

# Detecteren van bewuste hersenactiviteit bij niet-responsieve patiënten met ernstig hersenletsel

**Bron:** Claassen J, Doyle K, Matory A, et al. Detection of brain activation in unresponsive patients with acute brain injury. *N Engl J Med* 2019;380:2497-505.

**Auteurs:** drs. H. Arnts, aios neurochirurgie, dr. A.F. van Rootselaar, neuroloog, dr. mr. D.R. Buis, neurochirurg, dr. P. van den Munckhof, neurochirurg, allen Amsterdam UMC, locatie AMC

(TIJDSCHR NEUROL NEUROCHIR 2019;120(6):238-9)

## SAMENVATTING

Het is al langere tijd bekend dat er bij patiënten met een bewustzijnsstoornis na ernstig hersenletsel meer hersenactiviteit en bewustzijn aanwezig kan zijn dan onderzoek aan bed doet vermoeden.<sup>1</sup> Zo worden bij 14% van de patiënten met een langdurige bewustzijnsstoornis bij EEG of functionele MRI met actieve (motorische) paradigma's toch signalen opgevangen die wijzen op een intact bewustzijn.<sup>2</sup> Deze patiënten voeren dus geen opdrachten uit, maar vertonen wel specifieke corticale activatie als respons op het aanbieden van opdrachten. Deze discrepantie wordt ook wel cognitieve-motorische dissociatie (CMD) genoemd.<sup>3</sup> In het onderzoek van Claassen et al. wordt onderzocht of de aanwezigheid van CMD na acuut hersenletsel voorspellend is voor de uitkomst.<sup>4</sup>

## METHODEN

In deze single-centerstudie werden patiënten die op de afdeling Intensive Care (IC) werden opgenomen met een ernstige bewustzijnsstoornis binnen 3 dagen na opname geïncordeerd voor EEG-onderzoek. Het betrof patiënten in coma, niet-responsief waaksyndroom of met een minimaal bewustzijn als gevolg van verschillende vormen van ernstig hersenletsel. Sedativa werden voor het neurologisch onderzoek (tijdelijk) gestaakt of verminderd. Het bewustzijn werd klinisch gemeten met behulp van de 'Coma Recovery Scale' (CRS-R). Patiënten werden aangesloten op een continu 21-kanaals EEG. Dagelijks werden 6 blokken van een gestandaardiseerde reeks motorische opdrachten aangeboden, waarbij de patiënt werd verzocht de rechterhand te openen of te sluiten. Na 3 blokken werd gewisseld naar de linker-

hand. Het aanbieden van opdrachten duurde maximaal 25 minuten.

Het motorische EEG-onderzoek werd dagelijks herhaald tot ontslag vanaf de IC of totdat de patiënt wakker was. Om CMD vast te stellen, werd gebruik gemaakt van het power-spectrum van het EEG. Van elk EEG werden de eerste 10 seconden na het aanbieden van opdrachten verwerkt en opgedeeld in blokjes (epoch's) van elk 2 seconden. De verschillende frequentiebanden in deze epoch's werden vervolgens geanalyseerd met behulp van een 'machine-learning' model. Er werd een lineair 'support vector machine' (SVM)-algoritme toegepast, dat gebruikmaakte van de EEG's van zowel patiënten als van 10 gezonde proefpersonen die dezelfde motorische opdrachten kregen. Het SVM-algoritme classificeerde elke epoch vervolgens als wel of niet passend bij CMD. De betrouwbaarheid van de classificatie werd uitgedrukt in een 'area under the receiver-operating-characteristic' curve (AUC). EEG's passende bij CMD met een AUC >0,5 werden als bewijs voor CMD beschouwd.

De belangrijkste uitkomstmaat van de studie betrof de functionele uitkomst na 12 maanden, die telefonisch werd vastgesteld met behulp van de 'Extended Glasgow Outcome Scale' (GOS-E). Daarnaast werd gekeken naar het beloop van het bewustzijn op de IC. Een GOS-E  $\geq 4$  werd als een gunstige uitkomst gezien: een situatie waarbij een patiënt in ieder geval >8 uur per dag zelfstandig kan functioneren.

## RESULTATEN

In totaal werden 104 patiënten in de studie geïncordeerd, waarvan het merendeel (54%) bij aanvang als comateus werd geclassificeerd. Er werden in totaal 240 EEG's gemaakt bij deze patiënten. 126 EEG's (52%) werden gemaakt bij

**Trefwoorden:** coma, hersenletsel, 'machine learning', minimaal bewuste toestand, niet-responsief waaksyndroom.

**Keywords:** brain injury, coma, machine learning, minimally conscious state, unresponsive wakefulness syndrome.

ONTVANGEN 25 OKTOBER 2019, GEACCEPTTEERD 4 NOVEMBER 2019.

patiënten met een comateuze toestand, 54 (22%) met een niet-responsief waaksyndroom en 60 (25%) met een minimale bewustzijnsstoestand. Van de 104 patiënten bleken er 16 (15%) CMD te vertonen op 1 of meer EEG's. Van deze 16 verbeterde 50% zodanig dat ze opdrachten konden uitvoeren bij ontslag. Bij patiënten zonder CMD was dit slechts 26%. Na een jaar had 44% van de patiënten met CMD een GOS-E  $\geq 4$ , in tegenstelling tot patiënten zonder CMD, waarbij dit slechts 14% betrof.

## COMMENTAAR

De studie van Claassen et al. is een mooi voorbeeld hoe op relatief eenvoudige wijze patiënten kunnen worden geïdentificeerd die van buitenaf 'onbewust' lijken, maar toch meer bewuste hersenactiviteit aan de 'binnenkant' hebben. Daarnaast laat de studie zien hoe 'machine learning' gebruikt kan worden om in een relatief heterogene patiëntengroep klinisch relevante verschillen te ontdekken. Het is hiermee een belangrijke studie in de zoektocht naar meer objectieve informatie over de prognose van patiënten met een acute bewustzijnsstoornis na ernstig hersenletsel. Toch is er methodologisch wel wat op te merken. Zo is het opvallend dat de aanwezigheid van CMD zeer inconsistent werd waargenomen, ook bij meerdere meetsessies bij dezelfde patiënt. Hoewel een inconsistente reactiviteit inherent kan zijn aan ernstig hersenletsel, kan een belangrijk effect wellicht worden toegeschreven aan het gebruik van sedativa op de IC. Daarnaast was er sprake van heterogeniteit in het aantal ligdagen en EEG-metingen. Het ligt voor de hand dat de kans om CMD te 'vangen' en de mogelijkheid om te herstellen groter wordt naarmate een patiënt langer op de IC ligt. In de CMD-groep zaten meer patiënten met een minimaal bewustzijn: een toestand waarvan reeds bekend is dat die een gunstiger prognose heeft dan coma en niet-responsief waaksyndroom. De kracht van 'machine learning' is daarnaast afhankelijk van het aantal patiënten en gezonde proefpersonen waarmee het algoritme wordt getraind. Als er meer patiënten en gezonde proefpersonen zouden zijn bestudeerd en ook gekeken zou worden naar andere EEG-karakteristieken, naast alleen power, zou de kracht van de studie groter zijn geweest.<sup>5</sup> Tot slot is het de vraag of een telefonisch interview voldoende is om een goede inschatting te kunnen geven van de klinische uitkomst na ernstig hersenletsel.

'Machine learning' lijkt een aantrekkelijke techniek om in te zetten in het onderzoek van de complexe patiëntengroep met bewustzijnsstoornissen na ernstig hersenletsel. Een onderzoek waarbij gebruik wordt gemaakt van een reeds gevalideerd 'machine learning' model om een inschatting te kunnen maken van de late prognose na ernstig hersenletsel

loopt ook in Nederland, in het Amsterdam UMC, locatie AMC (de IMPROVE-DOC-studie). Op termijn zal moeten blijken of dit soort technieken praktisch toepasbaar zijn in de klinische patiëntenzorg en of deze kunnen worden ingezet in de complexe besluitvorming omtrent de behandeling van deze kwetsbare patiënten.

## REFERENTIES

1. Owen AM, Coleman MR, Boly M, et al. Detecting awareness in the vegetative state. *Science* 2006;313:1402.
2. Kondziella D, Friberg CK, Frokjaer VG, et al. Preserved consciousness in vegetative and minimal conscious states: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:485-92.
3. Schiff ND. Cognitive motor dissociation following severe brain injuries. *JAMA Neurol* 2015;72:1413-5.
4. Claassen J, Doyle K, Matory A, et al. Detection of brain activation in unresponsive patients with acute brain injury. *N Engl J Med* 2019;380:2497-505.
5. Engemann DA, Raimondo F, King JR, et al. Robust EEG-based cross-site and cross-protocol classification of states of consciousness. *Brain* 2018;141:3179-92.