

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 588 837**

(51) Int. Cl.:

**A61B 5/04** (2006.01)  
**A61B 5/048** (2006.01)  
**A61M 16/00** (2006.01)  
**A61B 5/00** (2006.01)  
**G06F 19/00** (2011.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- (86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.05.2013 PCT/EP2013/059279**  
(87) Fecha y número de publicación internacional: **07.11.2013 WO13164462**  
(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.05.2013 E 13722352 (5)**  
(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.06.2016 EP 2844139**

---

(54) Título: **Procedimiento de caracterización del estado fisiológico de un paciente a partir del análisis de su actividad eléctrica cerebral, y dispositivo de supervisión que realiza dicha aplicación**

(30) Prioridad:

**03.05.2012 FR 1254089**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**07.11.2016**

(73) Titular/es:

**UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE (PARIS 6) (20.0%)  
4, Place Jussieu  
75005 Paris, FR;  
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (20.0%);  
INSTITUT DU CERVEAU ET DE LA MOELLE EPINIÈRE-ICM (20.0%);  
INSTITUT NATIONAL DE LA SANTÉ ET DE LA RECHERCHE MÉDICALE (20.0%) y ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS (20.0%)**

(72) Inventor/es:

**SIMILOWSKI, THOMAS;  
RAUX, MATHIEU;  
CHAVEZ, MARIO;  
MARTINERIE, JACQUES y  
POUGET, PIERRE**

(74) Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 588 837 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

- Procedimiento de caracterización del estado fisiológico de un paciente a partir del análisis de su actividad eléctrica cerebral, y dispositivo de supervisión que realiza dicha aplicación
- 5 La invención se refiere a un procedimiento de caracterización del estado fisiológico de un paciente a partir del análisis de su actividad eléctrica cerebral. La invención se refiere igualmente a un dispositivo de supervisión que realiza la aplicación.
- 10 Aunque se haya desarrollado particularmente con ocasión de un programa de investigación que trata sobre el estudio de las desarmonías que puedan darse entre un paciente y el dispositivo de asistencia respiratoria al que el paciente está conectado, el procedimiento de la invención tiene un campo de aplicación que va mucho más allá de esta aplicación particular.
- 15 En efecto, como el procedimiento de la invención permite la caracterización de los estados fisiológicos y por tanto la detección de un estado fisiológico que se desvía de un estado fisiológico de referencia, puede por tanto servir principalmente para detectar unos períodos cognitivos específicos de ciertos estados psicofisiológicos (niveles de alerta, reconocimiento visual) o emocionales (miedo, alegría...), o incluso para detectar unos períodos patológicos, como por ejemplo una crisis de epilepsia en gestación, y suministrar llegado el caso una señal de alerta necesaria para permitir una prevención o una intervención terapéutica. El procedimiento de la invención puede servir también, durante el sueño, para diferenciar los diferentes estados del sueño, o, durante una anestesia, para caracterizar estados de adormecimiento bajo anestesia con un control eventualmente automático de la regulación de la sustancia inyectada.
- 20
- 25 Antecedentes de la invención
- La asistencia respiratoria mecánica constituye una medición de suplencia vital que tiene por objetivo principal paliar los defectos agudos o crónicos del aparato respiratorio, como por ejemplo en el curso de una neumonía grave. Consiste en suministrar un volumen predeterminado de gas o en una presurización de las vías aéreas, por medio de una interfaz (máscara, sonda de intubación o cánula de traqueotomía). En los dos casos, diversas regulaciones permiten adaptar el flujo de gas a las necesidades del paciente.
- 30
- 35 Es un enfoque terapéutico muy frecuentemente puesto en práctica en el bloque quirúrgico, en reanimación, en la sala de vigilancia posoperatoria, en las urgencias o incluso en las ambulancias de los servicios móviles de urgencia y de reanimación (SMUR), o incluso a domicilio, en caso de insuficiencia respiratoria. Afecta a aproximadamente a un paciente de cada dos admitidos en reanimación en Francia y tiene una incidencia de 2,7 por mil habitantes en los Estados Unidos, es decir aproximadamente 250.000 pacientes por año en el 2000 y una proyección de 650.000 pacientes por año para 2020. Un tercio de estos pacientes están ventilados más de cuatro días.
- 40 Además de sus efectos fisiológicos de asistencia respiratoria, la ventilación mecánica alivia el síntoma dominante del fallo respiratorio que es la disnea. Debe cumplir de ese modo la doble función de mejorar la oxigenación y la depuración del dióxido de carbono, y asegurar el confort del paciente. De lo contrario, como toda terapéutica mal adaptada, puede convertirse en nociva y ser responsable de complicaciones iatrogénicas. Es por tanto primordial que la ayuda proporcionada por la ventilación mecánica esté perfectamente adaptada a las necesidades del paciente. Este último debe estar en armonía con el ventilador que suministra la ventilación mecánica.
- 45
- 50 Así como las modalidades de supervisión de los efectos fisiológicos de la asistencia respiratoria están bien codificadas y son de uso simple (mediciones de magnitudes físicas cuyos valores aparecen en la pantalla del ventilador), así también las modalidades de evaluación de la armonía paciente - ventilador, considerada bajo un ángulo sensorial, son poco numerosas, poco codificadas, y poco utilizadas. Esto es particularmente verdad con los pacientes pobremente comunicantes, situación frecuente en reanimación. El desafío es detectar las situaciones en el curso de las que el paciente y el ventilador no están en armonía. Se habla entonces de desarmonía.
- 55
- 55 Esta desarmonía no solo es incómoda para el paciente. Aparece como perjudicial para su evolución. En efecto, el suministro de una asistencia respiratoria no apropiada a las necesidades del paciente se asocia a un incremento de la duración de la ventilación mecánica y a la permanencia en reanimación, así como a unos trastornos psicológicos de tipo síndrome de estrés postraumático.
- 60
- 60 La experiencia cotidiana muestra que la investigación de una desarmonía en el medio del examen clínico es difícil y poco práctica. Implica en efecto supervisar a la vez al paciente y a su ventilador. En efecto, la detección de este tipo de episodios se basa en parte en el análisis de las trazas de presión y del caudal a las vías aéreas proporcionado por el ventilador. La multiplicidad de los acontecimientos, que además pueden coexistir de manera simultánea, hace su investigación tanto más difícil en cuanto que el sanitario no puede estar permanentemente al lado del paciente.
- 65
- 65 Por otro lado, aunque presente aproximadamente en un enfermo de cada dos que reciben una asistencia respiratoria mientras es consciente, la incomodidad respiratoria, o disnea, no es más que raramente investigada en

el curso del examen del paciente con ventilación mecánica. La expresión verbal es difícil. La expresión no verbal (análisis de las mímicas faciales) es probablemente útil pero su valor clínico no está documentado.

De ese modo, las herramientas de diagnóstico clínico no son eficaces para detectar una desarmonía entre el paciente y su ventilador. No son por otro lado factibles para los pacientes ventilados a domicilio debido a una patología crónica (20 % de los pacientes ventilados lo son en el exterior de una estructura de cuidados), falta de sanitario permanentemente sobre el lugar. Habida cuenta de la severidad de las complicaciones asociadas a una desarmonía paciente - ventilador, surge la necesidad de disponer de herramientas que permitan detectar una situación de ese tipo, con el objetivo de alertar a los sanitarios con el fin de que les pongan solución.

Dos de los presentes inventores han desarrollado unos sistemas de detección de la desarmonía basados en el análisis de la señal electroencefalográfica vinculada a la ventilación (actividad eléctrica cerebral recogida por medio de electrodos de superficie).

Pese modo el documento FR-A-2 903 314 describe un dispositivo y un procedimiento de detección de una desarmonía entre un paciente y una máquina de asistencia respiratoria que consiste, para cada ciclo respiratorio, en medir una señal electroencefalográfica durante un intervalo de medición que se extiende alrededor del inicio de la inspiración, posteriormente en promediar las señales electroencefalográficas medidas durante varios intervalos de medición y finalmente en tratar la señal media así obtenida para deducir una eventual desarmonía entre el paciente y la máquina de asistencia respiratoria. Un procedimiento de ese tipo no da una satisfacción completa. En efecto, las situaciones de incomodidad o de insuficiencia respiratoria están frecuentemente asociadas a unos movimientos del paciente, en el origen de parásitos eléctricos del electroencefalograma que hacen difícil su interpretación. Por otro lado, el procedimiento de detección descrito en este documento necesita medir y promediar una señal electroencefalográfica durante al menos sesenta a ochenta ciclos respiratorios para estar en condiciones de concluir la existencia de una desarmonía. Ahora bien, sesenta a ochenta ciclos respiratorios corresponden, como media, a de cuatro a cinco minutos, durante los que, si existe una desarmonía, el paciente está en riesgo. En las situaciones de incomodidad o de insuficiencia respiratoria resultantes de una desarmonía entre el paciente y el ventilador, es importante estar en condiciones de detectar esta desarmonía y de solucionarla lo más rápidamente posible para restablecer la armonía entre el paciente y su ventilador.

Con el fin de liberarse de la problemática de la contaminación de la señal electroencefalográfica vinculada a la ventilación y permitir su tratamiento más rápido, el documento FR-A-2 962 322 describe un nuevo dispositivo y procedimiento de análisis del electroencefalograma. El procedimiento consiste en una recopilación del electroencefalograma por múltiples electrodos colocados sobre el cuero cabelludo del paciente. La señal recogida se filtra secundariamente en una banda de frecuencia comprendida entre 0,03 y 40 Hz, y se calcula su potencia. La comparación de la potencia de la señal que precede a la inspiración con la de un periodo de referencia permite poner en evidencia un episodio de desarmonía cuando el sistema objetiva una disminución de potencia. Sin embargo, el procedimiento descrito en este documento no da en cualquier caso una satisfacción completa. En efecto, no permite el análisis más que de la parte inspiratoria de la ventilación, excluyendo la fase expiratoria, y ello aunque esta última puede ser fuente de desarmonía. Por otro lado, requiere un registro simultáneo de la ventilación con el fin de sincronizar el análisis del electroencefalograma.

#### Objeto de la invención

Un objeto de la invención es proponer un procedimiento de caracterización del estado fisiológico de un paciente a partir del análisis de su actividad cerebral y un dispositivo que realiza la aplicación, con el fin de detectar unos estados específicos de una u otra situación del paciente, y en particular una situación de desarmonía con el dispositivo de asistencia médica al que el paciente está conectado.

#### Sumario de la invención

Con el fin de la realización de este objetivo, se propone un procedimiento de detección de un estado fisiológico de un paciente que se desvía de un estado fisiológico de referencia, en el que, después de haber determinado en cada una de Q bandas de frecuencia un polo de referencia  $PR_q$  con  $q \in [1\dots Q]$  correspondiente al estado fisiológico de referencia, se repiten las etapas siguientes en bucle:

- efectuar en M segmentos temporales unas mediciones de una señal electroencefalográfica del paciente según n vías y en p instantes para generar M matrices de medición  $X_m$  que contienen  $n \times p$  muestras, para  $m \in [1\dots M]$ ;
- filtrar y centrar cada matriz de medición  $X_m$  en las Q bandas de frecuencia para obtener  $M \times Q$  matrices de mediciones filtradas  $X_{m,q}$  y determinar  $M \times Q$  matrices normalizadas de covarianza espacial  $C_{m,q}$  mediante la fórmula

$$C_{m,q} = (X_{m,q} \cdot X_{m,q}^T) / \text{traza}(X_{m,q} \cdot X_{m,q}^T);$$

- para cada segmento temporal m, determinar unas distancias  $d_{m,q}$  entre cada matriz normalizada de covarianza espacial  $C_{m,q}$  y el polo de referencia  $PR_q$ , y determinar una diferencia  $e_m$  en el estado fisiológico de referencia en función de las distancias  $d_{m,q}$ .

5 - comparar cada una de las diferencias  $e_m$  en el estado fisiológico de referencia con un umbral S determinado.

Si el umbral S se sobrepasa por una de las diferencias, se declara entonces que el estado fisiológico del paciente se desvía con relación al estado fisiológico de referencia.

10 Los polos de referencia  $PR_q$  pueden determinarse de varias maneras. Según un modo de implementación, los polos de referencia  $PR_q$  están constituidos por unos prototipos o matrices de referencia  $PR_{q,r}$  determinados según las etapas siguientes:

- efectuar en M segmentos temporales unas mediciones de una señal electroencefalográfica del paciente según n vías y en p instantes para generar M matrices de medición  $X_m^{ref}$  de dimensión  $n \times p$ , para  $m \in [1 \dots M]$ , mientras que el paciente está en el estado fisiológico de referencia;

- filtrar y centrar cada matriz de medición  $X_m^{ref}$  en las Q bandas de frecuencia para obtener  $M \times Q$  matrices de mediciones filtradas  $X_{m,q}^{ref}$  y determinar  $M \times Q$  matrices normalizadas de covarianza espacial mediante la fórmula

$$20 C_{m,q}^{ref} = \left( X_{m,q}^{ref} \cdot X_{m,q}^{ref T} \right) / \text{traza} \left( X_{m,q}^{ref} \cdot X_{m,q}^{ref T} \right);$$

- determinar en cada banda de frecuencias R prototipos  $PR_{q,r}$   $r \in [1 \dots R]$  a partir de las matrices normalizadas de covarianza espacial  $C_{m,q}^{ref}$  utilizando el algoritmo de las nubes dinámicas.

25 De ese modo, el polo de referencia  $PR_q$  de cada banda de frecuencia está constituido por el conjunto de los prototipos  $PR_{q,r}$   $r \in [1 \dots R]$  de la banda de frecuencia correspondiente. Las distancias de cada matriz normalizada de covarianza espacial al polo de referencia vienen dadas entonces por  $d_{m,q} = \arg \left\{ \min_{r=1 \dots R} \text{dist} \left( C_{m,q}^{ref}, PR_{q,r} \right) \right\}$ , y la diferencia

$$\text{con la situación de referencia viene dada por } e_m = \sum_{q=1}^Q d_{m,q}.$$

30 El umbral S se determina preferentemente según las etapas siguientes:

- calcular unas distancias  $d_{m,q}^{ref}$  entre cada matriz de covarianza  $C_{m,q}^{ref}$  y la de los prototipos  $PR_{q,r}$  que está más próximo;

35 - determinar la distancia media DM de todas estas distancias  $d_{m,q}^{ref}$  así calculadas, determinándose el umbral S a partir de la media aritmética MVA de los valores absolutos de las diferencias de cada una de las distancias  $d_{m,q}^{ref}$  con la distancia media DM.

40 Según otro modo de implementación, el polo de referencia  $PR_q$  de cada banda de frecuencia está constituido por la proyección sobre las curvas principales geodésicas definidas por las matrices de covarianza  $C_{m,q}^{ref}$  que maximiza la cantidad de información (por ejemplo en al menos el 95 %). Esta técnica es una extensión del análisis de componentes principales en el caso de los espacios vectoriales (véase Fletcher (2004)).

45 Las distancias  $d_{m,q}$  entre cada matriz normalizada de covarianza espacial  $C_{m,q}$  al polo de referencia correspondiente vienen dadas entonces por la proyección de cada una de las matrices normalizadas de covarianza espaciales  $C_{m,q}$  sobre las curvas principales geodésicas correspondientes. La diferencia con la situación de referencia viene dada por  $e_m = \sum_{q=1}^Q d_{m,q}$ .

50 Preferentemente, la distancia entre las matrices utilizadas el procedimiento de la invención es la distancia riemanniana siguiente:

$$\text{dist}(P_1, P_2) = \left\{ \sum_{k=1}^K \ln^2(\lambda_k) \right\}^{1/2}$$

en la que las  $\lambda_k$  son los K valores propios de la matriz conjunta  $P_1^{-1} \cdot P_2$ .

De ese modo, contrariamente a los procedimientos clásicos en los que las mediciones electroencefalográficas se aprovechan o bien para el estudio de los potenciales evocados vinculados a una referencia temporal (la señal de velocidad en este caso, como en FR-A-2 903 314), o bien mediante el análisis del espectro frecuencial (como en FR-A-2 962 322), el procedimiento de la invención fomenta el estudio de las relaciones temporales entre las componentes de fase de las diferentes señales electroencefalográficas. La utilización del método de las sincronías permite describir la distribución espaciotemporal de las fuentes neuronales activas en el curso del registro electroencefalográfico, y constituye por tanto un enfoque novedoso de las interacciones y de la caracterización de la red neuronal.

Le invención se refiere igualmente a un dispositivo de supervisión de un paciente para detectar un estado fisiológico que se desvía de un estado de referencia del paciente, incluyendo el dispositivo de supervisión unos medios de medición para medir las señales electroencefalográficas del paciente, unos medios de tratamiento de la señal en tiempo real para implementar el procedimiento de la invención a partir de las señales así medidas, y unos medios de reacción para reaccionar ante un rebase del umbral.

Según una primera variante, los medios de reacción comprenden un avisador adaptado para proporcionar una señal de aviso en respuesta a un rebase del umbral.

Según una segunda variante, los medios de reacción comprenden un generador de consigna con destino en un dispositivo de asistencia médica al que el paciente está conectado, estando adaptado el generador de consigna para hacer variar la consigna en respuesta al rebase del umbral para modificar el funcionamiento del dispositivo de asistencia médica de manera que haga volver al paciente hacia el estado fisiológico de referencia.

#### Breve descripción de los dibujos

La invención se comprenderá mejor a la luz de la descripción que sigue de un modo de implementación particular, con referencia a las figuras de los dibujos adjuntos, entre las que:

- la figura 1 es una vista esquemática de un puesto medicalizado con una cama que recibe un paciente, un dispositivo de asistencia respiratoria y un dispositivo de supervisión según la invención utilizado para controlar el dispositivo de asistencia respiratoria;
- la figura 2 es un organigrama que describe la implementación del procedimiento de la invención mediante el dispositivo de supervisión de la figura 1;
- la figura 3 es un organigrama que describe la etapa previa de determinación de las matrices de referencias y del umbral que caracterizan el estado fisiológico de referencia;
- la figura 4 es un gráfico que ilustra la implementación del procedimiento de la invención y la detección de un estado fisiológico que se desvía.

#### Descripción detallada de la invención

Se va detallar ahora la invención con referencia a su aplicación a la detección de desarmonías entre un paciente y el dispositivo de asistencia respiratoria al que está conectado. En este caso, se ha establecido la hipótesis de que en caso de desarmonía, la actividad cerebral del paciente se modifica con relación a un estado fisiológico de referencia durante el que el paciente está en armonía con el dispositivo de asistencia respiratoria.

Todo acto cognitivo es el resultado de la cooperación entre varias redes neuronales espacialmente distribuidas (Varela et ál., 2001). Hasta el momento, y a pesar de sus progresos recientes, las principales técnicas de imágenes cerebrales (la electroencefalografía, la magnetoencefalografía, las imágenes por resonancia magnética funcional y la tomografía por emisión de positrones) no proporcionan más que una cartografía de las activaciones cerebrales, sin dar cuenta directamente de unas interacciones entre estas activaciones.

La invención se basa en la hipótesis según la que los vínculos dinámicos entre los grupos neuronales se manifiestan por la sincronización de actividades oscilatorias en una banda de frecuencia (Varela et ál., 2001). Numerosos resultados experimentales en animales obtenidos mediante registros por microelectrodos validan ya esta hipótesis de sincronía. En el ser humano, unos estudios han mostrado la existencia de sincronizaciones entre regiones distantes, vinculadas al contexto cognitivo (Rodríguez et ál. 1999).

La hipótesis de un papel de las sincronías en la integración de las actividades cerebrales fue propuesta en el origen por Milner en 1974 para resolver el problema de la segmentación figura/fondo en una escena visual. Milner propuso que las neuronas que respondían a la figura descargan de manera síncrona, mientras que las que codifican para el fondo descargan de manera aleatoria. Esta hipótesis fue retomada a continuación por Freeman (Freeman, 1975) y apoyada por unos trabajos sobre el bulbo olfativo del conejo, posteriormente por Von der Marlsburg (Von der Marlsburg, 1981) antes de caer en un relativo olvido. El descubrimiento de oscilaciones síncronas en el animal en la banda y (30-70 Hz) por Gray y Singer (Gray y Singer, 1989) en el córtex visual del gato relanzó el interés por esta

idea: Este estudio mostró que dos neuronas del córtex visual descargan en fase a unas frecuencias próximas a 40 Hz en respuesta a unos estímulos que parecen provenir del mismo objeto. A la inversa, si los estímulos no parecen provenir del mismo objeto, las neuronas descargan igualmente, pero no en sincronía.

- 5 Estos resultados se insertan en un enfoque que puede expresarse en términos de conjuntos celulares resonantes (Varela 1995; Damasio 1990; Llinas, Ribary et ál. 1994): la emergencia de cualquier acto cognitivo correspondería a la selección transitoria de un subconjunto distribuido de neuronas vinculadas mediante fuertes conexiones recíprocas (una unión celular, "cell assembly"). Debido a su red de interconexiones muy densas, el cerebro contiene una casi infinidad de uniones de ese tipo y cada neurona puede pertenecer, en diferentes instantes, a una miríada de uniones. La selección se realizaría por la puesta en sincronía rápida en una banda de frecuencia específica de las diferentes neuronas que pertenecen a la unión (la resonancia). La sincronía actuaría como una "cola" que permite la unión temporal de neuronas en un conjunto resonante, y por lo mismo la integración neuronal necesaria para un acto cognitivo.
- 10
- 15 Es útil distinguir dos niveles de uniones. En un nivel local, la formación de microuniones en el seno de una misma área cortical permitiría la integración de informaciones de la misma naturaleza (visuales, auditivas). Estos vínculos locales corresponderían a las sincronías observadas en el animal entre neuronas próximas (Singer 1995). Estas microuniones podrían a su vez entrar en sincronía para formar unas macrouniones que unen unas zonas cerebrales distantes. Estas macrouniones permitirían la integración de procesos de naturalezas diferentes en el seno de actos cognitivos complejos.
- 20

El objetivo de la presente invención es aprovechar estas hipótesis para reconocer un cambio de la actividad cerebral vinculado a una situación inhabitual por ejemplo una situación de respiración "modificada" (limitación respiratoria, como se puede simular en el laboratorio, o encontrarla en patologías o con asistencia respiratoria mecánica), con relación a una actividad o un estado fisiológico de referencia. El reconocimiento de una situación de ese tipo permite por ejemplo controlar una modificación del funcionamiento del dispositivo de asistencia respiratoria para volver a llevar al paciente a una situación de confort caracterizada por una actividad cerebral normal.

- 30 Habiéndose planteado el contexto general de la invención, se va a detallar ahora el procedimiento de la invención. El principio de la invención se expone inicialmente en referencia a la figura 1, en la que se distingue el paciente 1 tendido sobre la cama 2 equipado con una máscara 3 conectado mediante una llegada de aire a un dispositivo de asistencia respiratoria 4. El paciente está equipado con un casco 5 que lleva n electrodos adaptados para medir unas señales electroencefalográficas. El casco 5 está conectado a un dispositivo de supervisión 6, en este caso un ordenador que incluye una unidad central 7 que ejecuta un programa de supervisión, que recibe las mediciones electroencefalográficas, las trata, y genera en respuesta unas consignas con destino en el dispositivo de asistencia respiratoria al que el dispositivo de supervisión 6 está conectado.
- 35

El dispositivo de supervisión implementa un algoritmo de supervisión en tiempo real, ilustrado en la figura 2, que implementa el procedimiento de la invención para supervisar permanentemente la actividad electroencefalográfica del paciente. La ventaja del procedimiento de la invención es que el ciclo de supervisión es muy corto y el dispositivo de supervisión puede así reaccionar rápidamente ante la detección de un estado fisiológico que se desvía.

- 40
- 45 El dispositivo comprende en este caso unos medios para reaccionar ante la detección de un rebase del umbral, por ejemplo un altavoz 8 para emitir una alarma y advertir así al personal sanitario, pero está igualmente programado para generar una consigna con destino en el dispositivo de asistencia respiratoria 4 al que está conectado mediante un cable 9.

Para funcionar, el dispositivo de supervisión 6 debe haber caracterizado previamente un estado fisiológico de referencia del paciente, por ejemplo, un estado de confort en el que el paciente no experimenta ninguna molestia respiratoria. Para hacer esto, como se indica en la figura 3, el dispositivo de supervisión 6 mide unas señales electroencefalográficas del paciente en tiempo real y efectúa de ese modo unas mediciones en M segmentos temporales.

- 50
- 55 Cada medición da lugar a una matriz  $X_m^{ref}$  de n señales medidas en p instantes durante el segmento temporal m, formando así p muestras en cada segmento temporal. Posteriormente el dispositivo de supervisión 6 filtra y centra cada matriz de medición  $X_m^{ref}$  en Q bandas de frecuencia (preferentemente las cinco bandas de frecuencia habituales para el estudio del electroencefalograma: 1-4 Hz, 4-8 Hz, 8-12 Hz, 12-24 Hz y 24-48 Hz) para obtener  $M \times Q$  matrices de medición de referencia filtradas  $X_{m,q}^{ref}$ .

60 A partir de las matrices de medición filtradas, el dispositivo de supervisión 6 determina  $M \times Q$  matrices normalizadas de covarianza espacial de referencia  $C_{m,q}^{ref}$  mediante la fórmula:

$$C_{m,q}^{\text{ref}} = \left( X_{m,q}^{\text{ref}} \cdot X_{m,q}^{\text{ref} T} \right) / \text{traza} \left( X_{m,q}^{\text{ref}} \cdot X_{m,q}^{\text{ref} T} \right).$$

Las matrices de covarianza espacial  $C_{m,q}^{\text{ref}}$  caracterizan la sincronización de las actividades neuronales en el transcurso del tiempo. Estas matrices de covarianza espacial incluyen, en la diagonal, las sincronizaciones locales y, fuera de la diagonal, las sincronizaciones a distancia que son entonces las características de la dinámica de la red neuronal.

Posteriormente, en cada banda de frecuencias, se determinan unas matrices de referencia o prototipos  $PR_{q,r}$ ,  $r \in [1 \dots R]$  a partir del reparto de las matrices de covarianza espacial  $C_{m,q}^{\text{ref}}$ . Cada prototipo es un representante de una

subclase de la sincronización, y se estima en este caso mediante una media de Karcher de las matrices de covarianza espacial de referencia  $C_{m,q}^{\text{ref}}$  de proximidad. A continuación se describe en el presente documento el procedimiento de cálculo de los prototipos  $PR_{q,r}$  utilizado en el presente modo de implementación y se aplica para cada banda de frecuencia. En este caso, este cálculo se basa en el algoritmo de nubes dinámicas (E. Diday, 1971) adaptado a la métrica riemanniana. Se observará en efecto que en el tratamiento de la señal, se utiliza habitualmente la norma clásica de Frobenius para definir unas distancias entre unas matrices de covarianza (que son por definición unas matrices hermitianas definidas positivas). Este enfoque supone un espacio vectorial normalizado de curvatura nula. Sin embargo, el espacio de las matrices hermitianas definidas positivas surge más de los espacios métricos de curvatura negativa. El enfoque propuesto en el marco de la invención utiliza preferentemente las herramientas de la geometría riemanniana para manipular las matrices de covarianza. En este marco, la distancia entre dos matrices corresponde a la geodésica en el espacio engendrada por su propiedad hermitiana; y la media de las matrices de covarianza no corresponde ya a una media aritmética como clásicamente, sino a una media geométrica.

```

1: procedimiento
25   C es una tabla de M matrices de covarianza.
      L es el número de prototipos
      2: k := M
      3: eps := 10^-8
      4: kk := aleatorio (k)
30      5: PR' := C_{kk(j)}; j := 1:L; PR_new' := 0
      6: mientras que abs (PR_new' - PR') > eps
      7: PR_new' := PR';
      8: para i := 1 a k
      9: etiqueta (i) := arg min j=1:L [dist (PR', C^j)]
35     10: fin para
     11: cálculo de la media de Karcher para cada partición PR
     12: para j := 1 a L;
     13: kj=[etiqueta (1 : k) - j]; PR'^ := MR (C^{kj})
     14: fin para
40     15: fin mientras
     16: devolver PR

```

En este caso, y según un aspecto particular de la invención, la distancia *dist* entre las matrices utilizada aquí es la distancia riemanniana siguiente: si  $P_1, P_2$  son dos matrices, entonces

$$\text{dist}(P_1, P_2) = \left\{ \sum_{k=1}^K \ln^2(\lambda_k) \right\}^{1/2}$$

en la que las  $\lambda_k$  son los K valores propios de la matriz conjunta  $P_1^{-1} \cdot P_2$ . Esta distancia riemanniana verifica las tres propiedades de una distancia (simetría, separación y desigualdad triangular).

El cálculo de la media de Karcher  $M_R$  de un conjunto de matrices se puede realizar con la ayuda de un procedimiento de reducción del gradiente que converge rápidamente (Pennec et ál., 2006):

```

1: procedimiento
55   C es una tabla de M matrices de covarianza.
      2: CM := C(1); d=0 ;
      3: se inicializa la media con el primer valor de la tabla.
      4: e := 10^-8;
      5: mientras que d > e
      6: W := 0 ;

```

7: para  $i := 1$  a  $M$   
 8:  $W := W + \log_{CM}(C(i))$  ;  
 9: se suman los vectores tangentes en el espacio tangente  
 10: fin para  
 11:  $W := W/M$ ;  
 12: se vuelve sobre la variedad con el mapa exponencial y se reitera  
 13:  $CM\_new := \exp_{CM}(W)$  : distancia entre 2 iteraciones sucesivas  
 14:  $d = dist(CM\_new, CM)$   
 15:  $CM - CM\_new$   
 16: fin mientras que  
 17:  $M_R = CM$   
 18: devolver  $M_R$ ;

Teniendo como operadores

$$\exp_{CM}(W) = CM^{\frac{1}{2}} \exp(CM^{-\frac{1}{2}} W CM^{-\frac{1}{2}}) CM^{\frac{1}{2}}$$

$$\log_{CM}(C) = CM^{\frac{1}{2}} \log(CM^{-\frac{1}{2}} C CM^{-\frac{1}{2}}) CM^{\frac{1}{2}}$$

20 Una vez determinadas las matrices de referencia o prototipos  $PR_{q,r}$ , el dispositivo de supervisión calcula un umbral  $S$  mediante el método siguiente. Se calculan las distancias entre cada matriz de covarianza espacial de referencia  $C_{m,q}^{ref}$  y el prototipo  $PR_{q,r}$  más próximo, y se determina la distancia media  $DM$  de todas las distancias así calculadas. El umbral  $S$  es tomado así igual a la media aritmética de los valores absolutos MVA de las diferencias de cada una de las distancias así calculadas con la distancia media  $DM$ :

25 1: procedimiento de cálculo del umbral  
 $C$  es una tabla de  $M$  matrices de covarianza.  
 $L$  es el número de prototipos  
 2: para  $i := 1$  a  $M$   
 3:  $d(i) := \arg \min j=1:L [dist(S^i, C^j)]$  ;  
 4: fin para  
 5: MVA := media aritmética (valor absoluto (distancia media (dist)))  
 6:  $S := MVA + \sqrt{4 \log(\text{número de vías EEG})} \times MVA$   
 7: devolver  $S$

35 Como variante, el umbral se puede determinar de cualquier otra manera. Por ejemplo, se puede retener como umbral la media estadística de todas las distancias así calculadas, incrementada en tres diferencias tipo.

40 Siendo realizada ahora la etapa previa de caracterización del estado fisiológico de referencia, el dispositivo de supervisión 6 puede implementar una supervisión del estado fisiológico del paciente en tiempo real como sigue.

Como se indica en la figura 2, el dispositivo de supervisión 6 mide unas señales electroencefalográficas del paciente en tiempo real y efectúa de ese modo unas mediciones en  $M$  segmentos temporales que se efectúan así.

45 Cada medición da lugar a una matriz  $X_m$  de  $n$  señales medidas en  $p$  instantes durante el segmento temporal  $m$ . Posteriormente el dispositivo de supervisión 6 filtra y centra cada matriz de medición  $X_m$  en  $Q$  bandas de frecuencia (preferentemente las cinco bandas de frecuencia habituales 1-4 Hz, 4-8 Hz, 8-12 Hz, 12-24 Hz y 24-48 Hz) para obtener  $M \times Q$  matrices de medición filtradas  $X_{m,q}$ .

50 A partir de las matrices de medición filtradas, se determinan  $M \times Q$  matrices normalizadas de covarianza espacial de referencia  $C_{m,q}$  mediante la fórmula:

$$C_{m,q} = (X_{m,q} \cdot X_{m,q}^T) / \text{traza}(X_{m,q} \cdot X_{m,q}^T).$$

55 Para cada segmento temporal  $m$ , el dispositivo de supervisión calcula una diferencia con el estado fisiológico de referencia  $e_m$  mediante:

$$e_m = \sum_{q=1}^Q \arg \left\{ \min_{r=1 \dots R} dist(C_{m,q}, PR_{q,r}) \right\}.$$

60 Si una de las diferencias así determinadas es mayor que el umbral  $S$ , esta es entonces la señal de que el estado fisiológico del paciente se aleja del estado fisiológico de referencia.

En este caso, el dispositivo de supervisión 6 modifica la consigna enviada al dispositivo de asistencia respiratoria 4 para modificar el funcionamiento en un sentido que tienda a hacer volver al paciente hacia el estado fisiológico de referencia.

5 Las etapas de la figura 2 se repiten en bucle para permitir una supervisión permanente del paciente.

Las p muestras temporales de las n señales que constituyen las matrices de medición  $X_m$  o  $X_m^{\text{ref}}$  pueden obtenerse utilizando n vías electroencefalográficas distintas, lo que permite tener en cuenta la extensión espacial de la actividad electroencefalográfica. Sin embargo, es posible reconstruir n señales utilizables a partir de un número r más restringido de vías electroencefalográficas mediante la técnica de la encaje temporal (véase Lachaux et ál., 1997). Para ello, es suficiente determinar para cada vía electroencefalográfica un detalle temporal  $\Delta T$  que se toma preferentemente igual al retardo temporal tomado por el retorno al valor 1/e de la función de autocorrelación de la vía electroencefalográfica afectada. A partir de una vía electroencefalográfica dada V, se pueden así reconstruir q vías virtuales, dando otras tantas señales utilizables:

$$15 \quad V(t1), V(t1+\Delta T), \dots, V(t1+k\Delta T)$$

$$V(t2), V(t2+\Delta T), \dots, V(t2+k\Delta T)$$

$$20 \quad \dots$$

$$V(tq), V(tq+\Delta T), \dots, V(tq+k\Delta T)$$

25 El parámetro k se denomina encaje temporal. En el extremo, es posible no utilizar más que una única vía electroencefalográfica para reconstruir n vías virtuales que dan las señales utilizables en el marco de la invención. Se pueden mezclar igualmente los dos métodos para obtener un encaje espaciotemporal, utilizando r vías electroencefalográficas de cada una de las que se reconstruyen q vías virtuales de manera que  $r \times q = n$ .

30 La gráfica de la figura 4 muestra un ensayo de identificación, según el procedimiento de la invención, del estado fisiológico de un paciente inducido mediante unas modificaciones encefalográficas a continuación de una limitación respiratoria.

35 La parte de la curva referenciada VS corresponde a la situación de ventilación espontánea utilizada como referencia, mientras que la parte de la curva titulada carga corresponde a una desarmonía provocada. El gráfico de arriba son las diferencias del estado de referencia con el estado fisiológico actual del paciente, trazada en función del tiempo.

40 El gráfico inferior es el resultado de la detección del estado de desarmonía, para diferentes períodos de integración sobre unas ventanas móviles de 4, 8, 12 segundos, respectivamente. Se constata que se detectan algunas falsas alarmas en situación de ventilación espontánea sobre 500 ventanas analizadas (0,6 %) según la integración realizada sobre una duración total de 2000 segundos. Se constata que la situación de desarmonía se detecta de pronto en la implementación del procedimiento de la invención.

45 La invención no está limitada a lo que se acaba de describir, sino que engloba por el contrario cualquier variante que entre en el marco definido por las reivindicaciones.

50 En particular, aunque el dispositivo de supervisión es, en este caso, exterior al dispositivo de asistencia, puede por supuesto integrarse en este último.

#### Referencias

- 50 DAMASIO, A.R. (1990). "Synchronous activation in multiple cortical regions: a mechanism for recall". Semin. Neurosci., 2: 287-297.
- 55 DIDAY E. (1971)- "Une nouvelle méthode en classification automatique et reconnaissance des formes : la méthode des nuées dynamiques", Revue de Statistique Appliquée, XIX (2), pp.19-33.
- FREEMAN, W.J. (1975). "Mass Action in the nervous system". Academic Press, Nueva York.
- 60 Fletcher T., Conglin Lu, Stephen M. Pizer, y Sarang C. Joshi. (2004). "Principal geodesy analysis for the study of nonlinear statistics of shape" IEEE Transactions on Medical Imaging, 23(8):995, 2004.
- GRAY, C.M., y W. SINGER. (1989). "Stimulus-specific neuronal oscillations in orientation columns of cat Visual cortex". Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86 (5): 1698-1702.
- 65 Lachaux J.-P., Pezard L. Garneron L. Pelte C. Renault B. Varela F. J., Martinerie J. "Spatial Extension of Brain

- Activity Fools the Single-Channel Reconstruction of EEG Dynamics”,, Human Brain Mapping 5:26-47 (1997)
- LLINAS, R., U. RIBARY, et al. (1994). “Content and context in temporal thalamocortical binding”. In: Buzsaki G. (ed) : Temporal coding in the brain. Berlin y Heidelberg. Springer-Verlag., 251-272.
- MILNER, P.M. (1974). “A model for Visual shape recognition”. Psychol Rev., 81: 521-535.
- MOAKHER M. (2005) “A differential geometry approach to the geometry mean of symmetric Positive-Definite matrices”. SIAM J. Matrix Anal. Appl., 26 : 735-747.
- PENNEC X., FILLARD P., y AYACHE N. (2006) “A Riemannian Framework for Tensor Computing”, Int'l J. Computer Vision, 66: 41-66
- RODRIGUEZ E., GEORGE N., LACHAUX J.P., MARTINERIE J., RENAULT B. y VARELA F. (1999) Perception shadow: long distance gamma band synchronisation and desynchronization on the human scalp. Nature, 397: 430-433.
- RODRIGUEZ E., JERBI K., LACHAUX JP. y MARTINERIE J.(2010) Brainweb 2.0 : the quest for synchrony in Ten years of Nature Reviews Neuroscience: insights from the highly cited, Nature Reviews Neuroscience, 11, págs.. 718-726, 201
- SINGER, W. (1995). “Time as coding space in neocortical processing : a hypothesis”. En: Gazzaniga MS (ed) : The cognitive neurosciences. Cambridge, Londres: The MIT Press. 91-104.
- VARELA, F.J. (1995). “Resonant cell assemblies: a new approach to cognitive function and neuronal synchrony”. Biol. Res., 28: 81-95.
- VARELA F., LACHAUX J.P., RODRIGUEZ E. y MARTINERIE J. (2001) The Brainweb: Phase synchronization and Large-scale intégration. Nature Rev Neurosci., 2: 229-239.
- VON DER MARLSBURG, C. (1981). “The correlation theory of brain function”. Internal Report, 81- 2. Max-Plank-Institut für Biophysikalische Chemie.

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de detección de un estado fisiológico de un paciente que se desvía de un estado fisiológico de referencia, en el que, después de haber determinado en cada una de Q bandas de frecuencia un polo de referencia  $PR_q$  con  $q \in [1\dots Q]$  representativo del estado fisiológico de referencia, se repiten las etapas siguientes en bucle:
- efectuar en M segmentos temporales unas mediciones de una señal electroencefalográfica del paciente según n vías y en p instantes para generar M matrices de medición  $X_m$  que contienen  $n \times p$  muestras, para  $m \in [1\dots M]$ ;
  - filtrar y centrar cada matriz de medición  $X_m$  en las Q bandas de frecuencia para obtener  $M \times Q$  matrices de mediciones filtradas  $X_{m,q}$  y determinar  $M \times Q$  matrices normalizadas de covarianza espacial  $C_{m,q}$  mediante la fórmula
- $$C_{m,q} = (X_{m,q} \cdot X_{m,q}^T) / \text{traza}(X_{m,q} \cdot X_{m,q}^T);$$
- 15 - para cada segmento temporal m, determinar unas distancias  $d_{m,q}$  entre cada matriz normalizada de covarianza espacial  $C_{m,q}$  y el polo de referencia  $PR_q$ , y determinar una diferencia  $e_m$  con el estado fisiológico de referencia en función de las distancias  $d_{m,q}$ ,
- comparar cada una de las diferencias  $e_m$  con el estado fisiológico de referencia con un umbral S determinado.
- 20 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la etapa de medición y las etapas de cálculo se efectúan en tiempo real.
3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que cada polo de referencia  $PR_q$  está constituido por R matrices de referencia o prototipos  $PR_{q,r}$  que se determinan de la manera siguiente:
- efectuar en M segmentos temporales unas mediciones de una señal electroencefalográfica del paciente según n vías y en p instantes para generar M matrices de medición  $X_m^{ref}$  de dimensión  $n \times p$ , para  $m \in [1\dots M]$ , mientras que el paciente está en el estado fisiológico de referencia;
  - filtrar y centrar cada matriz de medición  $X_m^{ref}$  en las Q bandas de frecuencia para obtener  $M \times Q$  matrices de mediciones filtradas  $X_{m,q}^{ref}$  y determinar  $M \times Q$  matrices normalizadas de covarianza espacial mediante la fórmula
- $$C_{m,q}^{ref} = (X_{m,q}^{ref} \cdot X_{m,q}^{ref T}) / \text{traza}(X_{m,q}^{ref} \cdot X_{m,q}^{ref T});$$
- 35 - determinar en cada banda de frecuencias R matrices de referencia o prototipos  $PR_{q,r}$   $r \in [1\dots R]$  a partir de las matrices normalizadas de covarianza  $C_{m,q}^{ref}$  utilizando el algoritmo de las nubes dinámicas.
4. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que el umbral S se determina según las etapas siguientes:
- calcular unas distancias  $d_{m,q}^{ref}$  entre cada matriz de covarianza  $C_{m,q}^{ref}$  y la de los prototipos  $PR_{q,r}$  que está más próximo;
  - determinar la distancia media DM de todas estas distancias  $d_{m,q}^{ref}$  así calculadas, siendo tomado el umbral S igual a la media aritmética de los valores absolutos MVA de las diferencias con cada una de las distancias  $d_{m,q}$  a la distancia media DM.
- 45 5. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que, para cada banda de frecuencia, las distancias  $d_{m,q}$  entre cada matriz normalizada de covarianza espacial y el polo de referencia se determinan mediante  $d_{m,q} = \arg \left\{ \min_{r=1\dots R} \text{dist}(C_{m,q}, PR_{q,r}) \right\}$ .
6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que la diferencia con la situación de referencia viene dada por la suma de las distancias  $d_{m,q}$ ;  $e_m = \sum_{q=1}^Q d_{m,q}$ .
- 50 7. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que el polo de referencia  $PR_q$  de cada banda de frecuencia está constituido por la curva principal geodésica definida por las matrices de covarianza  $C_{m,q}^{ref}$  que maximiza la cantidad de información, preferentemente en al menos el 95 %.
- 55 8. Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, en el que las distancias se calculan de acuerdo con la distancia riemanniana entre dos matrices  $P_1, P_2$  siguiente:

$$\text{dist}(P_1, P_2) = \left\{ \sum_{k=1}^K \ln^2(\lambda_k) \right\}^{1/2}$$

en la que las  $\lambda_k$  son los K valores propios de la matriz conjunta  $P_1^{-1} \cdot P_2$ .

- 5    9. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, en el que al menos ciertas de las vías utilizadas para la determinación de las matrices de medición son unas vías virtuales reconstruidas a partir de al menos una vía electroencefalográfica mediante el método del encaje temporal.
- 10    10. Dispositivo de supervisión para implementar el procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, que incluye:
  - unos medios de medición (5) de las señales electroencefalográficas para medir las señales electroencefalográficas de un paciente;
  - unos medios de tratamiento de la señal en tiempo real (7) para implementar el procedimiento según la reivindicación 1, que comprende al menos unos medios de determinación de los polos de referencia y del umbral, y unos medios de cálculo de diferencias con el estado fisiológico de referencia;
  - unos medios de reacción (8) para reaccionar ante un rebase del umbral.
- 20    11. Dispositivo de supervisión según la reivindicación 10, en el que los medios de reacción comprenden unos medios de aviso para advertir del rebase del umbral.
- 25    12. Dispositivo de supervisión según la reivindicación 10, en el que los medios de reacción comprenden un generador de consigna con destino en un dispositivo de asistencia médica al que el paciente está conectado, estando adaptado el generador de consigna para hacer variar la consigna en respuesta al rebase del umbral para modificar el funcionamiento del dispositivo de asistencia médica de manera que haga volver al paciente hacia el estado fisiológico de referencia.
- 13. Dispositivo de asistencia médica que incluye un dispositivo de supervisión según la reivindicación 10.

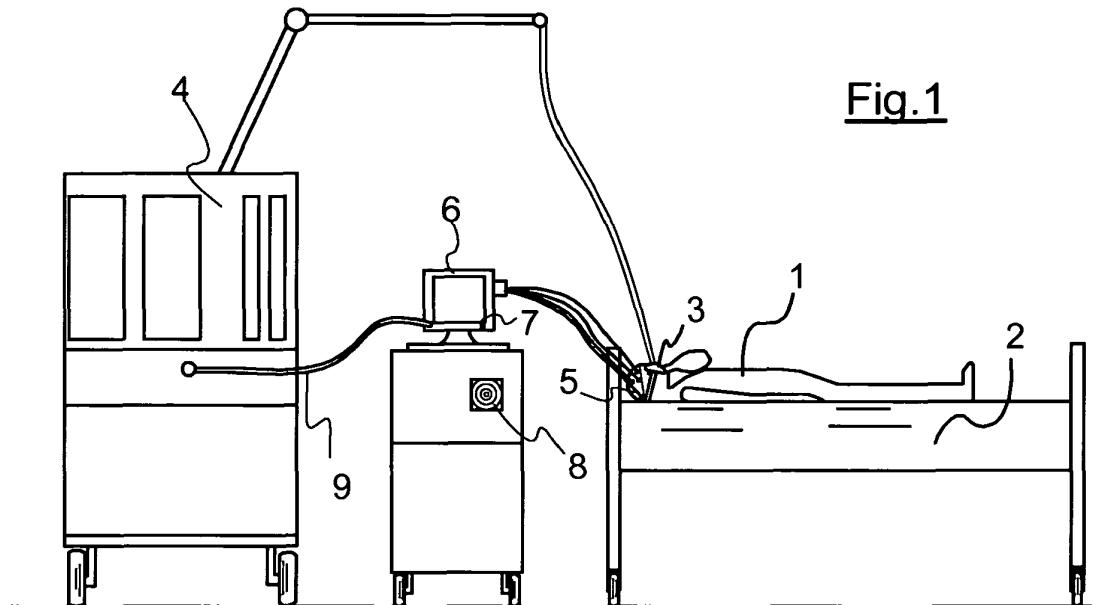


Fig.1

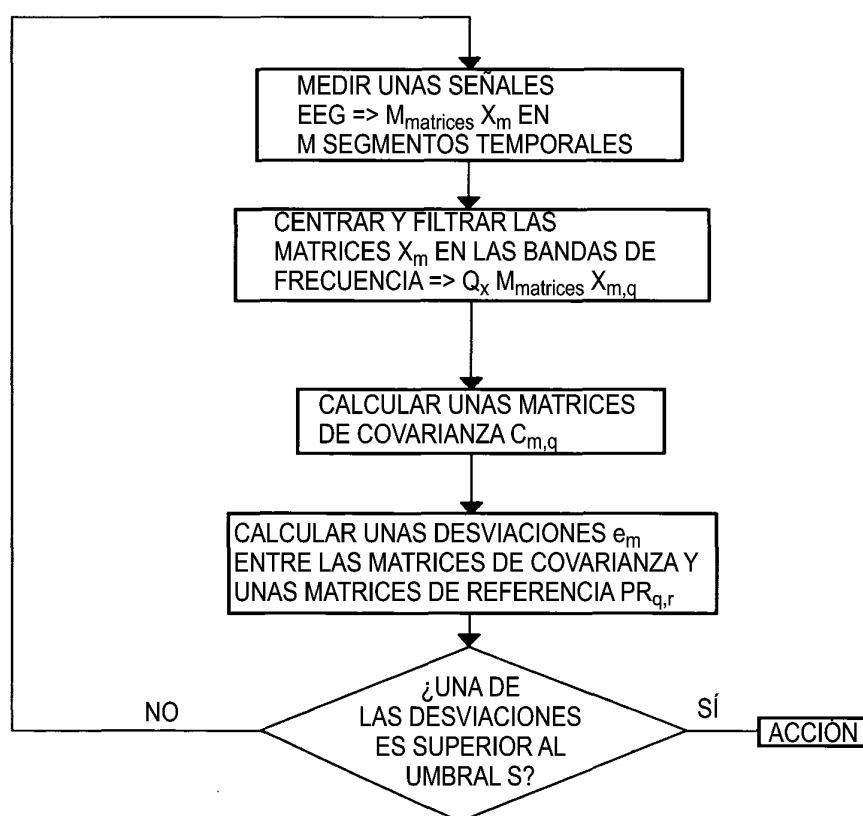


Fig.2

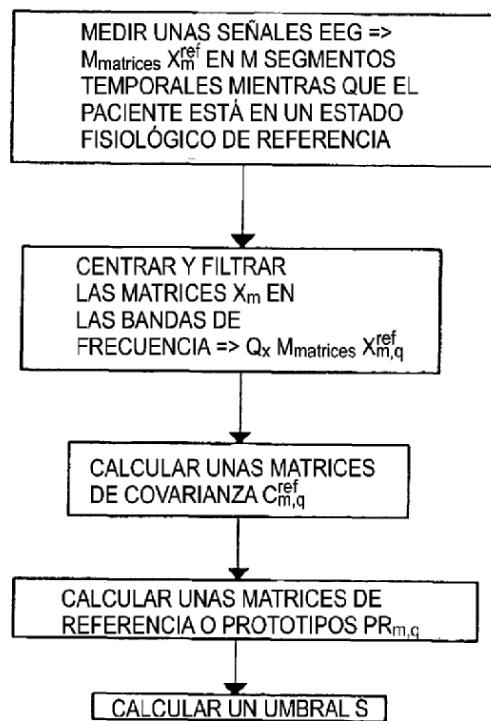


Fig.3

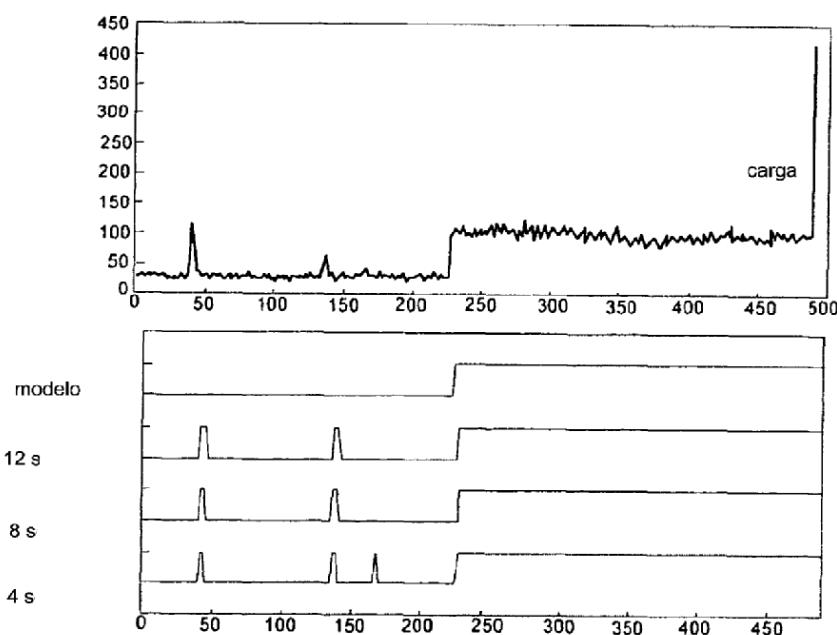


Fig.4