

En empirisk tilnærming for vurdering av bevissthetsnivå basert på teoretiske betraktninger

Thomas René Bremnes

MED-3950 Masteroppgave/Kull 2012
Tromsø: Profesjonsstudiet i medisin



Forord

Forskningen på nevrofysiologiske korrelater for bevissthet er blitt intensivert de siste tiårene på jakt etter objektive mål for vurdering av bevissthetsnivå hos pasienter, og flere potensielle markører er foreslått. Vi anvender i denne studien et av disse målene, ved å empirisk undersøke nevrofysiologiske korrelater for bevissthet hvor vi på forhånd vet bevissthetstilstanden. Formålet er å evaluere om vi for praktiske formål kan skille bevissthet fra bevisstløshet i friske frivillige forsøkspersoner basert på hjerneaktivitet.

Spørsmålet om hva bevissthet *er* har tradisjonelt sett vært gjenstand for teoretiske undersøkelser, men teknologiske nyvinninger har muliggjort en mer empirisk tilnærming til fenomenet. Vi definerer bevissthet her som det som forsvinner når vi faller inn i drømmeløs søvn, og det som kommer tilbake når vi våkner. Basert på menneskelig atferd har vi i det daglige få problemer med å skille bevissthet fra bevisstløshet, men i klinikken oppstår det situasjoner hvor vurderingen av bevissthetsnivå ikke er like enkel (f. eks pasienter som våkner opp under anestesi, eller ved bevissthetsforstyrrelser som Locked-in syndrom; en tilstand hvor pasienten er ved bevissthet, men der alle motoriske nervebaner er lammet, med unntak av noen få øyemusklere, på grunn av sykdom eller skade i hjernestammen). Utviklingen av metoder for objektiv vurdering av bevissthetsnivå er et viktig moralsk anliggende, og kan på sikt tenkes å bistå klinikere i vanskelige situasjoner hvor pasientens bevissthetstilstand er uklar.

Dette forskningsprosjektet er finansiert gjennom EUs Human Brain Project, og inngår som et av flere delprosjekter som min veileder ved UiO, Johan Frederik Storm, har fått midler til. Johan fortjener en stor takk; det var han som introduserte meg for nevrofysiologisk bevissthetsforskning, og han har kommet med viktige innspill gjennom hele prosjektet. Videre vil jeg takke min gode venn og daglige diskusjonspartner, stipendiat Bjørn Erik Juel, som har bidratt med gjennomføring av eksperimentene, analyse av data, og kommet med innspill til oppgaven. Til slutt vil jeg takke til min veileder ved UiT, Rune Otto Hennig, som satte meg på sporet av forskningsmiljøet i Oslo, og gjorde det mulig for meg å gjennomføre dette prosjektet.

Oslo, april 2017

Thomas René Bremnes

Innholdsfortegnelse

Forord	I
Innholdsfortegnelse	II
Sammendrag	III
Innledning	1
<i>Deltakere</i>	3
<i>TMS-EEG metode</i>	3
<i>Kildemodellering og analyse</i>	4
<i>Perturbational Complexity Index</i>	5
Resultater	7
<i>Hjernens evne til kompleksitet: integrasjon og differensiering</i>	7
<i>PCI skiller mellom bevisste og ubevisste på individnivå</i>	8
Diskusjon	9
Konklusjon	11
Referanser	12
Veiledningskontrakt	15
GRADE	17

Sammendrag

I klinisk praksis det en stor utfordring at man mangler metoder for å vurdere bevissthetsnivå på en objektiv måte. I dag baseres den kliniske vurderingen av bevissthetsnivå på pasientens evne til, på en eller annen måte, å demonstrere sin egen subjektive opplevelse. Dette kan være villedende ettersom erfaring viser oss at ikke-responderende pasienter ikke er ensbetydende med ubevisste pasienter. Utvikling og validering av objektive mål for vurdering av bevissthetsnivå er derfor av stor praktisk betydning. Teoretiske studier tyder på at bevissthet avhenger av hjernens evne til å støtte komplekse nevrofysiologiske aktivitetsmønstre som spres gjennom et samspill (integrasjon) mellom kortikale områder og er differensiert i tid og rom (informasjon). Her bruker vi en teori-drevet empirisk indeks for vurdering av bevissthetsnivå, kalt Perturbational Complexity Index (PCI), som nylig er blitt utviklet. Elektroencefalografi (EEG) registreres samtidig som en liten del av hjernebarken stimuleres (perturberes) med korte pulser av transkraniell magnetisk stimulering (TMS) under kontrollerte bevissthetstilstander. PCI beregnes ved å komprimere de TMS-fremkalte elektrokortikale responsene i hjernen for å beregne den algoritmiske kompleksiteten av det kortikale aktivitetsmønstret (integrert informasjon). Vi målte PCI under våkenhet eller søvn hos 8 friske personer, og fant at PCI var høy (dvs. at kompleksiteten av EEG-responsene var høy) hos de våkne, og lav hos de sovende personene. Dette støtter den teoretiske konklusjonen at hjernens evne til kompleks elektrofysiologisk informasjonsflyt er av avgjørende betydning for bevissthet, og at PCI i fremtiden kan forventes å kunne anvendes for å vurdere bevissthetsnivået til pasienter i klinikken.

Nøkkelord: Bevissthet, EEG, TMS, PCI, Kompleksitet, Informasjon, Integrasjon

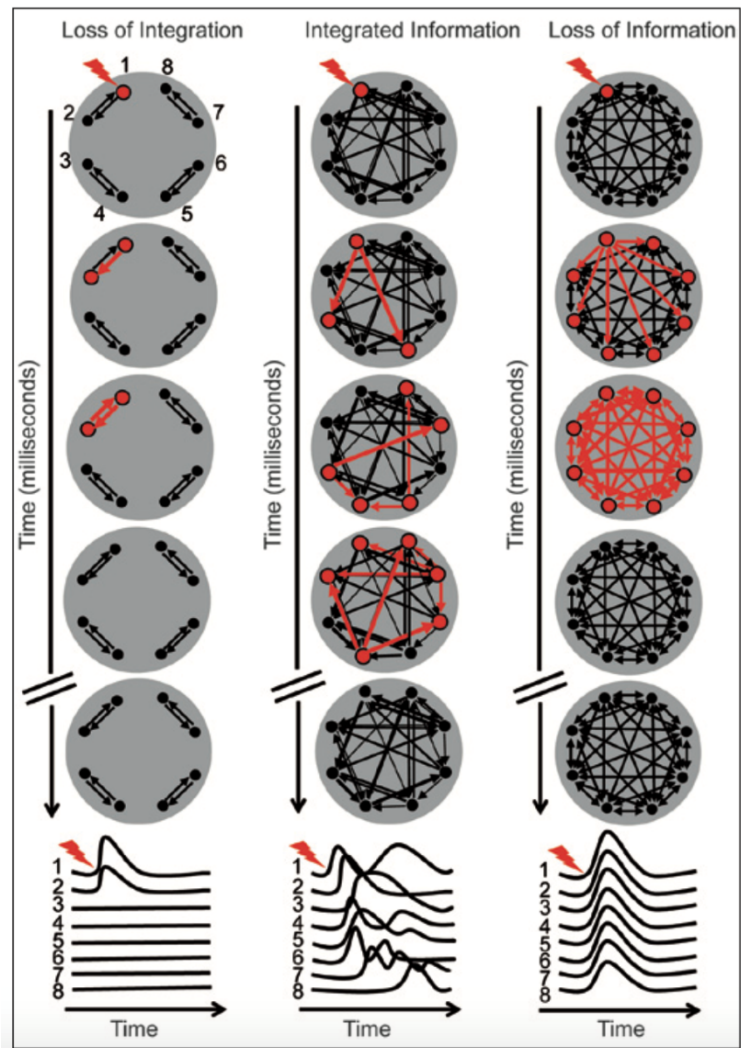
Innledning

Å skille bevissthet fra bevisstløshet oppleves som en lett oppgave i det daglige. Likevel oppstår det situasjoner hvor intuisjonen svikter oss. Ikke-responderende pasienter er ikke nødvendigvis ensbetydende med bevisstløse pasienter (1). En klinisk utfordring i behandlingen av pasienter med bevissthetsforstyrrelser er mangelen på objektive metoder for vurdering av bevissthetsnivå. I dag er den kliniske bedømmingen av bevissthetsnivå basert på pasientens evne til å vise på en eller annen måte at hun/han opplever noe. Det er for eksempel estimert at 26,000 pasienter som gjennomgår generell anestesi har utilsiktede og uoppdagede oppvåkninger under operasjoner per år i USA alene (2). For å unngå dette trenger vi metoder som objektivt kvantifiserer bevissthetsnivå hos pasienten for å hjelpe klinikerne i de vanskeligste situasjonene. I de siste tiårene er jakten på slike objektive mål blitt intensivert ved å undersøke korrelater av hjerneaktivitet hos friske frivillige og pasienter som viser at de er ved bevissthet. Flere potensielle markører for bevissthet som skiller rapportert bevissthet fra bevisstløshet basert på elektrofysiologisk hjerneaktivitet er oppdaget (3-7). En nylig utviklet teori, den såkalte Integrated Information Theory (IIT), sier at bevissthet avhenger av sameksistensen av integrasjon og informasjon i et system (for eksempel hjernen), det vil si (hjerne-)prosessenes kompleksitet (8-10). I et nevrofysiologisk system som hjernen, er bevissthet (ifølge IIT) avhengig av nevralt elementers evne til å inngå i komplekse aktivitetsmønstre, som på samme tid er distribuert innenfor et system av interagerende kortikale områder (integrasjon) og differensiert i tid og rom (informasjon; figur 1).

Mye tyder på at menneskets bevissthet beror hovedsakelig på det thalamokortikale systemet. I følge IIT er det særlig 2 egenskaper som er viktige: (1) informasjon – systemet innehar et stort repertoar av mulige tilstander på en slik måte at når det går inn i en bestemt tilstand gjennom kausale nevralt interaksjoner, utelukker det et stort antall alternative tilstander og genererer dermed en stor mengde informasjon for systemet selv; og (2) integrasjon – systemet kan ikke brytes ned til en samling av kausalt uavhengige delsystemer, slik at den bestemte tilstanden systemet inntar, er å anse som en helhet ("i.e., integrated information, above and beyond the information generated independently by its parts" (11)).

IIT sier at bevissthet er identisk med integrert informasjon og derfor i prinsippet lar seg kvantifisere. Selv om integrert informasjon bare kan beregnes for små simulerte systemer

(pga. begrenset datakraft i våre maskiner), og slett ikke kan beregnes i systemer på størrelse med hjernens kompleksitet, gjør IIT prediksjoner som kan testes empirisk. Det antas for eksempel at drømmeløs søvn er korrelert med tap av integrasjon, og/eller informasjon i det thalamokortikale nettverket. For eksempel (1) at systemet bryter sammen til flere uavhengige nevraltale moduler, eller (2) at det nevraltale nettverkets mulige tilstander blir mindre (10). En praktisk måte å måle tilstedeværelsen av integrasjon og differensiering i hjernens thalamokortikale nettverk er å undersøke aktiviteten i



Figur 1. Integrert informasjon i ulike systemer.

(venstre) Tap av integrasjon: en perturbasjon av det første elementet resulterer i en kort, lokal aktivering av elementene som er i relasjon til det perturberte elementet. (midten) Integrert informasjon: en perturbasjon av det første elementet resulterer i en langvarig, utbredt og kompleks respons som involverer flere elementer på ulike tider. (høyre) Tap av informasjon/differensiering: en perturbasjon av det første elementet resulterer i en utbredt aktivering som involverer alle elementene på samme tid, og som raskt flater ut. Fra Sarasso et al. 2014.

hjernebarken etter en kausal perturbasjon. Gjennom en slik tilnærming tester man årsakssammenhenger i det nevraltale nettverket heller enn tidsmessige korrelasjoner, og man undersøker i hvilken grad kortikale regioner kan interagere som helhet (integrasjon) for å fremkalle differensierte responser (informasjon).

Perturbational Complexity Index (PCI) er et empirisk mål som har vist seg å være lovende i forhold til å skille bevissthet fra bevisstløshet på individnivå (5, 12). Målet bygger på et teoretisk fundament om hva bevissthet er, og er utviklet for empirisk å teste teoretiske antagelser fra IIT (10). Metoden benytter en kombinasjon av navigert transkranieell magnetisk stimulering (TMS), og høy-tetthets elektroencefalografi (hd-EEG) for å måle hjernens

respons på den direkte stimuleringen i forskjellige kortikale områder, med god spatiotemporal oppløsning (13). PCI har gjentatte ganger blitt brukt til å skille bevissthet fra bevisstløshet hos friske frivillige på individnivå under kontrollerte forhold hvor man på forhånd vet bevissthetstilstanden (5, 12, 14). I tillegg er metoden interessant fordi den undersøker hjernens kausale dynamikk direkte uten å være avhengig av sensoriske nervebaner eller deltakerens aktive deltakelse.

I denne studien bruker vi dette empiriske målet på hjernekompleksitet, PCI, til å evaluere EEG responser induisert av TMS gjort på friske frivillige forsøkspersoner i to tilstander: våken og søvn. Basert på teoretiske betraktninger om bevissthet gjort fra IIT, og tidligere empiriske funn, antar vi at kompleksiteten til EEG responsene vil være høy når deltakeren er våken, og lav under søvn.

Materiale og metode

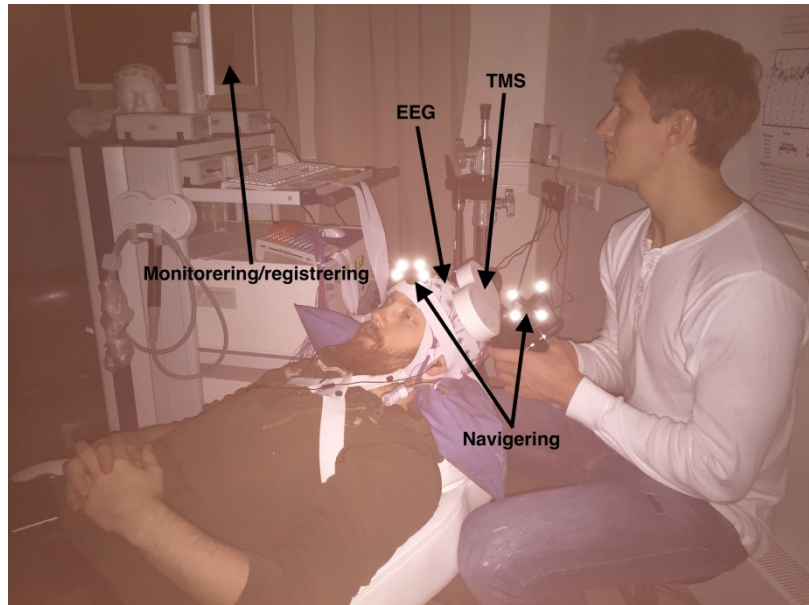
Deltakere

10 friske frivillige deltakere (6 menn og 4 kvinner, alder 19-31 år) ble rekruttert til studien. Alle deltakerne gav skriftlig informert samtykke til å delta i studien. Medisinsk anamnese ble gjort for hver deltaker for å ekskludere medisinske tilstander som var inkompatible med TMS-proseduren. Deltakerne ble valgt til to eksperimentelle grupper, med fem ($n = 5$) i hver gruppe. De fem første som meldte seg som forsøkspersoner til ble valgt til våkengruppen, og de fem siste til søvngruppen. Deltakerne i søvngruppen ble vurdert som sovende når de ikke responderte på spørsmål. Prosjektet er godkjent av regional etisk komite (2014/1952/REK sør-øst C).

TMS-EEG metode

Transkraniell magnetisk stimulering (TMS) ble kombinert med et MR-navigert navigasjonssystem og 60 kanals TMS-kompatibel elektroencefalografi (EEG) for å registrere hjernens umiddelbare respons på TMS-pulser, dvs. kontrollerte kortikale stimuleringer (perturbasjoner). TMS er en ikke-invasiv metode for å stimulere kortikale områder ved å indusere et kortvarig magnetisk felt ved hjelp av en spesialdesignet spole (coil) som holdes mot hodebunnen (figur 2). Den magnetiske pulsen passerer huden, hodeskallen og

cerebrospinalvæsken, og induserer en svak elektrisk strøm som depolariserer kortikale nevroner. Den TMS-fremkalte effekten på nevronene og det nevralt nettverket avhenger av det magnetiske feltets styrke, og coilens vinkel og geometri. TMS coilen holdes vinkelrett på den kortikale gyrus man ønsker å stimulere for å oppnå størst mulig effekt,



Figur 2. Bildet viser oppsettet for TMS-EEG eksperimentene.

og sanntids navigasjon basert på individuell strukturell MR bilder brukes for å optimalisere effekten og reproduserbarheten av TMS ut fra ønsket område og vinkel på coilen. Intensiteten på TMS pulsen ble justert til verdier over terskelverdien for en signifikant EEG respons, og var basert på den intensiteten som skulle til for å se ufrivillig muskelaktivitet i hånden ved stimulering av motorkorteks. TMS kan slik forandre aktiviteten i kortikale deler av hjernen selektivt med høy grad av sikkerhet, og med lite eller ingen ubehag for deltakerne, ved å bruke magnetiske felt med styrke tilsvarende for MR bildetaking (15). Reproduserbarheten til koordinatene som brukes under stimuleringen garanteres ved bruk av en programvare som er koblet til navigasjonssystemet, og som fortløpende indikerer avvik fra ønsket posisjon. TMS ble gjennomført ved hjelp av coil som ble drevet av en ekstern mobil stimulator (MAG & More PowerMAG 100 research stimulator med 8-talls Double coil PMD70). For hvert stimuleringspunkt (Brodmann område 06 og 07) ble det gjennomført 300 stimuli med tilfeldig interpulsintervall (mellom 1.7 og 2.3 sek). Øreplugger med støydemping ble brukt for å dekke over auditorisk respons som forårsakes av klikket coilen lager når magnetfeltet genereres. TMS prosedyren ble gjennomført i henhold til gjeldende retningslinjer for sikker stimulering (16, 17).

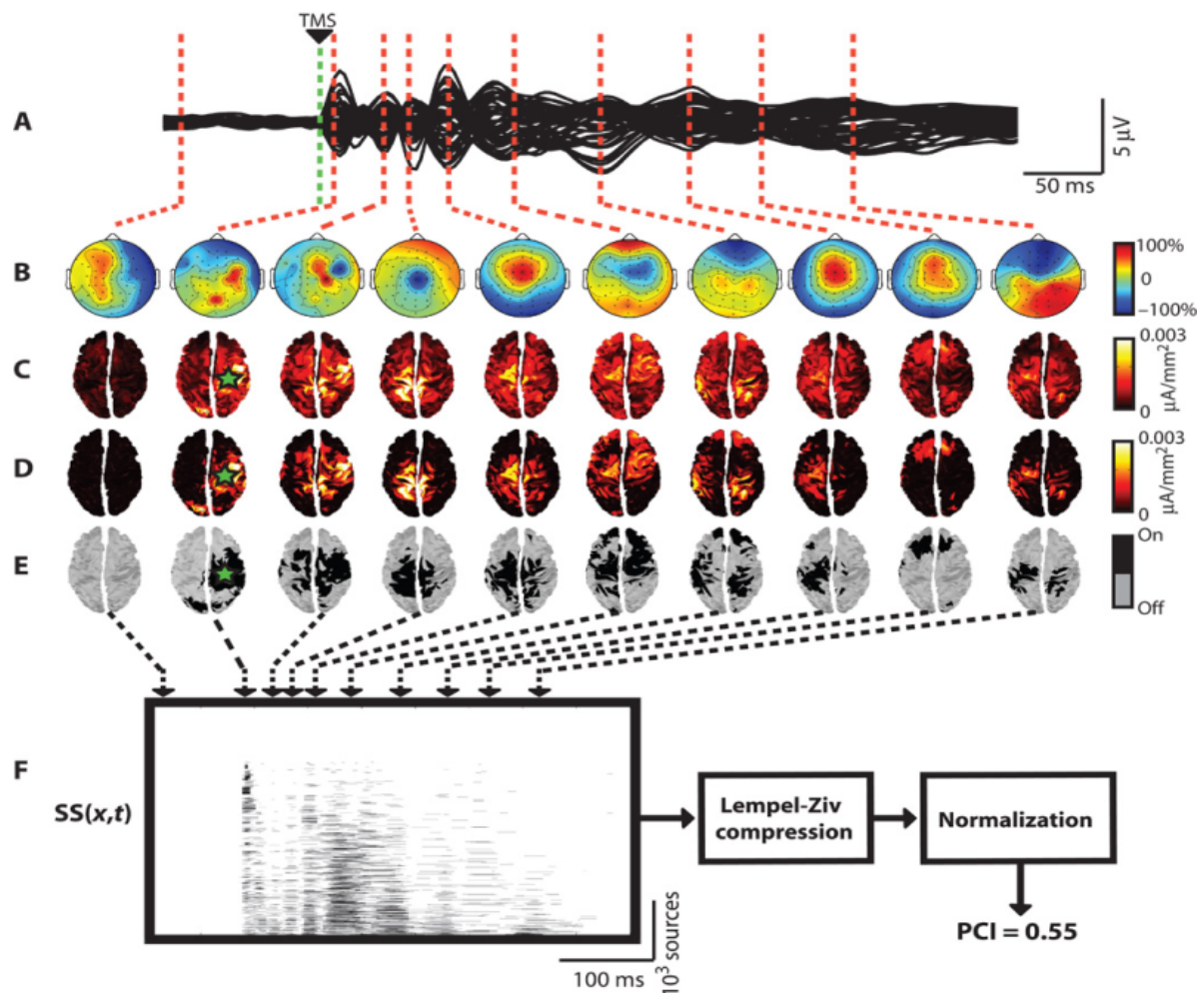
Kildemodellering og analyse

TMS-EEG-dataene ble gjennomgått og analysert med BESA Research 6.0 (BESA GmbH, 82166 Graefelfing, Germany) og Matlab 2014b (MATLAB 6.1, The MathWorks Inc., Natick,

MA, 2000). Perioder av dataene som inneholdt spontane øyeblikk, øyebevegelser og muskelartefakter ble fjernet før videre analyse. EEG kanaler med dårlig signal eller langvarige artefakter ble ekskludert, dataene filtrert (0,1 – 45 Hz) og referert til såkalt average reference (18). EEG-dataene for hver deltaker ble videre delt inn i epoker fra 100 ms før til 400 ms etter TMS stimuleringen, og downsamplet til 500 Hz. Det ble så gjort en gjennomsnittsberegning av aktiviteten på tvers av epokene for alle EEG kanalene som ga en «TMS evoked activity» (visualisert av ”butterfly plot” i figur 3). For å bestemme den signifikante TMS-fremkalte kortikale aktiveringen ble først de primære kortikale elektromagnetiske kildene til EEG-aktiviteten lokalisert ved å gjennomføre en kilde-modellering. Som i tidligere TMS-EEG analyser (18) ble hjernens volum modellert i henhold til 3-sfære BERG metoden (19, 20). Inversproblemet for EEG ble håndtert ved å bruke Weighted Minimum Norm (21), som ga et estimat for kildeaktiviteten i hjernen basert på EEG-signalene målt på hodebunnen. Etter kildemodelleringen ble den deterministiske responsen til hjernen estimert ved å applisere en ikke-parametrisk bootstrap-basert statistisk prosedyre på kildeaktiviteten. Slik ble signifikante kilder beregnet, noe som ga opphav til en spatiotemporal beskrivelse (matrise) av de signifikante kildene (SS): $SS(x,t) = 1$ for signifikante kilder (x) ved tiden (t); $SS(x,t) = 0$ ellers. SS-matrisene ble beregnet fra den umiddelbare kortikale responsen til stimuleringen (første 400 ms etter en puls). Kildene i matrisen $SS(x,t)$ er sortert fra bunn til topp basert på deres totale aktivitet i post-stimulus perioden. Informasjonsinnholdet i SS ble deretter beregnet ved å kalkulere Lempel-Ziv kompleksitetsmålet i kontekst av biomedisinsk signalanalyse. Dette målet approksimerer den mengden av ikke-reduserbar informasjon inneholdt i en *streng* ved å estimere det minimale ”vokabularet” som er nødvendig for å beskrive *strengen*. Strenger med høy Lempel-Ziv kompleksitet krever et stort antall forskjellige mønstre (”ord”) for å bli reproduisert, mens strenger med lav Lempel-Ziv kompleksitet kan ved å gjøre bruk av få mønstre komprimeres uten tap av informasjon. Med andre ord blir dette å forstå som hvor mye vi kan komprimere et ”innhold” uten å tape mening. Lempel-Ziv metoden blir blant annet brukt for å generere ZIP filer, hvor filer blir komprimert for å ta mindre plass uten at data går tapt.

Perturbational Complexity Index

Perturbational Complexity Index (PCI) defineres som den algoritmiske kompleksiteten til et systems deterministiske respons til en perturbasjon (5). Målet reflekterer den dynamiske kompleksiteten til hjernens nettverk og er inspirert av IIT. PCI kalkuleres fra TMS-EEG



Figur 3. Fra TMS-EEG til PCI.

De svarte linjene (A) viser gjennomsnittsberegningen av de TMS-fremkaltede potensialene (150 stimuleringer) som er registrert fra alle EEG kanalene ("butterfly plot" av 60 kanaler) i en representativ deltaker under et våkeneksperiment. Den fargetedde hodebunnen (B) viser de umiddelbare spenningsfordelingene ved utvalgte tider [automatisk skalert mellom maksimum (+100%) og minimum (-100%) umiddelbar spenning]. Den samsvarende distribusjonen av kortikale spenninger (C) er beregnet ved hjelp av en Weighted Minimum Norm løsning som er applisert på en 3-sfære BERG modell. Signifikante TMS-fremkaltede kortikale spenninger (D) er estimert ved å anvende en ikke-parametrisk bootstrap-basert statistisk metode på kildnivå. En binær spatiotemporal fordeling av signifikante kilder (E) blir ekstrahert: $SS(x,t) = 1$ for signifikante kilder (x) ved tiden (t); $SS(x,t) = 0$ ellers. Kildene i matrisen $SS(x,t)$ er sortert fra bunn til topp på grunnlag av deres totale aktivitet i perioden etter TMS stimuleringen.

Informasjonsinnholdet i SS (F) er beregnet ved å kalkulere Lempel-Ziv kompleksitetsmålet. For en mer utfyllende matematisk redegjørelse for dette målet, se Casali et al. 2013. PCI er definert som informasjonsinnholdet til SS , normalisert av den korresponderende kildens entropi. Den grønne stjernen viser sted for TMS-stimulering. Fra Casali et al. 2013.

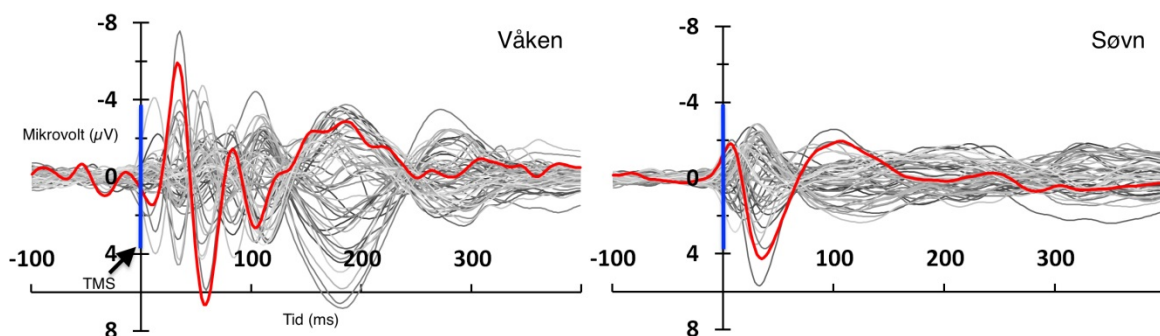
gjennom flere steg som beskrevet ovenfor (se også figur 3). På denne måten fanger PCI opp kompleksiteten til et mønster av nevralt aktivitet som er forårsaket av en direkte perturbasjon, samtidig som prosessen er reproducerbar. PCI er definert som Lempel-Ziv kompleksiteten til den typiske kildeaktiviteten som genereres av en TMS-puls. Kompleksitetsmålet avhenger av perturbasjonens karakter og systemets respons på perturbasjonen. PCI er forventet å være lav hvis det er en redusert interaksjon mellom kortikale områder fordi matrisen som er basert på den nevralt aktiviteten vil være romlig begrenset. Målet er også forventet å være lavt hvis

mange kortikale områder responderer på TMS perturbasjonen på en stereotypisk måte fordi matrisen basert på nevralt aktivering vil være stor, men overflødig og kan effektivt komprimeres. PCI reflekterer derfor tilstedeværelsen av integrasjon og differensiering (mellom kortikale områder) i et nevralt nettverk.

Resultater

Hjernens evne til kompleksitet: integrasjon og differensiering

Ti forsøksdeltakere ble rekruttert til studien, men på grunn av dårlig EEG-data ble to deltakere ekskludert i henhold til eksklusjonskriteriene nevnt i metod delen. Vi kalkulerte PCI basert på 16 (N) = 16 TMS-EEG målinger hos 8 (n) = 8 deltakere i to bevissthetstilstander (våken; (n) = 5, (N) = 11, søvn; (n) = 3, (N) = 5) gjennom flere steg (figur 3). Basert på hjernens tidlige respons (første 400 ms) på TMS stimuleringen, registrert med EEG, ble en matrise av signifikant kildeaktivitet [SS(x,t)] som beskriver det spatiotemporale mønstre av kortikale aktiveringer beregnet. Matrisen komprimeres ved hjelp av et algoritmisk kompleksitetsmål, Lempel-Ziv, for å kalkulere informasjonsinnholdet; PCI er definert som den normaliserte Lempel-Ziv kompleksiteten til det spatiotemporale mønstre av kortikal aktivering fremkalt av TMS stimuleringen (5).

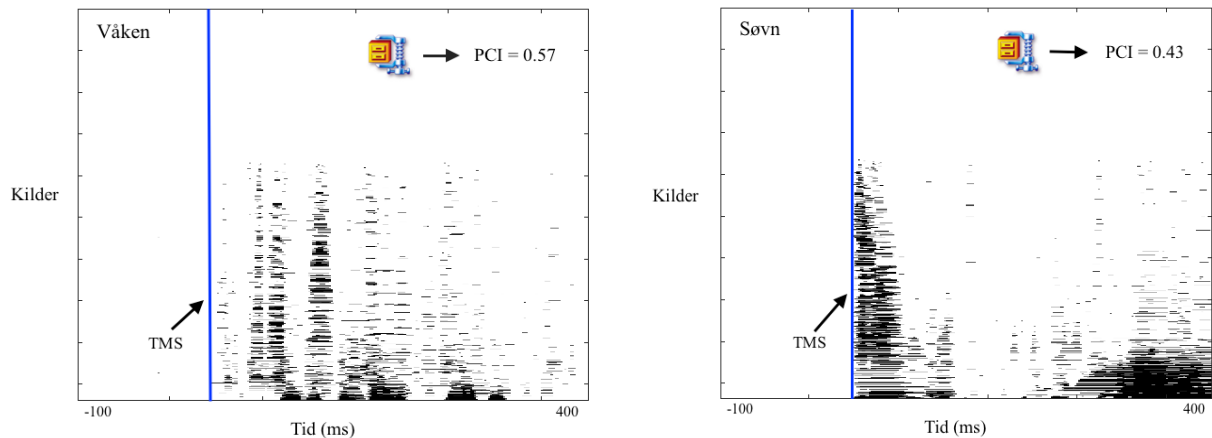


Figur 4. "Butterfly plot".

De grå linjene viser den gjennomsnittlige aktiviteten av TMS-fremkalt potensialer registrert fra alle EEG-kanalene ("butterfly plot") hos to representative deltakere fra begge bevissthetstilstandene, henholdsvis våken og søvn. Rød linje: aktiviteten i en valgt kanal. Blå linje: tidspunkt for stimulering.

Den gjennomsnittlige aktiviteten av TMS-fremkalt potensialer registrert fra alle EEG-kanalene ga to typer responser (figur 4). Hos våkne deltakere fremkalt TMS stimuleringen en kompleks respons som varte omtrent 300 ms. Responsen resulterte i en spatiotemporal matrise (figur 5), basert på signifikant kortikal aktivering som var distribuert mellom kortikale

områder, og som var aktive på forskjellige tidspunkter over tid. De TMS-fremkalte signifikante responsene under søvn var typisk lokale, kortvarige, ikke-komplekse responser,



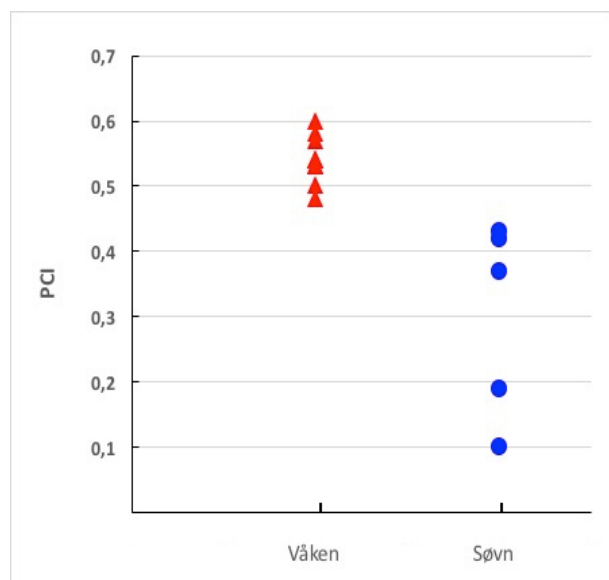
Figur 5. Matriser av signifikante kilder.

Binariserte spatiotemporale matriser av signifikante kilder [SS(x,t)] for to representatitve deltakere (samme som for figur 4); våken og søvn, med tilhørende PCI-verdi. Kildene er sortert fra bunn til topp basert på det totale antall signifikante aktiveringen etter TMS stimuleringen (svart merke: aktiv kilde på det gitte tidspunkt; ellers hvit). Den blå linjen viser tidspunkt for TMS stimuleringen.

og døde ut etter omtrent 100 ms. Dette resulterte i en lite kompleks spatiotemporal matrise sammenlignet med matrisen fra våkne deltakere.

PCI skiller mellom bevisste og ubevisste på individnivå

Hos de våkne deltakerne varierte PCI innenfor et relativt lite område [0.47 og 0.60; gjennomsnitt \pm SD, 0.54 ± 0.03 ; antall eksperimenter (N) = 11] i 5 deltakere (n) = 5. Før analysene ble dårlige EEG kanaler (gjennomsnitt: 4.6; fra 3 til 7), og kontaminerte epoker fjernet. PCI-verdiene for deltakerne i den våkne gruppen ble kalkulert fra gjennomsnittlig 230 epoker (område: 148 og 265). Under søvn var PCI-verdiene lavere i forhold til de våkne deltakerne og varierte mellom 0.10 og 0.43 [gjennomsnitt \pm SD, 0.30 ± 0.15 ; antall eksperimenter (N) = 5] hos 3 deltakere (n) = 3. Dårlige EEG



Figur 6. Individuelle PCI-verdier.

Individuelle PCI-verdier for alle deltakerne (n) = 8 for begge bevissthetstilstandene (våken og søvn).

kanaler (gjennomsnitt: 3.6; område 0 til 6), og kontaminerte epoker fjernet. PCI-verdiene for deltakerne i søvngruppen ble kalkulert fra gjennomsnittlig 215 epoker (område: 132 og 274). Alle PCI-verdiene til søvndeltakerne var lavere enn den laveste PCI-verdien til deltakerne som var våkne, og resulterte i et absolutt skille mellom distribusjonen til gruppene (våken og søvn; figur 6). Ved sammenligning var PCI-verdiene i den våkne gruppen signifikant høyere enn hos deltakerne i søvngruppen ($p < 0.01$).

Diskusjon

I denne studien undersøkte vi EEG responser induert av stimulering av et sted i hjernebarken med TMS i både våken tilstand og søvn. Vi fant at kompleksiteten til EEG responsen var høy i våken tilstand, og lav under søvn. Kompleksiteten til den TMS-fremkalte nevralt aktiviteten ble kvantifisert ved å anvende PCI-metoden (5). PCI-verdier beregnet fra EEG-data registrert under søvn viser konsistent lavere verdier sammenlignet med data fra våkne forsøksdeltakere. PCI beregner den algoritmiske komprimerbarheten til den deterministiske kortikale aktiviteten fremkalt av TMS, og er høy hvis perturbasjonen (TMS) resulterer i at flere kortikale områder interagerer på en differensiert måte over relativt lang tid. Motsatt er PCI lav hvis den kortikale responsen til perturbasjonen resulterer i en redusert, og lite differensiert, interaksjon mellom kortikale områder, eller hvis perturbasjon resulterer i en stereotypisk respons slik at responsene lett lar seg komprimere. Den kortikale aktiveringen som vi målte hos våkne forsøksdeltakere viste et komplekst mønster med høy grad av integrasjon og differensiering. EEG responsene under søvn viste tap av integrasjon og differensiering. De lave PCI-verdiene under søvn skyldes at matrisen ($SS(x,t)$) basert på signifikante TMS-fremkalte kortikale aktiveringer er romlig begrenset, og dermed lett å komprimere. Resultatene er i overensstemmelse med publiserte resultater (5, 11, 13), og gir støtte til IIT, som hevder at bevissthet avhenger av hjernens evne til å støtte integrerte og differensierte prosesser (8, 10). Studien har likevel noen svakheter. Antall deltakere i studien er lavt. Det er derfor nødvendig med flere eksperimenter under ulike bevissthetstilstander for å avgjøre i hvor stor grad disse resultatene kan generaliseres.

For å undersøke de nevralt mekanismene korrelert med bevissthet perturberte vi det thalamokortikale systemet direkte istedenfor å gi sansestimuli eller å stimulere perifere nerver. Vi gjorde dette av flere grunner. For det første kan sanseorganer, perifere nerver og

pre-thalamiske baner være skadet eller blokkert hos hjerneskadde pasienter. For det andre er bevissthet antatt å avhenge av evnen til de ulike regionene i hjernen til å interagere med hverandre gjennom kortiko-kortikale og kortiko-thalamo-kortikale forbindelser, heller enn å avhenge av funksjonen til spesifikke sensoriske baner (8, 10). På bakgrunn av dette kan TMS være en passende perturbasjon ettersom den direkte aktiverer en stor andel divergerende kortikale aksoner. Videre er det viktig at de TMS-fremkalte elektrokortikale responsene registreres med en hensiktsmessig spatial og temporal oppløsning. Ganske sikkert skjer dette på en millisekund tidsskala, og det er derfor hensiktsmessig å vurdere hjernens umiddelbare (første 400 ms) respons til TMS ved å bruke EEG.

Tolkningen av de TMS-utløste EEG signalene kan forstyrres av flere eksterne støykilder, og det er viktig å ta høyde for disse under gjennomføringen av eksperimenter. TMS kan stimulere eller aktivere hodemuskler eller sensorisk afferente nervebaner som kan utløse, henholdsvis, muskel- og somatosensoriske potensialer i EEG-signalet. Muskelartefakter fremkommer som pigger i EEG-signalet, med spenninger varierende fra noen hundre til flere tusen μV (22), og er tidsrelatert til TMS-pulsen. Slike artefakter kan unngås ved enten (1) å stimulere hodebunnen over kortikale områder som er nær midtlinjen; (2) endre coilens orientering i forhold til hodebunnen; (3) redusere intensiteten på stimulatoren. Øyeblunk, øyebevegelser eller auditoriske fremkalte EEG-signaler forårsaket av "klikket" coilen lager når det magnetiske spenningsfeltet genereres, kan også forstyrre de originale kortikale responsene fremkalt av TMS-pulsen (23). Disse systematiske artefaktene forhindres effektivt ved å benytte støymaskering, og ved å justere stimuleringsintensiteten (18).

Flere empiriske metoder, basert på nevrofysiologisk aktivitet, for vurdering av bevissthetsnivå er foreslått. På den ene siden finnes de metoder som tar sikte på å kvantifisere informasjonen fra hjernesignaler, blant annet forskjellige mål på entropi (24). Her finner vi f.eks. den bispektrale indeks [BIS, Aspect Medical System (25)], som sporadisk brukes i klinikken for vurdering av bevissthetsnivå. På den andre siden finnes de metoder som undersøker den romlige utbredelsen eller synkroniseringen av den nevralt aktiviteten. Blant disse finner man effektive konnektivitetsmål (6), event-related potentials (ERP) (26), Granger kausalitet og koherens analyser av elektrofysiologiske data (27). Disse målene kan vise til en forskjell mellom bevisste (våkne) og ubevisste (søvn, anestesi, og hjerneskadde) på gruppenivå, men er ikke like pålitelige ved vurdering av bevissthetsnivå på individnivå. BIS er for eksempel vist å

varierte avhengig av anestesimiddel (28), og har problemer med å skille klart mellom bevisste og bevisstløse blant hjerneskadde pasienter (29).

For praktiske formål kan PCI brukes for å sammenligne ulike pasienters bevissthetstilstander innenfor målets referanseramme. PCI definerer slik en kvantitativ indeks hvor bevissthetsnivå (våken, søvn, anestesi, bevissthetsforstyrrelser) kan klassifiseres basert på bevissthetstilstandens nevrofysiologiske korrelat. En spesielt viktig egenskap til nevrofysiologiske markører for bevissthet er at de kan anvendes på pasienter hvor bevissthetstilstanden er ukjent, slik som ikke-responderende hjerneskadde, Locked-in syndrom, katatone psykiatriske pasienter, pasienter med langtkommet demens, og for pasienter i narkose under operasjoner (30). PCI ser ut til å oppfylle dette kravet, og kan på sikt potensielt benyttes som en nyttig indeks for vurdering av bevissthetsnivå uten å kreve pasientens deltakelse gjennom sensoriske, motoriske eller kognitive oppgaver. Dette er spesielt interessant ettersom bevissthetsnivå, basert på kompleksiteten til kortikale interaksjoner fremkalt av TMS, kan vurderes uavhengig av pasientens evne til å reagere på ytre stimuli.

Konklusjon

Målet med dette arbeidet var å undersøke TMS-induserte EEG-responser hos friske, frivillige forsøkspersoner hvor bevissthetstilstanden på forhånd var kjent (våken og søvn). Vi fant to distinkte TMS-fremkalte kortikale aktiveringsmønstre: en forholdsvis lokal og lite kompleks type respons under søvn, og en mer global, spatiotemporal kompleks type respons hos våkne. PCI-metoden ble benyttet for å beregne kompleksiteten til hjerneaktiviteten hos enkeltindividene i de forskjellige tilstandene, og PCI-verdiene ga et absolutt skille mellom gruppene. Disse funnene samsvarer med tidligere studier som har benyttet PCI-beregninger (5, 12). Videre støtter våre funn opp under teorien om at bevissthet er relatert til den dynamiske kompleksiteten i hjernens nettverk, definert som det nevralt nettverkets evne til funksjonell integrasjon og differensiering (8). PCI kan på sikt få praktisk betydning i vurderingen av bevissthetsnivå under narkose, og for pasienter med bevissthetsforstyrrelser, som kan være bevisste selv om de ikke kan respondere eller kommunisere.

Referanser

1. Sanders RD, Tononi G, Laureys S, Sleigh JW. Unresponsiveness not equal unconsciousness. *Anesthesiology*. 2012;116(4):946-59.
2. Sebel PS, Bowdle TA, Ghoneim MM, Rampil IJ, Padilla RE, Gan TJ, et al. The incidence of awareness during anesthesia: a multicenter United States study. *Anesth Analg*. 2004;99(3):833-9, table of contents.
3. Koch C, Massimini M, Boly M, Tononi G. Neural correlates of consciousness: progress and problems. *Nat Rev Neurosci*. 2016;17(5):307-21.
4. Maksimow A, Silfverhuth M, Langsjo J, Kaskinoro K, Georgiadis S, Jaaskelainen S, et al. Directional connectivity between frontal and posterior brain regions is altered with increasing concentrations of propofol. *PLoS One*. 2014;9(11):e113616.
5. Casali AG, Gosseries O, Rosanova M, Boly M, Sarasso S, Casali KR, et al. A theoretically based index of consciousness independent of sensory processing and behavior. *Sci Transl Med*. 2013;5(198):198ra05.
6. Boly M. Measuring the fading consciousness in the human brain. *Curr Opin Neurol*. 2011;24(4):394-400.
7. Barrett AB, Seth AK. Practical measures of integrated information for time-series data. *PLoS Comput Biol*. 2011;7(1):e1001052.
8. Tononi G, Koch C. The neural correlates of consciousness: an update. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1124:239-61.
9. Seth AK, Izhikevich E, Reeke GN, Edelman GM. Theories and measures of consciousness: an extended framework. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(28):10799-804.
10. Tononi G. An information integration theory of consciousness. *BMC Neurosci*. 2004;5:42.
11. Sarasso S, Rosanova M, Casali AG, Casarotto S, Fecchio M, Boly M, et al. Quantifying cortical EEG responses to TMS in (un)consciousness. *Clin EEG Neurosci*. 2014;45(1):40-9.
12. Sarasso S, Boly M, Napolitani M, Gosseries O, Charland-Verville V, Casarotto S, et al. Consciousness and Complexity during Unresponsiveness Induced by Propofol, Xenon, and Ketamine. *Curr Biol*. 2015;25(23):3099-105.
13. Massimini M, Boly M, Casali A, Rosanova M, Tononi G. A perturbational approach for evaluating the brain's capacity for consciousness. *Prog Brain Res*. 2009;177:201-14.

14. Casarotto S, Comanducci A, Rosanova M, Sarasso S, Fecchio M, Napolitani M, et al. Stratification of unresponsive patients by an independently validated index of brain complexity. *Ann Neurol.* 2016;80(5):718-29.
15. Siebner HR, Bergmann TO, Bestmann S, Massimini M, Johansen-Berg H, Mochizuki H, et al. Consensus paper: combining transcranial stimulation with neuroimaging. *Brain stimulation.* 2009;2(2):58-80.
16. Wassermann EM, Grafman J, Berry C, Hollnagel C, Wild K, Clark K, et al. Use and safety of a new repetitive transcranial magnetic stimulator. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1996;101(5):412-7.
17. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol.* 2009;120(12):2008-39.
18. Casali AG, Casarotto S, Rosanova M, Mariotti M, Massimini M. General indices to characterize the electrical response of the cerebral cortex to TMS. *Neuroimage.* 2010;49(2):1459-68.
19. Berg P, Scherg M. A fast method for forward computation of multiple-shell spherical head models. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1994;90(1):58-64.
20. Zhang Z. A fast method to compute surface potentials generated by dipoles within multilayer anisotropic spheres. *Phys Med Biol.* 1995;40(3):335-49.
21. Phillips C, Mattout J, Rugg MD, Maquet P, Friston KJ. An empirical Bayesian solution to the source reconstruction problem in EEG. *Neuroimage.* 2005;24(4):997-1011.
22. Merletti R, Fiorito A, Lo Conte LR, Cisari C. Repeatability of electrically evoked EMG signals in the human vastus medialis muscle. *Muscle Nerve.* 1998;21(2):184-93.
23. Nikouline V, Ruohonen J, Ilmoniemi RJ. The role of the coil click in TMS assessed with simultaneous EEG. *Clin Neurophysiol.* 1999;110(8):1325-8.
24. Pincus SM. Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991;88(6):2297-301.
25. Sigl JC, Chamoun NG. An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. *J Clin Monit.* 1994;10(6):392-404.
26. Plourde G, Boylan JF. The long-latency auditory evoked potential as a measure of the level of consciousness during sufentanil anesthesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1991;5(6):577-83.
27. Engel AK, Singer W. Temporal binding and the neural correlates of sensory awareness. *Trends in cognitive sciences.* 2001;5(1):16-25.
28. Kaskinoro K, Maksimow A, Langsjo J, Aantaa R, Jaaskelainen S, Kaisti K, et al. Wide inter-individual variability of bispectral index and spectral entropy at loss of

consciousness during increasing concentrations of dexmedetomidine, propofol, and sevoflurane. *Br J Anaesth.* 2011;107(4):573-80.

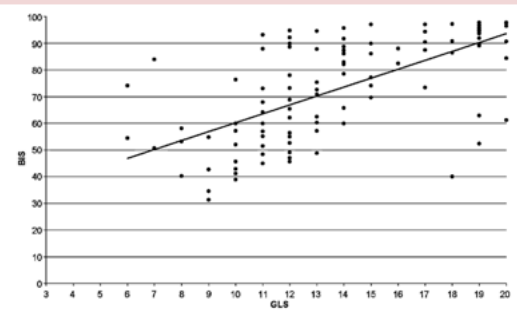
29. Schnakers C, Majerus S, Laureys S. Bispectral analysis of electroencephalogram signals during recovery from coma: preliminary findings. *Neuropsychol Rehabil.* 2005;15(3-4):381-8.
30. Alkire MT, Hudetz AG, Tononi G. Consciousness and anesthesia. *Science.* 2008;322(5903):876-80.

GRADE

Referanse:		GRADE	
Sarasso S, Boly M, Napolitani M, Gosseries O, Charland-Verville V, Casarotto S, et al. Consciousness and Complexity during Unresponsiveness Induced by Propofol, Xenon, and Ketamine. <i>Curr Biol.</i> 2015;25(23):3099-105.		Dokumentasjonsnivå	IIa
		Anbefaling	Moderate
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
To assess consciousness during anesthesia with propofol, xenon, and ketamine, independent of behavioral responsiveness using TMS-EEG.	Eighteen healthy participants (8 males, age 18–28 years) were enrolled in this case-control study. After inclusion in the experimental protocol, participants were randomly assigned to one of the three experiments (N=6 for propofol, xenon and ketamine, respectively).	Transcranial magnetic stimulation (TMS)-evoked electroencephalographic (EEG) potentials (TEPs) recorded during responsive wakefulness (Ramsay score 2) before drug administration were low-amplitude, fast-frequency recurrent scalp waves. After drug administration and behavioral unresponsiveness (Ramsay score 6), we observed distinct, drug-specific TEP patterns that were consistent across participants. During propofol-induced unresponsiveness, we recorded low-amplitude, low-frequency positive-negative TEPs. Xenon-induced unresponsiveness was associated with large-amplitude but stereotyped positive-negative TEPs. Finally, during ketamine-induced unresponsiveness, TEPs were characterized by fast-frequency components closely resembling those evoked during wakefulness.	EEG responses to TMS during wakefulness and during behavioral unresponsiveness induced by propofol, xenon, and ketamine was evaluated. They found that the complexity of EEG responses was high during wakefulness, low when subjects reported no conscious experiences upon emergence from anesthesia (propofol and xenon), and high when they reported intense dreams (ketamine).
Konklusjon	TMS-EEG sessions (up to 250 stimuli, with a 2000-2300ms randomly jittered period) was collected before drug administration (Ramsey Scale 2) and during anesthesia (Ramsey Scale 6). Based on the EEG activity to TMS-evoked cortical currents, the Perturbational Complexity Index (PCI), an empirical measure of brain complexity, was calculated for each participant. Comparisons between conditions: Wilcoxon signed-rank test. Differences across experiments: ANOVA.	No difference was observed for wakefulness PCI values across experiments. Pairwise comparisons highlighted a decrease in complexity of the TMS/EEG response for both propofol-induced (mean: 0.24, range: 0.20 to 0.30) and xenon-induced (mean: 0.17, range: 0.08 to 0.24) unresponsiveness condition as compared to wakefulness (propofol experiment mean: 0.50, range: 0.42 to 0.59; xenon experiment mean: 0.47, range: 0.44 to 0.53; $p < 0.05$, Bonferroni corrected). On the other hand, ketamine-induced unresponsiveness was characterized by high PCI values (mean: 0.44, range: 0.35 to 0.55), comparable to those obtained during wakefulness (ketamine experiment mean: 0.48, range: 0.41 to 0.58; $p > 0.05$). Participants anesthetized with propofol or xenon did not report any conscious experiences when questioned upon emergence. In contrast, all the participants of the ketamine experiment reported having experienced full-fledged dreams during the unresponsiveness phase.	Assessing consciousness through retrospective reports requires a note of caution because subjects may forget their dreams or may confabulate upon awakening. However, the systematic collection of retrospective reports remains the only available procedure to behaviorally assess consciousness above and beyond responsiveness. Number of participants = 15. This is low. Need more experiment to test the generalizability. Only young participants were enrolled. A chance of systematical bias, but this is quite good controlled for. Participants was their own control. A very systematic method which can easily be reproduced by other research groups.
Land			
Belgium			
År data innsamling			

Referanse:		GRADE	
Casali AG, Gosseries O, Rosanova M, Boly M, Sarasso S, Casali KR, et al. A theoretically based index of consciousness independent of sensory processing and behavior. Sci Transl Med. 2013;5(198):198ra05.		Dokumentasjonsnivå	IIa
		Anbefaling	Moderate
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
To test an empirical measure of brain complexity, the perturbational complexity index (PCI), on a large data set of TMS-evoked potentials recorded from healthy subjects during wakefulness, dreaming, nonrapid eye movement (NREM) sleep, different anesthetic agents, as well as brain-injured patients.	<p>This is a hypothesis-generating study where a measure of complexity (PCI) based on 208 TMS/EEG measurements (N = 208) in 52 subjects (n = 52) was tested. First, a within-subject, open-label design to test for differences in PCI derived from TMS-EEG responses in healthy volunteers during wakefulness, dreaming, nonrapid eye movement (NREM) sleep, different anesthetic agents.</p> <p>Changes in PCI between the conscious (wakefulness) and the unconscious (sleep- and anesthesia-mediated loss of consciousness) conditions was measured, thus creating two reference data distributions obtained under systematically controlled conditions, in which the level of consciousness was known (n = 32; N = 152).</p>	<p>During wakefulness, PCI varied within a relatively narrow range [between 0.44 and 0.67; mean ± SD, 0.55 ± 0.05; number of measurements (N) = 110]. PCI in the same group of subjects during NREM sleep or anesthesia with various drugs (n = 24) was reduced to values between 0.12 and 0.31 [mean ± SD, 0.23 ± 0.04; N = 42], resulting in a clear-cut distinction between the distributions of the conscious and unconscious groups ($P = 10^{-21}$, $F_{1,31} = 561$).</p> <p>When all conditions were considered and main effects were compared, PCI values in wakefulness were significantly higher than those in NREM sleep, after administration of midazolam deep sedation, and during general anesthesia with propofol or xenon. No significant differences were found among PCI values for subjects who experienced loss of consciousness.</p> <p>In six patients with a stable clinical diagnosis of vegetative state (VS), who were aroused but unaware, the PCI ranged from 0.19 to 0.31 (mean ± SD, 0.24 ± 0.04; N = 15). In patients who were diagnosed with locked-in syndrome (LIS), the PCI was as high as in healthy awake subjects (range, 0.51 to 0.62; mean ± SD, 0.57 ± 0.05; N = 4). PCI values in MCS patients ranged from 0.32 to 0.49 (mean ± SD, 0.39 ± 0.05; N = 15). PCI values, in EMCS patients, were invariably above the sleep/anesthesia-loss of consciousness distribution, with PCI ranging from 0.37 to 0.52 (mean ± SD, 0.43 ± 0.05; N = 14).</p>	<p>Empirically, PCI provides a data-driven metric that can discriminate level of consciousness in single subjects under different conditions: wakefulness; dreaming; the LIS; the MCS; the EMCS; intermediate levels of sedation; NREM sleep; midazolam-, xenon-, and propofol-induced loss of consciousness; and the vegetative/unresponsive wakefulness state.</p> <p>Although the study suggests that a high PCI value in a subject who is otherwise totally unable to interact with the external environment indicates that she or he is conscious, this conclusion is subject to limitations and needs further examinations. However, the method used is very systematical and can easily be reproduced by other research groups.</p> <p>The number of participants (n = 52) is not very high and more experiments are needed to generalize these results.</p>
Konklusjon	<p>PCI reliably discriminated the level of consciousness in single individuals during wakefulness, sleep, and anesthesia, as well as in patients who had emerged from coma and recovered a minimal level of consciousness.</p> <p>In the second part of the study, we measured PCI differences in a cross-sectional, open-label design including different groups of chronic neurological patients (VS, MCS, EMCS, and LIS). Here, we assessed the reliability of the proposed index in discriminating individuals with a stable clinical diagnosis (n = 20; N = 48) and compared the obtained results to the same frame of reference derived from the first part of the study.</p>		
Land			
Belgium, Italy and USA			
Ar data innsamling			
	Different statistical analysis was used to assess any significant effects on PCI values, such as Linear Mixed Models and ANOVA.		

Referanse:			GRADE
Sebel PS, Bowdle TA, Ghoneim MM, Rampil IJ, Padilla RE, Gan TJ, et al. The incidence of awareness during anesthesia: a multicenter United States study. Anesth Analg. 2004;99(3):833-9, table of contents.			Dokumentasjonsnivå <u>Ia</u>
			Anbefaling <u>Moderate/Good</u>
<u>Formål</u>	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
To determine the incidence of awareness with recall during general anesthesia in the United States.	Approximately 20,000 patients were enrolled in this prospective, nonrandomized descriptive cohort study that was conducted at seven academic medical centers in the United States to determine the incidence of awareness with recall during general anesthesia. Patients scheduled to receive general anesthesia, aged 18 years and above, with the ability to provide informed consent. Some patients were excluded according to some criteria.	A total of 20,402 patients were initially enrolled, but 827 patients (4%) were excluded because they could not be interviewed after surgery (<i>n</i> 793) or did not meet the inclusion criteria (<i>n</i> 34), resulting in a final evaluable population of 19,575 patients. Eighty-five percent (<i>n</i> 16,544) of the evaluable patients were interviewed in the recovery room, and 67% (<i>n</i> 13,123) completed the postoperative follow-up interview.	This study demonstrates that the incidence of awareness with recall after general anesthesia (0.13%) in the US is comparable to that described in other countries. For example, Sandin et al. 2000 reported an overall incidence of 0.16% in 11,785 patients treated at 2 hospitals in Sweden. Awareness during anesthesia therefore appears to be a ubiquitous phenomenon that occurs at an incidence of 1 to 2 cases per 1000, irrespective of geographic location and potential differences in anesthetics and techniques.
<u>Konklusjon</u>	The principal investigators classified each patient report as awareness, possible awareness, dreaming, or no awareness based on postoperative interviews.	In the recovery room, 49 patients (0.30% of interviewed patients) reported remembering something between going to sleep and waking, whereas 80 (0.61%) reported intraoperative memories on the postoperative follow-up interview. Six percent (994 of 16,544) of patients reported dreaming during the recovery room interview, and 3.43% (439 of 13,123) reported intraoperative dreams on the postoperative follow-up.	The authors have used a systematic and clear procedure to find and evaluate all surveys based on their aim. Thorough postoperative interview of the patients using the same structural interview as in previous studies is a strength. A single short postoperative visit by an anesthesiologist without use of a structured interview is unlikely to elicit many cases of awareness. Anesthetic care, including anesthetic drugs was entirely at the discretion of the attending anesthesiologist and was not influenced by participation in this study which lower the risk that the anesthesiologist or the patient were biased in one way or another.
The incidence of awareness during general anesthesia with recall in the United States is comparable to that described in other countries. Assuming that approximately 20 million anesthetics are administered in the United States annually, we can expect approximately 26,000 cases to occur each year.	Descriptive statistics were used to describe the incidence of awareness in the study population. Comparisons between groups were conducted with Fisher's exact or ² tests with Yates' correction. Odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) were calculated.	From these interviews, 25 awareness cases (0.13%) were identified. Awareness during anesthesia occurred at a fairly consistent rate of 1–2 cases per 1000 patients interviewed at each institution. In addition, 46 additional cases (0.23%) of possible awareness and 1183 reports of intraoperative dreaming (6.04%) were identified. Sex and age did not influence the incidence of awareness. There were no significant predictors of possible awareness.	“Possible” cases of awareness were not included in the awareness group which could be interpreted as a weakness. However, the number of participants is high and the result can presumably be generalized to a bigger population.
<u>Land</u>			
USA			
<u>Ar data innsamling</u>			
2001 and 2002			

<u>Referanse:</u> Schnakers C, Majerus S, Laureys S. Bispectral analysis of electroencephalogram signals during recovery from coma: preliminary findings. Neuropsychol Rehabil. 2005;15(3-4):381-8.		GRADE	
		<u>Dokumentasjonsnivå</u>	III
		<u>Anbefaling</u>	Low
<u>Formål</u>	<u>Materiale og metode</u>	<u>Resultater</u>	<u>Diskusjon/kommentarer</u>
To investigate the accuracy of <u>bispectral index (BIS)</u> , <u>spectral edge frequency (SEF 95%)</u> , <u>total power (TOTPOW)</u> and <u>frontal spontaneous electromyography (F-EMG)</u> in monitoring consciousness in severely brain damaged patients.	A prospectively study performed in 29 patients who were comatose on admission to an Intensive Care Unit (ICU). Patients were classified according to internationally established criteria as being in: (1) coma (2) vegetative state (VS) (3) minimally conscious state (MCS), or exit from MCS. Each data set comprised an EEG measurement and clinical assessments of consciousness. The following EEG parameters were collected: <u>BIS</u> , <u>SEF 95%</u> , <u>TOTPOW</u> and <u>F-EMG</u> . Datasets were generated periodically, two times a week, in test patients during the time from admission at the ICU until hospital discharge. Glasgow (GLS) Liege Scale and the <u>Wessex Head Injury Matrix (WHIM)</u> was used as <u>behavioural</u> measurements of consciousness. The two <u>behavioural</u> measures were plotted against each of the EEG variables and the Pearson univariate correlation coefficient calculated.	29 patients were enrolled in this study. A total of 193 datasets comprising EEG measurements and <u>behavioural</u> evaluations were collected; 38 were excluded because patients had received intravenous sedation within the prior 24 hours; 49 were excluded because EEG data were of sub-optimal quality. Hence, 106 datasets were used for further study. BIS most strongly correlated with both GLS and WHIM measurements (Figure 1).  <small>Figure 1. Scatter plot and linear regression between GLS, scores from 3 (brain death) to 20 (best), and BIS, scores from 0 (iso-electrical) to 100 ("fully conscious") ($r = .60$; $p < .001$).</small>	The major finding of this study is that BIS significantly correlates with the <u>behavioural</u> evaluation of consciousness as assessed by the GLS or WHIM in brain damaged patients. The easy accessibility of continuous EEG-BIS monitoring makes it a promising alternative to the interpretation of the raw EEG signal, which requires considerable expertise. However, many exceptions exist as ketamine and nitrous oxide do not seem to show these correlations with EEG parameters. The authors discuss that the BIS is, to a certain degree, a non-specific measure of consciousness, independent of how the loss of consciousness is caused (i.e., respectively pharmacologically, physiologically or pathologically). Further, they point out that the results are preliminary findings, and that the spread of values measured in each clinical entity clearly confirms the importance of expert clinical <u>behavioural</u> evaluation and precludes the use of BIS as an independent infallible "consciousness-meter". This is a prospective study with only 29 patients so further research is needed to generalize these findings. The use of established methods in a systematically way is an appropriate way to investigate consciousness in brain damaged patients and is therefore a strength with the study.
<u>Konklusjon</u>			
EEG-BIS monitoring obtained from frontal leads seems a useful reflection of consciousness in <u>unsedated severely brain-damaged patients</u> and thus may have a role in the objective monitoring of such patients in the acute and subacute setting.		A post-hoc Receiver Operating Characteristic (ROC) analysis (Zweig & Campbell, 1993) showed that at a BIS (value from 0 – 100) cut-off value of 50 the sensitivity (i.e., the proportion of unconscious patients who have a BIS below cut-off) was 75% and the specificity (i.e., the proportion of conscious patients who have a BIS above cut-off) also was 75%.	
<u>Land</u>			
<u>Belgium</u>			
<u>Ar data innsamling</u>			

Referanse:			GRADE	
Nikouline V, Ruohonen J, Ilmoniemi RJ. The role of the coil click in TMS assessed with simultaneous EEG. Clin Neurophysiol. 1999;110(8):1325-8.			Dokumentasjonsnivå	III
			Anbefaling	Low
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer	
Use EEG to measure effects of air- and bone-conducted sound from the coil in transcranial magnetic stimulation (TMS).	<p>Five healthy subjects (3 females, 2 males; 21-28 years) participated in the experiments after giving written informed consent.</p> <p>The experimental protocol consisted of 3 different conditions, in which TMS was applied, while EEG was recorded from 60 scalp electrodes against the reference electrode on the forehead. The intensity of pulse was 90% of the intensity required for eliciting a visible thumb twitch. For each subject, the same absolute intensity was used for all experimental conditions to maintain the same loudness of the acoustical click.</p> <p>The amplitude of the N1-P2 complex as well as the latencies of the N1 and P2 peaks was analyzed. Statistical testing was done with one-way ANOVA and one-tailed Wilcoxon matched pairs test.</p>	<p>A significant difference ($P < 0.001$, one-way ANOVA) in amplitude of the N1-P2 complex among the 3 experimental conditions was found for a given set of 21 electrodes. The average amplitudes for the 21 electrodes were 9, 14 and 23 mV for the 1st condition (coil 2 cm above the scalp), the 2nd condition (plastic) and the 3rd condition (normal TMS), respectively. The average amplitudes for the 21 electrodes were 9, 14 and 23 mV for the 1st condition (coil 2 cm above the scalp), the 2nd condition (plastic) and the 3rd condition (normal TMS), respectively.</p> <p>Post-hoc comparisons (Newman-Keuls test) revealed significant ($P < 0.001$) differences in the average amplitude of the N1-P2 complex between the 1st and 2nd conditions and between the 2nd and 3rd conditions.</p> <p>There was no significant difference in the amplitudes of the N1-P2 complex between the hemi- spheres in any experimental condition. There were no significant differences in the latencies of the N1 peak for the whole set of electrodes between different experimental conditions.</p>	<p>The aim was to evaluate quantitatively the effects of the acoustical click produced by TMS. EEG was used to record potentials evoked by air- and <u>boneconducted</u> sounds from the coil. They found that the amplitude of the N1-P2 complex depends greatly on bone conduction, i.e. whether the coil is against the scalp or slightly above.</p> <p>The authors discuss that the long-latency peaks (N1, P2) in the present study were larger than the corresponding peaks usually reported (Wood and <u>Wolpaw</u>, 1982; <u>Bastuji et al.</u>, 1995), but that this is presumably due to the high intensity of the click (~100 dB) and its short rise time (<0.5 <u>ms</u>).</p> <p>There is some uncertainty attached to whether somatosensory evoked potentials (<u>SEPs</u>), from scalp stimulation, could explain parts of the findings. However, there is little doubt about that brain activation elicited by TMS is greatly affected by the coil click propagated both via air and via head tissues. Based on the low number of participant, further control experiments are therefor need to know more explicitly the acoustical effect of TMS on brain activity. It is also necessary to perform control experiments that cause similar acoustical and vibration sensations as real TMS.</p>	
Konklusjon	Both air- and bone-conducted sounds have to be taken into account in the design and interpretation of TMS experiments.			
Land	Finland			
År data innsamling				