad del estímulo, una función de recuperación del tejido en la que el polinomio multi dimensional incluye una dimensión de tiempo post estímulo y una dimensión de intervalo de pulsos entre estimulaciones, y/o una función de extensión de excitación en la que el polinomio multi dimensional incluye una dimensión de distancia espacial y una dimensión de intervalo de pulsos entre estimulaciones. Opcionalmente, una vez que se ha calculado la línea de curvatura principal mínima, una forma de realización específica puede aplicar además una función de energía, etapa 506, según se describe con más detalle a continuación.

Los diversos factores de ajuste tales como el tiempo desde la estimulación [ms], la intensidad de la estimulación [µA], el tiempo entre primer y segundo estímulo [ms], distancia espacial entre los electrodos de estimulación y de registro, o cualquier factor que afecte a un cambio continuo de la señal de potencial de acción compuesto evocado eléctricamente pueden considerarse como  $x_1, x_2, \dots, x_n$  respectivamente. La señal de respuesta del tejido medida [µV] se indica como  $y$ , en el que  $x_1, x_2, \dots, y \in \mathbb{R}$ . La función de ajuste se modela entonces como un polinomio multi dimensional en el que  $n \in \mathbb{R}$  indica el número de factores modelados,  $d_i \in \mathbb{N}$  es el grado del polinomio a lo largo de la dimensión  $i$ , y  $a_{(i_1, i_2, \dots, i_n)} \in \mathbb{R}$  son los correspondientes parámetros de ponderación:

$$P(x_1, x_2, \dots, x_n) = \sum_{i_1=0}^{d_1} \left( \sum_{i_2=0}^{d_2} \dots \left( \sum_{i_n=0}^{d_n} a_{(i_1, i_2, \dots, i_n)} * \prod_{j=1}^n x_j^{i_j} \right) \dots \right)$$

Se pueden calcular rápidamente evaluaciones de la función de polinomios, y se pueden calcular analíticamente derivaciones parciales (y otros procesos matemáticos adicionales). El número de los diferentes parámetros de ponderación  $a_{(i_1, i_2, \dots, i_n)} \in \mathbb{R}$  depende del grado específico del polinomio  $d_1, \dots, d_n \in \mathbb{N}$ . El polinomio multi dimensional puede tener un grado fijo o puede ser un polinomio de grado variable. Y el grado puede ser diferente para diferentes dimensiones. Por ejemplo, el grado en la dirección  $x_1$  puede ser fijo igual a 6 mientras que el grado en la dirección  $x_2$  puede ser fijo igual a 3. El grado puede ser fijo en una o más dimensiones y variable en una o más dimensiones. Las funciones de ajuste basadas solo en el tiempo después del estímulo ( $x_1$ ) ya son conocidas, por lo que el grado de este factor influyente se puede fijar según se usa en los procedimientos estándar dentro de un rango típico:  $10 < d_1 < 20$ . El grado de los otros factores influyentes elegidos  $d_2, \dots, d_n$ , se pueden mantener mínimos y se pueden derivar aumentando sucesivamente el grado  $[d_i]$  para factores individuales y, si los parámetros de ponderación adicionales son significativamente diferentes de cero, se puede aumentar más ese grado de parámetro de ponderación. Con un conjunto fijo de parámetros de ponderación y con cada parámetro apareciendo solo linealmente, los parámetros de ponderación se pueden estimar por medio de modelos de regresión lineal analíticos rápidos basados en matrices de Vandermonde. La estimación inicial del grado polinomial puede comenzar en un valor fijo determinado tal como 3, y entonces se puede aumentar el grado y repetir el ajuste con cada aumento. Si parámetros de ponderación adicionales del polinomio son cercanos a cero, entonces no será necesario un aumento de grado adicional. El aumento del grado del polinomio puede depender de un índice de estabilidad a lo largo de la dimensión considerada, que se puede obtener del ajuste como un derivado. Se pueden proporcionar derivaciones parciales analíticamente y se pueden determinar valores deducidos en base a expresiones analíticas.

Para señales de respuesta del tejido sin artefactos, los extremos como puntos de referencia fisiológicos más destacados de la respuesta de potencial de acción compuesto evocado eléctricamente a causa del tiempo después del estímulo se pueden encontrar fácilmente usando la primera derivada parcial de la función de amplitud  $\frac{\partial}{\partial x_1} P(x_1, x_2, \dots, x_n)$ . Si hay artefactos para señales de respuesta del tejido individuales, el ajuste multi dimensional permitiría inherentemente una interpolación de las señales de respuesta del tejido. Incluso cuando los artefactos ocultan completamente los extremos de la señal, se puede utilizar la geometría interna de un ajuste multi dimensional para determinar los extremos.

Por ejemplo, según se muestra en la figura 6, para determinadas secuencias de estímulos, la función de amplitud puede ser proyectada en un espacio tridimensional (fijando factores adicionales) y por lo tanto ser considerada como una superficie incluida en  $\mathbb{R}^3$ . Para dicha superficie, la dirección de las curvaturas principales se puede calcular analíticamente a partir de  $P(x_1, x_2, \dots, x_n)$  para puntos individuales (con tiempos de cálculo rápidos) y, por lo tanto, para determinados puntos de partida de cálculo (por ejemplo, para funciones de crecimiento de amplitud AGF, el mayor mínimo de intensidad de estimulación N1 de una sola medición) y pequeños pasos a lo largo de una dimensión (por ejemplo, intensidad de estimulación [cu] para funciones de crecimiento de amplitud AGF), las curvaturas principales vienen determinadas por fórmulas iterativas. Debido a la curvatura mínima, la dirección calculada corresponde a una línea a lo largo de la curva en la que se ubican los mínimos N1 o máximos P2 restantes para otras intensidades de estímulo. Dado que las curvaturas principales están dentro de planos a través del vector normal en un punto individual, esta determinación de extremos es mucho más robusta para el caso en el que los artefactos de señal lineal no se pueden filtrar por completo (como suele ser el caso de los artefactos de estimulación). En la imagen pequeña de la esquina superior derecha de la figura 6, la respuesta del potencial de acción compuesto evocado eléctricamente se muestra modelada como una función que depende del tiempo desde el estímulo y la intensidad de la estimulación. En el panel principal de la figura 6, se ilustra un esquema de la definición matemática de la determinación de extremos:  $n$  indica el vector normal,  $pc1$  y  $pc2$  las curvaturas principales mínima y máxima respectivamente. Se puede describir un cambio en la amplitud que depende de un cambio de los factores influyentes en un punto individual (en este caso en N1 a una intensidad de estimulación de 1200 [cu]) mediante la primera derivación parcial de la función de amplitud, o alternativamente considerando las curvaturas principales. La línea de puntos muestra la intersección de la función de amplitud con un plano paralelo al plano tangente, lo que refleja aproximadamente las restricciones entre curvatura ("segunda derivación parcial") y cambio en la amplitud. Las dos curvas denominadas "curvaturas principales" mínima y máxima son líneas de intersección entre planos a través del vector normal y la función de amplitud en la que la curvatura de las curvas resultantes está en el valor posible mínimo y máximo, respectivamente.

De este modo, un algoritmo específico para determinar una curva en la que se ubican los extremos viene determinado por una curvatura principal que se puede calcular de la siguiente manera. Primero se define un conjunto de puntos de partida de cálculo (por ejemplo, extremos debidos a la primera derivada parcial de la función de amplitud  $\frac{\partial}{\partial x_1} P(x_1, x_2, \dots, x_d)$ ). Comenzando con el punto de partida de cálculo definido, se realiza una etapa según la dirección de la curvatura principal mínima hasta que se procese todo el rango del segundo factor de interés (para funciones de crecimiento de amplitud AGF, intensidad de estimulación, para funciones de recuperación RF, tiempo entre enmascarador y pulso de sonda). Esto se puede hacer para un punto de partida de cálculo seleccionado o se puede repetir para cada punto de partida de cálculo y se deriva una curva o un conjunto de curvas para  $(x_1, x_2, \dots, x_n)$  con  $x_2, \dots, x_n \in \mathbb{R}$  fijos y  $a < x_2 < b$ ;  $a, b, x_2 \in \mathbb{R}$  y correspondiente  $x_1 \in \mathbb{R}$ . En el último caso fuera del conjunto resultante de curvas definidas, se seleccionan las curvas óptimas para puntos de referencia fisiológicos tales como N1 y P2.

Una vez que se ha determinado la línea de curvatura principal mínima para cada punto de partida de cálculo, algunas formas de realización pueden aplicar además una función de energía al conjunto resultante de curvas definidas. En este contexto, cuanto mayor sea la energía de una de las curvas individuales en el conjunto de curvas, más probable es que se seleccione esta curva finalmente. La energía puede indicar además la calidad de lo bien que la señal de respuesta del tejido seleccionada es representativa de la característica fisiológica. Por ejemplo, si la energía está por encima de cierto umbral, la señal de respuesta del tejido se considera de buena calidad. El umbral puede ser fijo, por ejemplo determinado heurísticamente, o puede depender de la amplitud de la respuesta y/o de la relación señal/ruido y/o de una medida estadística del ajuste. La función de energía puede incluir uno o más componentes de intensidad de pulso de estimulación ( $\epsilon_{int}$ ), amplitud de la respuesta del punto de medición ( $\epsilon_{ampl}$ ), diferencia con respecto a puntos de referencia fisiológicos tales como valores extremos ( $\epsilon_{ext}$ ) y/o diferencia con respecto a valores promedio o medios ( $\epsilon_{vals}$ ). Cualquiera de estos componentes puede ser normalizado. La función de energía puede derivarse, por ejemplo, mediante la multiplicación de uno o más componentes derivados.

$$\epsilon_{curve} = \sum_{j \in \{x_2\}} \epsilon_{vals,j} \cdot \epsilon_{ext,j} \cdot \epsilon_{int,j} \cdot \epsilon_{ampl,j}$$

Para un conjunto completo de puntos de partida de cálculo, se puede seleccionar la señal de respuesta del tejido como representativa de la característica fisiológica en base a una función de energía. La señal de respuesta del tejido seleccionada puede ser la que tiene energía máxima. En una forma de realización adicional, se puede optimizar la señal de respuesta del tejido por medio de un ajuste de mínimos cuadrados promedio (LMS: least mean square) sobre el conjunto resultante de curvas definidas. En dicho ajuste LMS, las desviaciones estándar asociadas con cada señal de respuesta del tejido pueden variar; por ejemplo, en función de la diferencia entre el mínimo y el máximo en la que una gran diferencia indica una medición fiable con poco error de medición (pequeña desviación estándar).

Se pueden implementar formas de realización de la invención en parte en cualquier lenguaje de programación informático convencional. Por ejemplo, se pueden implementar formas de realización preferidas en un lenguaje de programación procedural (por ejemplo, "C") o un lenguaje de programación orientado a objetos (por ejemplo, "C++", Python). Se pueden implementar formas de realización alternativas de la invención como elementos de hardware pre programados, otros componentes relacionados, o como una combinación de componentes de hardware y software.

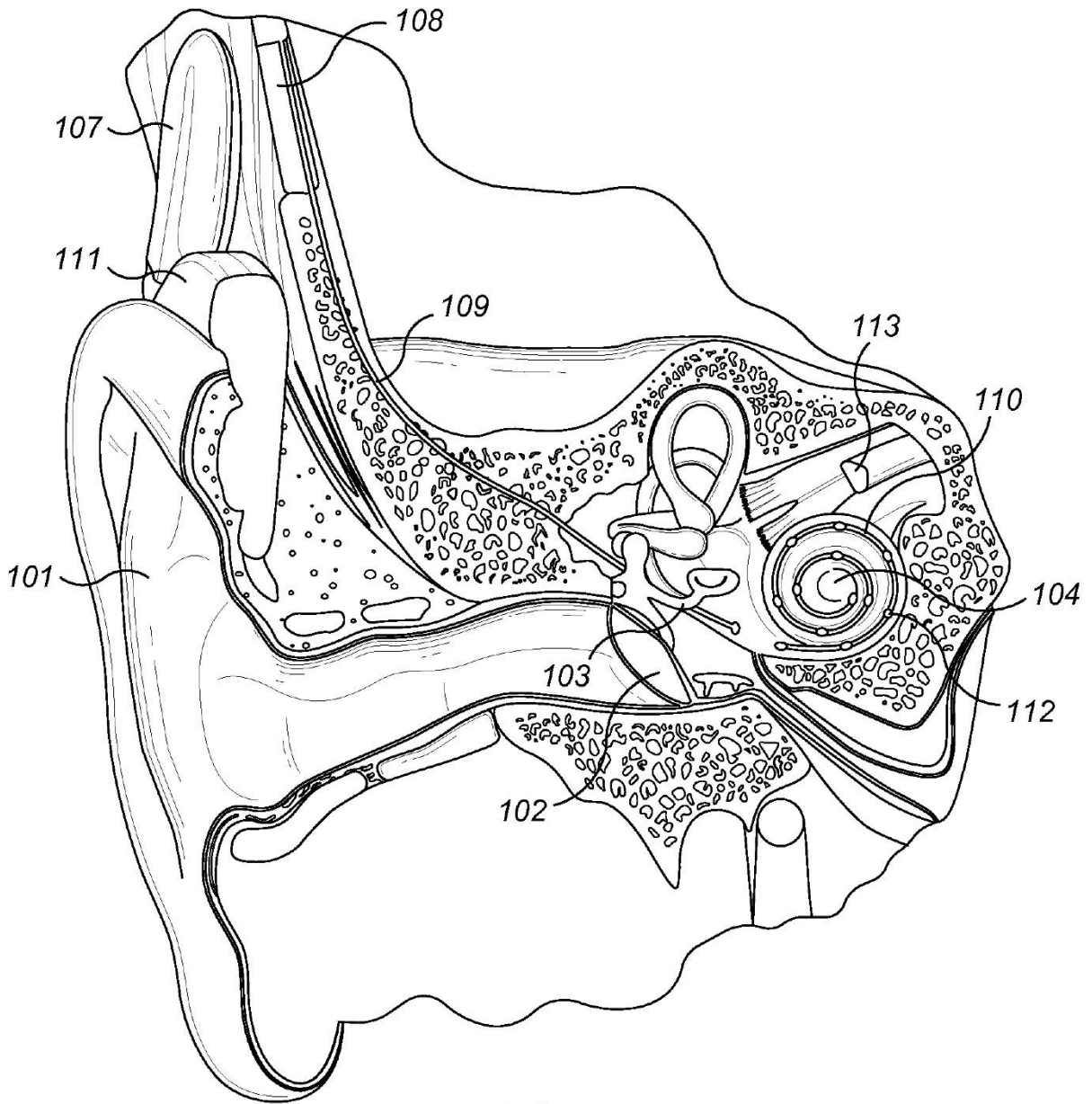
También se pueden implementar formas de realización en parte como un producto de programa informático para uso con un sistema informático. Dicha implementación puede incluir una serie de instrucciones informáticas fijas en un medio tangible, tal como un medio legible informáticamente (por ejemplo, un disquete, CD-ROM, ROM o disco fijo) o transmitible a un sistema informático, a través de un módem u otro dispositivo de interfaz, tal como un adaptador de comunicaciones conectado a una red a través de un medio. El medio puede ser un medio tangible (por ejemplo, líneas de comunicaciones ópticas o analógicas) o un medio implementado con técnicas inalámbricas (por ejemplo, microondas, infrarrojos u otras técnicas de transmisión). La serie de instrucciones informáticas incorpora toda o parte de la funcionalidad descrita anteriormente en este documento con respecto al sistema. Los expertos en la materia deberían apreciar que dichas instrucciones informáticas se pueden escribir en diversos lenguajes de programación para uso con muchas arquitecturas informáticas o sistemas operativos. Además, dichas instrucciones pueden almacenarse en cualquier dispositivo de memoria, tal como de semiconductores, dispositivos magnéticos, ópticos u otros dispositivos de memoria, y pueden transmitirse utilizando cualquier tecnología de comunicaciones, tal como óptica, infrarroja, microondas u otras tecnologías de transmisión. Se espera que dicho producto de programa informático se pueda distribuir como un medio extraíble con documentación impresa o electrónica adjunta (por ejemplo, Software empaquetado), precargado en un sistema informático (por ejemplo, en ROM o disco fijo del sistema), o desde un servidor o plataforma de información electrónica a través de la red (por ejemplo, Internet o World Wide Web). Por supuesto, algunas formas de realización de la invención se pueden implementar como una combinación de software (por ejemplo, un producto de programa informático) y hardware. Todavía otras formas de realización de la invención se implementan en hardware completamente o software completamente (por ejemplo, un producto de programa informático).

REIVINDICACIONES

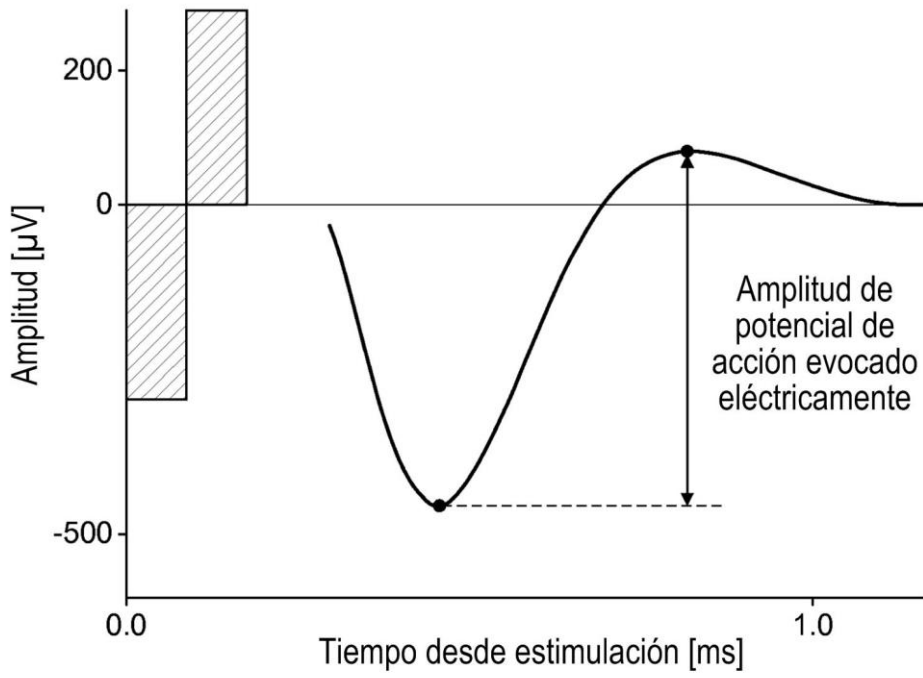
1. Un sistema para determinar una característica fisiológica de la vía auditiva en un paciente medido, comprendiendo el sistema:
- 5 un módulo de estimulación de tejido (401) configurado para generar una pluralidad de pulsos de estimulación eléctrica;
- uno o más electrodos de estimulación acoplados al módulo de estimulación de tejido y configurados para administrar los pulsos de estimulación eléctrica al tejido neural del oído interno;
- uno o más electrodos de medición de respuesta configurados para medir una respuesta neural a lo largo del tiempo
- 10 de la vía auditiva a los pulsos de estimulación eléctrica para desarrollar una pluralidad de señales de respuesta del tejido, en el que cada señal de respuesta del tejido forma una curva de respuesta;
- caracterizado por** un módulo de cálculo de respuesta (402) acoplado a los electrodos de medición de respuesta y que recibe las señales de respuesta del tejido y configurado para determinar una característica fisiológica por medio de:
- 15 i. ajustar un polinomio multi dimensional sobre la pluralidad de señales de respuesta del tejido,
- ii. definir puntos de partida de cálculo para una señal de respuesta del tejido seleccionada, y
- iii. calcular una línea de curvatura principal mínima del polinomio multi dimensional sobre la pluralidad de señales de respuesta del tejido que intersectan con los puntos de partida de cálculo para determinar la característica fisiológica de la vía auditiva, en el que el módulo de cálculo de respuesta (402) usa un máximo local y un mínimo local de la señal
- 20 de respuesta del tejido seleccionada para definir los puntos de partida de cálculo.
2. El sistema según la reivindicación 1, en el que la característica fisiológica incluye una función de crecimiento de amplitud.
- 25 3. El sistema según la reivindicación 2, en el que el polinomio multi dimensional incluye una dimensión de tiempo post estímulo y una dimensión de intensidad del estímulo.
4. El sistema según la reivindicación 1, en el que la característica fisiológica incluye una función de recuperación del tejido, en el que el polinomio multi dimensional incluye preferiblemente una dimensión de tiempo post estímulo y una
- 30 dimensión de intervalo de pulsos entre estímulos.
5. El sistema según la reivindicación 1, en el que la característica fisiológica incluye una función de extensión de excitación, en el que el polinomio multi dimensional incluye preferiblemente una dimensión de distancia espacial y una dimensión de intervalo de pulsos entre estímulos.
- 35 6. El sistema según la reivindicación 1, en el que el módulo de cálculo de respuesta calcula la línea de curvatura principal mínima de forma iterativa.
7. El sistema según la reivindicación 1, en el que el módulo de cálculo de respuesta produce además una proximidad
- 40 del ajuste multi dimensional en función del portador de las mediciones.
8. El sistema según la reivindicación 1, en el que el polinomio multi dimensional tiene un grado fijo.
9. El sistema según la reivindicación 1, en el que el polinomio multi dimensional tiene un grado variable, o en el que
- 45 las señales de respuesta del tejido incluyen señales de potencial de acción compuesto evocado eléctricamente (eCAP).
10. Un procedimiento para determinar una característica fisiológica de la vía auditiva en un paciente medido, comprendiendo el procedimiento:
- 50 suministrar una pluralidad de pulsos de estimulación eléctrica al tejido neural del oído interno;
- desarrollar una pluralidad de señales de respuesta del tejido midiendo a lo largo del tiempo una correspondiente respuesta neural del tejido neural del oído interno a cada pulso de estimulación eléctrica, en el que cada señal de respuesta del tejido forma una curva de respuesta;
- caracterizado porque** el procedimiento comprende además:
- 55 ajustar un polinomio multi dimensional sobre la pluralidad de señales de respuesta del tejido;
- definir puntos de partida de cálculo para una señal de respuesta del tejido seleccionada, en el que se utilizan un máximo local y un mínimo local de la señal de respuesta del tejido seleccionada para definir los puntos de partida de cálculo;
- 60 calcular una línea de curvatura principal mínima del polinomio multi dimensional sobre la pluralidad de señales de respuesta del tejido que intersectan con los puntos de partida de cálculo para determinar una característica fisiológica de la vía auditiva.



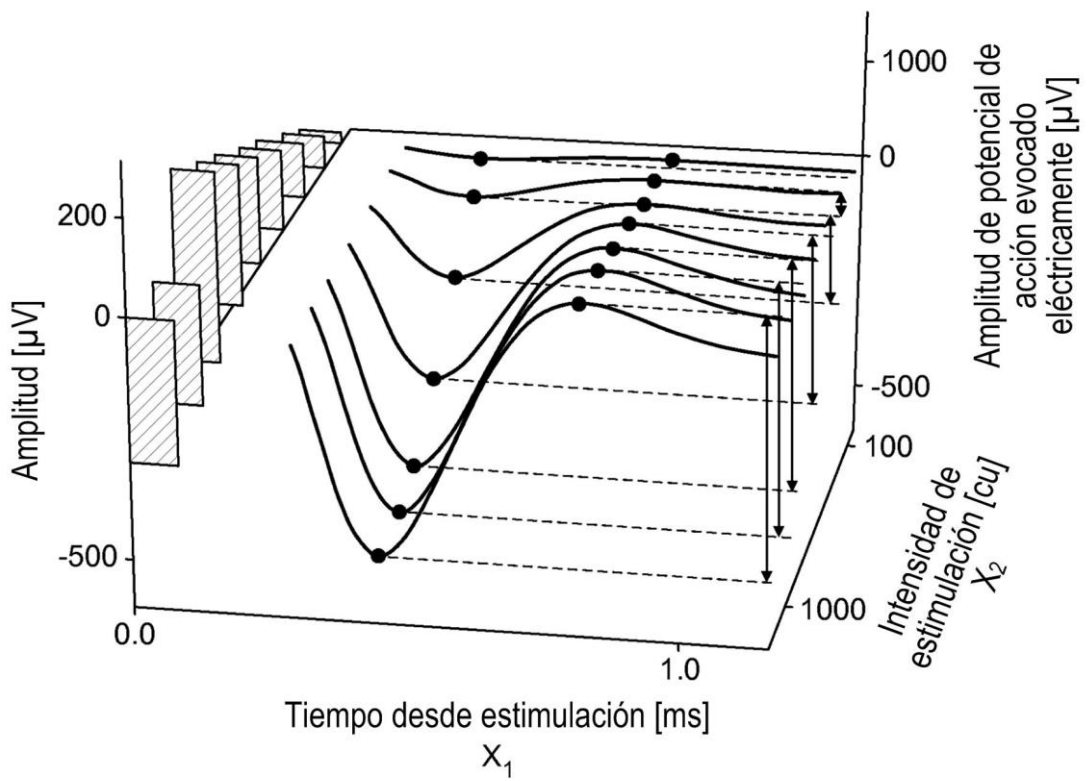
11. El procedimiento según la reivindicación 10, en el que la característica fisiológica incluye una función de crecimiento de amplitud, en el que el polinomio multi dimensional incluye preferiblemente una dimensión de tiempo post estímulo y una dimensión de intensidad de estímulo, o  
en el que la característica fisiológica incluye una función de recuperación del tejido,
- 5 en el que el polinomio multi dimensional incluye preferiblemente una dimensión de tiempo post estímulo y una dimensión de intervalo de pulsos entre estímulos.
12. El procedimiento según la reivindicación 10, en el que la característica fisiológica incluye una función de extensión de excitación en la que el polinomio multi dimensional incluye preferiblemente una dimensión de distancia especial y  
10 una dimensión de intervalo de pulsos entre estímulos.
13. El procedimiento según la reivindicación 10, en el que la línea de curvatura principal mínima es calculada de forma iterativa, y/o en el que el procedimiento comprende además:  
producir una proximidad de ajuste multi dimensional en función del portador de las mediciones, o
- 15 en el que el polinomio multi dimensional tiene un grado fijo, o  
en el que el polinomio multi dimensional tiene un grado variable, o  
en el que las señales de respuesta del tejido incluyen señales de potencial de acción compuesto evocadas eléctricamente (eCAP).



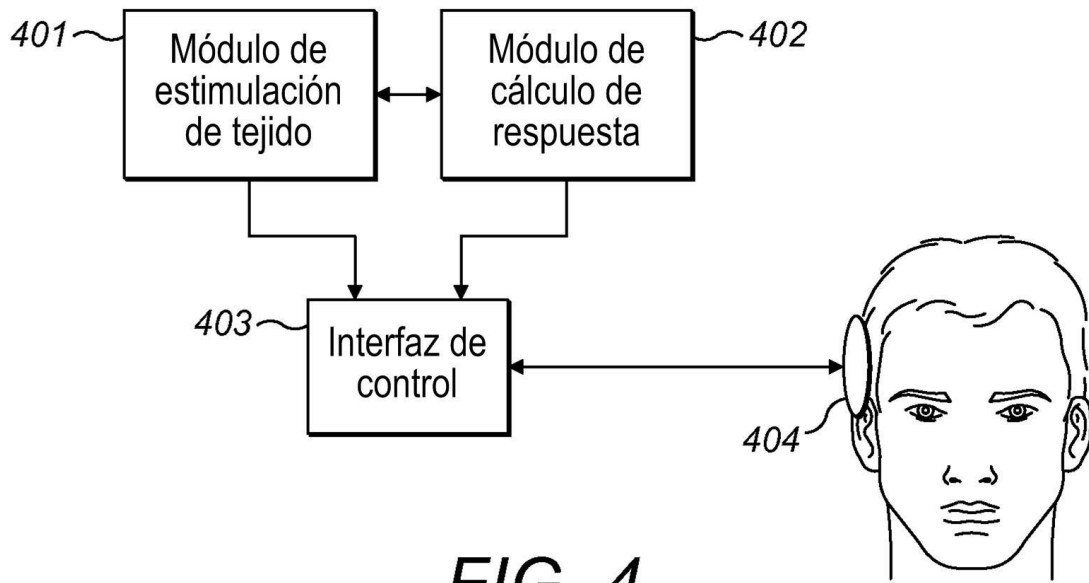
**FIG. 1**



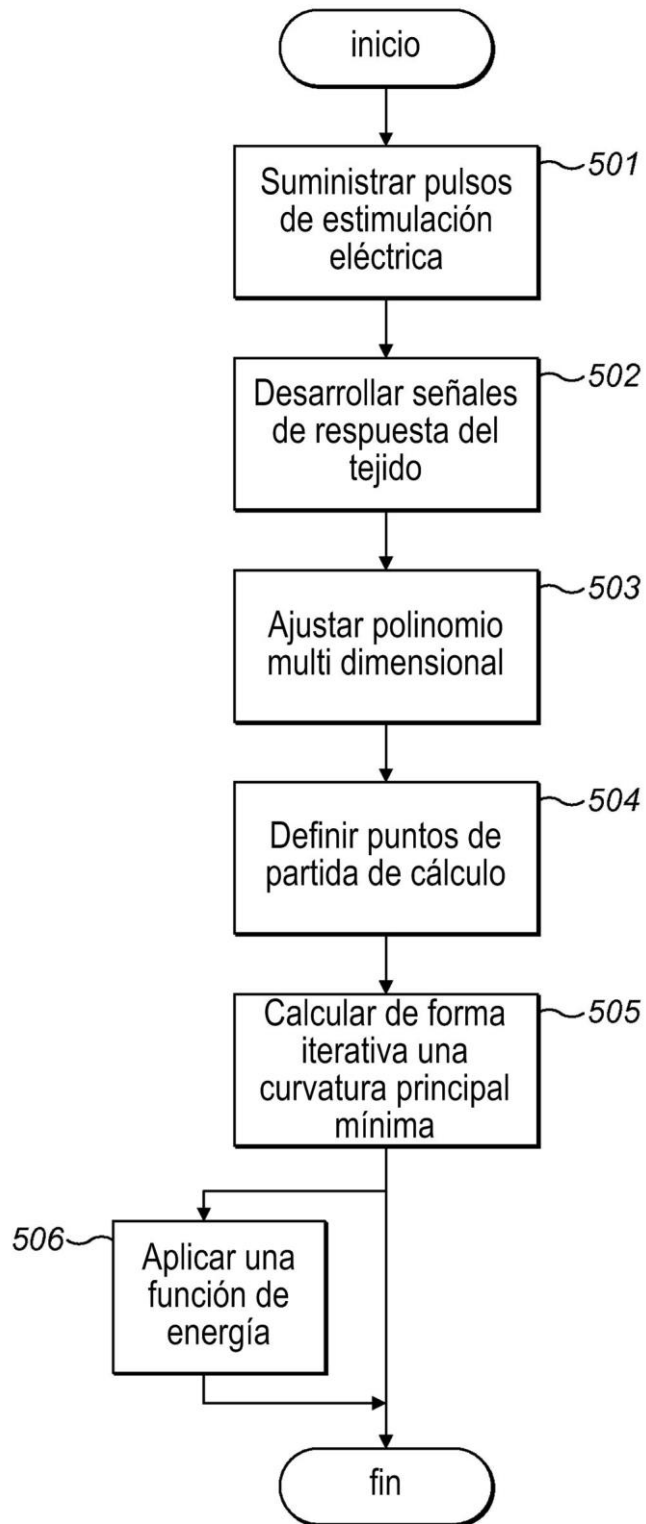
**FIG. 2**



**FIG. 3**



**FIG. 4**



**FIG. 5**

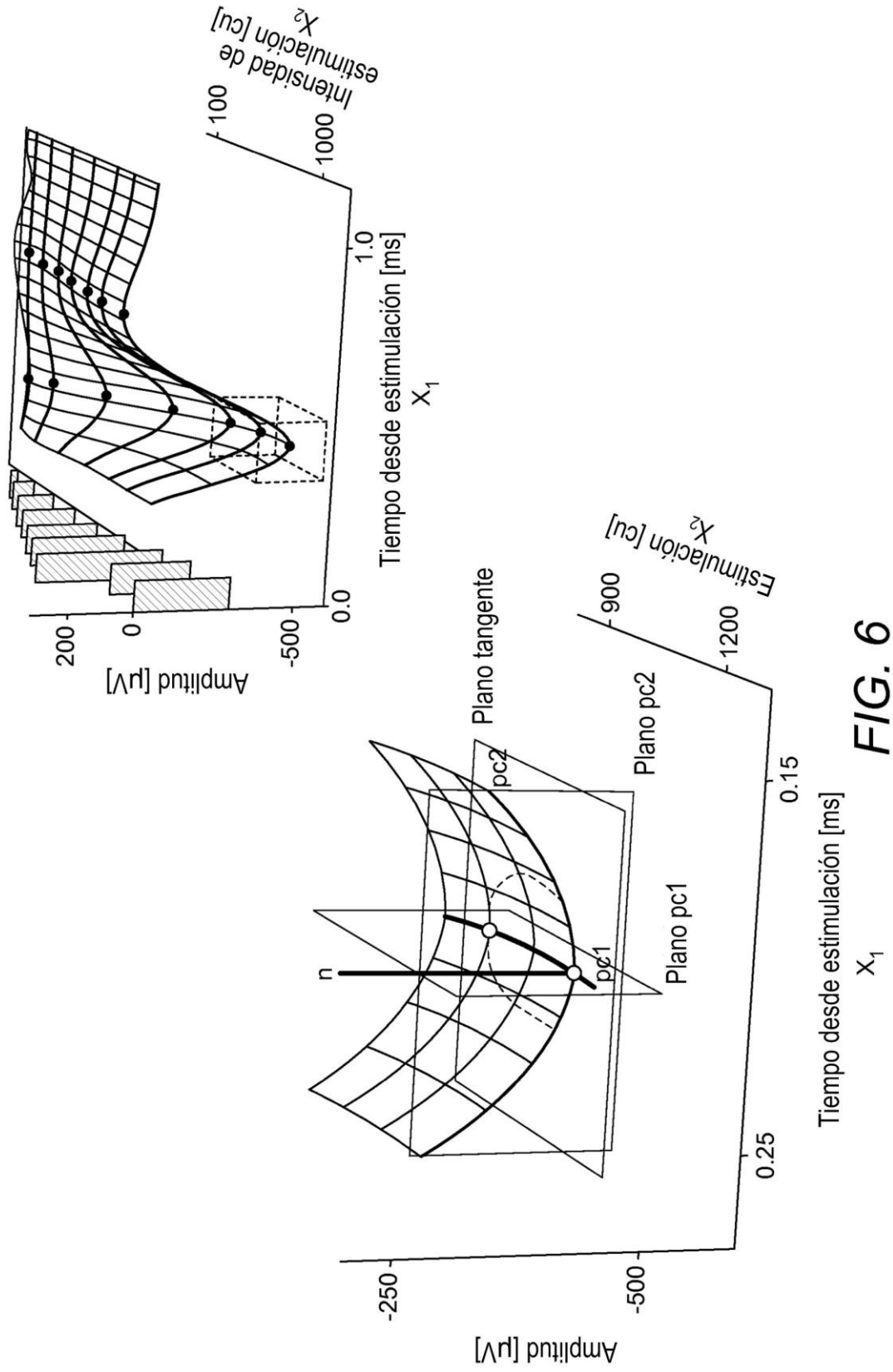


FIG. 6