

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 551 586**

51 Int. Cl.:

**A61B 5/053** (2006.01)

**A61B 5/026** (2006.01)

**A61B 5/03** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.11.2007 E 12156712 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.09.2015 EP 2505137**

54 Título: **Monitor intracraneal no invasivo**

30 Prioridad:

**14.12.2006 US 610553**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**20.11.2015**

73 Titular/es:

**ORSAN MEDICAL TECHNOLOGIES LTD. (100.0%)  
12 Adar Building 7 Giborey Israel Street Entrance  
C, 1st Floor Sappir Industrial Park  
42504 Netanya, IL**

72 Inventor/es:

**POUPKO, BEN ZION;  
REICHMAN, YOSEF;  
RAPPAPORT, ALON y  
BEN-ARI, SHLOMI**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 551 586 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 intracraneal no invasivo

5 **Campo de la invención**

El campo de la invención es estimar los parámetros intracraneales usando bio-impedancia.

10 **Antecedentes de la invención**

10 La presión intracraneal (ICP), y otros parámetros hemodinámicos intracraneales, son importantes para diagnosticar  
varias afecciones médicas en las que participa el sistema nervioso central y para monitorizar su tratamiento. Los  
métodos más comúnmente usados para medir la ICP son invasivos, que implican insertar una sonda en el espacio  
15 del sistema nervioso central. Tales métodos pueden ser peligrosos, debido a que llevan un riesgo de infección o  
hemorragia y pueden ser imprecisos. Las imprecisiones pueden resultar de la obstrucción del fluido en una galga  
extensiométrica externa, o del mal mantenimiento de un punto de referencia con transductores externos, o de  
cuestiones de calibración cuando se usan dispositivos de fibra óptica.

20 Varias patentes y solicitudes publicadas, que incluyen US 2004/0049105 de Crutchfield et al, US 2006/0094964 de  
Ragauskas, US 4.984.567 de Kageyama, US 6.117.089 de Sinha, MXPA01011471 de Inta Medics, Ltd. (Israel) y US  
6.875.176, sugieren el uso de ultrasonidos para determinar indirectamente la ICP de una forma no invasiva. Un  
método similar usando IRM se sugiere por el documento US 6.245.027 de Alperin.

25 Aunque los métodos que implican ultrasonidos e IRM son no invasivos, requieren equipo caro y personal experto  
para interpretar los resultados. Por tanto, no son prácticos para la monitorización continua de ICP en pacientes.

30 El documento US 6.773.407 describe la medición de ICP elevándola temporalmente una cantidad conocida y  
midiendo directamente el aumento resultante en el volumen del cráneo. El documento EP0020677 describe ocluir  
temporalmente la vena yugular y determinar la ICP observando la respuesta aguas arriba. Estos métodos también  
pueden ser no prácticos para la monitorización continua de la ICP, debido a que pueden producir algún peligro o  
molestia al paciente.

35 Hay métodos de monitorizar continuamente la ICP no invasivamente. El documento US 7.041.063 describe un  
sensor óptico montado sobre el exterior de la córnea, que puede detectar la ICP por su efecto sobre la hinchazón de  
la retina y la cabeza del nervio óptico. La publicación de patente rusa RU2185091, de Zabolotskikh et al, describe  
medir la ICP no invasivamente midiendo la tensión arterial en la vena retiniana central. El documento US 6.976.963  
usa la hinchazón periódica del canal auditivo externo, a la frecuencia cardiaca, para medir la forma de la onda de  
40 pulso de la tensión arterial y usa aquella para deducir, entre otras cosas, la ICP. La publicación de patente rusa  
RU2163090 de Bokhov et al. mide la ICP midiendo la tensión mecánica en la membrana timpánica a frecuencias  
auditivas. El documento US 5.040.540 de Sackner describe un transductor mecánico sobre el cuello, que mide no  
invasivamente la tensión arterial venosa central en lactantes y usa aquella para deducir la ICP, usando la relación  
conocida entre la presión venosa central y la ICP. Sin embargo, es difícil medir la presión venosa central no  
invasivamente en adultos, sin acceso a venas grandes.

45 El documento US 6.491.647 de Bridger et al. describe un sensor de tensión arterial externo (no invasivo) mecánico  
que puede usarse, entre otros usos, para evaluar la circulación sanguínea en las sienas de pacientes con ICP  
elevada. El uso de este tipo de sensor mecánico de la tensión arterial se describe como superior a usar métodos de  
bio-impedancia, o fotopleletismografía, para medir la circulación sanguínea. Bridger et al. no describen métodos de  
medición de ICP.

50 La reoencefalografía (REG) es una técnica que usa mediciones de bio-impedancia de la cabeza para obtener  
información sobre la circulación de sangre cerebral y problemas circulatorios. Generalmente, los cambios en la  
impedancia Z a través de la cabeza, para una disposición particular de electrodos, se miden en función del tiempo t  
durante un ciclo cardíaco, y algunas veces durante un ciclo respiratorio, debido a cambios en el volumen y  
55 distribución de la sangre en la cabeza. Como se describe por W. Traczewski et al, "The Role of Computerized  
Rheoencephalography in the Assessment of Normal Pressure Hydrocephalus", J. Neurotrauma 22, 836-843 (2005),  
la REG se usa comúnmente para medir o diagnosticar problemas con la resistencia circulatoria y problemas con la  
elasticidad arterial. En pacientes con hidrocefalo de presión normal, por ejemplo, Traczewski et al. hallan dos  
patrones diferentes en Z(t), dependiendo de la elasticidad de las pequeñas arterias cerebrales. El patrón de Z(t)  
60 observado en un paciente dado puede usarse para hacer predicciones sobre el probable desenlace de diferentes  
tratamientos para el hidrocefalo. Estos pacientes tuvieron todos valores de ICP normales similares.

65 Los documentos WO 06/006143 y WO 06/011128 de Shapira et al, y los documentos US 2005/0054939 y WO  
03/059164 de Ben-Ari et al, describen el uso de REG para monitorizar la circulación sanguínea cerebral, por  
ejemplo, con el fin de detectar la repentina disminución en la velocidad de flujo de la sangre cerebral. Electrodos  
especialmente diseñados, e información suplementaria de fotopleletismografía (PPG), se usan opcionalmente para

hacer las mediciones de bio-impedancia más sensibles a la circulación sanguínea cerebral y menos sensibles al flujo de sangre periférica en la cabeza. El documento WO 03/059164 describe usar el cambio en impedancia de la cabeza durante un ciclo cardíaco como indicador de la circulación sanguínea cerebral. El documento WO 06/011128 describe usar la tasa de cambio en la impedancia tras la diástole como indicador de la circulación sanguínea cerebral.

J. Gronlund, J. Jalonen y I. Valimaki, "Transcephalic electrical impedance provides a means for quantifying pulsatile cerebral blood volume changes following head-up tilt", *Early Human Development* 47 (1997) 11-18, describen mediciones de la impedancia eléctrica de la cabeza en bebés recién nacidos prematuros. Se dice que los cambios en la impedancia asociados al ciclo cardíaco reflejan los cambios en el volumen de la sangre cerebral total y se hace referencia a artículos anteriores que se dice que demuestran esto. Se encontró que la variabilidad en la impedancia, en el intervalo de 1,5 a 4 Hz, se reducía el 27 %, en promedio, cuando las cabezas de los bebés se inclinaron 20 grados.

Se produce circulación sanguínea cerebral baja por presión de perfusión cerebral (CPP) baja, que es la diferencia entre la presión intrarterial craneal (CIAP) y la ICP. Un valor bajo de CPP puede ser debido a tanto ICP alta, como a CIAP baja. La CIAP baja, a su vez, puede ser debida a 1) un problema sistémico tal como tensión arterial media (MAP) baja causada, por ejemplo, por un problema cardíaco, o puede ser debida a 2) un bloqueo o hemorragia de una arteria en o que conduce a la cabeza, produciendo una CIAP que es inferior a la MAP. La monitorización de la MAP es un método útil para detectar el primer conjunto de condiciones, pero puede no ser útil para detectar el segundo conjunto de condiciones.

Czosnyka et al, *J Neurosurg* 1998; 88:802-8, describe el uso de ultrasonido Doppler transcraneal (TCD) para estimar la CPP no invasivamente, pero no es práctico usar esta técnica para monitorización continua.

El volumen de sangre cerebral (CBV) total puede ser útil para diagnosticar accidentes cerebrovasculares hemorrágicos y para diagnosticar problemas producidos por lesión cerebral traumática. Se ha usado tomografía de emisión de positrones (PET) para medir CBV. Wintermark et al, *Stroke* 2005;36:e83-e99, describe el uso de tomografía computarizada de perfusión (PCT) para medir CBV. Estas técnicas tampoco son prácticas para la monitorización continua de pacientes. Se sabe que cambios en la impedancia eléctrica de la cabeza son una indicación de cambios en el volumen de sangre cerebral; véase, por ejemplo, Traczewski et al, citado anteriormente.

Todas las patentes y otras publicaciones citadas anteriormente se incorporan en el presente documento por referencia.

### Sumario de la invención

Un aspecto de algunas realizaciones a modo de ejemplo de la invención se refiere a usar mediciones de la variación con el tiempo de la bio-impedancia  $Z$  de la cabeza, durante el ciclo cardíaco, para estimar parámetros intracraneales, opcionalmente además de la circulación sanguínea cerebral, resistencia circulatoria cerebral y elasticidad arterial cerebral, que incluye ICP, volumen de sangre cerebral (CBV) y un factor que se refiere a CPP y/o un tiempo de tránsito medio de la sangre a través de los capilares cerebrales (MTT). En una realización a modo de ejemplo de la invención, la forma de  $Z(t)$ , en la que  $t$  es el tiempo, opcionalmente normalizado a una medida del intervalo de  $Z$  y/o a la frecuencia cardíaca, se usa para calcular uno o más indicadores, que proporcionan estimaciones de uno o más de los parámetros intracraneales. Un indicador tal puede proporcionar una estimación del nivel absoluto de un parámetro intracraneal, o un cambio en el valor de un indicador puede proporcionar una estimación del cambio en el nivel de un parámetro intracraneal, con respecto a un nivel inicial.

Debe observarse que, convencionalmente, en la bibliografía de la bio-impedancia, el negativo de la impedancia se denomina comúnmente la impedancia, o  $Z$ , por lo que una  $Z$  mayor significa un mayor volumen de sangre cerebral. Este convenio se ha adoptado aquí, en la memoria descriptiva y las reivindicaciones.

Generalmente, para sujetos con tanto parámetros intracraneales normales como anormales, la impedancia  $Z$  tiene un mínimo en un tiempo próximo a la fase diastólica del ciclo cardíaco, un primer pico próximo a la fase sistólica del ciclo cardíaco y un segundo pico después de la fase sistólica. Los inventores han descubierto que las alturas relativas de estos primer y segundo picos pueden usarse como indicador de un factor relacionado con CPP y/o MTT. Opcionalmente, los sujetos con este factor más bajo del normal, es decir, con CPP más baja de la normal, o MTT superior a la normal, se distinguen por tener el segundo pico superior al primer pico, mientras que en sujetos con CPP y MTT normales, el primer pico es mayor que el segundo pico. Opcionalmente, las alturas del primer y segundo picos con respecto a la impedancia mínima se usan para estimar el factor relacionado con CPP y/o MTT, absolutamente o con respecto a un nivel inicial. Por ejemplo, se usa la relación de las alturas del primer y segundo picos como indicador del factor relacionado con CPP y/o MTT, o la relación de la altura del primer pico con respecto a la altura del mayor de los dos picos.

Debe observarse que, generalmente, y en particular para las pruebas hechas por los inventores, la CPP tiene una relación inversa con MTT, es decir, la CPP es más baja de la normal cuando MTT es superior a la normal y

viceversa. No siempre está claro si el factor relacionado con CPP y/o MTT está en realidad midiendo CPP, o MTT, o una combinación de los dos. De aquí en adelante, los presentes inventores solo se referirán a indicar o medir CPP, pero debe entenderse que los métodos descritos están realmente indicando un factor que puede, en realidad, depender de MTT, en lugar de o además de CPP.

5 Los inventores también han descubierto otras características de Z(t) que pueden usarse como indicadores de CPP, CBV, o ICP, como se describirá en los siguientes párrafos.

10 Por ejemplo, alternativamente o adicionalmente, se estima la CPP a partir de una tasa de aumento de Z(t), por ejemplo, una tasa máxima característica del aumento de Z(t) durante un ciclo cardíaco, opcionalmente normalizado al intervalo completo de Z(t). Por "tasa máxima característica de aumento" se indica un número que es menos sensible al ruido y artefactos que la tasa máxima de aumento de Z(t) sin procesar, por ejemplo, la tasa máxima de aumento de Z(t) después del suavizado y/o después de eliminar valores atípicos en los datos. "Tasa característica de disminución" e "intervalo característico" de Z(t) se definen de una manera similar. Opcionalmente, una tasa de aumento de Z(t) se combina con una relación de las alturas del primer y segundo picos de Z(t), por ejemplo, por el hallazgo de un promedio ponderado de los dos, para obtener un indicador de CPP que es más preciso que cualquiera de los dos indicadores individuales.

20 Opcionalmente, se usa una tasa máxima característica de disminución de Z(t) para estimar ICP o CBV. Se observa frecuentemente que la tasa máxima de disminución se produce después del segundo pico en Z(t). Opcionalmente, la tasa máxima de disminución después del segundo pico, o una tasa promedio de disminución tras el segundo pico, se usa para estimar ICP o CBV.

25 Opcionalmente, se usa un intervalo pico a pico de Z(t), o una característica medida del intervalo de Z(t), para estimar ICP o CBV. Aunque hay una gran extensión en el intervalo de Z(t) para diferentes sujetos con ICP y CBV normales, los cambios en el intervalo de Z(t) desde un valor del nivel inicial, durante una única sesión de medición en un sujeto dado, pueden todavía ser útiles para la detección en tiempo real de cambios en ICP o CBV.

30 En algunas realizaciones de la invención, ICP se estima a partir de características de Z(t) que proporcionan información sobre la elasticidad de las arterias cerebrales. En pacientes con ICP elevada, se espera que las arterias no sean capaces de dilatarse tan rápidamente en respuesta a cambios en la presión intrarterial, de manera que las arterias cerebrales son eficazmente menos distensibles y una onda de presión se propaga más rápidamente a través de ellas que lo rápido que se contrae el corazón. Esto produce una diferencia de tiempo más corta entre el tiempo diastólico, como se indica por el mínimo en Z(t) o por la señal de ECG pico y el tiempo de tasa máxima de aumento de Z(t). Esta diferencia de tiempo puede usarse como indicador de ICP, con una diferencia de tiempo más corta correspondiente a mayor ICP.

40 En algunas realizaciones de la invención, se usan estimaciones de uno o más de los parámetros intracraneales para diagnosticar afecciones médicas. En particular, el conocer uno o más de los parámetros intracraneales puede ser útil para distinguir entre diferentes condiciones que presentan síntomas clínicos similares, pero que requieren métodos de tratamiento diferentes.

45 Por ejemplo, el accidente cerebrovascular hemorrágico puede caracterizarse por CBV y ICP altos, mientras que el accidente cerebrovascular isquémico puede caracterizarse por CBV y ICP bajos o invariables. Ambos tipos de accidente cerebrovascular también se caracterizan por CPP baja. La lesión cerebral traumática se caracteriza generalmente por ICP alta y CPP baja, y por CBV alto, normal, o bajo, dependiendo de cuánta hemorragia se produce. Los tumores cerebrales, e infecciones cerebrales, también pueden caracterizarse por CBV e ICP altos y CPP baja. El usar mediciones de impedancia para estimar rápidamente estos parámetros en pacientes con accidente cerebrovascular, pacientes con traumatismo, y otros, puede permitir empezar pronto el tratamiento apropiado, cuando es más útil. La monitorización continua de la impedancia de la cabeza durante el tratamiento puede proporcionar información puntual sobre la eficacia del tratamiento y sobre el desarrollo continuo de un accidente cerebrovascular, o una lesión cerebral, en tiempo real. Por ejemplo, tal monitorización puede proporcionar aviso adecuado de si los anticoagulantes o fármacos que disuelven coágulos, administrados a un paciente con accidente cerebrovascular isquémico, están causando hemorragia cerebral y deben interrumpirse o reducirse en dosificación.

60 En pacientes que se someten a cirugía de endarterectomía, la circulación sanguínea en algunas arterias puede interrumpirse durante un periodo de tiempo. En otros tipos de cirugía, además de en otras situaciones clínicas tales como choque o problemas cardíacos, hay un peligro de una disminución en MAP central, que también puede reducir la CPP. La monitorización de la impedancia de la cabeza y el uso de Z(t) para estimar parámetros intracraneales en tiempo real, puede avisar al cirujano o médico práctico de si la circulación sanguínea cerebral disminuye a niveles peligrosamente bajos, permitiendo la intervención a tiempo para evitar daño neurológico grave.

65 También hay pacientes con afecciones crónicas que pueden beneficiarse de la monitorización de parámetros intracraneales estimados a partir de la impedancia de la cabeza, que incluye pacientes que padecen enfermedades cerebrovasculares, demencia y migrañas. La monitorización de tales pacientes puede ayudar a proporcionar

pronóstico de tratamientos que se usan, permitiendo la selección de pacientes con peor pronóstico para lo que puede ser apropiado un tratamiento más agresivo y más arriesgado.

5 La monitorización de parámetros intracraneales en bebés neonatales y prematuros puede ser particularmente útil, ya que tales bebés pueden no tener un sistema de autorregulación cerebral completamente desarrollado. Alteraciones relativamente pequeñas en la MAP, causadas, por ejemplo, por aspiración, inserción de catéteres intravenosos, o muestreo de sangre, que no afectaría la circulación sanguínea cerebral en individuos más maduros, puede producir un grave cambio (aumento o disminución) en la CPP en tales bebés, que pueden tratarse si se detecta inmediatamente.

10 Es en vista de lo anterior, y las limitaciones y problemas asociados a ellos, que la presente invención ha sido desarrollada.

15 Para lograr esto, se proporciona: un método de estimación de al menos un parámetro hemodinámico intracraneal en un sujeto según la reivindicación 1; un aparato para estimar uno o más parámetros hemodinámicos intracraneales según la reivindicación 10 o la reivindicación 20; y un aparato de diagnóstico craneal según la reivindicación 15.

20 Así, se proporciona, según la invención, un método de estimación de al menos un parámetro hemodinámico intracraneal en un sujeto, comprendiendo el método:

obtener datos referentes a cambios en la impedancia eléctrica a través de la cabeza del sujeto en función del tiempo;

25 analizar los datos;

calcular, a partir de los datos analizados, al menos un indicador indicativo de la presión intracraneal; y

estimar la presión intracraneal basándose en el indicador.

30 Realizaciones ventajosas de la invención se reivindican en las reivindicaciones dependientes.

Opcionalmente, analizar los datos comprende uno o más pasos: suavizar los datos, eliminar variaciones en los datos debidas al ciclo respiratorio del sujeto y seleccionar datos solo de una porción de los ciclos cardíacos del sujeto.

35 En una realización de la invención, analizar los datos comprende hallar una medida del intervalo de impedancia y estimar comprende estimar uno o más de la presión intracraneal y el volumen de sangre cerebral, sensible a la medida del intervalo de impedancia.

40 Alternativamente o adicionalmente, analizar los datos comprende hallar una medida de una tasa máxima de disminución de la impedancia y estimar comprende estimar uno o más de la presión intracraneal y el volumen de sangre cerebral, sensible a la medida de la tasa máxima de disminución.

45 En una realización de la invención, analizar los datos comprende hallar una medida de una tasa máxima de aumento de la impedancia y estimar comprende estimar un factor relacionado con uno o más de la presión de perfusión cerebral y el tiempo de tránsito medio a través de los capilares, sensible a la medida de la tasa máxima del aumento.

50 En una realización de la invención, analizar los datos comprende hallar una medida de una altura de un primer máximo local de impedancia, o un primer mínimo local en la tasa del aumento de la impedancia, tras la fase diastólica del ciclo cardíaco, y estimar comprende estimar un factor relacionado con uno o más de la presión de perfusión cerebral y el tiempo de tránsito medio a través de los capilares, sensible a la medida de la altura del primer máximo local, o mínimo en la tasa del aumento, de impedancia.

55 Opcionalmente, analizar los datos comprende normalizar la medida de la altura del primer máximo local, o mínimo en la tasa de aumento, de la impedancia a una medida de una altura de un segundo máximo local en la impedancia, tras la fase diastólica del ciclo cardíaco y el primer máximo local, o mínimo en la tasa de aumento, de la impedancia.

Opcionalmente, el factor está relacionado con la presión de perfusión cerebral. Alternativamente o adicionalmente, el factor está relacionado con el tiempo de tránsito medio a través de los capilares.

60 Opcionalmente, analizar los datos también comprende hallar una medida de una tasa máxima de aumento de la impedancia y estimar el factor relacionado con uno o más de la presión de perfusión cerebral y el tiempo de tránsito medio a través de los capilares, sensible a una combinación de la medida de una tasa máxima de aumento de la impedancia y la medida de un primer máximo local en la impedancia o primer mínimo local en la tasa de aumento de la impedancia.

65 Opcionalmente, analizar los datos comprende normalizar a una medida del intervalo total de impedancia.

En una realización de la invención, analizar los datos comprende hallar una medida de un tiempo de latencia y estimar que comprende estimar la presión intracraneal sensible a la medida del tiempo de latencia.

5 Opcionalmente, analizar los datos comprende normalizar el tiempo a un periodo cardíaco. Opcionalmente, analizar los datos comprende el suavizado de datos con el tiempo. Opcionalmente, analizar los datos comprende hallar una medida del al menos un parámetro intracraneal y promediar la medida con respecto a una pluralidad de ciclos cardíacos. Opcionalmente, analizar los datos comprende promediar los datos de una misma fase de diferentes ciclos cardíacos. Opcionalmente, analizar los datos comprende excluir valores de impedancia, o valores de la tasa de cambio de la impedancia, o ambos, que no entran dentro de un intervalo esperado de magnitud o no se producen dentro de un intervalo esperado de tiempo con respecto al ciclo cardíaco, o ambos.

En una realización de la invención, el al menos un parámetro hemodinámico se monitoriza sustancialmente continuamente para un sujeto que se somete a cirugía.

15 Alternativamente o adicionalmente, el al menos un parámetro hemodinámico se monitoriza sustancialmente continuamente para un sujeto que es un paciente de accidente cerebrovascular.

Alternativamente o adicionalmente, el al menos un parámetro hemodinámico se monitoriza sustancialmente continuamente para un sujeto que padece un traumatismo craneoencefálico.

20 Alternativamente o adicionalmente, el al menos un parámetro hemodinámico se monitoriza sustancialmente continuamente para un sujeto que padece una afección crónica.

En una realización de la invención, el al menos un parámetro hemodinámico se monitoriza sustancialmente continuamente para un sujeto que es un neonato.

Adicionalmente se proporciona, según una realización a modo de ejemplo de la invención, un aparato para estimar uno o más parámetros hemodinámicos intracraneales, comprendiendo el aparato:

- 30 a) un dispositivo para obtener datos de impedancia eléctrica de la cabeza en función del tiempo con respecto a la sincronización del ciclo cardíaco; y  
b) un controlador configurado para estimar al menos uno de presión intracraneal, volumen de sangre cerebral y un factor relacionado con uno o más de la presión de perfusión cerebral y el tiempo de tránsito medio a través de los capilares, a partir de los datos.

35 Opcionalmente, el controlador está configurado para analizar los datos para hallar una medida del intervalo de impedancia y para estimar uno o más de la presión intracraneal y el volumen de sangre cerebral, sensible a la medida del intervalo de impedancia.

40 Alternativamente o adicionalmente, el controlador está configurado para analizar los datos para hallar una medida de una tasa máxima de disminución de la impedancia y para estimar uno o más de la presión intracraneal y el volumen de sangre cerebral, sensible a la medida de la tasa máxima de disminución de la impedancia.

45 En una realización de la invención, el controlador está configurado para analizar los datos para hallar una medida de una tasa máxima de aumento de la impedancia y para estimar un factor relacionado con uno o más de la presión de perfusión cerebral y el tiempo de tránsito medio, sensible a la medida de la tasa máxima de aumento de la impedancia.

50 Alternativamente o adicionalmente, el controlador está configurado para analizar los datos para hallar una medida de una altura de un primer máximo local en la impedancia, o un primer mínimo local en la tasa de aumento de la impedancia, tras la fase diastólica del ciclo cardíaco, y para estimar un factor relacionado con uno o más de la presión de perfusión cerebral y el tiempo de tránsito medio, sensible a la medida de la altura del primer máximo local, o mínimo en la tasa de aumento, de la impedancia.

55 En una realización de la invención, el controlador está configurado para analizar los datos para hallar una medida de un tiempo de latencia y para estimar la presión intracraneal, sensible a la medida del tiempo de latencia.

### Breve descripciones de los dibujos

60 Realizaciones no limitantes a modo de ejemplo de la invención se describen en las siguientes secciones con referencia a los dibujos. Los dibujos no están generalmente a escala y se usan los mismos números de referencia, o similares, para las mismas características o relacionadas en dibujos diferentes.

65 La Fig. 1 muestra esquemáticamente un sistema para usar bio-impedancia para estimar parámetros intracraneales, según una realización a modo de ejemplo de la invención; las Figs. 2A y 2B muestran, esquemáticamente, representaciones de impedancia eléctrica medida a través de la

cabeza en función del tiempo durante varios ciclos cardíacos, respectivamente, para un sujeto con CPP normal y para un sujeto con CPP baja, según una realización a modo de ejemplo de la invención;

las Figs. 3A y 3B muestran, respectivamente, vistas más detalladas de las representaciones mostradas en las Figs. 2A y 2B, para un solo ciclo cardíaco;

5 las Figs. 4A-4D muestran, esquemáticamente, secciones transversales laterales de la cabeza y cuello, en diferentes tiempos durante un ciclo cardíaco, que ilustran un posible modelo de cómo cambia el volumen arterial durante el ciclo cardíaco;

la Fig. 5 muestra un diagrama de flujo para la estimación de parámetros intracraneales de datos de bio-impedancia, según una realización a modo de ejemplo de la invención; y

10 la Fig. 6 es una gráfica que muestra la distribución de valores de un indicador de presión de perfusión cerebral para pacientes que se someten a un procedimiento de endarterectomía, según una realización a modo de ejemplo de la invención.

### Descripción detallada de realizaciones a modo de ejemplo

15 La Fig. 1 muestra esquemáticamente un sistema 500 para estimar uno o más parámetros intracraneales en un sujeto 502, usando mediciones de bio-impedancia de la cabeza del sujeto, según una realización a modo de ejemplo de la invención. Un controlador de sistema 512, por ejemplo, un ordenador, usa datos de las mediciones de impedancia para estimar los parámetros intracraneales y genera el resultado, por ejemplo, mostrándolo en un monitor 514.

20 Los electrodos 504 se colocan sobre la cabeza del sujeto con el fin de medir la impedancia de la cabeza. Los electrodos 504 pueden usar cualquier diseño para los electrodos de bio-impedancia conocidos en la técnica, que incluye los diseños descritos en los documentos WO 06/006143 y WO 06/011128 de Shapira et al y los documentos US 2005/0054939 y WO 03/059164 de Ben-Ari et al. Por ejemplo, puede haber electrodos de corriente y de voltaje separados. Aunque la Fig. 1 solo muestra dos electrodos 504, puede haber más de dos electrodos. Los electrodos pueden colocarse sobre la cabeza en cualquiera de las localizaciones sugeridas en el estado de la técnica para las mediciones de bio-impedancia de la cabeza, que incluyen las solicitudes publicadas mencionadas anteriormente.

30 Un controlador de dispositivo de bio-impedancia 506 incluye una fuente de alimentación que suministra corriente a los electrodos 504, normalmente corriente CA, al menos por motivos de seguridad. La frecuencia de la corriente CA normalmente está entre 20 kHz y 100 kHz, por ejemplo, como se describe en las solicitudes publicadas anteriormente mencionadas, pero puede ser mayor o menor. El controlador 506 también mide el voltaje a través de dos o más de los electrodos 504, no necesariamente los mismos electrodos a los que el controlador 506 suministra corriente. Opcionalmente, el controlador 506 calcula la impedancia  $Z$  de la cabeza dividiendo el voltaje entre la corriente. La impedancia  $Z$  se mide a una pluralidad de tiempos diferentes  $t$ . Opcionalmente, los tiempos se eligen según la fase del ciclo cardíaco, como se ha determinado, por ejemplo, a partir de un ECG (no mostrado), o las fases del ciclo cardíaco correspondientes a los diferentes tiempos que se encuentran después de hacerse las mediciones de impedancia. Opcionalmente, los datos en  $Z(t)$ , generados por el controlador de bio-impedancia 506, se transmiten al controlador del sistema 512. Opcionalmente, los datos de impedancia  $Z$  también se miden en tiempos diferentes correspondientes a diferentes fases en el ciclo respiratorio. Opcionalmente, el sujeto contiene su respiración cuando se obtienen los datos en  $Z(t)$ , con el fin de separar la dependencia del ciclo cardíaco de la dependencia del ciclo respiratorio. Opcionalmente, se usa software para separar la dependencia de  $Z$  del ciclo cardíaco de la dependencia del ciclo respiratorio, por ejemplo, agrupando.

45 Opcionalmente, cualquiera de los controladores 506 y 512 es una unidad físicamente separada, o es un módulo combinado con el otro controlador, o un módulo de software que se ejecuta en un mismo ordenador que el otro controlador. Cualquiera de los controladores puede comprender procesadores digitales, por ejemplo, o circuitos electrónicos que producen resultados similares de una manera análoga.

50 El controlador del sistema 512 usa los datos de impedancia  $Z(t)$  y opcionalmente usa los datos de ECG y/o respiración para estimar uno o más parámetros intracraneales de sujeto 502, usando cualquiera de los métodos descritos más adelante, solos o en combinación. Opcionalmente, los parámetros intracraneales se muestran en un monitor 514. Los datos de impedancia  $Z(t)$ , los datos de ECG y/o los datos de respiración también pueden mostrarse opcionalmente.

60 Las Fig. 2A y 2B muestran los gráficos 100 y 102 de  $Z(t)$ , medida a través de la cabeza de un sujeto con ICP y CPP normales (Fig. 2A), y un sujeto con ICP elevada y CPP baja (Fig. 2B). Los gráficos muestran varios ciclos cardíacos y muestran solo la dependencia del ciclo cardíaco, no de la modulación del ciclo respiratorio, que se eliminó digitalmente de los datos. Se cree que el cambio en el volumen de sangre y la distribución en la cabeza durante cada ciclo cardíaco es la principal causa de variación en  $Z(t)$  mostrada en las Figs. 2A y 2B, debido a que la sangre es un mejor conductor eléctrico que otro tejido en la cabeza. Como se describirá, pueden usarse diferencias en la forma de  $Z(t)$  para sujetos con CPP normal y baja para juzgar si se reduce la CPP y a qué grado.

65 En la descripción de las Fig. 2A-3B, los términos "volumen de sangre", "impedancia" y " $Z$ " se usarán indistintamente. Pero debe entenderse que el "volumen de sangre" medido de esta forma puede ponderarse muy desigualmente con

respecto a los diferentes vasos sanguíneos en la cabeza. En particular, como se describirá más abajo en más detalle siguiendo la descripción de las Fig. 3A-3B y 4A-4D, los cambios en la impedancia durante el ciclo cardíaco pueden ser los más sensibles al volumen de las arterias grandes de la cabeza y menos sensibles al volumen de venas y arterias más pequeñas.

5 La Fig. 3A muestra  $Z(t)$  para un solo ciclo cardíaco, para los datos representados en la Fig. 2A para un sujeto con ICP y CPP normales, mientras que la Fig. 3B muestra  $Z(t)$  para un solo ciclo cardíaco para los datos representados en la Fig. 2B para un sujeto con ICP elevada y, por tanto, CPP baja. Una forma de distinguir  $Z(t)$  en los dos casos es por las alturas relativas de los dos primeros picos en  $Z(t)$ , siguiendo el mínimo en  $Z(t)$ . En la Fig. 3A, un primer pico 203 es superior a un segundo pico 207, mientras que en la Fig. 3B un primer pico 201 es más bajo que un segundo pico 205. Se cree que esta diferencia particular en  $Z(t)$  se asocia a diferencias en CPP, por los motivos explicados más adelante. Más adelante se describirán otras diferencias en  $Z(t)$ , asociadas a diferencias en CPP, ICP y posiblemente CBV.

15 Sin quedar limitado a una explicación cualquiera, este comportamiento de  $Z(t)$  en pacientes con CPP normal (Fig. 3A) y CPP baja (Fig. 3B) se describirá según un modelo particular que parece estar de acuerdo con las observaciones. El modelo se ilustrará usando las Figs. 4A-4D, que muestran esquemáticamente una cabeza 600 con una arteria 602, que representa las arterias grandes de la cabeza, conectada por capilares 604 a una vena 606, que representa las venas cerebrales, una cavidad craneal 608 llena de CSF y un canal raquídeo 610 conectado a la cavidad craneal. Los cambios en la impedancia  $Z(t)$  reflejan principalmente cambios en el volumen de sangre en las arterias grandes, tales como la arteria 602, según este modelo. Debe entenderse que los métodos descritos para usar  $Z(t)$  para estimar CPP tienen soporte de datos clínicos y su validez no depende necesariamente del grado al que este modelo particular es correcto.

25 Para empezar, los presentes inventores supondrán que el paciente con CPP normal (Fig. 3A) y el paciente con CPP baja (Fig. 3B) tienen ambos CIAP normal, de manera que la diferencia entre los dos pacientes es que el paciente con CPP baja tiene ICP elevada. Entonces, los presentes inventores mostrarán que se esperan diferencias similares en  $Z(t)$  para los dos pacientes si ambos tienen la misma ICP, pero el paciente con CPP normal tiene mayor CIAP que el paciente con CPP baja.

30 En la Fig. 3A, el volumen de sangre está en un mínimo, correspondiente a una impedancia mínima  $Z_{\min}$ , en el tiempo 202, en la fase diastólica del ciclo cardíaco, cuando la tensión arterial está en un mínimo. La Fig. 4A muestra la cabeza en este momento.

35 A medida que aumenta la tensión arterial debido a la contracción del corazón, el volumen de sangre en las arterias aumenta, debido a que las arterias se dilatan elásticamente, como se muestra en la Fig. 4B. El volumen de sangre arterial alcanza un valor pico, correspondiente a la impedancia  $Z_{\max}$ , marcada 203 en la Fig. 3A, en el tiempo 204, en la fase sistólica del ciclo cardíaco, cuando la tensión arterial está en un máximo. Cuando las arterias se dilatan, presionan contra el CSF dentro de la cavidad craneal, aumentando la ICP. Se cree generalmente que los cambios en el volumen arterial cerebral son compensados por el movimiento del CSF entre la cavidad craneal y la columna vertebral y por cambios en el volumen venoso, ambos mediados por cambios en ICP. En el modelo particular ilustrado en las Fig. 4A-4D, el CSF responde mucho más rápidamente al aumento de ICP, que se mueve en la columna vertebral, como se muestra en la Fig. 4B, mientras que el volumen venoso, ejemplificado por la vena 606, permanece inicialmente casi invariable. Debido a que la ICP no es elevada al comienzo, la cavidad raquídea 610 puede dilatarse, en respuesta a un aumento relativamente modesto en la ICP, para acomodar el cambio en el volumen de las arterias.

50 Durante el rápido aumento en la presión arterial de la fase diastólica a la sistólica, no hay tiempo suficiente para que circule mucha sangre de las venas cerebrales al cuello y tronco. Así, cuándo aumenta el volumen de sangre arterial y cuánto aumenta  $Z$  dependen en gran medida de cómo de fácil pueda dilatarse la cavidad raquídea para acomodar el aumento en el volumen de sangre arterial, que a su vez depende de la ICP.

55 Durante el intervalo de tiempo 206 tras la fase sistólica, las venas cerebrales, tales como la vena 306, se comprimen por la ICP, obligando a la sangre que estaba en las venas a salir fuera de la cabeza, como se muestra en la Fig. 4C. La disminución en el volumen de las venas reduce la ICP, de manea que hay menos presión fuera de las arterias, mientras que la tensión arterial dentro de las arterias disminuye a medida que circula más sangre través de los capilares. Como resultado, el volumen de las arterias solo disminuye lentamente, durante el intervalo de tiempo 206, como se muestra en la Fig. 4C. El volumen de las arterias y la impedancia  $Z$ , frecuentemente no disminuye monotónicamente, pero disminuye al principio, luego sube al segundo pico 207, que es más bajo que el primer pico 203 en la fase sistólica y luego disminuye de nuevo. Una posible explicación para esta disminución no monotónica en la impedancia es que la contracción del corazón genera una onda de presión que se desplaza a lo largo de las arterias carótidas del corazón, más allá de las arterias cerebrales y luego se refleja desde la interfase entre las arterias y los capilares, donde hay un desacoplamiento de impedancia acústica. La onda de presión reflejada se desplaza de nuevo más allá de las arterias cerebrales, haciendo que se dilaten una segunda vez, según esta explicación. Este comportamiento oscilante, sea cual sea su causa, se superpone a la lenta tendencia descendente global en  $Z(t)$  durante el intervalo de tiempo 206.

Después, durante el intervalo de tiempo 208, la ICP es próxima a su valor mínimo, mientras que la tensión arterial dentro de las arterias continúa reduciéndose a medida que pasa más sangre a través de los capilares a las venas. El volumen de las arterias se encoge de nuevo al tamaño que tenían en la fase diastólica al principio del ciclo cardíaco, como se muestra en la Fig. 4D. Mientras tanto, las venas cerebrales, tales como la vena 606, reciben la sangre de los capilares y la sangre en las venas ya no sale tan rápidamente fuera de la cabeza, debido a que las venas no están comprimidas tanto por la ICP. Por tanto, las venas cerebrales empiezan a dilatarse de nuevo. Debido a que las arterias se encogen más bien lentamente, según este modelo, en comparación con la velocidad a la que se dilataron antes en el ciclo cardíaco, las venas tienen tiempo suficiente para ajustar su volumen para compensar el volumen que cambia de las arterias, con poco o ningún cambio en la ICP o el volumen de la cavidad raquídea. También puede haber una o más oscilaciones en  $Z(t)$ , superpuestas en la disminución en  $Z(t)$ , durante el intervalo 208, posiblemente con la misma causa que el comportamiento no monótono de  $Z(t)$  durante el intervalo 206.

En la Fig. 3B, el volumen de sangre está de nuevo en su mínimo en el tiempo 202, en la fase diastólica. A medida que aumenta la tensión arterial debido a la contracción del corazón, las arterias se dilatan elásticamente y el volumen de sangre aumenta. Las arterias que se dilatan presionan el CSF, aumentando la ICP. Pero a diferencia de en la Fig. 3A, la ICP es elevada al comienzo, de manera que la cavidad raquídea es menos distensible y no puede circular tanto CSF en la cavidad raquídea. Como resultado, las arterias se dilatan más lentamente y el volumen de sangre (y la impedancia  $Z$ ) alcanza un primer pico más bajo, correspondiente a la impedancia  $Z_1$ , marcado 201 en la Fig. 3B, en el tiempo 204, en la fase sistólica del ciclo cardíaco. Durante el intervalo de tiempo 206, como sale más sangre venosa de la cabeza, la ICP disminuye, aliviando la presión sobre las arterias y las arterias empiezan a dilatarse de nuevo. La impedancia  $Z$  aumenta correspondientemente, alcanzando el segundo pico 205 en un valor máximo  $Z_{máx}$ , en el tiempo 210. Aunque la tensión arterial dentro de las arterias también está disminuyendo durante el intervalo de tiempo 206, no está disminuyendo tan rápidamente como la ICP fuera de las arterias, de manera que las arterias se dilatan durante este intervalo. Durante el intervalo de tiempo 208, la ICP es próxima a su valor mínimo y la tensión arterial dentro de las arterias continúa reduciéndose, de manera que las arterias se encogen de nuevo a su volumen mínimo en la fase diastólica y la impedancia  $Z$  disminuye de nuevo a  $Z_{mín}$ .

Si la ICP es elevada, pero la CIAP también es elevada, de manera que la CPP sea normal, entonces las arterias podrán dilatarse más, como en la Fig. 4B, debido a que la mayor presión dentro de las arterias puede obligarlas a dilatarse, produciendo una mayor presión en el CSF, obligando a la cavidad raquídea a dilatarse más a pesar de su menor elasticidad. En este caso,  $Z(t)$  parecerá similar a la Fig. 3A. En cambio, si la ICP es normal, pero la CIAP se reduce, entonces las arterias no serán capaces de dilatarse mucho hasta que la sangre venosa empiece a salir de la cabeza, después del tiempo sistólico, y  $Z(t)$  parecerá similar a la Fig. 3B. Así, la forma de  $Z(t)$  dependerá más de CPP, que de la ICP o la CIAP por separado. Sin embargo, es posible que la forma de  $Z(t)$  no dependa exactamente de la diferencia entre ICP y CIAP, como CPP, pero dependerá de una diferencia ponderada de ICP y CIAP, o una función no lineal similar de ICP y CIAP.

Debe indicarse que la forma de  $Z(t)$  observada en la Fig. 3B, con el segundo pico 205 superior al primer pico 201, para pacientes con ICP elevada y arterias normalmente elásticas, tiene un parecido superficial a la forma de  $Z(t)$  descrita por Traczewski et al, para pacientes con ICP normal y arterias inelásticas. Pero la causa de la forma de  $Z(t)$  se cree que es diferente en los dos casos. En ambos casos, se cree que  $Z(t)$  refleja el volumen de sangre arterial que cambia durante un ciclo cardíaco. En la Fig. 3B, las arterias están limitadas en cuánto pueden dilatarse inmediatamente en respuesta al aumento en la tensión arterial, debido a que a ICP elevada la cavidad raquídea es menos distensible y no puede circular tanto CSF en la columna vertebral para acomodar el elevado volumen de las arterias. Las arterias continúan dilatándose después de que la tensión arterial dentro de las arterias alcance su valor máximo en el tiempo 204, debido a que la sangre venosa sale más rápidamente de la cabeza, reduciendo la presión dentro del cráneo. En Traczewski et al, para los pacientes con arterias inelásticas y ICP normal, las arterias están limitadas en cómo pueden dilatarse inmediatamente en respuesta al aumento en la tensión arterial, debido a que las paredes de las arterias no son muy elásticas. Las arterias continúan dilatándose después de que la tensión arterial dentro de las arterias alcance su máximo valor, debido a que las paredes de las arterias continúan deformándose plásticamente, en respuesta a la tensión arterial, hasta que la tensión arterial disminuye por debajo de la ICP. Debido a que la ICP elevada y las arterias inelásticas tienen efectos similares sobre la forma de  $Z(t)$ , es posible que el uso de impedancia para estimar CPP no funcione tan bien en pacientes con mala elasticidad arterial.

La medida pico a pico  $Z(t)$ , o una medida similar del intervalo de  $Z(t)$ , también puede ser un indicador útil de ICP y/o CBV. Los inventores han encontrado evidencia de esto en pruebas, que van a describirse más adelante, en las que ICP y CBV aumentan ambos o se reducen ambos, de manera que no es seguro si el efecto se produce por ICP, o CBV, o ambos.

La tasa de disminución en  $Z(t)$ , que se produce alrededor del tiempo 212 después del segundo pico en  $Z(t)$  en las Fig. 3A y 3B, también puede proporcionar información sobre ICP o CBV, ya que tiende a ser proporcional al intervalo de  $Z(t)$ .

Otro parámetro de  $Z(t)$ , que puede proporcionar un indicador útil de ICP, es la latencia, o retardo del tiempo, entre el tiempo diastólico 202 y un tiempo 214 en el que  $Z(t)$  está aumentando a la tasa máxima. El retardo del tiempo es más largo en la Fig. 3A, para un sujeto con ICP normal, que en la Fig. 3B, para un sujeto con ICP elevada. Se cree

que, basándose en los resultados de pruebas y en un modelo teórico, esta diferencia en  $Z(t)$  está asociada a la diferencia en ICP en las Fig. 3A y 3B, en vez de a la diferencia en CPP.

5 Debe entenderse que este indicador de ICP, además de cualquiera de los otros indicadores propuestos para parámetros intracraneales, puede todavía ser válido, aunque el modelo teórico sea erróneo.

10 Según el modelo, el retraso entre el tiempo diastólico 202 y el tiempo de tasa máxima de aumento de  $Z(t)$  es debido al tiempo requerido para que una onda de presión, asociada a la contracción del corazón, se propague a las arterias cerebrales. Cuando el corazón empieza a contraerse, algún aumento en la presión (y volumen) en las arterias cerebrales empieza casi inmediatamente, de manera que el mínimo de  $Z(t)$ , que se cree que es principalmente una medida del volumen de las arterias cerebrales grandes, se produce a esencialmente el mismo tiempo que el tiempo diastólico del latido del corazón. Esto se confirma por lecturas de ECG. Sin embargo, hay un retardo del tiempo en la mayor parte del aumento de presión y por tanto, el aumento en  $Z(t)$ , debido a la elasticidad de las arterias que conducen del corazón al cerebro y particularmente las arterias cerebrales. Esta onda de presión se propaga más rápidamente cuando las arterias son menos distensibles y las arterias cerebrales son menos distensibles cuando la ICP es elevada. Por tanto, se espera que el retardo del tiempo entre el tiempo diastólico 202 y el tiempo 214 de tasa máxima de aumento en  $Z(t)$  sea más corto cuando la ICP sea elevada. La medición de este retardo del tiempo en  $Z(t)$  puede proporcionar una estimación directa de ICP.

20 La impedancia puede medirse usando cualquiera de varias disposiciones conocidas de electrodos para medir la bioimpedancia. Puede ser particularmente ventajoso usar las configuraciones de electrodos y sensores de PPG descritos en las solicitudes de patente publicadas citadas anteriormente, debido a que pueden ser relativamente más sensibles al volumen de sangre en el cerebro y en arterias grandes en la cabeza y relativamente menos sensibles al volumen de sangre periférica en la cabeza, por ejemplo, en el cuero cabelludo. El uso de electrodos de voltaje y de corriente separados, en estas y otras configuraciones, tiene la posible ventaja de que la medición de la impedancia es relativamente menos sensible a la alta impedancia de la piel.

30 Se cree que los cambios en  $Z(t)$  durante un ciclo cardíaco en las Figs. 2A-3B puede ser más sensible al volumen de sangre en las arterias más grandes del cerebro y la cabeza, debido a que el patrón observado en  $Z(t)$  coincide con el patrón esperado para cambios en el volumen de las arterias cerebrales durante un ciclo cardíaco. Los cambios en el volumen de las arterias cerebrales durante un ciclo cardíaco también se conocen de las mediciones directas por obtención de imágenes de la cabeza, por ejemplo, por ultrasonidos o IRM. Los cambios en la impedancia durante un ciclo cardíaco pueden ser relativamente insensibles a volumen de sangre en las arterias cerebrales más pequeñas y al volumen de sangre venosa.

35 Por otra parte, se cree que la impedancia promediada en el tiempo puede depender significativamente del volumen de sangre venosa, además del volumen de sangre que se ha perdido por hemorragia en el interior del cráneo, debido a que la sangre tiene una conductividad eléctrica algo mayor que el CSF y otros fluidos en la cabeza.

40 La Fig. 5 muestra un diagrama de flujo 700 para hallar uno o más de los parámetros intracraneales, según una realización a modo de ejemplo de la invención. En 702, se obtienen datos sobre la impedancia  $Z(t)$ . Los datos pueden generarse en tiempo real por mediciones en un sujeto, o datos de mediciones anteriores pueden recuperarse de un medio de almacenamiento de datos. Opcionalmente,  $Z(t)$  se ajusta usando datos de PPG, en esta etapa o después en el procedimiento, con el fin de hacer  $Z(t)$  menos sensible a los cambios en el volumen de sangre periférica en la cabeza, por ejemplo, usando cualquiera de los métodos descritos en los documentos WO 06/006143, WO 06/011128, US 2005/0054939 o WO 03/059164.

50 Las fases del ciclo cardíaco se identifican en 704, por ejemplo, se identifica la fase diastólica en cada ciclo cardíaco y se le asigna una fase de 0 grados. La fase diastólica puede identificarse, por ejemplo, buscando durante mínimos periódicos en  $Z(t)$ , a una periodicidad dentro de un intervalo normal para la frecuencia cardíaca. Alternativamente o adicionalmente, se usan datos de ECG, que opcionalmente se toman del sujeto, en la identificación de las fases del ciclo cardíaco. A los puntos de datos entre una fase diastólica y la siguiente pueden asignarse las fases de 0 a 360 grados, lineales con el tiempo  $t$ , por ejemplo.

55 En 706, valores de  $Z$  con la misma fase, de diferentes ciclos cardíacos, se promedian opcionalmente juntos. Tal promedio tiene la posible ventaja de que puede producir una forma de  $Z(t)$ , con la finalidad de hallar parámetros intracraneales, que es más probable que sea más característica del sujeto que los datos de un ciclo cardíaco particular. El número de ciclos cardíacos usados para hallar el promedio es opcionalmente muy superior a 1, pero no tan grande que sea probable que los parámetros cambien sustancialmente durante el tiempo durante el que se toma el promedio. Por ejemplo, el tiempo promedio es entre 10 y 30 segundos, o entre 30 segundos y 1 minuto, o entre 1 y 2 minutos, o inferior a 10 segundos, o superior a 2 minutos. Opcionalmente, se usa promediación balística, en la que para cada ciclo cardíaco, el promedio balístico se halla tomando un promedio, o un promedio ponderado, de  $Z(t)$  para ese ciclo y el promedio balístico para el ciclo previo. Opcionalmente, antes de promediar durante diferentes ciclos cardíacos, se eliminan ciclos cardíacos poco usuales, para los que  $Z(t)$  se comporta de manera muy diferente que en la mayoría de los ciclos, ya que los datos para tales ciclos pueden sufrir errores en la medición.

Alternativamente, los parámetros intracraneales se encuentran analizando  $Z(t)$  para un único ciclo cardíaco en un tiempo. Opcionalmente,  $Z(t)$  se suaviza. El promedio durante más de un ciclo cardíaco y el suavizado, tienen ambos la posible ventaja de que pueden eliminar puntos atípicos en  $Z$ , debido a ruido o errores en la medición. Tales puntos atípicos, si no se eliminan, pueden introducir grandes errores cuando los valores máximo y mínimo de  $Z$ , o la tasa máxima o mínima de cambio de  $Z$ , se usan en un cálculo para estimar parámetros intracraneales.

En 708, se halla una medida para el intervalo de  $Z$  durante un ciclo cardíaco. Además de ser un parámetro útil por sí mismo, el intervalo de  $Z$  puede usarse para normalizar características de  $Z(t)$  a una altura característica. Las magnitudes normalizadas de cambios en  $Z(t)$ , o tasas de cambio de  $Z(t)$ , pueden ser más útiles para estimar parámetros intracraneales que las magnitudes absolutas, que pueden ser más sensibles a, por ejemplo, detalles del tamaño, forma y colocación de los electrodos. Se hallan la máxima impedancia  $Z_{\max}$  y la mínima impedancia  $Z_{\min}$ , por ejemplo, y, su diferencia  $Z_{\max} - Z_{\min}$  se usa como medida. Alternativamente, se usan otras medidas para el intervalo de  $Z$  durante un ciclo cardíaco, por ejemplo, la desviación estándar en  $Z$ , u otras funciones de la distribución de valores de  $Z$ . Estas otras medidas del intervalo de  $Z$  pueden ser menos sensibles al ruido o errores que  $Z_{\max} - Z_{\min}$ , particularmente si  $Z$  no se promedia durante varios ciclos cardíacos como se ha descrito anteriormente.

El resto del diagrama de flujo 700 muestra diferentes métodos de estimación de parámetros intracraneales, todos haciendo uso de los datos de  $Z(t)$  hallados en 704 o 706 y la medida del intervalo de  $Z(t)$  hallada en 708, hecha en paralelo. No necesitan usarse todos los métodos y también pueden usarse otros métodos. Si se usa más de un método, no necesita hacerse en paralelo, pero los resultados de un método pueden usarse para mejorar la exactitud del otro método. Por ejemplo, si los resultados de un método dan resultados anormales, esto puede indicar unión incorrecta de los electrodos, u otro error en el procedimiento, que debe corregirse antes de analizar los datos según el otro método. Como otro ejemplo, algunos parámetros ajustables usados en uno de los métodos, por ejemplo, los coeficientes que correlacionan una característica de  $Z(t)$  con uno de los parámetros intracraneales, pueden tener valores óptimos que se diferencian para diferentes intervalos de los parámetros intracraneales y los resultados de otro método pueden ayudar en la elección de los valores óptimos del parámetro libre para usar en ese método.

El primer método usa las alturas relativas del primer y segundo picos en  $Z(t)$ , observadas en las Figs. 3A y 3B, para evaluar CPP. El primer método empieza en 710, donde se halla  $Z_1$ , un primer pico en  $Z(t)$  después de  $Z_{\min}$ . Entonces se halla la diferencia  $Z_1 - Z_{\min}$ . Como se observa anteriormente en la descripción de las Fig. 3A y 3B, se cree que  $Z_1 - Z_{\min}$  es un indicador útil de CPP. Opcionalmente, un primer pico en  $Z$  solo se acepta como  $Z_1$  si se produce aproximadamente en la fase sistólica del ciclo cardíaco. Opcionalmente, en lugar de un primer máximo local en  $Z$ ,  $Z_1$  se define como un primer mínimo local en la tasa de aumento  $dZ/dt$ , es decir, un punto de inflexión en  $Z$ , después de  $Z_{\min}$  y antes de  $Z_{\max}$ , o  $Z_1$  se define como el primer máximo local en  $Z$  o el primer mínimo local en  $dZ/dt$ , sea cual sea el que aparezca primero. Opcionalmente, los mínimos locales en  $dZ/dt$  solo se cuentan si son suficientemente profundos por algunos criterios, que tienen la posible ventaja de que el valor de  $Z_1$  pueda ser más robusto y no muy afectado por el ruido. Por ejemplo, un mínimo local en  $dZ/dt$  solo se cuenta si es al menos el 20 % inferior a los máximos locales en  $dZ/dt$  a cada lado de él, o al menos el 50 % menos, o al menos un factor de 2 menos, o al menos un factor de 5 menos. Opcionalmente,  $Z(t)$  se suaviza, para reducir el ruido, antes de aplicar la definición de  $Z_1$ , que puede ser ventajoso debido a que es probable que mayores derivadas de  $Z(t)$  estén más afectadas por el ruido que  $Z(t)$ . Opcionalmente, si no hay máximo local en  $Z$ , o no hay mínimo local en  $dZ/dt$  que cumpla los criterios, entre  $Z_{\min}$  y el máximo absoluto  $Z_{\max}$ , entonces  $Z_1$  se fija igual a  $Z_{\max}$ , debido a que esta circunstancia indica que el primer pico en  $Z(t)$  después de  $Z_{\min}$  es  $Z_{\max}$ .

En 712,  $Z_1 - Z_{\min}$  se normaliza opcionalmente, por ejemplo, dividiéndolo entre el intervalo de  $Z$  encontrado en 708, ya que  $Z_1 - Z_{\min}$  normalizado puede ser más indicativo de CPP que  $Z_1 - Z_{\min}$  absoluto, que puede ser más sensibles a cómo se mide la impedancia. Opcionalmente,  $Z_1 - Z_{\min}$  se normaliza dividiéndolo entre  $Z_2 - Z_{\min}$ , en la que  $Z_2$  es el segundo máximo local en  $Z$ , aunque  $Z_2$  sea inferior a  $Z_1$ . Opcionalmente,  $Z_2$  es el primer punto después de  $Z_1$ , que es o bien un máximo local o bien un mínimo local en el valor absoluto de  $dZ/dt$ . El último caso incluye puntos de inflexión en la parte descendente de  $Z(t)$ , después del máximo absoluto. Aunque los presentes inventores se refieren más adelante a  $Z_1 - Z_{\min}$  normalizado, en su lugar puede usarse  $Z_1 - Z_{\min}$  absoluto. Esto también es cierto para las cantidades normalizadas encontradas usando los otros métodos descritos más adelante.

Un segundo método de estimación de CPP empieza en 714, con una determinación de una tasa de aumento de  $Z(t)$ . Opcionalmente, se usa la tasa máxima de aumento  $dZ/dt$ . Alternativamente, se usa otra medida de la tasa máxima de aumento, por ejemplo, la tasa máxima de aumento que excluye puntos atípicos, o el periodo cardíaco se divide en intervalos y se halla la tasa promedio máxima de aumento para cualquiera de los intervalos. Opcionalmente, solo se considera una porción del periodo cardíaco cuando se halla la medida de la tasa máxima del aumento, por ejemplo, solo la porción entre el tiempo diastólico y el primer pico en  $Z(t)$ . Estas medidas alternativas para la tasa de aumento pueden ser menos sensibles al ruido o errores en la medición que la tasa máxima de aumento. Opcionalmente, en 716, la tasa de aumento se normaliza, al intervalo de  $Z$  hallado en 708, al periodo cardíaco, o a ambos.

En 718, se hace una estimación de CPP, a partir de las cantidades normalizadas halladas en 712, o 716, o ambos. Opcionalmente, se hace una estimación separada de CPP a partir de cada cantidad normalizada. Opcionalmente, si se hallan ambas cantidades normalizadas, se combinan, por ejemplo, tomando un promedio ponderado, para

obtener una única estimación de CPP. Opcionalmente, la estimación de CPP es absoluta. Alternativamente o adicionalmente, se usan las cantidades normalizadas para estimar un cambio en CPP con respecto a un nivel inicial, usando datos de impedancia obtenidos del mismo sujeto en un momento anterior.

5 La estimación, o cada estimación, de CPP hecha en 718 se basa en una correspondencia esperada, o al menos una correlación entre las cantidades normalizadas y CPP (como se describirá más adelante, esto también es cierto a partir de estimaciones hechas de los otros parámetros intracraneales). La correspondencia puede determinarse por un estudio experimental, que mide  $Z(t)$  en varios sujetos, y que mide o que estima CPP en los mismos sujetos usando un método diferente, por ejemplo, con una sonda invasiva convencional. Entonces se hace opcionalmente  
 10 un ajuste óptimo entre la cantidad o cantidades normalizadas y CPP, usando estos datos experimentales. Opcionalmente, el estudio experimental se hace con sujetos que se diferencian en edad, sexo, peso y/u otras características personales y el ajuste óptimo se hace por separado dependiendo de los valores de estas características. El ajuste puede ser un ajuste lineal, por ejemplo, haciendo coincidir la CPP con una función lineal de la cantidad normalizada, o puede hacerse un ajuste no lineal, haciendo coincidir la CPP con cualquiera de varias  
 15 funciones no lineales de las cantidades normalizadas, usando uno o más parámetros libres. La función se usa, en 718, para convertir las cantidades normalizadas con la estimación de CPP.

En 720, la estimación o estimaciones de CPP se suavizan opcionalmente durante un periodo de tiempo. El periodo de tiempo es, por ejemplo, mucho más largo que un periodo cardíaco, pero no tan largo que sea probable que la  
 20 CPP cambie mucho durante el periodo de tiempo. Puede usarse cualquiera de los periodos de tiempo mencionados anteriormente, para promediar  $Z(t)$  durante diferentes ciclos cardíacos, para suavizar CPP con el tiempo. La CPP suavizada puede proporcionar un valor más preciso de CPP que la estimación sin suavizar.

Un método de estimación de ICP empieza en 722. Se halla un tiempo de latencia, entre el tiempo diastólico y un  
 25 tiempo característico de la tasa máxima de aumento  $dZ/dt$ . Opcionalmente, el tiempo diastólico se define como el tiempo que  $Z(t)$  está en un mínimo. Alternativamente, el tiempo diastólico se define a partir de datos de ECG, tomados del sujeto cuando se mide  $Z(t)$ , o se usa cualquier otro método conocido para determinar el tiempo diastólico, o se usa una combinación de métodos.

30 El tiempo característico de la tasa máxima de aumento puede ser el tiempo real cuando  $dZ/dt$  medido está en un valor máximo durante un ciclo cardíaco. Alternativamente, también pueden usarse diversos otros métodos para definir un tiempo característico de la tasa máxima de aumento, similarmente a la forma en la que pueden usarse diversos métodos para definir una tasa máxima característica de aumento de  $Z(t)$ , como se ha descrito anteriormente. Estos otros métodos pueden hacer el tiempo característico menos sensible al ruido o errores en  
 35 medición. Por ejemplo, pueden eliminarse puntos atípicos en  $dZ/dt$  antes de hallar  $dZ/dt$  máximo, o puede considerarse solo  $dZ/dt$  promedio durante los intervalos elegidos cuando se halla  $dZ/dt$  máximo y el tiempo característico puede definirse como el centro del intervalo con  $dZ/dt$  promedio máximo.

Opcionalmente, si se usa este método, se hace una comprobación para ver que el tiempo diastólico, como se indica  
 40 por datos de ECG, está muy próximo al mínimo en  $Z(t)$ . Si esto no es cierto, entonces puede significar que los datos de impedancia están dominados por el volumen de sangre de las venas, en vez de las arterias y que las estimaciones de ICP obtenidas usando este método pueden no ser muy precisas. Una situación tal podría producirse, por ejemplo, si los electrodos usados para la medición de impedancia no se colocan adecuadamente. También podría producirse en ciertos sujetos debido a fisiología diferente.  
 45

En 724, el tiempo de latencia hallado en 722 se normaliza opcionalmente al periodo cardíaco y en 726, el periodo de latencia normalizado se usa para hallar una estimación de ICP, usando cualquiera de los métodos descritos anteriormente para hallar una estimación de CPP en 718. Los inventores han encontrado entonces que el momento desde la diástole hasta la sístole puede variar menos, en momentos diferentes y entre sujetos diferentes, que el  
 50 periodo cardíaco, de manera que el periodo de latencia sin normalizar puede proporcionar una estimación más fiable de ICP que el periodo de latencia normalizado. La estimación de ICP se suaviza opcionalmente en 728, similarmente al suavizado de la estimación de CPP en 720.

Un método de estimación de ICP o CBV empieza en 730. Se halla una mayor tasa característica de disminución en  
 55  $Z(t)$ . Se observa frecuentemente que la mayor tasa de disminución en la impedancia se produce después del segundo pico en  $Z(t)$  después de la fase diastólica y opcionalmente solo se considera un intervalo de tiempo tras el segundo pico, cuando se halla la mayor tasa de disminución. Alternativamente, se usa una tasa promedio de disminución durante un intervalo de tiempo tras el segundo pico, en lugar de una tasa máxima de disminución, que tiene la posible ventaja de que puede ser menos sensible al ruido. En 732, la tasa de disminución hallada en 730 se normaliza opcionalmente, dividiéndola entre el intervalo de  $Z$  hallado en 708. Opcionalmente, la tasa de disminución  
 60 también se normaliza dividiéndola entre la frecuencia cardíaca, es decir, multiplicándola por el periodo cardíaco.

En 734, se hace una estimación de ICP o CBV a partir de la tasa normalizada de disminución hallada en 732. Opcionalmente, también se usa el intervalo de  $Z$  hallado en 708, o una medida diferente del intervalo de  $Z$ , para  
 65 estimar ICP o CBV, ya que las pruebas indican que el intervalo de  $Z$  también es un indicador útil de ICP o CBV. Opcionalmente, solo se hace una única estimación de ICP o CBV, basados ambos en la tasa de disminución y en el

intervalo de Z. Alternativamente, se hacen dos estimaciones separadas de ICP y/o CBV. Opcionalmente, solo se usa el intervalo de Z en 734 para estimar ICP o CBV y no se usa la tasa de disminución. Opcionalmente, se usa Z(t) promediado en el tiempo durante uno o más ciclos cardíacos para estimar CBV en 734, junto con, además de, o en lugar de, usar el intervalo de Z y/o la tasa de disminución de Z, para estimar CBV. Cualquiera de los métodos descritos anteriormente, para hacer una estimación de CPP en 718, puede usarse para hacer una estimación o estimaciones de ICP o CBV en 734, a partir de la tasa de disminución normalizada de Z(t) y/o el intervalo de Z, en lugar de las cantidades normalizadas halladas en 712 y 716. La estimación o estimaciones de ICP y/o CBV se suavizan opcionalmente en 736, usando cualquiera de los métodos descritos para suavizar la estimación de CPP en 720.

En 738, se hallan opcionalmente valores integrados para los parámetros intracraneales, basándose en los valores opcionalmente suavizados hallados en 720, 728 y 736. Opcionalmente, si se hizo más de una estimación de cualquiera de los parámetros, entonces las estimaciones se combinan en una única estimación de ese parámetro, por ejemplo, tomando un promedio ponderado. Si dos estimaciones del mismo parámetro son muy diferentes entre sí, entonces se da opcionalmente un aviso de que una estimación combinada puede ser poco fiable y que el aparato de medición de la impedancia puede tener un problema que necesita corrección. Opcionalmente, si una estimación de un parámetro intracraneal es , además, de un valor esperado, basándose en la experiencia con otros pacientes con indicaciones clínicas similares, entonces a ese método se le da menos peso. Esta opción puede implementarse como parte de un cálculo automático, usando datos de estudios clínicos para elegir un algoritmo, o puede implementarse manualmente, asignando un médico pesos basándose en su criterio.

Opcionalmente, se usan los valores de uno o más parámetros para mejorar las estimaciones de uno o varios de otros parámetros. Por ejemplo, la función de ajuste usada para hallar CPP a partir de las cantidades normalizadas halladas en 712 y 716, descritas anteriormente, puede ella misma depender del valor de ICP y/o CBV y las estimaciones halladas para estos parámetros en 726 y 734 pueden usarse para hallar una estimación mejorada de CPP. Como esto también puede ser cierto de parámetros distintos de CPP, el procedimiento es opcionalmente iterativo y opcionalmente continúa hasta que convergen los valores para todos los parámetros intracraneales.

Opcionalmente, los valores de los parámetros intracraneales se comprueban para coherencia con otros datos sobre el sujeto y se corrigen, o se da un aviso, si se halla una incoherencia. Por ejemplo, normalmente se espera que la CIAP, que es la suma de la ICP y la CPP, no sea superior a la MAP central (ajustada para la altura de la cabeza del sujeto con respecto al pecho), que puede medirse por cualquier sensor de tensión arterial estándar.

Tabla 1. Resultados de las pruebas

Prueba	Indicador	Valor del nivel inicial		Valor perturbado		Cambio del valor del nivel inicial	
		media	d.e.	media	d.e.	media	d.e.
Cabeza abajo	Pico a pico	3820	1690	6450	2270	+2630	1370
	dZ/dt máx. normalizado	17,72	2,35	11,28	2,86	-6,44	3,22
	Altura del 1º pico	95,1	8,2	65,0	12,0	-30,1	15,8
	Tiempo de latencia	0,0395	0,0041	0,0368	0,0028	-0,0027	0,0033
Endarterectomía	Pico a pico	6220	2480	4590	2110	-1640	820
	dZ/dt máx. normalizado	13,82	4,04	9,62	1,60	-4,20	3,38
	Altura del 1º pico	76,4	11,1	62,9	7,9	-13,5	11,9
	Tiempo de latencia	0,0547	0,0141	0,0877	0,0429	+0,0330	0,0393

La Tabla 1 muestra los valores medios y desviaciones estándar para cuatro indicadores de parámetros intracraneales, en dos pruebas en las que se perturbaron los parámetros intracraneales. La primera prueba se denomina “cabeza abajo” en la Tabla 1. En esta prueba, hecha con sujetos sanos, el sujeto descansó sobre su espalda sobre una superficie plana, con su cabeza elevada por encima de su pecho, mientras que se hizo una medición del nivel inicial de Z(t). Entonces se bajó su cabeza por debajo del nivel del pecho, mientras que se hizo otra medición de Z(t). Finalmente, su cabeza se subió de nuevo a su posición inicial y se hizo una segunda medición del nivel inicial de Z(t). Se espera que al bajar la cabeza por debajo del nivel del pecho producirá un aumento en ICP y en CBV, debido a que la sangre venosa se acumula en la cabeza. También se espera que se produzca una disminución en CPP, debido a que el aumento en ICP debe ser superior a cualquier aumento en CIAP que pueda producirse.

La segunda prueba se denomina “endarterectomía” en la Tabla 1. Esta prueba se hizo en pacientes que se sometieron a un procedimiento de endarterectomía, en el que la arteria carótida en un lado del cuello se pinzó temporalmente. Las mediciones del nivel inicial de Z(t) se hacen antes y después del pinzamiento y se hace una medición de Z(t) durante el tiempo que la carótida está pinzada. Se espera que, durante el tiempo que la carótida está pinzada, ICP y CBV aumenten, debido a que la sangre venosa saldrá de la cabeza más rápidamente que la sangre se suministra por las restantes arterias sin pinzar. También se espera que se reduzca la CPP, debido a la disminución en CIAP producida por el pinzamiento de la carótida.

Los cuatro indicadores medidos durante estas pruebas fueron 1)  $Z(t)$  pico a pico en unidades arbitrarias, que se cree que se correlaciona positivamente con CBV; 2)  $dZ/dt$  máx., normalizado, que se espera que se correlacione positivamente con CPP; 3) la altura del primer pico en  $Z(t)$ , normalizada a la altura del pico más alto, que también se espera que se correlacione positivamente con CPP; y 4) el tiempo de latencia entre el tiempo diastólico, indicado por el mínimo en  $Z(t)$ , y el tiempo de  $dZ/dt$  máximo, no normalizado al periodo cardíaco, que se espera que se correlacione negativamente con ICP.

La Tabla 1 enumera el valor medio y la desviación estándar para el valor del nivel inicial (promediado entre las mediciones del nivel inicial de antes y de después) y para el valor perturbado, para cada uno de las cuatro indicadores, para cada una de las dos pruebas. El usar el valor del nivel inicial de antes, o el valor del nivel inicial de después, en lugar del valor del nivel inicial promedio, no cambiaría mucho ninguno de los resultados.

Los cuatro indicadores cambiaron en la dirección esperada en ambas pruebas. Debido a que el tamaño de muestra era 15 o 16, la incertidumbre estadística en los valores medios de los indicadores es aproximadamente un cuarto de la desviación estándar, de manera que la diferencia entre el valor del nivel inicial y el valor perturbado es varias veces superior a la incertidumbre estadística en los valores en todos los casos y los resultados son muy estadísticamente significativos.

En el caso del indicador pico a pico, la desviación estándar del cambio es sustancialmente inferior a la desviación estándar de los valores del nivel inicial y los perturbados, para ambas pruebas. Esto puede indicar que el indicador pico a pico es particularmente sensible para detectar cambios en parámetros intracraneales en un sujeto dado.

En el caso de la altura del primer pico en  $Z(t)$ , el cambio durante la prueba de la cabeza abajo fue varias veces superior a la desviación estándar para tanto los valores del nivel inicial como perturbados, sugiriendo que la altura del primer pico es probable que sea un indicador útil para determinar parámetros intracraneales, tanto absolutamente como con respecto a tiempos anteriores. Esto también es cierto para el indicador  $dZ/dt$  máximo durante la prueba de la cabeza abajo.

El cambio en el tiempo de latencia fue algunas veces superior a la desviación estándar en los valores del nivel inicial para la prueba de endarterectomía, sugiriendo que también es probable que este indicador sea útil para medir parámetros intracraneales. La desviación estándar para el valor perturbado es mayor que para los valores del nivel inicial, en la prueba de endarterectomía, pero esto es probable debido a diferentes estados clínicos para los diferentes sujetos cuando se pinzó la carótida, en vez de ser debido a cualquier error intrínseco en la exactitud del indicador.

Los cambios en el indicador  $dZ/dt$  máximo y el indicador "altura del primer pico" fueron comparables a las desviaciones estándar correspondientes en los valores del nivel inicial, para la prueba de endarterectomía, que pueden sugerir que estos indicadores serían los más útiles en detectar cambios algo mayores en los parámetros intracraneales que se produjeron en la prueba de endarterectomía, para la mayoría de los pacientes. Pruebas adicionales para esta sugerencia pueden observarse para un paciente, que tuvo cambios mayores en estos indicadores que cualquiera de los otros pacientes, de una muestra de 16 pacientes. Ese paciente fue el único que mostró síntomas de daño neurológico, durante el tiempo que se pinzó la carótida, sugiriendo que de hecho tuvo una mayor disminución en CPP que cualquiera de los otros pacientes.

Una combinación de dos o más indicadores puede ser incluso más útil, para detectar cambios en parámetros intracraneales, que cualquier indicador único. Por ejemplo, la Fig. 6 muestra una gráfica 300 de la distribución de un indicador combinado para la CPP, para la muestra de 16 pacientes en la prueba de endarterectomía. El indicador combinado consiste en la suma del valor perturbado de  $dZ/dt$  máximo normalizado, el porcentaje de cambio en  $dZ/dt$  máximo normalizado desde su valor del nivel inicial para ese paciente, el valor perturbado del indicador basado en la altura del primer pico en  $Z(t)$  y el porcentaje de cambio en ese indicador desde su valor del nivel inicial. Un menor valor del indicador combinado, correspondiente al lado izquierdo del eje x, indica una menor CPP cuando se pinzó la carótida. Obsérvese que hay un único paciente en la caja más negativa 302 del intervalo del indicador combinado. Éste fue el único paciente que mostró síntomas neurológicos durante el pinzamiento de la carótida.

Como se usa en el presente documento, "estimar" un parámetro hemodinámico cerebral incluye estimar cambios en el valor del parámetro desde un nivel inicial, además de estimar el valor del parámetro absolutamente. Esto también es cierto de "medir," "determinar," y palabras similares.

La invención se ha descrito en el contexto del mejor modo para llevarla a cabo. Debe entenderse que no todas las características mostradas en los dibujos o descritas en el texto asociado pueden estar presentes en un dispositivo real, según algunas realizaciones de la invención. Además, variaciones en el método y aparato mostradas están incluidas dentro del alcance de la invención, que está limitada solo por las reivindicaciones. Por tanto, las características de una realización pueden proporcionarse conjuntamente con las características de una realización diferente de la invención. Como se usa en el presente documento, los términos "tienen", "incluyen" y "comprenden" o sus conjugados significan "que incluye, pero no se limita a".

**REIVINDICACIONES**

1. Un método de estimación de al menos un parámetro hemodinámico intracraneal en un sujeto, comprendiendo el método:
- 5           obtener datos referentes a cambios en la impedancia eléctrica a través de la cabeza del sujeto en función del tiempo;  
               analizar los datos;  
               calcular a partir de los datos analizados al menos un indicador indicativo de la presión intracraneal; y  
 10           estimar la presión intracraneal basándose en el indicador.
2. Un método según la reivindicación 1, en el que analizar los datos comprende además uno o más de los pasos: nivelar los datos, eliminar variaciones en los datos debidas al ciclo respiratorio del sujeto y seleccionar datos solo de una porción de los ciclos cardíacos del sujeto.
- 15           3. Un método según la reivindicación 1, en el que el al menos un indicador de los datos incluye una medida de un intervalo de impedancia y estimar comprende estimar la presión intracraneal sensible a la medida del intervalo de impedancia.
- 20           4. Un método según la reivindicación 1, en el que el al menos un indicador de los datos incluye una medida de una tasa máxima de disminución de la impedancia y estimar comprende estimar la presión intracraneal sensible a la medida de la tasa máxima de disminución.
- 25           5. Un método según la reivindicación 1, en el que el al menos un indicador incluye una medida de un tiempo de latencia entre unas tasas mínima y máxima de impedancia del aumento de la impedancia y estimar comprende, además, estimar la presión intracraneal sensible a la medida del tiempo de latencia.
- 30           6. Un método según la reivindicación 1, en el que analizar los datos comprende, además, normalizar el tiempo a un periodo cardíaco.
- 35           7. Un método según la reivindicación 1, en el que analizar los datos comprende, además, promediar el al menos un indicador durante una pluralidad de ciclos cardíacos.
- 40           8. Un método según la reivindicación 1, en el que analizar los datos comprende, además, promediar los datos de una misma fase de diferentes ciclos cardíacos.
- 45           9. Un método según la reivindicación 1, en el que analizar los datos comprende, además, excluir valores de impedancia, o valores de tasa de cambio de la impedancia, o ambos, que no entran dentro de un intervalo esperado de magnitud o no se producen dentro de un intervalo esperado de tiempo con respecto al ciclo cardíaco, o ambos.
- 50           10. Aparato para estimar uno o más parámetros hemodinámicos intracraneales, comprendiendo el aparato:  
               al menos un controlador configurado para:  
               obtener datos de impedancia eléctrica, asociados a la cabeza de un sujeto, con respecto a la sincronización de un ciclo cardíaco;  
               analizar los datos;  
               calcular al menos un indicador de los datos indicativo de la presión intracraneal; y  
               estimar, a partir del al menos un indicador de los datos, la presión intracraneal.
- 55           11. Aparato según la reivindicación 10, en el que el al menos un indicador de los datos incluye una medida del intervalo de impedancia y el controlador está adicionalmente configurado para estimar la presión intracraneal sensible a una medida del intervalo de impedancia.
- 60           12. Aparato según la reivindicación 10, en el que el al menos un indicador de los datos incluye una medida de una tasa máxima de disminución de la impedancia y el controlador está adicionalmente configurado para estimar uno o más de la presión intracraneal sensible a la medida de la tasa máxima de disminución de la impedancia.
- 65           13. Aparato según la reivindicación 10, en el que el al menos un indicador de los datos incluye una medida de un tiempo de latencia y el controlador está adicionalmente configurado para estimar la presión intracraneal sensible a la medida del tiempo de latencia.
14. Aparato según la reivindicación 10, en el que el controlador está configurado para estimar la presión intracraneal en tiempo real a partir de un valor real de los datos de impedancia.
15. Un aparato de diagnóstico craneal que comprende:

al menos un procesador configurado para:

- 5 recibir datos de impedancia indicativos de impedancia eléctrica medida por la cabeza de un sujeto, con respecto a la sincronización de un ciclo cardíaco;  
calcular en los datos un primer indicador medido durante una porción del ciclo cardíaco;  
calcular en los datos un segundo indicador medido durante una porción del ciclo cardíaco;  
combinar la medida del primer indicador con la medida del segundo indicador; y  
estimar la presión intracraneal a partir de la combinación del primer y el segundo indicadores.
- 10 16. El aparato de la reivindicación 15, en el que la medida del primer indicador refleja una primera impedancia máxima local y en el que la medida del segundo indicador refleja una segunda impedancia máxima local.
- 15 17. El aparato de la reivindicación 15, en el que la medida del primer indicador refleja una tasa máxima de aumento en la impedancia.
18. El aparato de la reivindicación 15, en el que la medida del primer indicador refleja una tasa máxima de disminución en la impedancia.
- 20 19. El aparato de la reivindicación 15, en el que la medida del primer indicador refleja un intervalo de impedancia entre un mínimo y un máximo.
20. Un aparato para estimar uno o más parámetros hemodinámicos intracraneales, comprendiendo el aparato:

al menos un controlador configurado para:

- 25 obtener datos de impedancia eléctrica asociados a la cabeza de un sujeto, con respecto a la sincronización de un ciclo cardíaco;  
analizar los datos;  
30 calcular al menos un indicador de los datos indicativo de la presión de perfusión cerebral; y  
estimar, a partir del al menos un indicador de los datos, la presión de perfusión cerebral.
- 35 21. El aparato de la reivindicación 20, en el que el al menos un indicador es una medida de una tasa máxima de aumento de la impedancia y el controlador está adicionalmente configurado para estimar la presión de perfusión cerebral sensible a la medida de la tasa máxima de aumento de la impedancia.
22. El aparato de la reivindicación 20, en el que el al menos un indicador incluye medidas de un pico de impedancia y un mínimo de impedancia y el controlador está adicionalmente configurado para estimar la presión de perfusión cerebral sensible a la medida de un pico de impedancia y un mínimo de impedancia.

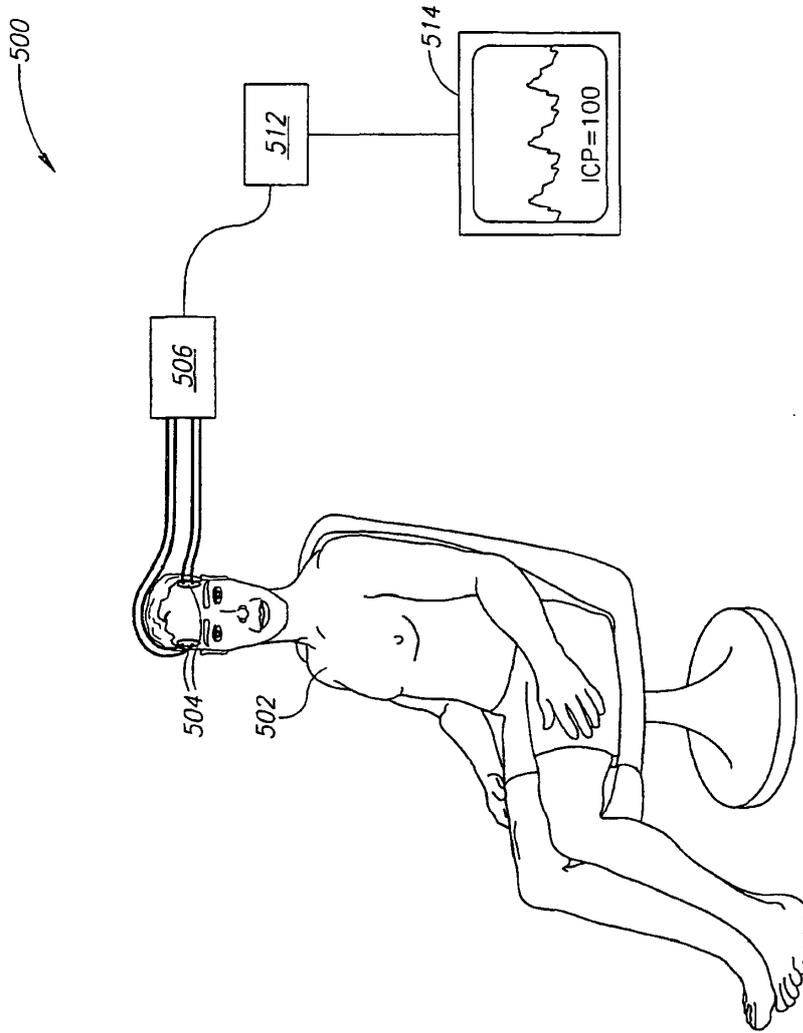


FIG.1

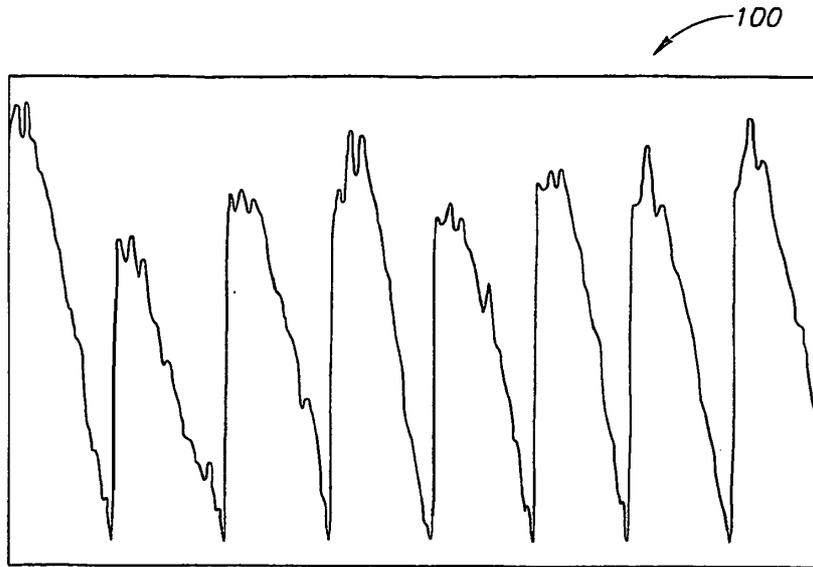


FIG. 2A

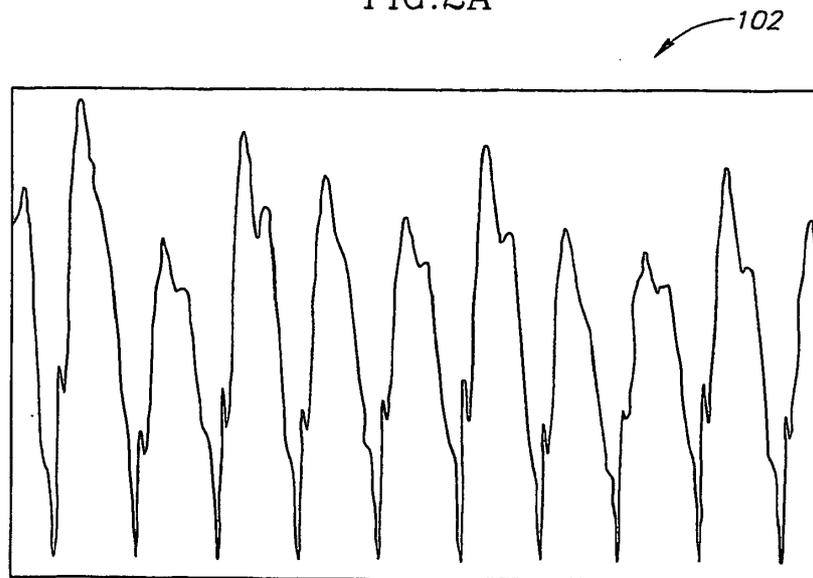


FIG. 2B

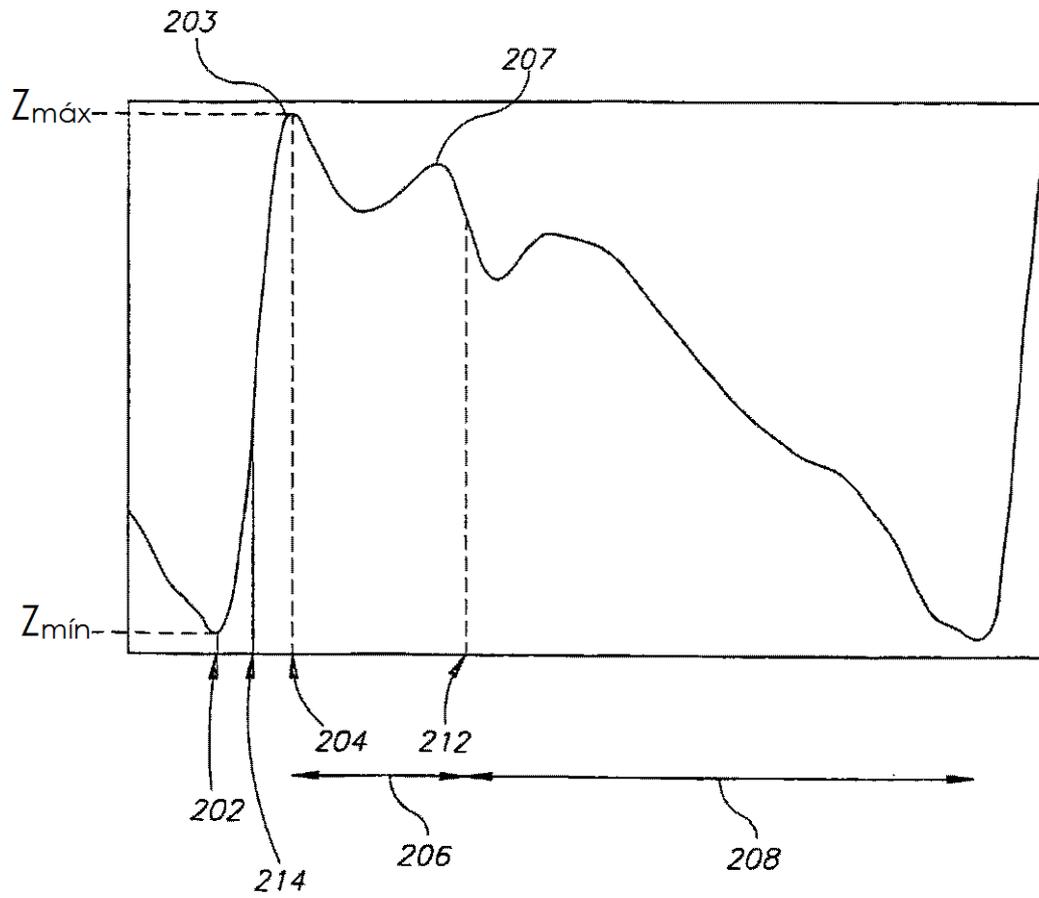


FIG.3A

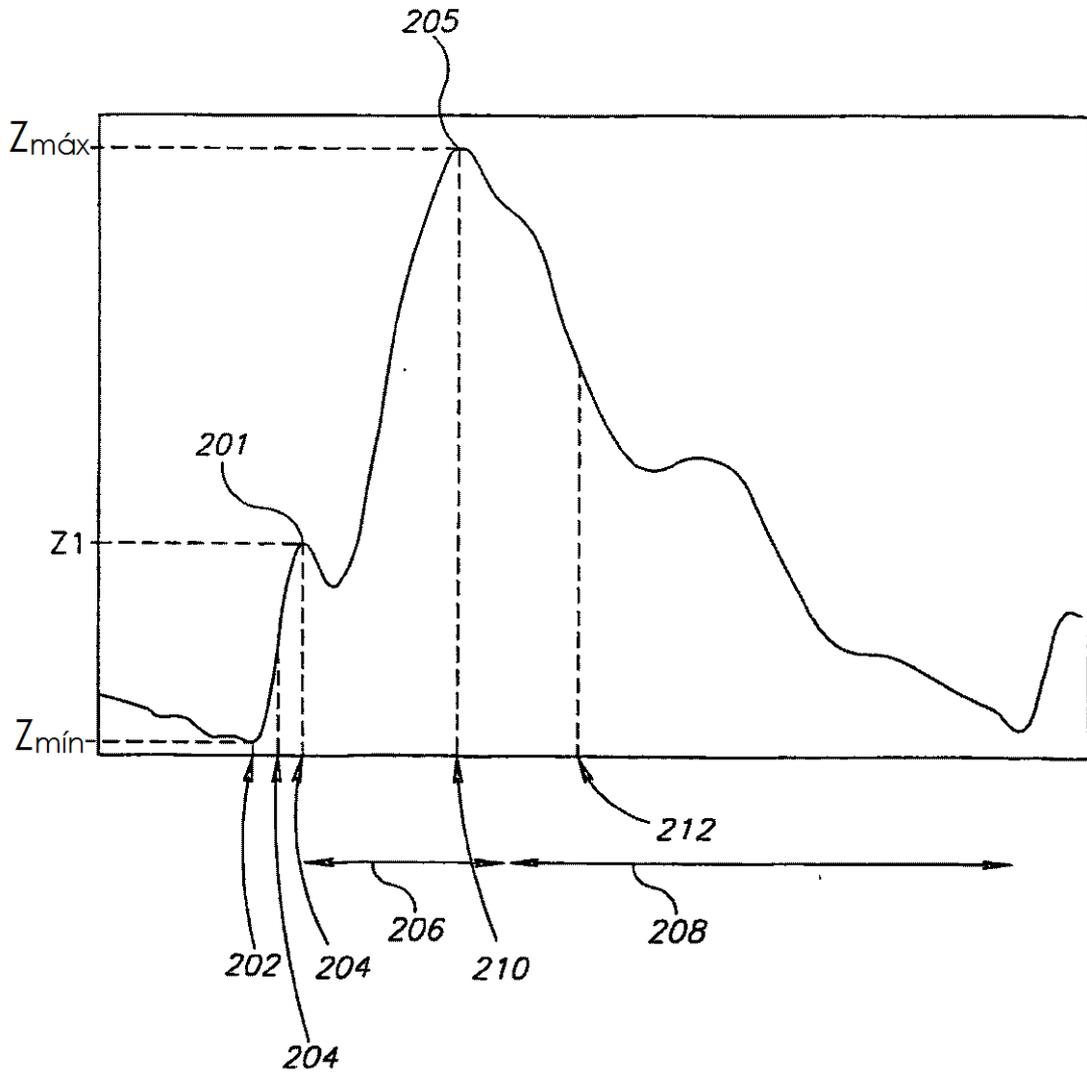


FIG.3B

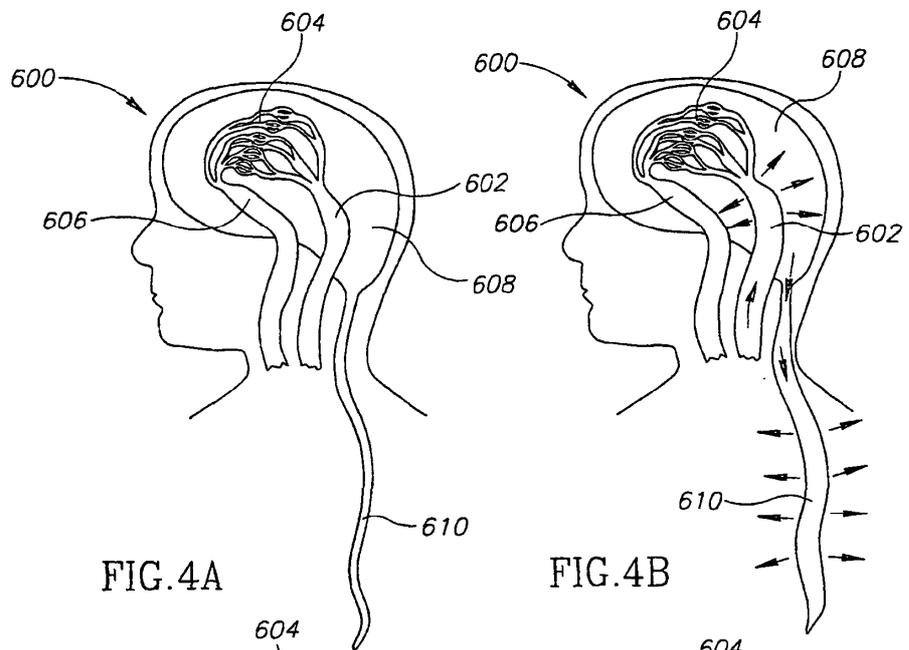


FIG. 4A

FIG. 4B

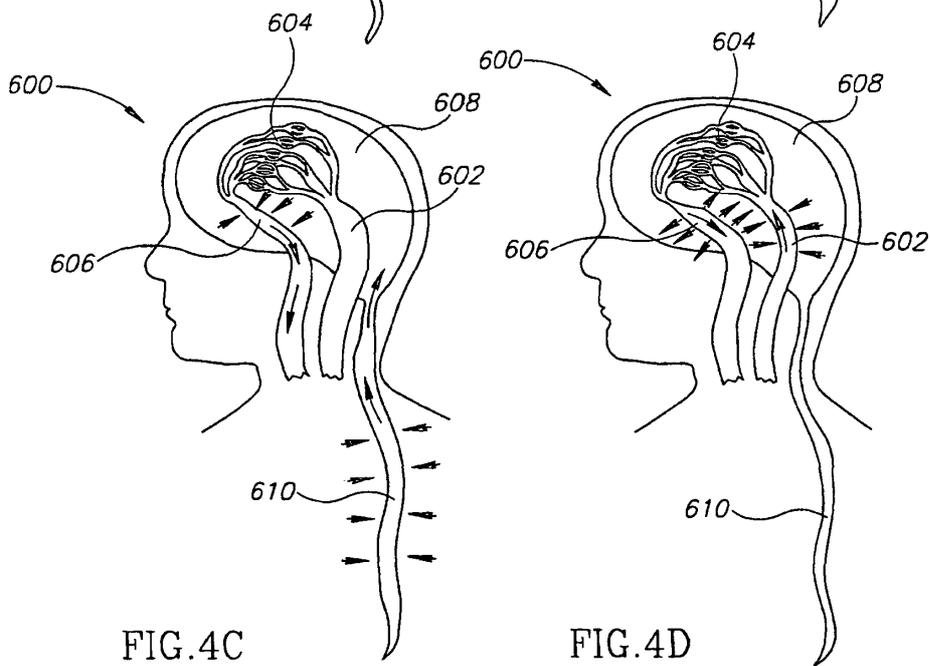


FIG. 4C

FIG. 4D

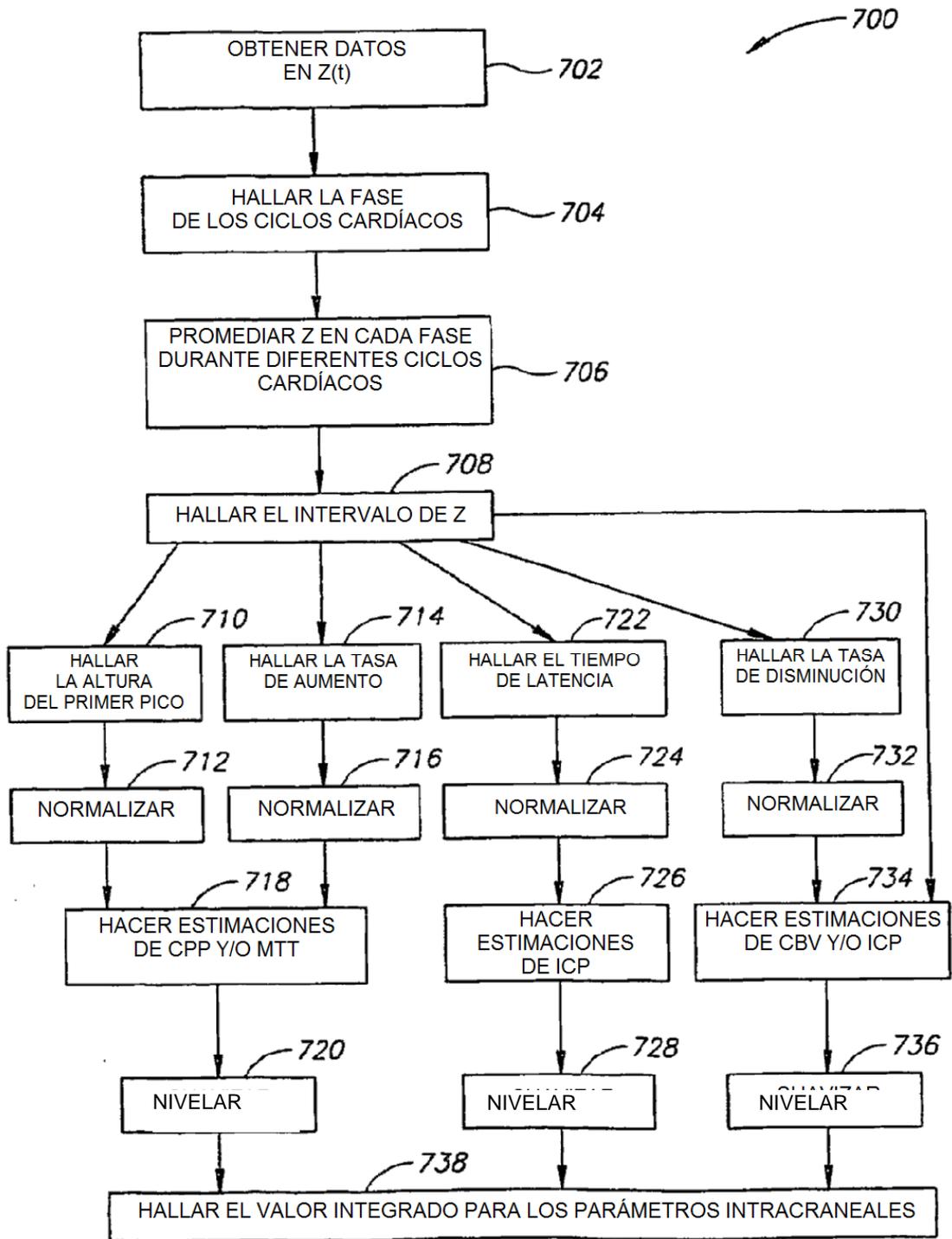


FIG.5

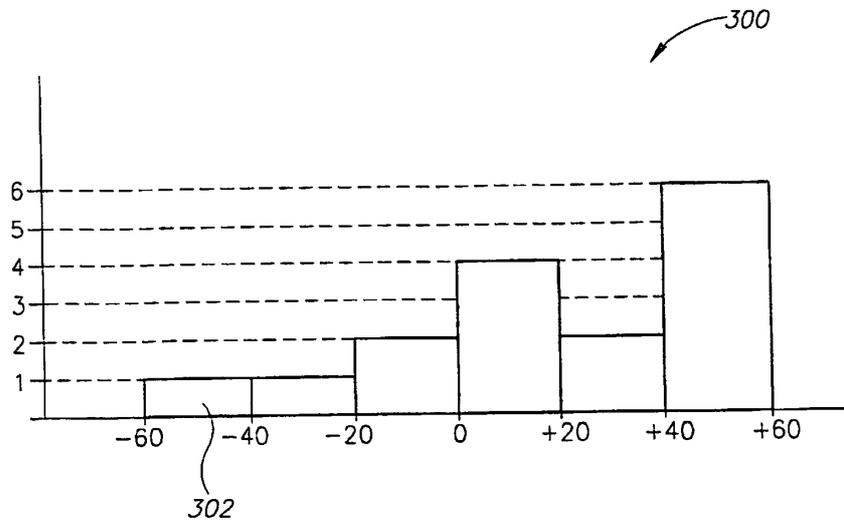


FIG.6