

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 696 904**

21 Número de solicitud: 201730943

51 Int. Cl.:

A61B 5/03 (2006.01)

A61B 5/0476 (2006.01)

G16H 10/60 (2008.01)

G16H 50/20 (2008.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

18.07.2017

43 Fecha de publicación de la solicitud:

18.01.2019

71 Solicitantes:

**FUNDACIÓN PARA LA INVESTIGACIÓN
BIOMÉDICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE
LA PRINCESA (100.0%)
C/ Diego de León, 62 - 1ª Planta
28006 MADRID ES**

72 Inventor/es:

**ORTEGA RABBIONE, Guillermo José ;
SANZ GARCÍA, Ancor ;
PASTOR GÓMEZ, Jesús ;
VEGA ZELAYA, Lorena Carolina ;
TORRECILLA LÓPEZ, María del Carmen ;
VEGA GONZÁLEZ, María Gema ;
MONASTERIO CHICHARRO, Fernando ;
GARCÍA DE SOLA, Rafael ;
PULIDO RIVAS, Paloma y
TORRES DIAS, Cristina Virginia**

74 Agente/Representante:

TEMIÑO CENICEROS, Ignacio

54 Título: **MÉTODO NO INVASIVO PARA DETERMINAR LA PRESIÓN INTRACRANEAL MEDIANTE LA ACTIVIDAD BIOELÉCTRICA DEL CEREBRO**

57 Resumen:

Método no invasivo para determinar la presión intracraneal mediante la actividad bioeléctrica del cerebro.

La presente invención se refiere a un método no invasivo para determinar cambios de presión intracraneal a partir de datos procedentes de un electroencefalograma obtenido de un paciente que comprende:

a) determinar el valor de las variables del análisis espectral y de redes del electroencefalograma,
b) determinar la variable endógena X de una función de transferencia cuyas variables exógenas son los valores de las variables obtenidas en la etapa a), donde los cambios en la variable endógena X son indicativos de los cambios en el valor de la presión intracraneal; la presente invención se refiere también, a un dispositivo para llevar a cabo el método de la presente invención.

ES 2 696 904 A1

DESCRIPCIÓN**MÉTODO NO INVASIVO PARA DETERMINAR LA PRESIÓN INTRACRANEAL MEDIANTE LA ACTIVIDAD BIOELÉCTRICA DEL CEREBRO****Campo de la invención**

La presente invención se encuadra en el campo general de la biomedicina, y en particular se refiere a un método y sistema no invasivo para determinar los cambios en la presión intracraneal a partir de los datos procedentes de un electroencefalograma obtenido de un paciente.

Estado de la técnica

La monitorización continua multimodal de pacientes neurocríticos es una modalidad extendida hoy en día en la mayoría de las unidades de cuidados intensivos (UCI). Tanto los neurocirujanos como los intensivistas cuentan con un gran arsenal de técnicas que les permiten monitorizar de forma continua variables críticas en pacientes con multitud de patologías. Particularmente interesantes son los casos de los traumatismos craneoencefálicos (TCE) y las hemorragias subaracnoideas (HSA). En estos pacientes, es muy útil la monitorización de la presión intracraneal (PIC), la presión de perfusión cerebral (PPC), la presión tisular de oxígeno (PTO) y la actividad eléctrica del cerebro por medio de la electroencefalografía (EEG), entre otras muchas variables. El valor de su uso para la identificación, prevención y tratamiento de lesiones secundarias que puedan empeorar la patología primaria del paciente es hoy en día ciertamente indiscutible [Le Roux, P., Menon, D. K., Citerio, G., Vespa, P., Bader, M. K., Brophy, G. M., ...& Badjatia, N. (2014). Consensus summary statement of the international multidisciplinary consensus conference on multimodality monitoring in neurocritical care. *Neurocritical care*, 21(2), 1-26]. La monitorización multimodal es de gran ayuda en aquellos casos donde el examen clínico del paciente pueda resultar imposible debido a los efectos de la sedoanalgesia o en aquellos casos donde el paciente se encuentre en un estado de conciencia alterado como durante el coma. Más aún, la información suministrada por los equipos de monitorización suele preceder a la información clínica, por lo que los cambios en las variables monitorizadas ayudan a detectar cambios en los procesos fisiológicos subyacentes y por lo tanto a predecir cualquier cambio en la condición clínica.

Una de las variables que ciertamente es necesario monitorizar en todo paciente neurocrítico es la PIC, cuya medición es altamente invasiva ya que se realiza por medio de un sensor que mide la presión del líquido cefalorraquídeo o bien intraparenquimal o intraventricularmente, y por lo tanto requiere de cirugía para su colocación.

Existe pues la necesidad de proporcionar una alternativa no invasiva para determinar el riesgo asociado a un aumento de presión intracraneal mediante un método no invasivo.

Descripción de la invención

La presente invención soluciona los problemas descritos en el estado de la técnica puesto que se refiere a un método y sistema no invasivo para determinar la presión intracraneal en un sujeto.

Así pues, en un primer aspecto, la presente invención se refiere a un método no invasivo para determinar cambios de presión intracraneal a partir de datos procedentes de un electroencefalograma obtenido de un paciente (de aquí en adelante, método de la presente invención) que comprende:

- a) determinar el valor de las variables del análisis espectral y de redes del electroencefalograma,
- b) determinar la variable endógena X de una función de transferencia cuyas variables exógenas son los valores de las variables obtenidas en la etapa a),

donde los cambios en la variable endógena X son indicativos de cambios en el valor de la presión intracraneal.

En una realización particular de la presente invención, las variables del análisis espectral del electroencefalograma determinadas en la etapa a), son seleccionadas de entre: bandas inferiores a delta (<1Hz), delta (1-4Hz), theta (4-7Hz), alfa (8-12Hz), beta (12-30Hz), gamma (30-100Hz), bandas por encima de gamma (>100Hz), entropía espectral de todas las frecuencias. En una realización más en particular, en la etapa a) del procedimiento de la presente invención se determinan al menos dos de las variables del análisis espectral

En una realización particular de la presente invención, las variables del análisis de redes del electroencefalograma determinadas en la etapa a), son seleccionadas de entre las variables obtenidas a partir de la sincronización entre los distintos electrodos del electroencefalograma: densidad de enlaces, coeficiente de agrupamiento promedio, longitud del camino medio y grado de cada electrodo del encefalograma o nodo. En una realización más en particular, en la etapa a) del procedimiento de la presente invención se determinan al menos dos de las variables del análisis de redes.

En la presente invención, canal y nodo se refieren a lo mismo, es decir, a los datos obtenidos a partir de un encefalograma, pero desde distintas perspectivas, así pues, por canal se refiere a la señal recibida a través de cada electrodo del electroencefalograma. Cuando se realiza el

análisis de redes, en lugar de canal se denomina nodo y se refiere a cada uno de los puntos que forma la red.

En una realización más en particular de la presente invención, el valor de las variables del análisis espectral y de redes de la etapa a), se determina mediante las siguientes etapas:

- 5 I. cálculo del espectro de potencias en los registros neurofisiológicos provenientes de cada electrodo o canal, mediante la transformada de Fourier;
- II. cálculo de la potencia relativa de cada una de las bandas de frecuencias características del electroencefalograma;
- III. cálculo del valor de la entropía y entropía espectral;
- 10 IV. cálculo de las medidas de sincronización entre todos los pares de registros neurofisiológicos usando correlación de Pearson, Información Mutua y Sincronización de Fase;
- V. cálculo del valor de la densidad de enlaces, coeficiente de agrupamiento promedio, longitud del camino medio y grado de cada nodo;
- 15 VI. estimación de todas las mediciones anteriores en ventanas temporales consecutivas;

En una realización particular, el método de la presente invención comprende opcionalmente la determinación de variables asociadas a la variabilidad de la frecuencia cardíaca de un electrocardiograma obtenido de un paciente.

En otra realización particular, el método de la presente invención comprende opcionalmente la determinación de las variables asociadas a la sedación de un paciente.

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a un dispositivo para la determinación de la presión intracraneal en un paciente (de aquí en adelante, dispositivo de la presente invención) mediante el método de la presente invención, que comprende medios para la determinación del valor de las variables del análisis espectral y de redes de un electroencefalograma; y medios para calcular la función de transferencia a partir de dichas variables.

Más en particular, el dispositivo de la presente invención comprende, además, un microprocesador.

Más en particular, el dispositivo de la presente invención comprende medios para el registro de la señal electroencefalográfica y el electrocardiográfica.

Más en particular, el dispositivo de la presente invención comprende un algoritmo de aprendizaje supervisado.

Descripción de las figuras

5 Figura 1: muestra la monitorización continua de 3 días consecutivos de distintas medidas del EEG, PIC, y frecuencia cardiaca, en cada una de las ventanas temporales de 5 segundos. Las medidas derivadas del EEG son: la densidad de enlaces, “densidad”, la potencia espectral relativa en las bandas Delta, Theta, Alfa y la entropía espectral. También se pueden observar las medidas de la PIC y su diferencial, “dif-PIC”, como así también la frecuencia cardiaca,
10 estimada por medio de un electrodo encargado de medir la actividad cardiaca (derivación V3).

Figura 2: muestra las estimaciones de la causalidad de Granger (CG) entre todas las variables a lo largo de un día de monitorización continua. Cuando el valor de F, determinado por la Ecuación (2), para este par de variables, no es significativo ($P < 0.05$), se ha puesto un cero en esa ventana temporal. En caso contrario se ha graficado el valor correspondiente. La escala
15 de colores de estos valores es la que se encuentra a la derecha de la figura, siendo los valores más altos, los correspondientes al rojo. A efectos de hacer más claro el gráfico, todos los valores de F mayores a 5 se han igualado a 5. Puesto que los valores no significativos de F se han puesto en cero, quedan en blanco en la Figura 2.

Figura 3: muestra los retrasos en la correlación cruzada entre las distintas variables. Puede
20 observarse que no existe correlación con retrasos (o adelantos) entre variables derivadas del EEG, pero si existe entre las variables del EEG y la PIC (y su diferencial). En la mayoría de los casos, se ve claramente que existe un adelanto (color azul) en el máximo de la correlación, implicando este hecho que las variables derivadas del EEG están retrasadas respecto de la PIC. De acuerdo a la escala de colores del gráfico, en promedio este retraso es de entre 5 y
25 10 pasos. Teniendo en cuenta que estos pasos son en realidad ventanas temporales de 5 segundos, esto correspondería a unos retrasos de 25 y 50 segundos.

Figura 4: muestra los porcentajes de causalidad de Granger (CG) para la muestra de pacientes.

Figura 5: muestra una realización particular del dispositivo de la presente invención (7), que
30 comprende medios para la determinación del valor de las variables del análisis espectral (8) y de redes (9) de un electroencefalograma; y medios para calcular la función de transferencia (10) a partir de dichas variables, y como componentes opcionales: un microprocesador (11),

medios para registrar la señal electroencefalográfica (12) y el electrocardiográfica (13), un algoritmo de aprendizaje supervisado (14) y una pantalla para ver los datos (15).

Descripción detallada de la invención

5 Hemos analizado los registros de 18 (8 mujeres) pacientes ingresados en la UCI del hospital de la Princesa durante el periodo octubre de 2015 a marzo de 2017. Todos los pacientes fueron monitorizados de forma continua con EEG de *scalp* y PIC. El análisis de los datos se realizó de forma retrospectiva y siempre con el consentimiento informado de los pacientes o sus familiares. El estudio de investigación fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de
10 la Princesa. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, presentar TCE o HSA, Glasgow menor de 9, monitorización de la PIC. Los criterios de exclusión incluyeron: pacientes con una estancia menor a una semana, imposibilidad de registro continuo de EEG. La monitorización continua de EEG ha sido por medio de 19 electrodos de *scalp*, montados en una configuración estándar 10-20 de
15 localización de los electrodos. Los registros han sido muestreados a una frecuencia de 500 Hz y siempre se ha usado un montaje mono-polar referenciado a la línea media de electrodos, esto es, $(Fz + Cz + Pz)/3$. Los registros han sido adquiridos de forma continua por un periodo (en promedio) de $5,2 \pm 2,3$ días para cada paciente. A efectos de eliminar trozos de registros que posean artefactos debido a manipulación del paciente, interferencias con otros equipos, etc. se instaló una cámara de video que permite monitorizar continuamente al paciente.
20

Cada registro de EEG ha sido dividido en ventanas de 5 segundos que, debido a que están muestreados a 500 Hz, corresponden a ventanas de 2500 datos en cada uno de los 19 canales. Hemos comprobado que en estas ventanas de 5 segundos los registros son aceptablemente estacionarios (*weak stationarity*) y por lo tanto hemos calculado diversas
25 medidas, tanto espectrales como de redes. En particular hemos calculado la potencia espectral relativa, esto es, la potencia en cada banda respecto a la potencia total, para cada una de las bandas Delta, Theta, Alfa, Beta y Gamma, como así también la densidad de enlaces que posee la red de interacciones [Sanz-García, A., Vega-Zelaya, L., Pastor, J., Sola, R. G., & Ortega, G. J. (2017). Towards Operational Definition of Postictal Stage: Spectral
30 Entropy as a Marker of Seizure Ending. *Entropy*, 19(2), 81.]. A efectos de calcular esta última medida, hemos calculado en primera instancia un estimador del nivel de sincronización existente entre la actividad registrada entre cada par de electrodos. Hemos usado como estimadores de sincronización los siguientes estadísticos: la correlación de Pearson, la

sincronización de fase, la información mutua y la coherencia [Mezeiova K., Paluu M. (2012). Comparison of coherence and phase synchronization of the human sleep electroencephalogram. Clin Neurophysiol 123, 1821–1830]. Hemos obtenido estimaciones de todas estas medidas a intervalos de 5 segundos, es decir, doce valores por minuto, en 5 ventanas no solapantes.

Por otro lado, también se ha registrado de forma continua la PIC [Kirkman, M. A., & Smith, M. (2013). Intracranial pressure monitoring, cerebral perfusion pressure estimation, and ICP/CPP-guided therapy: a standard of care or optional extra after brain injury?. British journal of anaesthesia, 111(4), 418-428; Kristiansson, H., Nissborg, E., Bartek, J., Andresen, M., Reinstrup, P., & Romner, B. (2013) Measuring Elevated Intracranial Pressure through Noninvasive Methods: A Review of the Literature. J Neurosurg Anesthesiol, 25 (4):372-85.] en aquellos pacientes en los cuales, debido a su patología y condición particular, ha sido indicado por los neurocirujanos e intensivistas. En estos casos, hemos obtenido registros continuos de presión intracraneal, medidos por medio de un sensor de fibra óptica Camino [Martínez-Mañas, R. M., Santamarta, D., de Campos, J. M., & Ferrer, E. (2000). Camino® intracranial pressure monitor: prospective study of accuracy and complications. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 69(1), 82-86.] que, mediante un transductor que se encuentra en la punta de una fibra óptica y se inserta en el parénquima, permitiendo obtener los valores de presión intracraneal gracias a cambios en la intensidad de luz reflejada en espejo que es movido por la PIC. Los datos de PIC han sido obtenidos y almacenados por medio de un programa específicamente diseñado para este propósito, NeuroPic. El tiempo de muestreo de la PIC es de, aproximadamente, 2.9 segundos entre valores sucesivos, aunque variable. A efectos de eliminar esta variación en la frecuencia de muestreo y obtener datos “promedios” de PIC en instantes coincidentes con los de las ventanas temporales de los EEG, hemos re-muestreado esta señal con un tiempo de muestreo de 5 segundos entre datos consecutivos. De esta forma contamos con valores de PIC, para cada minuto, a los 0 segundos, 5 segundos, 10 segundos, etc. hasta obtener 12 valores de PIC por cada minuto. Esta “discretización” temporal coincide con la efectuada para los valores de las ventanas temporales de las medidas calculadas a partir de los registros de EEG, como se ha explicado en el párrafo anterior. Cabe mencionar que el sensor de PIC suele presentar una “deriva” de su calibración inicial, esto es, el “cero” de presión inicial, calibrada respecto de la presión atmosférica justo antes de insertarse en el parénquima, aparece con valores distintos de cero al quitarse. A efectos de corregir esta desviación hemos quitado a la serie temporal de la PIC, la pendiente calculada entre el cero inicial y el valor final de desviación. En general, este valor no supera los ± 2 mmHg.

También hemos emparejado los registros de las medidas derivadas del EEG y los de la PIC para obtener una nueva serie multivariada con las medidas derivadas del EEG, espectrales y de redes, y los valores promedio de PIC en esos intervalos. Este es un paso importante de “integración” de las dinámicas subyacentes a ambos tipos de registros. También hemos usado el registro de electrocardiografía (ECG) obtenido por medio de la derivación V3 y a partir del mismo hemos calculado la frecuencia cardíaca midiendo la distancia entre ondas T, esto es T-T. Si bien los registros de EEG y PIC son continuos, en algunas situaciones uno o los dos registros sufren cortes, como por ejemplo durante el traslado del paciente a otros servicios del hospital.

- 10 Por último, con el objeto de cuantificar la dependencia que unas series temporales pueden tener respecto de otras hemos usado la Causalidad de Granger (CG) [Granger, C. W. (1969). Investigating causal relations by econometric models and cross-spectral methods. *Econometrica: Journal of the Econometric Society*, 424-438.], estimada de la siguiente forma: dadas dos series temporales de $Ndat$ cada una; $X = X_k, k = 1; Ndat$ y $Y = Y_k, K = 1 Ndat$, la
- 15 causalidad de Granger básicamente examina si los valores futuros de una variable pueden ser predichos por otra. Numéricamente esto puede evaluarse por medio de modelos auto-regresivos de orden L que ajusten cada una de las series de tal forma que:

$$\begin{aligned} x_k &= \sum_{i=1}^L a_i x_{k-i} + \varepsilon_x \\ x_k &= \sum_{i=1}^L a_i x_{k-i} + \varepsilon_x + \sum_{i=1}^L b_i y_{k-i} + \varepsilon_y \end{aligned} \quad (1)$$

- Si la segunda predicción es *mejor* que la primera, se puede asegurar que los valores pasados de y actúan sobre los valores presentes de x . La forma de cuantificar el “mejor” en un sentido estadístico es por medio de una comparación entre ε_x y ε_y , por ejemplo, usando el estadístico:

$$F_{y \rightarrow x} = \ln \frac{\text{var}(\varepsilon_x)}{\text{var}(\varepsilon_y)} \quad (2)$$

- De tal forma que $F_{y \rightarrow x}$ es no-negativo y cuanto más grande es $F_{y \rightarrow x}$ mejor es el ajuste en el modelo combinado y por lo tanto implicando una causalidad de y sobre x . La significancia estadística de esta ecuación puede evaluarse por medio de un test de Fisher.

$$F_{y \rightarrow x} = \frac{\frac{RSS_x - RSS_y}{L}}{\frac{RSS_y}{N_{dat} - 2L - 1}} \quad (3)$$

Donde RSS_x y RSS_y son las sumas residuales de los cuadrados de los modelos x e y , respectivamente. En nuestro caso, claro está, x e y serán reemplazados por las variables PIC (o PIC-diff) y las medidas provenientes del EEG.

Para confirmar la relación entre la PIC y la actividad electroencefalográfica, calculamos distintas medidas de dependencia y/o correlación entre pares de variables. Respecto a la PIC usamos esta variable como así también su diferencial, esto es, su primera derivada, ya que de esta forma se elimina cualquier tendencia que exista en la serie temporal haciéndolo por lo tanto más estacionaria.

Usamos la CG para estudiar una posible dependencia de una serie temporal respecto de otra.

Para ello estudiamos la CG para todos los pares que puedan formarse entre las siguientes variables: Delta, Theta, Alfa, densidad de enlaces, Entropía Espectral, PIC y el diferencial de la PIC. Hemos empleado la Ecuación (1) para cada una de las series temporales en cada par de variables y hemos calculado el estadístico determinado por la Ecuación (2). La significancia estadística de este estimador lo hemos calculado por medio de un test de Fisher, dado por la Ecuación (3). La monitorización continua del EEG y de la PIC nos permite contar con registros de muy larga duración y por lo tanto estudiar la dinámica de las interacciones existentes entre las variables. A efectos de cuantificar esto, hemos dividido el registro total en ventanas temporales de 30 minutos. En cada una de estas ventanas temporales hemos calculado la CG para cada par de variables. Teniendo en cuenta que los datos, tanto de la PIC como de las medidas del EEG están muestreados cada 5 segundos (ver explicación en la sección de metodología), tendremos que las evaluaciones de la CG se harán sobre una longitud de $30 \times 12 = 360$ valores (12 valores por minuto) en 30 minutos.

Tal y como se muestra en la figura 2, existe una clara dependencia de la variable PIC (y de la PIC-diff, esto es, su diferencial), respecto de las medidas derivadas de los EEG, entropía espectral y las bandas Delta, Theta y Alfa. También puede verse que no existe tal dependencia en el sentido inverso, como así tampoco respecto de la variable de redes como es la densidad de enlaces (densidad). Si bien la dependencia de las variables de EEG sobre la PIC es a lo largo de todo el registro, en algunas zonas es más intensa (por ejemplo, sobre las 23 horas del día 24) y menos intensa y hasta nula en otras regiones, como por ejemplo sobre las 9 horas del día 25.

Alternativamente calculamos el grado de correlación existente entre todos los pares de variables con el objeto de tener una medición independiente del grado de dependencia que existe entre las variables estudiadas. Para esto calculamos la correlación cruzada entre todos los pares de variables, de la misma forma que hemos estudiado la CG. Con el objeto de estudiar si existe un adelanto o retraso en la correlación, lo que implicaría un efecto de causalidad, hemos calculado la correlación cruzada entre todos los pares de variables con retrasos hasta un máximo de 30, esto es, 30 desplazamientos para un lado y el otro, entre las dos variables estudiadas.

De los datos mostrados en la figura 3 se desprende que no existe correlación con retrasos (o adelantos) entre variables derivadas del EEG, pero si existe entre las variables del EEG y la PIC (y su diferencial). En la mayoría de los casos, se ve claramente que existe un adelanto (color azul) en el máximo de la correlación, implicando este hecho que las variables derivadas del EEG están retrasadas respecto de la PIC. De acuerdo a la escala de colores del gráfico, en promedio este retraso es de entre 5 y 10 pasos. Teniendo en cuenta que estos pasos son en realidad ventanas temporales de 5 segundos, esto correspondería a unos retrasos de 25 y 50 segundos.

Curiosamente también existe cierta correlación entre la densidad de enlaces y la PIC, aunque no existe claramente un patrón que permita identificar que variable adelanta a cual.

De acuerdo a los resultados anteriores se comprobó la dependencia entre las medidas del EEG y la PIC para 18 pacientes ingresados en la UCI del Hospital de la Princesa. En estos casos hemos encontramos que en la mayoría de los pacientes existía una fuerte dependencia entre las variables del EEG -las bandas y la entropía espectral- sobre la PIC. De la misma forma que hicimos los cálculos en la Figura 2, calculamos la CG a lo largo del tiempo en que los pacientes estuvieron monitorizados durante su estancia en la UCI, tanto de PIC y como de EEG. En la tabla 1 puede verse un ejemplo para uno de las pacientes. Hemos calculado el “porcentaje” de tiempo en que la CG es significativa ($P > 0.05$) durante toda la monitorización. Este cálculo se ha hecho para distintos valores de L, esto es, de longitud del auto-regresivo en la ecuación (1) que de alguna forma está relacionado con el “retraso” que existe entre ambas variables.

	Lag=5	Lag=10	Lag=15
Spectral entro -> pic	60,87	57,39	49,57
Spectral entro -> pic-diff	60,87	57,39	50,43
alpha -> pic	52,17	46,09	43,48
alpha -> pic-diff	47,83	46,96	41,74
delta -> pic	57,39	53,91	49,57
delta -> pic-diff	53,91	53,91	46,09
pic -> Spectral entro	1,74	0,87	2,61
pic-diff -> Spectral entro	0,87	0,87	0,87
pic -> alpha	1,74	2,61	1,74
pic-diff -> alpha	0,00	1,74	0,00
pic -> delta	1,74	2,61	0,87
pic-diff -> delta	0,00	0,00	0,87

Tabla 1: porcentajes CG significativa para distintas variables de un paciente.

Este mismo procedimiento se ha realizado en el conjunto de 18 pacientes que hemos estudiado. La Figura 4 muestra los porcentajes de la CG a lo largo de todos los registros para cada uno de los pacientes, y para tres valores de retraso, Lag=5, 10 y 15.

La primera impresión de la figura es que salvo en un par de casos (pacientes 13 y 22), la tendencia que se ha observado en el ejemplo de la tabla 1, se repite, esto es, los porcentajes de GC entre las variables espectrales del EEG son mucho mayores, que los inversos, los cuales, en la mayoría de los casos, desaparecen. En segunda instancia, es llamativo el hecho que los porcentajes varían, en un mismo paciente, de acuerdo al retraso que existe entre ambas series temporales. Por ejemplo, en el paciente 11, el porcentaje de causalidad entre las variables del EEG sobre la PIC es mucho mayor cuando el retraso es de 15, respecto a un retraso de 5 o 10. Este hecho implicaría que el retraso o la duración del efecto de causalidad de una variable sobre otra, es paciente-dependiente.

Por último, se usó un método de clasificación automática, Support Vector Machines (SVM), para determinar un modelo que permitiera inferir el aumento de la PIC. El SVM es un algoritmo de clasificación no lineal [Chang C.C., Lin C.J. (2011). LIBSVM: A library for support vector machines. ACM Trans Intell Syst Technol TIST, 2:27.]. El SVM se usó de la siguiente manera: se agruparon todas las ventanas temporales de todos los pacientes para construir un modelo general, dos tercios de las ventanas elegidas al azar fueron usadas para entrenar el algoritmo, cada ventana tenía asignado un valor de PIC calculado mediante el método invasivo, además de todas las variables derivadas del EEG; un tercio de las ventanas elegidas al azar se usaron para determinar la eficiencia del modelo. Mediante una matriz de confusión se determinó el

porcentaje de predicción del modelo, que alcanzó un 91% de predicción, disminuyendo a 89% substrayendo el azar.

5 Nuestro trabajo de análisis de registros simultáneos de EEG y PIC en pacientes hospitalizados en la UCI del hospital de la Princesa muestra la existencia de una relación directa entre la dinámica de la PIC y ciertas variables calculadas a partir de los registros de EEG.

10 Los datos se calcularon a partir de un dispositivo (7) que comprendía medios para la determinación del valor de las variables del análisis espectral (8) y de redes (9) de un electroencefalograma; y medios para calcular la función de transferencia (10) a partir de dichas variables, opcionalmente contenía un microprocesador (11), medios para registrar la señal electroencefalográfica (12) y el electrocardiográfica (13), un algoritmo de aprendizaje supervisado (14) y una pantalla para ver los datos (15).

REIVINDICACIONES

1. Método no invasivo para determinar cambios de presión intracraneal a partir de datos procedentes de un electroencefalograma obtenido de un paciente que comprende:

a) determinar el valor de las variables del análisis espectral y de redes del electroencefalograma,

b) determinar la variable endógena X de una función de transferencia cuyas variables exógenas son los valores de las variables obtenidas en la etapa a),

donde los cambios en la variable endógena X son indicativos de los cambios en el valor de la presión intracraneal.

2. Método no invasivo para determinar la presión intracraneal según la reivindicación 1, donde las variables del análisis espectral del electroencefalograma determinadas en la etapa a), son seleccionadas de entre: bandas inferiores a delta (<1Hz), delta (1-4Hz), theta (4-7Hz), alfa (8-12Hz), beta (12-30Hz), gamma (30-100Hz), bandas por encima de gamma (>100Hz), entropía espectral de todas las frecuencias.

3. Método no invasivo para determinar la presión intracraneal según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, donde las variables del análisis de redes del electroencefalograma determinadas en la etapa a) son seleccionadas de entre las variables obtenidas de la sincronización entre los distintos electrodos del electroencefalograma: densidad de enlaces, coeficiente de agrupamiento promedio, longitud del camino medio y grado de cada nodo.

4. Método no invasivo para determinar la presión intracraneal según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el valor de las variables del análisis espectral y de redes de la etapa a), se determina mediante las siguientes etapas:

I. cálculo del espectro de potencias en los registros neurofisiológicos provenientes de cada electrodo, mediante la transformada de Fourier;

II. cálculo de la potencia relativa de cada una de las bandas de frecuencias características del electroencefalograma;

III. cálculo del valor de la entropía y entropía espectral;

IV. cálculo de las medidas de sincronización entre todos los pares de registros neurofisiológicos usando correlación de Pearson, Información Mutua y Sincronización de Fase;

V. cálculo del valor de la densidad de enlaces, coeficiente de agrupamiento promedio, longitud del camino medio y grado de cada nodo;

VI. estimación de todas las mediciones anteriores en ventanas temporales consecutivas;

5 5. Método no invasivo según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende la determinación de variables asociadas a la variabilidad de la frecuencia cardiaca de un electrocardiograma obtenido de un paciente.

6. Método no invasivo según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que comprende la determinación de las variables asociadas a la sedación de un paciente.

10 7. Dispositivo (7) para la determinación de la presión intracraneal en un paciente mediante el método según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que comprende medios para la determinación del valor de las variables del análisis espectral (8) y de redes (9) de un electroencefalograma; y medios para calcular la función de transferencia (10) a partir de dichas variables.

8. Dispositivo (7) según la reivindicación 7, que comprende un microprocesador (11).

15 9. Dispositivo (7) según cualquiera de las reivindicaciones 7-8, que comprende medios para registrar la señal electroencefalográfica (12) y el electrocardiográfica (13).

10. Dispositivo (7) según cualquiera de las reivindicaciones 7-9, que comprende un algoritmo de aprendizaje supervisado (14).

FIG.1

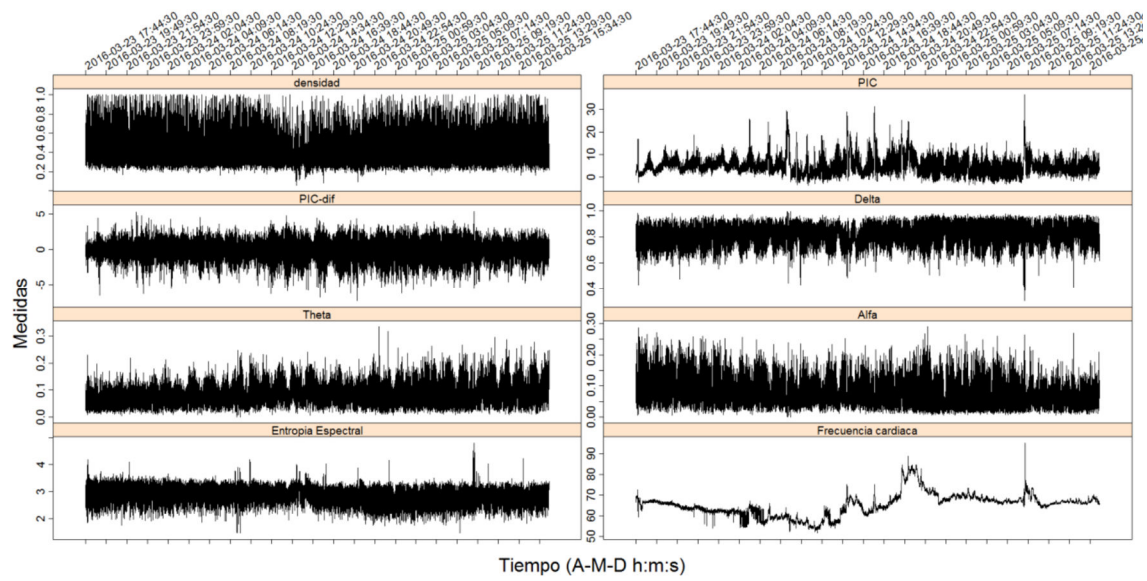


FIG.2

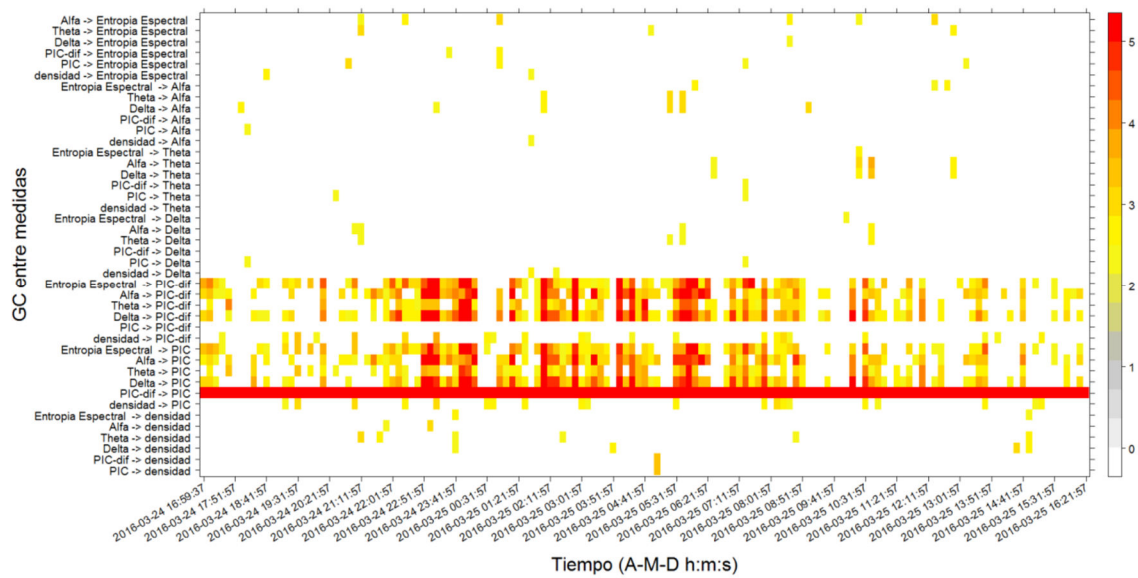


FIG.3

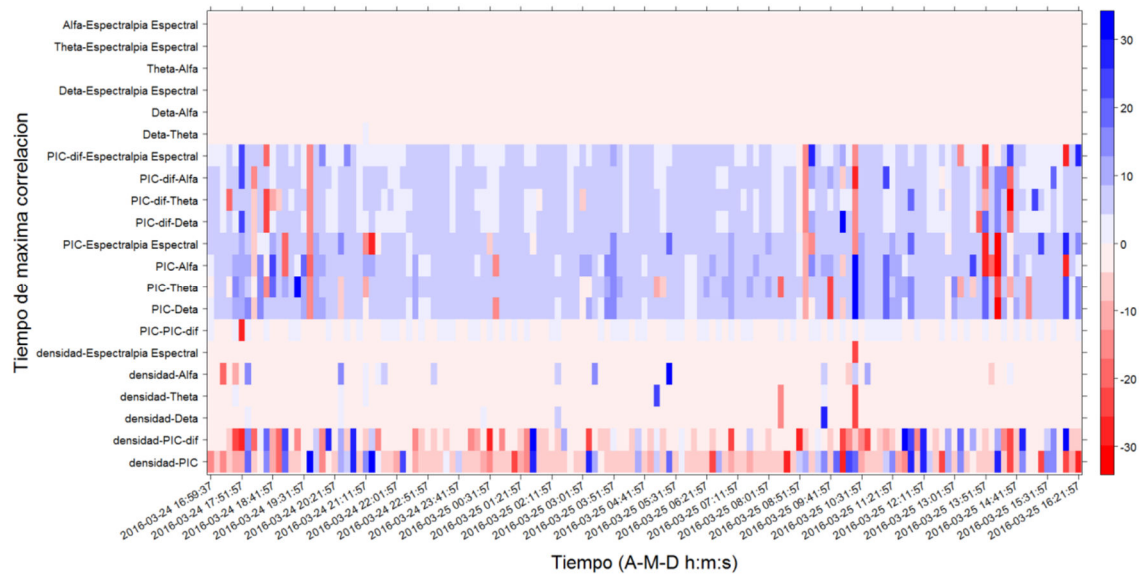


FIG.4

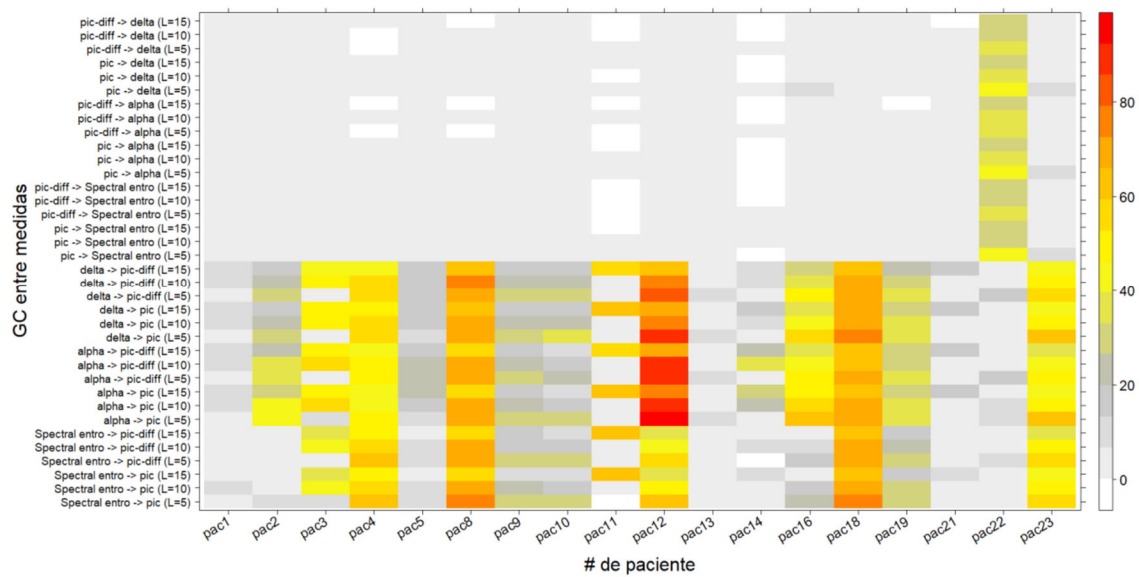
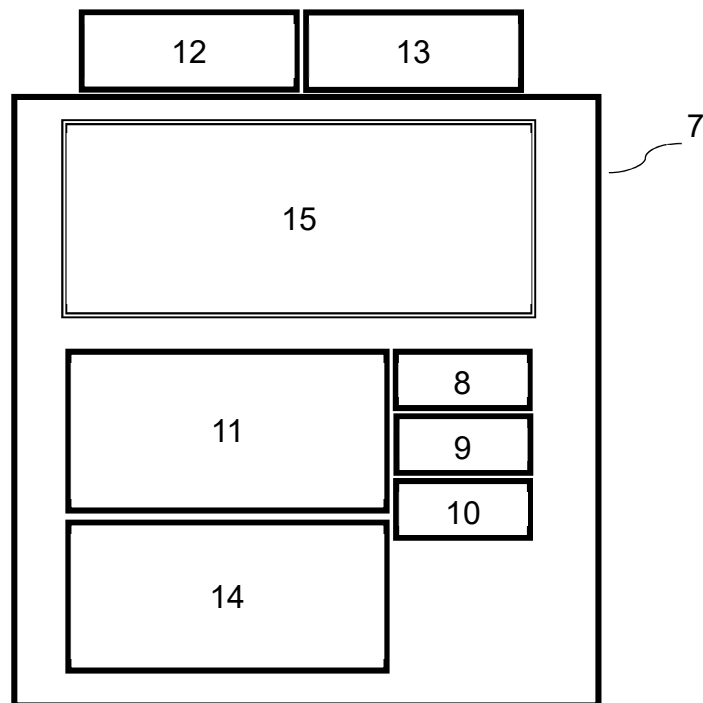


FIG.5





- ②① N.º solicitud: 201730943
②② Fecha de presentación de la solicitud: 18.07.2017
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	CHEN, HUI, et al. A new method of intracranial pressure monitoring by EEG power spectrum analysis. Canadian Journal of Neurological Sciences, 02/12/2014, Vol. 39, N° 4, Páginas 483-487 [en línea][recuperado el 26/06/2018]. Recuperado de Internet <URL: https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/94E48EBB0B33780C09ED53AF295E341A/S0317167100013998a.pdf/new_method_of_intracranial_pressure_monitoring_by_eeg_power_spectrum_analysis.pdf >, <DOI: https://doi.org/10.1017/S0317167100013998 >. (resumen); apartados 1, 3, discussion	1-10
A	POPOVIC, DJORDJE; KHOO, MICHAEL; LEE, STEFAN. Noninvasive monitoring of intracranial pressure. Recent patents on biomedical engineering, 01/11/2009, Vol. 2, N° 3, Páginas 165-179 [en línea][recuperado el 27/06/2018]. Recuperado de Internet <URL: https://www.researchgate.net/profile/Djordje_Popovic/publication/228785261_Noninvasive_Monitoring_of_Intracranial_Pressure/links/553687550cf268fd00186ee6.pdf >. apartados 5.1, 6	1-10
L	PAHREN, L. A Case Study on Neurophysiologic Data from Patients with Traumatic Brain Injury. Tesis Doctoral. University of Cincinnati, 31/12/2017 [en línea][recuperado el 21/06/2018]. . (resumen); apartados 1.1-1.2, 2.1-2.3, 3.1-3.3, 3.5, 3.7, 5 <URL: https://etd.ohiolink.edu/pg_10?O:10:P10_ACCESSION_NUM:ucin1490352193060328#abstract-files >	1-10
A	BULLMORE, ED; SPORNS, OLAF. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. Nature Reviews Neuroscience, 04/02/2009, Vol. 10, N° 3, Páginas 186-198 [en línea][recuperado el 21/06/2018]. . páginas 186 - 194; <URL: https://www.nature.com/articles/nrn2575 >	1-10
Categoría de los documentos citados X: de particular relevancia Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría A: refleja el estado de la técnica O: referido a divulgación no escrita P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud L: documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).		
El presente informe ha sido realizado ☒ para todas las reivindicaciones ☐ para las reivindicaciones nº:		
Fecha de realización del informe 05.07.2018	Examinador J. M. Vazquez Burgos	Página 1/2

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61B5/03 (2006.01)

A61B5/0476 (2006.01)

G16H10/60 (2018.01)

G16H50/20 (2018.01)

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

A61B, G16H

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

INVENES, EPODOC, WPI, INTERNET