



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2016 00908

(22) Data de depozit: 25/11/2016

(41) Data publicării cererii:  
28/07/2017 BOPI nr. 7/2017

(71) Solicitant:  
• TERMOBIT PROD S.R.L.,  
STR. BARBU VĂCĂRESCU NR. 42A, ET. 3,  
SECTOR 2, BUCUREȘTI, B, RO

(72) Inventatori:  
• MOLDOVAN MIHAI,  
STR. VALEA ARGEȘULUI, NR.11,  
SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;  
• ȘERBAN COSMIN-ANDREI,  
STR.REBREANU LIVIU NR.13, BL.N2, SC.1,  
ET.5, AP.155, SECTOR 3, BUCUREȘTI, B,  
RO;  
• BARBORICĂ ANDREI,  
STR.GIUSEPPE VERDI, NR.3, SC.A, AP.2,  
SECTOR 2, BUCUREȘTI, B, RO;  
• ROCEANU ADINA MARIA,  
STR.FEȚIȚELOR NR.9, BUCUREȘTI, B, RO;

• MÎNDRUȚĂ IOANA-RALUCA, BD.PIPERA,  
NR.4C, VILA G3, VOLUNTARI, IF, RO;  
• ZĂGREAN ANA-MARIA, STR.LUJERULUI  
NR.2, BL.22C, SCA, ET.2, AP.10,  
SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;  
• ZĂGREAN LEON, STR.LUJERULUI NR.2,  
BL.22C, SC.A, ET.2, AP.10, SECTOR 6,  
BUCUREȘTI, B, RO;  
• CIUREA JAN, ȘOS.BERCENI NR.43,  
BL.109, SC.1, ET.4, AP.11, SECTOR 4,  
BUCUREȘTI, B, RO

(74) Mandatar:  
COSMOVICI ȘI ASOCIAȚII S.R.L.,  
STR.TACHE IONESCU NR.5, AP.13,  
SECTOR 1, OP 22, CP 190, BUCUREȘTI

Această publicație include și modificările descrierii,  
revendicărilor și desenelor, depuse conform art. 35,  
alin. (20), din HG nr. 547/2008.

(54) TEHNOLOGIE DE DIAGNOSTICARE NEUROFIZIOLOGICĂ  
A SEVERITĂȚII COMELOR DE BAZA CUANTIFICĂRII  
REACTIVITĂȚII ELECTROENCEFALOGRAFICE (EEG)  
IMPLICITE

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un sistem de evaluare a reactivității EEG implicit în comă, prin calcularea unui indice numit "default EEG reactivity index" (DERI). Sistemul conform invenției cuprinde un modul (1) de achiziție multicanal, pentru semnal encefalografic: EEG pentru activitatea electrică cerebrală, ECG pentru activitatea cardiacă și EMG pentru înregistrarea răspunsurilor musculare, un modul (2) de stimulare multimodală, tipic fotică vizuală sau electrică, un modul (3) de procesare a înregistrărilor, constând din trei epoci succesive, achiziționate înainte, în timpul și după stimulare, de 1 min fiecare, prin descompunerea în clase binare alternante, de preferință 10, și identificarea clasei binare reprezentative pentru DER, și o unitate (4) centrală, care asigură stocarea și vizualizarea profilului DER cuantificat printr-un indice numeric unic - DERI, care poate fi determinat atât la comele cu EEG continuu, cât și la comele cu BS (burst suppression).

Revendicări inițiale: 3  
Revendicări amendate: 3  
Figuri: 7

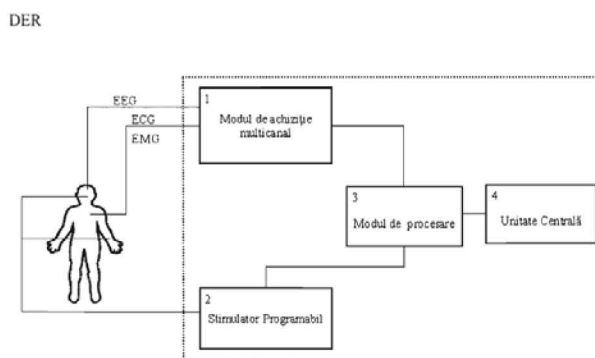


Fig. 1

Cu începere de la data publicării cererii de brevet, cererea asigură, în mod provizoriu, solicitantului, protecția conferită potrivit dispozițiilor art.32 din Legea nr.64/1991, cu excepția cazurilor în care cererea de brevet de invenție a fost respinsă, retrasă sau considerată ca fiind retrasă. Întinderea protecției conferite de cererea de brevet de invenție este determinată de revendicările conținute în cererea publicată în conformitate cu art.23 alin.(1) - (3).



63

OFICIUL DE STAT PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCII
Cerere de brevet de invenție
Nr. a 2016 00 908
Data depozit 25-11-2016

## TEHNOLOGIE DE DIAGNOSTICARE NEUROFIZIOLOGICĂ A SEVERITĂȚII COMELOR PE BAZA CUANTIFICĂRII REACTIVITĂȚII ELECTROENCEFALOGRAFICE (EEG) IMPLICIT

Invenția propune o tehnologie neurofiziologică automată pentru diagnosticarea severității comelor pe care am denumit-o reactivitatea EEG-ului implicit (Default EEG reactivity/DER).

O mare parte dintre supraviețuitorii leziunilor cerebrale acute (de exemplu: accident vascular cerebral, traumatisme etc) trec printr-o stare de conștientă alertată numită comă ("somm profund"). Clinic, diagnosticarea severității comei se poate face cuantificând răspunsul observat la diferiți stimuli (durezoși, verbali etc) într-un număr (scor). Spre exemplu, scala de come Glasgow (Glasgow Coma Scale/ GCS) se evaluează printr-un scor de la 3 (come severe) la 14 (come minore) [1]. Relevanța acestor metode depinde însă critic de nivelul de experiență clinică al evaluatorului, iar utilitatea lor rămâne nesatisfăcătoare.

Informații obiective despre funcționarea creierului comatos pot fi obținute prin înregistrarea variațiilor câmpului electric cerebral prin electroencefalografie (EEG). Interpretarea severității comei pe baza înregistrării EEG standard de 20 de minute, chiar de către personal specializat, rămâne mult mai dificilă decât interpretarea scorurilor clinice. Există astfel un interes crescut pentru metode de evaluare automată a EEG. Potențialul acestor metode a fost demonstrat de largă adoptare a indicelui bispectral (Bispectral Index / BIS) care reduce complexitatea interpretării EEG la un indice numeric de profunzime a comei care scade de la 100 treaz, la 0 (EEG izoelectric) [2]. Indicele bispectral BIS și-a dovedit utilitatea în monitorizarea anesteziei generale însă profunzimea comei nu este însă echivalentă cu severitatea comei. Spre exemplu, EEG-ul discontinuu (burst-suppression/BS), corespunzător unui BIS < 40, reprezintă un nivel extrem de depresie a conștientei, ce este asociat comelor severe [3], însă se poate întâlni și în coma anestezică perfect reversibilă [4]. Astfel, analiza prin indicele bispectral BIS a EEG-ului spontan are utilitate limitată în stabilirea severității comei.

Ca o alternativă la evaluarea EEG spontan, evaluarea neurofiziologică a severității comelor poate fi obținută prin investigarea modificărilor EEG induse de stimuli, fie pentru a evalua integritatea căilor de trasmise ale stimulilor către creier prin potențiale evocate, fie pentru a evalua alterarea ritmurilor EEG spontane în urma stimulării (reactivitate EEG). Tradițional, metodele de evaluare automată a reactivității se bazează pe evaluarea pur statistică a desincronizării unei benzi spectrale față de activitatea înainte de stimul, exprimată

în procente ( Event related desynchronization/ERD) [5]. Folosirea ERD în evaluarea comelor rămâne însă dificilă, pentru că ERD depinde strict de regiunile corticale investigate în raport cu modalitatea de stimulare folosită, deseori în urma unui eveniment coexistând regiuni cu ERD >0 % (desincronizare) cu regiuni cu ERD <0 % (sincronizare) [6].

Pentru depășirea limitărilor ERD regionale și ritm-specifice a ERD, a fost propus recent un indice de reactivitate EEG globală, denumit indice de complexitate a perturbării EEG (perturbational complexity index/PCI) [7]. Indicele PCI masoară reacția rapidă (pe 300 ms) a EEG la stimularea magnetică transcraniană. Folosind înregistrări EEG de înaltă densitate se identifică prin modelare biofizică sursele EEG care se perturbă semnificativ, iar activitatea lor este comprimată spațio-temporal printr-un algoritm Lempel-Ziv [8]. Complexitatea algoritmică este apoi normalizată entropic astfel încât indicele numeric rezultat are un maxim de 1 și scade către 0 cu profunzimea comei [7, 9]. Valoarea indicelui PCI la creierul normal vigیل nu atinge însă maximumul teoretic de 1, fiind de regulă doar peste 0.3 [10]. PCI s-a dovedit un indice EEG fidel pentru detecția profunzimii supresiei conștienței însă aplicabilitatea lui în evaluarea severității comelor, în special în cazul unui EEG discontinuu, ramâne neclară.

Conceptual, activitatea EEG rezultă din sumarea activităților evocate de stimuli din mediul extern cu activitățile implicite ale creierului (default) [11] care stau la baza stării de conștiență [12]. Diferiți stimuli din mediul extern pot să inducă burst-uri [13, 14] generând ipoteza că, de fapt, toate burst-urile sunt evocate de stimuli [15, 16]. Putem astfel privi activitatea de „burst” ca pe o activitate de procesare a stimulilor pe fondul supresiei activității implicite a creierului. Atunci când este înregistrată la nivelul scalpului, activitatea de burst, apare ca o activitate globală sincronă [17]. EEG-ul discontinuu poate fi astfel simplificat spațio-temporal printr-un semnal binar, iar fracția de timp petrecută în supresie (suppression-ratio/SR) este un identificator al profunzimii comei [18, 19]. Într-un studiu anterior s-a arătat că la subiecți umani fără patologie cerebrală, fracția de timp petrecută în supresie SR scade în timpul stimulării electrice a unui nerv periferic, și s-a introdus termenul de reactivitate BS (scăderea relativă față de activitatea dinainte de stimul) [20]. Recent, într-un alt studiu, am arătat că reactivitatea BS la stimuli vizuali reflectă GCS în come de diferite patologii [21]. Am stabilit astfel fundamentul teoretic pentru o măsură de reactivitate a EEG care poate să evalueze severitatea comelor cu EEG discontinuu.

Invenția propune generalizarea conceptului reactivității BS la comele cu EEG continuu. Cercetări folosind tehnici de imagistică nucleară au arătat că activitatea de procesare a unui stimul poate să suprimă unele activități cerebrale implicite, iar această competiție poate să fie folosită în prognosticarea comelor [22]. Considerând că atât percepția stimulilor [23] cât și activitățile implicite [24] decurg fragmentat, în cadre successive, ipoteza noastră este că, datorită competiției, dominanța activităților de procesare a stimulilor și a activităților implicite alternează în timp, fenomen ce poate fi asimilat unui semnal binar similar cu BS. Specific, propunem identificarea unei clasei de EEG implicit care este cea mai suprimată de stimulare, și apoi determinarea reactivității acestui semnal binar prin analogie cu reactivitatea BS.

Pe scurt, tehnologia conform invenției propune o măsură a reactivității EEG globale cuantificată prin reactivitatea EEG-ului implicit DER în următoarele etape :

- 1) Înregistrare EEG (tipic 6 canale) și canalul de stimulare (tipic vizuală sau electrică), conținând 3 epoci succesive (tipic 1 minut fiecare);
- 2) Descompunerea înregistrării EEG în clase binare alternante (tipic 10);
- 3) Identificarea clasei binare reprezentative pentru activitatea EEG implicit;
- 4) Determinarea profilului reactivității EEG implicit (profilul DER);
- 5) Determinarea indicelui reactivității EEG implicit (DERI).

### **Avantajele Invenției**

Astfel, prin reactivitatea EEG-ului implicit DER, se propune o nouă metodă neurofiziologică automată de diagnosticare a severității comei, fundamentată teoretic și validată experimental atât pentru comele cu EEG discontinuu cât și pentru EEG continuu, care nu este dependentă de înregistrări EEG de înaltă densitate sau de stimularea magnetică transcraniană ceea ce crește potențialul aplicabilității clinice.

În cele ce urmează este prezentată conform figurilor 1-7 tehnologia neurofiziologică de diagnosticare conform prezentei invenții:

Figura 1 Principiul aparatului necesar pentru înregistrarea DER;

Figura 2 Diagrama tehnologiei neurofiziologice de analiză a înregistrărilor DER;

Figura 3 Analiza profilului reactivității DER în urma stimulării fotice vizuale, la un subiect normal GCS 15;

Figura 4 Analiza profilului reactivității DER în urma stimulării fotice vizuale, la un pacient în comă severă și EEG continuu GCS 3-9. Panourile corespund descripției de la Fig. 2.

Figura 5 Analiza profilului reactivității DER în urma stimulării fotice vizuale, la un pacient în comă BS cu GCS 12- 14. Panourile corespund descripției de la Fig. 2.

Figura 6 Analiza profilului reactivității DER în urma stimulării fotice vizuale, la un pacient în comă BS cu GCS 7-9. Panourile corespund descripției de la Fig. 2.

Figura 7 Evaluarea comparată a DER pe 15 voluntari sănătoși (GCS 15), 27 pacienți în comă severă (GCS 3-9) cu EEG continuu dar evoluție terminală și 5 pacienți în comă BS: 2 cu come minore (GCS 12-14) și 3 cu come severe (GCS 7-9).

#### **Determinarea și validarea reactivității EEG implicit (DER) ca indice de severitatea a comei**

Aparatura necesară pentru înregistrarea DER (Fig. 1) presupune un modul de achiziție multicanal **1** pentru semnale fiziologice (EEG, convențional însoțit de înregistrarea ECG pentru activitatea cardiacă și EMG pentru înregistrarea răspunsurilor musculare), și un modul de stimulare programatică **2** (tipic, optică sau electrică) sincronizate prin intermediul unui modul de procesare de semnal **3** care apoi comunică cu un o unitate centrală pentru înregistrare, stocare și analiză **4**. O gamă largă de echipamente comerciale întrunesc aceste specificații, iar protocoalele de stimulare intermitentă, cel puțin pentru stimularea luminoasă și electrică, sunt conforme cu standardele clinice în vigoare, cea ce conferă o mare adresabilitate. Astfel, o înregistrare DER trebuie să cuprindă minim 2 canale EEG și un canal binar sincronizat reprezentând stimuli ce poate fi exportată într-un format de date deschis pentru analiză.

Etapele necesare pentru determinarea DER sunt sumarizate în Figura 2. Pentru ilustrarea metodei am folosit o implementare hardware și software proprie. Figurile 3-6 prezintă pentru diferiți subiecți următoarele diagrame: A) înregistrare DER conținând EEG multicanal și un canal de stimulare (Stim). Spectrograma corespunzătoare este prezentată în B. Liniile verticale limitează perioada de stimulare. Contactul gri a fost considerat suboptimal tehnic și a fost exclus automat din calculul GFP. (C). Durata medie a microstărilor, determinate de maxime GFP succesive, nu diferă semnificativ în cele 3 epoci succesive de 60 secunde: înainte, în timpul și după stimulare (D). Categorizarea microclaselor s-a făcut în 10 clase (E-F). Prin subdivizarea epocilor s-a considerat o secvență de 6 segmente consecutive (30 de secunde fiecare): 2 înainte de stimulare (B1, B2), 2 în timpul stimulării (S1, S2) și două după stimulare (P1, P2). Probabilitățile de apariție a fiecărei clase  $j$  ( $1 \leq j \leq \text{nr de clase}$ ) notată  $P_j$  (%) se determină apoi pe fiecare segment în parte. Clasele sunt ordonate în funcție de scăderea probabilității la începutul stimulării (S1), definită matematic ca  $P_{jB1} + P_{jB2} - P_{jS1}$ . Clasa cu cea mai mare scădere este considerată clasa DER (jos, roșu). Se remarcă ca DER corespunzătoare epocii S1 pentru clasa activității implicite  $i$ , se calculează ca  $(1 - P_{iS1} / (P_{iB1} - P_{iB2}) / 2) \times 100$ . În mod analog, DER se calculează pentru toate cele 6 segmente, obținându-se un profil DER cu 6 valori (G).

### **Protocolul de înregistrare**

EEG se culege din mai multe poziții de pe scalp, acoperind o suprafață cât mai mare pe ambele emisfere, pentru a asigura o reprezentativitate globală. Din considerente practice monitorizării clinice, înregistrările au loc cu un număr redus de canale (tipic 6, incluzând pozițiile frontale Fp1, Fp2, parietale C3, C4 și occipitale O1, O2 conform sistemului 10/20 [25] în montaj referențial (Fig. 3-6).

Pentru a ne asigura că DER reprezintă o proprietate a creierului și nu a căii anatomice care aduce stimulul în aria de proiecție corticală primară, stimularea se face folosind stimuli de modalități diferite, tipic foci sau electrici.

Stimularea fotică prin pleoapa închisă se face pe baza unui sistem stroboscopic cu LED-uri (durata luminoasă sub 100 ms) la o frecvență de cel mult 1 Hz [21]. Această frecvență joasă a fost aleasă atât pentru a diminua riscul declanșării unei crize epileptice în creierul susceptibil [26], cât și pentru a diminua riscul de inducere a oscilațiilor staționare retiniene [27].

Stimularea electrică a unui nerv periferic (e.g. la nivelul mâinii) se face cu o intensitate de stimulare care determină un răspuns motor din mușchiul corespunzător (estimat fie vizual, fie pe prin înregistrarea activității evocate electromiografice) în conformitate cu protocolul de monitorizare intra-operatorie prin potențiale evocate somestezice [20], asigurându-ne că intensitatea de stimulare nu depășește pragul de confort de 50 mA/1 ms depolarizare rectangulară [28]. Frecvența stimulării electrice este tipic tot sub 1 Hz, deși refractoritatea scăzută a nervului periferic permite frecvențe mult mai mari [29, 30], tocmai pentru a diminua riscul unor fenomene de refractoritate la nivelul central [16].

O înregistrare pentru DER presupune 3 epoci succesive (Fig. 3A): înainte de stimulare (pentru stabilirea activității de bază), în timpul stimulării intermitente (tipic fotică sau electrică) și după stimulare (pentru stabilirea persistenței efectului). Durata fiecărei epoci este tipic de 1 minut, în conformitate cu studiile în de reactivitate BS [17, 20, 21]. Aceste înregistrări (însumând 3 minute) se repetă succesiv. De exemplu, 3 înregistrări cu stimulare fotică și 3 înregistrări cu stimulare electrică corespund ca durată de timp înregistrării standard EEG de rutină de 20 de minute [31].

### **Descompunerea înregistrării EEG în clase binare alternante**

Datorită numărului limitat de canale, atenuarea artefactelor necesită metode uni-canal (tipic metoda descompunerii în moduri empirice (empirical mode decomposition/EMD) [32]) cu filtrarea semnalului EEG (tipic în banda 1-30Hz) și re-eșantionarea la o frecvență standard (tipic 200Hz). Adicional, canalele cu impedanța suboptimală sunt rejectate automat (tipic pe baza deviației standard a amplitudinii) (Fig. 3A).

Studii anterioare au arătat că EEG-ul continuu multicanal, poate fi redus la o alternanță de microstări succesive de stabilitate topografică a distribuției voltajului global [33, 34] determinat pe baza unui indice de putere globală (Global Field Power/ GFP) [35]. Într-un studiu anterior s-a arătat că GFP poate fi folosit pentru a segmenta EEG-ul multicanal într-un canal derivat suficient pentru caracterizarea semnalului binar BS global [21]. Teoretic, relevanța sumării spațiale prin GFP crește cu numărul de electrozi folosiți [35].

În cadrul prezentei invenții, pentru a acomoda situația unui număr mic de canale EEG, pentru clasificarea EEG la maximele GFP nu ne-am limitat doar la amplitudinea EEG, ci am considerat întregul spectru de putere EEG, (tipic în banda 1-30 Hz) pe fiecare canal, obținut prin spectrograma Fourier pe intervale scurte (short-time Fast Fourier transform/stFFT) (tipic

pe 2 secunde) (Fig.3B). Astfel micro-stările la maxime GFP succesive cu stabilitate topografică spectrală, sunt definite de sute de dimensiuni (nr de componente spectrale stFFT x nr de canale). Pentru categorizarea acestor microstări într-un număr redus de clase (tipic 10), s-a folosit tot un algoritm de partiționare, tipic k-means, prin analogie cu metoda microstărilor [36], folosind însă o măsură a metricii distanței de tip non-euclidian (tipic corelație) pentru a ține cont de dimensionalitatea crescută a problemei (Fig. 3E, F).

### **Identificarea clasei binare reprezentative pentru activitatea EEG implicit.**

Reactivitatea BS este mai mare în prima parte a stimulării de 60 de secunde [20, 21]. Am decis deci că pentru analiza DER să sub-divizăm epocile, obținând astfel pentru fiecare înregistrare o secvență de 6 segmente consecutive (tipic de 30 de secunde fiecare): 2 înainte de stimulare (B1, B2), 2 în timpul stimulării (S1, S2) și două după stimulare (P1, P2). Probabilitățile de apariție a fiecărei clase  $j$  ( $1 \leq j \leq \text{nr de clase}$ ) notată  $P_j$  (%) sunt apoi determinate pe fiecare segment în parte.

La nivelul semnalului binar BS, o măsură echivalentă a reactivității se poate obține fie considerând scăderea probabilității supresiei în timpul stimulării [20], fie considerând creșterea probabilității activității în timpul stimulării [21]. Activitatea reprezintă însă un semnal de o complexitate mai mare decât supresia, iar în studii anterioare în BS s-a arătat ca tipul activității din burst poate să varieze independent de probabilitatea de apariție a burst-ului [37].

Pentru simplificare, s-a considerat DER strict din punctul de vedere al reducerii activității EEG implicite. Astfel, s-a considerat reprezentativă pentru DER clasa  $i=j$  care are cea mai mare scădere de probabilitate absolută la începutul stimulării, definită matematic ca  $P_{iB1} + P_{iB2} - P_{iS1}$  (Fig. 3F).

### **Determinarea profilului reactivității EEG implicit (profilul DER)**

Prin analogie cu reactivitatea BS [20] și ERD [5], DER se exprimă normalizat la activitatea dinainte de stimulare (%). Pe lângă independența de nivelul absolut al activității dinainte de stimulare [21], această normalizare asigură independența și față de numărul de clase impus la partiționare. Specific DER corespunzător segmentului S1 pentru clasa activității implicite  $i$ , se calculează ca:

$$(1 - P_{iS1} / (P_{iB1} - P_{iB2}) / 2) \times 100.$$



În mod analog DER se calculează pentru toate cele 6 segmente, obținându-se un profil DER cu 6 valori (Fig. 3G).

### **Determinarea indicelui reactivității EEG implicit (DERI)**

Pentru simplificarea aplicabilității clinice în monitorizare, este de preferat ca metodele care estimează profunzimea comei să se concretizeze printr-un sigur indice numeric relevant. Profilul DER conține 4 valori independente măsurate la S1, S2, P1, P2 (valorile la B1 și B2 sunt folosite pentru normalizare). Pentru simplitate, introducem indicele unic al reactivității EEG implicite (Default EEG reactivity index/ DERI) ca media  $PiS1$ ,  $PiS2$ ,  $PiP1$ ,  $PiP2$ , reprezentând probabilitățile corespunzătoare clasei EEG implicit i.

### **Validarea DERI ca indice de severitate a comei**

Pentru validarea experimentală a DER ca indice de severitate a comei s-au realizat înregistrări prospective. Evaluarea clinică s-a făcut pe baza GCS [1]. Au fost culese date de la 15 voluntari sănătoși, notați GCS 15 (Fig. 3) și 27 pacienți în comă severă GCS 3-9 (Fig. 4) cu EEG continuu dar evoluție terminală. Pentru toți subiecții s-a testat reactivitatea la stimuli vizuali, în timp ce stimularea electrică la nivelul nervului median s-a testat doar în aproximativ 2/3 din cazuri. Aceste înregistrări au fost comparate retrospectiv cu înregistrările publicate despre reactivitatea BS [21], pentru come cu GCS 12-14 (Fig. 5) și come cu GCS 7-9 (Fig. 6) care au fost reanalizate din punctul de vedere al DER. Pentru fiecare subiect, s-a calculat un profil DER, ca medie a 3 înregistrări pe modalitate de stimulare. În cazul în care s-au obținut mai mult de 3 înregistrări pe subiect pe modalitate de stimulare, media s-a făcut pe primele 3 cele mai reactive înregistrări.

Rezultatele experimentale sunt sumarizate în Figura 7. Profilelor DER pe grupe de subiecți sunt sumarizate pentru stimularea fotică vizuală (Fig. 7A) și electrică a nervului median (Fig. 7B). Voluntarii sănătoși au prezentat un profil DER cu reactivitate maximă la S1 care a scăzut la S2, în concordanță cu observațiile anterioare prin analiza semnalului binar BS [21]. Atât pentru stimulare vizuală cât și pentru stimulare electrică reactivitatea la S1 a fost 40-50% însă rata de scădere a fost mai mare la stimularea electrică (Fig. 7A, B). În cazul comelor severe cu EEG continuu (GCS 3-9), pentru ambele modalități de stimulare, reactivitatea la S1 a fost doar jumătate din normal, pentru ca apoi să scadă abrupt către zero, încă de la nivelul S2. Un profil DER asemănător s-a obținut și în cazul comelor BS severe (GCS 7-9). În cazul comelor BS de severitate minoră cu pronostic bun (GCS 12-14), reactivitatea la S1 a fost mai mare decât la normal. Această hiper-reactivitate este în



concordanță cu studiile experimentale care indică un dezechilibru excitație-inhibiție în favoarea excitației în comele anestezice [16, 38]. La terminarea stimulului, în contrast cu scăderea progresivă în P1, P2 observată în comele cu EEG continuu, în comele BS DER scade abrupt la zero, indiferent de GCS, în concordanță cu studiile BS [20, 21].

Indicii DERI sunt sumarizați în Figura.7 diagramele D, E. În fiecare casetă, linia centrală prezintă mediana, iar marginile reprezintă percentilele 25 și 75. Barele de eroare se extind către valorile maxime care nu sunt considerate aberante (marcate separat). Procedul de mediere folosit pentru calcularea DERI, s-a dovedit suficient pentru a balansa fenomenul hiperexcitabilității BS (Fig. 7A, B). Deși DERI are o valoare teoretică maximă de 100%, valoarea la creierul normal treaz (GCS15). Acest fenomen nu este surprinzător considerând variabilitatea de activitate la creierului treaz, și a fost observat și în cazul altor indici, cum ar fi PCI [10]. Se poate observa însă ca DERI poate diferenția severitatea comei independent de profunzimea ei (Fig. 7 C, D).

**Publicații**

1. Teasdale, G. and B. Jennett, *Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale*. Lancet, 1974. **2**:81
2. Sigl, J.C. and N.G. Chamoun, *An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram*. J. Clin. Monit., 1994. **10**:392
3. Synek, V.M., *EEG abnormality grades and subdivisions of prognostic importance in traumatic and anoxic coma in adults*. Clin. Electroencephalogr., 1988. **19**:160
4. Swank, R.L. and C.W. Watson, *Effects of barbiturates and ether on spontaneous electrical activity of dog brain*. J. Neurophysiol., 1949. **12**:137
5. Pfurtscheller, G. and F.H. Lopes da Silva, *Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles*. Clin. Neurophysiol., 1999. **110**:1842
6. Pfurtscheller, G., *Event-related synchronization (ERS): an electrophysiological correlate of cortical areas at rest*. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., 1992. **83**:62
7. Casali, A.G., O. Gosseries, M. Rosanova, M. Boly, S. Sarasso, K.R. Casali, S. Casarotto, M.A. Bruno, S. Laureys, G. Tononi, and M. Massimini, *A theoretically based index of consciousness independent of sensory processing and behavior*. Sci. Transl. Med., 2013. **5**:198ra105
8. Lempel, A. and J. Ziv, *On the Complexity of Finite Sequences*. IEEE Transactions on Information Theory, 1976. **22**:75
9. Sarasso, S., M. Boly, M. Napolitani, O. Gosseries, V. Charland-Verville, S. Casarotto, M. Rosanova, A.G. Casali, J.F. Brichant, P. Boveroux, S. Rex, G. Tononi, S. Laureys, and M. Massimini, *Consciousness and Complexity during Unresponsiveness Induced by Propofol, Xenon, and Ketamine*. Curr. Biol., 2015. **25**:3099
10. Sarasso, S., M. Rosanova, A.G. Casali, S. Casarotto, M. Fecchio, M. Boly, O. Gosseries, G. Tononi, S. Laureys, and M. Massimini, *Quantifying cortical EEG responses to TMS in (un)consciousness*. Clin. EEG Neurosci., 2014. **45**:40
11. Raichle, M.E., A.M. MacLeod, A.Z. Snyder, W.J. Powers, D.A. Gusnard, and G.L. Shulman, *A default mode of brain function*. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 2001. **98**:676
12. Koch, C., M. Massimini, M. Boly, and G. Tononi, *Neural correlates of consciousness: progress and problems*. Nat. Rev. Neurosci., 2016. **17**:307
13. Hartikainen, K.M., M. Rorarius, J.J. Perakyla, P.J. Laippala, and V. Jantti, *Cortical reactivity during isoflurane burst-suppression anesthesia*. Anesth. Analg., 1995. **81**:1223

14. Hudetz, A.G. and O.A. Imas, *Burst activation of the cerebral cortex by flash stimuli during isoflurane anesthesia in rats*. *Anesthesiology*, 2007. **107**:983
15. Amzica, F., *What does burst suppression really mean?* *Epilepsy Behav.*, 2015
16. Kroeger, D. and F. Amzica, *Hypersensitivity of the anesthesia-induced comatose brain*. *J.Neurosci.*, 2007. **27**:10597
17. Moldovan, M., A. Calin, V.M. Kumaraswamy, D. Braver, and M.V. Simon, *Burst-Suppression Ratio on Electrooculography Depends on Interelectrode Distance*. *J. Clin. Neurophysiol.*, 2016. **33**:127
18. Rampil, I.J. and M.J. Laster, *No correlation between quantitative electroencephalographic measurements and movement response to noxious stimuli during isoflurane anesthesia in rats*. *Anesthesiology*, 1992. **77**:920
19. Rampil, I.J., R.B. Weiskopf, J.G. Brown, E.I. Eger, B.H. Johnson, M.A. Holmes, and J.H. Donegan, *I653 and isoflurane produce similar dose-related changes in the electroencephalogram of pigs*. *Anesthesiology*, 1988. **69**:298
20. Calin, A., V.M. Kumaraswamy, D. Braver, D.G. Nair, M. Moldovan, and M.V. Simon, *Intraoperative somatosensory evoked potential monitoring decreases EEG burst suppression ratio during deep general anesthesia*. *J. Clin. Neurophysiol.*, 2014. **31**:133
21. Nita, D.A., M. Moldovan, R. Sharma, S. Avramescu, H. Otsubo, and C.D. Hahn, *Burst-suppression is reactive to photic stimulation in comatose children with acquired brain injury*. *Clin. Neurophysiol.*, 2016. **127**:2921
22. Demertzi, A., G. Antonopoulos, L. Heine, H.U. Voss, J.S. Crone, C. de Los Angeles, M.A. Bahri, C. Di Perri, A. Vanhaudenhuyse, V. Charland-Verville, M. Kronbichler, E. Trinka, C. Phillips, F. Gomez, L. Tshibanda, A. Soddu, N.D. Schiff, S. Whitfield-Gabrieli, and S. Laureys, *Intrinsic functional connectivity differentiates minimally conscious from unresponsive patients*. *Brain*, 2015. **138**:2619
23. Herzog, M.H., T. Kammer, and F. Scharnowski, *Time Slices: What Is the Duration of a Percept?* *PLoS Biol.*, 2016. **14**:e1002433
24. Liegeois, R., E. Ziegler, C. Phillips, P. Geurts, F. Gomez, M.A. Bahri, B.T. Yeo, A. Soddu, A. Vanhaudenhuyse, S. Laureys, and R. Sepulchre, *Cerebral functional connectivity periodically (de)synchronizes with anatomical constraints*. *Brain Struct Funct*, 2016. **221**:2985
25. Jurcak, V., D. Tsuzuki, and I. Dan, *10/20, 10/10, and 10/5 systems revisited: their validity as relative head-surface-based positioning systems*. *Neuroimage*, 2007. **34**:1600
26. Visani, E., G. Varotto, S. Binelli, L. Fratello, S. Franceschetti, G. Avanzini, and F. Panzica, *Photosensitive epilepsy: spectral and*

- coherence analyses of EEG using 14Hz intermittent photic stimulation.* Clin. Neurophysiol., 2010. **121**:318
27. Vialatte, F.B., M. Maurice, J. Dauwels, and A. Cichocki, *Steady-state visually evoked potentials: focus on essential paradigms and future perspectives.* Prog. Neurobiol., 2010. **90**:418
  28. Rossini, P.M., D. Burke, R. Chen, L.G. Cohen, Z. Daskalakis, R. Di Iorio, V. Di Lazzaro, F. Ferreri, P.B. Fitzgerald, M.S. George, M. Hallett, J.P. Lefaucheur, B. Langguth, H. Matsumoto, C. Miniussi, M.A. Nitsche, A. Pascual-Leone, W. Paulus, S. Rossi, J.C. Rothwell, H.R. Siebner, Y. Ugawa, V. Walsh, and U. Ziemann, *Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee.* Clin. Neurophysiol., 2015. **126**:1071
  29. Moldovan, M., K.H. Lange, N.J. Aachmann-Andersen, T.W. Kjaer, N.V. Olsen, and C. Krarup, *Transient impairment of the axolemma following regional anaesthesia by lidocaine in humans.* J. Physiol., 2014. **592**:2735
  30. Krarup, C. and M. Moldovan, *Nerve conduction and excitability studies in peripheral nerve disorders.* Curr. Opin. Neurol., 2009. **22**:460
  31. Scozzafava, J., M.S. Hussain, P.G. Brindley, M.J. Jacka, and D.W. Gross, *The role of the standard 20 minute EEG recording in the comatose patient.* J.Clin.Neurosci., 2010. **17**:64
  32. Al-Subari, K., S. Al-Baddai, A.M. Tome, M. Goldhacker, R. Faltermeier, and E.W. Lang, *EMDLAB: A toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics using empirical mode decomposition.* J. Neurosci. Methods, 2015. **253**:193
  33. Lehmann, D., H. Ozaki, and I. Pal, *EEG alpha map series: brain microstates by space-oriented adaptive segmentation.* Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., 1987. **67**:271
  34. Khanna, A., A. Pascual-Leone, C.M. Michel, and F. Farzan, *Microstates in resting-state EEG: current status and future directions.* Neurosci. Biobehav. Rev., 2015. **49**:105
  35. Skrandies, W., *Global field power and topographic similarity.* Brain Topogr., 1990. **3**:137
  36. Koenig, T., L. Prichep, D. Lehmann, P.V. Sosa, E. Braeker, H. Kleinlogel, R. Isenhardt, and E.R. John, *Millisecond by millisecond, year by year: normative EEG microstates and developmental stages.* Neuroimage, 2002. **16**:41
  37. Constantinescu, A.O., A. Ilie, D. Ciocan, A.M. Zagrean, L. Zagrean, and M. Moldovan, *Endogenous adenosine A1 receptor activation underlies the transient post-ischemic rhythmic delta EEG activity.* Clin. Neurophysiol., 2011. **122**:1117

38. Ferron, J.F., D. Kroeger, O. Chever, and F. Amzica, *Cortical inhibition during burst suppression induced with isoflurane anesthesia*. J.Neurosci., 2009. **29**:9850

## REVENDICĂRI

1. Tehnologie de diagnostic neurofiziologic prin cuantificarea reactivității EEG la stimuli externi numită reactivitatea EEG-ului implicit (Default EEG reactivity/DER) , **caracterizată prin aceea că** într-o primă etapă se înregistrează EEG (tipic 6 canale) și canalul de stimulare (tipic fotică vizuală sau electrică), conținând 3 epoci succesive (tipic 1 minut fiecare); în etapa următoare are loc o descompunere a înregistrării EEG în clase binare alternante (tipic 10); următoarea etapă constă în - identificarea clasei binare reprezentative pentru activitatea EEG implicit; se continuă cu etapa de determinare a profilului reactivității EEG implicit (profilul DER); ultima etapă constând în determinarea indicelui reactivității EEG implicit (DERI).

2. Tehnologie de diagnosticare conform revendicării 1 **caracterizată prin aceea că** generează un profil al reactivității DER ce poate fi determinat analog atât la comele cu EEG continuu și la comele cu BS folosind descompunerea EEG-ului în clase binare alternante obținute prin clasificarea microstărilor determinate prin spectrul de putere multicanal la maximele Global Field Power, considerând o secvență de 6 segmente consecutive (tipic 30 de secunde fiecare): 2 înainte de stimulare (B1, B2), 2 în timpul stimulării (S1, S2) și două după stimulare (P1, P2), se determină probabilitățile de apariție a fiecărei clase  $j$  ( $1 \leq j \leq \text{nr de clase}$ ) notată  $P_j$  (%) pe fiecare segment în parte, clasele sunt apoi ordonate în funcție de scăderea probabilității la începutul stimulării (S1), definită matematic ca  $P_j B1 + P_j B2 - P_j S1$ , unde clasa  $i=j$  cu cea mai mare scădere este considerată clasa reprezentativă pentru activitatea implicită, calculul DER corespunzătoare epocii S1 pentru clasa activității implicite  $i$ , se calculează ca  $(1 - P_i S1 / (P_i B1 - P_i B2)) \times 100$ , în mod analog, DER se calculează pentru toate cele 6 epoci, obținându-se un profil DER.

3. Tehnologie de diagnosticare conform revendicărilor 1 și 2 **caracterizată prin aceea că** produce un indice numeric DERI, calculat prin medierea valorilor profilului DER  $P_i S1$ ,  $P_i S2$ ,  $P_i P1$ ,  $P_i P2$ , reprezentând probabilitățile corespunzătoare clasei EEG implicit  $i$ , indicele DERI având o valoare teoretică maximă de 100% la creierul normal treaz și scade cu severitatea comei măsurată clinic prin GCS.

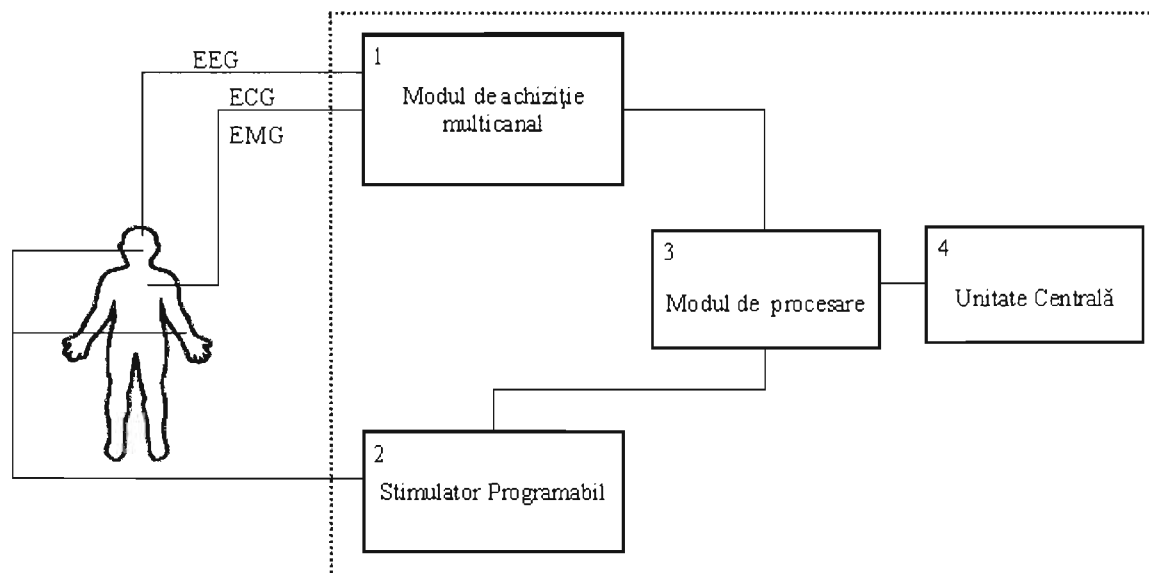


Figura 1



## **SISTEM DE EVALUARE A REACTIVĂȚII EEG IMPLICIT ÎN COMĂ**

Invenția propune un sistem de evaluare a reactivității EEG implicit în comă prin calcularea unui indice denumit "default EEG reactivity index" (DERI).

O mare parte dintre supraviețuitorii leziunilor cerebrale acute, cum ar fi de exemplu: accident vascular cerebral, traumatisme etc., trec printr-o stare de conștientă alertată numită comă, sau somn profund. Clinic, evaluarea severității comei se poate face măsurând răspunsul observat la diferiți stimuli, dureroși, verbali etc., printr-un număr sau scor. Spre exemplu, scala de come Glasgow - GCS se evaluează printr-un scor de la 3 - come severe - la 14 - come minore [1]. Relevanța acestor metode depinde însă critic de nivelul de experiență subiectivă a evaluatorului, iar utilitatea lor rămâne nesatisfăcătoare.

Informații obiective despre funcționarea creierului comatos pot fi obținute prin înregistrarea variațiilor câmpului electric cerebral prin electroencefalografie, notată în continuare EEG. Evaluarea înregistrărilor EEG standard de 20 de minute, chiar de către personal specializat, rămâne însă mult mai dificilă decât interpretarea scorurilor clinice. Există astfel un interes crescut pentru metode de măsură automată a EEG. Potențialul acestor metode a fost demonstrat de largă adoptare a indicelui bispectral, notat în continuare BIS care reduce complexitatea interpretării EEG la un indice numeric de profunzime a comei care scade de la 100 treaz, la 0, EEG izoelectric [2]. Indicele bispectral BIS și-a dovedit utilitatea în monitorizarea anesteziei generale însă profunzimea comei nu este echivalentă cu severitatea comei. Spre exemplu, EEG-ul discontinuu notat în continuare BS, corespunzător unui BIS < 40, reprezintă un nivel extrem de depresie a conștientei, ce este asociat comelor severe [3], însă se poate întâlni și în coma anestezică perfect reversibilă [4]. Astfel, analiza prin indicele bispectral BIS a EEG-ului spontan are utilitate limitată în stabilirea severității comei.

Ca o alternativă la evaluarea EEG spontan, evaluarea neurofiziologică a comelor poate fi obținută prin investigarea modificărilor EEG induse de stimuli, fie pentru a evalua integritatea căilor de trasmise ale stimulilor către creier prin potențiale evocate, fie pentru a evalua alterarea ritmurilor EEG prin reactivitate. Tradițional, metodele de

evaluare automată a reactivității EEG se bazează pe măsurarea desincronizării unei benzi spectrale, față de activitatea înainte de stimul, exprimată în procente notată în continuare ERD[5]. Folosirea ERD în evaluarea comelor rămâne însă dicilă, pentru că ERD depinde strict de regiunile corticale investigate în raport cu modalitatea de stimulare folosită, deseori în urma unui eveniment coexistând regiuni cu ERD >0 % , desincronizare, cu regiuni cu ERD <0 % , sincronizare [6].

Pentru depășirea limitărilor ERD regionale și ritm-specifice a ERD, a fost propus recent un indice de reactivitate EEG globală, denumit indice de complexitate a perturbării EEG, notat în continuare PCI) [7]. Indicele PCI masoară reacția rapidă, respectiv pe 300 ms, a EEG la stimularea magnetică transcraniană. Folosind înregistrări EEG de înaltă densitate se identifică prin modelare biofizică sursele EEG care se perturbă semnificativ, iar activitatea lor este comprimată spațio-temporal printr-un algoritm Lempel-Ziv [8]. Complexitatea algoritmică este apoi normalizată entropic astfel încât indicele numeric rezultat are un maxim de 1 și scade către 0 cu profunzimea comei [7, 9]. Valoarea indicelui PCI la creierul normal vigیل nu atinge însă maximum teoretic de 1, fiind de regulă doar peste 0.3 [10]. PCI s-a dovedit un indice EEG fidel pentru detecția profunzimii supresiei conștienței însă aplicabilitatea lui în evaluarea severității comelor, în special în cazul unui EEG discontinuu, ramâne neclară.

Conceptual, activitatea EEG rezultă din suma activităților evocate de stimulii din mediul extern cu activitățile implicite ale creierului [11] care stau la baza stării de conștiență [12]. Diferiți stimuli din mediul extern pot să inducă burst-uri [13, 14] generând ipoteza că, de fapt, toate burst-urile sunt evocate de stimuli [15, 16]. Putem astfel privi activitatea de „burst” ca pe o activitate de procesare a stimulilor pe fondul supresiei activității implicite a creierului. Atunci când este înregistrată la nivelul scalpului, activitatea de burst, apare ca o activitate globală sincronă [17]. EEG-ul discontinuu poate fi astfel simplificat spațio-temporal printr-un semnal binar, iar fracția de timp petrecută în supresie – SR, este un identificator al profunzimii comei [18, 19]. Într-un studiu anterior s-a arătat că la subiecți umani fără patologii cerebrale, fracția de timp petrecută în supresie SR scade în timpul stimulării electrice a unui nerv periferic, și s-a introdus termenul de reactivitate BS, respectiv scăderea relativă față de activitatea dinainte de stimul [20]. Recent, într-un alt studiu, a fost arătat că reactivitatea BS la stimuli vizuali reflectă GCS în come de diferite patologii [21]. Am

stabilit astfel fundamentul teoretic pentru o măsură de reactivitate a EEG care poate să evalueze severitatea comelor cu EEG discontinuu.

Invenția propune generalizarea conceptului reactivității BS la comele cu EEG continuu. Cercetări folosind tehnici de imagistică nucleară au arătat că activitatea de procesare a unui stimul poate să suprimă unele activități cerebrale implicite, iar această competiție poate să fie folosită în prognosticarea comelor [22]. Considerând că atât percepția stimulilor [23] cât și activitățile implicite [24] decurg fragmentat, în cadre successive, ipoteza noastră este că, datorită competiției, dominanța activităților de procesare a stimulilor și a activităților implicite alternează în timp, fenomen ce poate fi asimilat unui semnal binar similar cu BS. Specific, propunem identificarea unei clasei de EEG implicit care este cea mai suprimată de stimulare, și apoi determinarea reactivității acestui semnal binar prin analogie cu reactivitatea BS.

Pe scurt, sistemul conform invenției propune o măsură a reactivității EEG globale cuantificată prin reactivitatea EEG-ului implicit- DER , sistem care implică existența mai multor module care conlucrează între ele: (1) un modul de achiziție multicanal pentru semnale neurofiziologice: EEG pentru activitatea electrică cerebrală; ECG pentru activitatea cardiacă și EMG pentru înregistrarea răspunsurilor musculare; (2) un modul de stimulare multimodală, tipic fotică vizuală sau electrică; (3) un modul de procesare a înregistrărilor constând din 3 epoci succesive achiziționate înainte, în timpul și după stimulare, tipic de 1 minut fiecare, prin descompunerea în clase binare alternante, de preferință 10, și identificarea a clasei binare reprezentative pentru DER; (4) o unitate centrală ce asigură stocarea și vizualizarea profilului DER cuantificat printr-un indice numeric unic – DERI.

### **Avantajele Invenției**

Astfel, prin reactivitatea EEG-ului implicit - DER, se propune un sistem de bazat pe o nouă metodă neurofiziologică, fundamentată teoretic, pentru evaluarea reactivității EEG la stimuli externi. Metoda are avantajul că se concretizează printr-un indice numeric unic DERI, validat experimental atât în comele cu EEG discontinuu (BS) cât și în comele cu EEG continuu. În plus DERI este o măsură care nu este dependentă de înregistrări EEG de înaltă densitate sau de stimularea magnetică transcraniană ceea ce crește potențialul aplicabilității clinice față de standardul actual reprezentat de PCI.

În cele ce urmează este prezentat conform figurilor 1-7 sistemul neurofiziologic de evaluare a DER conform prezentei invenții:

Figura 1, Principiul aparatului necesar pentru înregistrarea DER;

Figura 2, Diagrama tehnologiei neurofiziologice de analiză a înregistrărilor DER;

Figura 3, Analiza profilului reactivității DER în urma stimulării fotice vizuale, la un subiect normal GCS 15;

Figura 4, Analiza profilului reactivității DER în urma stimulării fotice vizuale, la un pacient în comă severă și EEG continuu GCS 3-9. Panourile corespund descripției de la Fig. 2.

Figura 5, Analiza profilului reactivității DER în urma stimulării fotice vizuale, la un pacient în comă BS cu GCS 12- 14. Panourile corespund descripției de la Fig. 2.

Figura 6, Analiza profilului reactivității DER în urma stimulării fotice vizuale, la un pacient în comă BS cu GCS 7-9. Panourile corespund descripției de la Fig. 2.

Figura 7, Evaluarea comparată a DER pe 15 voluntari sănătoși -GCS 15, 27 pacienți în comă severă - GCS 3-9, cu EEG continuu dar evoluție terminală și 5 pacienți în comă BS: 2 cu come minore - GCS 12-14 și 3 cu come severe -GCS 7-9.

### **Determinarea și validarea reactivității EEG implicit – DER, ca indice de severitatea a comei**

Principiul aparatului necesar pentru înregistrarea DER este ilustrat în Figura. 1. Protocoalele de stimulare intermitentă, cel puțin pentru stimularea luminoasă și electrică, sunt conforme cu standardele clinice în vigoare, cea ce conferă o mare adresabilitate. O înregistrare DER trebuie să cuprindă minim 2 canale EEG și un canal binar sincronizat reprezentând stimuli. Înregistrările vor fi stocate într-un format de date deschis pentru analiza offline.

Etapele necesare pentru determinarea DER sunt sumarizate în Figura 2. Pentru ilustrarea modului de operare al sistemului s-a folosit o implementare hardware și software proprie.

Figurile 3-6 prezintă pentru diferiți subiecți următoarele diagrame: A) înregistrare DER conținând EEG multicanal și un canal de stimulare (Stim). Spectrograma corespunzătoare este prezentată în B. Liniile verticale limitează perioada de stimulare. Contactul gri a fost considerat suboptimal tehnic și a fost exclus automat din calculul GFP (C). Durata medie a microstărilor, determinate de maxime GFP succesive, nu diferă semnificativ în cele 3 epoci succesive de 60 secunde: înainte, în timpul și după stimulare (D). Categorizarea microclaselor s-a făcut în 10 clase (E-F). Prin subdivizarea epocilor s-a considerat o secvență de 6 segmente consecutive, a câte 30 de secunde fiecare: 2 înainte de stimulare notate B1, B2, 2 în timpul stimulării notate S1, S2 și două după stimulare notate P1, P2. Probabilitățile de apariție a fiecărei clase  $j$ , unde  $1 \leq j \leq nr$  de clase, notată  $P_j$  și exprimată în % se determină apoi pe fiecare segment în parte. Clasele sunt ordonate în funcție de scăderea probabilității la începutul stimulării S1, definită matematic ca  $P_{jB1} + P_{jB2} - P_{jS1}$ . Clasa cu cea mai mare scădere este considerată clasa DER (jos, roșu). Se remarcă ca DER corespunzătoare epocii S1 pentru clasa activității implicite  $i$ , se calculează cu relația  $1 - P_{iS1} / (P_{iB1} - P_{iB2}) / 2 \times 100$ . În mod analog, DER se calculează pentru toate cele 6 segmente, obținându-se un profil DER cu 6 valori notat G.

### **Protocolul de înregistrare**

EEG se culege din mai multe poziții de pe scalp, acoperind o suprafață cât mai mare pe ambele emisfere, pentru a asigura o reprezentativitate globală. Din considerente practice monitorizării clinice, înregistrările au loc cu un număr redus de canale, de obicei tipic 6, incluzând pozițiile frontale Fp1, Fp2, parietale C3, C4 și occipitale O1, O2 conform sistemului 10/20 [25] în montaj referențial (Fig. 3-6).

Pentru a ne asigura că DER reprezintă o proprietate a creierului și nu a căii anatomice care aduce stimulul în aria de proiecție corticală primară, stimularea se face folosind stimuli de modalități diferite, tipic fotici sau electrice.

Stimularea fotică prin pleoapa închisă se face pe baza unui sistem stroboscopic cu LED-uri cu o durată luminoasă sub 100 ms, la o frecvență de cel mult 1 Hz [21]. Această frecvență joasă a fost aleasă atât pentru a diminua riscul declanșării unei crize epileptice în creierile susceptibile [26], cât și pentru a diminua riscul de inducere a oscilațiilor staționare retiniene [27].

Stimularea electrică a unui nerv periferic, de exemplu la nivelul mâinii, se face cu o intensitate de stimulare care determină un răspuns motor din mușchiul corespunzător, care este estimat fie vizual, fie pe prin înregistrarea activității evocate electromiografice, în conformitate cu protocolul de monitorizare intra-operatorie prin potențiale evocate somestezice [20], asigurându-ne că intensitatea de stimulare nu depășește pragul de confort de 50 mA/1 ms depolarizare rectangulară [28]. Frecvența stimulării electrice este tipic tot maxim 1 Hz, deși refractoritatea scăzută a nervului periferic permite frecvențe mult mai mari [29, 30], tocmai pentru a diminua riscul unor fenomene de refractoritate la nivelul central [16].

O înregistrare pentru DER presupune 3 epoci succesive (Fig. 3A): înainte de stimulare - pentru stabilirea activității de bază, în timpul stimulării intermitente, tipic fotică sau electrică și după stimulare, pentru stabilirea persistenței efectului. Durata fiecărei epoci este tipic de 1 minut, în conformitate cu studiile în de reactivitate BS [17, 20, 21]. Aceste înregistrări, care însumează 3 minute, se repetă succesiv. De exemplu, 3 înregistrări cu stimulare fotică și 3 înregistrări cu stimulare electrică corespund ca durată de timp înregistrării standard EEG de rutină, de 20 de minute [31].

### **Descompunerea înregistrării EEG în clase binare alternante**

Datorită numărului limitat de canale, atenuarea artefactelor necesită metode uni-canal, de exemplu metoda descompunerii în moduri empirice [32] cu filtrarea semnalului EEG, de exemplu în banda 1-30Hz și re-eșantionarea la o frecvență standard, de 200Hz. Adițional, canalele cu impedanța suboptimală sunt rejectate automat, de obicei pe baza deviației standard a amplitudinii (Fig. 3A).

Studii anterioare au arătat că EEG-ul continuu multicanal, poate fi redus la o alternanță de microstări succesive de stabilitate topografică a distribuției voltajului global [33, 34] determinat pe baza unui indice de putere globală – notat în continuare GFP [35]. Într-un studiu anterior s-a arătat că GFP poate fi folosit pentru a segmenta EEG-ul multicanal într-un canal derivat suficient pentru caracterizarea semnalului binar BS global [21]. Teoretic, relevanța sumării spațiale prin GFP crește cu numărul de electrozi folosiți [35].

În cadrul prezentei inventii, pentru a acomoda situația unui număr mic de canale EEG, pentru clasificarea EEG la maximele GFP nu ne-am limitat doar la amplitudinea EEG, ci am considerat întregul spectru de putere EEG, tipic în banda 1-30 Hz pe fiecare canal, obținut prin spectrograma Fourier pe intervale scurte notată în continuare stFFT, tipic pe 2 secunde (Fig.3B). Astfel micro-stările la maxime GFP succesive cu stabilitate topografică spectrală, sunt definite de sute de dimensiuni, reprezentate prin numărul de componente spectrale stFFT x nr de canale. Pentru categorizarea acestor microstări într-un număr redus de clase, tipic 10), s-a folosit tot un algoritm de partiționare, tipic k-means, prin analogie cu metoda microstărilor [36], folosind însă o măsură a metricii distanței de tip non-euclidian, tipic corelație, pentru a ține cont de dimensionalitatea crescută a problemei (Fig. 3E, F).

### **Identificarea clasei binare reprezentative pentru activitatea EEG implicit.**

Reactivitatea BS este mai mare în prima parte a stimulării de 60 de secunde [20, 21]. S-a decis deci că pentru analiza DER se sub-divizează epocile, obținând astfel pentru fiecare înregistrare o secvență de 6 segmente consecutive, de obicei de 30 de secunde fiecare: două înainte de stimulare, B1, B2, două în timpul stimulării S1, S2 și două după stimulare P1, P2. Probabilitățile de apariție a fiecărei clase  $j$  unde  $1 \leq j \leq \text{nr de clase}$ , notată  $P_j$  și exprimată în %, sunt apoi determinate pe fiecare segment în parte.

La nivelul semnalului binar BS, o măsură echivalentă a reactivității se poate obține fie considerând scăderea probabilității supresiei în timpul stimulării [20], fie considerând creșterea probabilității activității în timpul stimulării [21]. Activitatea reprezintă însă un semnal de o complexitate mai mare decât supresia, iar în studii anterioare în BS s-a arătat ca tipul activității din burst poate să varieze independent de probabilitatea de apariție a burst-ului [37].

Pentru simplificare, s-a considerat DER strict din punctul de vedere al reducerii activității EEG implicite. Astfel, s-a considerat reprezentativă pentru DER clasa  $i=j$  care are cea mai mare scădere de probabilitate absolută la începutul stimulării, definită matematic ca  $P_{iB1} + P_{iB2} - P_{iS1}$  (Fig. 3F).

### **Determinarea profilului reactivității EEG implicit - profilul DER**

Prin analogie cu reactivitatea BS [20] și ERD [5], DER se exprimă normalizat la activitatea dinainte de stimulare (%). Pe lângă independența de nivelul absolut al activității dinainte de stimulare [21], această normalizare asigură independența și față de numărul de clase impus la partiționare. Specific DER corespunzător segmentului S1 pentru clasa activității implicite i, se calculează ca:

$$(1 - \text{PiS1} / (\text{PiB1} - \text{PiB2}) / 2) \times 100.$$

În mod analog DER se calculează pentru toate cele 6 segmente, obținându-se un profil DER cu 6 valori (Fig. 3G).

### **Determinarea indicelui reactivității EEG implicit - DERI**

Pentru simplificarea aplicabilității clinice în monitorizare, este de preferat ca metodele de măsură a reactivității să se concretizeze printr-un sigur indice numeric relevant. Profilul DER conține 4 valori independente măsurate la S1, S2, P1, P2 și unde valorile la B1 și B2 sunt folosite pentru normalizare. Pentru simplitate, introducem indicele unic al reactivității EEG implicite – DERI, ca media PiS1, PiS2, PiP1, PiP2, reprezentând probabilitățile corespunzătoare clasei EEG implicit i.

### **Validarea DERI ca indice de severitate a comei**

Pentru validarea experimentală a DERI s-au realizat înregistrări prospective în 3 centre medicale. Evaluarea clinică a comelor s-a făcut pe baza GCS [1]. Au fost culese date de la 15 voluntari sănătoși, notați GCS 15 (Fig. 3) și 27 pacienți în comă severă GCS 3-9 (Fig. 4) cu EEG continuu, dar evoluție terminală. Pentru toți subiecții s-a testat reactivitatea la stimuli vizuali, în timp ce stimularea electrică la nivelul nervului median s-a testat doar în aproximativ 2/3 din cazuri. Aceste înregistrări au fost comparate retrospectiv cu înregistrările publicate despre reactivitatea BS [21], pentru come cu GCS 12-14 (Fig. 5) și come cu GCS 7-9 (Fig. 6) care au fost reanalizate din punctul de vedere al DER.

Pentru fiecare subiect, s-a calculat un profil DER, ca medie a 3 înregistrări pe modalitate de stimulare. În cazul în care s-au obținut mai mult de 3 înregistrări pe subiect pe modalitate de stimulare, media s-a făcut pe primele 3 cele mai reactive înregistrări.



Rezultatele experimentale sunt ilustrate în Figura 7. Profilele DER pe grupe de subiecți sunt ilustrate pentru stimularea fotică vizuală în Fig. 7A și pentru stimularea electrică a nervului median, în Fig. 7B. Voluntarii sănătoși au prezentat un profil DER cu reactivitate maximă la S1 care a scăzut la S2, în concordanță cu observațiile anterioare prin analiza semnalului binar BS [21]. Atât pentru stimulare vizuală cât și pentru stimulare electrică reactivitatea la S1 a fost 40-50% însă rata de scădere a fost mai mare la stimularea electrică (Fig. 7A, B). În cazul comelor severe cu EEG continuu, GCS 3-9, pentru ambele modalități de stimulare, reactivitatea la S1 a fost doar jumătate din normal, pentru ca apoi să scadă abrupt către zero, încă de la nivelul S2. Un profil DER asemănător s-a obținut și în cazul comelor BS severe, GCS 7-9.

În cazul comelor BS de severitate minoră cu pronostic bun, cu GCS 12-14, reactivitatea la S1 a fost mai mare decât la normal. Această hiper-reactivitate este în concordanță cu studiile experimentale care indică un dezechilibru excitație-inhibiție în favoarea excitației în comele anestezice [16, 38]. La terminarea stimulului, în contrast cu scăderea progresivă în P1, P2 observată în comele cu EEG continuu, în comele BS, DER scade abrupt la zero, indiferent de GCS, în concordanță cu studiile BS [20, 21].

Indicii DERI sunt reprezentați în Figura.7 în diagramele D, E. În fiecare casetă, linia centrală prezintă mediana, iar marginile reprezintă percentilele 25 și 75. Barele de eroare se extind către valorile maxime care nu sunt considerate aberante (marcate separat). Procedul de mediere folosit pentru calcularea DERI, s-a dovedit suficient pentru a balansa fenomenul hiperexcitabilității BS (Fig. 7A, B). Deși DERI are o valoare teoretică maximă de 100%, valoarea la creierul normal treaz cu GCS15. Acest fenomen nu este surprinzător considerând variabilitatea de activitate la creierului treaz, fiind observat și în cazul altor indici, cum ar fi PCI [10]. Se poate observa însă ca DERI poate diferenția severitatea comei independent de profunzimea ei (Fig. 7 C, D).

## REVEDICĂRI

1. Sistem de evaluare a reactivității EEG implicit în comă prin calcularea unui indice denumit "default EEG reactivity index" (DERI), **caracterizat prin aceea că este alcătuit din (1)** un modul de achiziție multicanal pentru semnale neurofiziologice: EEG pentru activitatea electrică cerebrală; ECG pentru activitatea cardiacă și EMG pentru înregistrarea răspunsurilor musculare; **(2)** un modul de stimulare multimodală, tipic fotică vizuală sau electrică; **(3)** un modul de procesare a înregistrărilor constând din 3 epoci succesive achiziționate înainte, în timpul și după stimulare, tipic de 1 minut fiecare, prin descompunerea în clase binare alternante, de preferință 10, și identificarea a clasei binare reprezentative pentru DER; **(4)** o unitate centrală ce asigură stocarea și vizualizarea profilului DER cuantificat printr-un indice numeric unic – DERI.

2. Sistem conform revendicării 1 **caracterizat prin aceea că poate fi aplicat analog atât la comele cu EEG continuu și la comele cu BS.** Folosind descompunerea EEG-ului în clase binare alternante obținute prin clasificarea microstărilor determinate prin spectrul de putere multicanal la maximele Global Field Power, considerând o secvență de 6 segmente consecutive, de 30 de secunde fiecare: două înainte de stimulare -B1, B2, două în timpul stimulării S1, S2 și două după stimulare P1, P2, se determină probabilitățile de apariție a fiecărei clase  $j$ -  $P_j$ , unde  $1 \leq j \leq nr$  de clase notată (%) pe fiecare segment în parte, clasele care apoi sunt ordonate în funcție de scăderea probabilității la începutul stimulării- S1, definită matematic ca  $P_{jB1} + P_{jB2} - P_{jS1}$ , unde clasa  $i=j$  cu cea mai mare scădere este considerată clasa reprezentativă pentru activitatea implicită, calculul DER corespunzător epocii S1 pentru clasa activității implicite  $i$ , se calculează ca  $(1 - P_{iS1} / (P_{iB1} - P_{iB2}) / 2) \times 100$ , și în mod analog, DER se calculează pentru toate cele 6 epoci, obținându-se un profil DER.

3. Sistem conform revendicărilor 1 și 2, **caracterizat prin aceea că indicele numeric DERI, este calculat prin medierea valorilor profilului DER  $P_{iS1}$ ,  $P_{iS2}$ ,  $P_{iP1}$ ,  $P_{iP2}$ , reprezentând probabilitățile corespunzătoare clasei EEG implicit  $i$ , indicele DERI având o valoare teoretică maximă de 100% la creierul normal treaz și scade cu severitatea comei măsurată clinic prin GCS.**

**Înregistrare EEG (tipic 6 canale) și canalul de stimulare, conținând 3 epoci succesive (tipic 1 minut fiecare):**

1. Înainte de stimulare (pentru stabilirea activității de bază),
2. În timpul stimulării intermitente (tipic luminoasă vizuală sau electrică a unui nerv periferic la o frecvență ce tipic nu depășește 1 Hz)
3. După stimulare (pentru stabilirea persistenței efectului).

**Descompunerea înregistrării EEG în clase binare alternante:**

1. Supresia artefactelor și filtrare;
2. Segmentarea EEG multicanal în microstări succesive staționare ca topografie (GFP) și frecvență;
3. Partiționarea microstărilor într-un nr redus de clase binare (tipic 10)

**Identificarea clasei binare reprezentative pentru activitatea EEG implicit:**

1. Sub-divizarea epocilor, obținând astfel pentru fiecare înregistrare o secvență de 6 segmente consecutive (tipic de 30 de secunde fiecare): 2 înainte de stimulare (B1, B2), 2 în timpul stimulării (S1, S2) și două după stimulare (P1, P2).
2. Probabilitățile de apariție a fiecărei clase  $j$  ( $1 \leq j \leq \text{nr de clase}$ ) notată  $P_j$  (%) sunt apoi determinate pe fiecare segment în parte.
3. Identificarea DER drept clasa  $i=j$  care are cea mai mare scădere de probabilitate absolută la începutul stimulării, definită matematic ca  $P_i B1 + P_i B2 - P_i S1$

**Determinarea profilului reactivității EEG implicit (profilul DER):**

DER corespunzător epocii S1 pentru clasa activității implicite  $i$ , se calculează ca  $(1 - P_i S1) / (P_i B1 - P_i B2) / 2 \times 100$ . În mod analog DER se calculează pentru toate cele 6 epoci, obținându-se un profil DER cu 6 valori

**Determinarea indicelui reactivității EEG implicit (DERI):**

Indicele unic al reactivității EEG implicit se calculează ca  $(P_i S1 + P_i S2 + P_i P1 + P_i P2) / 4$

**Figura 2**

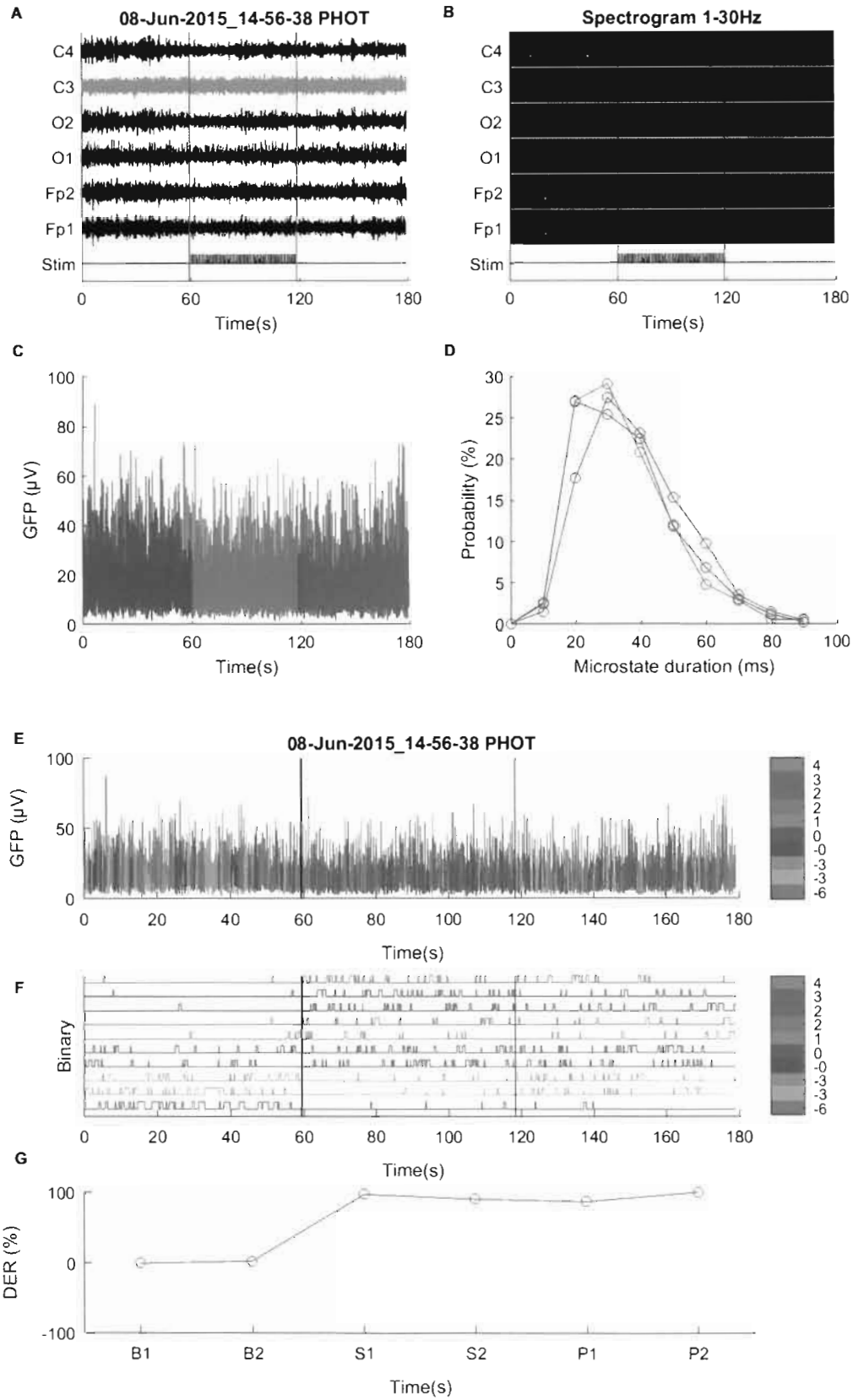


Figura 3

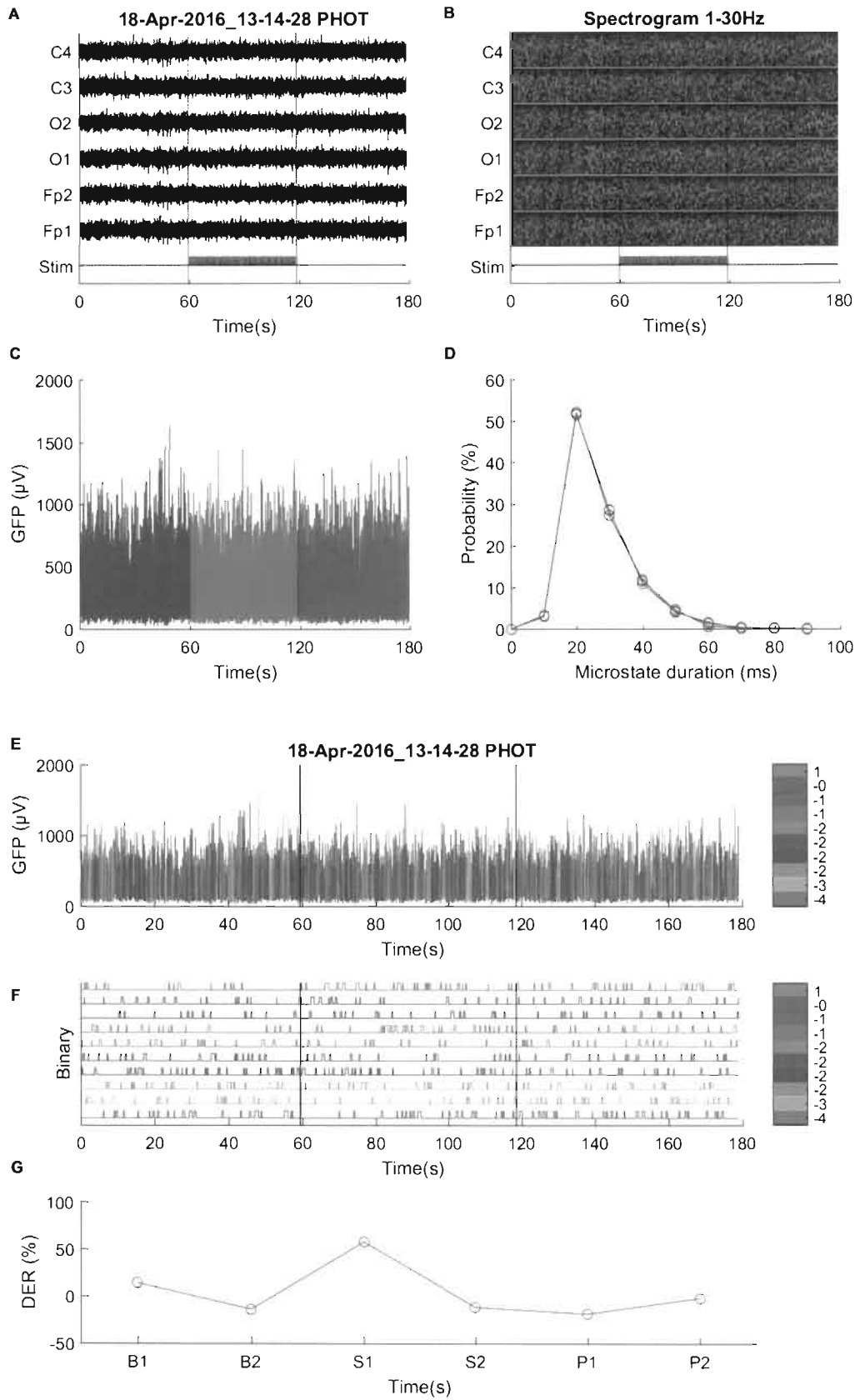


Figura 4

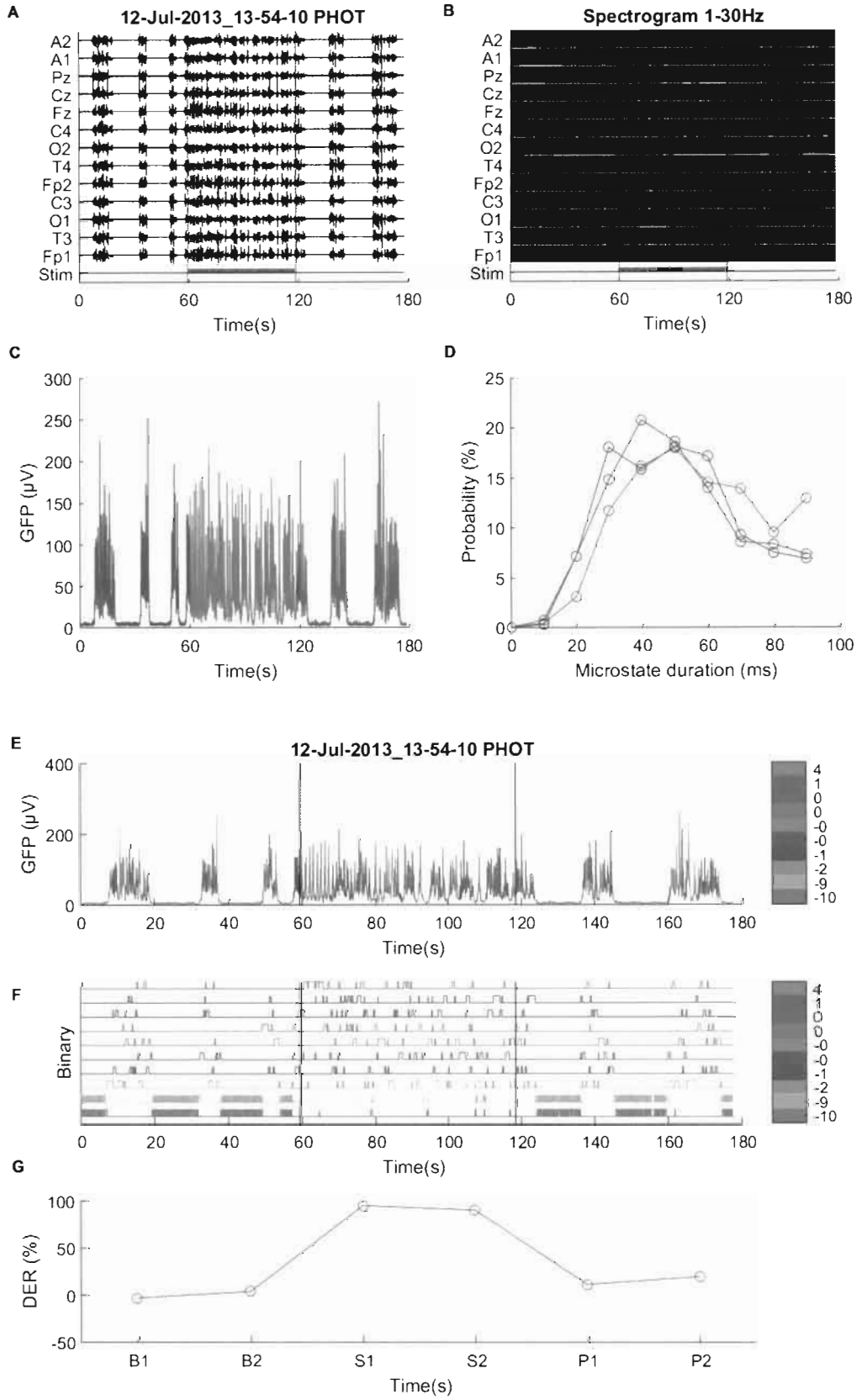


Figura 5

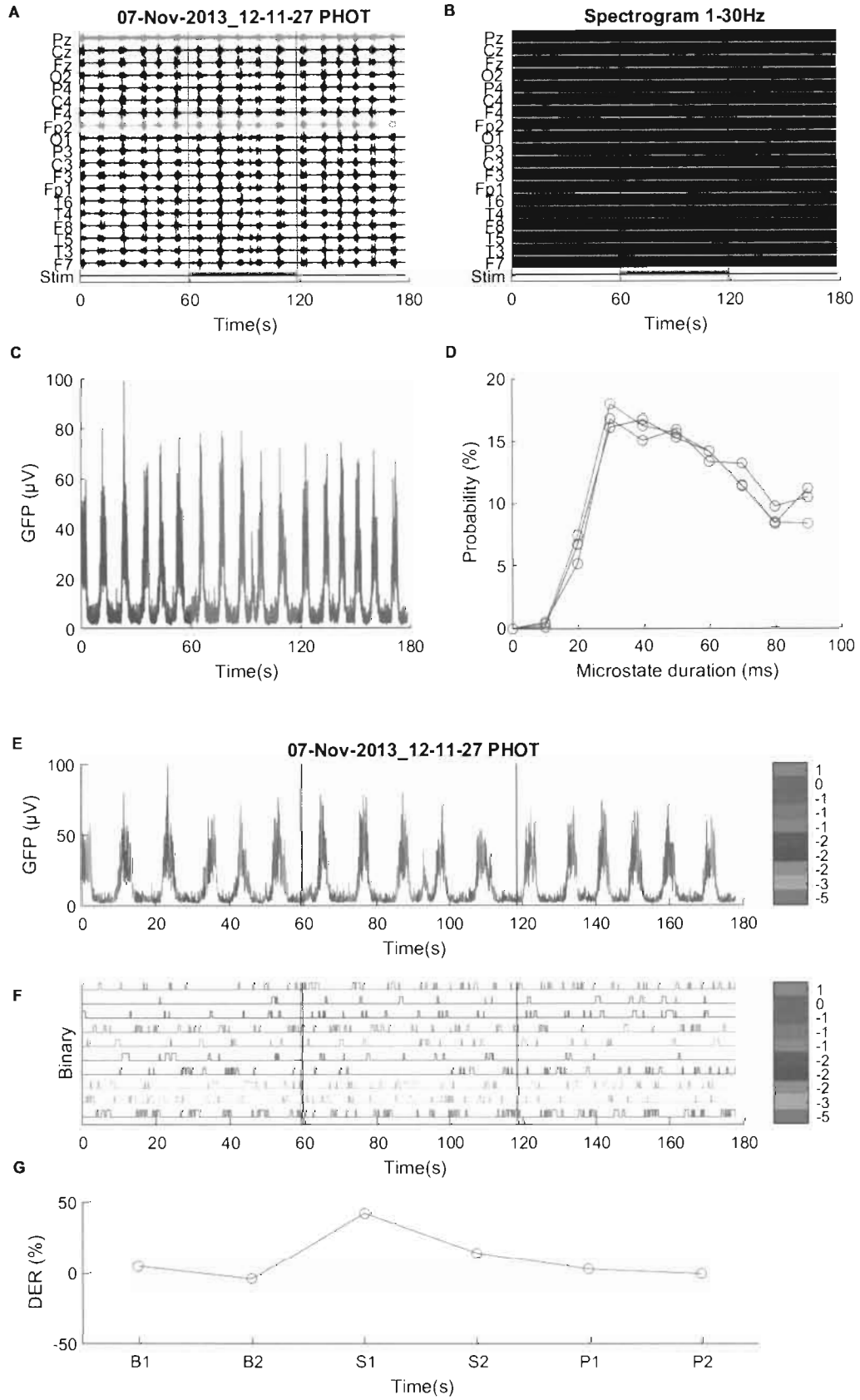


Figura 6

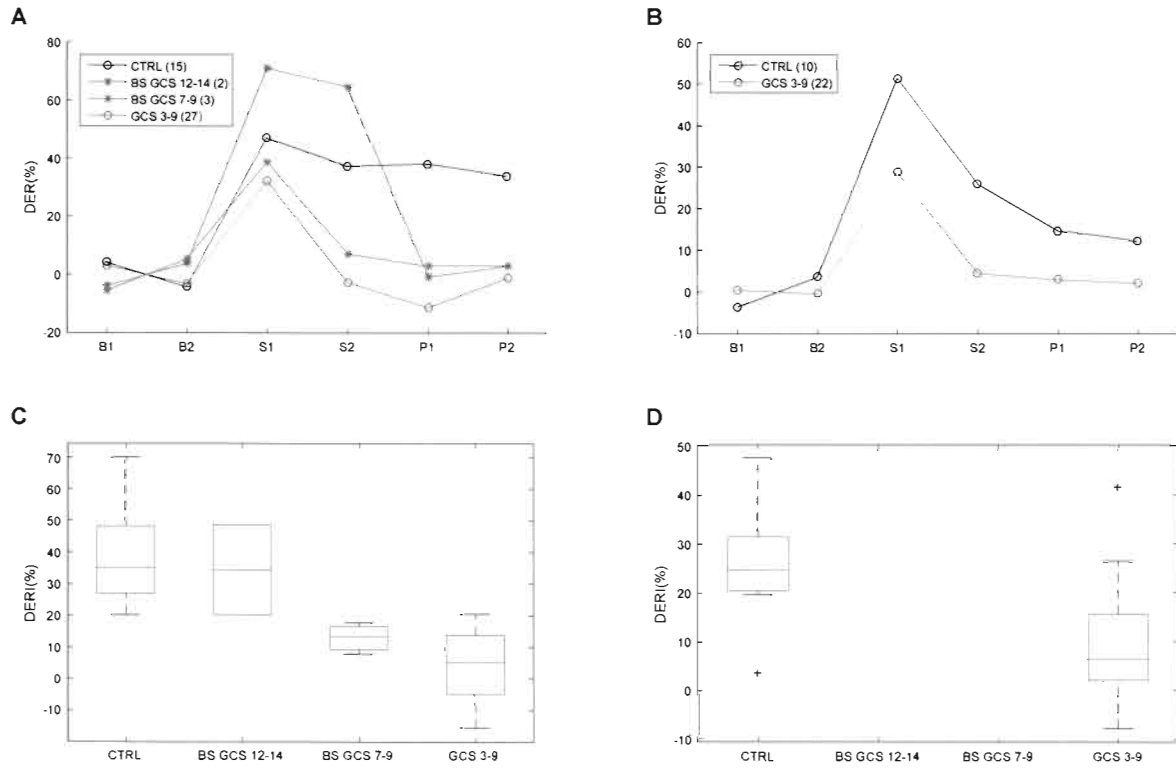


Figura 7