

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11) Número de publicación: 2 774 407

21 Número de solicitud: 201930036

(51) Int. Cl.:

A61B 5/0476 (2006.01)

## SOLICITUD DE PATENTE

(22) Fecha de presentación:

21.01.2019

(12)

(43) Fecha de publicación de la solicitud:

21.07.2020

(71) Solicitantes:

FUNDACION PARA LA INVESTIGACION BIOMEDICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA (100.0%) C/ Diego de León, 62 - 1ª Planta 28006 MADRID ES (2) Inventor/es:

PASTOR GÓMEZ, Jesús y VEGA ZELAYA, Lorena Carolina (74) Agente/Representante:

**TEMIÑO CENICEROS, Ignacio** 

### 54 Título: MÉTODO DE ANÁLISIS MULTIVARIANTE EN ELECTROENCEFALOGRAFÍA (EEG)

### 57 Resumen:

Método de análisis multivariante en electroencefalografía (EEG) que permite identificar todo tipo de crisis fisiológica-patológica cerebral, como por ejemplo, epilepsia, estudios en UCI, alteraciones del nivel de consciencia, demencias o patologías psiquiátricas, que se caracteriza por que comprende: i) un proceso de análisis de la composición espectral por bandas de la señal para cada uno de los electrodos de registro (106 a 112); y ii) un proceso de análisis del grado de sincronización entre diferentes regiones del registro de la señal EEG que comprende a) el coeficiente de correlación de Pearson (200), b) la coherencia por bandas (202), y c) la teoría de redes y análisis de grafos (201).



A1

### DESCRIPCIÓN

### MÉTODO DE ANÁLISIS MULTIVARIANTE EN ELECTROENCEFALOGRAFÍA (EEG)

#### 5 Campo técnico

La presente invención está referida a un método de análisis global multivariante en electroencefalografía, en el que se utiliza un electroencefalograma (EEG), y es un método configurado para determinar una pluralidad de parámetros dinámicos y estáticos de registros EEG, de tal forma que, para cada patología o grupo de patologías afines, que están descritas por un grupo mínimo de variables relativamente específicas, puedan ser seleccionadas en función del tipo de paciente estudiado.

La presente invención puede ser utilizada en cualquier aplicación clínica en que se utilice o <sup>15</sup> emplee el EEG como, por ejemplo, epilepsia, estudios en UCI, alteraciones del nivel de consciencia, demencias o patologías psiquiátricas, es decir, es un método que permite identificar diferentes tipos de estados fisiológicos o patológicos cerebrales.

### Estado de la técnica anterior

20

25

10

En la actualidad, por norma general, los análisis de EEG utilizados actualmente en la práctica clínica son altamente subjetivos. Esto le resta utilidad, tanto clínica como científica, por su falta de acuerdo entre observadores. Por esta razón, el desarrollo de variables objetivas es necesario para una mejor definición de las patologías, una más clara categorización de los pacientes, una mayor eficacia diagnóstica y, por lo tanto, terapéutica y de pronóstico.

En la actualidad existen numerosos artículos científicos que describen diversos métodos analíticos para el registro EEG, algunos de ellos simples, pero muchos de ellos de una complejidad matemática considerable.

30

35

Se conoce lo divulgado en el documento "A software package for sutdies on the prediction of epileptic seizures" de Teixeira C.A. et al. publicado en el Journal of Neurosciencie Methods 20110701 Elsevier Science Publisher B.V. [01/07/2011, Vol.200, pags.257-271] donde se describe una metodología que tiene como objetivo exclusivo la predicción de crisis epilépticas. Para ello, este documento describe la utilización de un conjunto complejo de

herramientas matemáticas en el que la energía de las bandas se calcula mediante una transformada de ondícula del tipo *wavelets*. Esto implica que los resultados obtenidos no son directamente extrapolables en términos fisiológicos, sino que obligatoriamente se requiere de algoritmos matemáticos adicionales para extraer información del EEG/ECG y después clasificarla mediante métodos que no tienen una interpretación directa en términos de fisiología cerebral. Frente a esta metodología, la presente invención desarrolla un método

de análisis global del EEG que incluye no solo crisis epilépticas, sino cualquier otro estado fisiológico o patológico cerebral, como encefalopatías, cefaleas o demencias. Esto implica que el objetivo de la presente invención no es intentar predecir crisis, sino identificarlas.

10

5

En la línea del antecedente previamente señalado, también se conoce lo divulgado en el documento "Functional brain connectivity from EEG in epilepsy: Seizure prediction and epileptic focus localization" de Van Mierlo Pieter et al. publicado en el Progress in Neurobiology, 20140708 Elsevier Amsterdam, [08/07/2014, Vol.121, pags.19-35] donde al igual que en el documento anterior, se describe una metodología que tiene como objetivo exclusivo la predicción de crisis epiléptica. En concreto, en este trabajo no se obtienen datos primarios, sino que es una revisión de diferentes métodos de conectividad con el que se pretende analizar diferentes métodos utilizados para este fin, y con el que solo se puede analizar crisis epilépticas.

20

35

15

Finalmente se destaca lo divulgado en el documento "Cortical connectivity in fronto-temporal focal epilepsy from EEG analisis: a study via graph theory" de Vecchio Fabrizio et al, publicado en el Clinical Neurophysiology, 201471002 Elsevier Science Publisher B.V., [02/10/2014, Vol.126, pags.1108-1116] donde se describe una metodología que tiene como objetivo el analizar el estado interictal desde el punto de vista de la conectividad, por tanto, también está orientado en exclusiva hacia la epilepsia. Para ello, este documento utiliza un método que pretende resolver el problema inverso, es decir, identificar las fuentes de corriente intracraneales mediante registros extracraneales, y donde se utiliza una aproximación lineal. Sobre las fuentes identificadas con este método, se emplean herramientas de conectividad diferenciadas respecto de las utilizadas en la presente invención.

Habida cuenta de la problemática existente, y de los métodos conocidos, se puede observar que, debido precisamente a la complejidad matemática de estos métodos conocidos, su uso clínico es prácticamente nulo o muy limitado; además de que los métodos conocidos están orientados a otros objetivos/usos. Por tanto, son necesarios métodos analíticos

relativamente simples, de utilidad clínica inmediata y que puedan ser empleados en la práctica asistencial diaria.

Cara a resolver esta problemática, y frente a las tecnologías conocidas, la presente invención permite identificar diferentes tipos de estados, no solo crisis epilépticas, sino cualquier otro estado fisiológico o patológico cerebral, como encefalopatías, cefaleas o demencias, y para ello aporta un método que facilita de manera intuitiva la interpretación de cualquier EEG en la práctica clínica diaria, no restringiéndose a aspectos altamente específicos como la predicción de crisis epilépticas, y por tanto, esta metodología es de uso general pudiendo aplicarse tanto a estudios de pacientes ambulantes que sufren epilepsia, cefalea, demencia o alteraciones psiquiátricas; como a pacientes en UCI con encefalopatías, accidentes cerebro-vasculares o traumatismos cráneo-encefálicos; o a estudios del sueño o monitorización para epilepsia.

#### 15 Explicación de la invención

La presente invención tiene por objeto un método de análisis multivariante aplicado en la objetivación del análisis e interpretación de electroencefalogramas EEG, y con el que se permite identificar todo tipo de crisis fisiológica-patológica cerebral. Este objeto se alcanza con el método de la reivindicación 1. Otras realizaciones particulares se describen en las realizaciones dependientes.

20

El método de la presente invención mejora los métodos actualmente empleados en dos factores fundamentales. En primer lugar, se trata de un método simple, que utiliza herramientas básicas, como la transformada rápida de Fourier (FFT), la correlación de Pearson o una versión simple de la teoría de grafos y redes, dirigidas a variables neurofisiológicas primarias, como la sincronización local por lóbulos o la evolución de la composición espectral, lo que permite conocer la variación a lo largo del tiempo de la corteza cerebral. En segundo lugar, se trata de utilizar una aproximación multidimensional empleando variables de frecuencia, variables temporales –de sincronización– y una combinación de las mismas para la categorización de los pacientes y las patologías. Con estos dos factores, y tal como se ha desarrollado en el apartado previo, la presente invención permite identificar todo tipo de crisis, no solo crisis epilépticas.

<sup>35</sup> El método puede aplicarse mediante descargas de software o aplicaciones (*App*) para cualquier encefalógrafo digital, independientemente de que se utilice para el diagnóstico

convencional (epilepsia, patología neurológica o psiquiátrica) o estudios altamente específicos como la monitorización de larga duración en UCI, en unidades de videoelectroencefalografía (EEG) o incluso en estudios de polisomnografía (PSG).

- 5 Dado que se trata de un sistema altamente versátil que puede ser utilizado incluso para la monitorización a distancia de diferentes pacientes, ya que pueden seleccionarse fácilmente aquellas variables más relevantes para cada categoría. Por lo tanto, es posible emplear el método de la presente invención para monitorizar a distancia a un paciente mediante aplicaciones descargadas en ordenadores, tabletas o teléfonos móviles.
- 10

A lo largo de la descripción y de las reivindicaciones, la palabra «comprende» y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la invención y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración y no se pretende que restrinjan la presente invención. Además, la invención cubre todas las posibles combinaciones de realizaciones particulares y preferidas aquí indicadas.

### Breve descripción de los dibujos

20

15

A continuación, se pasa a describir de manera muy breve una serie de dibujos que ayudan a comprender mejor la invención y que se relacionan expresamente con una realización de dicha invención, que se ilustra como un ejemplo no limitativo de ésta.

La FIG.1 muestra el diagrama de flujo del método implementado por la presente invención.

La FIG.2 muestra los registros en condiciones basales (izquierda) y durante la crisis parcial simple (derecha) en un primer ejemplo de uso.

30

35

La FIG.3 muestra la modificación del conectograma promedio por efecto de la crisis en un primer ejemplo de uso.

La FIG.4 muestra la modificación de los gráficos de dispersión para los vectores de las bandas del EEG por efecto de la crisis comicial en el primer ejemplo de uso.

La FIG.5 muestra el registro de EEG en un segundo ejemplo de uso.

La FIG. 6 muestra una pluralidad de gráficas en un segundo ejemplo de uso.

*s* La FIG.7 muestra el registro EEG en un tercer ejemplo de uso.

La FIG.8 muestra la dinámica de las bandas EEG por lóbulos durante un periodo de tiempo de 45 min en un tercer ejemplo de uso.

### 10 Explicación de un modo detallado de realización de la invención y ejemplos

El objeto de la presente invención es un método de análisis multivariante aplicado en electroencefalogramas (EEG) que comprende, a su vez: i) un proceso de análisis de la composición espectral por bandas de la señal para cada uno de los electrodos de registro; y

 ii) un proceso de análisis del grado de sincronización entre diferentes regiones del registro de la señal EEG.

### Proceso de análisis de la composición espectral por bandas de registro.

20 Los registros de las señales captadas por cada uno de los electrodos son analizados a partir de un formato ASCII (100) aunque no hay limitación en el formato usable, pudiéndose analizar también a partir de otros formatos, como el EDF.

En una etapa inicial, se reduce la frecuencia de muestreo (101) con que se ha adquirido la
señal (256, 512 o 1024 Hz) a 128 Hz. Posteriormente, se combinan los canales en un montaje diferencial (102) que es el montaje en el que se van a analizar los resultados de potencia espectral y se establece un registro para cada hemisferio (103). En esta etapa se analizan los canales del sistema internacional (SI) 10-20, así como canales accesorios, como los del sistema *Maudsley*, que utiliza canales adicionales en la región basal de los
30 lóbulos temporales, tal y como se describe en [*Fernández Torre JL, Alarcón G, Binnie CD,*

- Polkey CE. (1999) Comparison of sphenoidal, foramen ovale and anterior temporal placements for detecting interictal epileptiform discharges in presurgical assessment for temporal lobe epilepsy. Clin Neurophysiol110:895–904] y también en [Kissani N, Alarcón G, Dad M, Binnie CD, Polkey CE. (2001) Sensitivity of recordings at sphenoidal electrode site
- <sup>35</sup> for detecting seizure onset: evidence from scalp, superficial and deep foramen ovale recordings. Clin Neurophysiol 112:232–240].

Los canales se filtran mediante filtros digitales de tipo Butterworth de cuarto orden, con ancho de banda 0,5 – 30 Hz para los canales EEG y 1,5-25 para los canales ECG. Se aplica, además, un filtro *notch* de entre 47-53 Hz. La frecuencia cardiaca instantánea (FC, en latidos por minuto) también se analiza a partir del inverso del intervalo entre dos ondas R consecutivas, mediante la siguiente expresión:

$$FC_i = \frac{1}{R_{i+1} - R_i} \times 60$$

Posteriormente se definen ventanas (v) temporales (106) que pueden ser variables y que pueden tener entre 128 y 1024 puntos (N). El número de puntos condiciona la precisión del análisis en el dominio de la frecuencia. Estas ventanas pueden: (a) no estar superpuestas (104); o (b) si estar superpuestas (105) en un porcentaje de su longitud. Con ello se pretende disminuir los efectos de bordes en el análisis espectral. Para cada canal (*m*) y cada ventana (*n*) y para cada frecuencia (*k*) se determina el espectro de potencia, mediante la transformada rápida de Fourier ( $S_{n,k}^m$ , en  $\mu V^2/Hz$ ) - FFT por ventana (v) (107) que se almacenan en una base de datos de FFT(v) (107a) -, de acuerdo con la siguiente expresión:

$$S_{n,k}^{m} = \sum_{n=0}^{N-1} V^{m}(n) e^{-i\frac{2\pi}{N}kn}; m = Fp1, F3, \dots$$

Donde V<sup>m</sup>(n) es la serie temporal del potencial digitalizado correspondiente al canal m. Para cada ventana, se calcula también la entropía espectral de Shannon (Se) –entropía para cada ventana [S(v)] (108) que se almacena en una base de datos de entropías (108a)– para un rango de frecuencia entre 0 y F, de acuerdo con esta expresión:

$$Se_k^m = -\sum_{k=0}^F p_k \log_2 p_k; m = Fp1, F3, ...$$

Donde  $p_k$  es la densidad de probabilidad del espectro, obtenida mediante esta expresión:

$$p_k = \frac{S_{n,k}^m}{\sum_{k=0}^F S_{n,k}^m \Delta k}$$

30

25

5

A partir de cada uno de estos espectros se calcula el área (109) para las bandas características del EEG, que son: delta (0-4 Hz), theta (4-8 Hz), alfa (8-13 Hz) y beta (13-30

Hz). Las áreas se determinan mediante la siguiente expresión, para todas las frecuencias (*k*):

$$A_j(k) = \sum_{k=inf}^{sup} S_n^m(k) \Delta k; j = \delta, \theta, \alpha, \beta; m = Fp1, F3, ...; n = 1, 2, ...$$

5

Estas áreas se representan a lo largo del tiempo, o mejor, de su equivalente, que son las ventanas sobre las que se han calculado. Inicialmente se hace para cada canal y se almacenan en una base de datos de áreas (109a).

Para cada uno de los canales simétricos se evalúa la diferencia mediante un análisis estadístico con las siguientes hipótesis:

$$H_0: \mu_{izq} = \mu_{der}; H_1: \mu_{izq} \neq \mu_{der}$$

Para elegir el test adecuado, se evalúa la normalidad de ambas distribuciones mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Si ambas distribuciones se ajustan a la normalidad, el contraste de hipótesis se hace mediante el test t de Student. Si algunas de las distribuciones no son normales, se utiliza el test de Mann-Withney. Dado que, en general, el número de elementos es grande (n>>30), se considera significativa la diferencia sólo cuando p<10<sup>-5</sup>.
Esta diferencia se muestra para cada par de canales. Estas mismas hipótesis estadísticas se van a utilizar cada vez que se comparen pares de variables.

Posteriormente, los canales se agrupan (110) de tres maneras diferentes: i) considerando todos los canales de scalp (excepto los de la línea media Fz-Cz y Cz-Pz), ii) por hemisferios

o bien iii) por lóbulos. Los lóbulos considerados, son los siguientes (como ejemplo el hemisferio izquierdo): frontal (F) = {Fp1-F3, F3-C3}, parieto-occipital (PO) ={C3-P3, P3-O1} y temporal (T) = {F7-T3, T3-T5, T5-O1}. En el caso del montaje de Maudsley, el lóbulo temporal incluye los canales {F7-T3, T3-T5, T5-O1, T1-T9, T9-P7, P7-O1}. Estas agrupaciones pretenden mostrar características de la colectividad que son difíciles de evaluar en la dinámica de pares de canales individuales (y tienen múltiples representaciones, 110a). Para mostrar estas dinámicas, se halla la media y los valores de dispersión.

Los datos de la dinámica de las bandas (110) permiten también su tratamiento mediante 35 diferentes combinaciones, que aportan nueva información no observada directamente a

partir de su topografía. De este modo, se determina para cada lóbulo la evolución de los cocientes (111) de las bandas alfa o beta entre las bandas delta o theta. Al igual que se hizo ara la comparación de las dinámicas por canales, hemisferios o lóbulos, se aplican las mismas hipótesis y test estadísticos para comparar los cocientes entre lóbulos similares de ambos hemisferios. Los cocientes, además, pueden ser mostrados (111a).

10

5

El análisis de la dinámica de las bandas EEG finaliza con un análisis estadístico (112a) para el caso de ausencia de puntos múltiples, y con un análisis estadístico para cada periodo (112b) cuando si hay puntos múltiples. Este análisis consiste en el análisis de la dinámica de las bandas EEG finaliza con el análisis de la dispersión de las diferentes bandas, por hemisferio. Para ello, se establece, para cada ventana, un vector  $\in \mathbb{R}^3$ , para cada banda y que contiene la potencia en los lóbulos F, PO y T, según esta expresión

$$\vec{v}_{ijk} = (F_{ijk}, PO_{ijk}, T_{ijk}); i = 1, 2, ...; j = \delta, \theta, \alpha, \beta; k = izqdo; drcho$$

15

20

Para cada banda, podemos hallar un vector promedio y la desviación estándar del mismo, que define una hiperesfera de confianza. Este vector promedio, será:

$$\begin{split} \langle \vec{v}_{jk} \rangle &= \frac{1}{n} \sum_{i=1}^{n} \left( F_{ijk}, PO_{ijk}, T_{ijk} \right); j = \delta, \theta, \alpha, \beta; k = izqdo; drcho \\ \sigma_{\vec{v}_{jk}} &= \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n} \left( \vec{v}_{ijk} - \langle \vec{v}_{jk} \rangle \right)^2}{n}} \end{split}$$

Para cada par de vectores izquierdo y derecho, podemos determinar la distancia ( $d_j$ ) entre los mismos, de esta manera:

$$d_j = \left\| \vec{v}_{j,izq} - \vec{v}_{j,drch} \right\|$$

Estas distancias pueden después representarse como un histograma de frecuencia.

### Proceso de análisis del grado de sincronización entre regiones

30

En este proceso se utilizan tres tipos de herramientas para analizar el grado de relación entre dos regiones cualesquiera, que son: i) el coeficiente de correlación de Pearson (200), ii) la coherencia por bandas (202), y iii) la teoría de redes y análisis de grafos (201).



El coeficiente de correlación de Pearson (200) para cada par de canales, *i*, *j* y para cada ventana *k* utiliza la siguiente expresión:

$$\rho_{ij}^{k} = \frac{\sum_{k=1}^{N} (x_i(k) - \bar{x}_i) \sum_{k=1}^{N} (x_j(k) - \bar{x}_j)}{\sqrt{\sum_{k=1}^{N} (x_i(k) - \bar{x}_i)^2 \sum_{k=1}^{N} (x_j(k) - \bar{x}_j)^2}}$$

La información obtenida a partir de este coeficiente se almacena en una matriz que contiene las  $\frac{N(N-1)}{2}$  correlaciones de todos los pares de canales a lo largo de todas las ventanas. Estos datos se analizan de tres formas:

 a) Dinámica de la sincronización por hemisferio. Se calcula el valor promedio de sincronización, considerando todos los canales de cada hemisferio. Se determina la evolución por ventanas (n) de la variable:

$$\bar{\rho}_{i}(n) = \frac{1}{N_{canales}} \sum_{j=1}^{N_{canales}} \rho_{j}(n); i = izqdo, drcho.$$

15

10

 b) Dinámica de sincronización por lóbulos. Utiliza la misma expresión anterior, pero se seleccionan los canales según los lóbulos Se muestran y analizan cada lóbulo no sólo contra el lóbulo contralateral, sino contra la sincronización promedio del resto de los canales de scalp, salvo el lóbulo implicado.

20

25

c) Conectograma promedio. Muestra el valor promedio de las correlaciones entre pares de canales en un código de colores. Para simplificar la información visual, se muestran únicamente las correlaciones superiores a 0.5. Se muestran en un mismo gráfico los canales monopolares (con referencia a  $\frac{F_z+P_z+C_z}{3}$ ), mediante líneas continuas, y diferenciales, mediante líneas discontinuas.

El análisis de la coherencia por bandas (202) para cada par de canales (*i*, *j*) se determina la coherencia por bandas (*w*) de acuerdo con la siguiente expresión [*Van Drongelen. LTI systems, convolution, correlation and coherence. En: Signal processing for neuroscientist.* 

30 Amsterdam: Elsevier; 2007]:

$$C(w) = \frac{\left| \langle S_{ij}(w) \rangle_n \right|^2}{\langle S_{ii}(w) \rangle_n \langle S_{ij}(w) \rangle_n}$$

Donde *S*<sub>ij</sub> representa el cros-espectro para ese par de canales y *S*<sub>ii</sub> o *S*<sub>ij</sub> representa el espectro de potencia, respectivamente. Se puede mostrar mediante un gráfico que muestra la coherencia promedio para cada frecuencia para todos los canales de scalp (análisis global) o bien (análisis topográfico) como la coherencia promedio para cada canal, obtenida como el promedio de todos los canales que lo rodean según esta expresión:

$$\bar{C}_i(w) = \frac{1}{N_{canales}} \sum_{j=1}^{N_{canales}} C_{ij}(w)$$

- <sup>10</sup> Finalmente, en la etapa de aplicación de teoría de redes y análisis de grafos (201) tenemos que un grafo se define como una representación de una red del mundo real [*Bastos AM*, *Schoffelen JM. A tutorial review of functional connectivity analysis methods and their interpretational pitfalls. Frontiers in System Neuroscience. 2016: 9 (175): 1-23][ Wilke C, Worrell G, He B. Graph analysis of epileptogenic networks in human partial epilepsy.*
- Epilepsia. 2011: 52: 84-93][Ortega GJ, Sola RG, Pastor J. Complex network analysis of human ECoG data. Neuroscience Letters. 2008; 447(2-3):129-33][ Caldarelli G, Vespignani A. Large scale structures and complex networks. From information technology to finance and nature sciences. Londres: World Scientific; 2007]
- Se trata de un sistema de elementos interconectados y está formado por dos tipos de elementos: i) nodos, que representan a los elementos fundamentales del sistema y ii) los bordes, que representan las conexiones entre pares de nodos. Conectividad de un nodo. Es el número de enlaces en los que participa un nodo. El análisis de la conectividad en la red suele hacerse mediante la cuantificación de diferentes variables, desarrolladas a partir de la moderna teoría general de redes. De acuerdo con ello suelen definirse medidas de centralidad que destacan diversas características acerca de la transmisión de información a través de la red. Entre estas medidas de centralidad, las utilizadas serán:

*Sincronización local.* Representa el grado de sincronización entre un nodo y los más próximos.

$$\bar{\rho}_i = \frac{1}{N_{canales}} \sum_{j=1}^{N_{canales}} \rho_{ij}$$

ES 2 774 407 A1

*Coeficiente de agrupamiento* (clustering coefficient) o transitividad. Se define, como el cociente entre el número de conexiones reales y el número total de conexiones posibles entre un nodo y sus nodos colindantes.

5 Longitud del camino promedio (average path length o APL), que mide el camino promedio que existe entre dos nodos cualesquiera de la red, definido como el promedio de la longitud del camino más corto para todos los pares de nodos de la red.

$$APL = \frac{1}{N(N-1)} \sum_{i \neq j}^{N} d_{ij}$$

10

Siendo *d<sub>ij</sub>* la distancia que separa dos nodos cualesquiera *i* y *j*.

En la actualidad, para la realización de EEG, las señales de la actividad eléctrica de la corteza cerebral se recogen mediante una pluralidad de electrodos, de superficie o de aguja.
La señal que se obtiene es tan pequeña que se hace necesario utilizar varios sistemas de amplificación. La colocación de electrodos sobre el cuero cabelludo está sujeta a un sistema internacional o sistema 10-20 denominado así porque los electrodos están espaciados entre el 10% y el 20% de la distancia total entre puntos reconocibles del cráneo.

- A continuación, se describen tres ejemplos de cómo la utilización del método de análisis numérico permite realizar diagnósticos neurofisiológicos que, de otra forma, no hubieran sido realizados, dado que el registro analizado *de visu* (incluso por neurofisiólogos con gran experiencia) no aportaba información suficiente.
- 25 Ejemplo 1

30

El primer ejemplo muestra las alteraciones numéricas sobre la sincronización generada por una crisis epiléptica focal cuya única sintomatología era sensorial (parestesias en el brazo izquierdo). El registro EEG realizado durante la crisis era marcadamente similar al realizado sin crisis (control). Sin embargo, el análisis numérico muestra la existencia de cambios inducidos por la crisis que son altamente sugerentes de la presencia de un patrón ictal focal en región fronto-parietal derecha.

En la figura 2 se muestran los registros en condiciones basales (fig.2a) y durante la crisis parcial simple (fig.2b). Obsérvese que los registros con perfectamente similares y no se

observa la presencia de ningún patrón comicial.

En la figura 3 se muestra la modificación del conectograma promedio por efecto de la crisis. FIG.3a es el control y la FIG.3b es durante la crisis. So observa la pérdida de sincronización en la región fronto-parieto-temporal derecha.

En la figura 4 se muestra la modificación de los gráficos de dispersión para los vectores de las bandas del EEG por efecto de la crisis comicial. Izquierda: registro control. Derecha: crisis. Obsérvese el cambio en la orientación de la banda theta y en la separación de la banda alfa.

### Ejemplo 2

5

10

El segundo ejemplo corresponde a un paciente que llega a Urgencias por bajo nivel de conciencia. El registro EEG muestra una lentificación generalizada y discreto predominio de la actividad irritativa en región temporal izquierda. En la figura 5 se muestra el registro de EEG. En la figura 6 se muestra una pluralidad de gráficas donde en la izquierda se muestra la dinámica de las bandas EEG por lóbulos que muestra una importante pérdida de actividad bioeléctrica en región temporo-parietal derecha (alfa entre 1 y 3 μV2), con presencia de actividad irritativa y lesiva en región temporal izquierda, que se observa por el exceso de bandas todas las bandas en región temporal. En la derecha se muestra la comparación de los espectros promedio por canal que muestra el marcado exceso de potencial theta/alfa en región temporal media izquierda (flecha).

#### 25 Ejemplo 3

El tercer ejemplo es una paciente ingresada en UCI por hemorragia intraparenquimatosa y con sedación. El registro (figura 7) muestra un patrón compatible con brotes-supresión. El análisis de registros de larga duración, sin embargo, muestra múltiples episodios de crisis comiciales que pasan completamente desapercibidas en el análisis de visu y que no cursan con manifestaciones clínicas (algo muy frecuente en este tipo de pacientes), pero que, de no controlarse, empeoran extraordinariamente el pronóstico funcional e incluso vital de los pacientes. En la figura 8 se muestra la dinámica de las bandas EEG por lóbulos durante un periodo de tiempo de 45 min. Se observan múltiples elevaciones de las bandas, especialmente en regiones fronto-temporales y para las bandas alfa/beta, que se asocian con cambios en la entropía y que muestran la existencia de crisis comiciales no convulsivas

que se agrupan hasta dar lugar a un estatus no convulsivo. Esta observación llevó a una modificación del régimen anestésico y de fármacos anticomiciales de la paciente para yugular el estatus.

### REIVINDICACIONES

1.- Un método de análisis multivariante en electroencefalografía (EEG) que permite identificar todo tipo de estados fisiológicos o patológicos cerebrales, que se caracteriza porque comprende:

 i) un proceso de análisis de la composición espectral por bandas de la señal para cada uno de los electrodos de registro (106 a 112); y

ii) un proceso de análisis del grado de sincronización entre diferentes regiones del registro de la señal EEG que comprende:

10

5

a) el coeficiente de correlación de Pearson (200), donde el coeficiente de correlación de Pearson (200) para cada par de canales, *i*, *j* y para cada ventana *k* utiliza la siguiente expresión:

$$\rho_{ij}^{k} = \frac{\sum_{k=1}^{N} (x_i(k) - \bar{x}_i) \sum_{k=1}^{N} (x_j(k) - \bar{x}_j)}{\sqrt{\sum_{k=1}^{N} (x_i(k) - \bar{x}_i)^2 \sum_{k=1}^{N} (x_j(k) - \bar{x}_j)^2}}$$

15

y donde la información obtenida a partir de este coeficiente se almacena en una matriz que contiene las  $\frac{N(N-1)}{2}$  correlaciones de todos los pares de canales a lo largo de todas las ventanas;

20

25

b) la coherencia por bandas (202), en donde en el análisis de la coherencia por bandas (202) para cada par de canales (*i*, *j*) se determina la coherencia por bandas (*w*) de acuerdo con la siguiente expresión

$$C(w) = \frac{\left|\langle S_{ij}(w)\rangle_n\right|^2}{\langle S_{ii}(w)\rangle_n\langle S_{jj}(w)\rangle_n}$$

donde  $S_{ij}$  representa el cros-espectro para ese par de canales y  $S_{ii}$  o  $S_{jj}$  representa el espectro de potencia, respectivamente; y

c) la teoría de redes y análisis de grafos (201), que a su vez comprende las etapas de:

(a) cálculo de la sincronización local entre nodos de acuerdo con

$$\bar{\rho}_i = \frac{1}{N_{canales}} \sum_{j=1}^{N_{canales}} \rho_{ij}$$
(b) el cálculo del cociente entre el número de conexiones reales y el número

total de conexiones posibles entre un nodo y sus nodos colindantes; y (c) medir el camino promedio que existe entre dos nodos cualesquiera de la red, definido como el promedio de la longitud del camino más corto para todos los pares de nodos de la red

$$APL = \frac{1}{N(N-1)} \sum_{i \neq j}^{N} d_{ij}$$

siendo dij la distancia que separa dos nodos cualesquiera i y j.

2.- El método de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende la reducción de la frecuencia de muestreo (101) con que se ha adquirido la señal (256, 512 o 1024 Hz) a 128
Hz, y la combinación de los canales en un montaje diferencial (102) que es el montaje en el que se van a analizar los resultados de potencia espectral del sistema internacional (SI) 10-20, así como canales accesorios, como los del sistema *Maudsley*, que utiliza canales adicionales en la región basal de los lóbulos temporales; y donde además se establece un registro para cada hemisferio (103).

15

5

3.- El método de acuerdo con la reivindicación 2 donde los canales se filtran mediante filtros digitales de tipo Butterworth de cuarto orden, con ancho de banda 0,5 – 30 Hz para los canales EEG y 1,5-25 para los canales ECG; y donde ee aplica, además, un filtro *notch* de entre 47-53 Hz; y donde la frecuencia cardiaca instantánea se analiza a partir del inverso del intervalo entre dos ondas R consecutivas.

25

20

4.- El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 donde se definen ventanas (v) temporales (106) que pueden ser variables y que pueden tener entre 128 y 1024 puntos (N); y donde el número de puntos condiciona la precisión del análisis en el dominio de la frecuencia; y donde estas ventanas pueden: (a) no estar superpuestas (104); o (b) si estar superpuestas (105) en un porcentaje de su longitud; y donde para cada canal (*m*) y cada ventana (*n*) y para cada frecuencia (*k*) se determina el espectro de potencia, mediante la transformada rápida de Fourier ( $S_{n,k}^m$ , en  $\mu V^2/Hz$ ).

5.- El método de acuerdo con la reivindicación 4 donde para cada ventana se calcula la entropía espectral de Shannon (*Se*); y donde se calcula el área (109) para las bandas características del EEG, que son: delta (0-4 Hz), theta (4-8 Hz), alfa (8-13 Hz) y beta (13-30 Hz).

6.- El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 donde para cada uno de los canales simétricos se evalúa la normalidad de ambas distribuciones mediante el test de Kolmogorov-Smirnov; donde si ambas distribuciones se ajustan a la normalidad, el contraste de hipótesis se hace mediante el test t de Student; si algunas de las distribuciones no son normales, se utiliza el test de Mann-Withney.

7.- El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 donde loscanales se agrupan (110) de tres maneras diferentes: i) considerando todos los canales de scalp (excepto los de la línea media Fz-Cz y Cz-Pz), ii) por hemisferios o bien iii) por lóbulos.

10

5

8.- El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 donde se determina para cada lóbulo la evolución de los cocientes (111) de las bandas alfa o beta entre las bandas delta o theta.

9.- El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 que comprende una 15 etapa de análisis de la dispersión de las diferentes bandas, por hemisferio (112a, 112b), de tal forma que se establece, para cada ventana, un vector  $\in \mathbb{R}^3$ , para cada banda y que contiene la potencia en los lóbulos F, PO y T; y donde para cada banda se establece un vector promedio y la desviación estándar del mismo, que define una hiperesfera de confianza; y donde para cada par de vectores izquierdo y derecho, se determina la distancia 20  $(d_i)$  entre los mismos.

25

10.- El método de acuerdo con la reivindicación 1 donde los datos del coeficiente de correlación de Pearson se analizan mediante las etapas de: (a) análisis de la dinámica de la sincronización por hemisferio; (b) dinámica de sincronización por lóbulos; y (c) establecer un conectograma promedio.



$\nabla$
mi-m2
R-B
13-12
FZ - F4
F4-F8/
13-C3-Warden warden
C3. (2
CZ-CH
CI-TIP Charles and the second of the second
15-P3, www.www.www.www.www.www.www.www.www.ww
P3-P2-commenced and the second s
PZ-P4-44
P4. T5 March Mar
01-02-mm-mmany many many many many many many many
Pl. Ph
B-O
Pl. 0
PI-P
F. D
B-IS- MARKEN CONTRACTOR AND A MARKE
15-01, where the second water and the second water and the second seco
<b>B</b> . <b>C</b>
$(2\cdot p_2, \dots, p_{k-1}) = (1, 1, 2, \dots, p_{k-1}) = (1, 1$
IP2-14
FI-CA
C4-P4AMANAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
$P4 = 02^{-1}$ ( $race - race $
FR-FB
HI-TA-
TA-TB
TE-paramagenteshiphen-ingular-magnationaghiliteraphilite

AUXA - AUXA-

F1       F2         F2       F4         F3       F4         F4       F4         F4       F4         F3       F4         F4       F4         F5       F5         F4       F4         F5       F5         F5       F5         F6       F4         F6       F4         F6       F4         F6       F4         F7       F5         F7       F5         F7       F4         F6       F4         F7       F4         F7       F4         F7       F5         F7       F4	FIG.2a				
	$\nabla$				
ISI 17					
12       14         13       15         14       16         15       16         16       17         17       17         18       17         19       17					
1       18         13       15         14       18         15       10         16       10         17       17         18       10         19       10         19       10         19       10         19       10         19       10         19       10         19       10         10       10         10       10         10       10         10       10         11       10         11       10         12       10         13       10         14       10         15       10         16       10         17       10         17       10         18       10         19       10         10       10         11       10         12       10         13       10         14       10         15       10         16       10         17       10					
C3 - C2         C4 - F8         T3 - F3         T4 - F4         T5 - C2         C3 - F4         T4 - F4         T5 - C3         T5 - C4         T4 - F4         T5 - C4         T4 - T4         T5 - C4         T5 - C4         T5 - C4         T6 - C4         T6 - C4         T4 - T4         T5 - C4         T5 - C4         T6 - C4         T5 - C4         T6 - C4 <td< td=""><td>B-Os-</td></td<>	B-Os-				
C2       C4         T8       PB         P3       P3         P4       P4	G. CZ				
C4       T4       T4 <td< td=""><td>C2 - C4+0</td></td<>	C2 - C4+0				
TB - FB					
	15-P3- WWWWWWWWWWWWWWWWWWWWWWWWWWWWWWWWWWW				
172     184       174     184       174     184       174     184       174     184       174     184       174     184       174     184       174     184       174     184       175     174       175     174       175     174       175     174       175     174       175     174       175     174       175     174       175     174       175     174       175     174        175     174       175     174       175     174       175     174       175     174       175     174       175     174       175     174       175     174       175     174       175     174       176     174       177     174       176     174       176     174       176     174       176     174       176     174       176     174       176     174       176	P3-P2-concentration and the second seco				
Pit     File	pz-p4-nandranary/hannen-andran				
P1 - F3	PA-TECON MARKAN MARKAN AND AND AND AND AND AND AND AND AND A				
13 - 15         13 - 15         13 - 15         13 - 15         14 - 16         16 - 02         17 - 17         18 - 01         19 - 01 <td< td=""><td>IPI-F3-</td></td<>	IPI-F3-				
G3     B3     <	13-0				
	G - P				
15     01     <	The there are a second with a second second with a second se				
FZ     FZ       FI     FI       FI	15. Opened where the second				
	R. Co				
FP2 - F4 F4 - C4 F4 - C4 F4 - C4 F72 - F8 F72 - F72 - F8 F72					
	FP2. F4				
PM - C22 FP2 - FB F14 - TB F26 - C22 ALD2 - ALD24 ALD2 - ALD24 ALD	C4-P4/2010 WWWWWWWWWWWWWWWWWWWWWWWWWWWWWWWWWWW				
	$p_{4} = 027 min from a from the theory of $				
	FP2-F8 a second production of a second secon				
THE IS ADDRESS OF THE OWNER OF THE OWNER OF THE OWNER OF THE OWNER OWNE	H - How was a few w				
ND3-ND4-1/-1/-1/-1/-1/-1/-1/-1/-1/-1/-1/-1/-1/-	T4-TBy-and and the second se				
www.hallalalalalalalalalalalalalalalalalala	18-02-0x-0x-0x-0x-0x-0x-0x-0x-0x-0x-0x-0x-0x-				
	was your her for the her that her the standard her the st				

FIG.2b



FIG.3A



FIG.3B



FIG.4



FIG.5



FIG.6



FIG.7



FIG.8



OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(21) N.º solicitud: 201930036

(2) Fecha de presentación de la solicitud: 21.01.2019

32 Fecha de prioridad:

### INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

# (5) Int. Cl.: **A61B5/0476** (2006.01)

#### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	66   Documentos citados		Reivindicaciones afectadas		
Х	WO 2018156992 A1 (MILLER, C. F párrafos [20 - 22, 33, 38, 50];	1-10			
Х	KR 20180021025 A (HUMANBOD) párrafos [1, 2, 9-12, 20-32]	1-10			
E	CN 109656366 A (UNIV. ELECTRO párrafos [1, 2, 5-16, 25-138];	1			
A	US 2016051162 A1 (DURAND et a párrafos [1, 14-28, 35-69];	1-10			
А	US 2017196501 A1 (WATSON et a párrafos [1, 4]; reivindicaciones 1, 3	1-10			
А	WO 2018027151 A1 (THE GENER párrafos [41, 52, 54];	1-10			
A	SANZ-GARCÍA, A. et al. Identifyin pressure changes in neurocritical c Vol. 15, Páginas 66029	1-10			
<ul> <li>Categoría de los documentos citados</li> <li>X: de particular relevancia</li> <li>Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría</li> <li>A: refleja el estado de la técnica</li> <li>O: referido a divulgación no escrita</li> <li>P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud</li> <li>E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud</li> </ul>					
El presente informe ha sido realizado         Image: state para todas las reivindicaciones         Image: state para todas las reivindicaciones					
Fecha de realización del informe 20.11.2019		<b>Examinador</b> A. Cárdenas Villar	Página 1/2		

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

A61B, G06

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

INVENES, EPODOC, DWPI, BIOSIS, MEDLINE, INSPEC, NPL