

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 531 254**

51 Int. Cl.:

A61K 9/22 (2006.01)

A61B 5/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.10.2007 E 07875122 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.12.2014 EP 2076173**

54 Título: **Monitor de brote-supresión para coma inducido**

30 Prioridad:

29.09.2006 US 827433 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.03.2015

73 Titular/es:

**THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA (100.0%)
1111 Franklin Street, 12th Floor
Oakland, CA 94607, US**

72 Inventor/es:

**BIER, MICHAEL J. y
KAISER, DAVID A.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 531 254 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

Monitor de brote-supresión para coma inducido

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a métodos para el análisis de un electroencefalograma (EEG) o conjuntos de datos relacionados y presentar información clínicamente relevante o emprender acciones basándose en el análisis.

10 **Antecedentes de la invención**

Referencias antecedentes

- 15 1. Principal Component Analysis and Gabortransform in analysing burst-suppression EEG under propofol anaesthesia, Laeven, R., Gielen, C.C.A.M., Coenen, A.M.L., y Van Rijn, C.M. (2001) Sleep-wake Research in the Netherlands, 12, 75-80.
- 20 2. Anesthesia monitoring system based on electroencephalographic signals, patente de Estados Unidos 6317627
3. An effective correlation dimension and burst suppression ratio of the EEG in rat. Correlation with sevoflurane induced anaesthetic depth. (2006) P. L. C. van den Broek, C. M. van Rijn, J. van Egmond, A. M. L. Coenen, L. H. D. J. Booij, European Journal of Anaesthesiology, mayo, 23 (5) 391-402.
- 25 4. Automatic analysis and monitoring of burst suppression in anesthesia. (2002), Mika Sarkela MSc, Seppo Mustola MD, Tapio Seppanen PhD, Miika Koskinen MSc, Pasi Lepola MSc, Kalervo Suominen PhD Tatu Juvonen MD PhD, HeliTolvanen-Laakso MSc y Ville Jantti MD PhD, J Clin Monit Comput. Feb, 17(2) 125-134.
- 30 5. The Narcotrend Index: Classification algorithm, correlation with propofol effect-site concentrations and comparison with spectral parameters. (2004) Schultz A, Grouven U, Berger FA, Schultz B, Biomed Tech (Berl), marzo, 49(3) 38-42.
- 35 6. Sundt TM, Sharbrough FW, Piepgras DG, Kearns TP, Correlation of cerebral blood flow and electroencephalographic changes during carotid endarterectomy with results of surgery and hemodynamics of cerebral ischemia., Mayo Clin Proc. 1981 septiembre; 56(9): 533-43.
7. Messick JM, O'Fallon WM: Correlation of cerebral blood flow and electroencephalographic changes during carotid endarterectomy with results of surgery and hemodynamics of cerebral ischemia. Mayo Clinic proceedings 1981: 56: 533-43
- 40 8. Gibbs FA, Gibbs EL, Lennox WG: Effect on the electroencefalogram of certain drugs which influence nervous activity. Arch Intern Med 1937: 60: 154-66
- 45 9. J. Derbyshire, B. Rempel, A. Forbes y E. F. Lambert (1936).The Effects of Anesthetics on Action Potentials in the Cerebral Cortex of the Cat. Am J Physiol 116: 577-596.
- 50 10. Henrey, CE, Scoville, WB. (1952).Suppression-burst activity from isolated cerebral cortex in man. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 4: 1-22.
11. Akrawi WP, Drummond JC, Kalkman CJ, Patel PM. (1996). A comparison of the electrophysiologic characteristics of EEG burst-suppression as produced by isoflurane, thiopental, etomidate, and propofol. Journal of Neurosurgical Anesthesiology, 8: 40-6.
- 55 12. Bruhn J, Ropcke H, Rehberg B, Bouillon T, Hoeft A. (2000). Electroencefalogram approximate entropy correctly classifies the occurrence of burst suppression pattern as increasing anesthetic drug effect. Anesthesiology, 93: 981-5.
- 60 13. Leistritz L, Jager H, Schelenz C, Witte H, Putsche P, Specht M, Reinhart K. (1999). New approaches for the detection and analysis of electroencefalographic burst-suppression patterns in patients under sedation. Journal of Clinical Monitoring and Computing, 15: 357-67.
14. Lipping T, Jantti V, Yli-Hankala A, & Hartikainen K. (1995). Adaptive segmentation of burst-suppression pattern in isoflurane and enflurane anesthesia. International Journal of Clinical Monitoring and Computing, 12: 161-7.
- 65 15. Muthuswamy J, Sherman DL, Thakor NV. (1999). Higher-order spectral analysis of burst patterns in EEG. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 4: 92-9.

16. Sarkela M, Mustola S, Seppanen T, Koskinen M, Lepola P, Suominen K, Juvonen T, Tolvanen-Laakso H, Jantti V. (2002). Automatic analysis and monitoring of burst suppression in anesthesia. Journal of Clinical Monitoring and Computing, 17: 125-34.

5 17. Bodenstein, G., Praetorius, H.M., 1977. Feature extraction from the electroencephalogram by adaptive segmentation. Proc. IEEE. 65: 642-652.

El documento Van Gils et al., 1997, IEEE ENGINEERING IN MEDICINE AND BIOLOGY, págs. 56-63 describe el procesamiento de señales en registros de EEG prolongados durante cuidados intensivos.

10 El documento Rae-Grant et al., 1994, ELECTROENCEPHALOGRAPHY AND CLINICAL NEUROPHYSIOLOGY, Vol. 90, No. 1, págs. 17-23, describe intermitencia de tipo III: un modelo dinámico no lineal de brote-supresión en EEG.

15 El documento Lutz et al., 1999, JOURNAL OF CLINICAL MONITORING AND COMPUTING, Vol. 15, págs. 357-367, describe nuevas estrategias para la detección y el análisis de patrones de brote-supresión electroencefalográficos en pacientes en sedación.

Sumario

20 En un primer aspecto, la presente invención proporciona un método tal como se define en la reivindicación 1.

En algunos casos, el método de la invención comprende además usar el procesador para realizar análisis estadístico para corregir la variabilidad del ruido, u otra variabilidad isoeléctrica u otras alteraciones eléctricas en dicho EEG.

25 En algunos casos del método de la invención, los datos de EEG son un flujo de datos de amplificación de EEG estándar introducidos en el procesador lógico.

30 En algunos casos del método de la invención, los datos digitales que representan el EEG de dicho sujeto son un flujo de muestras digitales de valores de amplitud en diferentes puntos temporales de captura de datos.

35 En algunos casos, el método de la invención comprende además usar datos de múltiples canales de EEG para detectar varianza en generación de brote-supresión en registros del cuero cabelludo para reforzar la fiabilidad de la detección de un inicio de brote y un inicio de supresión; y/o usar un único canal de EEG que proporciona una amplitud medida más grande.

40 En algunos casos, el método de la invención comprende además detectar el inicio de brote cuando la diferencia de amplitud alisada absoluta (d_i) supera 2 veces una mediana (m) de la amplitud absoluta.

En casos particulares, el método comprende además:

(a) calcular dicha diferencia de amplitud absoluta (d_i)

45 de acuerdo con
$$d_i = \frac{1}{R} \sum_{i=1}^R [A_i - A_{i-4}] ;$$

en la que A = amplitud de la muestra i ;

R indica una tasa de muestras/segundo, tal como 128 muestras/segundo;

y S es un parámetro de alisado, tal como 4 para una tasa de muestreo de 128; o

50 (b) detectar un inicio de brote cuando la diferencia de amplitud alisada absoluta (d_i) supera B veces la mediana (m) de la amplitud absoluta;

en la que B se selecciona teórica o empíricamente y puede ajustarse por paciente o aprenderse mediante un algoritmo para dicho sujeto; o

55 (c) determinar la mediana de la amplitud absoluta a partir de un historial de mayor duración; actualizar dicha mediana de la amplitud absoluta periódicamente; o

(d) ignorar un inicio de supresión particular cuando un inicio de brote se produce pasado menos de aproximadamente un tiempo especificado, tal como 500 ó 1000 ms, después de dicho inicio de supresión particular; o

60 (e) reiniciar un recuento temporal, tal como, el número de muestras digitalizadas desde el último inicio de brote, a cero en cada inicio de brote, en el que un recuento temporal anterior inmediatamente precedente se designa como un intervalo de BS actual.

En algunos casos del método de la invención, el intervalo de brote-supresión medio se expresa en unidades de segundos.

En algunos casos, el método de la invención comprende además sumar inicios de brote durante un periodo de tiempo y presentar los resultados en unidades de *brotes por minuto* a un usuario. En casos particulares, el método comprende además permitir a un usuario establecer un historial durante el cual se miden dichos brotes por minuto o usar una duración del historial por defecto.

5 En algunos casos del método de la invención, dicho intervalo de brote-supresión medio se determina mediante \bar{b} / R y se expresa en unidades de segundos y es determinado por dicho procesador lógico, en el que R indica una tasa de muestras/segundo y \bar{b} indica una media de intervalos de brote-supresión medida en 1/R que comprende:

determinar \bar{b} de acuerdo con:

$$\bar{b} = \frac{1}{n-1} \sum_{j=2}^n b_j$$

10 en la que n = número de intervalos de supresión recopilados;
 en la que j = cómputo o recuento del número de intervalos de supresión recopilados
 en la que b puede representarse lineal, logarítmica o exponencialmente.

15 En algunos casos, el método de la invención comprende además:

indicar confianza al 95 % si $\frac{s}{\sqrt{n}} > 0,166R$ durante 1 minuto dados la desviación estándar de intervalos de brote y

el número de intervalos;

en la que $s = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{j=2}^n (b_j - \bar{b})^2}$, donde s = desviación estándar, n = número de intervalos.

20 En algunos casos, el método de la invención comprende además usar dicho procesador para preprocesar dichos datos de señal de EEG para realizar reducción de ruido mediante operaciones matemáticas de alisado tales como alisado y filtrado. En casos particulares, la reducción de ruido comprende uno o más de:

25 usar una comparación por salto de 3 muestras en la que la amplitud a un tiempo 0 se compara con la amplitud a un tiempo 3, la amplitud a tiempo 1 con la amplitud a tiempo 4; o
 usar un salto de 1 muestra para capturar brotes de baja amplitud raras en algunos pacientes; o
 usar un salto de 2 muestras como caso por defecto.

Breve descripción de los dibujos

30 La figura 1 es una parte de un ejemplo de señal de EEG de 12 pares de derivaciones organizados mediante un montaje convencional que muestra un patrón de brote-supresión característico.

35 La figura 2 es una parte de un ejemplo de señal de EEG de 12 pares de derivaciones organizados mediante un montaje convencional que muestra un patrón de brote-supresión característico.

La figura 3 es un diagrama de flujo que ilustra un método de ajuste de la sedación de un paciente o sujeto

40 Las figuras 4A - D ilustran en un sencillo diagrama de bloques una visualización ejemplar de acuerdo con realizaciones específicas de la presente invención en la que los únicos datos visualizados son un valor que indica el intervalo entre brotes medio con este valor visualizado en texto en negrita (A) cuando el nivel de confianza estadística está por encima de un umbral y en un texto diferente (por ejemplo, gris, un color diferente, destellante, etc.), texto (B) cuando el nivel de confianza estadística está por debajo de un umbral designado. C y D del mismo modo muestran visualizaciones que indican el valor medio de brotes por minuto.

45 La figura 5 ilustra una visualización ejemplar alternativa de acuerdo con la invención en la que puede visualizarse una serie de valores opcionales además del cálculo de la media.

50 Las figuras 6A-D proporcionan un diagrama de flujo ejemplar del funcionamiento de una interfaz del usuario.

Las figuras 7A-G ilustran interfaces del usuario gráficas ejemplares que muestran una pantalla de menú de inicio y otras pantallas de introducción de datos del usuario tal como pueden visualizarse en ordenadores personales, ordenadores en formato *Tablet* o equipo de laboratorio de información de uso especial o uso general.

55 La figura 8 ilustra una interfaz del usuario gráfica ejemplar que muestra una nueva visualización generada como una única curva a partir de una monitorización de un sujeto vivo representando gráficamente una dosis de un

agente anestésico en el eje horizontal y una respuesta en términos de un intervalo entre brotes en el eje vertical con puntos individuales agrupados en el centro (e indicados en verde, por ejemplo) que indican supresión apropiada y puntos de valores extremos (por ejemplo, de color rojo) en la parte superior y la parte inferior del gráfico que indica sobredosificación o subdosificación.

5 La figura 9 ilustra un ejemplo que ilustra que usar un ordenador para monitorizar el intervalo de brotes es ventajoso: a la derecha se muestra una curva de dosis/respuesta ejemplar que, como es normalmente el caso, indica que, cerca del intervalo de dosis deseado, la respuesta varía ampliamente dependiendo de la dosis; a la derecha se muestra una curva en pico con una pronunciada caída en cada lado que indica que se produce una rápida desviación del intervalo entre brotes deseado (por ejemplo, aproximadamente 10 segundos) cuando la dosificación cambia del óptimo. Por lo tanto, la presente invención proporciona un medio más eficaz para gestionar la relación dosis/respuesta.

15 La figura 10 ilustra una visualización gráfica para el usuario ejemplar en la que los datos más prominentes visualizados son un valor que indica el intervalo entre brotes medio, por ejemplo en un color o con destellos que indican si se ha alcanzado un intervalo de confianza deseado; datos adicionales opcionales de acuerdo con diversas realizaciones de la invención incluyen un gráfico del historial de BS (en este caso durante 12 horas previas) que muestra un periodo inicial cuando no se han reunido datos suficientes para determinar un BI (intervalo de brote) con la confianza deseada, una indicación verde entonces el BI está en el intervalo deseado y se calcula con la confianza deseada, un periodo dentado en rojo cerca del centro del gráfico que indica un periodo en que el intervalo de confianza está fuera de un umbral deseado; también se proporciona un historial de PIC, junto con una barra que indica un intervalo de PIC diana y en el que superar la PIC diana corresponde a que se supere la confianza para el cálculo de BI.

25 La figura 11 ilustra una visualización gráfica para el usuario ejemplar en la que, además de otros datos visualizados, la visualización incluye una indicación de convulsiones detectadas que persisten en la pantalla durante un periodo de tiempo u opcionalmente hasta que son despejadas por un miembro del personal de acuerdo con realizaciones específicas de la invención. En esta figura, una barra maciza (por ejemplo, roja) se visualiza en la parte inferior de la pantalla para indicar que una convulsión detectada está teniendo lugar. Estos datos pueden visualizarse opcionalmente junto con parte de o todos los datos mostrados en la figura 10.

35 La figura 12 ilustra una interfaz del usuario gráfica ejemplar que permite la introducción de valores de valoración para el cálculo de visualización de valoración u opcionalmente para control de valoración automático de acuerdo con realizaciones específicas de la invención.

La figura 13 es un diagrama de bloques que muestra un dispositivo lógico ejemplar representativo en el que diversos aspectos de la presente invención pueden estar materializados.

40 Descripción de realizaciones específicas

Tal como se usan en esta memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular “un”, “uno” y “el/la” incluyen referentes en plural a no ser que el contenido y el contexto indiquen claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, referencia a “un dispositivo” incluye una combinación de dos o más de dichos dispositivos, y similares.

45 1. Resumen

El brote-supresión (BS) es un patrón electroencefalográfico (EEG) normalmente descrito en la bibliografía pertinente como caracterizado por alternar segmentos de brote de amplitud elevada seguidos por supresión relativa de la actividad de EEG. Este patrón se observa en una serie de situaciones clínicas o de investigación y se observa en el ser humano así como en sujetos animales.

55 Mucha investigación se ha centrado en el uso de un EEG en el estudio de los efectos farmacodinámicos de fármacos anestésicos. La tecnología de EEG también ha promovido el desarrollo de al menos una intervención farmacológica importante: brote-supresión **inducido** neurofarmacológicamente **benigno**. Este tipo de brote-supresión se utiliza actualmente en el tratamiento de afecciones tales como presión intracraneal (PIC) elevada y estado epiléptico.

60 Ha surgido un dilema con el uso de tecnología de EEG en dichos contextos neuroterapéuticos: la EEG permite monitorización sensible, exacta y constante de la electrofisiología y la profundidad de consciencia de un paciente (Rampil, 1998), lo que es significativo, pero la cantidad de información proporcionada generalmente hace difícil la revisión humana, particularmente en entornos clínicos, tales como un hospital. El análisis computarizado automatizado de EEG ha sido una necesidad largamente anhelada por neurocientíficos y facultativos. Este problema es especialmente grave para el tratamiento de brote-supresión de EEG donde un paciente puede ser monitorizado durante días a una hora y donde niveles inadecuados de sedación pueden dificultar la recuperación.

65

El brote-supresión de EEG (BS) se observó por primera vez en animales y mucha de la comprensión actual procede de un modelo animal (Akrawi et al., 1996). En seres humanos, el BS no inducido está asociado con encefalopatía epiléptica en la infancia o la niñez, anoxia severa y tumores cerebrales raros que debilitan la corteza y producen BS regional.

La Federación Internacional de Sociedades para Electroencefalografía y Neurofisiología Clínica (IFSECN) define el brote-supresión como un "patrón caracterizado por ondas teta y/o delta en momentos entremezcladas con ondas más rápidas, y periodos intermedios de quiescencia relativa" (Chatrian et al., 1974). Sin embargo, esta definición no captura claramente la naturaleza de BS inducido neurofarmacológicamente. El BS inducido neurofarmacológicamente se caracteriza generalmente por constar principalmente de picos o picos agrupados con habitualmente un pico de inmensa amplitud.

Niedermeyer et al. (1999) proporciona criterios para clasificar la presencia de BS inducida basándose en la duración y la amplitud del brote-supresión y su cociente. Estos criterios, aunque posiblemente seleccionados de forma algo imprecisa, son cuantitativos y también dictan exclusión adicional de BS que se produce a cualquier edad durante el sueño para distinguirlo de la actividad observada en el sueño prenatal así como el sueño de niños con hipsarritmia. El BS es un estado intermedio durante la recuperación de isoelectricidad inducida por anoxia, una modificación de patología cerebral anóxica presumiblemente asociada con cuidados intensivos modernos. El BS era relativamente desconocido en exhaustivas investigaciones de anoxia del último siglo. Como simplificación, puede entenderse que una señal de EEG durante coma con brote-supresión consta de brotes, supresiones y algún artefacto ocasional.

En una aplicación clínica de sedación con coma inducido o brote-supresión monitorizado, los pacientes con estado epiléptico convulsivo o con elevada presión intracraneal (PIC) a menudo se sitúan en un *coma con BS inducido* administrando hipnóticos u otros anestésicos para conseguir la sedación suficiente para ayudar a resolver un problema clínico. La profundidad de la anestesia es evaluada a menudo monitorizando un *intervalo entre brotes* en un trazado de EEG, aunque otros parámetros de EEG también han demostrado ser de valor clínico incluyendo *tasa de BS y frecuencia dominante del brote*.

En monitorización en UCI de larga duración, la diferenciación visual entre periodos de brote y periodos de supresión es realizada habitualmente por el personal de enfermería que intenta calcular un intervalo entre brotes, por ejemplo a partir de la línea temporal de EEG, y valorar los hipnóticos basándose en el intervalo calculado. Este proceso, sin embargo, es propenso a errores y fatigoso para el personal y puede dar como resultado sobresedación o subsedación del paciente. Normalmente, en este proceso, el personal de enfermería intenta estimar visualmente uno o unos pocos intervalos entre brotes y a continuación debe vigilar en busca de, algunas veces, cambios sutiles en el intervalo en respuesta a ajustes en la valoración.

Un problema habitual en la detección de brotes o de supresión está en la localización del *inicio* exacto de cualquier acontecimiento. El uso común de segmentación de intervalos fija del EEG con ninguno o insuficiente solapamiento de segmentos exacerba el problema (por ejemplo, Thomsen, 1992; Sarkela et al., 2002; Lipping et al., 1995). Otro problema en análisis de BS típico es una caracterización errónea fundamental del fenómeno en términos de detección. De acuerdo con realizaciones específicas de la invención, los brotes de EEG se caracterizan de la mejor manera como un rápido cambio de voltaje seguido por un modesto cambio de voltaje (es decir, supresión) en lugar de ciclos de actividad e inactividad. La concepción de los brotes como estados de elevada amplitud en lugar de estados de elevada variabilidad condujo a algunos investigadores a analizar la amplitud absoluta en lugar de las diferencias de amplitud. Análogamente, el uso de análisis de Fourier es habitual, pero este enfoque implica prerequisites que pueden ser inadecuados para la temporización exacta de los límites de brote-supresión.

En muchos enfoques de la técnica anterior, los intentos de distinguir brotes de supresión, con grados de éxito variados, se realizaron a través de medios lineales o no lineales, con el enfoque más habitual dependiendo del análisis espectral. Akrawi et al (1996) compararon potencia de baja y alta frecuencia en ratas para identificar brotes. Muthuswamy et al (1999) utilizaron análisis de bicoherencia, una forma de análisis espectral que examina la estacionariedad de las diferentes de fase en una única señal entre frecuencias. Obviamente se prefiere un esquema de clasificación independiente del agente usado para inducir el coma, pero estos intentos determinaron que isoflurano, tiopental, etomidato y propofol todos difieren significativamente entre sí, excepto etomidato de propofol, en la duración del brote, voltaje máximo de pico a pico y área bajo la curva (Akrawi et al., 1996). La mayoría de las técnicas usan un único par de sitios bipolares para medir la señal de EEG, a menudo polo frontal con respecto a una tira central (por ejemplo, Sarkela et al., 2002; Bruhn et al., 2000; Leistriz et al., 1999), así como ventanas de datos deslizantes. La tasa de deslizamiento, también llamada saturación de ventana, limita directamente la exactitud de cualquier esquema de clasificación. Sarkela et al (2002) utilizaron ventanas de datos de 1 segundo que se deslizan 100 ms, lo que da como resultado un error de detección de límites de +/- 50 ms. Los investigadores que usan solamente ventanas en mosaico (saturación contigua mínima) están más en desventaja (por ejemplo, Bruhn et al., 2000).

Como un ejemplo adicional, el detector de BSR (tasa de brote-supresión) en el monitor de índice biespectral (BIS), el sistema de detección de BS mejor conocido, parece depender de un esquema de detección de umbral de dominio temporal alisado durante 60 segundos y reforzado mediante un filtro de onda lenta (<1 Hz) para identificar brotes

(Rampil, 1998). Sarkela et al. (2002) desarrollaron una técnica de segmentación y clasificación automática basada en características espectrales de EEG con una tasa de error del 7 %, comparable con la sensibilidad y especificidad de Liestritz et al. (1999). Lipping et al. (1995) notificaron una tasa de error del 2 % pero sus datos contenían muy poco artefacto y eran malos para detectar un artefacto real, lo que le hace impráctico como aplicación en el mundo real.

En realizaciones específicas, la presente divulgación utiliza una caracterización novedosa de actividad de brote-supresión como una variabilidad de voltaje en lugar de principalmente amplitud de voltaje. Las consideraciones metodológicas también mejoran la detección de límites (es decir, fin del brote, inicio del brote) evitando el análisis espectral y utilizando análisis de dominio temporal con máxima saturación de ventana. En el desarrollo de la invención, se ha descubierto que la dependencia de cualquier cosa excepto la máxima saturación de ventana (por ejemplo, una ventana de datos iniciada en cada muestra digitalizada) incrementa el error innecesariamente, proporcionalmente al tamaño de la ventana. En realizaciones específicas, la gestión de artefactos también puede mejorar dependiendo de múltiples posiciones de electrodo usando rechazo del modo habitual de artefactos eléctricos.

2. Algoritmo de detección de brotes asistida por ordenador

En el presente documento se describe un algoritmo de detección de brotes asistida por ordenador automática para librar al personal hospitalario u otro personal de la tarea de estimar intervalos de brote-supresión y para mejorar el cuidado del paciente proporcionando información que permite una valoración más apropiada de los sedantes. En realizaciones específicas, tal como se definen en las reivindicaciones, un método de la invención proporciona una visualización de una media del intervalo entre brotes más exacta junto con la confianza estadística de esta media.

De acuerdo con la invención, el cálculo del intervalo de brote-supresión (también denominado como un intervalo entre brotes) en un EEG en curso implica la identificación de un brote respecto a supresión. Dicha identificación se consigue temporizando la presencia de brotes en una señal en caso contrario isoeléctrica o ruidosa y sometiendo a esta muestra a análisis estadístico. De acuerdo con la invención, el inicio del brote se identifica calculando cambios en la amplitud en cada punto de muestra de los datos con alisado apropiado y diferencia de umbral apropiada, tal como se define en las reivindicaciones.

La identificación y caracterización automática de la actividad de brote-supresión de acuerdo con realizaciones específicas de la invención en EEG en curso tiene muchas aplicaciones clínicas incluyendo para uso en la valoración de hipnóticos para alcanzar una fase de sedación apropiada. Aunque algunos esquemas de clasificación automática anteriores proporcionan bastante exactitud, generalmente no son lo suficientemente exactos para ser incorporados en una valoración en bucle cerrado automática de un anestésico o para proporcionar guiado óptimo a un ser humano que administra un anestésico. Los algoritmos de clasificación generalmente difieren de la identificación manual del 5 al 10 % de las veces, una tasa de fallo debida a consideraciones metodológicas así como conceptuales.

La presente divulgación describe un algoritmo, del cual se describe un ejemplo específico a continuación, que proporciona, con confianza estadística, un **intervalo de BS (o entre brotes) medio** prácticamente para cualquier punto deseado en el tiempo. El intervalo de BS de acuerdo con la divulgación en el presente documento se define como el tiempo entre el fin de brote y el inicio de brote posterior, independientemente de la duración del brote.

El algoritmo puede calcular y visualizar con exactitud estadística el intervalo de BS medio en pacientes mantenidos en coma inducido. En la práctica actual habitual, este intervalo no se calcula en absoluto y se realiza una suposición o estimación visual de uno o unos pocos intervalos entre brotes.

Antes de esta invención, ha habido varios algoritmos y dispositivos que visualizan la tendencia, no ha habido ningún algoritmo ni dispositivo que visualiza el resultado en formato de números árabes del intervalo de brote-supresión. Algunos dispositivos proporcionan información gráfica sobre el intervalo, sin confianza estadística, lo que excluye la aplicación práctica de valoración de la sedación basándose en esto pero generalmente, estos dispositivos realmente no presentaban al personal el intervalo estadísticamente verdadero, de modo que el personal pueda valorar apropiadamente.

La figura 3 es un diagrama de flujo que ilustra un método de ajustar la sedación de un paciente o un sujeto. En un método ejemplar, se reciben datos de señal de EEG (etapa A1), se determinan cambios en la amplitud (etapa A2) y se calcula un intervalo entre brotes en curso (etapa A3). A medida que se sigue recibiendo la señal, se calcula una media del intervalo entre brotes (etapa A4) y se calcula un valor de confianza estadística (etapa A5). El usuario del personal médico se presenta con la media calculada en curso junto con una indicación de confianza (etapa A6) y usa esa información para ajustar la aplicación de sedantes o hipnóticos (etapa A7).

Tal como se entenderá adicionalmente a partir de las enseñanzas proporcionadas en el presente documento, la presente invención abarca diversas realizaciones específicas para realizar estas etapas. En diversas realizaciones, las indicaciones de los cálculos de brote-supresión pueden presentarse a un miembro del personal usando una

interfaz gráfica o numérica o textual y/o usando diversas indicaciones de audio.

3. Otras características

5 En enfoques de la técnica anterior que usan segmentación de EEG donde el EEG se segmenta en intervalos fijos (por ejemplo, ventanas de datos de 1 segundo) con ningún o insuficiente solapamiento, generalmente no es posible localizar el inicio exacto de un brote o supresión. La ventana de datos generalmente emborrona la detección de inicio como una función igual a la tasa de solapamiento o el intervalo de segmentación (cuando se usa mosaico/sin solapamiento).

10 La presente invención evita este problema no segmentando las señales de EEG sino, en su lugar, analizando todas y cada una de las muestras digitalizadas para un inicio de brote o supresión. De este modo, la invención consigue detección instantánea, que ha demostrado ser muy superior a la detección por ventanas.

15 El brote-supresión también ha sido mal conceptualizado en la bibliografía de detección por algoritmos anterior como un estado de silencio de EEG seguido por un estado de descarga. Esta descripción omite el aspecto de la señal que es el más indicativo de la diferencia entre brotes y supresión. Aunque el silencio de EEG es un estado de voltajes modestos, es de forma más importante significativamente un estado de cambio de voltaje modesto, mientras que un brote es un estado de grandes voltajes, pero de forma más importante es un estado de gran cambio de voltaje. Esta diferencia es sutil pero crítica para identificar el inicio o fin de brote o supresión. Otros algoritmos que usan esquemas de detección temporal buscan diferencias de voltajes a lo largo del tiempo. En la presente invención, el algoritmo de detección identifica diferencias de voltaje en tiempo real. En otras palabras, la invención usa el cambio constante de positividad a negatividad para sacar ventaja en la detección de inicios en su esquema de detección mientras que los esquemas de detección de voltaje absoluto se emborronan en dicho galimatías.

25 En realizaciones específicas, el cálculo y la visualización del intervalo es un acontecimiento estadístico con un *intervalo de confianza del 95 %*. Es decir, una suposición es que a cualquier dosis de hipnótico, el cerebro estará produciendo unos brotes estadísticos de forma predecible alrededor de una media o mediana. Notificando y/o utilizando esta estimación de ese número del fenómeno, tendencia central, permite estabilizar la valoración u otra administración de un agente anestésico. En otros esquemas, si se notifica un promedio en curso sin confianza estadística, el paciente puede estar sujeto a subdosis y sobredosis basándose en el intervalo promedio de la muestra, dado que el verdadero intervalo entre brotes (población) no se conoce.

30 En el presente documento se describe un dispositivo de aplicación única (por ejemplo, solamente brote-supresión) que es un hardware portátil y por ejemplo que puede implicar 2 o más derivaciones fijadas a la cabeza del paciente. Además, no se requieren conocimientos sobre EEG, dado que la única visualización será el intervalo entre brotes, numérica en un formato entendido por el personal, aunque en realizaciones alternativas, un análisis gráfico de la visualización de EEG completo es posible aunque no es necesario.

4. Detalles adicionales de un método ejemplar de acuerdo con realizaciones específicas de la invención

Preprocesamiento

45 El preprocesamiento de una señal de EEG para minimizar el ruido se consigue normalmente mediante aplicación de un filtro digital de paso bajo o alisado matemático y esto se realiza normalmente antes de que la señal sea emitida y puede realizarse antes de que una señal sea emitida desde el dispositivo de registro de EEG. Además, un filtro digital de paso alto de 3 Hz puede aplicarse para eliminar derivas lentas debidas a un mal contacto de electrodo, sudor, y potenciales corticales lentos o un artefacto relacionado. Finalmente, un artefacto fisiológico y del equipo puede minimizarse eliminando numerosos esquemas de detección de artefactos, incluyendo eliminación del cálculo adicional cualquier segmento corto de EEG (por ejemplo, 100 ms) con un promedio de amplitud absoluta de 100 microvoltios o superior. De acuerdo con realizaciones específicas de la invención, una reducción de ruido adicional se consigue mediante comparaciones de amplitud apropiadas tal como se describe a continuación. Además, los cálculos se realizan, en su mayor parte, para cada muestra digitalizada con actualización en curso de historiales, tal como se describe en ejemplos detallados adicionales a continuación.

55 Como ejemplo, en una señal de 128 muestras por segundo, una comparación de salto de 3 muestras proporciona reducción de ruido comparable a un alisado de 4 muestras o filtro de paso bajo de 32 Hz. Un salto de 3 muestras requiere que la amplitud a tiempo 0 se compare con la amplitud a tiempo 3, la amplitud a tiempo 1 con la amplitud a tiempo 4, y así sucesivamente, de forma consecutiva a lo largo de la señal. Un salto de 1 muestra también puede usarse para capturar brotes de baja amplitud raros en algunos pacientes, aunque la estimación del intervalo no debe cambiar de forma apreciable y, en realizaciones específicas, se usa un salto de 2 muestras.

60 De acuerdo con realizaciones alternativas de la invención, pueden usarse datos de múltiples canales de EEG para detectar varianza en la generación de BS en registros del cuero cabelludo, lo que, en algunas situaciones, puede reforzar la fiabilidad del esquema de detección. Sin embargo, en algunas implementaciones, puede usarse un único canal de EEG o emparejamiento bipolar para el análisis, preferentemente uno con las mayores amplitudes medidas.

Sitios anteriores o laterales referenciados a vértices tales como F3-Cz o T3-Cz funcionan bien. En una implementación clínica típica, generalmente se analizan al menos dos y normalmente cuatro canales.

Cálculo de la diferencia de amplitud del voltaje

5 En realizaciones específicas, la diferencia de amplitud absoluta (d) en microvoltios se calcula de forma continua en la señal, con un historial de 1 segundo (es decir, alisada 1000 ms). El alisado minimiza el efecto de la variación de la señal sobre el historial de detección del inicio modesto (por ejemplo, 500 a 1000 ms alisados). La invención puede

entenderse además considerando la ecuación: $d_i = \frac{1}{R} \sum_{j=1}^R [A_i - A_{i-j}]$, donde A = amplitud de la muestra i , R = tasa de muestras/segundo, que normalmente es de aproximadamente 128 muestras/segundo. En una realización ejemplar, 4 se seleccionó como mejor parámetro de alisado/salto para la tasa de muestreo de 128. Sin embargo, este número puede ajustarse en diversas aplicaciones. En esta ecuación, se indican tanto la diferencia de salto de la muestra como la suma de 1 segundo alisada en las muestras R previas.

15 De acuerdo con realizaciones específicas de la invención, el inicio del brote se detecta cuando la diferencia de amplitud absoluta alisada (d) supera un criterio basado en la mediana de (m) veces la amplitud absoluta multiplicada por un factor especificado. El factor de multiplicación es la raíz cúbica del cociente de duración de brote-supresión, con valores extremos truncados (por ejemplo, valores por encima de 2 reducidos a 2). Por ejemplo, un intervalo con cociente de duración de brote-supresión de 5:1 tiene 1,71 como su factor de multiplicación, de modo que la detección se produce a 1,71 veces la mediana. Este factor es predeterminado a un intervalo entre brotes objetivo apropiado (por ejemplo, 1,5 segundos) al comienzo del cálculo.

25 El inicio de la supresión se produce cuando la diferencia de amplitud absoluta alisada (d) cae por debajo de 1 x la mediana (m) de la amplitud absoluta. La mediana de la amplitud absoluta se calcula para un historial de larga duración que consta de al menos dos intervalos entre brotes. La mediana de la amplitud absoluta inicial se calcula durante 10 segundos y puede actualizarse periódicamente, por ejemplo, cada 30 ó 60 segundos, hasta que se han detectado múltiples intervalos entre brotes. El cálculo de la mediana se produce en cada fin del brote (es decir, comienzo de la supresión). La mediana de la amplitud absoluta es una media de la mediana y se calcula de tal manera que sea moderadamente intolerante a valores atípicos, es decir, desviaciones significativas de valores de mediana pasados, por su parte, son eliminados e intervalos actuales o pasados son eliminados y/o ponderados de forma consecuente. Por ejemplo, si la mediana del intervalo actual está más de 2 desviaciones estándar alejada de la media de la distribución de la mediana, no contribuye al promedio de la mediana y si la mediana actual está dentro de 2 desviaciones estándar del promedio de la mediana, contribuye al promedio de la mediana. El criterio basado en la mediana se hace más sensible al momento actual ponderando todas las contribuciones al promedio de la mediana basándose en la distancia temporal desde el momento actual usando una función de decrecimiento lineal, exponencial o logarítmica. Por ejemplo, para calcular la mediana representativa para el intervalo actual usando decrecimiento exponencial, cada mediana contribuye dos veces el peso de la mediana previa.

40 En trabajo experimental, 2 x mediana se seleccionó empíricamente como el valor umbral para determinar el inicio del brote. Sin embargo, este valor puede ajustarse en diversas realizaciones o situaciones, que incluyen utilizar un análisis por paciente. En realizaciones específicas, el valor es aprendido por un algoritmo que analiza datos iniciales o datos de capacitación.

45 En ejemplos adicionales, puede entenderse que esto implica $P(A \leq m) = P(A \geq m) = \int_{-\infty}^m f(|a|)d_a = 0,5$, donde P = probabilidad.

50 En diversas realizaciones, P determina cómo el intervalo de BSMBS es presentado a un miembro del personal o es usado. Por ejemplo el BSM puede visualizarse en diferentes colores basándose en el valor de P, o el intervalo de BSMBS puede destellar o parpadear hasta que P ascienda por encima de un valor predeterminado. De esta manera, el personal médico puede determinar si el intervalo de BSMBS visualizado es el "verdadero" valor o un valor exacto (estadísticamente hablando), con suficiente confianza estadística y puede realizar, de este modo, de forma más exacta cualesquiera ajustes necesarios para realizar un ajuste necesario de los anestésicos.

55 En algunas realizaciones, un factor de alisado adicional puede aplicarse para minimizar la detección de inicios de brotes consecutivos rápidos. El inicio de la supresión se ignora cuando se produce un inicio de brote menos de 500 ó 1000 ms después del inicio de la supresión. Este factor de alisado es opcional y generalmente innecesario para BS delineado modestamente.

60 En realizaciones específicas, los inicios de brote se computan y se presentan después de un periodo de tiempo (por ejemplo, el primer minuto) en unidades de brotes por minuto. En realizaciones específicas, un historial de esta medida también puede ser establecido por el usuario, por ejemplo, hasta 5 minutos durante todo el registro o más prolongado (por ejemplo, 10 minutos, 30 minutos) o si se obtiene empíricamente dependiendo de un estado designado de confianza estadística deseado por un usuario.

En algunas realizaciones, el *recuento temporal* (por ejemplo, el número de muestras digitalizadas (por ejemplo, normalmente tal como 128 muestras por segundo) desde el último inicio del brote) se reinicia a cero en cada inicio de brote. En esta situación, el recuento temporal inmediatamente antes del reinicio puede usarse para calcular el actual intervalo de BS.

5

Intervalo de brote-supresión medio

En realizaciones específicas de la invención, el *Intervalo de brote-supresión medio* (\bar{b} / R) se visualiza en unidades de segundos en lugar significativo (por ejemplo, 8,5), junto con una confianza estadística de esta estimación para el intervalo de unidades. Generalmente, el recuento temporal del primer inicio del brote de cualquier registro es ignorado.

10

$$\bar{b} = \frac{1}{n-1} \sum_{j=2}^n b_j$$

n = número de intervalos recopilados
 j = cómputo o recuento o serie de número de intervalos recopilados
 $t_i = t_{i+1}$
 t = recuento temporal desde el último brote.

15

De acuerdo con realizaciones específicas de la invención, b se refiere al número de muestras digitalizadas desde el fin del brote hasta el inicio del brote y R es igual a la tasa de muestras. El número de muestras digitalizadas puede representarse lineal, logarítmica o exponencialmente. En las ecuaciones a continuación, c es una variable que indica una clasificación de estado como brote o supresión.

20

$$\begin{aligned} &\text{si } d_i / 2 > m_i, c_i = 1, \\ &\text{si } d_i < m_i, c_i = 0, \\ &\text{si no } c_i = c_{i-1} \\ &\text{si } c_i = c_{i-1} + 1 \text{ entonces si } t_{i-1} < R, c_i = c_{i-1} \\ &\text{si } t_{i-1} \geq R, b_j = b_{j+1}, b_j = t_{i-1}, t_i = 0, \end{aligned}$$

En realizaciones adicionales, la confianza se indica al 95 % si $\frac{s}{\sqrt{n}} > 0,166R$ durante 1 minuto para un grado

25

designado, tal como el 95 % si $\frac{s}{\sqrt{n}} > 0,166R$ dada la desviación estándar de intervalos de brote y el número de intervalos, véase a continuación. Esto produce un intervalo de confianza de aproximadamente 1 segundo alrededor de \bar{b} / R , suponiendo una distribución simétrica unimodal de datos del intervalo de acuerdo con la desigualdad de Tchebycheff. Intervalos de confianza más grandes (por ejemplo, 62 segundos) también pueden calcularse fácilmente.

$$s = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{j=2}^n (b_j - \bar{b})^2}$$

30

donde s= desviación estándar; n=número de intervalos

En realizaciones específicas, el algoritmo caracteriza intervalos de brote-supresión con confianza estadística y con complejidad conceptual o procedimental mínima. La posibilidad de inicio, fin y duración de brote o supresión se determinan para todas y cada una de las muestras digitales. Los factores de alisado y umbral se validan empíricamente en realizaciones específicas para una gran muestra de pacientes. Pueden realizarse ajustes para incrementar o reducir la especificidad o selectividad para casos o poblaciones específicas.

35

5. Presentación a los usuarios

40

Las figuras 4A - D ilustran en un diagrama de bloques sencillo una visualización ejemplar en la que los únicos datos visualizados son un valor que indica el intervalo entre brotes medio con este valor visualizado en texto en negrita (A)

cuando el nivel de confianza estadística está por encima de un umbral y en un texto diferente (por ejemplo, gris, un color diferente, destellante, etc.), texto (B) cuando el nivel de confianza estadística está por debajo de un umbral designado. C y D del mismo modo muestran visualizaciones que indican el valor medio de brotes por minuto. Tal como se ha descrito anteriormente, dichas visualizaciones son particularmente útiles para el personal en una unidad de cuidados del paciente, dado que la visualización proporciona de forma sucinta y exacta al personal la información esencial necesaria para monitorizar la actividad de brote-supresión. Visualizaciones ejemplares alternativas descritas en el presente documento proporcionan funcionalidad adicional.

La figura 5 ilustra una visualización ejemplar alternativa en la que pueden visualizarse una serie de valores opcionales además del cálculo de la media. Pueden visualizarse diferentes niveles de detalle de acuerdo con realizaciones específicas y, en algunas realizaciones, un sistema de monitorización puede proporcionar opciones que permiten a un usuario seleccionar qué partes de datos se visualizan.

Las figuras 6A-D proporcionan un diagrama de flujo ejemplar del funcionamiento de una interfaz del usuario. Este diagrama se proporciona para fines ilustrativos solamente y será evidente para los expertos en la materia que pueden usarse otras etapas de interacciones del usuario.

La figura 7A-G ilustran interfaces del usuario gráficas ejemplares que muestran una pantalla de menú de inicio y otras pantallas de introducción de datos del usuario tal como pueden visualizarse en ordenadores personales, ordenadores en formato *Tablet* o equipo de laboratorio de información de uso especial o uso general. Una serie de diferentes pantallas se incluyen opcionalmente de acuerdo con realizaciones específicas para diversas tareas de interfaz del usuario tales como gestión de información del paciente y otros datos y gestión de información de archivos.

La figura 8 ilustra una interfaz del usuario gráfica ejemplar que muestra una nueva visualización generada como una única curva a partir de una monitorización de un sujeto vivo representando gráficamente una dosis de un agente anestésico en el eje horizontal y una respuesta en términos de un intervalo entre brotes en el eje vertical con puntos individuales agrupados en el centro (e indicados en verde, por ejemplo) que indican supresión apropiada y puntos de valores extremos (por ejemplo de color rojo) en la parte superior y la parte inferior del gráfico que indica sobredosificación o subdosificación. Esta visualización proporciona información que permite a un miembro del personal administrar y monitorizar la valoración de sedantes y brote-supresión, o esta visualización representa datos que pueden usarse para valoración automática.

En esta figura, puntos verdes indican una muestra temporal del paciente en la que la sedación es correcta, ilustra una curva D<R con media con color para indicar niveles de sedación apropiados...El rojo muestra demasiado y demasiado poco...

La figura 10 ilustra una visualización gráfica para el usuario ejemplar en la que los datos más prominentes visualizados son un valor que indica el intervalo entre brotes medio, por ejemplo en un color o con destellos que indican si se ha alcanzado un intervalo de confianza deseado; datos adicionales opcionales incluyen un gráfico del historial de BS (en este caso durante 12 horas previas) que muestra un periodo inicial cuando no se han reunido datos suficientes para determinar un BI con la confianza deseada, una indicación verde entonces el BI está en el intervalo deseado y se calcula con la confianza deseada, un periodo dentado en rojo cerca del centro del gráfico que indica un periodo en que el intervalo de confianza está fuera de un umbral deseado; también se proporciona un historial de PIC, junto con una barra que indica un intervalo de PIC diana y en el que superar la PIC diana corresponde a que se supere la confianza para el cálculo de BI.

En esta figura ejemplar, el trazado de BS es una visualización del historial de tendencia del BSI en el tiempo. Este tiempo es seleccionable por un usuario, tal como 4, 6, 8, 10 ó 12 horas, o algún otro tiempo.

La figura 11 ilustra una visualización gráfica para el usuario ejemplar en la que, además de otros datos visualizados, la visualización incluye una indicación de convulsiones detectadas que persisten en la pantalla durante un periodo de tiempo u opcionalmente hasta que son despejadas por un miembro del personal. En esta figura, una barra maciza (por ejemplo, roja) se visualiza en la parte inferior de la pantalla para indicar que una convulsión detectada está teniendo lugar.

La figura 12 ilustra una interfaz del usuario gráfica ejemplar que permite la introducción de valores de valoración para cálculo de visualización de valoración u opcionalmente para control de valoración automático

La figura 13 ilustra un dispositivo lógico ejemplar.

6. Realizaciones del sistema

En el presente documento se describe un dispositivo diseñado para mantener el coma inducido con exactitud estadística. El dispositivo notifica el intervalo de brote-supresión con confianza estadística al personal para ayudarles a la valoración apropiada de los hipnóticos. En aplicaciones ejemplares, dicho dispositivo permitirá el estudio

controlado de problemas tales como el mantenimiento de diferentes intervalos entre brotes (por ejemplo, más cortos tales como 4 segundos frente a más largos, tales como 12 segundos) como una prueba de la respuesta del paciente y la eficacia de diferentes hipnóticos con mantenimiento exacto del intervalo.

5 **Implementaciones de software**

En el presente documento también se desvelan métodos y/o sistema para monitorización de brote-supresión que pueden implementarse en un aparato de manejo de información de uso general o uso especial usando un lenguaje de programación adecuado tal como Java, C++, Cobol, C, Pascal, Fortran., PL1, LISP, Assembly, etc., y cualesquiera datos o especificaciones de formato adecuados, tales como HTML, XML, dHTML, TIFF, JPEG, texto delimitado por tabulaciones, binario, etc. En aras de la claridad, no todas las características de una implementación real se describen en esta memoria descriptiva. Se entenderá que, en el desarrollo de cualquiera dicha implementación real (como en cualquier proyecto de desarrollo de software), deben tomarse numerosas decisiones específicas de la implementación para alcanzar las metas y submetas específicas de los desarrolladores, tales como cumplimiento de las limitaciones relacionadas con el sistema y/o relacionadas con la actividad empresarial, que pueden variar de una implementación a otra. Además, se apreciará que dicho esfuerzo de desarrollo podría ser complejo y requerir tiempo, pero sería, no obstante, una tarea rutinaria de ingeniería informática para los expertos en la materia que tienen el beneficio de esta divulgación.

20 **Realización en un aparato de información programado**

La figura 13 es un diagrama de bloques que muestra un dispositivo lógico ejemplar representativo en el que diversos aspectos de la presente invención pueden estar materializado. Como entenderán expertos en la materia a partir de las enseñanzas proporcionadas en el presente documento, la presente divulgación puede implementarse en hardware y/o software. Aspectos de la presente divulgación incluyen un dispositivo independiente que incluye solamente las funciones de monitorización de BS descritas en el presente documento o en sistemas o dispositivos que incluyen cualquier número de funciones médicas. Tal como se entenderá en la técnica, la presente divulgación o componentes de la misma pueden estar materializados en un componente de programa de medios fijos que contienen instrucciones y/o datos lógicos que, cuando se cargan en un dispositivo de procesamiento de información configurado apropiadamente hacen que el dispositivo funcione de acuerdo con la invención. Tal como se entenderá en la técnica, un medio fijo que contiene instrucciones lógicas puede ser suministrado a un usuario en un medio fijo para cargarlo físicamente en el ordenador de un usuario o un medio fijo que contiene instrucciones lógicas puede residir en un servidor remoto al que accede un usuario a través de un medio de comunicación para descargar un componente de programa.

La figura 13 muestra un aparato de información (o dispositivo digital) 700 que puede entenderse como un aparato lógico que puede leer instrucciones procedentes de medios 717 y/o el puerto de red 719, que puede estar conectado opcionalmente al servidor 720 que tiene el medio fijo 722. El aparato 700 puede usar seguidamente esas instrucciones para dirigir el servidor o la lógica cliente, tal como se entenderá en la técnica. Un tipo de aparato lógico es un sistema informático tal como se ilustra en 700, que contiene una CPU 707, dispositivos de entrada opcionales 709 y 711, unidades de disco 715 y un monitor opcional 705. Puede usarse el medio fijo 717, o el medio fijo 722 sobre el puerto 719, para programar dicho sistema y puede representar un medio óptico o magnético de tipo disco, cinta magnética, memoria dinámica o estática en estado sólido, etc. El puerto de comunicación 719 también puede usarse para recibir inicialmente instrucciones que se usan para programar dicho sistema y pueden representar cualquier tipo de conexión de comunicación.

También se describen en el presente documento los circuitos de un circuito integrado específico de aplicación (ASIC) o un dispositivo lógico programable (PLD). También se describe en el presente documento un lenguaje descriptor entendible por ordenador, que puede usarse para crear un ASIC o PLD que funciona tal como se ha descrito en el presente documento.

REIVINDICACIONES

1. Un método para monitorizar un sujeto sedado usando un procesador lógico, que comprende:

5 recibir datos digitales que representan el electroencefalograma, EEG, de dicho sujeto en dicho procesador;
 calcular una diferencia de amplitud absoluta (d_i) a través de la señal de EEG, con un historial de 1 segundo,
 alisando de este modo para minimizar los efectos de la variación de la señal sobre la detección del inicio;
 usar dicho procesador para determinar uno o más inicios de brote detectando un inicio de brote cuando una
 10 diferencia de amplitud absoluta alisada supera un criterio basado en la mediana de la amplitud absoluta del EEG
 multiplicada por un factor especificado;
 usar dicho procesador para determinar uno o más inicios de supresión detectando un inicio de supresión cuando
 la diferencia de amplitud absoluta alisada va por debajo de la mediana de la amplitud absoluta;
 usar dicho procesador para determinar uno o más intervalos de brote-supresión, determinando el tiempo entre un
 15 inicio de la supresión y un inicio del brote posterior, independientemente de la duración del brote;
 usar dicho procesador para determinar un intervalo de brote-supresión medio en curso para una duración
 temporal especificada junto con un nivel de confianza estadística; y
 presentar datos que indican dicho intervalo de brote-supresión medio en curso a un usuario, proporcionando de
 este modo a dicho usuario información para guiar el ajuste de terapia para el mantenimiento de un estado de
 20 sedación deseado,
 en el que dicha presentación comprende presentar datos al usuario que indican el intervalo de brote-supresión
 medio en curso y que también indican el nivel de confianza del intervalo de brote-supresión medio en curso.

2. El método de la reivindicación 1, que además:

25 (a) comprende usar dicho procesador para realizar análisis estadístico para corregir variabilidad del ruido, u otra
 variabilidad isoeléctrica u otras alteraciones eléctricas en dicho EEG; y/o
 (b) en el que dichos datos de EEG son un flujo de datos de amplificación de EEG estándar introducido en dicho
 procesador lógico.

30 3. El método de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que además dichos datos digitales que representan
 dicho EEG del sujeto son un flujo de muestras digitales de valores de amplitud en diferentes puntos temporales de
 captura de datos.

4. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que además:

35 (i) comprende usar datos de múltiples canales de EEG para detectar varianza en generación de brote-supresión
 a través de registros del cuero cabelludo para reforzar la fiabilidad de la detección de inicio de brote e inicio de
 supresión; y/o
 (ii) comprende usar un único canal de EEG que proporciona una mayor amplitud medida.

5. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende además:

45 detectar un inicio de brote cuando la diferencia de amplitud alisada absoluta (d_i) supera 2 veces una mediana (m)
 de la amplitud absoluta.

6. El método de la reivindicación 5:

(a) que comprende además:

50 calcular dicha diferencia de amplitud absoluta (d_i) de acuerdo con

$$d_i = \frac{1}{R} \sum_{j=1}^R [A_i - A_{i-4}] ;$$

en la que A = amplitud de la muestra i ;

R indica una tasa de muestras/segundo, tal como 128 muestras/segundo;

y S es un parámetro de alisado, tal como 4 para una tasa de muestreo de 128; o

55 (b) que comprende además:
 detectar un inicio de brote cuando la diferencia de amplitud alisada absoluta (d_i) supera B veces la mediana
 (m) de la amplitud absoluta;
 60 en donde B se selecciona teórica o empíricamente y puede ajustarse por paciente o aprenderse mediante un
 algoritmo para dicho sujeto; o

(c) que comprende además:

determinar la mediana de la amplitud absoluta a partir de un historial de mayor duración; actualizar periódicamente dicha mediana de la amplitud absoluta; o

(d) que comprende además:

5 ignorar un inicio de supresión particular cuando un inicio de brote se produce pasado menos de aproximadamente un tiempo especificado, tal como 500 ó 1000 ms, después de dicho inicio de supresión particular; o (e) que comprende además:

10 reiniciar a cero un recuento temporal, tal como, el número de muestras digitalizadas desde el último inicio de brote, en cada inicio de brote, en el que un recuento temporal previo inmediatamente anterior se designa como un intervalo de BS actual.

15 7. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que además:

dicho intervalo de brote-supresión medio se expresa en unidades de segundos.

20 8. El método de la reivindicación 2, que comprende además: sumar inicios del brote durante un periodo de tiempo y presentar los resultados en unidades de *brotos por minuto* a un usuario.

25 9. El método de la reivindicación 8, que comprende además:

permitir a un usuario establecer un historial durante el cual se miden dichos brotes por minuto o usar una duración del historial por defecto.

30 10. El método de la reivindicación 5, que comprende además:

dicho intervalo de brote-supresión medio se determina mediante \bar{b} / R y se expresa en unidades de segundos y es determinado por dicho procesador lógico, en donde R indica una tasa de muestras/segundo y \bar{b} indica una media de intervalos de brote-supresión medida en 1/R que comprende:

determinar \bar{b} de acuerdo con:

$$\bar{b} = \frac{1}{n-1} \sum_{j=2}^n b_j ;$$

en la que n = número de intervalos de supresión recopilados;

35 en la que j = cómputo o recuento del número de intervalos de supresión recopilados, en la que b puede representarse lineal, logarítmica o exponencialmente.

40 11. El método de la reivindicación 5 que comprende además:

indicar confianza al 95 % si $\frac{s}{\sqrt{n}} > 0,166R$ durante 1 minuto dada la desviación estándar de intervalos de brote

y número de intervalos;

$$s = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{j=2}^n (b_j - \bar{b})^2}$$

45 en el que s = desviación estándar, n = número de intervalos.

50 12. El método de la reivindicación 4, que comprende además usar dicho procesador para preprocesar dichos datos de señal de EEG para realizar reducción de ruido mediante operaciones matemáticas de alisado tales como alisado y filtrado.

45 13. El método de la reivindicación 12, en el que dicha reducción de ruido comprende uno o más de:

usar una comparación por salto de 3 muestras en la que la amplitud a un tiempo 0 se compara con la amplitud a un tiempo 3, la amplitud a tiempo 1 con la amplitud a tiempo 4; o

50 usar un salto de 1 muestra para capturar brotes de baja amplitud raros en algunos pacientes; o

usar un salto de 2 muestras como caso por defecto.

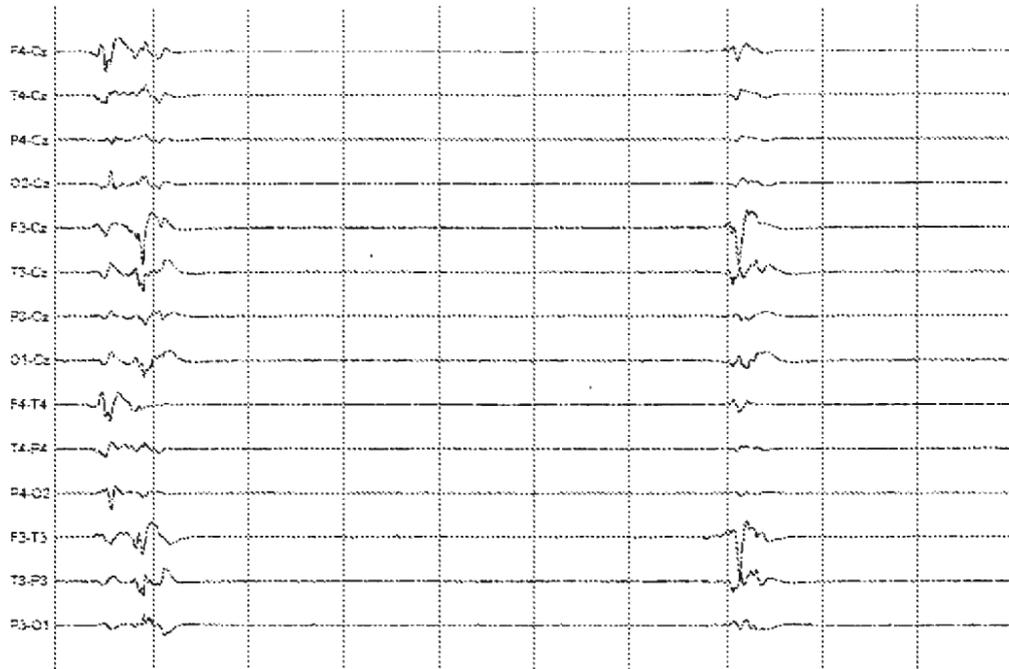


FIG. 1

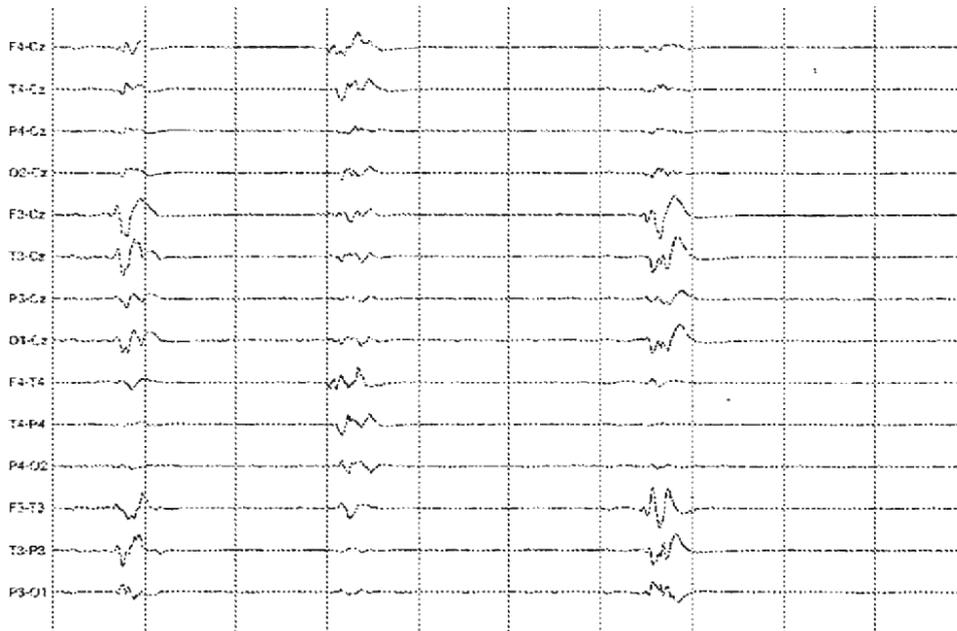


FIG. 2

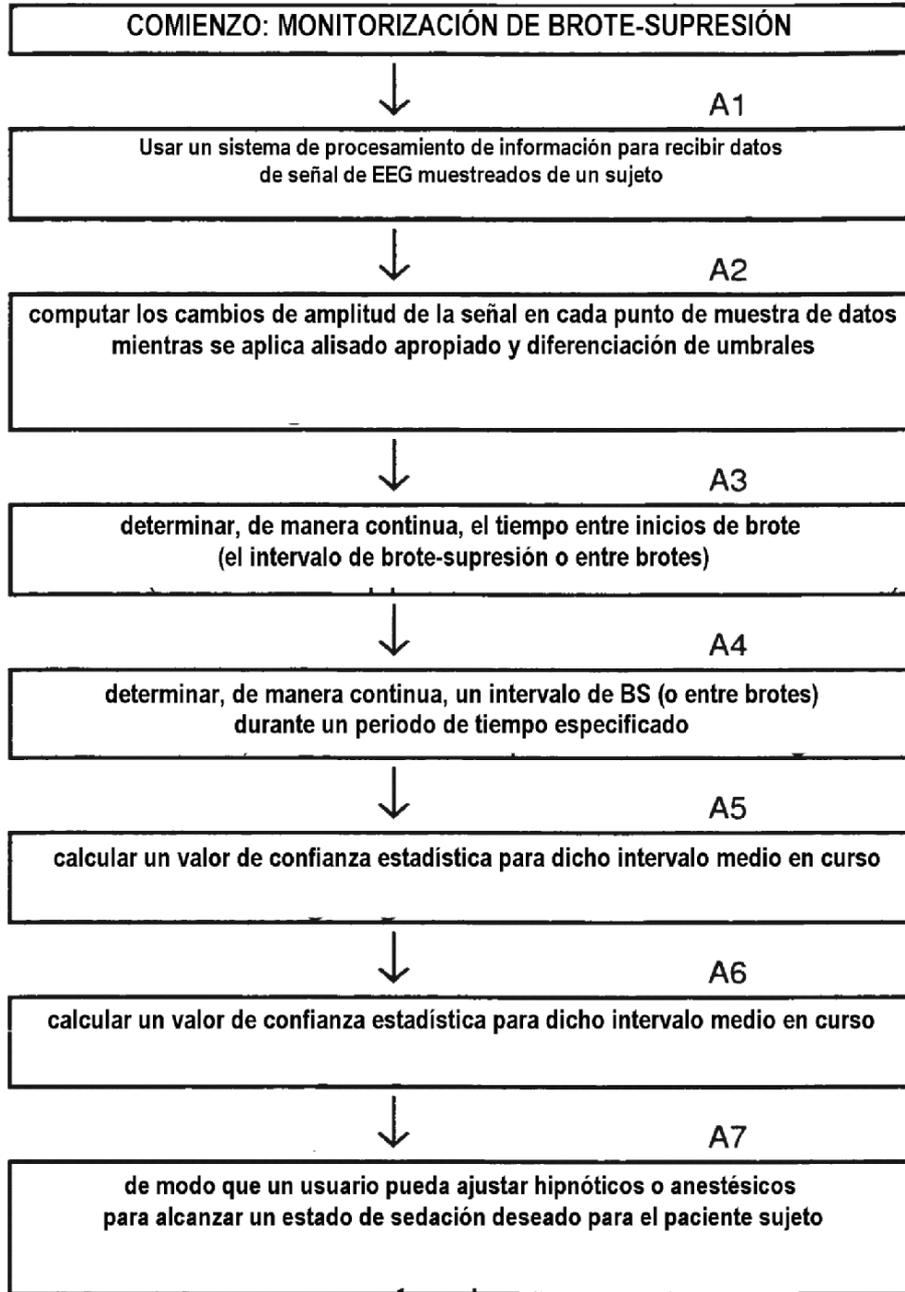


FIG. 3

INTERVALO DE BS DE 12 SEGUNDOS

FIG. 4A

INTERVALO DE BS DE 12 SEGUNDOS

FIG. 4B

8,3 BROTES POR MINUTO

FIG. 4C

8,3 BROTES POR MINUTO

FIG. 4D

101

Intervalo de BS medio:
12 SEGUNDOS O 5 BROTES POR MINUTO

102

Valor de confianza:
95%

103

Duración de la monitorización:
1 DÍA; 17 HORAS; 34,6 MINUTOS

104

Tasa de muestreo:
128 HZ

105

Número de Derivaciones Activas
CUATRO

FIG. 5

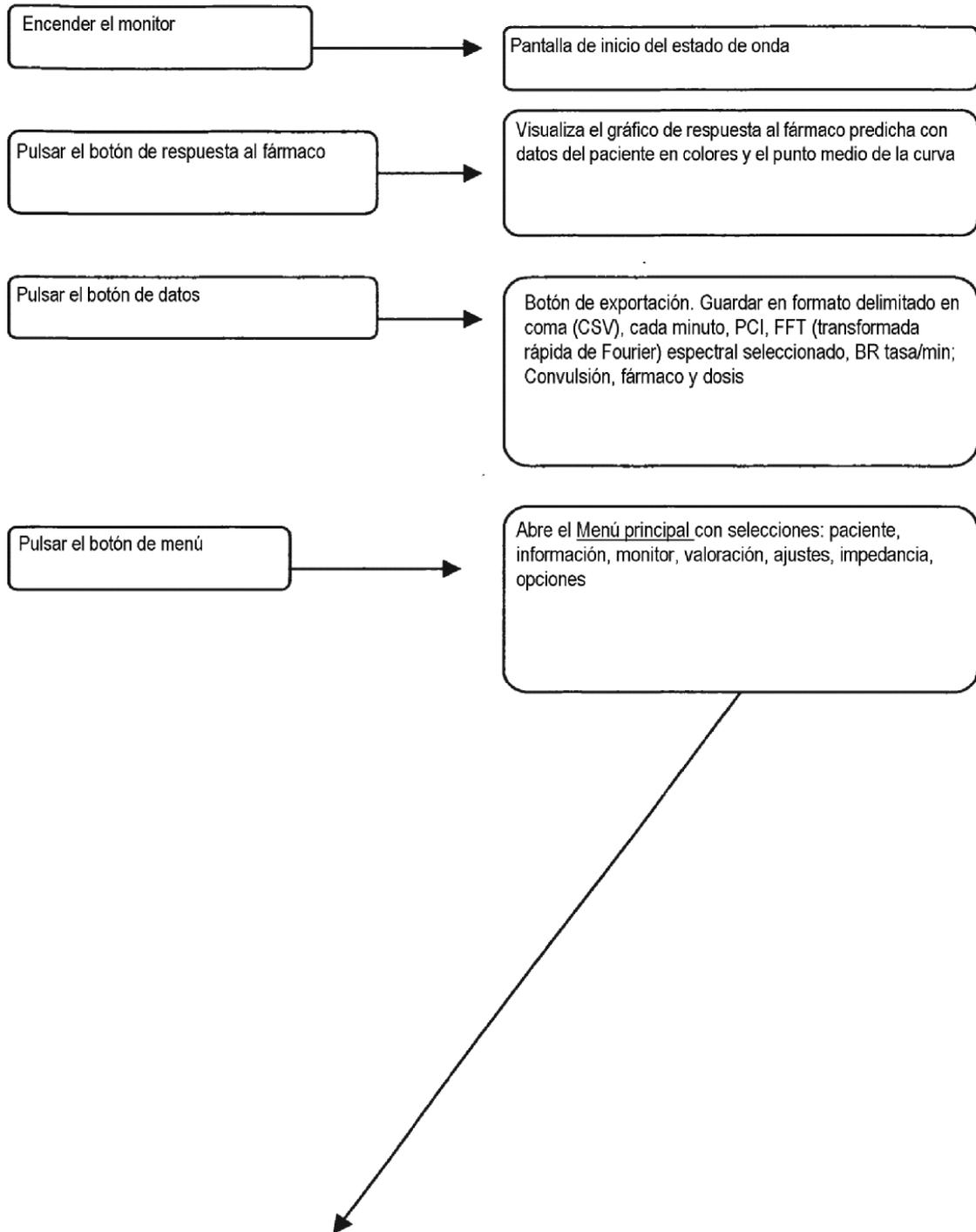


FIG. 6A

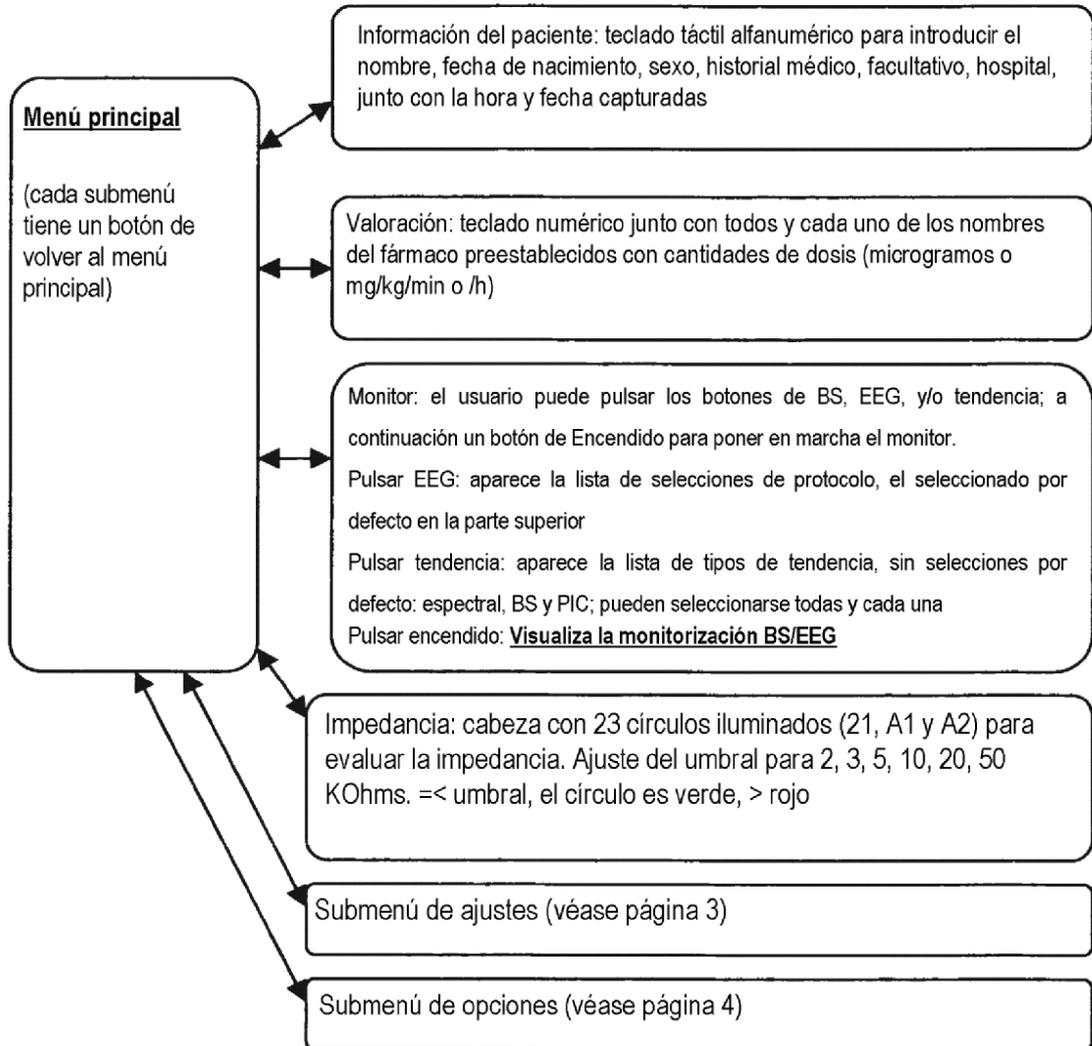


FIG. 6B

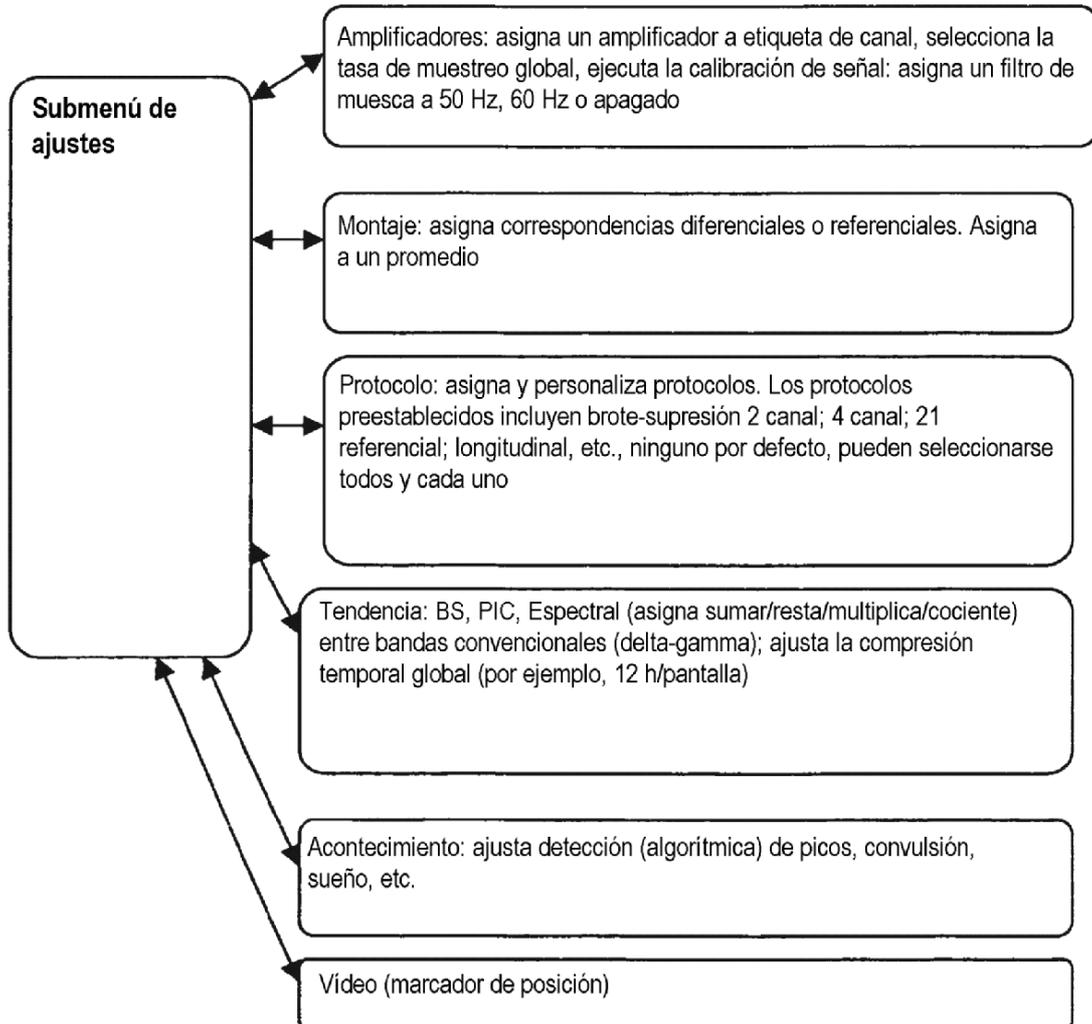


FIG. 6C

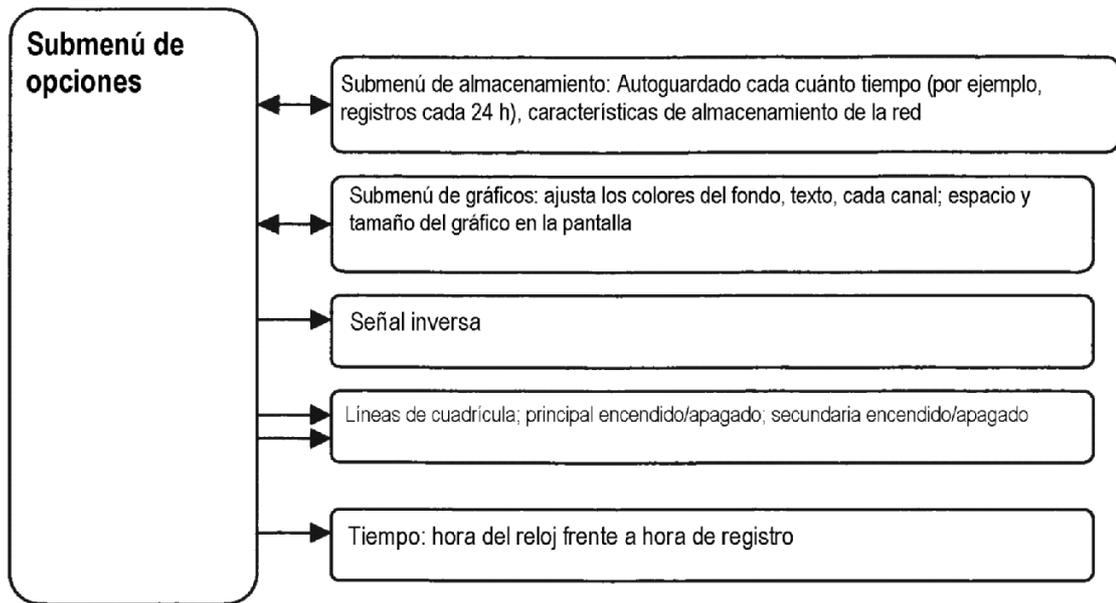


FIG. 6D



FIG. 7A

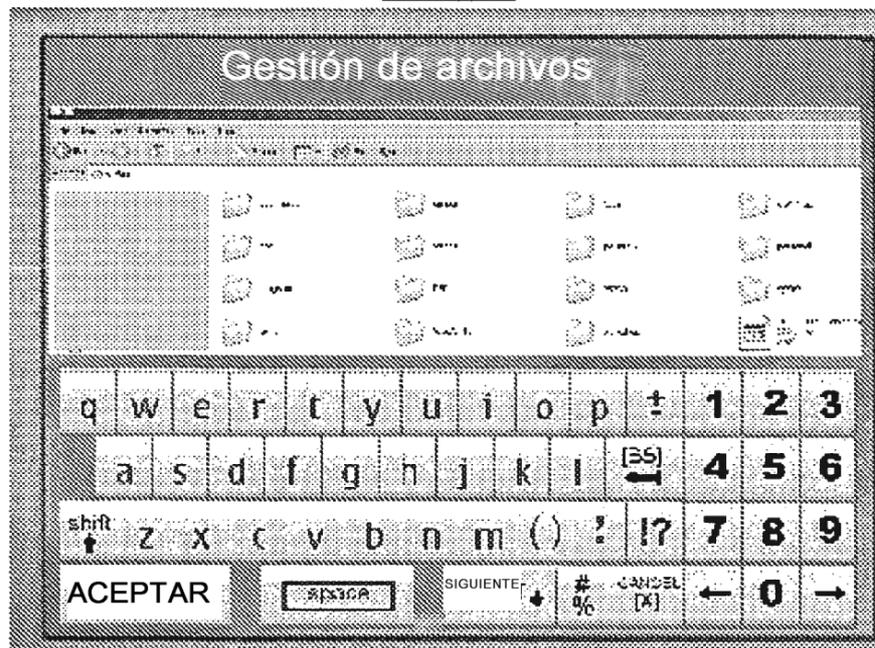


FIG. 7B

INFORMACIÓN DEL PACIENTE

Paciente	<input type="text"/>	Fecha de nacimiento	<input type="text"/>
Facultativo	<input type="text"/>	Sexo	<input type="text"/>
Registro	<input type="text"/>	Fecha	<input type="text"/>
Hospital	<input type="text"/>	Hora	<input type="text"/>

q	w	e	r	t	y	u	i	o	p	±	1	2	3
										BS]	4	5	6
shift ↑	z	x	c	v	b	n	m	()	?	!?	7	8	9
ACEPTAR		[SPACE]		SIGUIENTE ↓		# %		CAN.E. [X]		← 0 →			

FIG. 7C

Monitor

BS	EEG	TENDENCIA
<input type="radio"/> Protocolo 1 <input type="radio"/> Protocolo 2 <input type="radio"/> Protocolo 3 etc.		<input type="checkbox"/> BS <input type="checkbox"/> ICP <input type="checkbox"/> Espectro aparece cuando se refuce
Volver al menú	COMENZAR	
Estado de la onda		

FIG. 7D

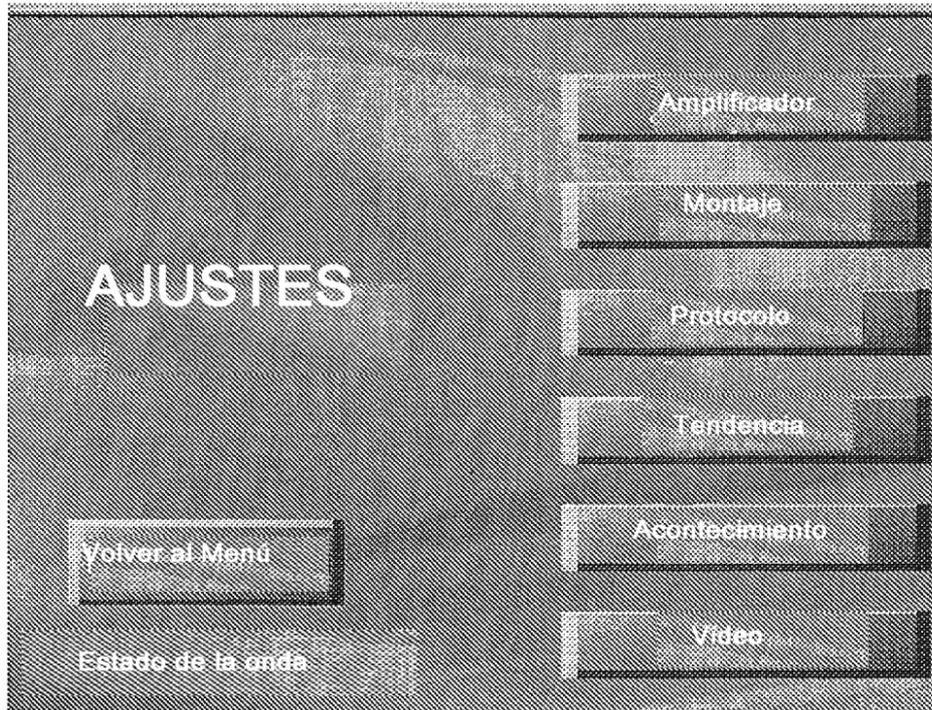


FIG. 7E

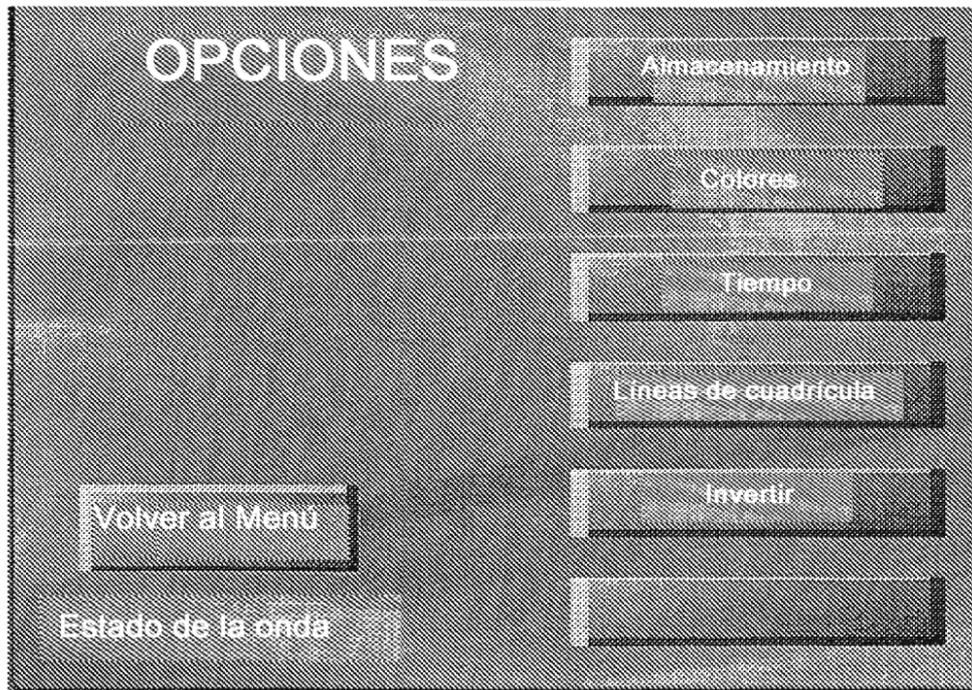


FIG. 7F

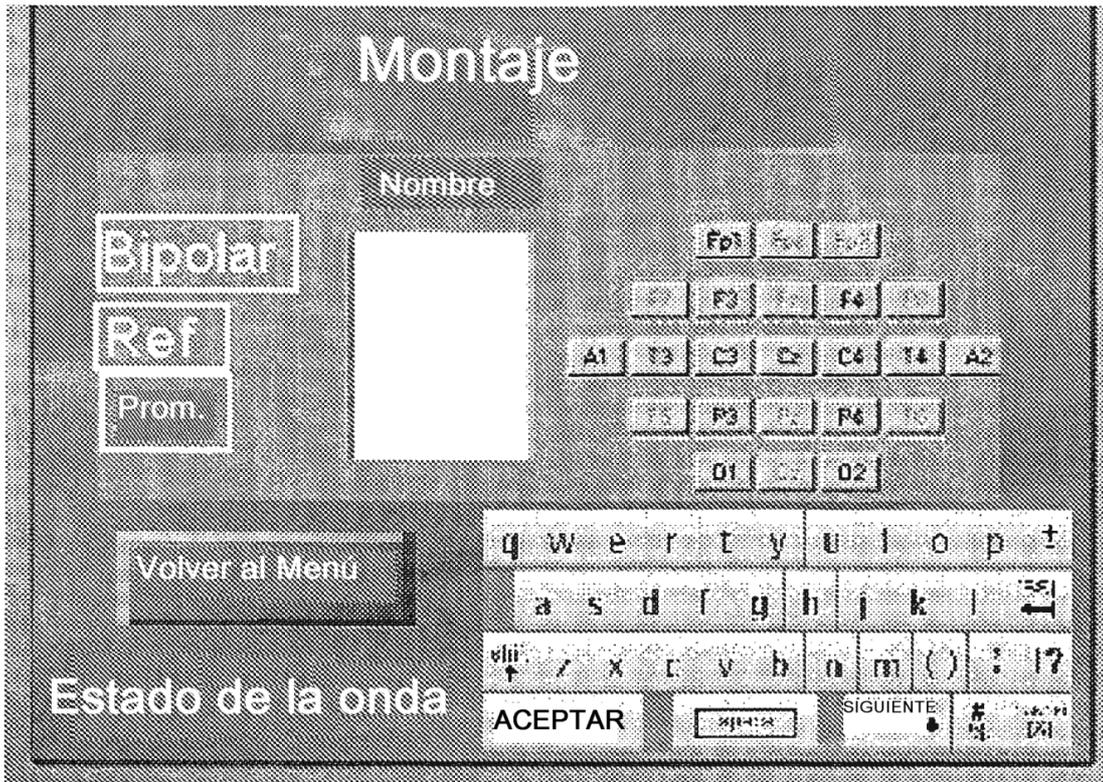
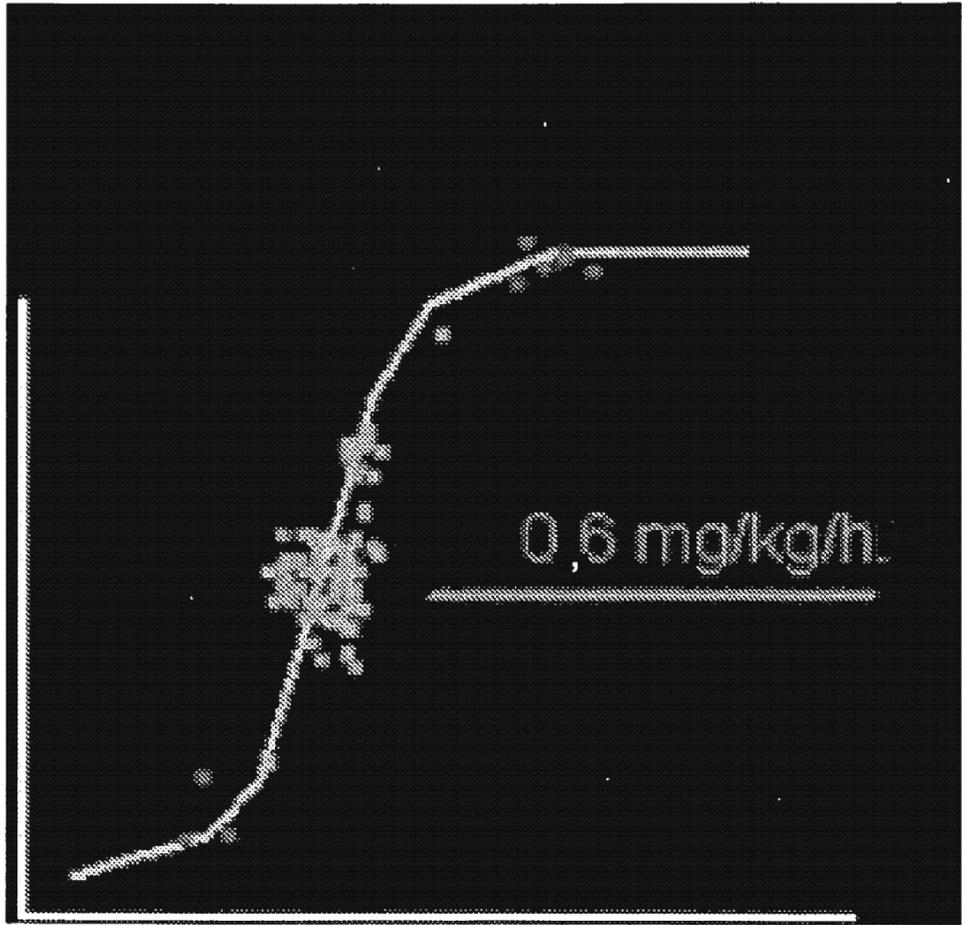


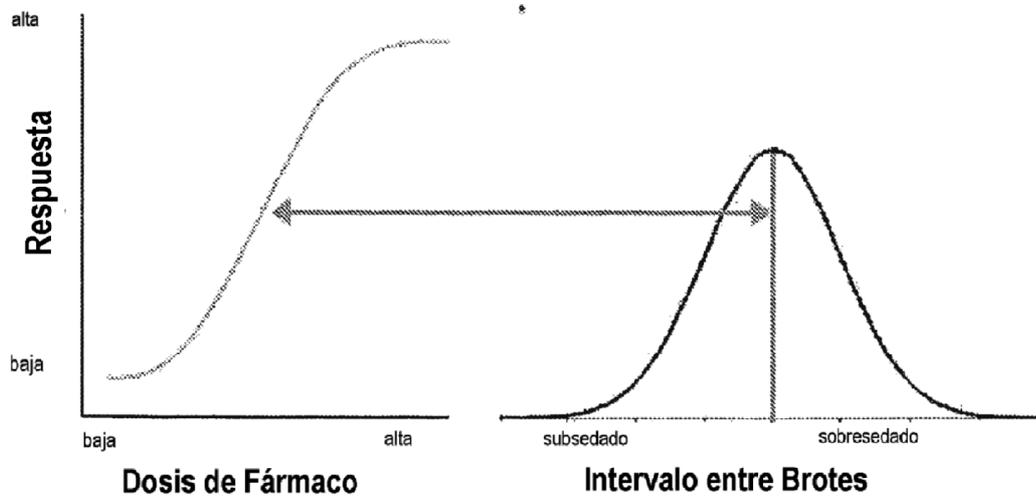
FIG. 7G

INTERVALO = RESPUESTA



DOSIS

FIG. 8



Valorar un fármaco para conseguir un intervalo de brote-supresión es casi imposible dado que una curva de dosis-respuesta hiperbólica debe acoplarse a brotes distribuidos con exactitud milimétrica

FIG. 9

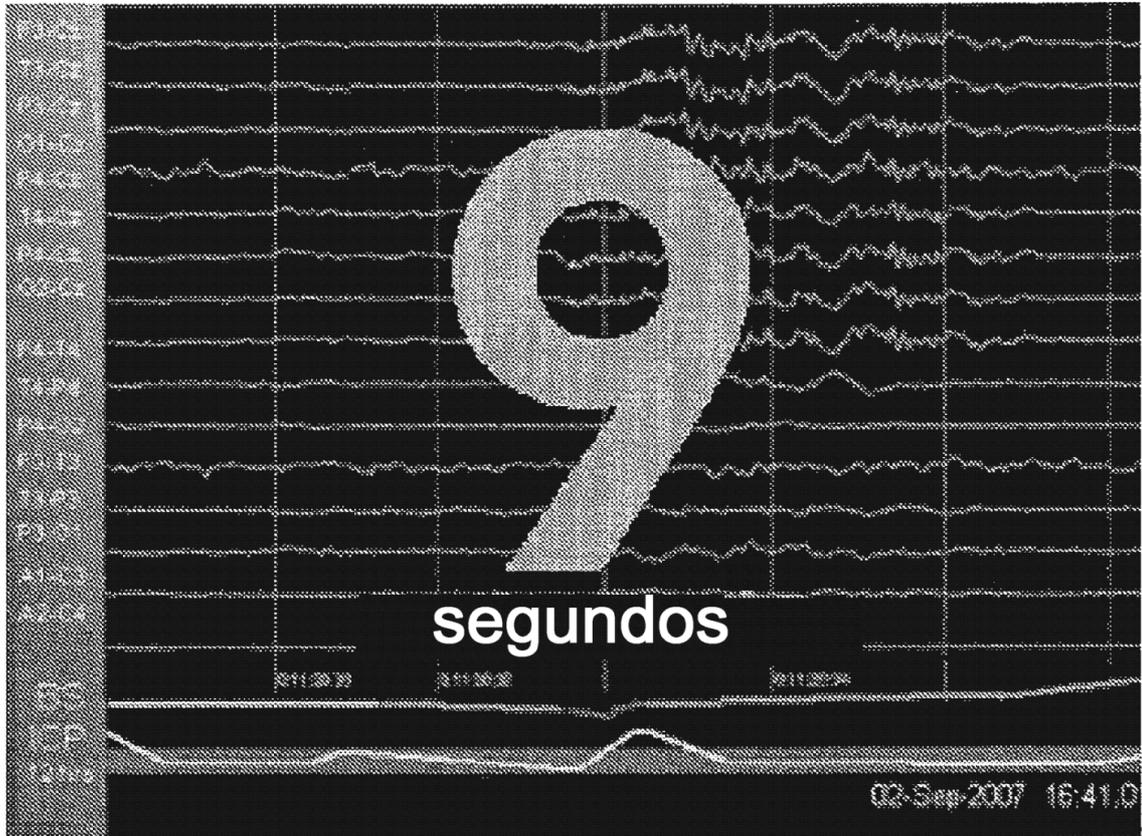


FIG. 10

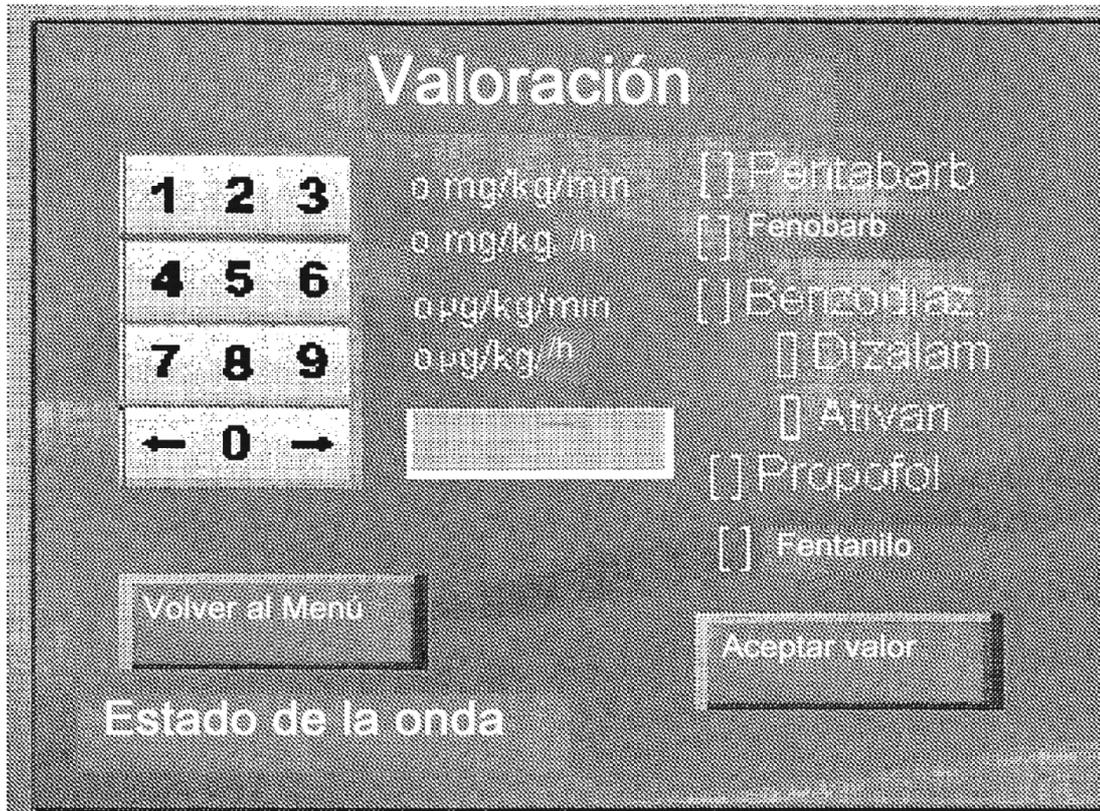


FIG. 12

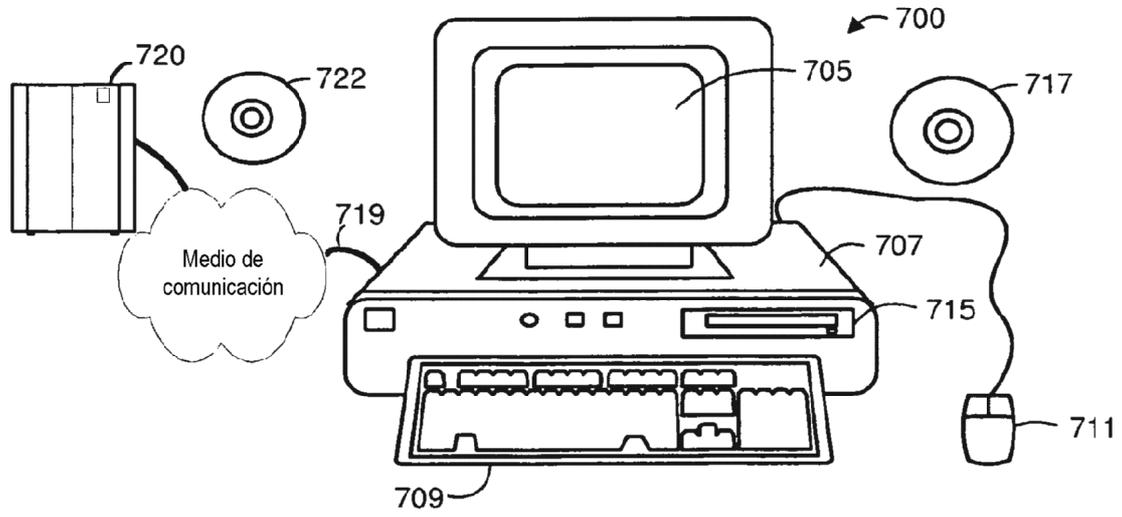


FIG. 13