



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2016 00908**

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

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30/06/2023** BOPI nr. **6/2023**

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

(73) Titular:
• **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, SECTOR 3,
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*

(56) Documente din stadiul tehnicii:
US 8221330 B2; US 9295397 B2

(54) **METODĂ DE EVALUARE ȘI CUANTIFICARE
A REACTIVITĂȚII EEG IMPLICIT**



RO 132025 B1

1 Invenția se referă la o metodă aparținând domeniului larg al evaluării modificărilor
activității creierului la stimuli externi (denumită reactivitate), unde activitatea creierului este
3 măsurată electric prin electroencefalograme (EEG). Mai specific, invenția se referă la evalua-
rea reactivității unui anumit tip de activitate EEG fundamentat teoretic, denumit EEG implicit
5 (Default EEG), cu realizare preferată la pacienții cu nivele suprimate ale reactivității, în comă.

7 O mare parte dintre supraviețuitorii leziunilor cerebrale acute, cum ar fi de exemplu:
accident vascular cerebral, traumatisme etc, trec printr-o stare de conștientă alterată numită
9 comă, sau somn profund. Clinic, evaluarea reactivității se poate face cuantificând răspunsul
observat la diferiți stimuli, dureroși, verbali etc, într-un număr sau scor. Spre exemplu, scala
de comă Glasgow - GCS se evaluează printr-un scor de la 3 comă severe la 14 comă minore
11 [1]. Relevanța acestor metode depinde însă critic de nivelul de experiență clinică al evalua-
torului, iar utilitatea lor rămâne nesatisfăcătoare.

13 Informații obiective despre funcționarea creierului comatos pot fi obținute prin înregis-
trarea variațiilor câmpului electric cerebral prin electroencefalografie, notată în continuare
15 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
17 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, notat
19 în continuare BIS care reduce complexitatea interpretării EEG la un indice numeric de
profundime a comei care scade de la 100 treaz, la 0, EEG izoelectric [2]. Indicele bispectral
21 BIS și-a dovedit utilitatea în monitorizarea anesteziei generale însă profundimea comei nu
este însă echivalentă cu severitatea comei. Spre exemplu, EEG-ul discontinuu notat în conti-
23 nuare BS, corespunzător unui BIS < 40, reprezintă un nivel extrem de depresie a conștienței,
ce este asociat comelor severe [3], însă se poate întâlni și în coma anestezică perfect
25 reversibilă [4]. Astfel, analiza prin indicele bispectral BIS a EEG-ului spontan are utilitate
limitată în stabilirea severității comei.

27 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
29 evalua integritatea căilor de transmisie ale stimulilor către creier prin potențiale evocate, fie
pentru a evalua alterarea ritmurilor EEG spontane în urma stimulării. Tradițional, metodele
31 de evaluare automată a reactivității se bazează pe evaluarea pur statistică a desincronizării
unei benzi spectrale, notată în continuare ERD, față de activitatea înainte de stimul,
33 exprimată în procente [5]. Folosirea ERD în evaluarea comelor rămâne însă dificilă, pentru
că ERD depinde strict de regiunile corticale investigate în raport cu modalitatea de stimulare
35 folosită, deseori în urma unui eveniment coexistând regiuni cu ERD > 0%, desincronizare,
cu regiuni cu ERD < 0%, sincronizare [6].

37 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
39 EEG, notat în continuare PCI [7]. Indicele PCI măsoară reacția rapidă, respectiv pe 300 ms,
a EEG la stimularea magnetică transcraniană. Folosind înregistrări EEG de înaltă densitate
41 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 algorit-
43 mică este apoi normalizată entropic astfel încât indicele numeric rezultat are un maxim de
1 și scade către 0 cu profundimea comei [7, 9]. Valoarea indicelui PCI la creierul normal vigil
45 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 profundizării supresiei conștienței, însă aplicabilitatea lui
47 în evaluarea severității comelor, în special în cazul unui EEG discontinuu, rămâne neclară.

RO 132025 B1

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 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, 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 succesive, 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.

Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în evaluarea reactivității EEG implicit la stimuli externi în contextul stării de comă a pacientului.

Un prim aspect al prezentei invenții furnizează o metodă pentru evaluarea și cuantificarea reactivității EEG implicit, denumită în continuare DER, bazată pe aplicarea unor procedee cunoscute de achiziționare de semnal electroencefalografic și de aplicare de stimuli care constă în următoarele etape:

- se împarte o înregistrare DER a unui semnal electroencefalografic EEG cules prin metode clinice cunoscute în trei epoci de timp succesive, astfel încât prima epocă reprezintă activitatea EEG înainte de stimulare pentru stabilirea activității de bază, a doua epocă reprezintă activitatea EEG achiziționată concomitent cu aplicarea unui stimul intermitent de aceeași modalitate pe toată durata epocii de stimulare și a treia epocă reprezintă activitatea după stimulare pentru stabilirea persistenței efectului stimulării;

- se utilizează un protocol pentru înregistrarea unei secvențe de înregistrări;

- se descompune înregistrarea EEG în clase binare alternante, corespunzătoare unor stări succesive staționare ca topografie și frecvență și se partiționează stările într-un număr redus de clase binare, tipic 10;

- se identifică o clasă binară reprezentativă pentru activitatea EEG implicit în urma unui proces ce presupune următorii pași:

- se sub-divizează epocile, obținând astfel pentru fiecare înregistrare o secvență de 6 segmente consecutive, tipic de 30 de secunde fiecare, astfel: două înainte de stimulare, două în timpul stimulării și două după stimulare;

- se determină probabilitățile de apariție a fiecărei clase j ($1 \leq j \leq nr.$ de clase), notate P_j (%) pe fiecare segment în parte;

RO 132025 B1

1 - se identifică DER drept clasa $i=j$ care are cea mai mare scădere de
probabilitate absolută la începutul stimulării, definită matematic ca $PiB1 +$
3 $PiB2 - PiS1$

- se determină un profil de reactivitate pentru fiecare înregistrare DER, unde pentru
5 epoca S1 a clasei activității implicate i , profilul se calculează ca $(1 - PiS1/(PiB1 - PiB2)/2) \times$
100 și prin extensie se calculează pentru toate cele 6 segmente și se obține un profil DER
7 cu 6 valori;

- se determină indicele reactivității EEG implicit pentru o înregistrare, ca $(PiS1 + PiS2$
9 $+ PiP1 + PiP2)/4$, exprimat în procente, cu valori teoretice între 0 și 100%;

- se determină, pentru un subiect, un profil de reactivitate DER față de un stimul prin
11 medierea profilurilor mai multor înregistrări DER prelevate cu aceeași modalitate de
stimulare;

- se determină, pentru un subiect, un indice al reactivității EEG implicit, DERI, ca
13 medie a indicilor DERI obținuți pentru fiecare înregistrare, ca la pasul anterior.

Conform unui alt aspect al invenției, descompunerea în clase binare este bazată pe
15 clasificarea componentelor spectrale, date în mod tipic de o spectrogramă Fourier, cu
ajutorul unui algoritm de partiționare, tipic, dar nu limitat la k-means.

Conform unui alt aspect al invenției, activitatea unei clase este definită sub forma unui
19 semnal binar, astfel încât valoarea 1 reprezintă prezența activității și valoarea 0, absența
activității.

21 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
23 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
25 față de standardul actual reprezentat de PCI.

Pentru a ilustra mai clar caracteristicile tehnice ale exemplurilor de realizare ale
27 prezentei invenției, desenele însoțitoare pentru descrierea exemplurilor de realizare sunt
introduse pe scurt în cele ce urmează. Desenele din descriere sunt doar unele exemple de
29 realizare ale prezentei invenției, modificări pe aceste exemple de realizare sunt posibile fără
a depăși contextul prezentei invenției așa cum este definit în revendicări.

31 Fig. 1, principiul aparatului necesar pentru înregistrarea DER.

Fig. 2, diagrama tehnologiei neurofiziologice de analiză a înregistrărilor DER.

33 Fig. 3, analiza profilului reactivității DER în urma stimulării fotice vizuale, la un subiect
normal GCS 15.

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

37 Fig. 5, analiza profilului reactivității DER în urma stimulării fotice vizuale, la un pacient
în comă BS cu GCS 12-14. Panourile corespund descrierii de la fig. 2.

39 Fig. 6, analiza profilului reactivității DER în urma stimulării fotice vizuale, la un pacient
în comă BS cu GCS 7-9. Panourile corespund descrierii de la fig. 2.

41 Fig. 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:
43 2 cu come minore - GCS 12-14 și 3 cu come severe - GCS 7-9.

45 Descrierile următoare sunt doar modalități de reprezentare a prezentei invenției, scopul
prezentei invenției nefiind limitat la acestea. Multiple variații sau înlocuiri pot fi făcute cu
ușurință de către o persoană de specialitate în domeniu. Prin urmare, domeniul de protecție
47 al prezentei invenției ar trebui să fie supus domeniului de aplicare al revendicărilor.

<i>Determinarea și validarea reactivității EEG implicit - DER, ca indice de severitate a comei</i>	1
Aparatul pentru înregistrarea DER (fig. 1) presupune un modul de achiziție multicanal	3
1 pentru semnale neurofiziologice EEG (cel puțin 6 canale) și un modul de stimulare programabil 2 , de exemplu optică sau electrică, sincronizate prin intermediul unui modul de procesare de semnal 3 care apoi comunică cu o unitate centrală 4 pentru înregistrare, stocare și analiză. Protocoalele de stimulare intermitentă, cel puțin pentru stimularea luminoasă și electrică, sunt conforme cu standardele clinice în vigoare, ceea ce conferă o mare adresabilitate acestor module. Astfel, o înregistrare DER trebuie să cuprindă minimum 2 canale EEG și un canal binar sincronizat reprezentând stimuli, ce poate fi exportată într-un format de date deschis pentru analiză.	5
	7
	9
	11
Într-o reprezentare a invenției, modulul de achiziție poate conține în plus și cel puțin un canal pentru înregistrarea activității electrice cardiace (ECG) și cel puțin un canal pentru înregistrarea activității musculare (EMG). Acestea pot fi utile pentru a monitoriza că modificările DER nu apar în contextul alterării stării vitale a pacientului sau a modificărilor impedanței de stimulare.	13
	15
Etapele necesare pentru determinarea DER sunt sumarizate în fig. 2. Pentru ilustrarea modului de operare a sistemului s-a folosit o implementare hardware și software proprie. Fig. 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 stărilor, determinate de maxime GFP succesive, nu diferă semnificativ în cele 3 epoci succesive de 60 s: înainte, în timpul și după stimulare (D). Categorizarea claselor s-a făcut în 10 clase (E-F).	17
	19
	21
	23
	25
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 $P_j B1 + P_j B2 - P_j S1$.	27
	29
	31
Clasa cu cea mai mare scădere este considerată clasa DER (jos, roșu). Se remarcă că DER corespunzătoare epocii S1 pentru clasa activității implicite i , se calculează cu relația $1 - P_i S1 / (P_i B1 - P_i B2) / 2 \times 100$.	33
În mod analog, DER se calculează pentru toate cele 6 segmente, obținându-se un profil DER cu 6 valori notat (G).	35
<i>Protocolul de înregistrare</i>	37
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).	39
	41
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 electrici.	43
	45
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].	47
	49

1 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
3 este estimat fie vizual, fie prin înregistrarea activității evocate electromiografice, în conformitate
cu protocolul de monitorizare intra-operatorie prin potențiale evocate somestezice
5 [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
7 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].

9 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
11 și după stimulare - pentru stabilirea persistenței efectului. Durata fiecărei epoci este tipic de
1 min, în conformitate cu studiile de reactivitate BS [17, 20, 21]. Aceste înregistrări, care
13 însumează 3 min, 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
15 rutină, de 20 min [31].

Descompunerea înregistrării EEG în clase binare alternante

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

23 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
25 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,
27 relevanța sumării spațiale prin GFP crește cu numărul de electrozi folosiți [35].

29 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,
31 obținut prin spectrograma Fourier pe intervale scurte notată în continuare stFFT, tipic pe 2
s (fig. 3B). Astfel, stările la maxime GFP succesive cu stabilitate topografică spectrală sunt
33 definite de sute de dimensiuni, reprezentate prin numărul de componente spectrale stFFT
x nr de canale. Pentru categorizarea acestor stări într-un număr redus de clase, (tipic 10),
35 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
37 ține cont de dimensionalitatea crescută a problemei (fig. 3E, F).

Identificarea clasei binare reprezentative pentru activitatea EEG implicit

39 Reactivitatea BS este mai mare în prima parte a stimulării de 60 s [20, 21]. S-a decis
deci că pentru analiza DER se sub-divizează epocile, obținând astfel pentru fiecare
41 înregistrare o secvență de 6 segmente consecutive, de obicei de 30 s fiecare: 2 înainte de
stimulare, B1, B2, 2 în timpul stimulării S1, S2 și 2 după stimulare P1, P2. Probabilitățile de
43 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.

45 La nivelul semnalului binar BS, o măsură echivalentă a reactivității se poate obține
fie considerând scăderea probabilității supresiei în timpul stimulării [20], fie considerând
47 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 că tipul
49 activității din burst poate să varieze independent de probabilitatea de apariție a burst-ului
[37].

RO 132025 B1

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 $PiB1 + PiB2 - PiS1$ (fig. 3F).

Determinarea profilului reactivității EEG implicit - profilul PER

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:

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

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 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 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 la pacienți cu diferite grade de severitate clinică a comei

Pentru validarea experimentală a DER am evaluat DERI la un grup de pacienți, diagnosticați clinic în comă de diferite severități. S-au realizat înregistrări prospective în 3 centre medicale. 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 comatoși 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 DERI.

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 fig. 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-activitate 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].

1 Indicii DERI sunt reprezentați în fig. 7 în diagramele D, E. În fiecare casetă, linia
centrală prezintă mediana, iar marginile reprezintă percentilele 25 și 75. Barele de eroare se
3 extind către valorile maxime care nu sunt considerate aberante (marcate separat). Procedeu
de mediere folosit pentru calcularea DERI, s-a dovedit suficient pentru a balansa fenomenul
5 hiperexcitabilității BS (fig. 7A, B). Deși DERI are o valoare teoretică maximă de 100%,
valoarea la creierul normal treaz cu GCS 15. Acest fenomen nu este surprinzător considerând
7 variabilitatea de activitate la creierul treaz, fiind observat și în cazul altor indici, cum ar fi PCI
[10].

9 Studiul nostru de validare arată că incele DERI propus de invenție scade cu
severitatea comei în conformitate cu diagnosticul clinic (fig. 7 C, D).

11 Bibliografie

13 1. Teasdale, G. and B. Jennett, Assessment of coma and impaired consciousness.
15 A practical scale. *Lancet*, 1974. 2:81.

17 2. Sigl, J.C. and N.G. Chamoun, An introduction to bispectral analysis for the
electroencephalogram. *J. Clin. Monit.*, 1994. 10:392.

19 3. Synek, V.M., EEG abnormality grades and subdivisions of prognostic importance
in traumatic and anoxic coma in adults. *Clin. Electroencephalogr.*, 1988. 19:160.

21 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.

23 5. Pfurtscheller, G. and F.H. Lopes da Silva, Event-related EEG/MEG synchronization
and desynchronization: basic principles. *Clin. Neurophysiol.*, 1999. 110:1842.

25 6. Pfurtscheller, G., Event-related synchronization (ERS): an electrophysiological
correlate of cortical areas at rest. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1992. 83:62.

27 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.
29 5:198ra105

31 8. Lempel, A. and J. Ziv, On the Complexity of Finite Sequences. *IEEE Transactions*
on Information Theory, 1976. 22:75.

33 9. Sarasso, S., M. Boly, M. Napolitani, O. Gosseries, V. Charland-Verville, S.
Casarotto, M. Rosanova, A.G. Casali, J.F. Bricchant, P. Boveroux, S. Rex, G. Tononi, S.
Laureys, and M. Massimini, Consciousness and Complexity during Unresponsiveness
35 Induced by Propofol, Xenon, and Ketamine. *Curr. Biol.*, 2015. 25:3099.

37 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.

39 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.

41 12. Koch, C, M. Massimini, M. Boly, and G. Tononi, Neural correlates of
consciousness: progress and problems. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2016. 17:307.

43 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.

45 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.

47 15. Amzica, F., What does burst suppression really mean? *Epilepsy Behav.*, 2015.

49 16. Kroeger, D. and F. Amzica, Hypersensitivity of the anesthesia-induced comatose
brain. *J. Neurosci.*, 2007. 27:10597.

RO 132025 B1

17. Moldovan, M., A. Calin, V.M. Kumaraswamy, D. Braver, and M.V. Simon, Burst-Suppression Ratio on Electrocorticography Depends on Inter electrode Distance. *J. Clin. Neurophysiol.*, 2016. 33:127. 1
3
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. 5
19. Rampil, I.J., R.B. Weiskopf, J.G. Brown, E.I. Eger, B.H. Johnson, M.A. Holmes, and J.H. Donegan, 1653 and isoflurane produce similar dose-related changes in the electroencephalogram of pigs. *Anesthesiology*, 1988. 69:298. 7
9
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. 11
21. Nita, D.A., M. Moldovan, R. Sharma, S. Avramescu, H. Otsubo, and CD. Hahn, Burst-suppression is reactive to photic stimulation in comatose children with acquired brain injury. *Clin. Neurophysiol.*, 2016. 127:2921. 13
15
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. 17
19
23. Herzog, M.H., T. Kammer, and F. Schamovvski, Time Slices: What Is the Duration of a Percept? *PLoS Biol*, 2016.14:e1002433. 21
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. 23
25
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. 27
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 MHz intermittent photic stimulation. *Clin. Neurophysiol.*, 2010. 121:318. 29
31
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. 33
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. 35
37
39
41
29. Moldovan, M., K.H. Lange, N.J. Aachmann-Ajndersen, T.W. Kjaer, N.V. Oisen, and C. Krarup, Transient impairment of the axolemma following regional anaesthesia by lidocaine in humans. *J. Physiol.*, 2014. 592:2735. 43
30. Krarup, C. and M. Moldovan, Nerve conduction and excitability studies in peripheral nerve disorders. *Curr. Opin. Neurol.*, 2009. 22:460. 45
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. 47
49

RO 132025 B1

- 1 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
3 decomposition. *J. Neurosci. Methods*, 2015.253:193.
- 5 33. Lehmann, D., H. Ozaki, and I. Pal, EEG alpha map series: brain micro-states by
space-oriented adaptive segmentation. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1987.
67:271.
- 7 34. Khanna, A., A. Pascual-Leone, CM. Michel, and F. Farzan, Microstates in resting-
state EEG: current status and future directions. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2015. 49:105.
- 9 35. Skrandies, W., Global field power and topographic similarity. *Brain Topogr.*,
1990.3:137.
- 11 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
13 microstates and developmental stages. *Neuroimage*, 2002. 16:41.
- 15 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.
- 17 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.

RO 132025 B1

Revendicări

	1
1. Metodă de evaluare și cuantificare a reactivității EEG implicit, DER, bazată pe aplicarea unor procedee cunoscute de achiziționare de semnal electroencefalografic și de aplicare de stimuli, caracterizată prin aceea că , utilizează următoarea succesiune de etape:	3
a. se împarte o înregistrare DER a unui semnal electroencefalografic EEG cules prin metode clinice cunoscute în trei epoci de timp succesive, astfel încât prima epocă reprezintă activitatea EEG înainte de stimulare pentru stabilirea activității de bază, a doua epocă reprezintă activitatea EEG achiziționată concomitent cu aplicarea unui stimul intermitent de aceeași modalitate pe toată durata epocii de stimulare și a treia epocă reprezintă activitatea după stimulare pentru stabilirea persistenței efectului stimulării;	5
b. se utilizează un protocol pentru înregistrarea unei secvențe de înregistrări DER;	7
c. se descompune înregistrarea EEG în clase binare alternante, corespunzătoare unor stări succesive staționare ca topografie și frecvență și se partiționează stările într-un număr redus de clase binare, tipic 10;	9
d. se identifică o clasă binară reprezentativă pentru activitatea EEG implicit în urma unui proces ce presupune următorii pași:	11
I. se sub-divizează epocile, obținând astfel pentru fiecare înregistrare o secvență de 6 segmente consecutive, tipic de 30 de secunde fiecare, astfel: două înainte de stimulare (B1, B2), două în timpul stimulării (S1, S2) și două după stimulare (P1, P2);	13
II. se determină probabilitățile de apariție a fiecărei clase j ($1 \leq j \leq \text{nr. de clase}$), notate P_j (%) pe fiecare segment în parte;	15
III. se identifică DER drept clasa $i=j$ care are cea mai mare scădere de probabilitate absolută la începutul stimulării, definită matematic ca $P_{iB1} + P_{iB2} - P_{iS1}$	17
e. se determină un profil de reactivitate pentru fiecare înregistrare DER, unde pentru epoca S1 a clasei activității implicite i , profilul se calculează ca $(1 - P_{iS1}/(P_{iB1} - P_{iB2})/2) \times 100$ și prin extensie se calculează pentru toate cele 6 segmente și se obține un profil DER cu 6 valori;	19
f. se determină indicele reactivității EEG implicit pentru o înregistrare, ca $(P_{iS1} + P_{iS2} + P_{iP1} + P_{iP2})/4$, exprimat în procente, cu valori teoretice între 0 și 100%;	21
g. se determină, pentru un subiect, un profil de reactivitate DER față de un stimul prin medierea profilurilor mai multor înregistrări DER prelevate cu aceeași modalitate de stimulare;	23
h. se determină, pentru un subiect, un indice al reactivității EEG implicit, DERI, ca medie a indicilor DERI obținuți pentru fiecare înregistrare, ca la pasul anterior, g.	25
2. Metodă de evaluare și cuantificare a reactivității EEG implicit, conform revendicării 1, caracterizată prin aceea că , descompunerea în clase binare este bazată pe clasificarea componentelor spectrale, date în mod tipic de o spectrogramă Fourier, cu ajutorul unui algoritm de partiționare, tipic, dar nu limitat la k-means.	27
3. Metodă de evaluare și cuantificare a reactivității EEG implicit, conform revendicării 1, caracterizată prin aceea că , activitatea unei clase este definită sub forma unui semnal binar, astfel încât valoarea 1 reprezintă prezența activității și valoarea 0, absența activității.	29
	31
	33
	35
	37
	39
	41
	43

DER

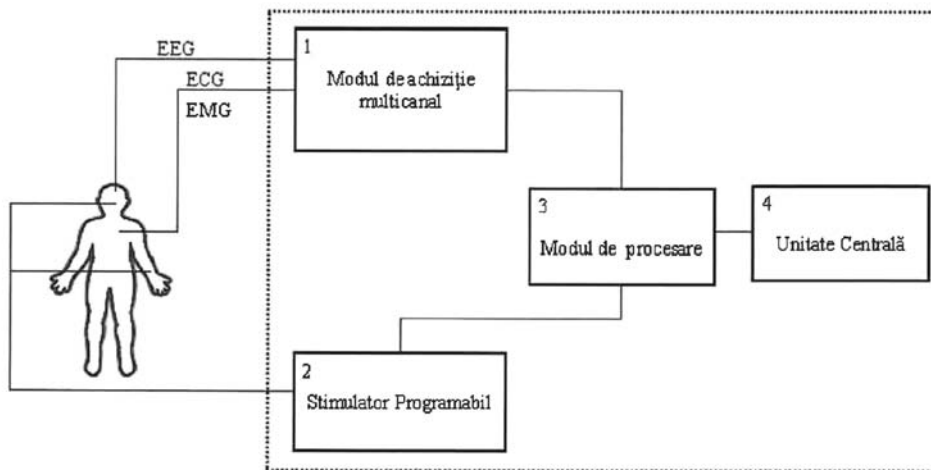


Fig. 1

DER

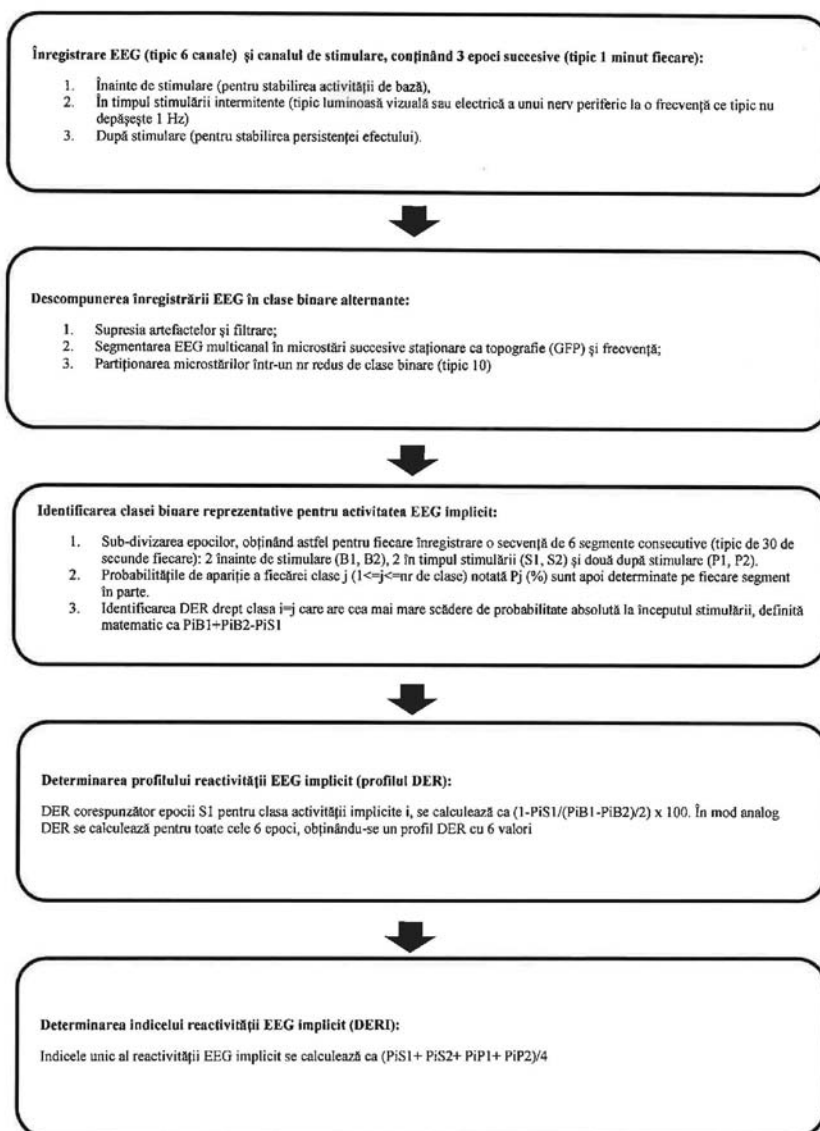


Fig. 2

DER

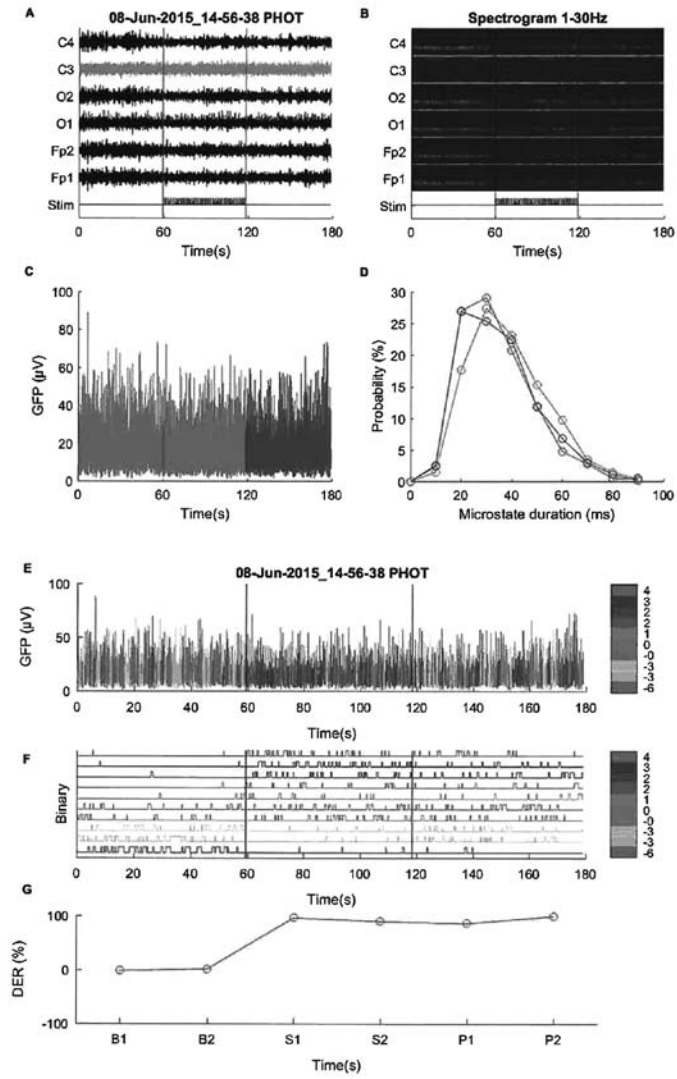


Fig. 3

DER

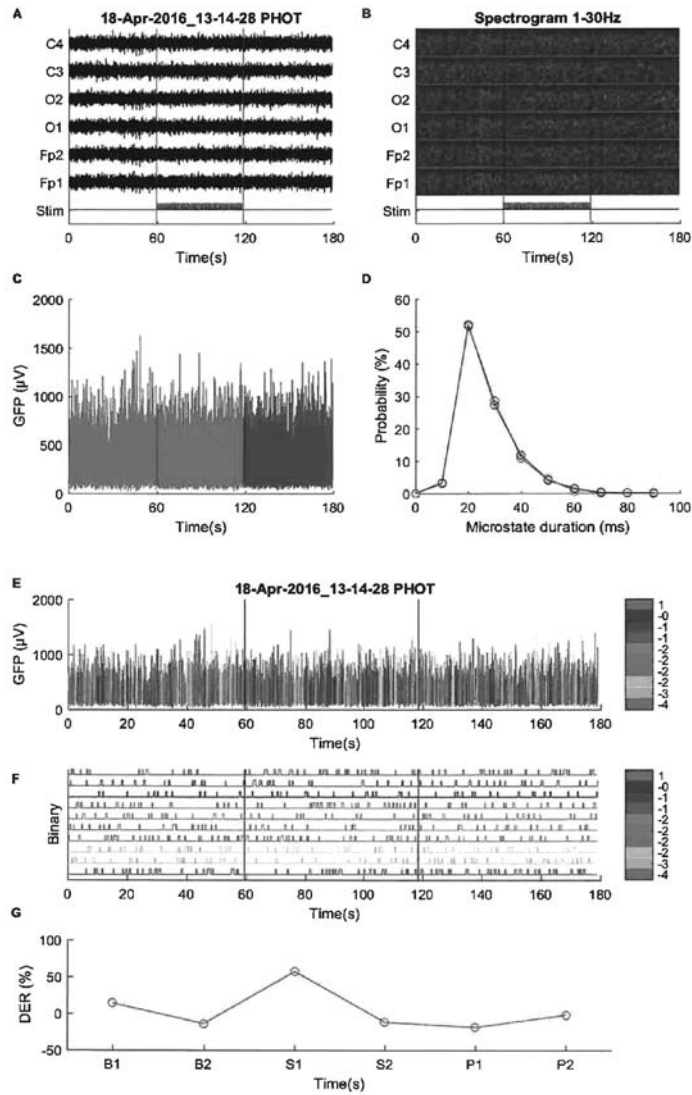


Fig. 4

DER

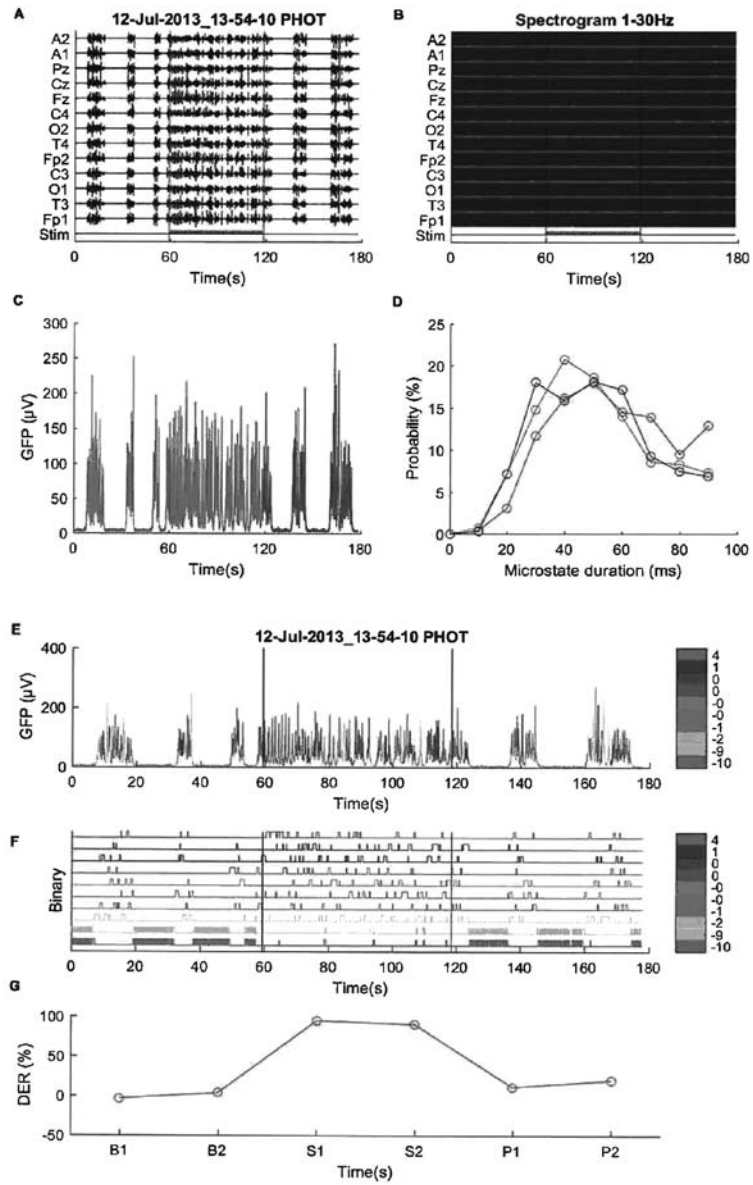


Fig. 5

DER

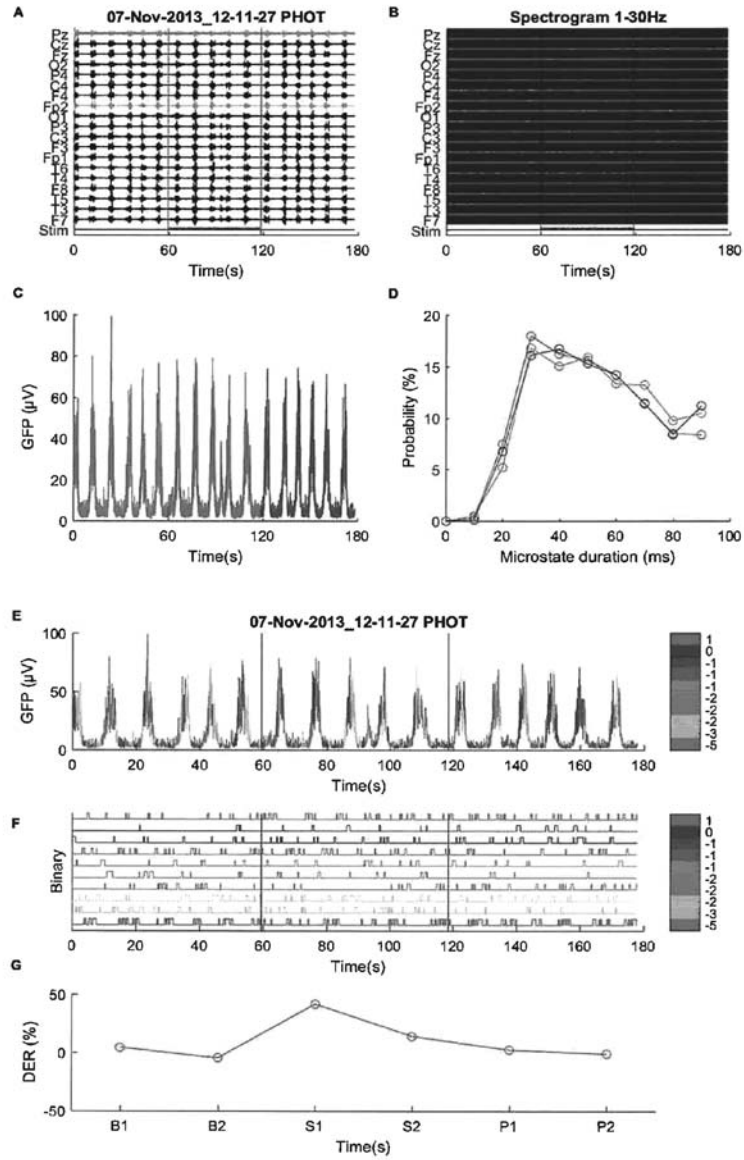


Fig. 6

DER

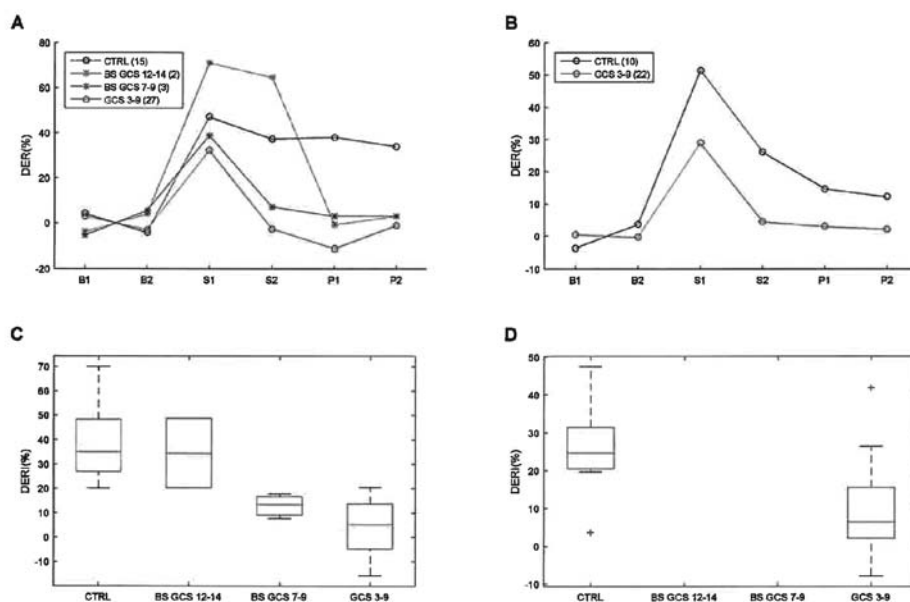


Fig. 7

