

Illustration de couverture : <http://sante-medecine.journaldesfemmes.com/faq/8521-coma>

(Modifié par AL SBENATY Wassem)

UNIVERSITE DE LIEGE

Faculté de Médecine



**Activité cérébrale volontaire chez les patients récupérant du
coma:**

Une approche multi-modale

Thèse présentée par Dina HABBAL

Pour l'obtention du grade de

Docteur en Sciences Médicales

Sous la direction du Prof. Dr. Steven LAUREYS

Jury

Prof. Dr. Pierre DAMAS

Dr. Camille CHATELLE

Dr. Didier LEDOUX

Dr. Ir. Quentin NOIRHOMME

Prof. Dr. Yves VANDERMEEREN

Année Académique 2016

**À mon pays, la Syrie,
À ma famille,
À mes amis de toujours & À Wassem**

La vie est dure, mais il n'y a qu'une façon de répondre à ses coups,
avec encore plus de vie.

(René Allio)

Remerciements

Je souhaite remercier ici toutes les personnes, qui de près ou de loin, ont participé à la réalisation de ce travail.

J'aimerais tout d'abord remercier le professeur, Dr. Steven Laureys et le Dr. Caroline Schnakers qui m'ont fait découvrir durant mes études le domaine des états de conscience altérée, qui m'ont permis de réaliser cette thèse dans les meilleures conditions et qui m'ont aidée à garder l'espoir malgré les conditions difficiles de mon pays, la Syrie. Je remercie également les membres de mon comité de thèse qui m'ont conseillée et mon jury d'être aujourd'hui ici pour me soutenir.

Je tiens également à remercier le « dream team » qui m'a soutenue et m'a supportée au quotidien: Caroline Schnakers, Quentin Noirhomme, Damien Lesenfants, Didier Ledoux, Audrey Vanhauzenhuyse, Marie-Aurélié Bruno, Athena Demertzi, Olivia Gosseries, Camille Chatelle, Marie Thonnard, Aurore Thibaut, Vanessa Charland, Lizette Heine, Jitka Annen, Charlotte Martial, Sarah Wannez, Ithabi Gantner, Olivier Bodart, Nicolas Depaye, Carol Di Perri, Enrico Amico, Zulay Lugo, Audrey Maudoux, Andréa Soddu, Yorgos Georgios, Pieter Guldenmund.

J'aimerais aussi remercier les autres membres du Centre de Recherches du Cyclotron et du Giga, Je remercie également le professeur, Dr. Serge Brédart pour son aide inestimable, que ce soit pour les cours universitaires ou pour mon adaptation dans un pays que je connaissais peu.

Merci à mes ami(e)s. Merci aussi à ma famille, mes trois filles. Wassem, merci de m'avoir aidée à passer les moments difficiles, de m'avoir soutenue pour que je puisse finir ce travail et voir ce rêve devenir réalité.

J'exprime ma gratitude envers les services de neurologie et de neurochirurgie du CHU de Liège qui nous ont permis de rencontrer les patients de mon travail, je voudrais remercier les patients et leurs familles qui nous donnent toujours l'envie d'aller plus loin en essayant de découvrir de nouvelles recherches pour l'avenir.

Ce travail a été réalisé grâce à la fondation de la bourse en Syrie et au EU Partnerships & International Cooperation par l'Université de Liège - Relations Internationales. Je tiens donc à les remercier de m'avoir permis de mener à bien cette thèse.

Publications

La thèse est basée sur les articles suivants

- 1- **Habbal D**, Gosseries O, Noirhomme Q, Renaux J, Lesenfants D, Bekinschtein TA, Majerus S, Laureys S, Schnakers C. **Volitional electromyographic responses in disorders of consciousness**. Brain Injury, 9 : 1-9. 2014.
- 2- **D. Habbal** & D. Lesenfants, Camille Chatelle¹, Caroline Schnakers¹, Steven Laureys, Quentin Noirhomme. **Electromyographic decoding of response to command in disorders of consciousness**. Submitted in Neurology.
- 3- **D. Habbal** & D. Lesenfants, C. Chatelle, E. Amico, G. Antonopoulos, A. Soddu, S. Laureys, and Q. Noirhomme. **An hybrid brain-computer interface in disorders of consciousness**. In preparation.
- 4- Lesenfants D, **Habbal D**, Lugo Z, Lebeau M, Horki P, Amico E, Pokorny C, Gómez F, Soddu A, Müller-Putz G, Laureys S, Noirhomme Q. J. **An independent SSVEP-based brain-computer interface in locked-in syndrome**. Neural Eng. 2014.
- 5- D. Lesenfants, **D. Habbal**, C. Chatelle, E. Amico, G. Antonopoulos, A. Soddu, S. Laureys, and Q. Noirhomme. **Hybrid brain-computer interface based on SSVEP and entropy modulation in locked-in syndrome**. Submitted.
- 6- Vanessa Charland-Verville, **Dina Habbal**, Steven Laureys, Olivia Gosseries. **Coma and related disorders**. Review article. Swiss archives of Neurology and psychiatry 2012.
- 7- Pokorny C, Klobassa DS, Pichler G, Erlbeck H, Real RG, Kübler A, Lesenfants D, **Habbal D**, Noirhomme Q, Risetti M, Mattia D, Müller-Putz GR. **The auditory P300-based single-switch brain-computer interface: paradigm transition from healthy subjects to minimally conscious patients**. Artif Intell Med. 2013.

Autres articles non repris dans cette thèse

- 1- Thonnard M, Wannez S, Keen S, Brédart S, Bruno MA, Gosseries O, Demertzi A, Thibaut A, Chatelle C, Charland-Verville V, Heine L, **Habbal D**, Laureys S, Vanhaudenhuyse A. **Detection of visual pursuit in patients in minimally conscious state: a matter of stimuli and visual plane?** Brain Injury. 2014.
- 2- Schnakers C, Giacino JT, Løvstad M, **Habbal D**, Boly M, Di H, Majerus S, Laureys S. **Preserved Covert Cognition in Non communicative Patients With Severe Brain Injury?** Neurorehabil Neural Repair. 2014.
- 3 - Thonnard M, Gosseries O, Demertzi A, Lugo Z, Vanhaudenhuyse A, Marie-Aurélié B, Chatelle C, Thibaut A, Charland-Verville V, **Habbal D**, Schnakers C, Laureys S. **Effect of zolpidem in chronic disorders of consciousness: a prospective open-label study.** Funct Neurol. 2014
- 4 - Schnakers C, Giacino JT, Løvstad M, **Habbal D**, Boly M, Majerus S, Laureys S. **Top-down attentional processing in disorders of consciousness: an event-related potentials study.** Brain Injury 2014
- 5 - Wannez, S., Annen, J., Aubinet, C., Thonnard, M., Charland-Verville, V., Heine, L., **Habbal, D.**, Martial, C., Bodart, O., Vanhaudenhuyse, A., Chatelle, C., Thibaut, A., Schnackers, C., Demertzi, A., Gosseries, O. , Laureys, S. **Repeated behavioral assessments in patients with disorders of consciousness.** In preparation.

Conférences

1- Volitional electromyographic responses in disorders of consciousness.

Habbal D, Gosseries O, Noirhomme Q, Renaux J, Lesenfants D, Bekinschtein TA, Majerus S, Laureys S, Schnakers C.

The Tenth Congress on Brain Injury, San Francisco, USA. March 2014.

2- Top-down attentional processing in disorders of consciousness: an event-related potentials study.

Schnakers C, Giacino JT, Løvstad M, **Habbal D**, Boly M, Majerus S, Laureys S.

The Tenth Congress on Brain Injury, San Francisco, USA. March 2014.

3- Preserved covert cognition in non-communicative patients with severe brain injury.

Schnakers C, **Habbal D**, Gosseries O, Noirhomme Q, Renaux J, Lesenfants D, Bekinschtein TA, Majerus S, Laureys S.

American Congress of Rehabilitation Medicine in Toronto. October 2014.

4- Neurophysiological indices of top-down attentional processing in minimally conscious patients: an ERP study.

Schnakers C, Lovstad M, Boly M, **Habbal D**, Giacino J, Majerus S, et al.

The Ninth Congress on Brain Injury, Edinburgh, Scotland. March 2012.

5- Assessing remnant attentional processing in minimally conscious patients using an active electrophysiological paradigm: preliminary results.

Schnakers C, Giacino J, **Habbal D**, Boly M, Majerus S, Laureys S. American Congress of Rehabilitation Medicine, Atlanta, USA. October 2011.

Abréviations

ACSA	Algorithme de sélection automatique d'électrodes
	Automatic Channel Selection Algorithm
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
	Stroke
BCI	Interface cerveau-ordinateur
	Brain-Computer Interface
CCA	Analyse canonique des corrélations
	Canonical Correlation Analysis
CRR	Taux de Réponses Correctes
	Correct Response Rate
CRS-R	Echelle de récupération du coma
	Coma Recovery Scale-Revised
DOC	Désordres de la conscience
	Disorders Of Consciousness
EMCS	Sortie de l'état de conscience minimale
	Emergence of the Minimally Conscious State
EMG	Electromyographie
	Electromyography
EOG	ElectroOculoGraphie
	ElectroOculoGraphy
EEG	Electroencéphalographie
	ElectroEncephaloGraphy
GCS	Echelle de Glasgow
	Glasgow Coma Scale
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
	Magnetic resonance imaging

ITR	Taux de transfert d'information
	Information Transfer Rate
LDA	Analyse discriminante linéaire
	Linear Discriminant analysis
LIS	Syndrome d'enfermement
	Locked-In Syndrome
MCS	Etat de conscience minimale
	Minimally Conscious State
PMTM	Analyse spectrale multitapers
	Thomson multitaper power spectral density
SCP	Potentiel cortical lent
	Slow Cortical Potential
SMR	Rythme sensori-moteur
	SensoriMotor Rhythm
SNR	Rapport signal sur bruit
	Signal to Noise Ratio
SSVEP	Potentiel évoqué visuel en régime permanent
	Steady State Visually Evoked Potential
TEP	Tomographie par Emission de Positons
VEP	Potentiel évoqué visuel
	Visual Evoked Potential
VS/UWS	Etat végétatif/Syndrome d'éveil non répondant
	Vegetative State/Unresponsive Wakefulness Syndrome

Résumé

Après un coma, certains patients restent de manière prolongée dans un état végétatif/ syndrome d'éveil non répondant (VS/UWS, éveil sans conscience), un état de conscience minimale (MCS, éveil et fluctuation de la conscience) [1] récemment, sous-catégorisé en état de conscience minimale moins (MCS-, présentant un comportement orienté non-reflexe) et état de conscience minimale plus (MCS+, montrant une réponse à la commande)] ou une émergence de l'état de conscience minimale (EMCS, utilisation fonctionnelle d'objet et/ou communication fonctionnelle) avant de récupérer ou non leur état de conscience initiale. Certains patients peuvent également rester en VS/UWS ou en MCS pendant des années. Par ailleurs, une minorité de ces patients se réveillent conscients, mais paralysés et sans voix (i.e. locked-in syndrome, LIS), et sont catégorisés à tort en VS/UWS.

L'évaluation comportementale est l'outil principal pour établir un diagnostic mais la pratique clinique démontre qu'il reste encore difficile de détecter des signes de conscience au chevet des patients, avec un taux d'erreur diagnostique d'environ 40%. Il est dès lors nécessaire d'utiliser d'autres méthodes plus objectives afin de réduire ce taux d'erreur, comme les techniques de neuro-imagerie, d'électrophysiologie ou d'électromyographie (EMG) qui permettent de détecter une réponse mentale à la commande ou des micromouvements volontaires qui ne peuvent être détectés visuellement, ainsi que les interfaces cerveau-ordinateur (BCIs) qui permettent de détecter et d'établir une communication potentielle chez les patients avec lésions cérébrales sévères.

L'objectif principal de cette thèse est de développer et de valider des outils objectifs et sensibles qui permettront d'évaluer une cognition, même basique, et de détecter des signes de conscience, même subtils, chez des patients sévèrement cérébro-lésés. Dans ce contexte, nous avons effectué quatre études, deux études EMG et deux études BCI. Noter que les méthodes électrophysiologiques sont plus faciles à utiliser et moins chères que les méthodes de neuro-imagerie. Pour cette raison, nous avons focalisé notre travail sur les méthodes électrophysiologiques.

L'objectif de la première étude est donc de valider l'utilisation de l'EMG pour détecter des réponses à la commande chez les patients en VS / UWS ou MCS. Trente-huit patients ont été inclus dans cette étude (23 traumatiques, 25 patients > 1 an après lésions cérébrales, 10 VS / UWS, 8 MCS- et 20 MCS+). Dix-huit contrôles appariés selon l'âge ont aussi participé à l'expérience. Le paradigme est composé de plusieurs commandes présentées dans un ordre aléatoire: « serrer les

mains », « bouger les jambes » et « serrer les dents » ainsi qu'une phrase contrôle « Il fait beau ». Chaque stimulation auditive a été répétée quatre fois dans un seul bloc de 30 secondes. Les analyses post-hoc avec correction de Bonferroni ont révélé que les activités EMG étaient plus élevées pour la commande cible, suggérant une réponse volontaire à la commande, chez un patient diagnostiqué VS / UWS permanent (ainsi que chez trois patients MCS+).

Afin de confirmer l'intérêt de l'EMG lors de la détection de réponses volontaires chez les patients ayant des lésions cérébrales graves, nous avons effectué une deuxième étude EMG en développant une nouvelle méthode. Quarante patients ont été inclus dans cette étude (20 traumatiques, 24 patients > 1 an après lésions cérébrales, 15 VS / UWS, 7 MCS-, 13 MCS+, 3 EMCS et 2 LIS). Nous avons inclus 20 volontaires sains sans antécédents de troubles neurologiques et appariés à l'âge des patients. Nous avons prolongé le temps de l'expérience où chaque stimulation auditive a été répétée cinq fois dans un seul bloc de 10 minutes; nous avons trois blocs dans cette expérience (donc, 15 présentations de la commande). Nous avons développé une méthode de « décodage simple » de l'activité musculaire résiduelle, permettant d'utiliser l'EMG pour communiquer en direct. Les résultats ont montré une réponse à la commande chez 15 VS / UWS, 2/8 MCS- 14/14 MCS+, 3/3 EMCS et 2/2 LIS.

Nous avons également effectué deux études sur l'utilisation des BCIs afin de détecter un contrôle volontaire qui permette d'évaluer objectivement la réponse à la commande chez des patients LIS et des patients avec troubles de la conscience. Dans la première étude BCI, nous avons utilisé une plateforme afin d'évaluer la communication en direct. Douze volontaires sains et six LIS ont été inclus dans cette étude. Il y avait deux parties dans cette expérience : une partie d'entraînement hors-ligne pour détecter la réponse à la commande et l'autre partie pour la communication fonctionnelle en direct. Huit des douze volontaires sains et un des quatre patients LIS ont présenté une communication fonctionnelle. L'évaluation des performances durant la première partie d'entraînement hors-ligne a permis de détecter une réponse à la commande chez deux des six patients LIS, tandis que la deuxième partie a permis de détecter une communication fonctionnelle chez un patient LIS. Cet outil permettrait donc non seulement de détecter une réponse à la commande hors-ligne mais aussi d'établir une communication en direct avec les patients conscients mais paralysés.

Dans la deuxième étude BCI, nous avons utilisé l'électroencéphalographie et, plus exactement, les potentiels évoqués visuels en régime permanent (steady-state visual evoked potential; SSVEP) avec modulation de l'attention durant une

tâche active. Cette modulation volontaire de l'attention a été évaluée à l'aide de l'entropie spectrale chez les patients ayant des troubles de la conscience. Pour détecter une réponse à la commande, nous avons inclus dans cette étude vingt volontaires sains, six LIS et trente patients avec troubles de la conscience: seize VS/UWS, neuf MCS-, trois MCS+, et deux EMCS. Une réponse a été observée chez l'ensemble des patients LIS (94%) et EMCS (71%), chez deux patients MCS+ (59%), tandis que l'ensemble des patients VS/UWS et MCS- ont présenté des performances au niveau de la chance. Le faible taux de faux négatifs (9%) et l'absence de faux positifs (0%) suggèrent la pertinence de ce nouvel outil diagnostique qui offre de meilleures performances que les BCIs proposées précédemment dans la littérature (taux de faux négatifs compris entre 25 et 100%).

Summary

After a coma, some patients remain in a prolonged vegetative state/unresponsive wakefulness syndrome (VS/UWS; awakening without awareness), a minimally conscious state (MCS; awakening and fluctuating consciousness) [1] [recently, sub-categorized in minimally conscious state minus (MCS-; showing non-reflex oriented behavior) and minimally conscious state plus (MCS+; showing response to command)] or emergence from MCS (EMCS, functional objects use and / or functional communication), before recovering or not their initial state of consciousness. Some patients may also remain in a VS/UWS or MCS for years. Moreover, a minority of these patients are conscious but paralyzed and voiceless (i.e. locked-in syndrome; LIS), and are classified incorrectly in a VS/UWS.

The behavioral assessment is currently the principal tool to establish a diagnosis, but clinical practice shows that it is still difficult to detect signs of consciousness at the bedside, with an error rate of about 40%. It is therefore necessary to use other, more objective methods to reduce the error rate using techniques such as neuroimaging, electrophysiology or electromyography (EMG), which would allow to detect mental responses to command and micro-movements that are not visually detected, or brain-computer interface technology (BCIs) that could detect and establish communication in patients with severe brain injury.

The main objective of this thesis is therefore to develop and validate objective and sensitive tools to assess cognition (even if basic) and detect signs of consciousness, even subtle, in severely brain damaged patients with chronic disorders of consciousness (DOC). In this context we conducted four studies, two studies on EMG and two studies on BCI. Note that electrophysiological methods are easy to use and cheaper than the methods of neuro-imaging. For this reason, we decided to focus our work on electrophysiological methods.

The objective of the first study is to validate the use of EMG to detect responses to command in patients in VS / UWS or MCS. Thirty-eight patients were included in this study (23 traumatic, 25 patients > 1 year after injury, 10 VS / UWS, 8 MCS and 20 MCS+). Eighteen controls also participated in the experiment. The paradigm is composed of commands presented in random order: "move your hands", "move your legs" and "clench your teeth" as well as one control phrase "It's a sunny day". Each auditory stimulus was repeated four times in a single block of 30 seconds. Post-hoc analysis with Bonferroni correction have revealed that the EMG activity was higher for the target command, suggesting wilful response to command, in one patients diagnosed as

permanent VS / UWS (as well as three MCS+). To confirm the value of the EMG to detect voluntary responses in patients with severe brain damage, we conducted the second study by developing a new method. Forty patients were included in this study (20 traumas, 24 patients > 1 year after injury, 15 VS / UWS, 7 MCS-, 13 MCS+, 3 EMCS and 2 LIS). We also included 20 age-matched healthy volunteers with no history of neurological disorders. We extended the time of the experiment since each auditory stimulus was repeated five times in one block of 10 minute; we had three blocks in this experiment (hence, 15 presentations of the command). We have developed a new method "Single-trial EMG decoding" of the residual muscle activity, which allows an online communication with DOC patients. The results showed a response to command in 15 VS / UWS, 2/8 MCS-, 14/14 MCS+, 3/3 EMCS and 2/2 LIS.

Besides, we conducted two studies using brain-computer interface technology (BCIs) to develop a motor independent diagnostic tool allowing objective evaluation of response to command in DOC and LIS patients. In the first study of the BCI, we used a real-time platform in order to evaluate the response to command and communication. Twelve healthy volunteers and six LIS were included in this study. There were two parts in this experiment: the first one was the offline training and detection of response to command, and the second one was the online communication. Eight of twelve healthy volunteers and one of four LIS patients have shown a functional communication. The performance during the first part offline has detected a response to command in two of six patients LIS, while the second part was able to detect functional communication in a LIS patient. This tool would therefore allow an offline detection of response to command but also an online communication with conscious but paralyzed patients.

In the second BCI study, we used steady-state visual evoked potentials (SSVEP) with modulation of attention during an active task, which we evaluated using spectral entropy in patients with DOC. To detect a response to command, we included in this study twenty healthy volunteers, six LIS and thirty DOC patients (i.e., sixteen VS / UWS, nine MCS, three MCS+ and two EMCS). A response was detected in a majority of LIS patients (94%) and EMCS (71%) as well as in two MCS+ patients (59%), while all the VS / UWS and MCS- patients showed performance at the chance level. The low false negative rate (9%) and the absence of false positives (0%) suggest the relevance of this new objective diagnostic tool which seems to perform better than the BCIs previously proposed in the literature (false negative rate between 25 and 100%).

Table des matières

PARTIE THEORIQUE

1. Introduction générale	33
1.1. Notion de conscience	34
1.2. Les états de conscience altérée	35
1.2.1. Mort cérébrale	35
1.2.2. Coma	36
1.2.3. Etat végétatif / état d'éveil non répondant.....	37
1.2.4. Etat de conscience minimale	38
1.2.5. Le cas particulier du Locked-in syndrome	39
1.3. Évaluation clinique de la conscience	40
1.3.1. Les échelles comportementales	41
1.3.2. La neuroimagerie	45
1.3.3. L'électrophysiologie	50
1.3.3.1. L'électromyographie	50
1.3.3.2. L'électroencéphalographie et les potentiels évoqués....	52
1.3.3.3. Potentiels évoqués visuels en régime permanent	56
1.3.4. Interfaces cerveau-ordinateurs.....	57
2. Objectifs de cette thèse	59

PARTIE EXPERIMENTALE

2. Réponses électroencéphalographique volontaires dans les troubles de la conscience

2.1. Introduction	65
2.2. Méthodes	66
2.2.1. Sujets	66
2.2.2. Paradigme EMG	66
2.2.3. L'enregistrement EMG	67
2.2.4. L'évaluation comportementale	70
2.2.5. Analyses	70
2.3. Résultats	71
2.3.1. Les participants	71
2.3.2. Les résultats d'EMG	71
2.4. Discussion	72
2.5. Conclusion	75

3. Décodage par essais de l'activité électroencéphalographique dans le contexte des troubles de la conscience.

3.1. Introduction	85
3.2. Méthodes	85
3.2.1. Sujets	85
3.2.2. Évaluation comportementale et diagnostic final	86
3.2.3. Paradigme EMG	90

3.2.4. L'enregistrement EMG	90
3.2.5. Analyses	91
3.3. Résultats	92
3.3.1. L'évaluation comportementale	92
3.3.2. L'évaluation EMG	94
3.3.3. Robustesse et diagnostic	94
3.4. Discussion	96
3.5. Conclusion	98

4. Evaluation d'une nouvelle «covert SSVEP-BCI» dans le contexte du locked-in syndrome

4.1. Introduction	101
4.2. Méthodes	102
4.2.1. Sujets	102
4.2.2. Acquisition	102
4.2.3. Stimulation	105
4.2.4. Paradigme	105
4.2.5. Analyses	106
4.3. Résultats	107
4.4. Discussion	107
4.5. Conclusion	108

5. Evaluation de la combinaison «covert SSVEP-BCI/vigilance»

dans le contexte des troubles de la conscience

5.1. Introduction	113
5.2. Méthodes	113
5.2.1. Sujets	113
5.2.2. Acquisition	114
5.2.3. Stimulation	117
5.2.4. Paradigme	117
5.2.5. Analyses	118
5.3. Résultats	120
5.4. Discussion	126
5.5. Conclusion	129

6. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

7. BIBLIOGRAPHIE

PARTIE THEORIQUE

Chapitre 1

Introduction générale

Basé sur

- Vanessa Charland-Verville, **Dina Habbal**, Steven Laureys, Olivia Gosseries. Review article. **Coma and related disorders**. Swiss archives of Neurology and psychiatry 2012; 163(8):265–72.

- Pokorny C, Klobassa DS, Pichler G, Erlbeck H, Real RG, Kübler A, Lesenfants D, **Habbal D**, Noirhomme Q, Risetti M, Mattia D, Müller-Putz GR. **The auditory P300-based single-switch brain-computer interface: paradigm transition from healthy subjects to minimally conscious patients**. Artificial Intelligence in Medicine, 59(2) : 81-90, 2013.

1. Introduction

De plus en plus de patients sévèrement cérébro-lésés sont réanimés, mais restent en état de conscience altérée. Beaucoup de patients restent en état de conscience altérée et évoluent vers un état d'éveil non-répondant avant de regagner un niveau de conscience partiel (état de conscience minimale) ou complet. Certains patients peuvent également rester en état d'éveil non-répondant ou en état de conscience minimale pendant des années et certains patients entrent en locked-in syndrome.

Avant de discuter les méthodes qui peuvent au mieux détecter la réponse à la commande, comme signe de la conscience, nous avons besoin de comprendre la notion de conscience et comment nous pouvons l'évaluer (voir tableau 1).

État	Critères diagnostiques	EEG	FDG-PET
Coma	absence d'éveil absence de conscience fonction respiratoire variable présence variable des réflexes du tronc cérébral aucune production de sons	ralentissement généralisé important	40 à 50 % diminution
État végétatif	éveil (ouverture spontanée des yeux) absence de conscience souvent fonction respiratoire préservée préservation des réflexes du tronc cérébral parfois verbalisations non significatives	ralentissement généralisé important	50 à 60 % diminution (zones associatives)
État de conscience minimale	éveil (ouverture spontanée des yeux) conscience minimale (réponse inconsistante à un ordre verbal) fonction respiratoire préservée préservation des réflexes du tronc cérébral verbalisations possibles mais élémentaires	ralentissement généralisé	20 à 40 % diminution
Locked-in syndrome	éveil (ouverture spontanée des yeux) conscient (communication par mouvements des yeux) souvent fonction respiratoire préservée préservation des réflexes du tronc cérébral verbalisations impossibles (anarthrie) tétraplégie	normal	activité normale

Tableau.1. Caractéristiques des états de conscience altérée adapté de [2].

1.1. Notion de conscience

La conscience est un concept encore ambigu mal défini qui comporte différents aspects [3]. Une définition, parmi tant d'autres, est que la conscience correspond à ce que nous perdons lorsque nous nous endormons profondément et ce que nous récupérons lorsque nous nous réveillons.

Le terme « conscience » ne renvoie pas à un concept unitaire et recouvre en réalité plusieurs phénomènes distincts : d'une part, l'éveil, ou vigilance (arousal dans la littérature anglophone), et d'autre part la conscience à proprement parler (awareness), de soi et de son environnement [4]. L'éveil se marque par une ouverture prolongée des yeux et est sous-tendu par le tronc cérébral et ses projections thalamiques et corticales [5] et la perception consciente est cliniquement une variété de capacité qu'on peut classer de bas niveau (par ex: suivre du regard); ou de haut niveau, telle que la capacité de répondre à une commande. La conscience dépend du réseau fronto-pariétal et de ses connexions cortico-thalamiques. La conscience, qui implique nécessairement l'éveil [6], résulte donc de l'interaction entre l'activité du cortex cérébral, du tronc cérébral et du thalamus.

L'éveil peut apparaître en l'absence de conscience puisqu'un patient qui présente une ouverture des yeux n'est pas nécessairement conscient de lui-même ou de son environnement; comme dans le cas de l'état d'éveil non-répondant où la présence de l'éveil du patient n'induit pas nécessairement la conscience de ce dernier [7] (voir figure 1).

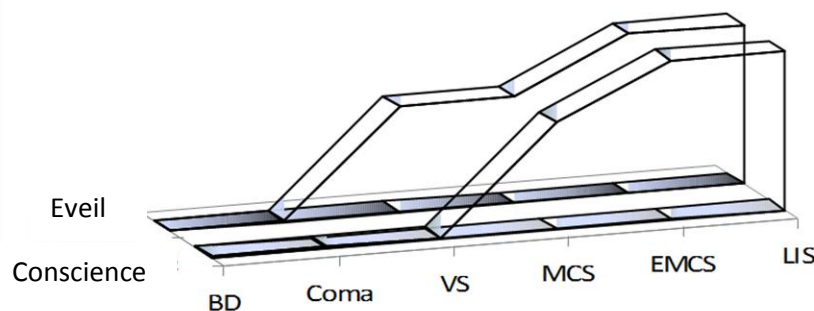


Figure.1. Association ou dissociation de l'éveil (arousal) et de la conscience (awareness) dans le cadre du coma, de l'état végétatif, de l'état de conscience minimale et du locked-in syndrome [8].

1.2. Les états de conscience altérée

1.2.1. *Mort cérébrale*

La définition la plus acceptée de la mort est "l'arrêt permanent des fonctions vitales de l'organisme comme un tout" [9]; Cependant, avec les techniques de réanimation contemporaines, les fonctions cardiaques peuvent être rétablies et maintenues par respiration artificielle. La mort se décrit dès lors comme un coma irréversible (ou coma dépassé) [10], Le diagnostic de mort cérébrale est donc basé sur la perte définitive de tous les réflexes du tronc cérébral, une absence continue de respiration mise en évidence grâce à un test d'apnée, un coma démontré comme étant profond et non réactif à des stimuli nociceptifs, et l'exclusion de facteurs confondants tels que des troubles hypothermiques, médicamenteux, électrolytiques ou endocriniens [5, 11, 12]. Un diagnostic définitif peut être établi après une période de 6 heures à 24 heures [13, 14]. L'absence d'activité cérébrale électrique par électroencéphalographie (EEG) ou l'absence de flux sanguin cérébral par scintigraphie cérébrale ou angiographie peuvent également servir de confirmation [15] (voir figure 2).

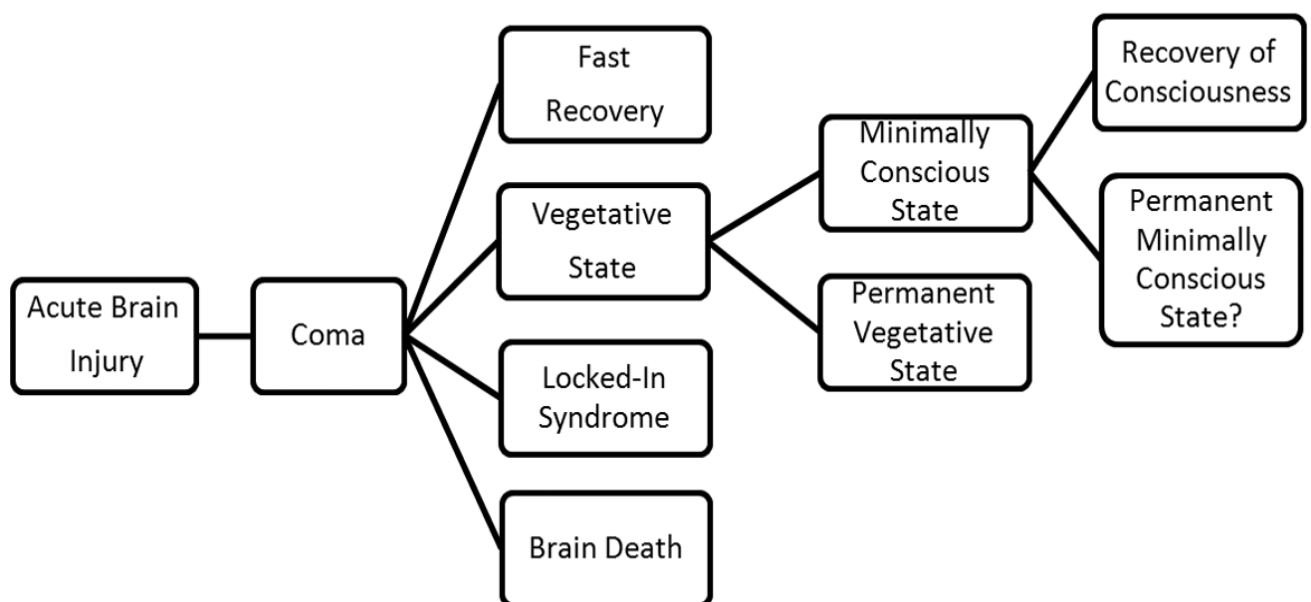


Figure.2. Diagramme représentant les successions possibles d'états de conscience altérée suivant un épisode de coma [16].

1.2.2. Coma

Le coma correspond à une perturbation grave de l'éveil et de la conscience. Plum et Posner ont défini le coma comme "un état pathologique lié à une perturbation grave et prolongée de la vigilance et de la conscience" [17]. Ces lésions sont majoritairement de type traumatique (dommages provoqués par une blessure physique soudaine) ou anoxique (manque d'apport en oxygène). Il résulte d'une dysfonction globale au niveau du cortex cérébral (souvent due à des lésions axonales diffuses) ou d'une atteinte focalisée au niveau du tronc cérébral, plus exactement, au niveau du système réticulé activateur [18].

Le coma se caractérise par une absence totale d'ouverture des yeux et une absence de conscience de soi et de l'environnement [19]. Donc le patient est inconscient, impossible à réveiller (absence de cycles éveil-sommeil) et ne présente aucune réponse volontaire suite à une stimulation [18]. Seule, une activité réflexe persiste [20]. La durée minimum du coma est d'une heure pour le différencier de la syncope, et peut durer jusqu'à quelques semaines. Ensuite, il peut évoluer vers un état d'éveil non-répondant, d'un état conscience minimal ou, plus rarement, vers un locked-in syndrome. Cependant le patient peut également évoluer de façon inverse avec vers un état de mort cérébrale [21].

Le pronostic est généralement posé endéans 3 jours, pour les comas d'origine non-traumatique. La moitié des patients ne présentant aucune chance d'évolution vers un état de conscience supérieur (décède durant cette période).

La majorité des patients restant (90 à 95%) récupère endéans 3 jours à 2 semaines tandis que 50 à 80% des traumatisés crâniens récupèrent après un an [2, 22] (voir figure 3).

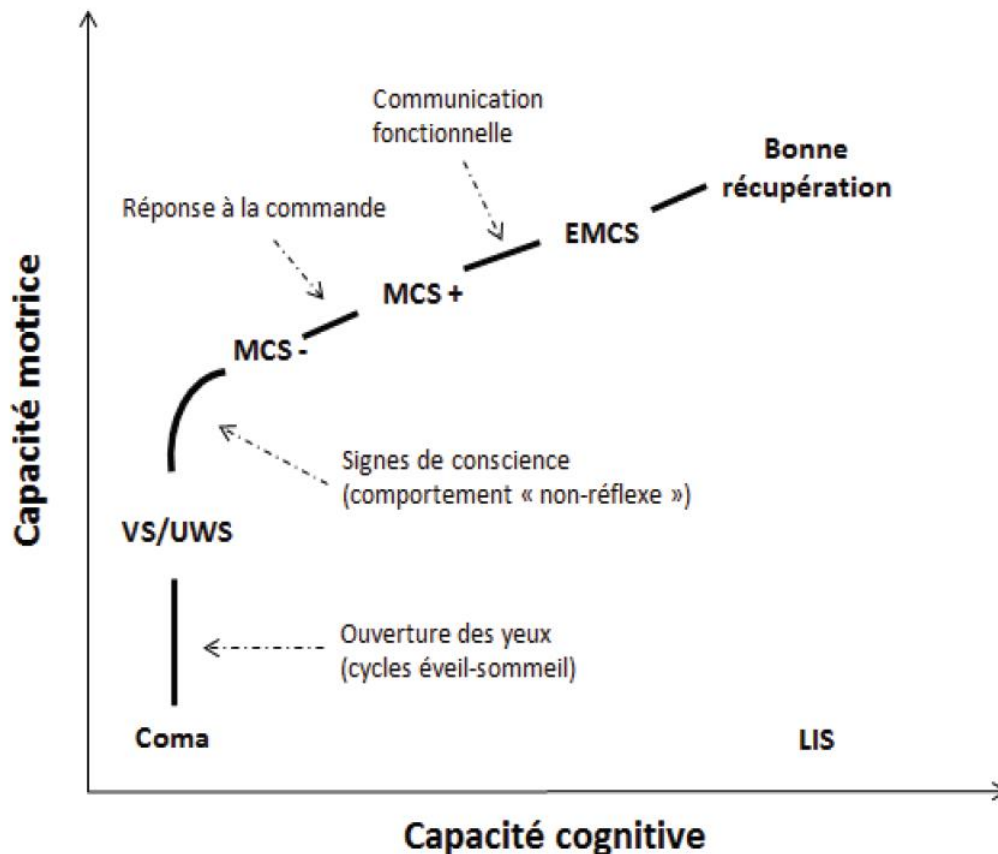


Figure.3. Degré de récupération cognitive et motrice dans le décours du coma [23].

1.2.3. Etat végétatif / état d'éveil non-répondant

L'état d'éveil non-répondant présente une dissociation entre l'éveil, qui est préservé, et la conscience, dont on n'observe plus aucune manifestation [24], où les patients se « réveillent de leur coma », mais ne présentent pas d'interactions « volontaires » avec leur environnement, c'est-à-dire qu'ils ne communiquent pas et ont uniquement des mouvements réflexes [25]. Cet état se caractérise par une préservation relative des fonctions végétatives ainsi que du cycle veille-sommeil, ce qui se manifeste par des épisodes d'ouverture spontanée des yeux [26] et des comportements plus élaborés, comme des vocalisations basiques ou des manifestations émotionnelles spontanées (des comportements pathologiques non-adaptés au contexte) [16]. L'espérance de vie globale varie entre deux et cinq ans, rares sont les patients qui restent plus de dix ans dans cet état [20]. Un mois après lésion, nous parlons d'«Etat d'éveil non-répondant persistant », Cette désignation n'implique pas d'irréversibilité, contrairement au terme «état d'éveil non-répondant permanent », applicable trois mois après une lésion non traumatique ou douze mois après une lésion traumatique [27, 28]. Pourtant, une récupération est toujours possible, bien que la probabilité soit infime [29]. Afin

d'éviter la connotation négative intrinsèque du terme commun « végétatif », un nouveau terme a été récemment proposé : le « syndrome d'éveil non-répondant » (unresponsive wakefulness syndrome) [30], Ce nouveau terme illustre adéquatement le fait que ces patients soient éveillés mais qu'ils ne présentent que des comportements réflexes aucunement liés à une réponse volontaire [1] (voir figure 4).

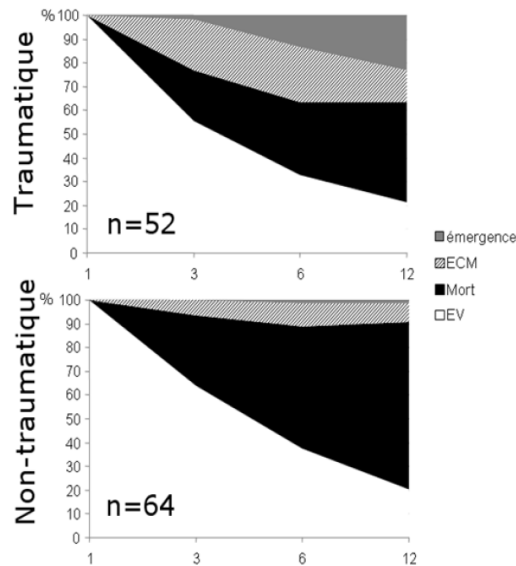


Figure.4. Evolution des patients en état végétatifs traumatiques et non traumatiques sur une période de 12 mois. adapte de [31].

1.2.4. Etat de conscience minimale

L'état de conscience minimale a été défini seulement récemment [32]. Il se caractérise par des signes de conscience élémentaires et fluctuants mais reproductibles où ces patients sont capables de répondre à un ordre verbal ou écrit, de suivre du regard, de localiser des stimulations nociceptives et d'émettre des verbalisations intelligibles [32, 33]. Les patients montrent des comportements émotionnels appropriés mais ils restent incapables de communiquer de manière fonctionnelle [33].

Récemment, l'état de conscience minimale a été sous-divisé en «état de conscience minimale moins» (qui se caractérise par des signes comportementaux de conscience faibles comme la poursuite visuelle, la localisation nociceptive et/ou une réponse émotionnelle adéquate) et en «état de conscience minimale plus» qui se définit par la présence d'une compréhension

verbale et la réponse à la commande [34]. Certains patients ne progressent pas ou peu et restent de manière prolongée dans cet état de conscience [35]. Quand le patient devient capable de communiquer de manière fonctionnelle ou d'utiliser des objets, il est considéré comme émergeant de l'état de conscience minimale [32].

1.2.5. Le cas particulier du Locked-in syndrome

Le syndrome d'enfermement, « syndrome de dé-efférentation » ou « syndrome de verrouillage », se caractérise par une tétraplégie complète accompagnée d'anarthrie consécutivement à une lésion ventro-pontine du tronc cérébral [36]. Le patient a une conscience normale, une aphonie ou hypophonie grave et la communication se fait par de mouvements oculaires verticaux ou de clignements des yeux (en cas de LIS classique) [33]. Cet état est, dans 60% des cas, la conséquence d'une thrombose basilaire mais découle parfois d'un traumatisme crânien avec lésion au niveau du tronc [37]. L'erreur diagnostique est fréquente, elle est due à l'immobilité du patient et à l'ouverture spontanée des yeux. Cet état ressemble à l'état d'éveil non-répondant alors que les patients "Locked-in" (LIS) sont entièrement conscients [38]. Les fonctions cognitives de ces patients sont totalement préservées si la lésion ne se situe qu'au niveau du tronc cérébral mais si des lésions corticales additionnelles sont présentes, les fonctions cognitives associées à ces aires corticales seront altérées [39].

Le LIS peut être complet, où les patients n'ont que les mouvements des yeux pour communiquer avec l'extérieur [40]. Le patient peut répondre aux questions par un code élémentaire comme cligner des yeux une fois pour « oui » et deux fois pour « non ». D'autres moyens plus élaborés pour la communication existent comme l'alphabet (par exemple, l'alphabet ESARINT; voir figure 5) ou un appareil avec une caméra pour détecter les mouvements oculaires, qui leur permet de communiquer sur ordinateur (par exemple, "Eyegaze Communication System"; www.eyegaze.com/indexdis.htm). En cas, de Le LIS incomplet, les patients peuvent communiquer avec des petits mouvements possibles de la tête ou du doigt [41]. Quand le LIS est évalué subjectivement la qualité de vie de ces patients ne semble pas plus faible que celle de la population générale [37, 42] (voir figure 5).

1.	E	S	A	R	I	N	T
2.	U	L	O	M	D	P	C
3.	F	B	V	H	G	J	Q
4.	Z	Y	X	K	W		

Figure.5. Alphabet ESARINT: mode de communication adapté aux patients LIS francophones.

1.3. Évaluation clinique de la conscience

Il n'existe aucun outil pouvant évaluer directement la conscience. L'observation comportementale constitue le principal moyen pour détecter des signes de conscience chez un patient sévèrement cérébro-lésé [25]. La principale dans l'évaluation clinique de la conscience est l'observation de réponses motrices pour inférer la présence ou l'absence de processus conscients résiduels [26, 43, 44]. Ce type de réponses fait par ailleurs partie intégrante des critères diagnostiques des différents états de conscience altérée, comme nous l'avons vu précédemment. La Figure 3 illustre ce rôle important des réponses motrices à tous les niveaux de l'évaluation clinique en les mettant en correspondance avec le degré de récupération cognitive [45]. La détection précoce des signes de conscience est très importante pour prendre des décisions de fin de vie et pour donner un bon traitement. Les études cliniques réalisées précédemment ont illustré la difficulté qu'il existe à différencier un comportement réflexe d'un comportement volontaire (la capacité de ces patients à produire des réponses motrices volontaires s'avère très souvent variable, limitée, et difficile à distinguer de mouvements réflexes [4] et la spasticité [43]), menant à des erreurs diagnostiques dans 40% des cas [46, 47]. En effet, même en utilisant les échelles comportementales standardisées sensibles pour l'évaluation clinique, ce taux d'erreurs diagnostiques reste inchangé à cause des déficits moteurs, langagiers et des troubles de la vigilance [26]. Le clinicien doit toujours être attentif aux moindres comportements reflétant un signe de conscience. Ces comportements doivent être volontaires, reproductibles et clairement observés (ce qui, en pratique, est rarement le cas). C'est pourquoi il est important d'observer ces comportements à plusieurs reprises [2].

Donc une erreur diagnostique peut avoir des conséquences désastreuses sur la prise en charge (particulièrement, lors du traitement de la douleur) et sur les décisions prises concernant la fin de vie du patient [48].

1.3.1. Les échelles comportementales

Plusieurs échelles comportementales ont été développées pour standardiser et faciliter l'évaluation de l'état de conscience et le diagnostic. Certaines sont une aide au diagnostic dans les premières heures, d'autres sont plus sensibles à l'évaluation des changements comportementaux tout au long du processus de récupération du patient. Le choix d'une ou plusieurs de ces échelles dépend des objectifs de l'évaluation (évaluation rapide ou détection de changements minimes et subtils) mais aussi de l'état de conscience du patient (certaines échelles sont plus sensibles pour le coma et d'autres le sont davantage pour état d'éveil non-répondant ou l'état de conscience minimale) [25]. La plus connue et la plus utilisée est sans aucun doute :

La Glasgow Coma Scale

La Glasgow Coma Scale (GCS) [19] a été la première échelle comportementale standardisée à être validée afin d'évaluer l'état de conscience de patients sévèrement cérébro-lésés. Elle est l'échelle la plus connue et la plus répandue au monde. Elle est assez courte, rapidement administrable et s'intègre facilement dans les soins infirmiers. Elle se compose à trois sous-échelles : une partie visuelle ("E" pour "Eyes opening") permettant d'évaluer le niveau d'éveil du patient et une partie motrice ("M") et verbale ("V") permettant d'évaluer le niveau de conscience de celui-ci. Les scores s'additionnent pour produire un score global entre 3 et 15, représentatif de la gravité de l'état observé [36]. Même si la GCS reste l'échelle la plus couramment utilisée, elle est l'objet de nombreuses critiques. La première concerne l'utilisation de la sommation des sous-échelles. Celle-ci masque souvent l'hétérogénéité observée au niveau des différentes sous-échelles et un seul score peut refléter des comportements et des états de consciences forts différents. En outre, en cas de trachéotomie ou d'intubation, la partie verbale ne peut pas être administrée. D'autre part, il n'existe aucun manuel permettant une administration standardisée de cette échelle [49]. Enfin, elle n'évalue pas l'intégrité des réflexes du tronc cérébral [36].

La Full Outline of Unresponsiveness scale

La Full Outline of Unresponsiveness scale (FOUR), cette échelle a été développée en réponse aux critiques portées à la Glasgow Coma Scale, dans le but de remplacer celle-ci dans la pratique clinique surtout pour l'évaluation de patients sévèrement cérébro-lésés aux soins intensifs [50], Elle se compose de quatre sous-échelles évaluant les réponses motrices et oculaires, les réflexes du tronc cérébral et la respiration. Le meilleur score est de 16 tandis que le moins bon est de 0. Au contraire de la GCS, la FOUR n'évalue pas les fonctions verbales vu l'importance du nombre de patients intubés dans les services de soins intensifs. En outre, chacune des sous-échelles a le même poids puisque chacune d'entre elles est cotée sur 4 points [50].

La FOUR permet de poser différents diagnostics. En effet, un score nul à la FOUR suppose l'absence de réflexes du tronc et l'absence de respiration spontanée et donc, permet de diagnostiquer la mort cérébrale [50, 51]. Cette échelle permet également de bien contrôler la récupération des fonctions autonomes et de suivre la progression neurologique de patients en état végétatif. Les auteurs ont également introduit l'évaluation de la poursuite visuelle qui est un des critères diagnostiques pour l'état de conscience minimale ainsi que l'évaluation de fonctions cognitives relativement complexes telles que la praxie (plus particulièrement, l'imitation de gestes). Finalement, cette échelle a l'avantage de pouvoir détecter des patients LIS puisqu'elle utilise une commande verbale liée aux mouvements oculaires (clignements des yeux) [32, 37].

La Wessex Head Injury Matrix

la Wessex Head Injury Matrix (WHIM) [52], Cette échelle évalue principalement 6 composantes : l'éveil et la concentration, la conscience visuelle (c'est-à-dire la poursuite visuelle), la communication, la cognition (principalement, la mémoire et l'orientation spatio-temporelle) et les comportements sociaux. Ces composantes ont été rassemblées en une échelle principale qui se compose de 62 items ordonnés selon une séquence hiérarchisée. Des définitions opérationnelles claires sont mises pour ces items. Le score le plus élevé représente le comportement complexe observé dans cette séquence. Il a été conçue pour évaluer de manière sensible l'évolution du patient et ceci de la sortie du coma jusqu'à une récupération relativement complète de la conscience et des fonctions cognitives [36]. Les items de la WHIM ont été

ordonnés en fonction d'une séquence de récupération du coma, établie à partir des patrons de récupération de 88 patients survivants de l'échantillon initial, en comparant l'ordre d'apparition de chaque comportement par rapport à tous les autres comportements selon la méthode des préférences pariées [52].

La Coma Recovery Scale-Revised

Il existe un grand nombre d'échelles comportementales standardisées permettant de faciliter l'évaluation de la conscience chez des patients sévèrement cérébro-lésés. Néanmoins, la Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R) est l'outil le plus intéressant pour distinguer l'état d'éveil non-répondant de l'état de conscience minimale et elle est la seule échelle à intégrer les critères diagnostiques pour l'état de conscience minimale et elle évalue des fonctions plus complexes telles que la communication ou l'utilisation fonctionnelle d'objet qui caractérisent l'émergence de l'état de conscience minimale [32, 53]. Elle est un bon exemple d'échelles fournissant une évaluation plus sensible des signes de conscience [53] et a l'avantage de rechercher systématiquement la présence de comportements non réflexes et les réponses volontaires suite à une commande verbale. Cette échelle consiste en vingt-trois items répartis en six sous-échelles évaluant l'éveil, les fonctions visuelles, auditives, motrices, oromotrices, et l'aptitude à communiquer. Les items de chacune de ces parties sont disposés hiérarchiquement du niveau le plus bas, représentant des réponses réflexes au niveau le plus haut des activités corticales [53]. Chacun de ces items possède une définition opérationnelle précise qui donne une importance à la consistance des réponses. Au cours du test, une attention particulière est prêtée à la reproductibilité de chaque réponse, ce qui se traduit par le fait que chaque item est administré à plusieurs reprises [36]. L'évaluation dure entre 10 et 60 minutes, dépendamment de la réactivité du patient. En plus, la CRS-R se base sur la qualité des comportements observés durant l'évaluation et non sur le score total, ce qui augmente son efficacité [54].

Enfin, elle présente une meilleure efficacité en termes de sensibilité pour la détection de patients en état de conscience minimale, comparé comportementalement à la GCS, la FOUR et la WHIM [54].

Les qualités psychométriques et diagnostiques de la CRS-R en font un instrument de choix (American Congress of Rehabilitation Medicine, Brain Injury-Interdisciplinary Special Interest Group, Disorders of Consciousness Task Force : Seel, Sherer, Whyte, Katz, Giacino, Rosenbaum, Hammond,

Kalmar, Pape, Zafonte, Biester, Kaelin, Kean & Zasler, 2010) [33, 55]. C'est pourquoi nous avons décidé d'utiliser cette échelle pour évaluer le niveau de conscience chez les patients inclus dans nos études (voir tableau 2).

ÉCHELLE DE RÉCUPÉRATION DU COMA VERSION REVUE FRANÇAISE ©2004 Formulaire de rapport									
Patient :					Date atteinte cérébrale :				
Etiologie :					Date admission :				
Diagnostic initial :			Date :						
			Examineur:						
FONCTION AUDITIVE									
4 – Mouvement systématique sur demande*									
3 – Mouvement reproductible sur demande*									
2 – Localisation de sons									
1 – Réflexe de sursaut au bruit									
0 – Néant									
FONCTION VISUELLE									
5 – Reconnaissance des objets*									
4 – Localisation des objets : atteinte*									
3 – Poursuite visuelle*									
2 – Fixation*									
1 – Réflexe de clignement à la menace									
0 – Néant									
FONCTION MOTRICE									
6 – Utilisation fonctionnelle des objets*									
5 – Réaction motrice automatique*									
4 – Manipulation d'objets*									
3 – Localisation des stimulations nociceptives*									
2 – Flexion en retrait									
1 – Posture anormale stéréotypée									
0 – Néant / Flaccidité									
FONCTION OROMOTRICE/VERBALE									
3 – Production verbale intelligible*									
2 – Production vocale / Mouvements oraux									
1 – Réflexes oraux									
0 – Néant									
COMMUNICATION									
2 – Fonctionnelle : exacte*									
1 – Non fonctionnelle : intentionnelle*									
0 – Néant									
ÉVEIL									
3 – Attention									
2 – Ouverture des yeux sans stimulation									
1 – Ouverture des yeux avec stimulation									
0 – Aucun éveil									
SCORE TOTAL									

Tableau.2. La Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R): Échelle de récupération du coma
Adapte de [53].

1.3.2. La neuroimagerie

L'évaluation du niveau de conscience prend une grande importance en raison des implications en termes de pronostic et de décisions thérapeutiques mais également aux niveaux médico-légal et éthique [56]. Nous avons vu que les échelles comportementales sont le principal moyen pour évaluer les états de conscience altérés et que détecter un comportement volontaire est peut-être difficile et peut déboucher sur des erreurs diagnostiques, même en utilisant des échelles comportementales sensibles [26]. Parce qu'elles sont basées sur les réponses motrices et sur la compréhension verbale du patient, elles rendent le diagnostic difficile dans cette population souffrant souvent de troubles moteurs, d'aphasie [57] et d'une vigilance fluctuante [32]. Donc nous avons besoin d'outils complémentaires standardisés, objectifs afin de détecter les signes de conscience. L'évaluation par neuroimagerie, peut utiliser plusieurs mesures comme étudier le métabolisme cérébral au repos à l'aide de la Tomographie à Emission de Position (TEP) (technique invasive qui utilise un marqueur radioactif pour mesurer la consommation de glucose au niveau cérébral) ou le métabolisme cérébral au repos, en réponse à stimulations ou lors de tâches actives à l'aide de l'imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf) (voir figure 6).

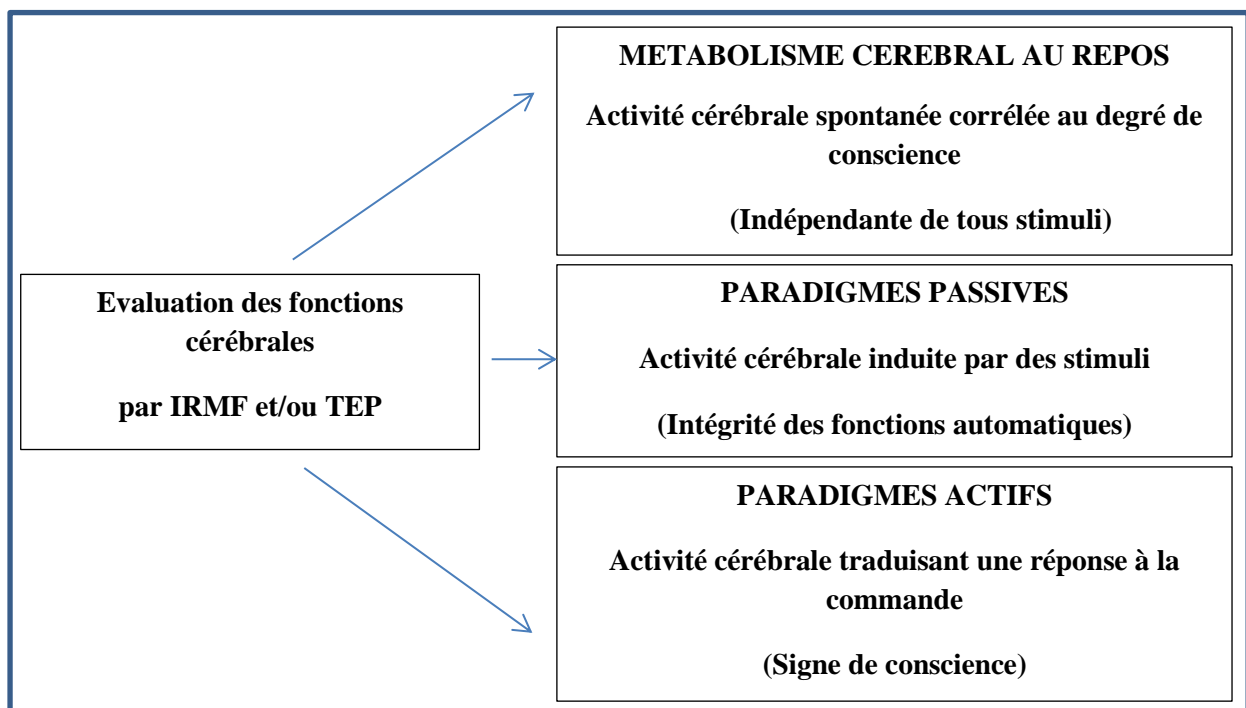


Figure.6. Approche différenciée de l'étude des fonctions cérébrales des patients en état de conscience altérée combinant des techniques d'évaluation multimodale telles que la Tomographie à Emission de Position (TEP) et l'imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf) adapté de [58].

Activité au repos

Dans le cas d'un coma, une diminution globale massive du métabolisme cérébral de 40 à 50 % [59] est observée tandis que, pour l'état d'éveil non-répondant, la diminution du métabolisme est de 50 à 60%, et peut encore s'aggraver (60 à 70%) pour l'état d'éveil non-répondant "permanent" [60-62]. Les patients récupérant d'un état d'éveil non-répondant ne démontrent pas systématiquement une récupération du métabolisme cérébral global à des valeurs normales [62]. Similairement, certains sujets sains éveillés montrent un métabolisme cérébral similaire à celui observé chez des patients VS/UWS [6]. L'état VS/UWS est caractérisé par un dysfonctionnement local, plutôt que global, des études dans ce domaine ont montré que les patients en état d'éveil non-répondant présentent plus particulièrement un déficit métabolique au niveau du réseau fronto-pariétal et du thalamus [61, 63-68]; Ce réseau fronto-pariétal comprend les aires associatives médiales (cortex mésiofrontal/cingulaire antérieur et cortex cingulaire postérieur/précuneus) et latérales (cortex préfrontal et pariétal postérieur). Ces aires cérébrales sont plus hypométaboliques chez les patients en état VS/UWS que chez les patients MCS [4]. D'autres études chez des sujets sains éveillés, en sommeil et en anesthésie générale ont également confirmé le rôle du réseau fronto-pariétal et du thalamus, au niveau de la conscience [63, 69-72]. De plus, la récupération de conscience a été corrélée à la récupération métabolique dans ces régions [62, 73]. Alors que les structures sous-corticales et le tronc cérébral restent relativement préservés [74, 75]. Une étude par tomographie à émission de positons de Lévy et collaborateurs ont montré une activité cérébrale partiellement ou totalement conservée chez les patients présentant un locked-in syndrome [60] (voir tableau 1 et figure 7).

Nous pouvons mesurer l'activité cérébrale au repos en utilisant l'IRMf (Imagerie à Résonance Magnétique fonctionnelle) qui mesure les changements hémodynamiques cérébraux. Cette technique a permis d'étudier plus amplement un réseau en particulier, le réseau du mode par défaut (DMN, default mode network) [76]. Il est impliqué dans les processus internes (les pensées spontanées, le discours intérieur, la mémoire épisodique ou les représentations de soi) [77, 78]. Il comprend le lobe temporal médian, le cortex préfrontal médian, et le cortex cingulaire postérieur, ainsi que le précuneus et le cortex pariétal [79]. Aucun réseau du mode par défaut n'a pu être détecté chez un patient en mort cérébrale [79, 80], et une diminution de l'activité de ce réseau a été observée chez des patients en état d'éveil non-répondant [80, 81]. Les patients en état de conscience minimale ont quant à eux montré une activation similaire à celle observée chez les sujets contrôles [80, 82]. Des études ont

montré la corrélation entre la connectivité fonctionnelle et la conscience [83]. Ces données ont été confirmées récemment par une étude en TEP qui montre une récupération progressive du métabolisme cérébral de ce réseau interne en fonction du niveau de conscience des patients [84]. L'évaluation de la connectivité fonctionnelle, c'est-à-dire la communication entre des aires cérébrales plus ou moins éloignées, dans ce réseau a permis de mettre au jour une déconnexion fonctionnelle cortico-corticale et cortico-thalamo-corticale (par exemple, entre les noyaux thalamiques intralaminaires et le precuneus) chez les patients VS/UWS à l'aide de la TEP [61, 63] et de l'IRMf [83]. Ces études montrent l'importance de la connectivité fonctionnelle, de l'activité métabolique de ces régions et l'importance de l'interaction entre le cortex et le thalamus pour avoir une perception consciente.

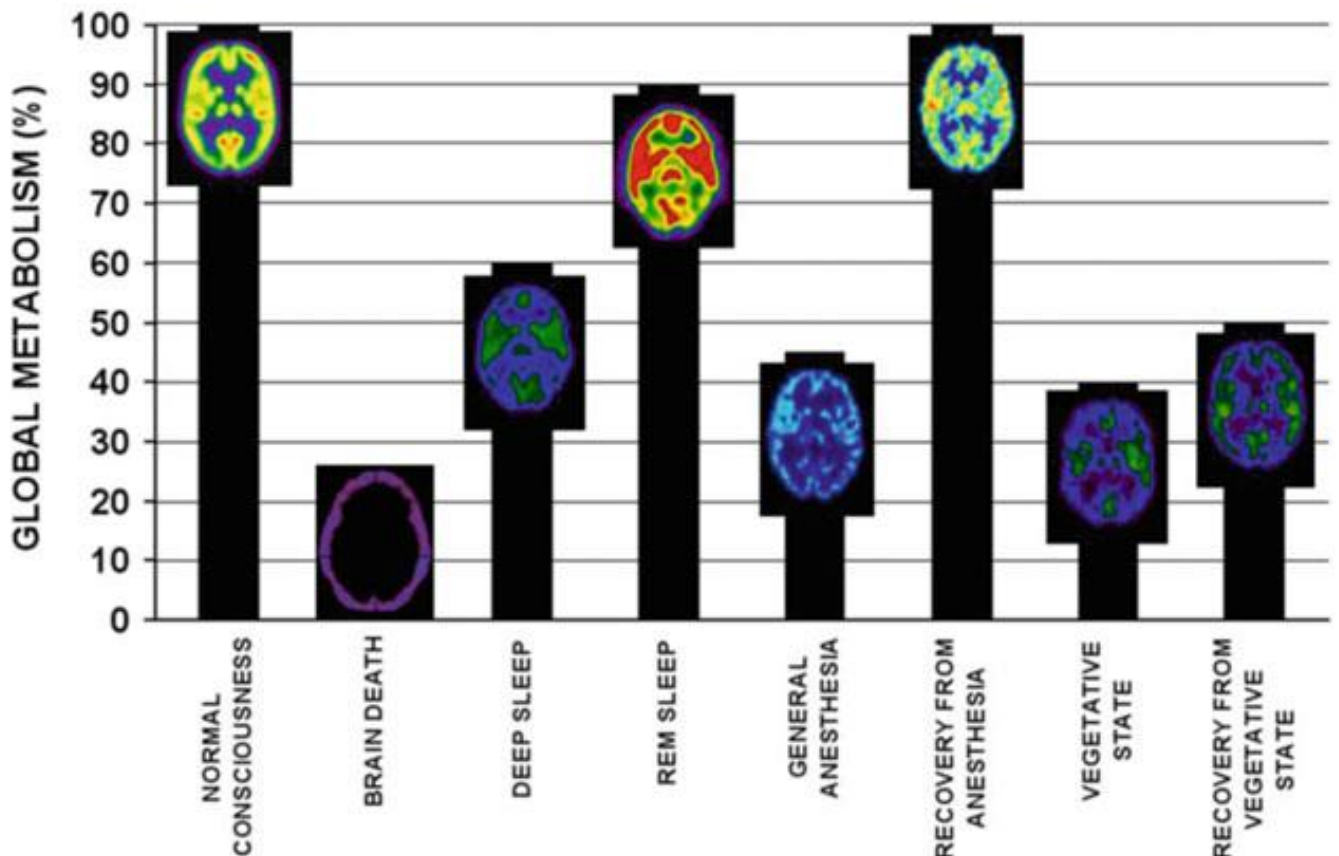


Figure.7. Métabolisme cérébral globale dans divers états adapté de [15].

Activité cérébrale en réponse à des stimulations sensorielles

En utilisant la TEP, les études ont montré que les patients en état d'éveil non répondant présentent une activité cérébrale dans les cortex sensoriels primaires, déconnectés des aires associatives supérieures impliquées dans la perception

consciente (le réseau fronto-pariétal), en répondant à des stimulations externes passives auditives, visuelles et sensorielles [85-91]. D'autres études ont montré une activation de plus haut niveau, chez les patients en état de conscience minimale qui est similaire à celle observée chez des sujets sains [92, 93]. Bekinschtein et collaborateurs ont montré une activation fronto-temporo-pariétale et uniquement temporale gauche lors de la présentation d'une suite de mots lorsque le patient traumatique évoluait vers un état de conscience minimale [94]. Laureys et collaborateurs ont montré, chez un patient anoxique en état de conscience minimale, que les stimulations auditives à valence émotionnelle (les cris de bébé ou le prénom du patient) activaient une plus large partie du cortex temporal par rapport à des stimulations sans signification (bruit blanc) [44] (voir figure 8). De plus, Bekinschtein et collaborateurs ont montré une activation de l'amygdale induite par des stimuli émotionnels (une voix familière comparée à une voix non familière) chez un patient en état de conscience minimale, 5 mois après la lésion traumatique [92].

Enfin, en plus d'une activation cérébrale plus conséquente, une meilleure connectivité entre le cortex auditif secondaire et les cortex associatifs préfrontaux et temporaux a été observée chez les patients en état de conscience minimale comparativement aux patients végétatifs [95].

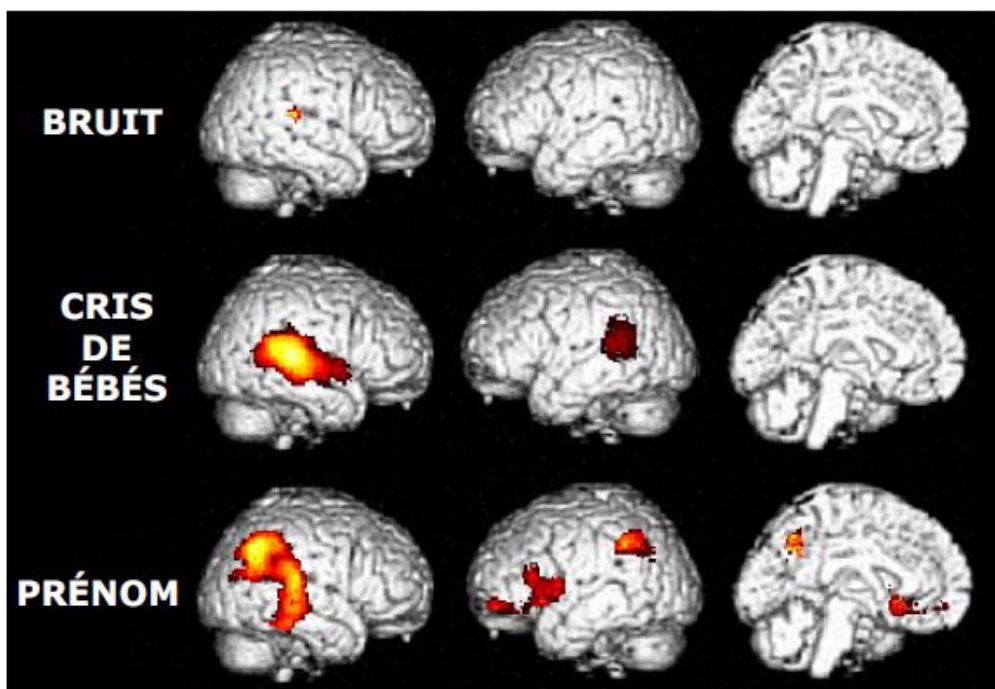


Figure.8. Activation temporelle plus large en réponse à des stimulations à valence émotionnelle (telles que le propre prénom et les cris de bébés) qu'en réponse à des stimulations auditives simples (telles qu'un bruit blanc); activation observée chez un patient anoxique en état de conscience minimale adapté de [44].

Les paradigmes actifs

En utilisant les paradigmes actifs, nous pouvons détecter une réponse à la commande chez des patients DOC, uniquement grâce à l'activité cérébrale, sans l'intervention des canaux moteurs et langagiers [96]. Lors d'une étude IRMf, des tâches d'imagerie mentale ont été utilisées pour activer des régions cérébrales spécifiques (corticales et sous-corticales). Dans cette étude, lorsqu'il a été demandé au participant de s'imaginer jouer au tennis, le cortex prémoteur s'est activé alors que, lorsqu'il a été demandé au participant de s'imaginer parcourir les pièces de sa propre maison, le cortex parahippocampique s'est activé. Des activations robustes et spécifiques ont été détectées pour ces deux tâches d'imagerie chez un patient diagnostiqué en état d'éveil non-répondant, suggérant que le patient était conscient pour comprendre et effectuer les commandes demandées [91, 97]. Ce paradigme a aussi été appliqué chez 54 patients en état de conscience altérée et cinq d'entre eux ont montré une activité cérébrale consistante avec les tâches d'imagerie mentale [98]. Parmi ceux-ci, deux patients n'avaient pas montré de signe comportemental de conscience auparavant. L'absence d'activation cérébrale ne permet cependant pas de conclure à une absence de conscience (voir figure 9).

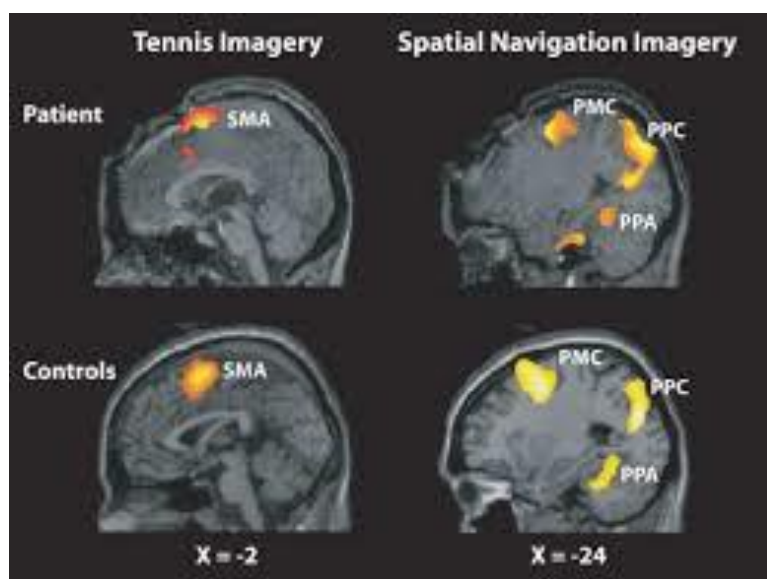


Figure.9. Un patient MCS (23 ans, trauma) qui répond à la commande par des paradigmes actifs en IRMf. SMA = Aire motrice complémentaire, PPA = Gyrus para-hippocampique, PPC = Lobe pariétal postérieur, PMC = Cortex prémoteur latéral, adapté de [91, 97].

Conclusion

Même si la neuroimagerie fournit beaucoup d'informations importantes au niveau du diagnostic, elle souffre de nombreuses limitations. Tout d'abord, les implants métalliques sont une contre-indication à l'IRMf, empêchant de nombreux patients de subir cette procédure. Même si les implants sont non-ferreux, la présence de métal dans la tête produit des artéfacts d'image qui rendent l'analyse des résultats difficile. Deuxièmement, l'IRMf et le TEP sont sensibles aux mouvements, ce qui représente un critère d'exclusion lourd dans cette population présentant de nombreux mouvements réflexes. De même, son utilisation dans cette population est rendue difficile par l'état physique du patient, en particulier en raison de la spasticité souvent observée au stade chronique. Finalement, c'est une technique chère ce qui limite sa disponibilité [7].

A l'inverse, l'électrophysiologie peut mener au développement de systèmes compactes/portables, disponibles et relativement peu coûteux. Son utilisation comme outil diagnostique au chevet du patient et/ou comme outil de communication est donc plus aisée. Au contraire des méthodes de neuroimagerie, ces méthodes évaluent directement le fonctionnement électrique cérébral et permettent de suivre le décours temporel du traitement cérébral suite à la présentation d'une stimulation précise et donc, d'évaluer le traitement cognitif résiduel présent chez les patients récupérant du coma [38]. C'est pourquoi les outils électrophysiologiques peuvent être des outils alternatifs et supplémentaires dans le domaine clinique pour le diagnostic et la communication chez les patients avec lésions cérébrales sévères.

1.3.3. L'électrophysiologie

1.3.3.1. L'électromyographie

L'électromyographie (EMG, enregistrement de l'activité musculaire) correspond à l'étude du fonctionnement d'un muscle au travers de ses propriétés électriques, et notamment du signal électrique émanant du muscle durant son activation dans le cadre d'un mouvement [99, 100]. Il existe deux types d'acquisition dominants dans le domaine : une approche exploitant des électrodes sous forme d'aiguilles directement implantées dans les muscles d'intérêt, et une autre, non invasive, utilisant des électrodes de surface placées sur la peau [99]. Cette dernière, intitulée électromyographie de surface (sEMG), correspond à l'approche adoptée pour nos acquisitions.

Les fibres qui composent une même unité motrice sont innervées par différentes ramifications du motoneurone qui s'avèrent plus ou moins longues et épaisses selon l'emplacement de leur fibre cible. Par conséquent, les potentiels nerveux parviennent à chaque fibre à des intervalles de temps légèrement différents, ce qui conduit à une activation asynchrone des différentes fibres. La sommation dans le temps et dans l'espace des potentiels d'action de chaque fibre motrice constitue le Potentiel d'Action de l'Unité Motrice ou PAUM [101, 102].

L'électromyographie de surface mesure le signal électrique issu de ce qui vient d'être présenté. Plus précisément, le signal enregistré par une électrode correspond à la somme des PAUMs de toutes les unités motrices situées à proximité de celle-ci [100].

Plusieurs études montrent que la localisation des électrodes sur le muscle d'intérêt est susceptible d'influencer fortement sur l'intensité du signal recueilli [103-105].

L'électromyographie est abondamment utilisée en médecine et dans les sciences de la motricité pour examiner l'intégrité du fonctionnement neuromusculaire, évaluer la fatigabilité musculaire, ou encore identifier la cause de différentes pathologies de la motricité [100, 106]. D'autres applications plus nouvelles concernent également l'utilisation de cette technique pour élaborer des interfaces langagières [99]. Néanmoins, son application dans le domaine des troubles de la conscience demeure jusqu'ici très rare.

L'EMG est une méthode d'évaluation objective et simple, peut être appliquée au chevet du patient. Bekinschtein et collaborateurs ont proposé l'utilisation de l'électromyographie pour détecter des mouvements volontaires sous le seuil comportemental visible. Chez 10 patients atteints de troubles de la conscience (8 en état de syndrome d'éveil non-répondant, 2 en état de conscience minimale), quatre stimuli différents verbaux pré-enregistrés dans un bloc de 30s ont été présentés à chaque patient : deux stimuli cibles, « s'il vous plaît, essayez de bouger votre main droite », « s'il vous plaît, essayez de bouger votre main gauche », ainsi que deux stimuli placebo « aujourd'hui, c'est une journée ensoleillée » et « il pleut dehors aujourd'hui » ont été, utilisés pour évaluer le caractère réflexe des mouvements. A la fin d'un bloc de stimuli, l'instruction « s'il vous plaît ne bougez pas, restez calme » a été présentée aux sujets à plusieurs reprises, tandis que l'activité musculaire était enregistrée.

Si aucune activité musculaire en réponse aux commandes n'a été enregistrée chez 7 des patients non-répondants, des réponses non visibles à l'œil nu ont été

néanmoins obtenues pour le 8ème patient (figure 10) ainsi que pour un patient en état de conscience minimale. Le deuxième patient en état de conscience minimale exhibait quant à lui des réponses à la commande directement visibles. Donc, une augmentation de l'activité musculaire liée à la commande a pu être observée chez un patient VS/UWS permanent ainsi que deux patients MCS, ce qui suggère que l'électromyographie pourrait être utilisée pour détecter objectivement une réponse motrice résiduelle et identifier plus sensiblement des signes de conscience susceptibles de passer inaperçus chez les patients DOC [43].

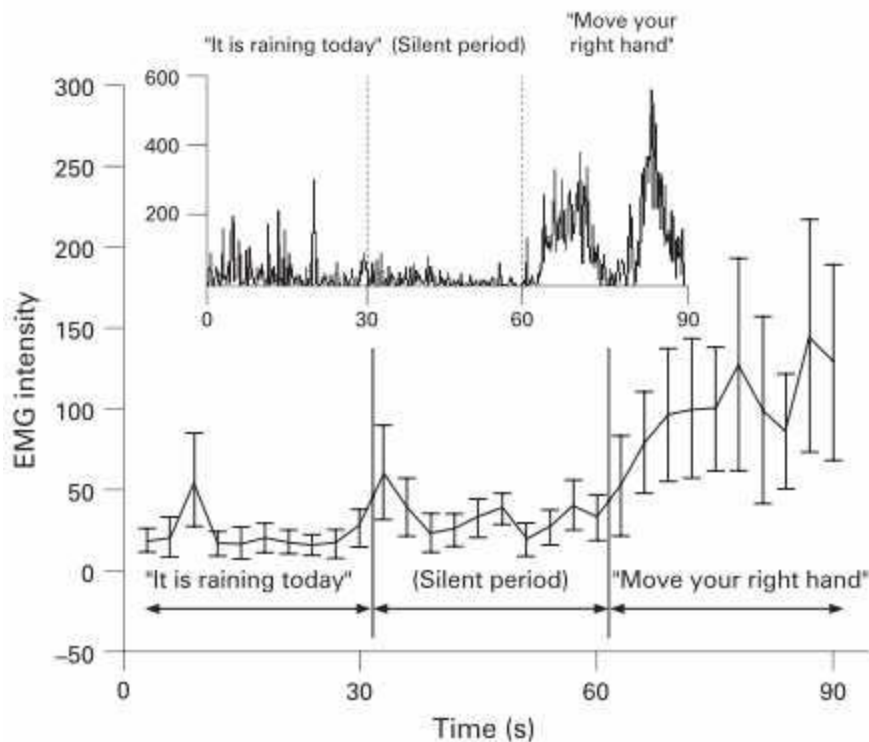


Figure.10. Signal EMG à la commande « bougez la main droite », comparé à une phrase contrôle et à une période de silence, chez le patient en syndrome d'éveil non-répondant ayant manifesté des réponses non-visibles à l'œil nu [43].

1.3.3.2. L'électroencéphalographie et les potentiels évoqués

En cas de perte de conscience due à une lésion cérébrale, l'EEG est significativement anormal (comme une activité de rythme delta et des pointes épileptiques). Cependant, l'EEG ne donne qu'une information limitée sur la localisation de la lésion, tout au plus permet-il de déterminer l'hémisphère touché [107]. L'intérêt de l'électroencéphalogramme (EEG) a été démontré pour prédire la récupération de patients sévèrement cérébro-lésés [107-109]. Néanmoins, à elle seule, la lecture de l'EEG n'est pas suffisante pour déterminer

le niveau de conscience de ces patients [110]. Elle peut être utilisée pour détecter la crise épileptique et le suivi de l'effet de médicament [111]. Une mesure automatisée d'EEG-entropie a permis de discriminer les patients conscients des patients inconscients en stade aigu avec une très bonne sensibilité [1]. Les valeurs de l'EEG-entropie étaient élevées chez les patients en état de conscience minimale alors qu'elles étaient basses chez les patients en état d'éveil non-répondant, suggérant une diminution de la complexité cérébrale chez ces derniers [112]. Cette technique demande un certain temps d'interprétation. Aucune différence significative ne fut cependant observée entre les différentes étiologies (trauma/anoxie) et la durée de l'atteinte cérébrale (aigu/chronique) [7].

Les potentiels évoqués (ou ERP pour "event related potential") permettent d'évaluer les fonctions sensorielles et cognitives des patients de manière objective. Pour que les changements dus aux activités sensorielles, motrices ou cognitives soient visibles sur un tracé électroencéphalographie, le stimulus doit être répété de nombreuses fois et on doit moyenne de nombreuses répétitions [113].

Potentiels évoqués de courte latence

La majorité des travaux électrophysiologiques réalisés chez les patients sévèrement cérébro-lésés a d'abord concerné le traitement précoce de stimulations auditives et somesthésiques.

a) Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral

Les potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral (PEATC) sont obtenus par stimulations monaurales au moyen de clics sonores et permettent d'étudier la conduction du signal auditif via le nerf auditif et la protubérance. Les PEATC apparaissent endéans 10ms [114].

L'absence de ces potentiels est associée à une pauvre récupération chez des patients sévèrement cérébro-lésés sans lésion auditive périphérique [115, 116]. Néanmoins, cette composante aurait une valeur prédictive inférieure à la réponse N20 [117].

b) Potentiels évoqués somesthésiques (N 20)

Les potentiels évoqués somesthésiques (PES) sont obtenus par stimulation électrique transcutanée des nerfs médians au niveau des poignets. Les potentiels obtenus reflètent le passage de l'influx nerveux au niveau du plexus brachial, de son entrée dans la moelle cervicale, à son passage par la jonction

cervicobulbaire et enfin à son arrivée au niveau du cortex somatosensoriel primaire [118].

Une méta-analyse, se basant sur les résultats de 25 études, a démontré que ces PES, en particulier la réponse N20, possèdent une valeur prédictive supérieure à l'EEG, à la Glasgow Coma Scale (sous-échelle motrice), aux réflexes du tronc cérébral (réflexe photomoteur) et au scanner cérébral (CT scan) [119, 120]. Une absence bilatérale de N20 chez un patient comateux est fortement associée à une absence d'évolution vers un état de conscience supérieure (dans 99 à 100% des cas) [117, 121-123]. Les PES auraient également une capacité à prédire une bonne récupération (dans 91% des cas) [121].

Les PE de courte latence sont utiles pour évaluer le traitement perceptif de l'information. Toutefois, ils n'évaluent pas le fonctionnement cognitif résiduel présent chez les patients récupérant du coma [38]. Il y a un lien très fort entre le N20 et l'étiologie [124].

Potentiels évoqués cognitifs

Les potentiels évoqués cognitifs sont généralement obtenus au moyen d'un paradigme "oddball" consistant à appliquer une séquence constituée de deux types de stimuli auditifs de fréquences différentes, l'un survenant fréquemment (80 %) et l'autre rarement (20 %) [118]. Il existe différents types de réponses qui ont été étudiées chez les patients récupérant du coma.

a) N100

La composante N100 est une déflexion négative apparaissant en réponse à un stimulus auditif aux alentours des 100 ms après la stimulation. Elle correspond à l'activation du cortex auditif [125]. La présence de cette composante chez les patients récupérant du coma suggère une préservation du cortex auditif primaire.

Il existe un réel débat sur sa valeur prédictive [126-129]. Parallèlement aux PEATC, la composante N100 aurait néanmoins une valeur prédictive inférieure à la réponse N20 pour ce qui est de l'évolution du patient comateux vers un état de conscience supérieure [117].

b) Mismatch negativity (MMN)

La MMN est une composante négative élicitée, entre 100 et 200 ms après un stimulus cible, par un paradigme oddball classique chez des sujets même inattentifs [130, 131]. Pour la modalité auditive, le cortex auditif primaire et également le cortex préfrontal sont impliqués [132]. La MMN est élicitée suite à

la présentation d'un stimulus déviant qui ne correspond pas à la succession de stimulations auditives dont le sujet avait automatiquement élaboré une trace mnésique (mémoire échoïque). Cette réponse reflète un traitement automatique de l'information auditive et constitue une composante pré-attentive. En effet, que le sujet porte ou non son attention sur le stimulus déviant n'a pas d'impact sur la réponse [133].

Les données recueillies sur la MMN chez les patients comateux suggèrent que cette composante possède une valeur prédictive importante quelles que soit l'étiologie. Une absence de cette réponse a en effet été mise en relation avec une absence de récupération de l'éveil dans 91% à 93% des cas [117, 134]. Cette composante posséderait, comme la réponse N20, une meilleure valeur prédictive que les PEATC ou la réponse N100 [117, 135].

Kotchoubey et collaborateurs ont montré qu'une composante MMN pouvait être présente chez des patients en état de conscience minimale (34%) comme en état d'éveil non-répondant (65%) [136]. Néanmoins, récemment, Wijnen et collaborateurs ont montré que, chez 10 patients végétatifs, l'amplitude de la MMN augmentait significativement lorsque les patients évoluaient vers un état de conscience minimale [137].

c) P3

La composante P3 est fréquemment liée à des processus cognitifs plus complexes que les autres composantes (N100 et MMN) tels que la catégorisation, la prise de décision ou la mise à jour en mémoire de travail. Elle est présente quand les sujets détectent un stimulus cible attendu mais non prédictible parmi des stimuli auditifs monotones [138]. Cette réponse à prédominance centro-pariétale représente le troisième pic positif survenant après la présentation d'un stimulus. Elle se nomme également P300 puisqu'elle se présente généralement vers 300 ms. Nous la nommerons néanmoins P3 puisque sa latence est plus importante en cas de lésion cérébrale [139, 140]. Les générateurs de la P3 (modalité auditive) sont multiples: l'hippocampe, le thalamus et les cortex préfrontaux, pariétaux et temporaux [141, 142]. La P3 se compose de deux sous-composantes : la P3a (250ms; prédominance frontale) reflète les changements d'attention involontaires dus à un événement inattendu tandis que la P3b (350ms; prédominance pariétale) est influencée par le niveau d'attention consacré à la tâche. La probabilité d'apparition du stimulus, la pertinence de la tâche, la complexité (caractéristiques physiques et sémantiques), la valeur (difficulté de détection) du stimulus pour le sujet et la valence émotionnelle (positive ou négative) jouent un rôle pour l'amplitude de

la composante P3 [143-147]. Mais il faut également que le sujet y fasse attention [7]. En utilisant le paradigme oddball classique (présentation de sons à tonalité grave ou aiguë) chez les patients récupérant du coma, des études ont montré que la présence d'une composante P3 chez des patients sévèrement cérébro-lésés corrèle généralement avec une récupération fonctionnelle favorable [128, 129, 135, 148-152].

Certaines des interfaces cerveau-ordinateurs se basent sur l'utilisation des P300 : les P3-speller. Celles-ci utilisent des stimuli visuels permettant d'écrire en épelant des lettres/chiffres, affichés dans une matrice 6x6 (soit 36 symboles). Chaque ligne et colonne de la matrice est mise en surbrillance, ou flashée, dans un ordre aléatoire un certain nombre de fois. De son côté, l'utilisateur se concentre sur la lettre/chiffre qu'il veut sélectionner. Lorsque la ligne ou la colonne qui contient la lettre choisie flashe, un potentiel évoqué de type P3 apparaît [153, 154].

Les interfaces reposant sur la composante les P3 ne nécessitent pas d'apprentissage de la part de l'utilisateur car les réponses développées sont intrinsèques au système nerveux (réponses attentionnelles automatiques). Néanmoins, le rapport signal/bruit de ces potentiels est peu élevé ce qui requiert un moyennage sur plusieurs stimuli afin d'obtenir une réponse, avec pour conséquence des temps de concentration assez longs pour obtenir une seule réponse [7].

1.3.3.3. Potentiels évoqués visuels en régime permanent

Les potentiels évoqués visuels étudient le fonctionnement des voies visuelles, principalement celui du nerf optique en lien avec une stimulation visuelle. Plus précisément, ce type de potentiels évoqués est lié à une modification de l'activité cérébrale au niveau du cortex visuel primaire liée à une stimulation visuelle. Les VEPs sont produits par une stimulation lumineuse à une fréquence inférieure à 3.5Hz (dit "transitoires"), tandis que pour des fréquences de stimulation supérieures à ce seuil, ce sont les potentiels évoqués visuels en régime permanent (Steady State Visual Evoked Potential, SSVEP). Une synchronisation stable des neurones avec la stimulation lumineuse conduit à l'apparition d'une réponse électrique oscillatoire [155], ce qui induit une augmentation de l'amplitude du signal EEG à la fréquence du stimulus visuel dans les régions postérieures (principalement dans les régions occipitale et pariéto-occipitale) [156]. L'amplitude de la réponse cérébrale produite est néanmoins modulée par le niveau d'attention endogène [7].

Les SSVEPs ont des avantages importants. Ils sont faciles à détecter par leurs caractéristiques fréquentielles identiques à la stimulation et ont donc un excellent rapport signal-à-bruit. Grâce à leur localisation ils sont faiblement affectés par les artefacts oculaires et électromyographiques [157, 158]. Ces potentiels sont des réponses inhérentes au cerveau c'est pourquoi ils ne demandent que peu ou pas d'entraînement de la part de l'utilisateur pour obtenir de bonnes performances. L'utilisation de plusieurs stimuli, flashant à des fréquences différentes, permet le développement d'interfaces à choix multiples sans altération significative des performances [155].

Les SSVEPs actuelles dépendent du contrôle du regard [159, 160], l'utilisateur doit diriger ses yeux vers le stimulus cible présenté dans son champ visuel [161]. Ce type de potentiel évoqué est dépendant des canaux standards de communication que sont les nerfs périphériques et les muscles [162], ce qui rend son application difficile chez des patients dont le handicap moteur s'étend au contrôle oculaire (altéré ou inexistant) [7]. Un autre type de paradigme où le sujet se concentre mentalement sur le stimulus cible sans bouger les yeux a été proposé afin de permettre l'utilisation d'un système de communication indépendant du contrôle du regard. Cependant, on note une diminution des performances par rapport de l'attention "overt", les performances de l'attention covert ($\approx 60-70\%$) pour ce paradigme comparé à celui requérant un contrôle oculaire ($\approx 90-100\%$). Dans plusieurs études, Kelly et collègues ont aussi observé une diminution de 20% dans les performances obtenues lors de l'utilisation de ce type de paradigme en comparaison avec une utilisation classique [163, 164].

Dans ce contexte, nous avons décidé d'utiliser un nouveau paradigme SSVEPs développé par Lesenfants et collègues [165] pour détecter la réponse à la commande objectivement et indépendamment de tout contrôle moteur, avec un niveau de performance supérieur à celui obtenu jusqu'à présent dans la littérature (voir « Partie expérimentale »).

1.3.4 Interfaces cerveau-ordinateurs (BCI)

Une interface cerveau-ordinateur (ou "Brain Computer Interface", BCI) est un système permettant au cerveau de communiquer avec le monde extérieur, sans passer par les nerfs et muscles périphériques, en convertissant directement l'activité cérébrale en signaux de commandes pour dispositifs électroniques [166].

L'utilisation de BCI requiert une phase d'entraînement et l'intervention d'un classificateur pour la reconnaissance automatique d'une réponse cérébrale correspondant à une réponse comportementale cible, (voir figure 11). La classification des réponses permet de déterminer une règle afin de distinguer chaque état cérébral. Grâce à cette étape d'entraînement, l'algorithme de classification (le classificateur) est donc capable d'apprendre à distinguer différentes réponses avec un certain taux de réussite. Un taux de classification élevé signifie que, d'une part, le système est capable de distinguer les réponses cibles à l'aide de caractéristiques, cérébrales précises et, d'autre part, que l'utilisateur a réalisé la tâche demandée. Les BCIs peuvent ensuite être utilisées pour classifier de nouvelles données en temps-réel pour, par exemple, répondre à des questions. Un feedback, souvent auditif ou visuel, peut être utilisé pour permettre à l'utilisateur d'apprendre à contrôler son activité cérébrale et améliorer ses performances » [7, 162].

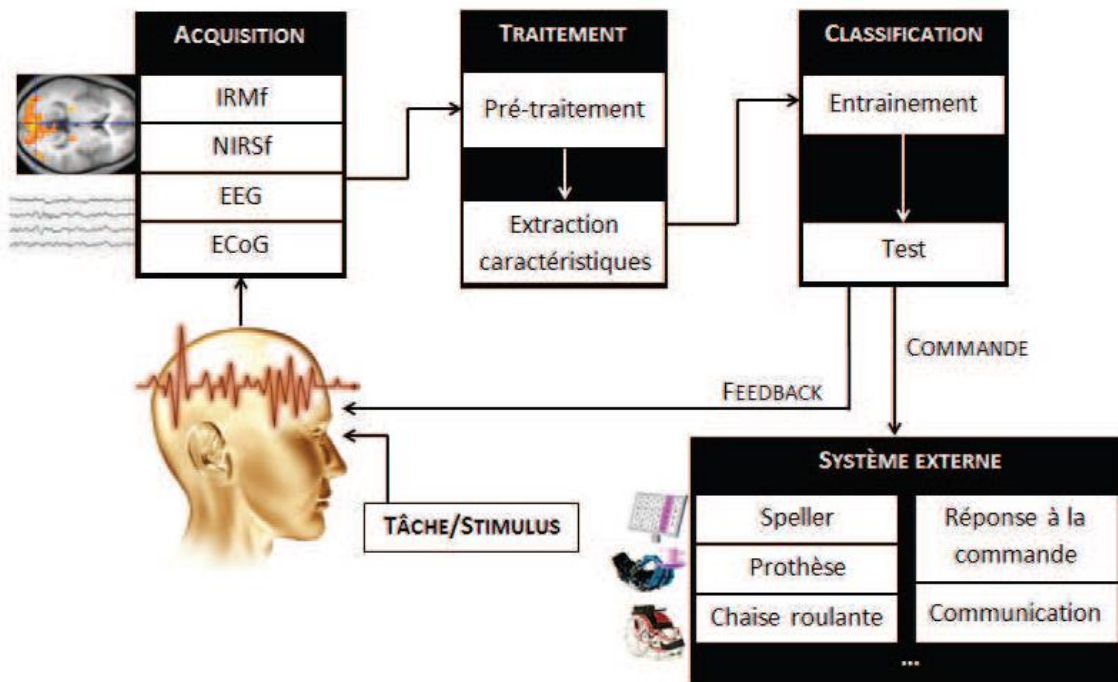


Figure.11. Schéma typique d'une interface cerveau-ordinateur. La modification de l'activité du cerveau suite à une stimulation/tâche est enregistrée à l'aide de l'imagerie par (ex : EEG). Ces données brutes sont prétraitées avant que des caractéristiques discriminantes ne soient extraites en leur sein. Des techniques d'apprentissages sont ensuite utilisées pour entraîner un/des classificateurs à détecter des motifs, dans ces caractéristiques extraites, qui sont associées de manière fiable avec les réponses volontaires de l'utilisateur. Le classificateur entraîné peut ensuite classer de nouvelles caractéristiques correspondant au choix de l'utilisateur. Finalement, le résultat de la classification est renvoyé à l'utilisateur pour l'aider à s'entraîner lui-même à l'utilisation de l'interface et contrôler un système externe ou aider le corps médical à détecter une réponse à la commande /une communication fonctionnelle [7].

Pour évaluer la réponse à la commande chez les patients DOC, il est important de comparer la réponse à la commande obtenue de manière comportementale à la réponse à la commande obtenue avec le système BCI, afin de déterminer le taux de faux négatifs (réponse à la commande détectée au chevet du patient mais pas à l'aide du système BCI) et le taux de faux positifs (patients inconscients diagnostiqués de manière erronée comme répondant à la commande par le système BCI) [7].

De plus, des interfaces cerveau-ordinateurs ont également été proposées pour faciliter la détection des signes de conscience, dans la phase aiguë du locked-in syndrome et pour améliorer la qualité de vie de ces patients en phase chronique en offrant un outil de communication via ordinateur [37, 167]

Plusieurs études ont utilisé les systèmes visuels (SSVEP-BCI), mais les performances obtenues avec ces systèmes sont fortement tributaires de l'oculomotricité, ce qui représente une limitation importante pour les patients souffrant de lésions cérébrales graves, tels que les patients LIS ou DOC, qui peuvent présenter une déficience visuelle ou une atteinte du contrôle du regard [168], ce qui nécessite un entraînement relativement long de l'utilisateur [7].

2. Objectifs de cette thèse

Il est très important d'établir un diagnostic correct du niveau de conscience lors de la prise en charge, du traitement et des décisions de fin de vie chez les patients avec lésions cérébrales sévères [1]. Les évaluations avec les échelles comportementales restent le moyen principal pour détecter des signes de conscience mais elles sont parfois insuffisamment sensibles pour établir un diagnostic final pour les patients souffrant de troubles de la conscience ou pour les patients avec locked-in syndrome, car elles se basent sur des réponses motrices (volontaires et reproductibles) qui sont souvent difficiles à observer chez ces patients [169, 170]. Ces limites engendrent la nécessité de faire appel à des techniques paracliniques qui permettent des mesures plus objectives de l'état de conscience [1]. Les paradigmes actifs et les études en IRM et TEP ont montré qu'il est possible de détecter des signes de conscience au travers de l'activité cérébrale et d'établir une évaluation objective, mais ces techniques souffrent de limitations importantes telles que le coût, l'impact des artefacts de mouvements sur la qualité des résultats, et l'accessibilité de la technique.

A l'inverse, l'électrophysiologie peut mener au développement de systèmes compactes/portables, disponibles et relativement peu coûteux. L'objectif de cette thèse est de développer des méthodes électrophysiologiques sensibles afin de détecter des signes de conscience tels qu'une réponse à la commande ou une communication afin de différencier les patients en état d'éveil non-répondant des patients en état de conscience minimale, de manière efficace et sans passer par l'intervention de réponses comportementales visibles.

Nous nous sommes d'abord intéressés à l'utilité de l'électromyographie (voir chapitre 2 et 3). En effet, Bekinschtein et collaborateurs (2008) ont publié des résultats préliminaires encourageants quant à l'utilisation de cette technique lors de la détection de réponses à la commande chez des patients DOC. Néanmoins, cette étude incluait seulement 10 patients (8 VS / UWS et 2 MCS). Dès lors, dans ce travail, nous avons utilisé une approche similaire sur un échantillon plus large et examiné quelles commandes suscitent les réponses les plus reproductibles. Nous avons également utilisé des méthodes d'analyse variées afin d'identifier la manière la plus efficace et la plus sensible de détecter une réponse à la commande, à partir de micromouvements invisibles à l'œil nu. Nous avons enfin exploré la possibilité d'utiliser cette technique comme moyen de communication.

Nous nous sommes ensuite intéressés à l'utilité d'une interface cerveau-ordinateur reposant sur les potentiels évoqués visuels steady-state (SSVEP) (voir chapitre 4 et 5). En effet, les patients DOC sont souvent atteints de paralysie sévère ou de spasticité chronique. Les réponses musculaires volontaires (même les micro-mouvements) peuvent donc être difficiles à détecter.

Les SSVEPs ont des avantages importants. Ils ont un excellent rapport signal-à-bruit, sont faiblement affectés par les artefacts oculaires et électromyographiques, et requièrent des réponses attentionnelles automatiques qui ne demandent que peu ou pas d'entraînement de la part de l'utilisateur. Nous avons donc développé un outil diagnostique indépendant du contrôle moteur (même oculaire), pouvant évaluer objectivement la réponse à la commande chez les patients DOC et LIS afin d'établir une communication avec ces patients conscients.

PARTIE PRATIQUE

Chapitre 2

Réponses EMG volontaires dans les troubles de la conscience

Basé sur

Habbal D, Gosseries O, Noirhomme Q, Renaux J, Lesenfants D, Bekinschtein TA, Majerus S, Laureys S, Schnakers C. Volitional electromyographic responses in disorders of consciousness. Brain Injury, 9 : 1-9. 2014.

2.1. Introduction

Afin de diagnostiquer un signe de conscience chez un patient en récupération du coma [32], les cliniciens recherchent des réponses comportementales reproductibles volontaires. Contrairement aux mouvements tels les mouvements oculaires (voir le débat sur la fixation visuelle) [171], le fait qu'il faut être conscient pour montrer une réponse volontaire à la suite d'un stimulus est clair et défini (un patient doit être conscient afin de répondre volontairement à la stimulation). Ces réponses volontaires sont, par conséquent, essentielles à détecter. Le comportement volontaire le plus commun dans ce domaine est la réponse à des commandes simples (la capacité d'exécuter un simple mouvement à la demande). En plus de son aspect volontaire, la réponse à la commande est supposée indiquer la réapparition des fonctions cognitives de niveau supérieur comme le langage (compréhension de la commande) et les fonctions exécutives (planification précise de l'exécution du mouvement). La récupération de ces fonctions est indispensable pour la récupération d'une communication entre le patient et le personnel médical. De plus, cela facilite la revalidation du patient puisque celui-ci peut avoir un rôle plus actif. La détection de réponses à commande est néanmoins compliquée car il est fréquent que les patients sévèrement cérébro-lésés atteints de trouble de la conscience (DOC) souffrent de de lésions motrices ainsi que d'une fatigabilité importante. C'est pourquoi, certains patients peuvent être conscients sans pour autant être capables de le montrer cliniquement. Des études récentes ont montré combien il est difficile, même pour les cliniciens formés, de différencier des comportements volontaires et des mouvements réflexes, ce qui conduit à un haut taux d'erreurs diagnostiques (30-40%) [26, 172, 173]. En fait, même en utilisant des échelles de diagnostic normalisées sensibles telles que l'Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R) [53], des micromouvements pourraient encore passer inaperçus au chevet du patient. Récemment, Bekinschtein et al. [43] ont utilisé l'électromyographie utilisé (EMG) afin d'améliorer la détection des réponses à la commande. Chez plusieurs patients ne présentant aucune réponse volontaire reproductible au chevet (y compris un patient en état de conscience minimale MCS- mais aussi un patient diagnostiqué comme un état végétatif-VS ou, plus récemment, le syndrome de l'éveil ne répondant- UWS) [174, 175], les auteurs ont constaté une augmentation significative du signal EMG en réponse à la commande cible (serrez votre main) versus la phrase contrôle (il fait beau). Cette technique pourrait donc constituer une mesure objective permettant de mieux détecter des comportements volontaires chez les patients DOC. L'EMG pourrait également être un outil plus pratique par rapport à la neuro-imagerie ou

à l'électrophysiologie puisqu'il est portable, facile à utiliser et peu coûteux. Cependant, Bekinschtein et al [43] n'ont inclus que 10 patients (8 VS / UWS et 2 MCS). Ce qui rend la translation clinique très difficile. C'est pourquoi nous avons réalisé une étude dans le but de tester cette technique dans un plus grand échantillon de patients DOC, en tenant compte des trois commandes différentes afin de confirmer l'intérêt de l'électromyographie (EMG) pour la détection de réponses volontaires chez les patients ayant des lésions cérébrales graves.

2.2. **Méthodes**

2.2.1. *Sujets*

Critères d'inclusion et d'exclusion : Les patients ont été recrutés à l'hôpital universitaire de Liège (CHU-Liège, Belgique). Les patients étaient stables au niveau médical, ils ont été évalués avec le CRS-R et diagnostiqués comme étant en VS / UWS ou MCS d'étiologie traumatique ou non traumatique. Les critères d'inclusion étaient (a) l'âge au-dessus de 18, (b) au moins 28 jours après la lésion, (c) potentiels évoqués auditifs présents et / ou la présence de réactions aux stimuli nociceptifs et (d) absence de bloqueurs de la fonction neuromusculaire et aucune sédation dans les 24 dernières heures. Les critères d'exclusion étaient (a) des antécédents documentés de lésions cérébrales antérieures, (b) l'histoire pré-morbide de la maladie du développement, psychiatrique ou neurologique entraînant une invalidité fonctionnelle documentée jusqu'au moment de la lésion (c) problème d'audition non corrigée, (d) flaccidité en réponse à une stimulation nociceptive et (e) à une maladie aiguë. Le groupe des patients et les volontaires sains (groupe contrôle) ont été matchés pour l'âge. Pour le groupe contrôle, les critères d'exclusion étaient (a) une déficience auditive non corrigée, (b) une maladie musculaire ou un dysfonctionnement moteur dû à une lésion et (c) une maladie du développement, psychiatrique ou neurologique. L'étude a été approuvée par le comité d'éthique de la Faculté de médecine de l'Université de Liège. Le consentement éclairé a été obtenu pour chaque volontaire et par le représentant juridique pour chaque patient.

2.2.2. *Paradigme EMG*

Des stimuli auditifs préenregistrés ont été présentés dans un ordre aléatoire (90 dB). Les stimuli consistaient en trois commandes cibles (« serrez vos mains », «

bougez vos jambes » et « serrez vos dents ») ainsi qu'une phrase contrôle (« il fait beau »). Tous les stimuli, bien qu'ils aient des informations sémantiques différentes, avaient la même longueur (1,8 secondes) et approximativement la même intonation. Afin de suivre les recommandations de l'échelle comportementale standardisée, la CRS-R [53], chaque stimulus auditif a été répété 4 fois dans un seul bloc. L'asynchronisme d'apparition du stimulus était de 30 secondes. La durée totale de la tâche était inférieure à 10 minutes.

2.2.3. L'enregistrement EMG

L'EMG a été enregistré au chevet des patients via huit électrodes adhésives de surface (www.spesmedica.com). Le montage appliqué était bipolaire avec une distance entre les électrodes de 20 mm et relié à un amplificateur numérique portable EEG/EMG (SynAmp Amplificateur EEG; www.neuroscan.com). Les électrodes ont été placées sur le muscle court abducteur du pouce (N°2; canal «main»), (voir figure 12) et sur le muscle fléchisseur superficiel des doigts (N°2; canal «Bras») (voir figure 13) pour enregistrer la réponse à la commande «Serrez vos mains», le muscle gastrocnémien (N°2; canal «jambe») (voir figure. 14) pour la commande «Bougez vos jambes» (www.seniam.org) ainsi que sur le muscle masséter (N°2; canal «Visage») (voir figure 15) pour la commande «serrez les dents» [176, 177]. Les électrodes ont été placées sur le côté gauche ou droit des membres supérieurs et inférieurs qui ont présenté les meilleures réponses motrices lors des évaluations comportementales. Les données ont été enregistrées sur un ordinateur portable. L'acquisition de l'EMG a été effectuée avec une fréquence d'échantillonnage de 2000 Hz et un filtrage passe-bande de 0,1 à 500 Hz a été utilisé [178]. Cette procédure a duré 15 minutes. Avant de commencer l'enregistrement, les membres supérieurs et inférieurs ainsi que la mâchoire ont été passivement déplacés afin d'assurer la précision de la position des électrodes. Les enregistrements EMG ont été réalisés lorsque les patients étaient bien éveillés, avec les yeux ouverts et dans un environnement peu bruyant. Brève stimulation auditive ou tactile, tel qu'utilisé par le CRS-R [53], a été appliquée immédiatement avant la présentation de chaque commande dans ordonner à assurer l'éveil suffisant. Pendant l'enregistrement, toute réponse comportementale observée a été signalée. On notera que deux différents groupes musculaires ont été testés pour la commande «serrez vos mains» (en utilisant le muscle court abducteur du pouce) soit le plus efficace pour détecter les réponses «serrez vos mains».



Figure.12. Placement des électrodes sur le muscle court abducteur du pouce.



Figure.13. Placement des électrodes sur le muscle fléchisseur superficiel des doigts.



Figure.14. Placement des électrodes sur le muscle gastrocnémien.

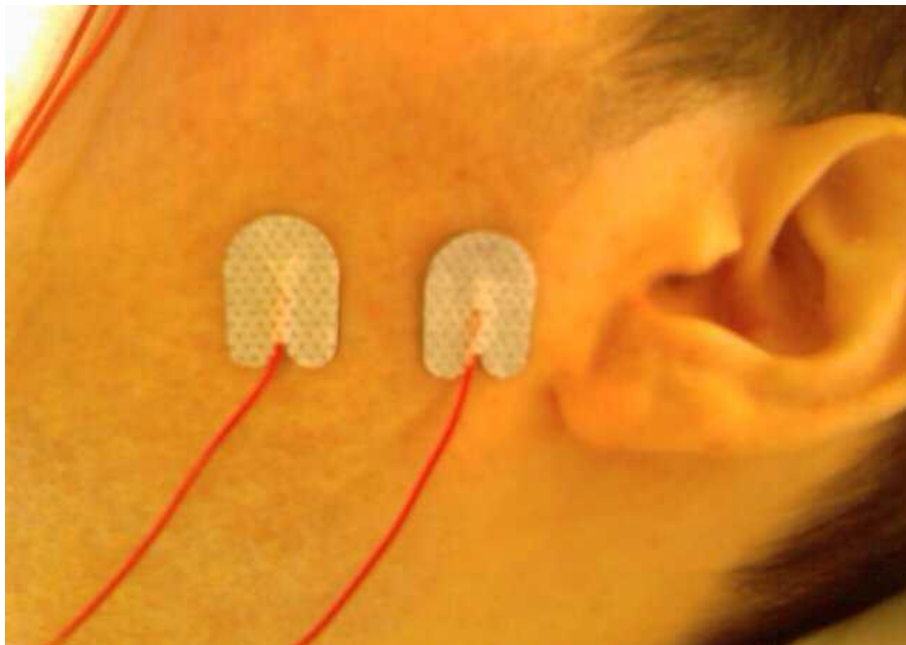


Figure.15. Placement des électrodes sur le muscle masséter.

2.2.4. L'évaluation comportementale

Le CRS-R a été administré le jour de l'enregistrement EMG ainsi que plusieurs fois au cours de la semaine de l'enregistrement pour établir le diagnostic des participants et le profil neurocomportemental. Cette échelle a été conçue pour différencier les patients VS/UWS des patients MCS. Elle se compose de 23 items qui sont ordonnés de manière hiérarchique et divisés en six sous-échelles (éveil, audition, vision, moteur, oromoteur /verbales et communication) f). Le point le plus bas sur chaque sous-échelle représente l'activité réflexe, tandis que le point le plus élevé représente les comportements cognitifs [53]. Comme la fluctuation comportementale est fréquente chez les patients ayant une lésion cérébrale grave [179], nous avons sélectionné le score de la CRS-R le plus élevé. Basé sur ces évaluations comportementales, l'échantillon a été divisé en sous-groupes: MCS+ [34] (si une réponse reproductible à la commande a été obtenue au chevet; CRS-R sous-score auditif > 2) MCS- [34] (si nous n'avons pas détecté de réponse reproductible à la commande uniquement des comportements non-réflexes telles que la poursuite visuelle ou la localisation d'un stimulus nociceptif; CRS-R sous-score auditif ≤ 2) et VS/UWS (si aucune localisation ou réponse volontaire n'a été observée au chevet; CRS-R sous-scores comme suit: auditif ≤ 2 ; Visuel < 2 ; Moteur < 3 ; Oromoteur < 3; Communication <1; Éveil < 3).

2.2.5. Analyses

Nous avons utilisé le filtre Butterworth entre 20-400 Hz pour filtrer le signal EMG [178]. Puis nous avons calculé pour chaque participant, la valeur moyenne de l'amplitude EMG (en mV) par seconde et pour chaque canal («main», «bras», «jambe» et «visage») pour chaque commande à chaque essai (N=4). Nous avons pris les données d'EMG (valeurs absolues) qui ont été obtenues sur le canal correspondant à l'une des commandes (par exemple canal «jambe» pour la commande «bougez vos jambes»). Ces données ont été analysées en utilisant une ANOVA à mesures répétées sur le type de commande (cible vs contrôle) et le nombre d'essais (1-4). Pour assurer que les réponses soient reproductibles et fiables, cette étude a suivi les lignes directrices cliniques de la CRS-R [53] et considéré comme réponse à la commande une activité sur l'EMG, au moins lors de trois essais sur quatre. Nous avons également réalisé des analyses post-hoc avec correction de Bonferroni. Les résultats ont été considérés significatifs à la valeur de $p \leq 0,05$.

2.3. Résultats

2.3.1. Les participants

Trente-huit patients DOC (39 ± 14 ans; 20 hommes) ont été inclus dans cette étude. L'étiologie de la lésion cérébrale était traumatique (N=23), anoxique (N=5), hémorragique (N=4), accident vasculaire cérébral (N=2), encéphalite (N=1) ou mixte (traumatique et anoxique; N=3). Vingt-cinq patients étaient dans cet état depuis plus d'un an (de 1.08-11.83 années post-insulte) et 13 d'un an (de 1.08-11.83 années post-insulte) et 13 depuis moins d'un an (de 51-347 jours post-insulte). Dix patients ont été diagnostiqués comme étant en VS/UWS, huit en MCS- et 20 en MCS+ selon les scores obtenus à la CRS-R (voir tableau 4). Deux patients ont démontré soit une communication fonctionnelle ou une utilisation fonctionnelle d'objets au cours d'une évaluation. Cependant cette performance n'a pas été observée lors de deux évaluations consécutives et, par conséquent, ne correspondent pas aux critères pour l'émergence de MCS [32]. Dix-huit volontaires sains (32 ± 12 ans; cinq hommes) ont également participé à l'expérience.

2.3.2. Les résultats d'EMG

Pour les sujets contrôles (voir Figure 16), l'activité EMG était significativement plus élevée pour la commande «serrez vos mains» (sur le canal «bras») par rapport à la phrase contrôle dans 83% des cas (15/18) et pour la commande «serrez les dents»; dans 67% des cas (12/18) pour la commande «serrez vos mains» (sur le canal «main») et dans 61% des cas (11/18) pour la commande «bougez vos jambes». Pour les patients, une réponse à la commande a été obtenue pour au moins l'une des commandes cibles chez 6/10 VS / UWS, 3/8 MCS- et 11/ 20 MCS+. Étant donné que ces patients souffrent souvent d'une spasticité sévère et peuvent présenter des spasmes musculaires involontaires/hypertoniques [180, 181], une ANOVA supplémentaire a été effectuée afin de s'assurer que l'augmentation de l'activité EMG était significativement plus élevée pour la commande cible par rapport aux deux autres commandes non-cibles (par exemple, l'activité EMG était supérieure au niveau du canal «jambes» pour la commande « bougez vos jambes» par rapport aux commandes «serrez vos mains» et «serrez les dents»). Les résultats devaient être significatifs uniquement pour le canal correspondant à la commande de cible (activité EMG supérieure au niveau du canal «jambes» pour la commande «bougez vos jambes» et non à canaux de «la main», « les bras» ou «le visage»). Les analyses

post-hoc avec correction de Bonferroni ont révélé que l'activité EMG était significativement plus élevée uniquement pour la commande cible chez un VS / UWS (VS / UWS 5) et trois MCS+ (MCS+1, MCS+2 et MCS+6). Trois patients ont répondu à la commande «serrez vos mains» et un patient a répondu à «bougez vos jambes » (voir le tableau 5 et les Figures 17 et 18). Pendant les évaluations CRS-R, les réponses reproductibles à la commande ont été obtenues chez les patients MCS+ 1 et MCS+ 6 en utilisant «serrez votre main» et MCS+ 2 en utilisant «serrez votre main» mais aussi «bougez la tête». Pendant l'enregistrement EMG, les réponses aux commandes étaient détectables à l'œil nu pour trois des quatre essais chez les patients MCS+ 1 et MCS+ 2, mais pour aucun des essais chez les patients VS / UWS 5 et MCS+ 6.

2.4. Discussion

L'objectif de cette étude était de confirmer l'intérêt de l'électromyographie (EMG) pour la détection de réponses à commande chez des patients DOC. Comme dans l'étude originale de Bekinschtein et al [43], une augmentation significative des signaux EMG a été détectée à la suite d'une commande chez un patient n'ayant montré aucune réponse comportementale volontaire au chevet et ayant été diagnostiqué comme étant en VS / UWS permanente (post-anoxique, depuis plus de trois mois ; ici, 4 ans et 6 mois).

Dans des études précédentes, l'activité cérébrale volontaire a été détectée chez des patients considérés comme VS/UWS en utilisant l'imagerie cérébrale [91, 98] et l'électrophysiologie [182, 183]. Ces études ont conclu qu'un niveau cognitif élevé peut être observé en l'absence de réponses motrices, suggérant une dissociation entre l'expression comportementale potentielle de la conscience (impliquant les fonctions motrices) et de la conscience en soi (impliquant les fonctions cognitives) [184]. Aucune de ces études, néanmoins, n'a vérifié la présence de micromouvements volontaires. Seule une étude IRMf a trouvé, chez deux patients sur cinq en VS / UWS des changements fonctionnels dans le cortex prémoteur provoqués par des commandes verbales spécifiques (déplacer votre main gauche/droite), alors qu'aucune réponse volontaire n'a été trouvée en utilisant des enregistrements EMG [185]. Notons que les enregistrements EMG et IRMf, ont été effectués séparément dans cette étude; ce qui rend impossible de rejeter une éventuelle fluctuation de vigilance comme un biais potentiel.

Comme les patients atteints d'une lésion cérébrale grave (en particulier ceux au stade chronique) présentent souvent des déficits moteurs en raison d'une spasticité sévère [181, 186], il est probable que les mouvements volontaires ne

soient pas détectables visuellement au chevet du patient. Nos résultats suggèrent que les futures études devraient effectuer un EMG simultanément à un examen de neuro-imagerie ou à un enregistrement EEG, afin de mieux comprendre l'interaction entre l'action motrices et les fonctions cognitives chez ces patients DOC. Cela permettrait également d'examiner si l'EMG a une sensibilité égale ou supérieure pour la détection de réponses volontaires par rapport à la neuro-imagerie ou l'EEG. De plus, l'EMG présente un réel intérêt clinique, puisque cette technique est peu coûteuse et que les examens peuvent être effectués rapidement. Afin d'assurer un taux optimal de réponse, la commande «serrer vos mains» devrait être choisie puisque c'est cette commande qui a montré le taux le plus élevé de réponses, que ça soit chez les patients ou les sujets contrôles.

Il est important de noter que les réponses variaient en fonction de la position des électrodes. En effet, un taux de réponses plus élevé a été détecté sur le canal «bras» (le muscle de dire orteils) vs «main» (muscle court abducteur du pouce) chez les contrôles (83% vs 67% des cas, respectivement), alors que les réponses ont été observées sur les deux canaux chez les patients. Ce qui suggère que l'évaluation des deux groupes musculaires doit être utilisée dans les études futures.

Comme les spasmes musculaires hypertoniques sont fréquents chez les patients souffrant de graves lésions cérébrales [180], des mouvements involontaires pourraient être par erreur considérés comme une réponse volontaire conduisant à des résultats faussement positifs. Pour cette raison, une réponse a été considérée comme présente si l'activité EMG était 1) significativement plus élevée sur plusieurs essais (trois des quatre essais) [53], 2) si elle a été observée uniquement pour la commande cible du canal correspondant. Compte tenu de ces critères, la détection de faux positifs a été notée chez 16 patients (cinq VS / UWS, trois MCS- et huit MCS+), chez qui l'activité EMG a été observée pour des commandes non liées aux canaux correspondants. Etant donné qu'une réponse à la commande a été observée via l'EMG chez seulement 3 des 20 patients MCS+, on peut considérer qu'il montre la plus grande sensibilité des techniques d'évaluation comportementales. Cependant, il est important de mentionner que les réponses EMG acquises en une seule séance ont été comparées à un diagnostic basé sur des évaluations comportementales répétées (pendant une semaine d'hospitalisation 6 fois). Ce qui signifie que l'absence de réponses EMG pendant cet enregistrement unique pourrait être due à la fluctuation de la vigilance, qui est une caractéristique de l'état MCS [32]. En fait, dans certains cas, les réponses musculaires volontaires ont été observées en l'absence de réponses comportementales au cours de l'enregistrement EMG. Comme, dans le cas du patient MCS+ 6, bien qu'il ait répondu à la commande

au cours des évaluations CRS-R, aucune réponse n'a été observée lors de l'enregistrement EMG. Cela pourrait être lié aux fluctuations de l'attention. Des réponses musculaires volontaires ont été, néanmoins détectées, bien que cela ne corresponde pas clairement à un mouvement volontaire. De plus, le fait qu'une réponse a été observée chez un patient diagnostiqué comme état en VS / UWS, ce diagnostic est basé sur des évaluations comportementales répétées, souligne l'intérêt de l'EMG, en particulier lorsque les données paramédicales ne sont pas caractéristiques d'un VS / UWS. En effet, il est important de mentionner que les données cliniques de la neuro-imagerie du patient VS / UWS 5 ont révélé des lésions du tronc cérébral et une sévère atrophie fronto-pariétale bilatérale (en l'IRM) (voir les figures 19 et 20), mais également une préservation atypique pour un patient VS/UWS des faisceaux de la matière blanche et de la connectivité au sein du réseau du mode par défaut (IRM fonctionnelle), ce qui correspond davantage à un MCS [34]. Le résultat de la neuro-imagerie chez le patient VS / UWS 5 est, par conséquent, inhabituelle et non caractéristique d'un état inconscient, soulignant encore plus l'intérêt de l'EMG afin de déterminer le niveau de conscience chez les patients VS/UWS.

Malheureusement, nous n'avons pas trouvé de réponses EMG fiables chez les patients MCS-. Ceci pourrait être expliqué par les résultats antérieurs faisant état d'un hypométabolisme dans le réseau du langage chez les MCS- par rapport aux MCS+ et suggérant un déficit de compréhension du langage [34]. Donc, il est possible que les patients en état de MCS- ne puissent pas comprendre la commande. Au contraire, une réponse fiable a été trouvée chez seulement deux patients MCS+ qui proches de l'émergence de l'MCS, et qui ont émergés après: Cela représente un argument supplémentaire en faveur de la sensibilité de cette technique. D'un autre côté, on pourrait dire que la sensibilité de cette méthode est faible puisque tous les volontaires sains ne montrent pas une réponse EMG plus élevée pour la commande cible. On pense que ce résultat est plutôt lié aux analyses statistiques effectuées. En effet, le groupe contrôle a donné une réponse plus courte et plus nette que le groupe des patients. Comme la moyenne de l'amplitude de la réponse EMG plus de 30 secondes (par essai) n'a été pas comparable à l'amplitude de l'EMG autour du pic de la réponse, cela pourrait avoir réduit la valeur moyenne et pourrait expliquer pourquoi une différence significative n'a pas été trouvée pour la commande cible par rapport à la phrase contrôle chez les volontaires sains. Les études futures devraient, par conséquent, élaborer des statistiques sur la base des pics détectés.

2.5. Conclusion

En conclusion, l'utilisation de l'EMG pour détecter les réponses à la commande chez les patients souffrant de graves lésions cérébrales pourrait aider les cliniciens à détecter des signes de conscience chez des patients qui ne présentent pas de réponse volontaire lors des évaluations comportementales. De plus, c'est une technique objective qui est plus facile à utiliser et moins coûteuse que la neuro-imagerie ou l'électrophysiologie. Cette étude a détecté une réponse volontaire chez un patient diagnostiqué comme étant VS / UWS permanent. Ce patient a réussi à augmenter de manière fiable une partie de la tonicité musculaire de son corps pour une commande cible uniquement lorsqu'on lui a demandé de le faire. La détection de la conscience chez les patients, qui ont été comportementalement considérés comme en VS / UWS est particulièrement cruciale car elle a un impact sur les décisions de fin de vie (la famille et le personnel médical pourrait changer leur décision sur la base de la présence d'une activité consciente). La détection des réponses volontaires via l'EMG pourrait également être utilisée pour permettre aux patients de communiquer en utilisant leur activité musculaire [187]. Cela pourrait améliorer radicalement leur autonomie et leur qualité de vie. Néanmoins, des études futures devront d'abord déterminer la sensibilité de l'EMG par rapport à la neuro-imagerie et aux évaluations électrophysiologiques dans la détection de la conscience chez des patients DOC.

Patient	Age TSO /Gender	Etiology	CRS-R(AF)	CRS-R(VF)	CRS-R(MF)	CRS-R(OF)	CRS-R(C)	CRS-R(Ar)	CRS-R total
UWS/VS 1	3.50y 32/M	Anoxic	1 - Auditory startle	0 - None	2 - Flexion / Withdrawal	1 - Oral reflexive movement	0 - None	2 - Eye opening w/o stimulation	7
UWS/VS 2	7.55y 28/M	Traumatic	1 - Auditory startle	0 - None	1 - Abnormal posturing	2 - Vocalization	0 - None	1 - Eye opening with stimulation	5
UWS/VS 3	3y 31/M	Traumatic	2 - Localization to sound	0 - None	2 - Flexion / Withdrawal	1 - Oral reflexive movement	0 - None	1 - Eye opening with stimulation	6
UWS/VS 4	2.17y 65/M	Anoxic	1 - Auditory startle	0 - None	2 - Flexion / Withdrawal	1 - Oral reflexive movement	0 - None	1 - Eye opening with stimulation	5
UWS/VS 5	4.59y 39/F	Anoxic	1 - Auditory startle	1 - Visual startle	1 - Abnormal posturing	1 - Oral reflexive movement	0 - None	2 - Eye opening w/o stimulation	6
UWS/VS 6	9.47m 53/F	Traumatic	1 - Auditory startle	1 - Visual startle	2 - Flexion / Withdrawal	1 - Oral reflexive movement	0 - None	1 - Eye opening with stimulation	6
UWS/VS 7	11.57m 46/F	Hemorrhagic	1 - Auditory startle	0 - None	2 - Flexion / Withdrawal	2 - Vocalization	0 - None	1 - Eye opening with stimulation	6
UWS/VS 8	1.7m 54/M	Encephalitis	2 - Localization to sound	1 - Visual startle	2 - Flexion / Withdrawal	2 - Vocalization	0 - None	1 - Eye opening with stimulation	8
UWS/VS 9	8.67m 21/M	Traumatic	2 - Localization to sound	0 - None	2 - Flexion / Withdrawal	2 - Vocalization	0 - None	2 - Eye opening w/o stimulation	8
UWS/VS 10	1.87m 18/M	Traumatic	1 - Auditory startle	0 - None	2 - Flexion / Withdrawal	1 - Oral reflexive movement	0 - None	1 - Eye opening with stimulation	5
MCS- 1	7.87m 46/F	Hemorrhagic	1 - Auditory startle	3 - Visual pursuit	1 - Abnormal posturing	1 - Oral reflexive movement	0 - None	2 - Eye opening w/o stimulation	8
MCS- 2	3.99y 52/M	Anoxic	1 - Auditory startle	4 - Object Localization	5 - Automatic motor response	2 - Vocalization	0 - None	1 - Eye opening with stimulation	13
MCS- 3	2.55y 40/F	Traumatic	1 - Auditory startle	3 - Visual pursuit	2 - Flexion / Withdrawal	2 - Vocalization	0 - None	2 - Eye opening w/o stimulation	10
MCS- 4	6.13m 73/M	Traumatic	2 - Localization to sound	4 - Object Localization	3 - Localization to noxious stimulation	2 - Vocalization	0 - None	2 - Eye opening w/o stimulation	13
MCS- 5	7.32y 32/F	Traumatic	1 - Auditory startle	1 - Visual startle	5 - Automatic motor response	2 - Vocalization	0 - None	2 - Eye opening w/o stimulation	11
MCS- 6	1.55y 31/F	Traumatic	2 - Localization to sound	3 - Visual pursuit	2 - Flexion / Withdrawal	2 - Vocalization	0 - None	1 - Eye opening with stimulation	10
MCS- 7	3.67m 22/F	Stroke	2 - Localization to sound	3 - Visual pursuit	2 - Flexion / Withdrawal	2 - Vocalization	0 - None	2 - Eye opening w/o stimulation	11
MCS- 8	5.73m 40/F	Traumatic	2 - Localization to sound	3 - Visual pursuit	2 - Flexion / Withdrawal	2 - Vocalization	0 - None	2 - Eye opening w/o stimulation	11
MCS+ 1	1.63y 35/F	Hemorrhagic	4 - Consistent movement to command	5 - Object recognition	6 - Functional object use	2 - Vocalization	1 - Non-functional: Intentional	2 - Eye opening w/o stimulation	20
MCS+ 2	4.62y 32/F	Traumatic	4 - Consistent movement to command	5 - Object recognition	5 - Automatic motor response	3 - Intelligible verbalization	2 - Functional	2 - Eye opening w/o stimulation	21

MCS+ 3	3.37y	23/M	Mixte	3 - Reproducible movement to command	4 – Object Localization	1 - Abnormal posturing	1 - Oral reflexive movement	0 – None	2 - Eye opening w/o stimulation	11
MCS+ 4	7.48y	30/F	Traumatic	3 - Reproducible movement to command	0 – None	2 - Flexion / Withdrawal	2 – Vocalization	0 - None	1 - Eye opening with stimulation	8
MCS+ 5	4.33 m	61/M	Traumatic	3 - Reproducible movement to command	4 – Object Localization	2 - Flexion / Withdrawal	1 - Oral reflexive movement	0 - None	2 - Eye opening w/o stimulation	12
MCS+ 6	9.6m	49/F	Traumatic	3 - Reproducible movement to command	3 - Visual pursuit	2 - Flexion / Withdrawal	2 – Vocalization	0 - None	1 - Eye opening with stimulation	11
MCS+ 7	3.02y	22/M	Traumatic	3 - Reproducible movement to command	3 - Visual pursuit	2 - Flexion / Withdrawal	1 - Oral reflexive movement	0 - None	1 - Eye opening with stimulation	10
MCS+ 8	11.83 y	57/F	Traumatic	3 - Reproducible movement to command	3 - Visual pursuit	5 - Automatic motor response	2 – Vocalization	0 - None	2 - Eye opening w/o stimulation	15
MCS+ 9	7.17y	41/M	Stroke	3 - Reproducible movement to command	3 - Visual pursuit	1 - Abnormal posturing	2 – Vocalization	0 - None	2 - Eye opening w/o stimulation	14
MCS+ 10	8.68y	31/M	Hemorrhagic	3 - Reproducible movement to command	3 - Visual pursuit	5 - Automatic motor response	1 - Oral reflexive movement	1 - Non-functional: Intentional	2 - Eye opening w/o stimulation	15
MCS+ 11	6.6y	30/F	Anoxic	3 - Reproducible movement to command	3 - Visual pursuit	1 - Abnormal posturing	1 - Oral reflexive movement	0 – None	2 - Eye opening w/o stimulation	10
MCS+ 12	1.60y	31/M	Traumatic	3 - Reproducible movement to command	4 – Object Localization	3 - Localization to noxious stimulation	1 - Oral reflexive movement	1 - Non-functional: Intentional	2 - Eye opening w/o stimulation	14
MCS+ 13	8.47 m	51/M	Traumatic	3 - Reproducible movement to command	3 - Visual pursuit	2 - Flexion / Withdrawal	2 – Vocalization	0 – None	2 - Eye opening w/o stimulation	12
MCS+ 14	10.37 m	26/F	Mixte	3 - Reproducible movement to command	0 - None	2 - Flexion / Withdrawal	1 - Oral reflexive movement	0 – None	1 - Eye opening with stimulation	7
MCS+ 15	1.08y	58/M	Mixte	3 - Reproducible movement to command	0 - None	2 - Flexion / Withdrawal	1 - Oral reflexive movement	0 – None	1 - Eye opening with stimulation	7
MCS+ 16	3.53y	26/M	Traumatic	3 - Reproducible movement to command	3 - Visual pursuit	2 - Flexion / Withdrawal	2 – Vocalization	0 - None	1 - Eye opening with stimulation	11
MCS+ 17	2.86y	64/F	Traumatic	3 - Reproducible movement to command	4 – Object Localization	2 - Flexion / Withdrawal	2 – Vocalization	0 - None	2 - Eye opening w/o stimulation	13
MCS+ 18	1.76y	23/M	Traumatic	3 - Reproducible movement to command	3 - Visual pursuit	1 - Abnormal posturing	1 - Oral reflexive movement	0 - None	2 - Eye opening w/o stimulation	10
MCS+ 19	1.79y	24/F	Traumatic	3 - Reproducible movement to command	1 – Visual startle	5 - Automatic motor response	2 – Vocalization	0 - None	2 - Eye opening w/o stimulation	13
MCS+ 20	1.70y	54/ M	Traumatic	3 - Reproducible movement to command	3 - Visual pursuit	3 - Localization to noxious stimulation	1 - Oral reflexive movement	1 - Non-functional: Intentional	2 - Eye opening w/o stimulation	13

Tableau.4. Données démographiques pour les patients en état d'éveil non-répondant (UWS / VS), les patients en état de conscience minimale patients (MCS- et MCS+). la légende de la table: TSO = Temps écoulé depuis le début (Y = ans / m = mois); Age en années; M / F = Homme / Femme; CRS-R = Coma Recovery Scale-Revised (AF = fonction auditive; VF = fonction visuelle; MF = fonction motrice; DE = Fonction Oro-moteur; C = communication; Ar = éveil).

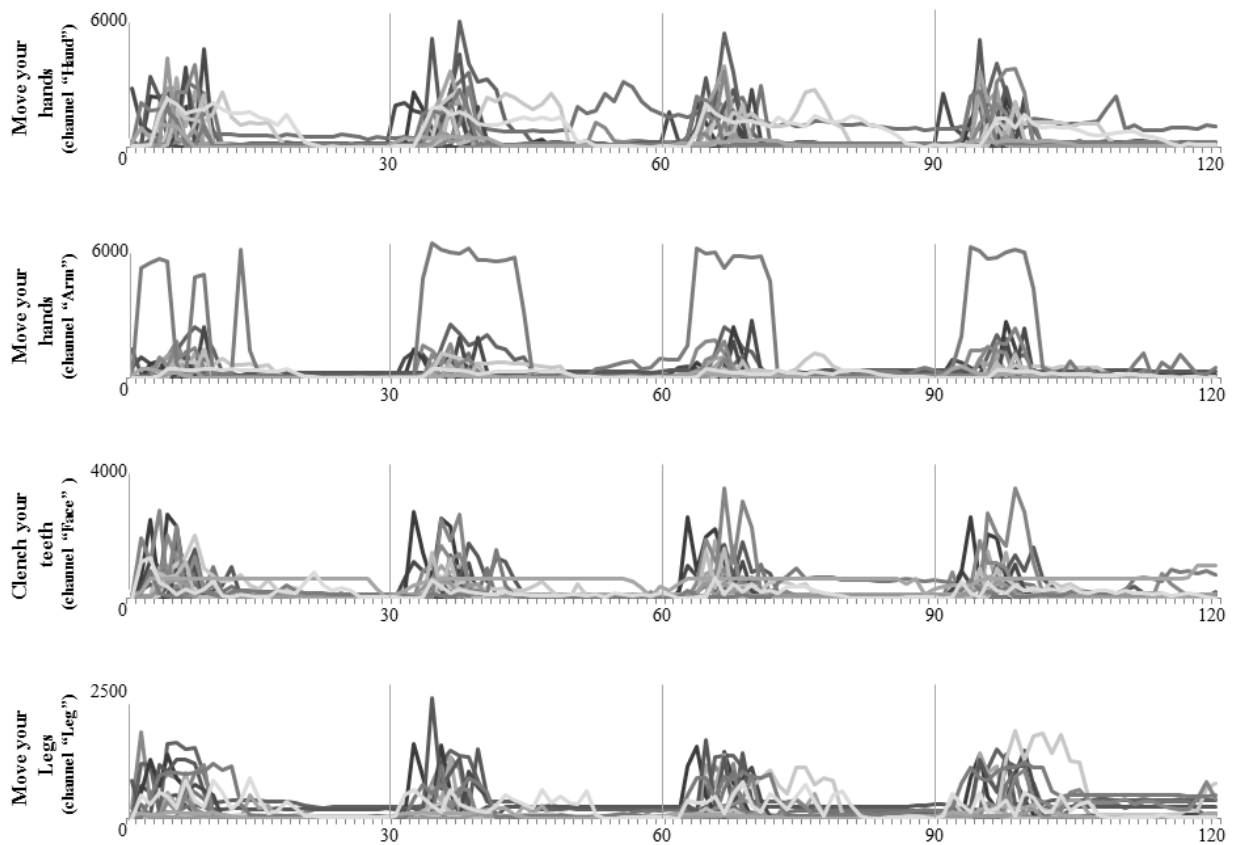


Figure.16. Activité EMG dans les contrôles ($N=18$). Cette figure illustre l'amplitude (en mV; axes Y) de l'activité EMG entre les essais ($N=4$) sur le canal correspondant à la commande cible (activité EMG au niveau du canal 'main' pour la commande « Serrez vos mains ») pour chacun des 18 contrôles (dans divers gris). Les x-axes représentent le temps en secondes.

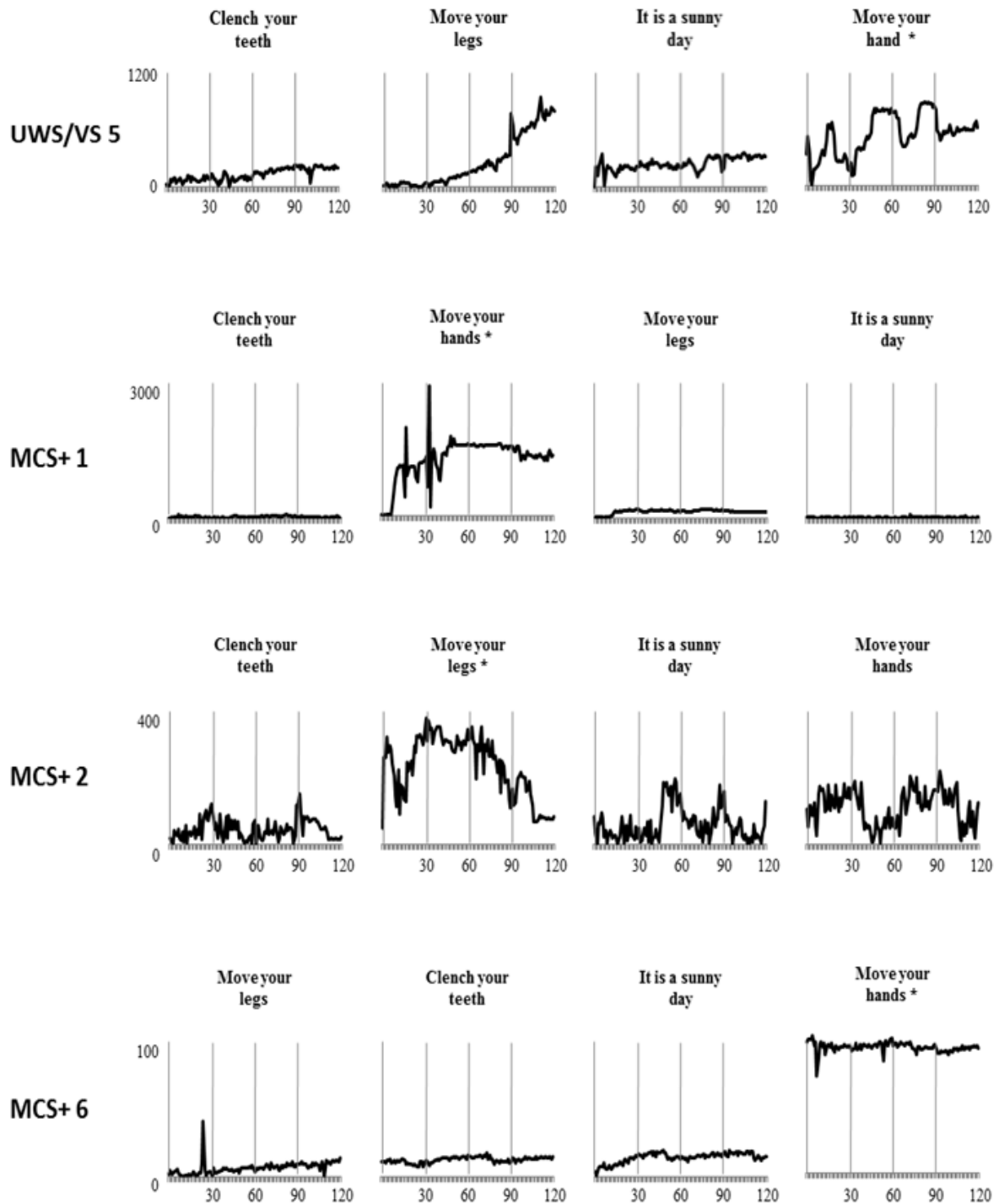
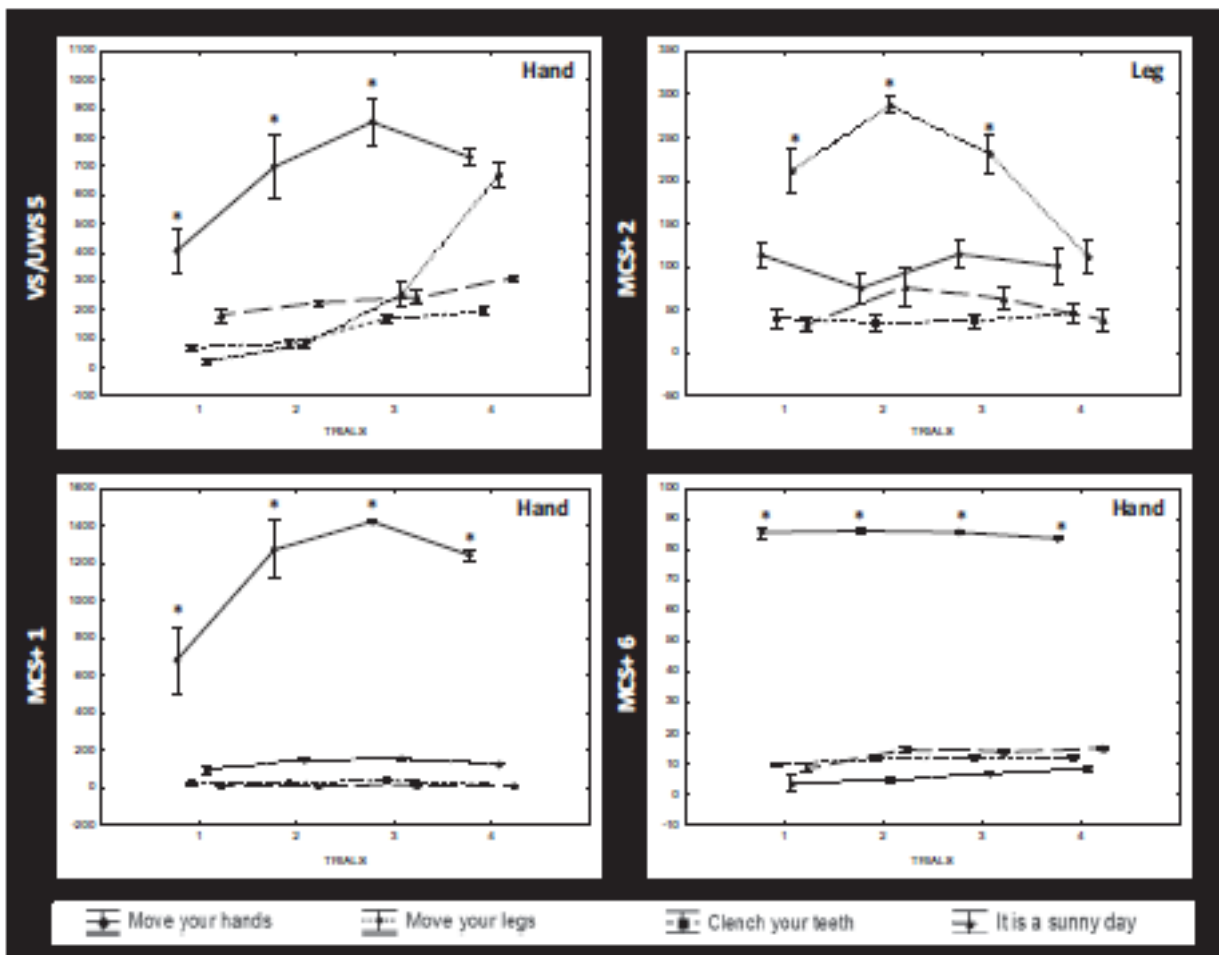


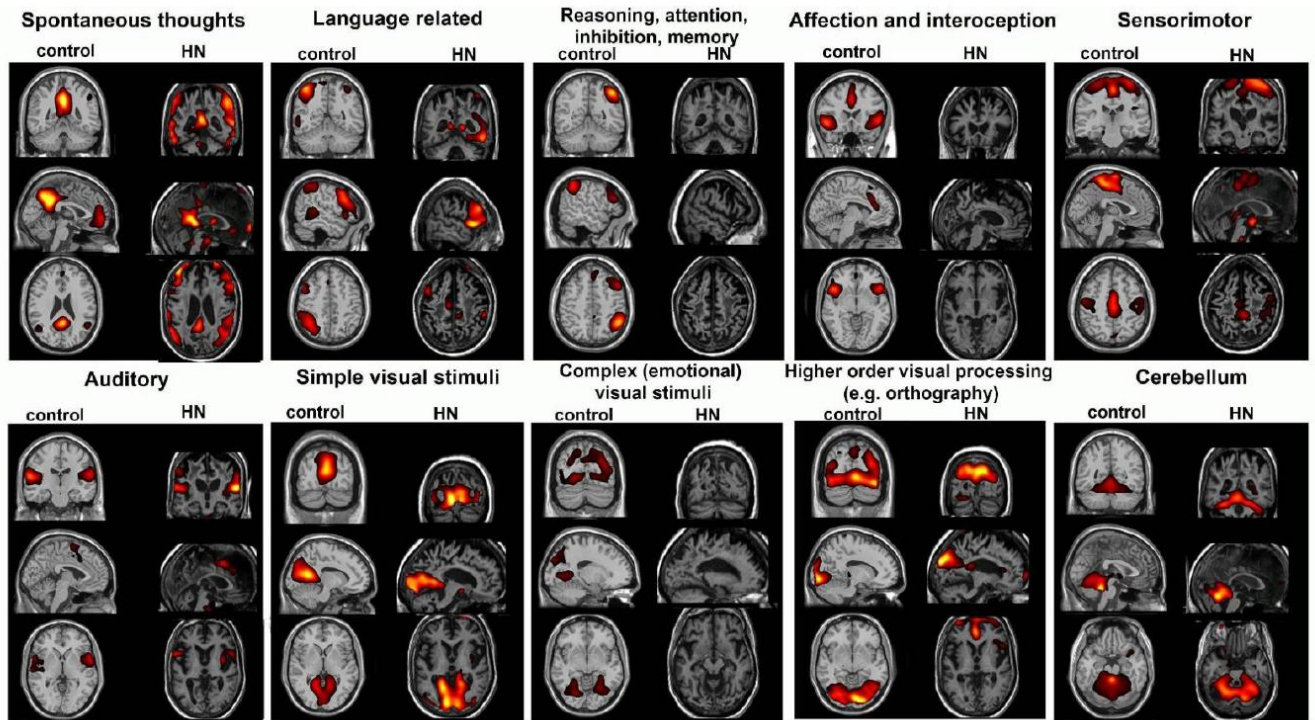
Figure.17. Les patients qui ont répondu à la commande par EMG ($n = 4$), Elle illustre l'amplitude (en mV) de l'activité EMG entre les essais ($n = 4$) sur le canal correspondant à la commande pour laquelle une réponse a été observée (*).

Patients	Move your hands (channel "Hand")	Move your hands (channel "Arm")	Clench your teeth (channel "Face")	Move your legs (channel "Leg")
UWS/VS 1	0	1	0	1
UWS/VS 2	4*	0	0	2
UWS/VS 3	0	2	1	0
UWS/VS 4	1	0	0	1
UWS/VS 5	3**	0	0	0
UWS/VS 6	4*	3*	4*	0
UWS/VS 7	1	4*	0	1
UWS/VS 8	1	1	0	3*
UWS/VS 9	0	3*	2	0
UWS/VS 10	1	0	0	2
MCS- 1	2	2	3*	3*
MCS- 2	0	2	2	1
MCS- 3	0	0	1	2
MCS- 4	0	0	2	1
MCS- 5	1	0	1	0
MCS- 6	0	0	1	3*
MCS- 7	0	0	0	1
MCS- 8	1	2	4*	0
MCS+ 1	4**	4**	2	0
MCS+ 2	1	0	0	3**
MCS+ 3	4*	1	2	0
MCS+ 4	3*	2	1	2
MCS+ 5	1	4*	4*	0
MCS+ 6	4**	1	3*	0
MCS+ 7	0	0	0	0
MCS+ 8	4*	1	0	1
MCS+ 9	0	0	1	2
MCS+ 10	1	0	1	2
MCS+ 11	1	0	1	2
MCS+ 12	0	0	0	1
MCS+ 13	4*	3*	1	3*
MCS+ 14	0	0	2	0
MCS+ 15	0	1	0	0
MCS+ 16	0	0	3*	1
MCS+ 17	4*	0	2	0
MCS+ 18	2	1	0	0
MCS+ 19	0	3*	0	0
MCS+ 20	0	0	0	2

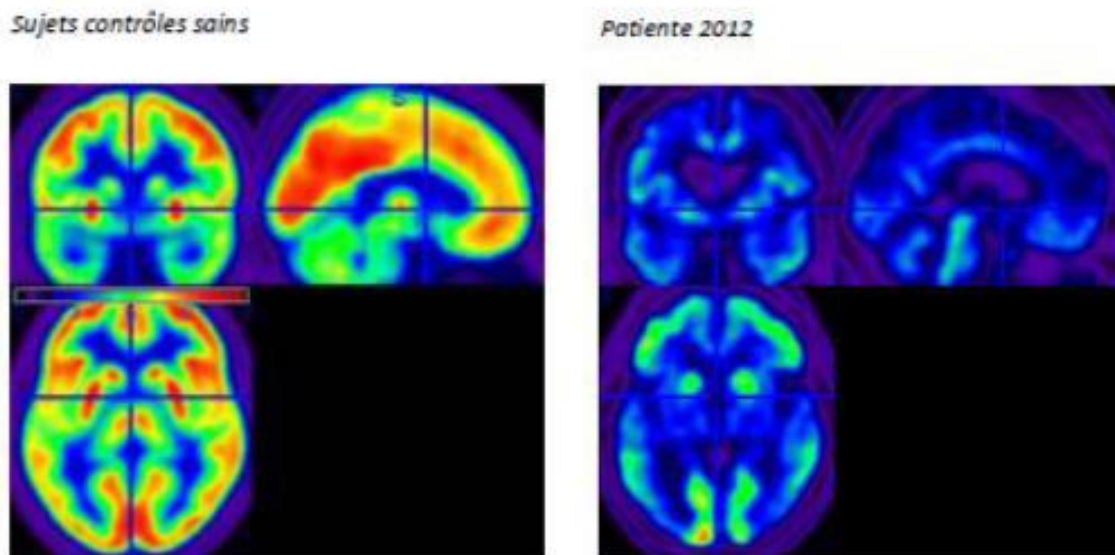
Tableau.5. Nombre d'essais (maximum de quatre par commande) pour lesquels une activité EMG élevée a été observée chez les patients dans MCS +, MCS- et VS / UWS. * Valeur significativement plus élevée par rapport à la commande contrôle (analyse post-hoc avec correction de Bonferroni, $P \leq 0,05$); ** Moyens significativement plus élevés par rapport à la commande contrôle et les deux autres commandes non ciblées uniquement sur le canal correspondant à la commande (post-hoc analyse avec correction de Bonferroni, $P \leq 0,05$).



Figures.18. Les résultats statistiques chez les patients qui ont répondu à la commande par l'EMG (N=4). Cette figure illustre la moyenne (en mV, axes Y) de l'amplitude EMG (barres verticales représentent 0,95 intervalles de confiance) entre les essais (N=4, x-axes) en réponse à toutes les commandes sur le canal correspondant à la commande pour laquelle une réponse a été observée, *Moyens significativement plus élevés pour la commande cible par rapport aux autres commandes non-ciblées et à la commande contrôle (analyse post-hoc avec correction de Bonferroni, $P \leq 0,05$).



Figures.19. IRM fonctionnelle mesurée au repos (sans sédation) de VS / UWS 5 : une connectivité partiellement préservée a été identifiée pour les réseaux suivants: pensées spontanées (réseau du mode par défaut), réseau du langage (fronto-pariétal gauche), réseau auditif, réseau sensori-moteur, réseau visuel médian (stimuli visuels simples), réseau visuel occipital (stimuli visuels de plus haut niveau comme par exemple l'orthographe) ainsi que le réseau du cervelet.



Figures.20. TEP scan – métabolisme global. Les régions relativement préservées se situent au niveau frontal et temporo-pariétal bilatéralement.

Chapitre 3

Décodage par EMG dans le contexte des troubles de la conscience

Basé sur

Habbal D & Damien Lesenfants, Dina Habbal, Camille Chatelle, Caroline Schnakers, Steven Laureys, Quentin Noirhomme. **Electromyographic decoding of response to command in disorders of consciousness**. Submitted in Neurology.

Habbal D, Gosseries O, Noirhomme Q, Renaux J, Lesenfants D, Bekinschtein TA, Majerus S, Laureys S, Schnakers C. **Volitional electromyographic responses in disorders of consciousness**. Brain Injury, 9 : 1-9. 2014.

3.1. Introduction

Dans le chapitre précédant, nous avons testé plusieurs commandes correspondants à différents types de mouvement («serrez les mains », « bouger les jambes » et « serrez les dents ») ainsi que une phrase contrôle («il fait beau»), sur trente-huit patients atteints de DOC (10 VS / UWS et 28 MCS) et dix-huit volontaires sains. Nous avons détecté des réponses volontaires en EMG chez trois patients dans MCS mais aussi un patient VS / UWS permanent. Les réponses, ont été le plus fréquemment observées lors de l'utilisation de la commande "serrez vos mains" (83% des volontaires sains et 3 des 4 patients répondeurs).

Dans la présente étude, nous avons cherché à améliorer la précision de la méthode en utilisant une nouvelle méthodologie d'analyse essai par essai. Nous avons utilisé un protocole similaire à celui utilisé du chapitre précédant, en regardant la réponse EMG aux commandes "serrez votre main droite", "serrez votre main gauche", la phrase contrôle "il fait beau" et des périodes de repos. Le décodage essai par essai de l'activité musculaire résiduelle offre l'avantage d'une évaluation objective de la réponse, indépendante de l'observateur et pourrait faciliter le transfert de cet outil de diagnostic en temps-réel en outil de communication à l'avenir. Nous émettons l'hypothèse qu'une augmentation de l'activité EMG lors des commandes "serrez votre main droite" et "serrez votre main gauche" pourra être observée chez les patients conscients mais pas chez les patients inconscients. En raison de l'état clinique des patients, nous ne prévoyons pas une réponse EMG à toutes les commandes, mais attendons une différence dans le rapport entre la réponse aux commandes "serrez votre main droite/ gauche" et la commande contrôle "il fait beau". Le ratio entre ces deux commandes est utilisé pour distinguer la réponse volontaire à la commande des mouvements réflexes.

3.2. Méthodes

3.2.1. *Sujets*

Parmi tous les patients admis à l'hôpital universitaire de Liège entre 2013 et 2014, quarante-cinq patients atteints de DOC ont été inclus dans cette étude (âge moyen: 40 ± 15 ans; 30 hommes).

Dans notre étude, 17 patients ont été diagnostiqués comme en VS / UWS, 7 MCS-, 14 MCS +, 5 EMCS et 2 en LIS. Les critères d'inclusion étaient: (a) l'âge

au-dessus de 18, (b) le délai d'au moins 28 jours après la lésion, (c) la présence de potentiels évoqués auditifs et / ou nociceptifs et (d) pas de bloqueurs des fonctions neuromusculaires et aucune sédation dans les 24 heures précédente. Les critères d'exclusion étaient (a) des antécédents documentés de lésions cérébrales, (b) historique pré-morbide de la maladie psychiatrique ou neurologique entraînant une invalidité fonctionnelle documentée jusqu'au moment de la lésion (c) historique pré-morbide de déficience de l'audition non corrigée, (d) flaccidité en réponse à une stimulation nociceptive et (e) une maladie aiguë. Quatre de ces patients ont été évalués deux fois (voir plusieurs lignes, ou des marqueurs □ et ◇ dans le tableau 6). Parmi ceux-ci, 23 patients avaient une étiologie traumatique et 22 patients avaient une étiologie non traumatique (arrêt cardiaque, accident vasculaire cérébral, hémorragie, infection, et troubles métaboliques). La durée moyenne depuis l'accident était de 38 ± 48 mois (extrêmes: 1 mois à 18 ans; médiane = 14 mois). Le tableau 6 résume les données démographiques et cliniques des patients. Nous avons également inclus 20 volontaires en bonne santé (âge moyen: 34 ± 13 ans, 11 hommes; voir le tableau 7). Pour ce groupe, les critères d'exclusion étaient les suivants: (a) une déficience auditive non corrigée, (b) maladie musculaire ou dysfonctionnement des muscles dû à une blessure et (c) une maladie du développement psychiatrique ou neurologique. L'étude a été approuvée par le Comité d'éthique de l'Hôpital Universitaire de Liège. Chaque participant en bonne santé et le représentant légal de chaque patient ont fourni un consentement éclairé.

3.2.2. Évaluation comportementale et diagnostic final

L'Échelle Coma Recovery Scale-Revised a été utilisée pour définir le diagnostic clinique des patients le jour de l'enregistrement EMG ainsi que plusieurs fois au cours de la semaine entourant le test pour établir le diagnostic du participant et le profil neurocomportemental. Cette échelle a été conçue pour différencier les différents états de conscience altérée, elle se compose de 23 éléments disposés hiérarchiquement qui comprennent six sous-échelles évaluant l'éveil, auditif, visuel, moteur, oromoteurs / fonctions verbales et la communication. Le point le plus bas sur chaque sous-échelle représente l'activité réflexive alors que le point le plus élevé représente des comportements cognitifs [53]. Le meilleur score obtenu au cours de la semaine a été utilisé pour déterminer le diagnostic final, puis confirmé par le pet-scan (tomographie par émission de positons) [170].

Final diagnosis	Sex	Age	Etiology	TSI (months)	Day of EMG Assessment			Score	TP	TN	FP	FN
					Diagnosis	CRS-R scores	Left					
MCS+1	M	28	Trauma	61	MCS+	3-4-5-2-0-2	2	6	3			
MCS+2	M	32	Trauma	35	VS	1-0-1-1-0-1	6	2	2			
MCS+3	F	70	Subarachnoid hemorrhage	10	MCS+	3-4-5-2-0-2	10	7	7			
MCS+4	M	55	Trauma	1	VS	1-0-2-1-0-1	7	10	7			
MCS+5 0	M	59	Subarachnoid hemorrhage	25	VS	1-0-1-1-0-2	3	4	2			
MCS+6	M	39	Subarachnoid hemorrhage	8	MCS+	4-1-2-2-1-1	2	11	5			
							3	7	3			
MCS+7	F	32	Trauma	154	MCS+	2-4-5-1-0-2	6	5	6			
MCS+8	M	29	Anoxic	13	MCS-	1-4-5-2-0-2	4	8	3			
MCS+9	M	38	Infection	88	MCS-	3-1-1-1-0-1	5	5	4			
MCS+10	F	70	Stroke	101	VS	1-1-1-1-0-1	4	3	1			
MCS+11	M	55	Cardiac arrest	68	MCS+	3-3-5-1-0-1	6	9	3			
MCS+12	M	25	Trauma	18	MCS+	3-3-2-1-0-1	6	6	6			
MCS+13	M	43	Cardiac arrest	107	VS	1-1-1-1-0-2	4	3	3			
MCS+14	M	36	Infection	144	MCS-	1-3-1-1-0-2	0	3	0			
EMCS 1	M	58	Subarachnoid hemorrhage	31	EMCS	4-5-6-1-2-3	11	12	3			
EMCS 2	M	25	Trauma	5	EMCS	4-5-5-3-2-3	10	10	7			
EMCS 3	M	38	Trauma	213	EMCS	4-5-5-1-2-2	12	12	5			
LIS 1	F	36	AVC prombreniel	37	LIS	NA	9	12	5			
							10	15	3			
LIS 2	M	52	Trombose basilaire	5	LIS	NA	5	12	3			

Tableau.6. Les données démographiques, cliniques et liées aux tâches des patients. La colonne d'EMG avec le diagnostic basé CRS-R où les sous-scores Coma Recovery Scale-révisées (auditif, visuel, moteur, verbale, la communication et l'éveil). Colonnes évaluation EMG illustrent le nombre d'activation positive pendant "serrez votre main gauche" (colonne de gauche), "serrez votre main droite" (colonne de droite), et "Il fait beau" (colonne placebo) commandes. Colonne Score indique le score EMG. Enfin, les quatre dernières colonnes indiquent détection positive correcte de la réponse à commander avec le système (TP), absence correcte de la réponse à la commander observée avec le système (TN), et la détection erronée du système (FP) ou l'absence de réponse (FN).

Final diagnosis	Sex	Age	Etiology	TSI (months)	Day of EMG Assessment			Score	TP	TN	FP	FN
					Diagnosis	CRS-R scores	Left					
					Right	Placebo						
VS/UWS 1	M	7	Anoxic	64	VS	1-1-1-0-1	2	3	3	1.3	X	
VS/UWS 2	F	60	Infection	4	VS	2-0-2-1-0-2	6	3	5	1.5	X	
VS/UWS 3	F	66	Subarachnoid hemorrhage	7	VS	0-0-1-1-0-1	7	5	7	1.5	X	
VS/UWS 4	M	55	Trauma	19	VS	1-0-1-1-0-1	1	3	2	1.3	X	
VS/UWS 5	F	66	Hypoglycemia	11	VS	1-1-1-1-0-1	4	5	5	1.5	X	
VS/UWS 6	M	47	AVC	48	VS	1-0-1-1-0-1	1	2	1	1.5	X	
VS/UWS 7	M	27	Trauma	1	VS	1-1-1-0-1-1	5	4	8	1.0	X	
VS/UWS 8 0	M	57	Subarachnoid hemorrhage	9	VS	1-0-2-1-0-2	5	6	7	1.4	X	
VS/UWS 9 0	M	43	Anoxic	6	VS	1-1-2-2-0-2	2	6	5	1.3	X	
VS/UWS 10	M	42	Cardiac arrest	10	VS	1-0-2-0-0-2	1	1	1	1.0	X	
VS/UWS 11	M	32	Trauma	48	VS	0-0-1-1-0-1	2	6	6	1.1	X	
VS/UWS 12	M	41	Trauma	10	VS	1-0-2-1-0-2	6	6	8	1.3	X	
VS/UWS 13	M	41	Trauma	14	VS	0-1-1-1-0-2	2	4	4	1.2	X	
VS/UWS 14	M	28	Subarachnoid hemorrhage	3	VS	1-1-1-1-0-2	4	6	10	0.9	X	
VS/UWS 15	F	26	Trauma	7	VS	1-1-2-1-0-0	0	3	5	0.5	X	
MCS-1	F	40	Trauma	42	MCS-	2-1-2-2-0-1	5	3	6	1.1	X	
MCS-2	F	25	Trauma	11	MCS-	2-3-2-1-0-2	4	6	6	1.4	X	
MCS-3	M	26	Trauma	145	MCS-	2-3-1-1-0-2	4	3	4	1.4	X	
MCS-4	M	29	Trauma	6	VS	0-1-1-1-0-1	3	3	5	1.0	X	
MCS-5	F	51	Trauma	7	VS	0-0-1-1-0-1	8	3	7	1.4	X	
MCS-6 0	M	44	Anoxic	20	VS	1-1-2-0-2	7	2	5	1.5	X	
MCS-7	F	33	Trauma	46	MCS-	0-0-1-2-0-1	3	8	6	1.6	X	
MCS-8	F	20	Trauma	43	VS	1-0-1-1-0-1	7	7	2	4.7	X	

Tableau.6. Les données démographiques, cliniques et liées aux tâches des patients. La colonne d'EMG avec le diagnostic basé CRS-R où les sous-scores Coma Recovery Scale-révisées (auditif, visuel, moteur, verbale, la communication et l'éveil). Colonnes évaluation EMG illustrent le nombre d'activation positive pendant "serrez votre main gauche" (colonne de gauche), "serrez votre main droite" (colonne de droite), et "Il fait beau" (colonne placebo) commandes. Colonne Score indique le score EMG. Enfin, les quatre dernières colonnes indiquent détection positive correcte de la réponse à commander avec le système (TP), absence correcte de la réponse à la commander observée avec le système (TN), et la détection erronée du système (FP) ou l'absence de réponse (FN).

	Sex	Age	EMG Assessment							
			Left	Right	Control	Score	TP	TN	FP	FN
HV1	M	27	15	15	1	15.0	X			
HV2	F	36	15	15	0	30.0	X			
HV3	F	31	15	15	2	10.0	X			
HV4	M	29	15	13	2	9.3	X			
HV5	M	26	15	13	1	14.0	X			
HV6	M	36	15	15	5	5.0	X			
HV7	F	14	15	15	1	15.0	X			
HV8	M	56	15	14	4	5.8	X			
HV9	M	33	15	14	1	14.5	X			
HV10	F	23	15	15	4	6.0	X			
HV11	M	39	15	15	2	10.0	X			
HV12	M	72	15	15	6	4.3	X			
HV13	F	29	15	15	0	30.0	X			
HV14	F	24	15	15	4	6.0	X			
HV15	F	26	15	15	0	30.0	X			
HV16	F	31	11	13	6	3.4	X			
HV17	M	29	15	15	2	10.0	X			
HV18	M	45	15	14	1	14.5	X			
HV19	F	37	15	15	1	15.0	X			
HV20	M	29	15	15	0	30.0	X			

Tableau.7. Les données démographiques et les données liées aux tâches des volontaires sains.

Colonnes évaluation EMG illustrent le nombre d'activation positive pendant "serrez votre main gauche" (colonne de gauche), "serrez votre main droite" (colonne de droite), et "Il fait beau" (colonne placebo) commandes. Colonne Score indique le score EMG. Enfin, les quatre dernières colonnes indiquent détection positive correcte de la réponse à commander avec le système (TP), absence correcte de la réponse à la commander observée avec le système (TN), et la détection erronée du système (FP) ou l'absence de réponse (FN).

3.2.3. Paradigme EMG

Chaque participant a subi un total de trois instructions différentes (enregistrées avec une voix masculine neutre), deux instructions cibles («serrez votre main gauche» et «serrez votre main droite») ainsi que d'une phrase contrôle «Il fait beau». Chaque instruction a été présentée trois fois de suite dans un essai. Chaque essai a duré 21 secondes, y compris les instructions (3 secondes). Un bloc de stimulation se composait de trois minutes de repos suivies de cinq essais de chaque instruction présentée au hasard avec un intervalle entre les essais de 10 secondes (environ 10 minutes au total). Chaque participant a subi un total de trois blocs avec différentes durées de pause, en fonction du niveau de fatigue (3 blocs, total de 15 essais / blocs) (voir la figure 21).

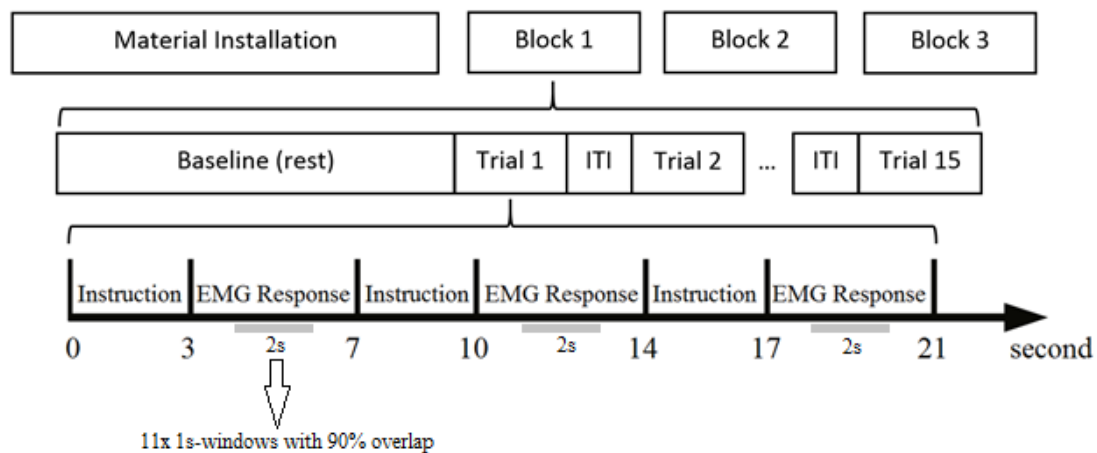


Figure.21. Le paradigme expérimental. La session était composée de trois blocs, et chaque bloc se composait de trois minutes d'enregistrement au repos (de base), suivie par quinze essais. Chaque essai a commencé avec la présentation auditive des instructions de la tâche.

Ensuite, la réponse EMG à la commande / contrôle a été enregistrée. L'instruction était répétée trois fois durant un essai pour s'assurer que le patient ait bien compris la commande à réaliser. L'activité EMG au repos a été enregistrée au cours de l'intervalle de 10s- Inter Essai Intervalle (ITI).

3.2.4. L'enregistrement EMG

L'activité d'électromyogramme surface (EMG) a été enregistrée au chevet de patients avec huit électrodes adhésives de surface jetables qui ont été appliquées en utilisant un montage bipolaire (distance inter-électrode de 20 mm) et relié à un amplificateur numérique portable BrainVision Vamp EEG / EMG

(BrainProducts GmbH). Les électrodes ont été placées sur les membres supérieurs droit et gauche, sur le muscle abducteur pollicis brevis ($n = 2$; canal «main») et sur le muscle fléchisseur des doigts ($n = 2$; canal «bras») pour l'enregistrement des réponses à la commande «serrer votre main» [176, 177]. Les données ont été enregistrées sur un ordinateur portable avec un échantillonnage de 500 Hz. Le logiciel BCI2000 [188] a été utilisé pour l'acquisition des données et la présentation des instructions auditives. Toutes les analyses ont été réalisées avec du code personnel en utilisant Matlab R2014b.

3.2.5. Analyses

Un montage bipolaire a été utilisé pour extraire l'activité musculaire à quatre chaque emplacement (main / bras, gauche / droite) en fonction du signal enregistré à partir des 8 canaux EMG de surface. Les signaux sont ensuite prétraités avec un filtre passe-bas Butterworth du quatrième ordre avec une fréquence de coupure de 120 Hz et un filtre passe-haut Butterworth du quatrième ordre avec une fréquence de coupure de 20 Hz. Un filtre IIR encoche ($f_c = 50$ Hz, $Q = 35$) a également été appliqué aux données. Puis, nous avons calculé la moyenne quadratique (RMS, 1s-fenêtres, 90% de chevauchement), entre le début de la 2-s et à la fin de la 3-s après la présentation de chaque instruction dans un essai (voir zone grise sur la figure 21), résultant en 33 fenêtres pour chaque essai et chaque emplacement.

Pour chaque emplacement, nous avons ensuite extrait la différence (Δ_{actif}) entre la valeur RMS moyenne au cours de l'essai et l'intervalle précédent l'essai. Les différences (Δ_{rest}) entre les valeurs RMS moyenne ont également été évaluées sur des fenêtres consécutives au cours de l'enregistrement au repos (1s-fenêtre, 90% de chevauchement, la distance inter-fenêtres et la longueur ont été choisies identiques à celles des essais). La moyenne ($\mu\Delta_{\text{rest}}$) et l'écart type ($\sigma\Delta_{\text{rest}}$) de la différence RMS au cours de l'enregistrement au repos ont ensuite été utilisées pour fixer un seuil $T = \mu\Delta_{\text{rest}} + 2,6 \sigma\Delta_{\text{rest}}$, ce qui correspond à un $p = 0,01$, si les données sont normalement distribuées. Nous avons considéré une activation comme positive au cours d'un essai si au moins un emplacement ipsilatéral sur deux était au-dessus du seuil correspondant, $\Delta_{\text{actif_bras_ipsilateral}} > T_{\text{bras_ipsilateral}}$ ou $\Delta_{\text{actif_main_ipsilateral}} > T_{\text{main_ipsilateral}}$. Nous avons considéré un essai de contrôle positif, si l'un des quatre emplacements obtenait un Δ_{actif} au-dessus du seuil.

Enfin, nous avons calculé un score EMG, défini par $(G + D) / (C + 1)$ avec G et D étant le nombre d'activations positives détectées respectivement lors des commandes gauche et droite, et C le nombre d'activations faussement positives au cours de la phrase contrôle. En incluant la condition de contrôle, le score prend en compte le nombre de faux positifs observés avec la méthode. La sélection du seuil séparant la réponse de l'absence de réponse à la commande a été réalisée avec une analyse de validation croisée leave-one-out. Dans ces analyses, nous avons inclus tous les MCS +, EMCS et LIS (groupe répondant à la commande), et les VS/UWS dont la date de l'accident remontait à plus d'un an (groupe des non répondant). Comme nous voulions d'abord valider cette technique sur des patients avec un plus stable diagnostic / niveau de conscience stable, les VS / UWS et MCS- dans une phase aiguë / subaiguë (<1ans après l'étiologie) ont été exclus de cette analyse. Le seuil revenant le plus souvent au cours de l'analyse leave-one-out a été choisi comme seuil de référence. Dans ce qui suit, un score supérieur à 1,5 a été considéré comme représentatif d'une réponse à la commande.

3.3. Résultats

À partir d'une cohorte initiale de 45 patients atteints de DOC, cinq ont été exclus en raison d'un niveau élevé de l'agitation pendant l'évaluation, de fluctuation du signal en raison de mauvais contact des électrodes et / ou un signal très bruité sur plus d'un tiers de l'enregistrement. La cohorte finale comprenait 40 patients (âge moyen: 41 ± 15 ans, 27 hommes): 15 VS / UWS, 7 MCS-, 13 MCS+, 3 EMCS et 2 LIS.

3.3.1. *L'évaluation comportementale*

Une réponse à la commande a été détectée dans 6/14 MCS +, 3/3 EMCS et 2/2 LIS avec le CRS-R le jour de l'évaluation EMG. Aucune réponse à la commande n'a été détectée chez les patients VS / UWS ou MCS- (voir figure 22 et tableau 8).

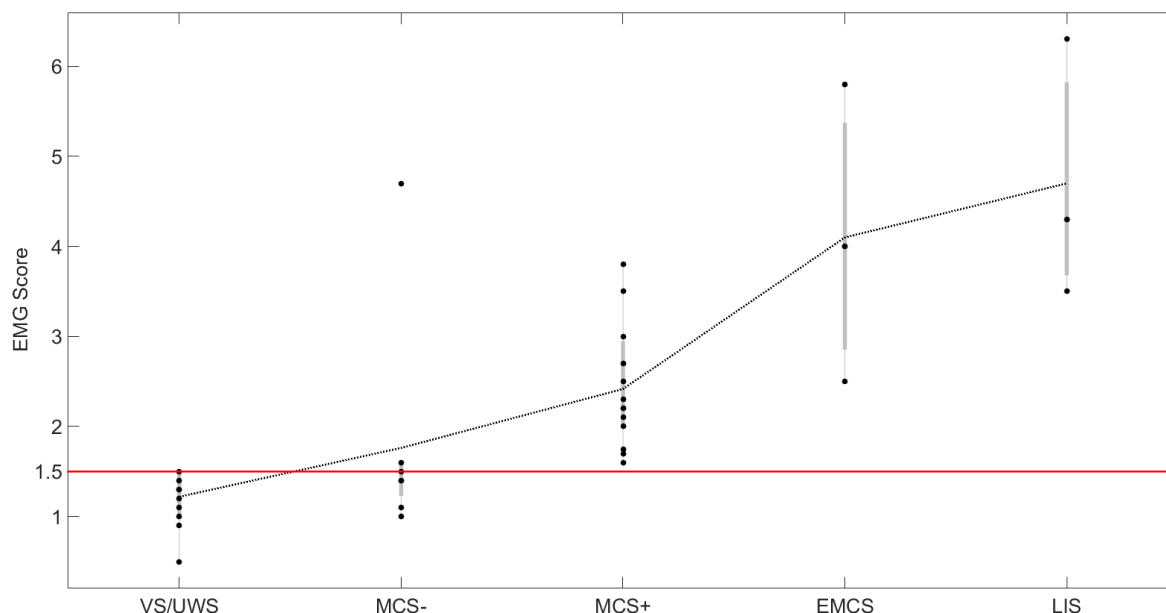


Figure.22. Les différents groupes de patients. Chaque cercle représente un patient dans le groupe. La ligne noire pointillée représente le score moyen EMG. La ligne horizontale illustre le seuil. Notez l'augmentation linéaire du score EMG avec l'augmentation du niveau de la conscience, et la présence d'une réponse à la commande chez tous les MCS+, EMCS et LIS, ainsi que chez 2/8 MCS-. Un score supérieur à 1,5 = une réponse à la commande.

Volontaires sains	N	Individuel		Groupe
		CRS/R	EMG	
	20	-	20	
LIS	2	2	2	4.7 ± 1.2*
EMCS	3	3	3	4.1 ± 1.3*
MCS+	14	6	14	2.4 ± 0.6*
MCS-	8	0	2	1.8 ± 1.1*
VS/UWS	15	0	0	1.2 ± 0.3

Tableau.8. Les résultats pour les groupes (patients et volontaires sains), pour les deux examens (CRS-R et EMG), au niveau du groupe. * > seuil.

3.3.2. L'évaluation EMG

L'évaluation EMG permet de détecter une réponse à commander chez tous les volontaires sains (au niveau individuel). Le nombre moyen de commandes détectées est de 14.8 (à gauche), 14.6 (à droite) et 2.0 (contrôle) sur 15, correspondant à un score EMG moyen de 14 (voir tableau 8).

Au niveau individuel, l'EMG permet de détecter une réponse à la commande chez 14/14 MCS+, 3/3 EMCS et 2/2 LIS. Le signal RMS du patient EMCS 1 est représenté sur la figure 23. Deux patients MCS- sur huit illustrent également une réponse à commander avec l'EMG au niveau individuel (voir tableau 6). Aucune réponse comportementale à la commande n'était détectable (à l'œil nu) lors de l'évaluation comportementale CRS-R de ces patients. Le signal RMS du patient MCS- 8 est représenté sur la figure 24.

Au niveau du groupe, une activation a été détectée en moyenne: pour les patients VS / UWS, 3.2 (à gauche), 4.2 (à droite) et 5.1 (contrôle), correspondant à un score moyen d'EMG 1.2 ± 0.3 ; pour les patients MCS-, 5.1 (à gauche), 4.4 (à droite) et 5.1 (contrôle), correspondant à un score moyen d'EMG $1,8 \pm 1.1$; pour les patients MCS+, 4.5 (à gauche), 5.9 (à droite) et 3.7 (contrôle), correspondant à un score moyen d'EMG 2.4 ± 0.6 ; pour les patients EMCS, 11.0 (à gauche), 11.3 (à droite) et 5.0 (contrôle), correspondant à un score moyen d'EMG 4.1 ± 1.3 (dessus du seuil); pour les patients LIS, 8.0 (à gauche), 13.0 (à droite) et de 3.7 (contrôle), correspondant à un score moyen d'EMG 4.7 ± 1.2 (dessus du seuil). La figure 22 illustre les différents groupes.

3.3.3. Robustesse et diagnostic

Quatre des 40 patients ont été évalués deux fois. Le premier patient (voir LIS1 dans le tableau 6) a été évalué avec l'EMG deux fois au cours de la même journée (matin / après-midi) et a montré une réponse à la commande lors des deux évaluations. Les trois autres patients (voir VS / UWS 8, VS / UWS 9 et MCS+ 6 dans le tableau 6) ont été évalués respectivement 14, 16 et 11 mois après la première évaluation. Le patient MCS+ 6 était MCS+ lors des deux évaluations, et une réponse à la commande fut à chaque fois détectée. Le patient VS / UWS 8 a évolué vers MCS+ (voir MCS+ 5 dans le tableau 6). Son score EMG a augmenté avec le niveau de conscience de 1.4 à 2.3, et une réponse à la commande a été détectée avec l'EMG seulement lors de la deuxième évaluation tandis que l'évaluation CRS-R n'a pas détecté de réponse à la commande le jour

de l'évaluation EMG. Le patient VS / UWS 9 a évolué vers MCS- (MCS- 6 dans le tableau 6). Le score EMG était en dessous du seuil lors des deux évaluations.

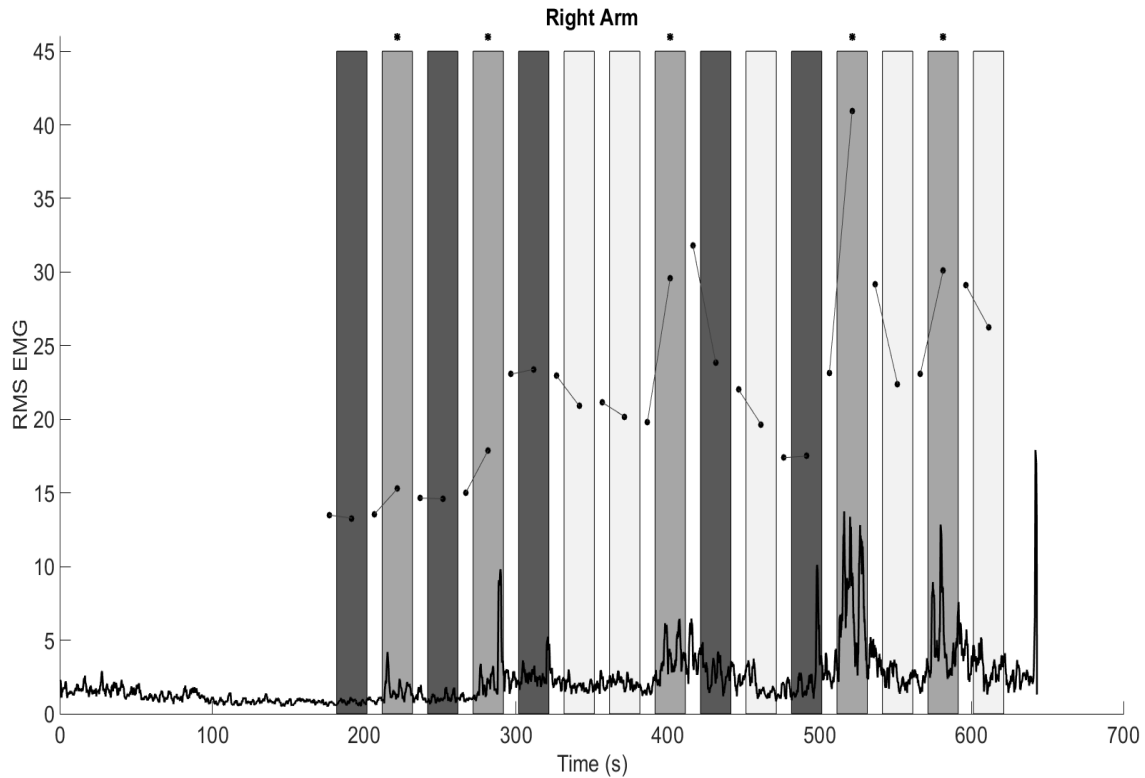


Figure.23. Evolution des signaux RMS EMG de la main droite au cours d'un bloc chez le patient EMCS1. Le gris clair représente les essais de la phrase contrôle, le gris moyen et le gris foncé représentent les commandes cibles, respectivement droit et gauche. Les points liés: modulation relative de l'activité EMG entre les essais et les intervalles entre les essais. Un astérisque au-dessus d'un essai illustre une activation positive à l'emplacement correspondant, la différence entre l'activité EMG pendant l'essai et l'intervalle précédent est significativement plus élevée ($p < 0,01$) que les fluctuations de base. Notez l'activation positive de tous les cinq essais cibles « serrez votre main droite » et aucune réponse au cours de l'essai de la phrase contrôle.

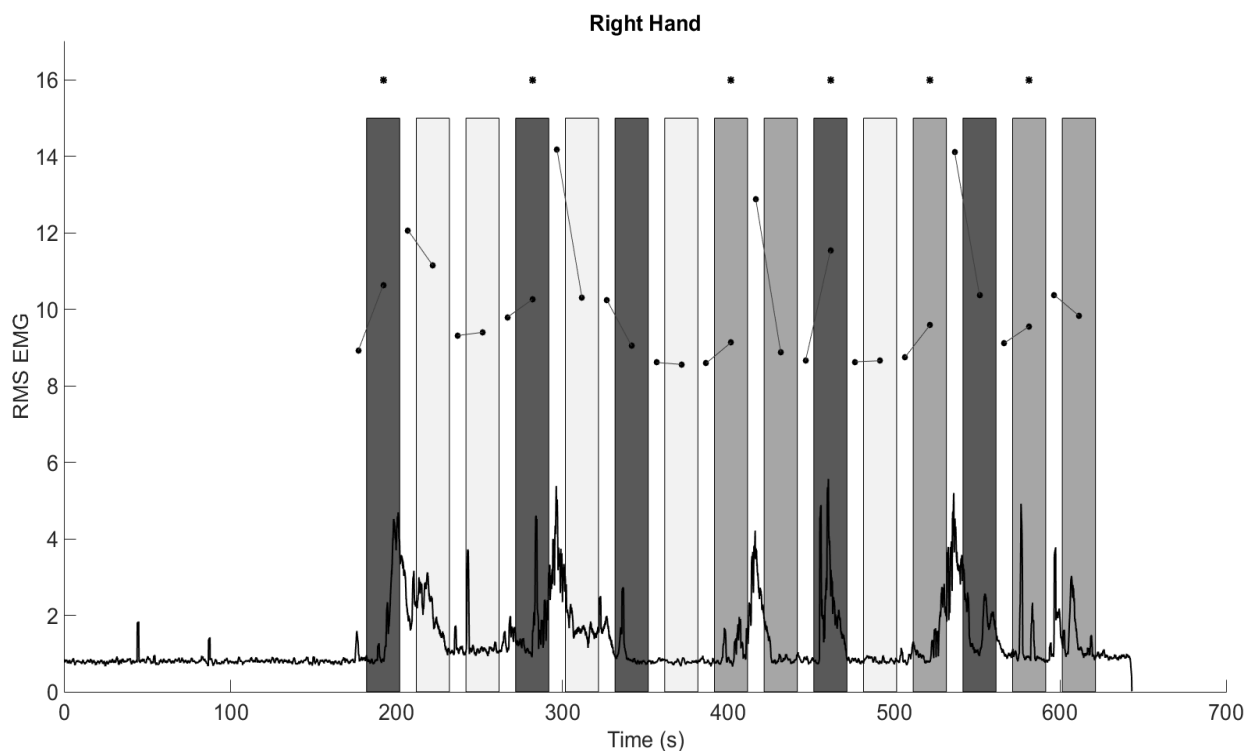


Figure.24. Évolution des signaux RMS EMG à la commande « Serrez votre main droite » au cours d'un bloc pour le patient MCS- 8. Le gris clair représente les essais de la phrase contrôle, le gris moyen et le gris foncé représentent les commandes cibles, respectivement droit et gauche. Les points liés: modulation relative de l'activité EMG entre les essais et les intervalles entre les essais. Un astérisque au-dessus d'un essai illustre une activation positive à l'emplacement correspondant, la différence entre l'activité EMG pendant l'essai et l'intervalle précédent est significativement plus élevée ($p < 0,01$) que les fluctuations de base.

3.4. Discussion

Cette étude confirme l'intérêt de l'EMG pour la détection de la réponse à la commande chez les patients atteints de DOC. La méthodologie proposée a permis de détecter une réponse à la commande chez tous les MCS + ($n = 14$; taux de faux négatifs: 0%) inclus dans cette étude, tandis que l'évaluation comportementale effectuée le jour de l'évaluation EMG avait seulement permis de détecter 6/14 MCS + (taux de faux négatifs: 57%). Tous les patients EMCS ($n = 3$) et LIS ($n = 2$) ont également présenté une réponse à la commande avec la nouvelle méthodologie de l'EMG.

Les études précédentes utilisant l'EMG ont été testées sur un nombre limité de patients MCS (n = 2, [43]) ou ont obtenu un taux élevé de faux négatifs (3 détection de réponse à commander sur 20 patients MCS+, 85% [189]). Les faux négatifs ont également été observés dans plusieurs études par neuroimagerie (entre: 50-67%) [98, 170] et électrophysiologie (entre: 22-100%) [190-194], en utilisant l'imagination ou la modulation de l'attention (top-down), (pour une revue, voir [195, 196]). Au contraire, notre modèle cognitif est moins exigeant et plus facile à réaliser. En effet, le sujet doit effectuer un mouvement, pas l'imaginer [98, 170, 183, 191] ou avoir une attention soutenue à un son [190, 192-194]. En outre, par rapport aux études EMG précédentes [43, 189], l'augmentation du nombre d'essais et l'évaluation de la réponse à la commande de chaque côté (gauche et droite) donnent plus de puissance pour détecter la réponse motrice volontaire reproductible et pour exclure toute activité motrice aléatoire dans cette population souffrant de déficiences motrices sévères et de fluctuations de l'attention [181, 197].

Aucun patient VS / UWS (n = 15), mais deux patients MCS- (n = 8) ont présenté une réponse à la commande avec l'EMG. Alors que des activations cérébrales volontaires ont déjà été constatées chez des patients considérés comme UWS / VS ou MCS- [98, 170, 192, 196, 198, 199], nous ne prétendons pas que la détection de la réponse à la commande avec notre paradigme EMG chez les patients comportementalement non-répondants reflète un niveau de conscience plus élevé. Ils peuvent être de faux positifs. La détermination du seuil de score EMG a été basée sur une validation croisée leave-one-out chez les patients avec un diagnostic / niveau de conscience stable (> 1 an après-trauma). Une analyse de l'aire sous la courbe receiving operator characteristic a conduit à la détermination du même seuil (aire sous la courbe: 1). L'utilisation de l'ensemble des données conduit à un seuil légèrement plus élevé de 1,6 (aire sous la courbe: 0,96). Le test d'un plus grand nombre de patients permettrait de mieux affirmer la fiabilité du seuil et les résultats.

L'évaluation de la présence d'une réponse à la commande basée sur un seul essai permet de tester la performance et la fluctuation du signal au fil du temps, une approche particulièrement pertinente dans cette population, présentant des activations cérébrales instables (fluctuation de l'éveil et de la conscience) et un signal non stationnaire (artefact, bruit). Cependant, au niveau des essais individuels, l'approche proposée a détecté des réponses à la phrase contrôle ("Il fait beau"), même chez les sujets sains. Celles-ci peuvent être dues à la spasticité des patients et à la détermination du seuil EMG. Un meilleur modèle de l'EMG

au repos pourrait améliorer la détection d'essai individuel et permettre une communication en temps réel basé sur EMG.

3.5. Conclusion

Le paradigme EMG présenté dure 40 minutes (ce qui comparable à l'évaluation avec la CRS-R). Il n'a besoin que de quelques électrodes EMG, un amplificateur et d'un ordinateur pour présenter les stimuli, enregistrer et analyser le signal. Ce paradigme se fait au chevet du patient et peut être répété plusieurs fois. En outre, ce paradigme est indépendant de l'expérience ou de la subjectivité [200] de l'examineur. Il est important de noter que les résultats présentés dans cette étude ont été obtenus en utilisant une seule session et pourrait sans doute bénéficier d'évaluations répétées durant une semaine, comme c'est le cas pour la CRS-R. Dans l'avenir, l'intégration entre l'EMG et l'électroencéphalographie peut potentiellement augmenter la détection de la réponse à la commande dans les cas les plus complexes. La combinaison de la portabilité du système EMG, de la courte durée de l'évaluation et la présentation automatique des instructions par l'ordinateur devrait permettre un diagnostic et un suivi clinique rapide et de moindre effort. L'utilisation potentielle du système présenté comme un outil de communication chez les patients DOC sera étudiée dans un avenir proche.

Chapitre 4

Evaluation d'une nouvelle «covert SSVEP-BCI» dans le contexte du locked-in syndrome

Basé sur

D. Lesenfants, **D. Habbal**, Z.R. Lugo, M. Lebeau, E. Amico, P. Horki, C. Pokorny, F. Gomez, A. Soddu, G.R. Müller-Putz, S. Laureys et Q. Noirhomme. **An independent SSVEP-based brain-computer interface in locked-in syndrome**. Journal of Neural Engineering ; 11(3) : 035002, 2014.

4.1. Introduction

Les interfaces cerveau-ordinateur (BCIs) [166] traduisent les mesures de l'activité cérébrale en commandes exploitables par une machine et fournissent une connexion directe entre le cerveau humain et l'ordinateur/la machine. La méthode d'imagerie cérébrale non-invasive la plus utilisée dans le contexte des BCIs est l'électroencéphalographie (EEG), dans laquelle les signaux électriques de haute résolution temporelle sont enregistrés au niveau du scalp. Les interfaces cerveau-ordinateur BCIs ont été proposées comme un outil de diagnostic pour la détection de la conscience et/ou un outil de communication pour les patients sévèrement cérébrolésés, en particulier les patients atteints de locked-in syndrome (LIS, pour une revue de l'état de l'art des BCI dans le contexte du LIS) [201, 202]. Suite à une lésion du tronc cérébral, ces patients restent souvent dans le coma pendant quelques jours ou semaines, nécessitant une respiration artificielle, puis progressivement se réveillent mais restent paralysés et sans voix. Dans la phase aiguë du LIS, la difficulté à reconnaître des signes non équivoques de conscience, le handicap moteur extrême, la similitude comportementale avec l'état végétatif/syndrome d'éveil non répondant (yeux ouverts et immobilité motrice) [174], et une fluctuation au niveau de la conscience [36] aboutissent souvent à un diagnostic retardé ou erroné du patient [37]. Dans la phase chronique, la communication par ordinateur pourrait améliorer la qualité de vie du patient et augmenter son interaction avec l'environnement [203].

Plusieurs types de signaux EEG ont été proposés pour contrôler une BCI, tels que les potentiels corticaux lents [204], les rythmes mu [205], les potentiels P300 [153], et finalement les potentiels évoqués visuels steady-state (SSVEPs) [161]. Dans les SSVEP-BCIs, un ou plusieurs stimuli oscillant à des fréquences différentes sont présentés au sujet. Lorsque le sujet concentre son attention sur un des stimulus, une augmentation de l'activité EEG à la fréquence du stimulus sera détectée dans les régions occipitales [206]. Les SSVEP-BCIs présentent de nombreux avantages par rapport aux autres modalités EEG : (1) un rapport signal-à-bruit (SNR) et un taux de transfert d'informations (ITR) élevés [207], (2) une utilisation faiblement affectée par les artefacts oculaires [157] et électromyographiques [158], (3) la possibilité de disposer de plusieurs stimuli sans altération significative des performances [155] et (4) la nécessité de peu ou pas d'entraînement de l'utilisateur, puisque la SSVEP est une réponse inhérente du cerveau [7]. Cependant, les SSVEP-BCIs actuelles dépendent du contrôle du regard [159] et sont catégorisées comme des BCIs dépendantes [166]. Par conséquent, leur conception exclut leur application aux patients dont le

handicape s'étend au contrôle oculaire, tels que les patients LIS pour lesquels les mouvements oculaires peuvent être inconsistants, de faibles amplitudes, ou facilement fatigables dans la phase aiguë, et détériorés ou inexistant dans la phase chronique. En 2014, une SSVEP-BCI indépendante du contrôle du regard, basée sur l'attention "covert", fut proposée par Lesenfants et al. [165] pour outrepasser cette limitation. Ce système peut être utilisé comme outil de diagnostic et de communication pour ces patients [208-210].

Dans cette étude, notre objectif est d'évaluer cette nouvelle SSVEP-BCI basée sur l'attention "covert" comme outil de communication en temps-réel (online) sur douze sujets sains, et de tester ce système comme un outil de diagnostic (offline) et de communication (online) sur six patients atteints de LIS.

4.2. Méthodes

4.2.1. Sujets

Douze sujets sains (2 hommes, âgés entre 21 et 30 ans, moyenne \pm déviation standard : 24 ± 3 ans) et six patients en état de locked-in syndrome (4 hommes, âgés entre 23 et 74 ans, 49 ± 20 ans, la description des données démographiques et cliniques des patients se trouve dans le tableau 9) ont participé à cette étude. Aucun n'avait d'expérience préalable avec les BCIs. La nature de l'étude a été expliquée à chaque sujet avant le début du test. L'étude a été approuvée par le comité d'éthique du Centre Hospitalier Universitaire de Liège et tous les participants, ou leur représentant légal, ont fourni un consentement éclairé.

4.2.2. Acquisition

Les signaux EEG ont été enregistrés à partir de 12 électrodes annulaires de type Ag/AgCl positionnées aux emplacements P3, P1, P2, P4, PO7, PO3, POz, PO4, PO8, O1, Oz et O2, et référencées par rapport à Pz, ils sont basés sur le système international 10-20 [211]. L'électrode de terre a été placée derrière la mastoïde droite.

Toutes les impédances des électrodes ont été maintenues en dessous de 5 k Ω . Les mouvements oculaires ont été enregistrés à l'aide de quatre électrodes : deux sur les tempes gauche et droite, les deux autres sur et sous l'arcade sourcilière. L'amplificateur utilisé est un amplificateur BrainVision V-Amp avec un filtre passe-bande entre 0,01 et 100 Hz et une fréquence d'échantillonnage de 250 Hz.

	Genre	Age	Etiologie	Intervalle	IRM	Communication
LIS1	M	23	Lésion traumatique du tronc cérébrale	7	Lésions cérébelleuses droites, frontales droites et lenticulaires gauches. Lésions axonales diffuses au niveau des lobes frontaux et pariétaux et de la capsule lenticulaire. Atrophie cérébrale globale avec hydrocéphalie quadriventriculaire.	Oui (en regardant à droite) et non (en fermant les yeux).
LIS2	F	56	Lésion du tronc cérébrale	15	Lésions ponto-mésencéphaliques, cérébelleuses moyennes et occipitales.	Oui et non via des mouvements de la tête, avec présence d'un nystagmus.
LIS3	M	64	Lésion du tronc cérébrale	12	Lésions pontines/diffuses péri-ventriculaires.	Oui et non via des mouvements de la tête.

Tableau.9. Données démographiques et cliniques des patients avec un locked-in syndrome. La colonne "Intervalle" précise l'intervalle depuis l'accident en années. La dernière colonne stipule le code de communication utilisé au quotidien.

	Genre	Age	Etiologie	Intervalle	IRM	Communication
LIS4	F	30	Lésion du tronc cérébrale	9	Lésions au niveau du cervelet et du tronc cérébral.	Oui (en fermant les yeux) et non (en regardant vers le haut), avec présence d'un nystagmus.
LIS5	M	47	Lésion du tronc cérébrale	3	Lésions ponto-mésencéphaliques et cérébelleuses.	Verbalisation via trachéotomie.
LIS6	M	74	Lésion du tronc cérébrale	3	Lésions ponto-mésencéphaliques et occipitales.	Oui (mouvement de la tête) et non (en fermant les yeux).

Tableau.9. Données démographiques et cliniques des patients avec un locked-in syndrome. La colonne "Intervalle" précise l'intervalle depuis l'accident en années. La dernière colonne stipule le code de communication utilisé au quotidien.

4.2.3. Stimulation

Nous avons utilisé le système développé par Lesanfants et al. (2014) [165]. La stimulation visuelle a été réalisée via un damier de 7x7 cm² composé de diodes électroluminescentes (LEDs) carrées de 1x1 cm², jaunes et rouges, et d'une croix de fixation en son centre (voir figure 25) et placé à 30 cm de la tête du sujet. Les carrés jaunes et rouges ont été programmés pour flasher respectivement à 10 et 14 Hz. Ce panneau est petit, portable et facile à utiliser au chevet du patient.

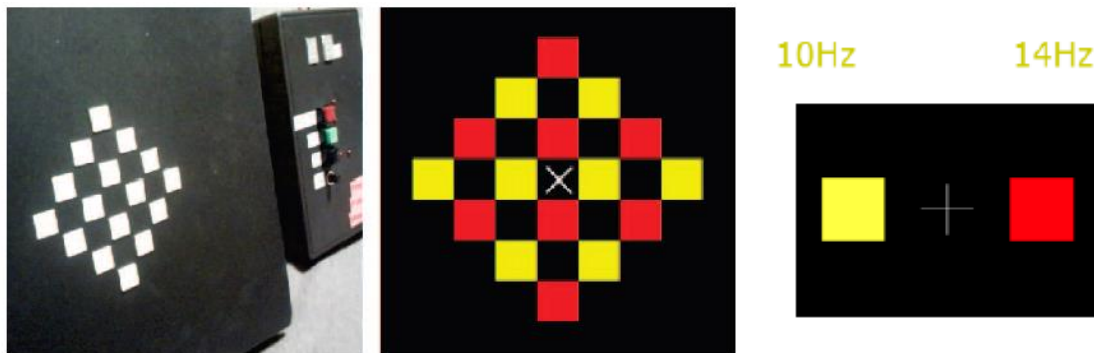


Figure.25. Système de stimulation visuelle. Les carrés jaunes et rouges flashent respectivement à la fréquence de 10 et 14 Hz.

4.2.4. Paradigme

La durée de cette expérience est d'environ deux heures et demie. Dans un premier temps, nous avons enregistré l'activité cérébrale du sujet au repos (5min). Ensuite, chaque sujet a réalisé une étape d'entraînement (offline), composée de 6 blocs d'une durée approximative de 5 min. Chacun de ces blocs contient 10 essais, séparés par une période de 23 s (10 s de repos et 16 s d'instruction auditive délivrée via des écouteurs). Pour chaque essai, nous avons demandé au sujet de se concentrer durant 7 s sur le stimulus rouge ou le stimulus jaune (5 rouges/5 jaunes présentés aléatoirement) tout en gardant son regard fixe sur la croix blanche au milieu du motif de stimulation. Le motif à damier flashait continuellement durant chaque bloc. Entre chaque bloc, nous permettons au sujet de se reposer durant plusieurs minutes (2 à 10 minutes).

Une fois notre classificateur entraîné, nous débutons la deuxième partie de cette expérience, relative à la communication en temps-réel, d'une durée approximative de 15 min (voir figure 26). Durant cette partie, nous avons posé trente-trois questions (par exemple, "est-ce qu'un oiseau sait voler?"), avec

chacune une réponse connue a priori. Une fois la question posée, le sujet devait se concentrer durant 7 s sur la couleur jaune pour répondre “oui” ou sur la couleur rouge pour répondre “non”. La réponse traduite par le classificateur automatique était alors émise par l’ordinateur, sur base d’un feedback auditif, en utilisant Matlab et la toolboxe DSLVQ (Un algorithme de sélection automatisé des caractéristiques basé sur “Distinction Sensitive Learning Vector Quantization”) partagée par l’Université de Graz (Laboratory of Brain-Computer Interfaces, Institute for Knowledge Discovery, Graz University of Technology, Autriche). Le logiciel BCI2000 et la toolboxe Fieldtrip ont été utilisés pour l’acquisition des données et la présentation des instructions [188].

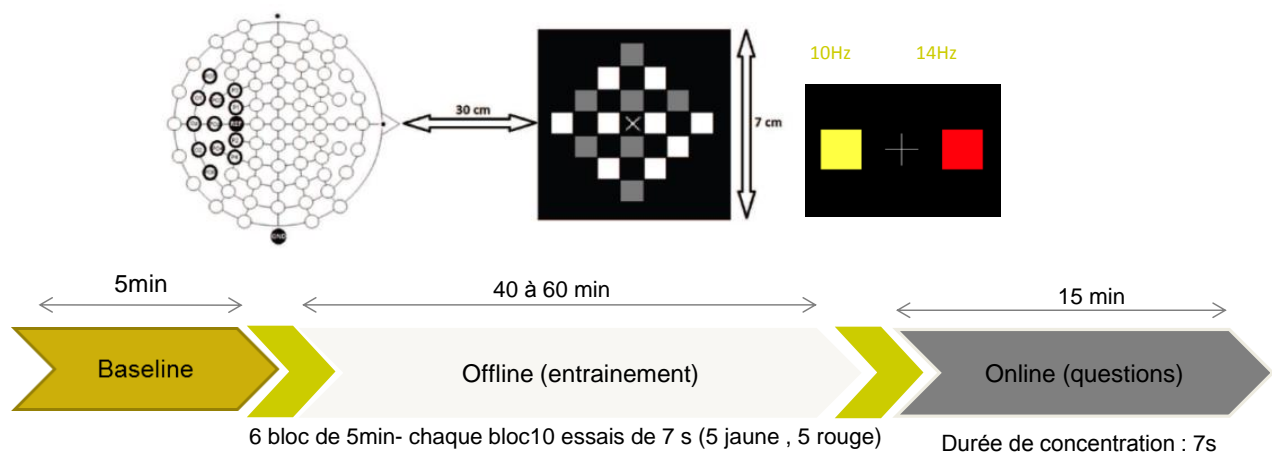


Figure.26. Le paradigme de l'expérience.

4.2.5. Analyses

Les signaux EEG ont tout d’abord été filtrés avec un filtre passe-bas de type Butterworth d’ordre 4 avec une fréquence de coupure de 60 Hz et un filtre passe-haut de type Butterworth d’ordre 4 avec une fréquence de coupure de 5 Hz. Un filtre Notch à réponse impulsionnelle infinie (IIR, $f_c = 50$ Hz, $Q = 35$) fut également appliqué aux données. La première harmonique de chaque fréquence de stimulation a ensuite été extraite de chaque fenêtre de 7s à l’aide d’une analyse spectrale multitapers (PMTM). Un algorithme basé sur « Distinction Sensitive Learning Vector Quantization » [212] fut ensuite appliqué aux données afin de sélectionner un sous-ensemble optimal d’électrodes spécifique à chacune. Finalement, les taux de classification ont été calculés avec un classificateur à noyau linéaire (séparateur à vaste marge, SVM), et évalué avec une validation croisée de dimension 10x10.

Toutes les analyses ont été effectuées en utilisant Matlab et la toolboxe DSLVQ partagée par l’Université de Graz (Laboratory of Brain-Computer Interfaces,

Institute for Knowledge Discovery, Graz University of Technology, Autriche). Le logiciel BCI2000 et la toolboxe Fieldtrip ont été utilisés pour l'acquisition des données et la présentation des instructions [188].

4.3. Résultats

L'inspection visuelle de l'EOG n'a montré aucun mouvement des yeux au cours des essais acquis avec le motif en damier. Un test binomial a permis d'évaluer le niveau de la chance hors-ligne à 64% ($\alpha = 0,05$, 30 essais par classe) [213].

Pour la communication, un taux de réponse correcte en temps-réel (CRR) de 70% est considéré comme requis pour parvenir à une communication efficace dans une BCI à choix binaire [165].

Une réponse à la commande durant l'étape d'entraînement (c'est-à-dire dont les performances offline sont supérieures à la chance ; 64%) fut obtenue chez 10 des 12 volontaires sains. Les performances moyennes au niveau de ce groupe sont de $77,7 \pm 2,4\%$. Huit de ces volontaires furent capables de communiquer efficacement avec ce système par la suite (c'est-à-dire avec des performances online supérieures à 70%). Les performances moyennes en temps-réel de ce groupe sont de $74,0 \pm 12,5\%$, avec une CRR moyenne de $80,3 \pm 8,6\%$ pour les 8 sujets avec des performances online supérieures à 70%. En particulier, le sujet SC 5 a répondu correctement à 32 questions sur 33 avec ce système.

Les patients LIS 5 et LIS 6 ont préféré arrêter l'évaluation après la partie d'entraînement pour cause de fatigue. Les performances hors-ligne pour ces deux sujets sont de $70,5 \pm 3,9\%$ et $58,0 \pm 5,5\%$ respectivement. Un des quatre patients restants a atteint des performances hors-ligne supérieures au niveau de la chance (LIS 3, $64,5 \pm 2,6\%$). De même, ce patient a répondu avec succès à 70% des questions (voir figure 27 et tableau 10).

4.4. Discussion

Huit des douze sujets sains ont réussi à atteindre des résultats de communication plus élevés que le taux de 70% requis pour une communication efficace. En particulier, un sujet sain a répondu correctement à 32 des 33 questions. La performance moyenne en temps-réel obtenue par ces huit sujets est de $80,3 \pm 8,6\%$. L'analyse hors ligne a montré que les sujets sains ont réussi à atteindre une précision moyenne de 85% (avec trois sujets sur dix atteignant plus de

94%). Ces performances dépassent celles présentées dans la littérature [163]. De plus, le panneau de stimulation est petit, portable, facile à utiliser et adapté à une utilisation au chevet des patients.

Deux des six patients avec un LIS ont obtenu des performances supérieures au niveau de la chance durant la partie d'entraînement (hors-ligne) et un patient sur quatre a réussi à communiquer avec notre système en temps-réel. Ce faible taux de réussite peut en partie s'expliquer par les caractéristiques des patients : deux patients ont arrêté le test en raison de fatigue, deux autres patients souffrent d'un nystagmus persistant, empêchant un ciblage efficace des stimuli. Une étude sur un plus grand ensemble de patients, y compris des patients avec un LIS complet, est nécessaire pour démontrer la pertinence d'une SSVEP-BCI indépendante dans la population LIS.

Les résultats sur nos patients sont plus faibles que ceux obtenus avec d'autres protocoles visuels [214-216]. Kübler et Birbaumer ont proposé un SSVEP-Speller pour les patients atteints de LIS incomplet. Ils ont testé un P300-Speller avec leurs patients [214]. Deux des cinq patients atteints de LIS étaient en mesure de communiquer avec le système proposé. Cependant, tous ces systèmes étaient dépendants du contrôle du regard. Cela représente une limitation importante pour ces patients présentant fréquemment (1) une perte de contrôle du regard en phase chronique [217] et (2) des mouvements oculaires faibles et facilement épuisables en phase aiguë [204]. Kübler et Birbaumer [214] ont également proposé une BCI reposant sur les potentiels corticaux lents (SCP) et les rythmes sensorimoteurs (SMR) comme modalités indépendantes. Après une période d'entraînement de quelques mois à plusieurs années, trois des quatre patients LIS classiques ont atteint une communication fonctionnelle, alors qu'aucun des six patients atteints de LIS complets n'ont pu communiquer avec les systèmes proposés. Les limitations de ces deux interfaces sont la nécessité d'un long entraînement par l'utilisateur et une longue période de concentration pour répondre aux questions. Avec quelques secondes de concentration (7 s) et aucun ou peu d'entraînement de l'utilisateur requis, SSVEP-BCI pourrait être en plus solution adaptée pour une utilisation clinique que les SMR et SCP-BCIs.

4.5. Conclusion

Nous avons ici démontré la faisabilité de la communication en ligne avec un paradigme de SSVEP covert indépendant de toutes les fonctions neuromusculaires et du contrôle du regard [166]. Notre système a permis à huit

des douze sujets sains de communiquer sans intervention de la parole ou de gestes. Un des quatre patients LIS a également pu en faire autant.

La courte période de concentration requise (7 s), la concision de la période d'entraînement et la robustesse de cette méthode suggère la pertinence de ce nouvel outil comme outil de diagnostic pour détecter la réponse à la commande chez les patients sévèrement cérébrolésés.

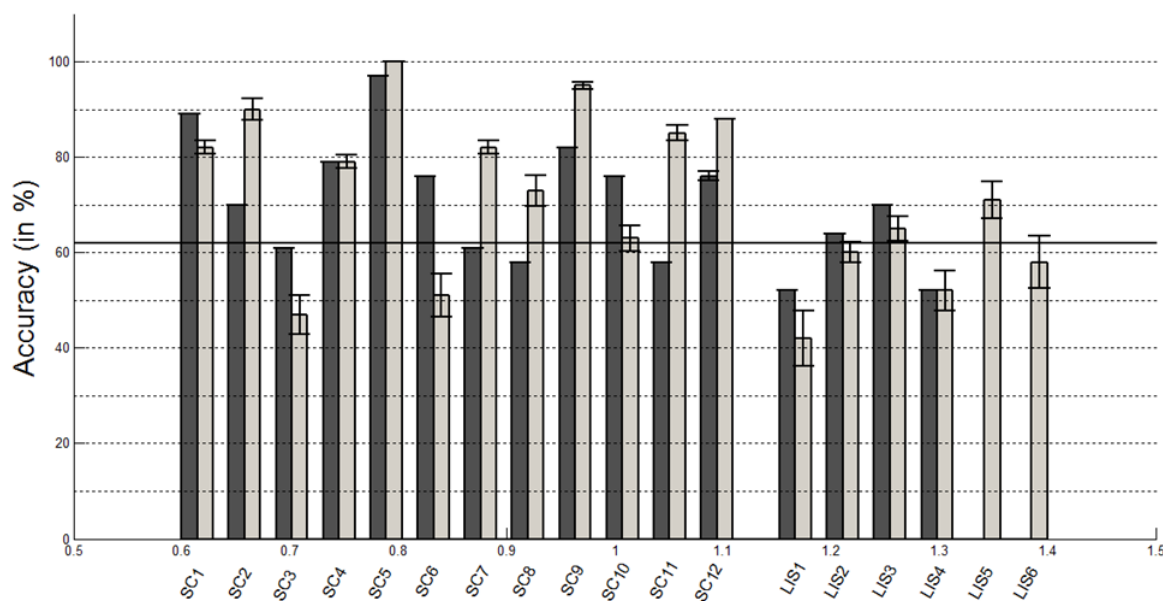


Figure.27. Performances pour les sujets sains et les patients LIS. En gris clair, les résultats obtenus hors-ligne durant le partie d'entraînement. En gris foncé, les performances de communication en temps-réel (CRR). La ligne noire horizontale représente le niveau de la chance pour l'entraînement à 64%. Adapté par [218].

		SC	LIS
Réponse à la commande	Sujet (% offline > chance 64%)	10/12	2/6
	Groupe	78 ± 2%	< chance
Communication fonctionnelle	Sujet (% online >70%)	8/12	1/4
	Groupe	74 ± 13%	59 ± 8%

Tableau.10. Performances pour les sujets sains et les patients LIS. Au niveau du groupe et du sujet pour la réponse à la commande et la communication fonctionnelle.

Chapitre 5

Interface cerveau-ordinateur hybride et troubles de la conscience

Basé sur

D. Habbal, D. Lesenfants, C. Chatelle, E. Amico, G. Antonopoulos, A. Soddu, S. Laureys, and Q. Noirhomme. **An hybrid brain-computer interface in disorders of consciousness**. In preparation.

D. Lesenfants, **D. Habbal**, C. Chatelle, E. Amico, G. Antonopoulos, A. Soddu, S. Laureys, and Q. Noirhomme. **Hybrid brain-computer interface based on SSVEP and entropy modulation in locked-in syndrome**. Submitted.

D. Lesenfants, **D. Habbal**, Z.R. Lugo, M. Lebeau, E. Amico, P. Horki, C. Pokorny, F. Gómez, A. Soddu, G.R. Müller-Putz, S. Laureys et Q. Noirhomme. **An independent SSVEP-based brain-computer interface in locked-in syndrome**. Journal of Neural Engineering ; 11(3) : 035002, 2014.

5.1. Introduction

Comme mentionné dans l'introduction de ce travail, il est important pour l'évaluation clinique des patients MCS de distinguer les réponses automatiques (réflexes) des mouvements volontaires (non-reflexes) [26, 219]. Les évaluations comportementales sont basées sur la capacité du patient à produire des réponses motrices, souvent faibles, inconsistantes et facilement épuisées dans cette population [36]. Elles se fondent aussi sur l'expérience de l'examineur à relever les signes de consciences objectivement [200], ce qui est d'autant plus difficile que ces patients présentent une fluctuation de la vigilance et une capacité d'attention limitée [32]. Il est également important de noter que la récupération de la conscience peut précéder la récupération du contrôle moteur, laissant un patient conscient incapable de produire comportementalement des réponses à la commande. En conséquence, le taux d'erreur de diagnostic dans ce contexte est relativement élevé, variant entre 37–43% [26]. L'utilisation d'échelle comportementale plus adaptée, telle que la CRS-R, pourrait permettre de réduire ce taux d'erreur, mais seule l'utilisation de la neuroimagerie pourra in fine offrir un diagnostic objectif et indépendant du contrôle moteur du patient et résoudre les cas les plus complexes.

Dans ce chapitre, nous proposons d'évaluer le système proposé par Lesenfants et al. [220], dans le contexte des troubles de la conscience. Ce système utilise la variation du niveau d'attention induit par une tâche active, combinée avec la modulation d'entropie et SSVEP. Lesenfants et ses collègues ont montré que l'entropie spectrale pourrait être utilisée pour évaluer la réponse à la commande chez des patients conscients souffrant de troubles moteurs sévères, tels que les patients atteints de LIS. Dix-neuf sujets sains et six patients LIS ont illustré une réponse à la commande tandis qu'aucun des patients VS/UWS testés n'a pu en illustrer une.

Ces résultats montrent la capacité de ce système de distinguer les sujets conscients (sujets sains/patients LIS) et les patients inconscients (patients VS/UWS).

5.2. Méthodes

5.2.1. *Sujets*

Trente patients DOC ont participé à cette étude : seize patients VS/UWS (9 hommes, âgés entre 21 et 65 ans, 41 ± 14 , intervalle moyen depuis l'accident 34

mois), neuf patients MCS- (6 hommes, âgés entre 22 et 66 ans, 46 ± 15 , intervalle moyen depuis l'accident 115 mois), trois patients MCS+ (2 hommes, âgés entre 32 et 34 ans, 33 ± 1 , intervalle moyen depuis l'accident 11 mois) et deux patients EMCS (2 hommes, âgés de 14 et 20 ans ; intervalle moyen depuis l'accident 10 mois). En plus de ces patients, nous avons inclus vingt volontaires sains (6 hommes, âgés entre 21 et 50 ans, 28 ± 8) et six patients en état de locked-in syndrome LIS (4 hommes, âgés entre 23 et 74 ans, 47 ± 19 , cinq avec un accident vasculaire cérébral et un avec un traumatisme crânien, intervalle moyen depuis l'accident 102 mois, voir tableau 11).

Nous avons expliqué la nature de l'étude à chaque sujet avant le début du test. L'étude a été approuvée par le comité d'éthique du Centre Hospitalier Universitaire de Liège et tous les participants, ou leur représentant légal, ont fourni un consentement éclairé. Aucun sujet n'a été exclu de cette étude et aucun n'a décidé de s'y soustraire.

L'évaluation comportementale

L'échelle comportementale Coma Recovery Scale Revised (CRS-R) a été administrée le jour de l'évaluation du système au chevet du patient ainsi que plusieurs fois au cours de la semaine pour établir le diagnostic final et le profil neurocomportemental de chaque patient. Dans cette étude, la capacité de ce système à détecter une réponse à la commande fut validée sur base du diagnostic final.

5.2.2. Acquisition

Les signaux EEG ont été enregistrés à partir de 12 électrodes annulaires de type Ag/AgCl positionnées aux emplacements P3, P1, P2, P4, PO7, PO3, POz, PO4, PO8, O1, Oz et O2, et référencées par rapport à Pz, basés sur le système international 10-20 [211]. L'électrode de terre a été placée derrière la mastoïde droite. Toutes les impédances des électrodes ont été maintenues en dessous de 5 k Ω . Les mouvements oculaires ont été acquis à l'aide de quatre électrodes: deux sur les tempes gauche et droite, les deux autres sur et sous l'arcade sourcilière. L'amplificateur utilisé est un amplificateur BrainVision V-Amp avec un filtre passe-bande entre 0,01 et 100 Hz et une fréquence d'échantillonnage de 250 Hz.

Sujet	Sexe	Age	Etiologie	Intervalle (mois)	CRS-R
P1	F	45	Hématome sous-dural	8	UWS/VS
P2	H	64	Arrêt cardiaque	26	UWS/VS
P3	H	21	Traumatisme	10	UWS/VS
P4	F	52	Traumatisme/Anoxie	10	UWS/VS
P5	F	46	Hémorragie sous-arachnoidienne	12	UWS/VS
P6	H	31	Encephalopathie	36	UWS/VS
P7	F	48	Anoxie	7	UWS/VS
P8	F	38	Arrêt cardiaque	57	UWS/VS
P9	H	21	Traumatisme	43	UWS/VS
P10	H	28	Traumatisme	86	UWS/VS
P11	H	30	Traumatisme/Anoxie	36	UWS/VS
P12	H	31	Traumatisme	65	UWS/VS
P13	F	32	Traumatisme	105	UWS/VS
P14	H	51	Hémorragie sous-arachnoidienne	14	UWS/VS
P15	F	65	Traumatisme	7	UWS/VS
P16	H	54	Anoxie	17	UWS/VS
P17	H	51	Arrêt cardiaque	49	MCS-
P18	F	48	Traumatisme	11	MCS-
P19	H	61	Traumatisme	4	MCS-
P20	F	56	Traumatisme	136	MCS-
P21	H	22	Traumatisme	36	MCS-
P22	H	41	Traumatisme	359	MCS-
P23	H	45	Traumatisme	21	MCS-
P24	H	27	Traumatisme	18	MCS-
P25	F	66	Anoxie	11	MCS-

Tableau.11. Données cliniques et démographiques des patients. La dernière colonne précise le diagnostic final sur bas de comportementales via CRS-R.

Sujet	Sexe	Age	Etiologie	Intervalle (mois)	CRS-R
P26	H	32	Traumatisme	40	MCS+
P27	F	34	Hémorragie sous-arachnoïdienne	19	MCS+
P28	H	34	Traumatisme	29	MCS+
P29	H	14	Hémorragie cérébrale	6	EMCS
P30	H	20	Traumatisme	20	EMCS
P31	H	23	Lésions du tronc cérébral	84	LIS
P32	H	64	Lésions du tronc cérébral	144	LIS
P33	H	47	Lésions du tronc cérébral	36	LIS
P34	H	74	Lésions du tronc cérébral	24	LIS
P35	F	56	Lésions du tronc cérébral	204	LIS
P36	F	30	Lésions du tronc cérébral	108	LIS

Tableau.11. Données cliniques et démographiques des patients. La dernière colonne précise le diagnostic final sur bas de comportementales via CRS-R.

5.2.3. Stimulation

Nous avons utilisé le système développé par Lesanfants et al. (2014) [165]. La stimulation visuelle fut réalisée via un damier de 7x7 cm² composé de diodes électroluminescentes (LEDs) carrées de 1x1 cm², jaunes et rouges, et d'une croix de fixation en son centre et placé à 30 cm de la tête du sujet. Les carrés jaunes et rouges ont été programmés pour flasher respectivement à 10 et 14 Hz. Ce panneau est petit, portable et facile à utiliser au chevet du patient (voir la figure 28).

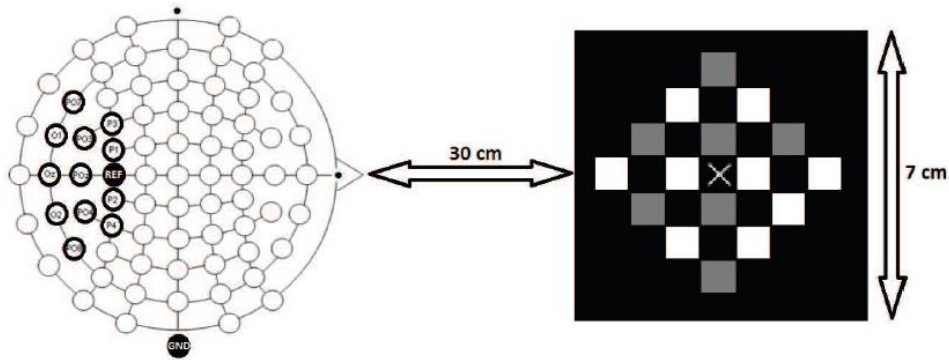


Figure.28. Dispositif expérimental. Sur la gauche, l'emplacement des électrodes. Nous avons enregistré l'EEG à partir de 12 électrodes postérieures dans la configuration standard 10/20. Sur la droite, l'unité de stimulation visuelle électronique : les carrés jaunes (en blanc) flashaient à une fréquence de 10 Hz. Les carrés rouges flashaient à 14 Hz (en gris). Le sujet était assis à 30 cm de l'écran et nous lui avons demandé de regarder passivement la croix blanche (essais passifs) ou de concentrer son attention sur les carrés jaunes ou rouges clignotant (essais actifs) tout en regardant la croix blanche. X est la croix de fixation [220].

5.2.4. Paradigme

La durée de cette expérience est d'environ deux heures et demie. Dans un premier temps, nous avons enregistré l'activité cérébrale du sujet au repos (5min). Ensuite, chaque sujet a réalisé une étape d'entraînement, composée de 6 blocs d'une durée approximative de 5 min. Chacun de ces blocs contient 10 essais, Chaque bloc était composé de dix essais actifs et de dix essais passifs de 7 secondes (soit un total de 60 essais passifs et 60 essais actifs). Au cours des essais actifs, les sujets ont été invités à regarder la croix de fixation au centre du panneau et de concentrer leur attention sur l'une des couleurs clignotantes (5 fois sur le rouge et 5 fois sur le jaune, dans un ordre aléatoire). Au cours des essais passifs, les sujets ont été invités à regarder passivement à la croix de fixation. Entre chaque bloc, nous permettions au sujet de se reposer durant plusieurs minutes (2 à 10 minutes) (voir la figure 29).

Le logiciel BCI 2000 a été utilisé pour toutes les acquisitions de données et la présentation des instructions auditives [188].

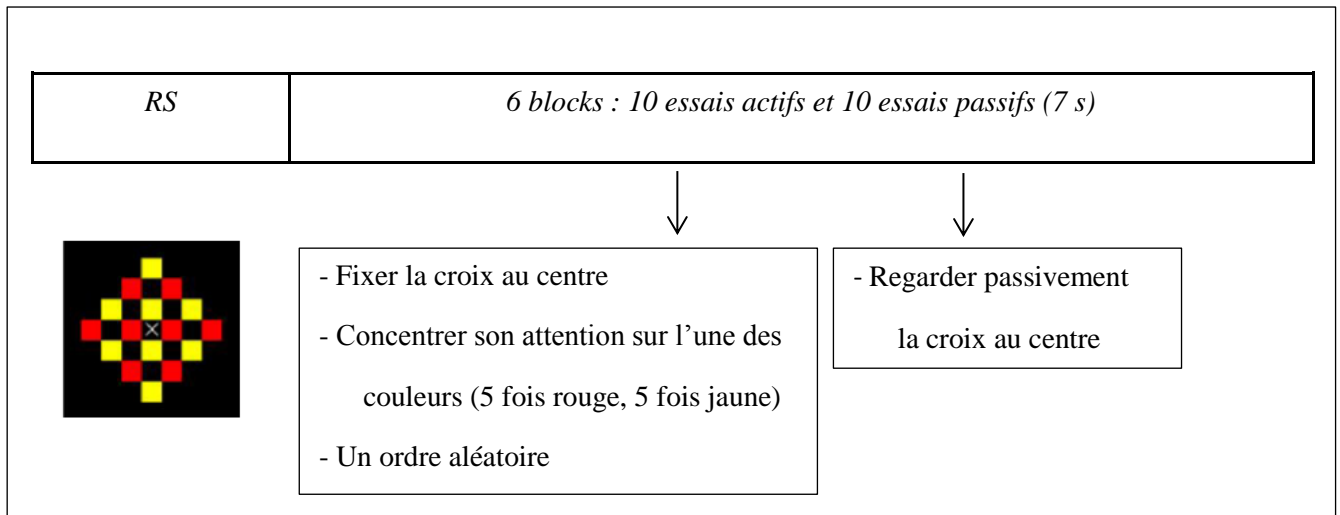


Figure.29. Paradigme actif évalué au chevet des patients : dans un premier temps, nous avons enregistré l'activité du sujet au repos durant 5min (resting-state EEG, RS), Ensuite, chaque sujet a réalisé un total de six blocs, d'une durée de 5 min chacun. Un bloc était composé de dix essais actifs et de dix essais passifs de 7 s (soit un total de 60 essais passifs et 60 essais actifs). Au cours des essais actifs, les sujets ont été invités à regarder la croix de fixation au centre du panneau et de concentrer leur attention sur l'une des couleurs clignotantes (5 fois sur le rouge et 5 fois sur le jaune, dans un ordre aléatoire). Au cours des essais passifs, les sujets ont été invités à regarder passivement (i.e. sans se concentrer) la croix de fixation.

5.2.5. Analyses

Prétraitement

Les signaux EEG ont tout d'abord été filtrés avec un filtre passe-bas de type Butterworth d'ordre 4 avec une fréquence de coupure de 60 Hz et un filtre passe-haut de type Butterworth d'ordre 4 avec une fréquence de coupure de 0.5 Hz. Un filtre Notch à réponse impulsionnelle infinie (IIR, $f_c = 50$ Hz, $Q = 35$) fut également appliqué aux données.

SSVEP

La première harmonique de chaque fréquence de stimulation a ensuite été extraite de chaque fenêtre prétraitée de 7s à l'aide d'une analyse spectrale multitapers (PMTM). Un algorithme basé sur « Distinction Sensitive Learning Vector Quantization » [212] fut ensuite appliqué aux données afin de sélectionner un sous-ensemble optimal d'électrodes spécifique à chacune. Finalement, les taux de classification ont été calculés avec un classificateur à

noyau linéaire (séparateur à vaste marge, SVM), et évalués avec une validation croisée de dimension 10x10.

Entropie Spectrale

Les signaux prétraités ont été décomposés individuellement en fenêtre de 1 seconde. En chaque fenêtre, une analyse spectrale multitapers (7 tapers) a été utilisée pour extraire les spectres de puissance requis pour calculer l'entropie spectrale normalisée (SpE), telle que définie dans [221]. L'entropie moyenne a été calculée dans la bande de fréquence 0.5-32 Hz avec un pas de 0.5 Hz.

$$S_p E[f_1, f_2] = \frac{1}{\log(N[f_1, f_2])} \sum_{f_i=f_1}^{f_2} P_n(f_i) \cdot \log\left(\frac{1}{P_n(f_i)}\right)$$

Où :

- $P_n(f_i)$ est la puissance spectrale normalisée à la fréquence f_i
- $N[f_1, f_2]$ est égale au nombre totale de fréquences incluses dans l'intervalle $[f_1, f_2]$, soit dans le cas présent $[0.5, 32]$

L'entropie spectrale a été calculée en chaque seconde pour chaque électrode dans chaque bande de fréquence EEG séparément avec un pas de 0.5 Hz : delta (0.5-4 Hz), theta (4-8 Hz), alpha (8-12 Hz) et beta (12-32 Hz). La moyenne μ_{RS} et l'écart-type σ_{RS} de l'entropie spectrale au repos a ensuite été calculée pour chaque bande de fréquence et électrode. Une validation croisée a été utilisée pour évaluer les performances de classification entre les essais actifs et passifs. Un ensemble d'entraînement (80% des essais ; soit 48 essais actifs et 48 essais passifs) a été utilisé pour évaluer le meilleur seuil, défini par $S(N) = \mu_{RS} + N \times \sigma_{RS}$ avec N variant entre 0 et 3, avec un pas de 0,05. Nous avons également étudié l'effet d'un lissage sur les données en calculant l'entropie spectrale moyenne en chaque seconde avec une période moyenne T allant de 1 à 7 s (les échantillons précédant l'instant initial ont été mis à 0). La meilleure électrode, bande de fréquence, seuil S_{opt} et période T_{opt} ont été utilisés pour calculer le taux de classification sur l'ensemble des essais actifs de test (20% des essais ; 12 essais actifs et 12 essais passifs) [7].

Analyses statistiques

Un test binomial [213] évalué le niveau de chance à 68% pour notre protocole SSVEP-BCI ($\alpha = 0,01$, 60 essais "les essais actifs") et à 63% notre système EEG-entropie ($\alpha = 0,01$, 120 essais "les essais actifs et les essais passifs"). L'importance des changements dans la performance de la classification au

niveau du sujet et du groupe a été évaluée par un test U de Mann-Whitney ($\alpha=0,05$).

Toutes les analyses ont été effectuées avec les codes qui sont développés par Lesenfants [218] en utilisant Matlab et la toolboxe DSLVQ partagée par l'Université de Graz (Laboratory of Brain-Computer Interfaces, Institute for Knowledge Discovery, Graz University of Technology, Autriche). Le logiciel BCI2000 et la toolboxe Fieldtrip ont été utilisés pour l'acquisition de données et la présentation des instructions auditives [188, 222].

5.3. Résultats

Nous avons testé le niveau d'attention entre les essais passifs et les essais actifs, dans deux conditions (yeux ouverts et fermés), nous avons détecté une augmentation de l'entropie spectrale au cours des essais actifs (yeux ouverts) par rapport aux essais passifs, dans les deux conditions, l'entropie spectrale augmente avec le niveau d'attention entre les essais passifs et les essais actifs. Aucune différence significative n'a pu être observée entre les deux conditions (voir figure 30).

Le taux de classification moyen obtenu est de $79,8\pm 2,2\%$ pour les sujets sains, $57,6\pm 4,2\%$ pour les patients LIS, $45,8\pm 4,5\%$ pour les patients EMCS, $46,4\pm 4,2\%$ pour les patients MCS+, $52,1\pm 4,5\%$ pour les patients MCS-, et finalement $44,6\pm 5,3\%$ pour les patients VS/UWS.

Un patient LIS sur six a obtenu un taux de classification supérieur au niveau de la chance illustrant une réponse à la commande $> 68\%$ (voir tableau 12).

Aucun des patients DOC n'a pu illustrer une réponse à la commande avec la SSVEP-BCI (voir tableau 12).

Pour les patients DOC, les performances étaient respectivement de $71,1\pm 12,3\%$ (EMCS), $59,3\pm 13,3\%$ (MCS+), $40,2\pm 14,8\%$ (MCS-) et $45,3\pm 15,7\%$ (UWS/VS). Les deux patients EMCS et deux des trois patients MCS + ont illustré une réponse à la commande avec notre système. Ces quatre patients ont obtenu des taux de classification supérieur à 70%. Tous les patients MCS- et VS/UWS ont obtenu des performances au niveau de la chance. Le taux de classification moyen obtenu est de $94,4\pm 4,6\%$ pour les sujets sains, avec seulement un sujet sur vingt au niveau de la chance. Le taux de classification moyen obtenu est de $94,2\pm 5,5\%$ pour les LIS. Tous ont montré des performances supérieures à la

chance. A noter que 18/20 sujets sains et 5/6 patients LIS ont atteint un score supérieur à 90% (voir les tableaux 12, 13 et 14).

Les résultats de la classification de l'entropie spectrale étaient significativement plus élevés que la classification SSVEP pour 15 des 20 volontaires sains et pour 10 patients (6 LIS, 2 EMCS et 2 MCS+) (voir les tableaux 12, 13 et 15). Un des 20 sujets sains a montré un plus grand taux de classification pour le système SSVEP. Le système basé sur l'entropie a devancé le système SSVEP avec une augmentation du taux de classification de 14,6%, 36,6%, 25,6% et 12,9% respectivement pour les sujets sains et les patients LIS, EMCS et MCS+.

L'utilisation combinée de ces deux évaluations SSVEP/Entropie a permis de détecter une réponse à la commande chez 20/20 volontaires sains, 6/6 patients LIS, 2/2 patients EMCS et 2/3 patients MCS+. Aucun patient MCS- et VS/UWS n'a pu illustrer une réponse à la commande avec ce système (voir tableau 16).

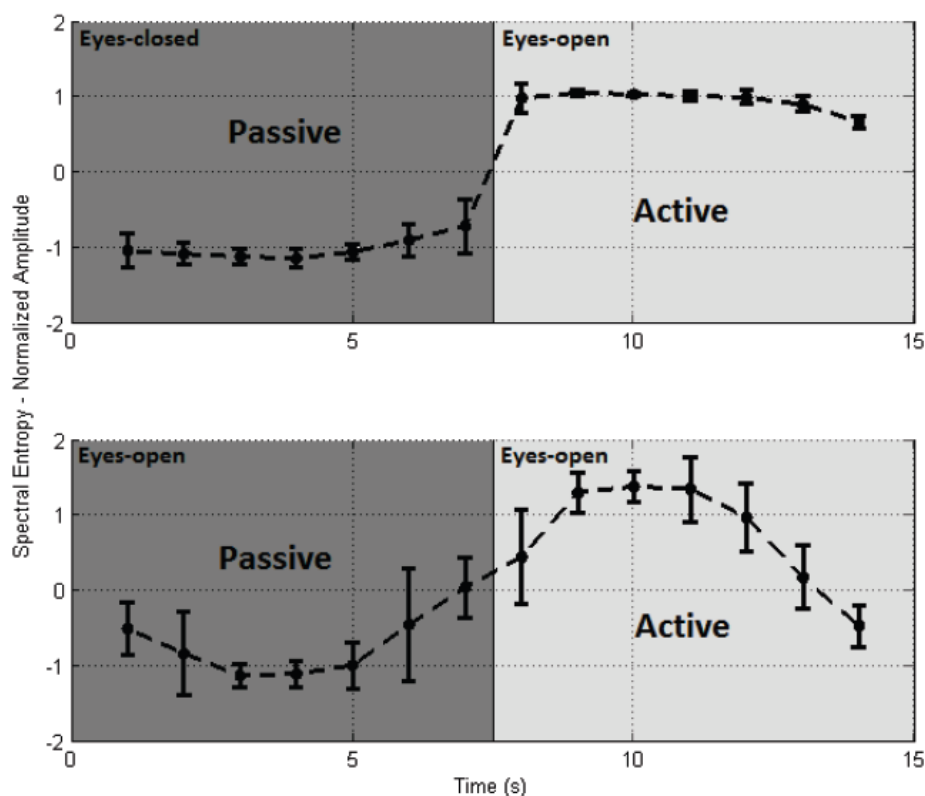


Figure.30. Moyenne et écart-type de l'entropie spectrale normalisée pour les essais passifs ($n = 60$) et actifs ($n = 60$) moyennés sur l'ensemble des 12 électrodes postérieures pour les cinq sujets sains. Les périodes "passives" sont représentées en gris foncé et les périodes "actives", en gris clair. Notez l'augmentation de l'entropie spectrale au cours des essais actifs (yeux ouverts) par rapport aux essais passifs, dans les conditions yeux ouverts (en haut) ou yeux fermés (en bas). Donc, Dans les deux conditions, l'entropie spectrale augmente avec le niveau d'attention entre les essais passifs et les essais actifs. Aucune différence significative n'a pu être observée entre les deux conditions. Adapté de [220].

Sujet	SSVEP	Entropie	S versus E	RC chevet	RC système
P1	45.7±3.3	41.3±13.4	–	–	–
P2	41.8±6.4	50.3±14.1	–	–	–
P3	37.0±9.4	43.9±27.1	–	–	–
P4	46.0±2.1	50.9±9.8	–	–	–
P5	49.7±4.5	47.7±9.7	–	–	–
P6	36.0±8.1	50.0±7.7	–	–	–
P7	48.6±3.9	39.3±16.8	–	–	–
P8	51.6±4.4	38.7±9.0	–	–	–
P9	50.3±7.1	28.1±19.5	–	–	–
P10	36.0±3.7	41.4±11.9	–	–	–
P11	45.7±4.8	56.8±11.2	–	–	–
P12	38.0±4.3	54.8±14.1	–	–	–
P13	45.3±3.3	48.8±18.1	–	–	–
P14	55.8±3.8	34.4±14.6	–	–	–
P15	42.8±4.5	38.9±18.8	–	–	–
P16	42.8±5.4	61.9±16.7	–	–	–
P17	40.2±4.2	57.2±22.8	–	–	–
P18	52.8±2,7	44.7±8.3	–	–	–
P19	43.7±4.6	26.7±9.5	–	–	–
P20	54.4±2.8	43.5±17.3	–	–	–
P21	57.5±5.2	36.7±20.8	–	–	–
P22	59.6±5.1	34.2±11.5	–	–	–

Tableau.12. Moyenne et écart-type du taux de classification (en pourcent) obtenus avec les analyses entropie (E) et SSVEP (S) chez les patients DOC (P1 à P30) et LIS (P31 à P36) patients. Les performances supérieures au niveau de la chance (c-à-d 68% pour notre classification SSVEP et 63% pour notre classification entropie) sont indiquées en gras. Les différences statistiquement significatives entre les deux classifications (S versus E) ont été évaluées par un test t de Student avec $p < 0.05$ () et $p < 0.01$ (**). La cinquième colonne indique la présence (X) d'une réponse à la commande observée lors de l'évaluation CRS-R au chevet du patient. La dernière colonne indique si une réponse à la commande a pu être détectée (X) avec notre système [7].*

Sujet	SSVEP	Entropie	S versus E	RC chevet	RC système
P23	52.8±4.8	52.3±8.9	–	–	–
P24	51.3±5.3	33.6±10.1	–	–	–
P25	56.8±4.6	33.2±15.9	–	–	–
P26	44.2±4.8	22.6±10.9	–	X	–
P27	47.5±3.5	80.6±16.0	S<E**	X	X
P28	47.5±4.3	74.7±12.4	S<E**	X	X
P29	43.8±3.0	72.1±13.4	S<E**	X	X
P30	47.7±5.7	70.0±11.1	S<E**	X	X
P31	70.5±3.9	93.9±3.2	S<E**	X	X
P32	58.0±5.5	86.1±8.4	S<E**	X	X
P33	52.0±4.2	96.4±2.8	S<E**	X	X
P34	64.2±2.6	99.2±2.1	S<E**	X	X
P35	41.4±5.7	92.9±8.3	S<E**	X	X
P36	59.7±2.2	96.4±4.2	S<E**	X	X

Tableau.12. Moyenne et écart-type du taux de classification (en pourcent) obtenus avec les analyses entropie (E) et SSVEP (S) chez les patients DOC (P1 à P30) et LIS (P31 à P36) patients. Les performances supérieures au niveau de la chance (c-à-d 68% pour notre classification SSVEP et 63% pour notre classification entropie) sont indiquées en gras. Les différences statistiquement significatives entre les deux classifications (S versus E) ont été évaluées par un test t de Student avec $p<0.05$ () et $p<0.01$ (**). La cinquième colonne indique la présence (X) d'une réponse à la commande observée lors de l'évaluation CRS-R au chevet du patient. La dernière colonne indique si une réponse à la commande a pu être détectée (X) avec notre système [7].*

Sujet	SSVEP	Entropie	S versus E
SC1	100.0±0.0	99.1±1.4	S≡E
SC2	94.7±1.0	95.3±3.3	S≡E
SC3	76.0±2.4	96.9±3.7	S<E**
SC4	84.4±2.1	99.2±1.4	S<E**
SC5	46.3±4.1	99.0±1.1	S<E**
SC6	85.7±1.8	93.0±8.6	S<E*
SC7	94.9±0.7	98.0±2.4	S<E**
SC8	90.3±2,3	94.5±4.5	S<E*
SC9	94.5±1.4	94.6±4.0	S≡E
SC10	51.0±4.5	96.5±4.5	S<E**
SC11	81.5±1.4	97.8±3.9	S<E**
SC12	84.3±1.6	98.2±1.6	S<E**
SC13	79.0±1.4	95.9±4.7	S<E**
SC14	72.7±3.2	98.8±1.2	S<E**
SC15	62.7±2.6	98.0±3.6	S<E**
SC16	87.7±1.0	90.7±5.0	S≡E
SC17	63.5±1.8	86.1±4.8	S<E**
SC18	75.4±1.8	98.5±3.0	S<E**
SC19	81.3±1.4	59.8±11.8	S>E**
SC20	89.2±2.3	98.8±1.6	S<E**

Tableau.13.Moyenne et écart-type du taux de classification (en pourcent) obtenus avec les analyses entropie (E) et SSVEP (S) chez les sujets sains. Les performances supérieures au niveau de la chance (c'est à dire 68% pour notre classification SSVEP et 63% pour notre classification entropie) sont indiquées en gras. Les différences statistiquement significatives entre les deux classifications (S versus E) ont été évaluées par un test t de Student avec $p<0.05$ () et $p<0.01$ (**)[7].*

Individuel	SSVEP	Entropie
> chance	17	19
≥ 70%	15	19
≥ 90%	5	18

Tableau.14. Distribution des volontaires sains sur base des performances obtenues avec les deux méthodes d'analyse de la réponse à la commande séparément, à savoir SSVEP et Spectral Entropie.

Individuel	SSVEP	Entropie
> chance	2 (LIS)	10
≥ 70%	1 (LIS)	10 (2/3 MCS+) (2/2EMCS) (6/6LIS)
≥ 90%	0	5 (LIS)

Tableau.15. Distribution des patients DOC et LIS sur base des performances obtenues avec les deux méthodes d'analyse de la réponse à la commande séparément, à savoir SSVEP et Spectral Entropie.

Groupe	SSVEP	Entropie
SC	80±2%	94±5%
LIS	< chance	94±5%
EMCS		71±12%
MCS+		59±13%
MCS- et VS/UWS		< chance

Tableau.16. Performances moyennes obtenues par les différents groupes (volontaires sains, participants LIS et patients DOC) inclus dans cette étude, dans le cas de la classification des essais rouges versus jaunes (SSVEP) ou de la classification des essais actif versus passif (Entropie).

5.4. Discussion

Dans cette étude, l'utilisation combinée de deux évaluations de la réponse à la commande (hybride SSVEP/Entropie) au sein d'un système et d'une session unique ont permis de détecter objectivement une réponse à la commande chez des patients souffrant de troubles de la conscience. Le taux de faux négatifs illustré par ce système est inférieur aux précédentes études IRMF-BCI [98, 223-225], avec des taux compris entre 40% et 94% (voir tableau 17). De plus, notre système est peu coûteux, disponible et facile à utiliser directement au chevet des patients. Il peut être utilisé comme un outil de diagnostic complétant les échelles comportementales (actuel gold-standard) et les autres techniques neuro-imageries afin de réduire le taux d'erreur de diagnostic rencontré actuellement en clinique.

Le système hybride SSVEP/Entropie présente un taux de faux négatifs (un patient non détecté sur onze, soit 9%) inférieurs aux autres systèmes EEG-BCI présentés dans la littérature, compris entre 25% et 100% [26, 54, 183, 190, 191, 193-195, 199]. De plus, notre système présente un taux de faux positifs nul (0/16 VS/UWS). Un patient MCS+ n'a cependant pas été détecté avec ce système, ceci peut en partie s'expliquer par le profil neurocomportemental de ce patient : ce dernier, présente une fluctuation élevée du niveau de conscience, évalué VS/UWS à trois reprises, à deux reprises MCS- et présentant seulement une réponse à la commande au chevet (MCS+) une seule fois sur les six évaluations avec l'aide de stimulations tactiles répétées pour rester éveillé.

Les résultats obtenus avec la modulation de l'attention sont meilleurs que ceux obtenus avec les SSVEP-BCIs pour les sujets sains, ainsi que pour les patients LIS, EMCS et MCS+, Nous pensons que cela est en partie dû à la complexité accrue de la tâche SSVEP, tandis que la modulation de l'attention est utilisée comme un interrupteur simple dans les analyses basées sur l'entropie spectrale.

A l'avenir, l'utilisation de ce système en temps-réel comme outil de communication permettra d'augmenter l'intérêt du patient grâce à l'utilisation de feedbacks positifs. Avec un feedback, on arrive à augmenter l'intérêt du patient. Nous proposons également de combiner l'entropie spectrale avec d'autres paradigmes actifs tels que l'imagerie motrice [183] et les potentiels P300 [54] pour améliorer la détection de la réponse à la commande dans ce contexte.

Référence	Technique utilisée	Tâche demandée	Patients inclus	RFN (%)
Owen et al. et Monti et al. [31, 111]	IRMf-imagerie motrice	“Jouer au tennis” vs “se promener dans sa maison” (réponse à la commande et communication).	55 (24VS/UWS; 31 MCS)	17/18 (94%)
Bardin et al. [112]	IRMf-imagerie motrice	“Natation” vs “jouer au tennis” (réponse à la commande et communication).	6 (3 MCS; 2 EMCS; 1 LIS)	2/5 (40%)
Monti et al. [113]	IRMf-P3	Compter le nombre de mot neutre cible (réponse à la commande)	1 MCS	0/1 (0%)*
Naci and Owen [114]	IRMf-P3	Compter le nombre de mot neutre cible (réponse à la commande et communication)	3 (1 VS/UWS; 2 MCS)	0/1 (0%)*
Schnakers et al. [1, 26]	EEG-P3	Compter le nombre de propre-prénom cible (réponse à la commande)	23 (8VS/UWS; 14 MCS; 1 LIS)	2/8 (25%)

Tableau.17. Récapitulatif des études sur l'utilisation des interfaces cerveau-ordinateurs pour évaluer la réponse à la commande et la communication chez des patients souffrant de troubles de la conscience. Le ratio de faux négatifs (RFN) est précisé dans la dernière colonne. Ce pourcentage est calculé comme le rapport entre le nombre de patients ne répondant pas à la commande avec le système proposé dans l'étude et le nombre de patient répondant à la commande de manière comportementale au chevet. Les astérisques (*) pointent les études dans lesquels un calcul du ratio de faux négatifs ne peut être calculé en raison du faible nombre de patients inclus.

Référence	Technique utilisée	Tâche demandée	Patients inclus	RFN (%)
Lulé et al. [136]	EEG-P3	Compter le nombre de mot cible (réponse à la commande et communication)	18 (3VS/UWS; 13 MCS; 2 LIS)	5/6 (83%)
Goldfine et al. [115]	EEG-imagerie motrice	“Natation” vs “se promener dans sa maison” (réponse à la commande).	3 (1 MCS, 1EMCS, 1 LIS)	1/3 (33%) et 3/3 (100%) selon les analyses
Cruse et al. [116, 117]	EEG-imagerie motrice	“Serrer la main droite” vs “Bouger les orteils” (réponse à la commande)	39 (16 VS/UWS; 23 MCS)	13/15 (87%)
Cruse et al. [120]	EEG-imagerie motrice	“Serrer la main droite” vs “Serrer la main gauche” (réponse à la commande)	1 (VS/UWS)	Pas applicable
Pokorny et al. [137]	EEG-P3	Compter le nombre de son déviant dans une série de sons (réponse à la commande et communication)	12 (1 VS/UWS, 10 MCS, 1 EMCS)	1/3 (33%)
Chennu et al. [138]	EEG-P3 (20 patients ont également participé à une tâche active IRMf [31, 111])	Compter le nombre de mot cible (réponse à la commande)	21 (9VS/UWS; 12 MCS)	EEG : 7/7 P3b (100%), 5/7 P3a (71%); IRMf : 3/7 (43%)

Tableau.17. Récapitulatif des études sur l'utilisation des interfaces cerveau-ordinateurs pour évaluer la réponse à la commande et la communication chez des patients souffrant de troubles de la conscience. Le ratio de faux négatifs (RFN) est précisé dans la dernière colonne. Ce pourcentage est calculé comme le rapport entre le nombre de patients ne répondant pas à la commande avec le système proposé dans l'étude et le nombre de patient répondant à la commande de manière comportementale au chevet. Les astérisques (*) pointent les études dans lesquels un calcul du ratio de faux négatifs ne peut être calculé en raison du faible nombre de patients inclus.

5.5. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons évalué le potentiel de notre outil de diagnostic proposé au chapitre précédent dans le contexte des troubles de la conscience. Ce chapitre nous a permis de remettre en avant les avantages de ce système portable et facile à utiliser au chevet du patient, peu coûteux, nécessitant peu ou pas d'entraînement de l'utilisateur, indépendant de tout contrôle moteur, et disposant d'un fonctionnement faiblement influencé par les artefacts oculaires et de mouvements. La combinaison de nos deux méthodes SSVEP/Entropie ont permis d'illustrer des résultats encourageants, avec des performances prometteuses aussi bien au niveau du groupe test (sujets sains) que des patients souffrant d'une lésion cérébrale importante, tels que les participants LIS (95%). Avec un faible taux de faux négatifs (9%) et de faux positifs (0%), nous proposons d'utiliser ce système comme un outil de diagnostic complémentaire aux méthodes d'évaluations standardisées actuelles. L'évaluation future de cet outil sur un plus grand échantillon de patients DOC permettra de confirmer l'intérêt de cette méthode et de mettre en avant ses limitations.

6. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Dans ce travail, nous nous sommes focalisés sur la détection de la réponse à la commande comme signe de conscience, chez les patients en état de conscience altérée, aussi bien que chez les patients souffrant d'un locked-in syndrome. En effet, la difficulté de montrer clairement des réponses motrices volontaires en répondant à la commande chez ces populations est souvent causée par une spasticité importante, une fluctuation de l'attention et un niveau de fatigabilité élevé. L'utilisation de méthodes différentes de l'évaluation comportementale peut nous aider à établir un diagnostic fiable, ce qui a des implications cliniques au niveau de la prise en charge, du traitement pour la douleur et des décisions de fin de vie chez les patients avec lésions cérébrales sévères. Nous avons donc développé des méthodes complémentaires aux échelles comportementales, qui peuvent être utiles pour un diagnostic plus fiable et plus objectif.

Nous avons tout d'abord utilisé l'EMG, chez un nombre conséquent de patients en état de conscience altérée (38 patients, 18 sujets contrôles), avec un paradigme incluant des commandes variées (serrez les mains, serrez les dents, bougez les jambes et une phrase contrôle "il fait beau") qui requièrent des mouvements différents au niveau du corps, afin d'augmenter la possibilité d'une réponse à la commande. Nos résultats montrent un taux de réponses faibles (une réponse à la commande a été détectée chez 1/10 VS / UWS et 3/20 MCS+), probablement lié à une fluctuation de la vigilance inhérente aux états de conscience altérée ou à un déficit au niveau de la compréhension du langage chez ces patients. Néanmoins, le fait qu'une réponse ait été observée chez un patient diagnostiqué comme étant en VS / UWS (basé sur une série d'évaluations comportementales) souligne l'intérêt de l'EMG, en particulier puisqu'ici les données de neuro-imagerie obtenues chez ce patient corroboraient la présence d'une erreur diagnostique (l'activité cérébrale était plutôt d'un MCS).

Nous nous sommes ensuite focalisés sur l'amélioration de ce protocole (augmentation des essais) et de la méthode d'analyse (basée sur une analyse "essai par essai") dans autre étude EMG, effectuée chez 43 patients DOC, 2 patients LIS, et 20 sujets contrôles. Les résultats sont très encourageants vu que nos analyses ont permis de détecter une réponse à la commande systématiquement chez tous les patients conscients (14/14 MCS+, 3/3 EMCS et 2/2 LIS). Cette méthode, en plus d'être plus automatisée (et donc plus objective), semble plus sensible et fiable. Vu son faible coût et sa facilité d'accès et d'utilisation, l'EMG pourrait potentiellement être utilisé pour détecter

un patient conscient et établir une communication en direct avec ces patients non-communicants.

Cependant, même si nous sommes arrivés à détecter une réponse à la commande chez des patients DOC en utilisant un paradigme EMG sensibles aux micromouvements, ces patients présentent fréquemment des pathologies motrices importantes (ex., une spasticité sévère), pouvant compliquer une détection correcte de ces micro-mouvements. Un tel paradigme serait également incapable de détecter une activité consciente chez des patients totalement paralysés. Nous avons donc besoin d'un outil adapté à de tels cas de figures. Pour cette raison, nous avons utilisé un paradigme SSVEP développé par Lesenfants et collègues [165], qui peut détecter une réponse à la commande en utilisant des potentiels évoqués visuels, et de communiquer avec ces patients. Malgré les bonnes performances illustrées par nos sujets contrôles (85%), seuls deux des six patients évalués hors-ligne ont pu démontrer une réponse à la commande avec ce système. Son évaluation sur des patients LIS a aussi montré ses limites avec seulement un patient sur quatre capable de communiquer avec notre SSVEP-BCI. Nous nous sommes dès lors concentrés sur une méthode alternative de détection des réponses volontaires: la modulation du niveau d'attention lors de la réalisation d'une tâche active, évaluée par le biais de l'entropie spectrale. Ce système, combiné avec notre SSVEP-BCI, permet d'augmenter considérablement la détection de la réponse à la commande. Dans cette dernière étude, nous avons pu détecter une réponse à la commande chez la majorité des patients en état de conscience minimale présentant une réponse à la commande lors de l'évaluation comportementale (EMCS, MCS+), résultant en un faible taux de faux négatifs (9%), mais également en une absence de faux positifs (0%) avec 0/16 patients VS/UWS détectés positivement. Ce système hybride semble dès lors une meilleure alternative que les autres systèmes BCI présentés précédemment dans la littérature (taux de faux négatifs 25-100%).

Dans le futur, une série d'études seraient nécessaires pour comparer la sensibilité des paradigmes fMRI actifs avec celle des paradigmes EMG actifs que nous avons développés, en particulier, au niveau de la communication en temps réel (décodage essai par essai) mentionné dans la deuxième étude EMG.

Concernant l'utilisation des SSVEPs chez les patients DOC, vu que ces patients sont susceptibles de présenter des fluctuations importantes de leur vigilance ainsi qu'une grande fatigabilité et une durée d'attention limitée, les travaux futurs devront évaluer l'intérêt de modifier le paradigme afin de diminuer la charge de travail cognitive demandée aux patients.

7. BIBLIOGRAPHIE

1. Gosseries, O., et al., *Disorders of consciousness: What's in a name?* Neurorehabilitation, 2011. 28(1): p. 3-14.
2. Schnakers, C., S. Majerus, and S. Laureys, *Diagnosis and investigation of altered states of consciousness.* Reanimation, 2004. 13: p. 368-375.
3. Zeman, A., *Consciousness.* Brain, 2001. 124(Pt 7): p. 1263-89.
4. Laureys, S., A.M. Owen, and N.D. Schiff, *Brain function in coma, vegetative state, and related disorders.* Lancet Neurol, 2004. 3(9): p. 537-46.
5. Laureys, S., *Science and society: death, unconsciousness and the brain.* Nat Rev Neurosci, 2005. 6(11): p. 899-909.
6. Laureys, S., *The neural correlate of (un)awareness: lessons from the vegetative state.* Trends Cogn Sci, 2005. 9(12): p. 556-9.
7. Lesenfans, D., *Interface cerveau-ordinateur, locked-in syndrome et troubles de la conscience in Sciences Biomédicales et Pharmaceutiques.* 2014, Université de Liège Faculté de Médecine.
8. Schnakers, C., *Clinical assessment of patients with disorders of consciousness.* Arch Ital Biol, 2012. Jun-Sep;150(2-3):36-43.
9. Bernat, J.L., *A defense of the whole-brain concept of death.* Hastings Cent Rep, 1998. 28(2): p. 14-23.
10. Mollaret, P. and M. Goulon, *Le coma dépassé.* Rev Neurol, 1959. 101: p. 3-15.
11. Wijdicks, E.F., *The diagnosis of brain death.* N Engl J Med, 2001. 344(16): p. 1215-21.
12. Bernat, J.L., *Brain death,* in *The Neurology of Consciousness : Cognitive Neuroscience and Neuropathology* L. S. and G. Tononi, Editors. 2009, Elsevier Oxford. p. 151-162.
13. *An appraisal of the criteria of cerebral death. A summary statement. A collaborative study.* Jama, 1977. 237(10): p. 982-6.
14. The Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School, *A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death.* JAMA, 1968. 205(6): p. 337-40.
15. Laureys, S., M.E. Faymonville, and P. Maquet, *Comas: les états de conscience,* in *Encyclopaedia Universalis.* 2004: Paris. p. 138-141.

16. Laureys, S. and M. Boly, *What is it like to be vegetative or minimally conscious?* *Curr Opin Neurol*, 2007. 20(6): p. 609-13.
17. Plum, F. and J.B. Posner, *The diagnosis of stupor and coma*. 1st ed. 1966, Philadelphia: Davis, F.A.
18. Plum, F. and J.B. Posner, *The diagnosis of stupor and coma.*, F.A. Davis, Editor. 1983, Davis, F.A.: Philadelphia. p. 363-364.
19. Teasdale, G. and B. Jennett, *Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale*. *Lancet*, 1974. 2(7872): p. 81-4.
20. The Multi-Society Task Force on PVS, *Medical aspects of the persistent vegetative state (2)*. *N. Engl. J. Med.*, 1994. 330(22): p. 1572-9.
21. Vanessa Charland-Verville, D.H., Steven Laureys, Olivia Gosseries, *Coma and related disorders*. *Swiss Archives Of Neurology And Psychiatry* 2012. 163(8): 265 – 72.
22. Attia, J. and D.J. Cook, *Prognosis in anoxic and traumatic coma*. *Crit Care Clin*, 1998. 14(3): p. 497-511.
23. Laureys, S., et al., *Residual cognitive function in comatose, vegetative and minimally conscious states*. *Curr Opin Neurol*, 2005. 18(6): p. 726-733.
24. Laureys, S., et al., *Residual cerebral functioning in the vegetative state*, in *Proceedings of the International Congress on "Life-sustaining treatments and vegetative state: Scientific advances and ethical dilemmas" 17-20 March, 2004, Vatican City*. 2004, L'Arco di Giano: Rome. p. 74-80.
25. Habbal, D., *Étude des fonctions attentionnelles liées à la récupération de la conscience: Une investigation électrophysiologique*. Université du Liège Faculté Des sciences psychologiques Et de l'éducation, 2011.
26. Schnakers, C., et al., *Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment*. *BMC Neurol*, 2009. 9: p. 35.
27. Laureys, S., *The Vegetative State: Medical Facts, Ethical and Legal Dilemmas by B Jennett [book review]*. *Advances in Clinical Neuroscience and Rehabilitation*, 2004. 3: p. 14.
28. Jennett, B., *The persistent vegetative state. Task force's definition influences interpretation of outcome [letter; comment]*. *Bmj*, 1995. 310(6987): p. 1137.
29. Laureys, S., et al., *Brain function in the vegetative state*. *Adv Exp Med Biol*, 2004. 550: p. 229-38.
30. Laureys, S., et al., *Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome*. *BMC Med*, 2010. 8: p. 68.
31. Laureys, S. and M. Boly, *The changing spectrum of coma*. *Nat Clin Pract Neurol*, 2008. 4(10): p. 544-6.

32. Giacino, J.T., et al., *The minimally conscious state: Definition and diagnostic criteria*. *Neurology*, 2002. 58(3): p. 349-353.
33. American Congress of Rehabilitation Medicine, *Recommendations for use of uniform nomenclature pertinent to patients with severe alterations of consciousness*. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 1995. 76: p. 205-209.
34. Bruno, M.A., et al., *Functional neuroanatomy underlying the clinical subcategorization of minimally conscious state patients*. *J Neurol*, 2012. 259(6): p. 1087-98.
35. Fins, J.J., et al., *The minimally conscious state: a diagnosis in search of an epidemiology*. *Arch Neurol*, 2007. 64(10): p. 1400-5.
36. Majerus, S., et al., *Behavioral evaluation of consciousness in severe brain damage*. *Prog Brain Res*, 2005. 150: p. 397-413.
37. Laureys, S., et al., *The locked-in syndrome : what is it like to be conscious but paralyzed and voiceless?* *Prog Brain Res*, 2005. 150: p. 495-511.
38. Schnakers, C., *Altération et récupération de la conscience chez les patients cérébro-lésés : Une approche comportementale, électrophysiologique et par neuro-imagerie fonctionnelle*. ulg, Faculté de Psychologie et des Sciences de l'éducation, 2008.
39. Schnakers, C., et al., *Cognitive function in the locked-in syndrome*. *J Neurol*, 2008. 255(3): p. 323-30.
40. Bauby, J.-D., *The diving bell and the butterfly (original title: Le scaphandre et le papillon)*, ed. E.R. Laffont. 1997.
41. Gosseries, O., et al., *Consciousness in the Locked-in Syndrome*, in *The Neurology of Consciousness*, S. Laureys and G. Tononi, Editors. 2009, Elsevier.
42. Bruno, M., et al., *Locked-in: don't judge a book by its cover*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008. 79(1): p. 2.
43. Bekinschtein, T.A., et al., *Can electromyography objectively detect voluntary movement in disorders of consciousness?* *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008. 79(7): p. 826-8.
44. Laureys, S., et al., *Cerebral processing in the minimally conscious state*. *Neurology*, 2004. 63(5): p. 916-8.
45. Renaux, J., *Utilité diagnostique de la détection de micro-mouvements volontaires chez les patients récupérant du coma : une approche comportementale et électrophysiologique (par électromyographie)*. Université catholique de Louvain Faculté de psychologie et des sciences de l'éducation, 2012.
46. Andrews, K., *International Working Party on the Management of the Vegetative State: summary report*. *Brain Inj*, 1996. 10(11): p. 797-806.

47. Childs, N.L. and W.N. Mercer, *Late improvement in consciousness after post-traumatic vegetative state*. N Engl J Med, 1996. 334(1): p. 24-25.
48. Andrews, K., *Medical decision making in the vegetative state: withdrawal of nutrition and hydration*. NeuroRehabilitation, 2004. 19(4): p. 299-304.
49. Teasdale, G., *Acute impairment of brain function-1. Assessing 'conscious level'*. Nurs Times, 1975. 71(24): p. 914-7.
50. Wijdicks, E.F., et al., *Validation of a new coma scale: The FOUR score*. Ann Neurol, 2005. 58(4): p. 585-93.
51. Wijdicks, E.F.M., *Brain death*. 2001, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia. p. 223.
52. Shiel, A., et al., *The Wessex Head Injury Matrix (WHIM) main scale: a preliminary report on a scale to assess and monitor patient recovery after severe head injury*. Clin Rehabil, 2000. 14(4): p. 408-16.
53. Giacino, J.T., K. Kalmar, and J. Whyte, *The JFK Coma Recovery Scale-Revised: measurement characteristics and diagnostic utility*. Arch Phys Med Rehabil, 2004. 85(12): p. 2020-9.
54. Schnakers, C., et al., *A French validation study of the Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R)*. Brain Inj, 2008. 22(10): p. 786-92.
55. Seel, R.T., et al., *Assessment scales for disorders of consciousness: evidence-based recommendations for clinical practice and research*. Arch Phys Med Rehabil, 2010. 91(12): p. 1795-813.
56. Demertzi, A., et al., *Is there anybody in there? Detecting awareness in disorders of consciousness*. Expert Rev Neurother, 2008. 8(11): p. 1719-30.
57. Majerus, S., et al., *The problem of aphasia in the assessment of consciousness in brain-damaged patients*. Prog Brain Res, 2009. 177: p. 49-61.
58. Laureys, C.S.e.S., *Coma et états de conscience altérée* Springer 2011.
59. Laureys, S., J. Berré, and S. Goldman, *Cerebral function in coma, vegetative state, minimally conscious state, locked-in syndrome and brain death*, in *2001 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*, J.L. Vincent, Editor. 2001, Springer-Verlag: Berlin. p. 386-396.
60. Levy, D.E., et al., *Differences in cerebral blood flow and glucose utilization in vegetative versus locked-in patients*. Ann. Neurol., 1987. 22(6): p. 673-82.
61. Laureys, S., et al., *Impaired effective cortical connectivity in vegetative state: preliminary investigation using PET*. Neuroimage, 1999. 9(4): p. 377-82.

62. Laureys, S., et al., *Cerebral metabolism during vegetative state and after recovery to consciousness*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1999. 67: p. 121.
63. Laureys, S., et al., *Restoration of thalamocortical connectivity after recovery from persistent vegetative state*. Lancet, 2000. 355(9217): p. 1790-1.
64. Rudolf, J., et al., *Identification by positron emission tomography of neuronal loss in acute vegetative state*. Lancet, 2000. 355: p. 155.
65. Beuthien-Baumann, B., V.A. Holthoff, and J. Rudolf, *Functional imaging of vegetative state applying single photon emission tomography and positron emission tomography*. Neuropsychological Rehabilitation, 2005. 15(4): p. 276 - 282.
66. Juengling, F.D., et al., *Separating functional and structural damage in persistent vegetative state using combined voxel-based analysis of 3-D MRI and FDG-PET*. J Neurol Sci, 2005. 228(2): p. 179-84.
67. Nakayama, N., et al., *Relationship between regional cerebral metabolism and consciousness disturbance in traumatic diffuse brain injury without large focal lesions: an FDG-PET study with statistical parametric mapping analysis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2006. 77(7): p. 856-62.
68. Lull, N., et al., *Voxel-based statistical analysis of thalamic glucose metabolism in traumatic brain injury: relationship with consciousness and cognition*. Brain Inj, 2010. 24(9): p. 1098-107.
69. Dehaene, S., *The Cognitive Neuroscience of Consciousness*. 2000, Cambridge, MA: MIT Press. 249.
70. Rees, G., G. Kreiman, and C. Koch, *Neural correlates of consciousness in humans*. Nat Rev Neurosci, 2002. 3(4): p. 261-70.
71. Boveroux, P., et al., *Brain function in physiologically, pharmacologically, and pathologically altered states of consciousness*. Int Anesthesiol Clin, 2008. 46(3): p. 131-46.
72. Boveroux, P., et al., *Breakdown of within- and between-network resting state functional magnetic resonance imaging connectivity during propofol-induced loss of consciousness*. Anesthesiology, 2010. 113(5): p. 1038-53.
73. Laureys, S., M. Boly, and P. Maquet, *Tracking the recovery of consciousness from coma*. J Clin Invest, 2006. 116(7): p. 1823-5.
74. Laureys, S., et al., *Brain function in the vegetative state*. Acta Neurol Belg, 2002. 102(4): p. 177-85.
75. Silva, S., et al., *Wakefulness and loss of awareness: brain and brainstem interaction in the vegetative state*. Neurology, 2010. 74(4): p. 313-20.

76. Raichle, M.E., et al., *A default mode of brain function*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001. 98(2): p. 676-82.
77. Laureys, S., F. Perrin, and S. Bredart, *Self-consciousness in non-communicative patients*. Conscious Cogn, 2007. 16(3): p. 722-41; discussion 742-5.
78. Soddu, A., et al., *Reaching across the abyss: recent advances in functional magnetic resonance imaging and their potential relevance to disorders of consciousness*. Prog Brain Res, 2009. 177: p. 261-74.
79. Soddu, A., et al., *Resting state activity in patients with disorders of consciousness* Funct Neurol., 2011. 26(1): p. 37-43.
80. Boly, M., et al., *Functional connectivity in the default network during resting state is preserved in a vegetative but not in a brain dead patient*. Hum Brain Mapp, 2009. 30(8): p. 2393-400.
81. Cauda, F., et al., *Disrupted intrinsic functional connectivity in the vegetative state*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2009. 80(4): p. 429-31.
82. Soddu A, V.A., Bahri M, Bruno MA, Boly M, Demertzi A, Tshibanda L, Phillips C, Stanziano M, Ovadia-Caro S, Nir Y, Maquet P, Papa M, Malach R, Laureys S et Noirhomme Q, *Identifying the default-mode component in spatial IC analyses of patients with disorders of consciousness*. Hum Brain Map, 2012. 33(4):778-96.
83. Vanhaudenhuyse, A., et al., *Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients*. Brain, 2010. 133(Pt 1): p. 161-71.
84. Thibaut, A., et al., *Metabolic activity in external and internal awareness networks in severely brain-damaged patients*. J Rehabil Med, 2012. 44(6): p. 487-94.
85. Menon, D.K., et al., *Cortical processing in persistent vegetative state*. Lancet, 1998. 352(9123): p. 200.
86. Laureys, S., et al., *Auditory processing in the vegetative state*. Brain, 2000. 123(Pt 8): p. 1589-601.
87. Laureys, S., et al., *Cortical processing of noxious somatosensory stimuli in the persistent vegetative state*. Neuroimage, 2002. 17(2): p. 732-41.
88. Schiff, N.D., et al., *Residual cerebral activity and behavioural fragments can remain in the persistently vegetative brain*. Brain, 2002. 125(Pt 6): p. 1210-34.
89. Boly, M., et al., *Auditory processing in severely brain injured patients: differences between the minimally conscious state and the persistent vegetative state*. Arch Neurol, 2004. 61(2): p. 233-8.

90. Giacino, J.T., et al., *Functional neuroimaging applications for assessment and rehabilitation planning in patients with disorders of consciousness*. Arch Phys Med Rehabil, 2006. 87(12 Suppl): p. 67-76.
91. Owen, A.M., et al., *Detecting awareness in the vegetative state*. Science, 2006. 313(5792): p. 1402.
92. Bekinschtein, T., et al., *Emotion processing in the minimally conscious state*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004. 75(5): p. 788.
93. Boly, M., et al., *Perception of pain in the minimally conscious state with PET activation: an observational study*. Lancet Neurol, 2008. 7(11): p. 1013-20.
94. Bekinschtein, T., et al., *Assessing level of consciousness and cognitive changes from vegetative state to full recovery*. Neuropsychological Rehabilitation, 2005. 15(3/4): p. 307-322.
95. Boly, M., et al., *Cerebral processing of auditory and noxious stimuli in severely brain injured patients: differences between VS and MCS*. Neuropsychol Rehabil, 2005. 15(3-4): p. 283-9.
96. Bruno, M., et al., *Disorders of consciousness: Moving from passive to resting state and active paradigms*. Cognitive Neuroscience, 2010. 1(3): p. 193-203.
97. Boly, M., et al., *When thoughts become action: an fMRI paradigm to study volitional brain activity in non-communicative brain injured patients*. Neuroimage, 2007. 36(3): p. 979-92.
98. Monti, M.M., et al., *Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness*. N Engl J Med, 2010. 362(7): p. 579-89.
99. Jorgensen, C., Dusan, S. , *Speech interfaces based upon surface electromyography*. Speech Communication, 2010. doi:10.1016/j.specom.2009.11.003: p. 52, 354–366.
100. Kleissen, R.F.M., Buurke, J. H., Harlaar, J., Zilvold, G. , *Electromyography in the biomechanical analysis of human movement and its clinical application*. Gait and Posture, 1998. 8(2), 143–158.
101. Cao, H., *Modélisation et évaluation expérimentale de la relation entre le signal EMG de surface et la force musculaire.*, in *biomécanique et biomatériaux 2010*, Université de Technologie de Compiègne.
102. Tortora, G.J., Derrickson, B., *Principles of anatomy and physiology*. (12th ed.). Hoboken, NJ : John Wiley & Sons., 2009.
103. De Luca, C.J., *The use of surface electromyography in biomechanics*. Journal of Applied Biomechanics, 1997(13, 135-163).
104. Farina, D., Merletti, R., Enoka, R. M., *The extraction of neural strategies from the surface EMG*. . Journal of Applied Physiology, 2004. p. 96.

105. Jensen, C., Vasseljen, O., Westgaard, R. H. , *The influence of electrode position on bipolar surface electromyogram recordings of the upper trapezius muscle*. European Journal of Applied Physiology, 1993. 67(3), 266–27367.
106. Katirji, B., *The clinical electromyography examination : an overview*. Neurologic Clinics of North America, 2002. 20(2), 291–303.
107. Brenner, R.P., *The interpretation of the EEG in stupor and coma*. Neurologist, 2005. 11(5): p. 271-84.
108. Zandbergen, E.G., et al., *Systematic review of early prediction of poor outcome in anoxic- ischaemic coma*. Lancet, 1998. 352(9143): p. 1808-12.
109. Young, G.B., *The EEG in coma*. J Clin Neurophysiol, 2000. 17(5): p. 473-85.
110. Kulkarni, V.P., Lin, K., & Benbadis, S.R., *EEG findings in the persistent vegetative state*. J Clin Neurophysiol, 2007. 24(6), 433-7.
111. Lehembre, R., et al., *Resting state EEG study of comatose patients: a connectivity and frequency analysis to find differences between Vegetative and Minimally Conscious States*. Functional Neurology 2012.
112. Gosseris, O., *Evaluation des processus cérébraux résiduels chez les patients en coma et en états apparentés*. Université de Liège, 2012.
113. Vanhauzenhuyse, A., S. Laureys, and F. Perrin, *Cognitive event-related potentials in comatose and post-comatose states*. Neurocrit Care, 2008. 8(2): p. 262-70.
114. Wood, C.C., & Wolpaw, J.R., *Scalp distribution of human auditory evoked potentials. II Evidence for overlapping sources and involvement of auditory cortex*. Electroenceph clinic Neurophysiol, 1982. 54, 25-38.
115. De Sousa, L.C., Colli, B. O., Piza, M. R., da Costa, S. S., Ferez, M., & Lavrador, M., *Auditory brainstem response: prognostic value in patients with a score of 3 on the Glasgow Coma Scale*. Otol Neurotol, 2007. 28(3), 426-428.
116. Haupt, W.F., Pawlik, G., & Thiel, A., *Initial and serial evoked potentials in cerebrovascular critical care patients*. J Clin Neurophysiol, 2006. 23(5), 389-394.
117. Fischer, C., et al., *Improved prediction of awakening or nonawakening from severe anoxic coma using tree-based classification analysis*. Critical Care Medicine, 2006. 34(5): p. 1520-1524.
118. Guerit, J.M., *Evoked potentials in severe brain injury*. Prog Brain Res, 2005. 150: p. 415-26.

119. Carter, B.G. and W. Butt, *Are somatosensory evoked potentials the best predictor of outcome after severe brain injury? A systematic review.* Intensive Care Med, 2005. 31(6): p. 765-775.
120. Cant, B.R., et al., *The assessment of severe head injury by short-latency somatosensory and brain-stem auditory evoked potentials.* Electroencephalography & Clinical Neurophysiology, 1986. 65(3): p. 188-195.
121. Amantini, A., et al., *Prediction of 'awakening' and outcome in prolonged acute coma from severe traumatic brain injury: evidence for validity of short latency SEPs.* Clin Neurophysiol, 2005. 116(1): p. 229-35.
122. Lew, H.L., Dikmen, S., Slimp, J., Temkin, N., Lee, E. H., Newell, D., et al., *Use of somatosensory-evoked potentials and cognitive event-related potentials in predicting outcomes of patients with severe traumatic brain injury.* Am J Phys Med Rehabil, 2003. 82(1), 53-61.
123. Robinson, L.R., Micklesen, P. J., Tirschwell, D. L., & Lew, H. L., *Predictive value of somatosensory evoked potentials for awakening from coma.* Crit Care Med, 2003. 31(3),960-967.
124. Machado C, E.M., Rodríguez R, Carrick FR, Melillo R, Leisman G., *Bilateral N20 absence in post-anoxic coma: do you pay attention?* Clin Neurophysiol, 2012. 123(7):1264-6.
125. Liegeois-Chauvel, C., Musolino, A., Badier, J. M., Marquis, P., & Chauvel, P., *Evoked potentials recorded from the auditory cortex in man: evaluation and topography of the middle latency components.* Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1994. 92(3), 204-214.
126. Fischer, C., et al., *Predictive value of sensory and cognitive evoked potentials for awakening from coma.* Neurology, 2004. 63(4): p. 669-73.
127. Glass, I., L. Sazbon, and Z. Groswasser, *Mapping "cognitive" event-related potentials in prolonged postcoma unawareness state.* Clin Electroencephalogr, 1998. 29(1): p. 19-30.
128. Guerit, J.M., et al., *ERPs obtained with the auditory oddball paradigm in coma and altered states of consciousness: clinical relationships, prognostic value, and origin of components.* Clin Neurophysiol, 1999. 110(7): p. 1260-9.
129. Mutschler, V., et al., *Auditory P300 in subjects in a post-anoxic coma. Preliminary data.* Neurophysiologie Clinique, 1996. 26(3): p. 158-163.
130. Naatanen, R., Lehtokoski, A., Lennes, M., Cheour, M., Huotilainen, M., Iivonen, A., et al., *Language-specific phoneme representations revealed by electric and magnetic brain responses.* Nature, 1997. 385(6615), 432-434.

131. Kujala, T., Tervaniemi, M., & Schroger, E., *The mismatch negativity in cognitive and clinical neuroscience: theoretical and methodological considerations*. Biol Psychol, 2007. 74(1), 1-19.
132. Alho, K., *Cerebral generators of mismatch negativity (MMN) and its magnetic counterpart (MMNm) elicited by sound changes*. Ear Hear, 1995. 16(1), 38-51.
133. Naatanen, R., *Mismatch negativity: clinical research and possible applications*. Int J Psychophysiol, 2003. 48(2), 179-188.
134. Naccache, L., et al., *Auditory mismatch negativity is a good predictor of awakening in comatose patients: a fast and reliable procedure*. Clin Neurophysiol, 2005. 116(4): p. 988-9.
135. Daltrozzo, J., Wioland, N., Mutschler, V., & Kotchoubey, B., *Predicting coma and other low responsive patients outcome using event-related brain potentials: a metaanalysis*. Clin Neurophysiol., 2007. 118(3), 606-614.
136. Kotchoubey, B., et al., *Information processing in severe disorders of consciousness: Vegetative state and minimally conscious state*. Clinical Neurophysiology, 2005. 116(10): p. 2441-2453.
137. Wijnen, V.J., van Boxtel, G. J., Eilander, H. J., & de Gelder, B., *Mismatch negativity predicts recovery from the vegetative state*. Clin Neurophysiol, 2007. 118(3),597-605.
138. Hansenne, M., *The p300 cognitive event-related potential. I. Theoretical and psychobiologic perspectives*. Neurophysiol Clin, 2000. 30(4): p. 191-210.
139. Munte, T.F.H., H.J., *Brain potentials reveal deficits of language processing after closed head injury*. Arch Neurol, 1994. 51(5), 482-93.
140. Granovsky, Y., Sprecher, E., Hemli, J., & Yarnitsky, D., *P300 and stress in mild head injury patients*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1998. 108(6), 554-9.
141. Polich, J. and A. Kok, *Cognitive and biological determinants of P300: an integrative review*. Biol Psychol, 1995. 41(2): p. 103-146.
142. Linden, D.E., *The p300: where in the brain is it produced and what does it tell us?* Neuroscientist, 2005. 11(6), 563-576.
143. Donchin, E., *Surprise! . . . Surprise?* Psychophysiology, 1981. 18, 493–513.
144. Duncan-Johnson, C.C.D., E., *On quantifying surprise: The variation of event-related potentials with subjective probability*. Psychophysiology, 1977. 14, 456–467.

145. Pritchard, W.S., *Psychophysiology of P300*. Psychological Bulletin, 1981. 89, 506–540.
146. Squires, N.K., Donchin, E., Herning, R. L., & McCarthy, G., *On the influence of task relevance and stimulus probability on event-related potential components*. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1977. 42, 1–14.
147. Picton, T.W., *The P300 wave of the human event-related potential*. J Clin Neurophysiol, 1992. 9(4): p. 456-79.
148. Harris, D.P. and J.W. Hall, 3rd, *Feasibility of auditory event-related potential measurement in brain injury rehabilitation*. Ear Hear, 1990. 11(5): p. 340-50.
149. Yingling, C.D., Y. Hosobuchi, and M. Harrington, *P300 as a predictor of recovery from coma*. Lancet, 1990. 336(8719): p. 873.
150. De Giorgio, C.M. and M.F. Lew, *Consciousness, coma, and the vegetative state: physical basis and definitional character*. Issues Law Med, 1991. 6(4): p. 361-71.
151. Gott, P.S., A.L. Rabinowicz, and C.M. DeGiorgio, *P300 auditory event-related potentials in nontraumatic coma. Association with Glasgow Coma Score and awakening*. Archives of Neurology, 1991. 48(12): p. 1267-1270.
152. Kane, N.M., Butler, S. R., & Simpson, T, *Coma outcome prediction using event-related potentials: P(3) and mismatch negativity*. Audiol Neurootol, 2000. 5(3-4), 186-191.
153. Donchin, L.F.a.E., *Talking off the top of your head : toward a mental prosthesis utilizing event-related brain potentials*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1988. 70(6) : 510–523, 1988.
154. E Donchin, K.S., and R Wijesinghe., *The mental prosthesis : assessing the speed of a p300-based brain-computer interface*. IEEE Trans Rehabil Eng, 2000. 8(2) : 174–179.
155. FB Vialatte, M.M., J Dauwels, and A Cichocki, *Steady-state visually evoked potentials : focus on essential paradigms and future perspectives*. Prog Neurobiol, 2010. 90(4) : 418–438.
156. Regan, D., *Human brain electrophysiology : evoked potentials and evoked magnetic fields in science and medicine*. New-York : Elsevier, 1989.
157. WM Perlstein, M.C., M Larson, K Kelly, P Seignourel, and A Keil, *Steady-state visual evoked potentials reveal frontally-mediated working memory activity in humans*. Neurosci Lett, 2003. 342(3) : 191–195.

158. M Gray, A.K., RB Silberstein, and PJ Nathan, *Cortical neurophysiology of anticipatory anxiety : an investigation utilizing steady state probe topography (sspt)*. Neuroimage, 2003. 20(2) : 975–986.
159. GR Müller-Putz, R.S., C Brauneis, and G Pfurtscheller, *Steady state visual evoked potential (ssvep) based communication : impact of harmonic frequency components*. J Neural Eng, 2005. 2 : 123–130.
160. GR Müller-Putz, E.E., SC Wriessnegger, and G Pfurtscheller, *Comparison of dft and lock-in amplifier features and search for optimal electrode positions in ssvep-based bci*. J Neurosci Meth, 2008. 168 : 174–181.
161. M Cheng, X.G., S Gao, and D Xu, *Design and implementation of a brain-computer interface with high transfer rates*. IEEE Trans Biomed Eng, 2002. 49(10) : 1181–1186.
162. JR Wolpaw, N.B., DJ McFarland, G Pfurtscheller, and TM Vaughan, *Brain-computer interfaces for communication and control*. Clin Neurophysiol, 2002. 113 : 767–791.
163. SP Kelly, E.L., C Finucane, G McDarby, and RB Reilly, *Visual spatial attention control in an independent brain-computer interface*. IEEE Trans Biomed Eng, 2005. 52(9) : 1588–1596.
164. SP Kelly, E.L., C Finucane, and RB Reilly, *A comparison of covert and overt attention as a control option in a steady-state visual evoked potential-based brain computer interface*. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2004. 7 : 4725–8.
165. D. Lesenfants, N.P., A. Soddu, R. Lehembre, G. R. Müller-Putz, S. Laureys, and Q. Noirhomme., *Design of a novel covert SSVEP-based BCI*. Proceedings of the 5th International Brain-Computer Interface Conference 2011, 2011. Graz, Austria, (peer reviewed).
166. Wolpaw JR, B.N., McFarland DJ et al *Brain Computer Interface for communication and control*. Clin Neurophysiol 2002. 113(6) :767-91
167. Q Noirhomme, A.S., A Vanhauzenhuyse, R Lehembre, MA Bruno, O Gosseries, A Demertzi, A Maudoux, C Schnakers, P Boveroux, M Boly, and S Laureys, *Functional neuroimaging approaches to the changing borders of consciousness*. Psychophysiology, 2010. 24(2) : 68–75.
168. FJ Rowe, D.W., D Brand, C Jackson, S Harrison, T Maan, C Scott, L Vogwell, S Peel, N Akerman, C Dodridge, C Howard, T Shipman, U Sperring, S Macdiarmid, and C Freeman, *A prospective profile of visual field loss following stroke : prevalence, type, rehabilitation, and outcome*. Biomed Res Int, 2013. 719096, 201.

169. Gosseries O, V.A., Bruno MA, Demertzi A, Schnakers C, Boly M, Maudoux A, Moonen G et Laureys S *Disorders of consciousness: coma, vegetative and minimally conscious states. States of Consciousness: Experimental Insights into Meditation, Waking, Sleep and Dreams.* D Cvetkovic et I Cosic, Berlin, Springer-Verlag:, 2011d. 29-55.
170. Stender J, G.O., Bruno MA, Charland-Verville V, Vanhauzenhuyse A, Demertzi A, Chatelle C, Thonnard M, Thibaut A, Heine L, Soddu A, Boly M, Schnakers C, Gjedde A, Laureys S, *Diagnostic precision of PET imaging and functional MRI in disorders of consciousness: a clinical validation study.* Lancet in press, 2014.
171. Bruno, M., et al., *Visual fixation in the vegetative state: an observational case series PET study.* BMC Neurol, 2010. 10: p. 35.
172. Andrews, K., et al., *Misdiagnosis of the vegetative state: retrospective study in a rehabilitation unit.* BMJ, 1996. 313(7048): p. 13-6.
173. Childs, N.L., W.N. Mercer, and H.W. Childs, *Accuracy of diagnosis of persistent vegetative state.* Neurology, 1993. 43(8): p. 1465-67.
174. The Multi-Society Task Force on PVS, *Medical aspects of the persistent vegetative state (1).* N. Engl. J. Med., 1994. 330(21): p. 1499-508.
175. von Wild K, L.S., Gerstenbrand F, Dolce G, Onose G, *The vegetative state—a syndrome in search of a name.* Journal of Medicine & Life, 2012. 5:3–15.
176. Hugger S, S.H., Kordass B, Hugger A, *Clinical relevance of surface EMG of the masticatory muscles. (Part 1): Resting activity, maximal and submaximal voluntary contraction, symmetry of EMG activity.* International Journal of Computerized Dentistry, 2012. 15:297–314.
177. Nöjd N, H.M., Narra N, Hyttinen J., *Electrode position optimization for facial EMG measurements for human-computer interface.* Methods of Information in Medicine 2008. 47:192–197.
178. De Luca CJ, G.L., Kuznetsov M, Roy SH., *Filtering the surface EMG signal: Movement artifact and baseline noise contamination.* Journal of Biomechanics 2010. 43:1573–1579.
179. Laureys S, S.N., *Coma and consciousness: Paradigms (re)framed by neuroimaging.* Neuroimage, 2012. 61:478–491.
180. Bagnato S, B.C., Sant'angelo A, Prestandrea C, Romano MC, Galardi G, *Neuromuscular involvement in vegetative and minimally conscious states following acute brain injury.* Journal of the Peripheral Nervous System, 2011. 16:315–321.

181. Thibaut A, C.C., Ziegler E, Bruno MA, Laureys S, Gosseries O, *Spasticity after stroke: Physiology, assessment, and treatment*. Brain Injury 2013. 27:1093–1105.
182. Schnakers, C., et al., *Voluntary brain processing in disorders of consciousness*. Neurology, 2008. 71(20): p. 1614-20.
183. D Cruse, S.C., C Chatelle, TA Bekinschtein, D Fernández-Espejo, JD Pickard, S Laureys, and A Owen, *Bedside detection of awareness in the vegetative state*. Lancet, 2011. 378(9809) : 2088–2094.
184. Bruno MA, V.A., Thibaut A, Moonen G, Laureys S, *From unresponsive wakefulness to minimally conscious PLUS and functional locked-in syndromes: Recent advances in our understanding of disorders of consciousness*. Journal of Neurology, 2011. 258:1373–1384.
185. Bekinschtein TA, M.F., Villarreal M, Owen AM, Della-Maggiore V, *Functional imaging reveals movement preparatory activity in the vegetative state*. Frontiers in Human Neuroscience, 2011. 5:5.
186. Natale M, M.G., Rotondo M, Moraci A, *Intrathecal baclofen therapy for severe spasticity: Analysis on a series of 112 consecutive patients and future prospectives*. Clinical Neurology & Neurosurgery, 2012. 114:321–325.
187. Leeb R, S.H., Chavarriaga R, Millàn Jdel R, *A hybrid braincomputer interface based on the fusion of electroencephalographic and electromyographic activities*. Journal of Neural Engineering, 2011. 8:025011.
188. G Schalk, D.M., T Hinterberger, N Birbaumer, and JR Wolpaw, *Bci2000 : a general-purpose braincomputer interface (bci) system*. IEEE Trans Biomed Eng, 2004. 51(6) : 1034–43.
189. Habbal D, G.O., Noirhomme Q, et al. , *Volitional electromyographic responses in disorders of consciousness*. Brain Inj 2014. 28:1171-9.
190. AM Goldfine, J.V., MM Conte, JC Bardin, and ND Schiff, *Determination of awareness in patients with severe brain inj using eeg power spectral analysis*. Clin Neurophysiol, 2011. 122(1) : 2157–2168.
191. D Cruse, S.C., C Chatelle, D Fernandez-Espejo, TA Bekinschtein, JD Pickard, S Laureys, and AM Owen, *Relationship between etiology and covert cognition in the minimally conscious state*. . Neurology, 2012. 78(11) : 816–822.
192. King JR, F.F., Gramfort A, et al, *Single-trial decoding of auditory novelty responses facilitates the detection of residual consciousness*. Neuroimage 2013. 83:726-38.

193. D Lulé, Q.N., SC Kleih, C Chatelle, S Halder, A Demertzi, MA Bruno, O Gosseries, A Vanhaudenhuyse, C Schnakers, M Thonnard, A Soddu, A Kübler, and S Laureys, *Probing command following in patients with disorders of consciousness using a brain-computer interface*. Clin Neurophysiol, 2013. 124(1) : 101–6.
194. Pokorny C, K.D., Pichler G, Erlbeck H, Real RG, Kübler A, Lesenfants D, Habbal D, Noirhomme Q, Riseti M, Mattia D, Müller-Putz GR., *The auditory P300-based single-switch brain-computer interface: paradigm transition from healthy subjects to minimally conscious patients*. Preprint submitted to Artificial Intelligence in Medicine, 2012.
195. Noirhomme Q, L.D., Brecheisen R, Antonopoulos G, Laureys S. , *"Look at my classifier's result": Disentangling unresponsive from (minimally) conscious patients*. . NeuroImage 2015.
196. Chatelle C, L.D., Guller Y, et al. , *Brain-Computer Interface for Assessing Consciousness in Severely Brain-Injured Patients*. In: Rossetti AO and Laureys S, eds. Clinical Neurophysiology in Disorders of Consciousness. Springer-Verlag Wien 2015. 2015:133-48.
197. R Nakase-Richardson, S.Y., M Sherer, TG Nick, and CC Evans, *Emergence from minimally conscious state : insights from evaluation of posttraumatic confusion*. Neurology, 2009. 73(14) : 1120–1126.
198. Schnakers, C., et al., *Detecting consciousness in a total locked-in syndrome: an active event-related paradigm*. Neurocase, 2009. 15(4): p. 271-7.
199. S Chennu, P.F., E Kamau, MM Monti, J Allanson, JD Pickard, AM Owen, and TA Bekinschtein, *Dissociable endogenous and exogenous attention in disorders of consciousness*. Neuroimage Clin, 2013. 3 : 450–461.
200. M Lovstad, K.F., JT Giacino, T Skandsen, A Anke, and AK Schanke, *Reliability and diagnostic characteristics of the JFK coma recovery scalerevised : exploring the influence of rater's level of experience*. J Head Trauma Rehabil, 2010. 25(5) : 349–356.
201. Lesenfants D, C.C., Saab J, Laureys S, and Noirhomme Q. , *Neurotechnological communication with patients with Disorders of Consciousness*. . Neurotechnology and direct brain communication.
202. Evers, M.F.a.K., *New insights and responsibilities concerning speechless but communicative subjects*. Routledge, 2015.
203. Wolpaw, J.R. and E.W. Wolpaw, *Brain-computer interfaces : principles and practice*. 2012, New York: Oxford University Press. 400 s.

204. Birbaumer N, K.u.A., Ghanayim N, Hinterberger T, Perelmouter J, Kaiser J, Iversen I, Kotchoubey B., *Neumann N and Flor H 2000 The thought translation device (ttt) for completely paralyzed patients*. IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng. 8 190–3.
205. Wolpaw J R, M.D.J., Neat G W and Forneris C A, *An EEG-based brain-computer interface for cursor control*. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol, 1991. 78 252–9.
206. M Middendorf, G.M., G Calhoun, and KS Jones, *Brain-computer interfaces based on the steady-state visual-evoked response*. IEEE Trans Rehabil Eng, 2000. 8(2) : 211214.
207. G Bin, X.G., Z Yan, B Hong, and S Gao, *An online multi-channel ssvp-based brain-computer interface using a canonical correlation analysis method*. J Neural Eng, 2009. 6(4) : 46002–46008.
208. SP Kelly, E.L., B Reilly, and JJ Foxe, *Visual spatial attention tracking using highdensity ssvp data for independent braincomputer communication*. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng, 2005. 13(2) : 172–178.
209. BZ Allison, D.M., G Schalk, SD Zheng, M Moore Jackson, and JRWolpaw, *Towards an independent braincomputer interface using steady state visual evoked potentials*. Clin Neurophysiol, 2008. 119 : 399–408.
210. D Zhang, A.M., X Gao, B Hong, AK Engel, and S Gao, *An independent brain-computer interface using covert non-spatial visual selective attention*. J Neural Eng, 2010. 7(1) : 16010–16021.
211. F Scharbrough, G.C., R Lesser, H Luders, M Nuwer, and T Picton, *Guidelines for standard electrode position nomenclature*. J Clin Neurophysiol, 1990.
212. M Pregoner, G.P., and D Flotzinger, *Automated feature selection with a distinction sensitive learning vector quantizer*. Neurocomputing, 1996. 11 : 19–29.
213. GR M`uller-Putz, R.S., C Brunner, R Leeb, and G Pfurtscheller, *Better than random ? a closer look on bci results*. Int J Bioelectromagn, 2008. 10(1) : 5255.
214. Birbaumer, A.K.u.a.N., *Brain-computer interfaces and communication in paralysis : extinction of goal directed thinking in completely paralysed patients ?* Clin Neurophysiol, 2008. 119(11) : 26582666.
215. A Combaz, C.C., A Robben, G Vanhoof, A Goeleven, V Thijs, M Van Hulle, and S Laureys, *A comparison of two spelling brain-computer*

- interfaces based on visual p3 and ssvep in locked-in syndrome.* Plos One, 2009.
216. S Parini, L.M., AC Turconi, and G Andreoni, *A robust and self-paced bci system based on a four class ssvep paradigm : algorithms and protocols for a high- transfer- rate direct brain communication.* Comput Intell Neurosci, 2009. 864564.
 217. Alexandre M F, C.G., Pradat-Dieh P and Le Hoang P, *Locked-in syndrome et vision : à propos de 13 cas Rev. Neurologique* 2012. 168 A76.
 218. D Lesenfants, D.H., ZR Lugo, M Lebeau, P Horki, E Amico, C Pokorny, F Gomez, A Soddu, GR M'uller-Putz, S Laureys, and Q Noirhomme, *An independent ssvep-based brain-computer interface in locked-in syndrome.* J Neural Eng, 2014. 11(3) : 035002.
 219. S Laureys, M.B., G Moonen, and P Maquet, *Coma.* Encyclopedia of Neuroscience, 2009. 113342.
 220. D Lesenfants, D.H., C Chatelle, E Amico, G Antonopoulos, A Soddu, S Laureys, and Q Noirhomme, *Hybrid brain-computer interface based on ssvep and entropy modulation in locked-in syndrome.* submitted.
 221. H Viertio-Oja, V.M., M Sarkela, P Talja, N Tenkanen, H Tolvanen-Laakso, M Paloheimo, A Vakkuri, A Yli-Hankala, and P Merilainen, *Description of the entropyTM algorithm as applied in the datex-ohmeda S/5TM entropy module.* Acta Anaesthesiol Scand, 2004. 48 : 154–61.
 222. R Oostenveld, P.F., E Maris, and JM Schoffelen, *Fieldtrip : Open source software for advanced analysis of meg, eeg, and invasive electrophysiological data.* Comput Intell Neurosci, 2011.
 223. JC Bardin, J.F., DI Katz, J Hersh, LA Heier, K Tabelow, JP Dyke, DJ Ballon, ND Schiff, and HU Voss, *Dissociations between behavioural and functional magnetic resonance imaging-based evaluations of cognitive function after brain inj.* Brain Injury, 2011. 134(3) : 769–782.
 224. MM Monti, M.C., and AM Owen, *Executive functions in the absence of behavior : functional imaging of the minimally conscious state.* Prog Brain Res, 2009. 177 : 249–260.
 225. Owen, L.N.a.A., *Making every word count for nonresponsive patients.* JAMA Neurol, 2013. 70(10) : 1235–1241.

Annexes

ORIGINAL ARTICLE

Volitional electromyographic responses in disorders of consciousness

Dina Habbal¹, Olivia Gosseries¹, Quentin Noirhomme¹, Jerome Renaux¹, Damien Lesenfants¹, Tristan A. Bekinschtein², Steve Majerus³, Steven Laureys¹, & Caroline Schnakers^{1,3,4}

¹Coma Science Group, Cyclotron Research Center and Neurology Department, University and University Hospital of Liège, Liège, Belgium,

²Cognition and Brain Sciences Unit, Medical Research Council, Cambridge, UK, ³Department of Psychology, Cognition and Behaviour,

University of Liège, Liège, Belgium, and ⁴Department of Psychology and Department of Neurosurgery, University of California, Los Angeles, CA, USA

Abstract

Objective: The aim of the study was to validate the use of electromyography (EMG) for detecting responses to command in patients in vegetative state/unresponsive wakefulness syndrome (VS/UWS) or in minimally conscious state (MCS).

Methods: Thirty-eight patients were included in the study (23 traumatic, 25 patients >1 year post-onset), 10 diagnosed as being in VS/UWS, eight in MCS– (no response to command) and 20 in MCS+ (response to command). Eighteen age-matched controls participated in the experiment. The paradigm consisted of three commands (i.e. ‘Move your hands’, ‘Move your legs’ and ‘Clench your teeth’) and one control sentence (i.e. ‘It is a sunny day’) presented in random order. Each auditory stimulus was repeated 4-times within one block with a stimulus-onset asynchrony of 30 seconds.

Results: Post-hoc analyses with Bonferroni correction revealed that EMG activity was higher solely for the target command in one patient in permanent VS/UWS and in three patients in MCS+.

Conclusion: The use of EMG could help clinicians to detect conscious patients who do not show any volitional response during standard behavioural assessments. However, further investigations should determine the sensitivity of EMG as compared to neuroimaging and electrophysiological assessments.

Keywords

Brain injury, consciousness, electromyogram, minimally conscious state, unresponsive wakefulness syndrome, vegetative state

History

Received 2 July 2013

Revised 6 September 2013

Accepted 25 October 2013

Published online 6 June 2014

Introduction

In order to diagnose a patient recovering from coma as being conscious [1], clinicians search for reproducible behavioural responses which are considered as localizing or, better, volitional. Contrary to localizing responses (e.g. oriented eye movements; see the debate around visual fixation) [2], the conscious aspect of volitional responses is difficult to dispute (a patient has to be conscious in order to wilfully respond to stimulation). These responses are, therefore, crucial to detect. The most common volitional behaviour in this field is the response to simple commands (i.e. the ability to execute a simple movement on demand). Besides its volitional aspect, the response to command is assumed to indicate the reappearance of higher-level cognitive functions such as language (i.e. comprehension of the command) and executive functions (i.e. accurate planning of the movement execution). The recovery of these functions may form the bases for communication between the patient and the medical staff and

for a more active role of the patient in his/her own rehabilitation. The detection of responses to command is, nevertheless, complicated by the limited motor responses and the fatigability of patients with disorders of consciousness (DOC). Recent studies have shown how difficult it is, even for trained clinicians, to differentiate volitional from reflexive behaviours, leading to high misdiagnosis of conscious patients (rate of ~40%) [3–5]. In fact, even when using sensitive standardized diagnostic scale such as the Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R) [6], micromovements might still remain undetected at the patient’s bedside. Recently, Bekinschtein et al. [7] used electromyography (EMG) to improve the detection of responses to command. In several patients with no reproducible volitional responses at the bedside (including one patient in minimally conscious state—MCS but also one patient diagnosed as being in a vegetative state—VS or, more recently, unresponsive wakefulness syndrome – UWS) [8, 9], the authors found a significant increase of the EMG signal in response to a target command (i.e. ‘Move your hand’) as opposed to a control command (e.g. ‘Today is a sunny day’). This technique may constitute an objective measure to better detect volitional behaviours in patients with DOC. It would also represent a more convenient tool as compared to neuroimaging or electrophysiology as it is portable, easy to use and

Correspondence: Caroline Schnakers, Department of Psychology and Neurosurgery, University of California, Los Angeles, CA 90095-1563. Tel: +1 310-825-8546. E-mail: cschnakers@ucla.edu

inexpensive. However, Bekinschtein et al.'s [7] study only included 10 patients (i.e. eight VS/UWS and two MCS), making clinical inferences very difficult. The aim of this study is, therefore, to test this technique in a larger sample, taking into account three different commands in order to confirm the interest of electromyography (EMG) for the detection of volitional responses in patients with severe brain injury.

Methods

Inclusion/exclusion criteria

Patients were recruited from the University Hospital of Liège (CHU-Liège, Belgium). Medically stable patients were assessed with the CRS-R and diagnosed as being in VS/UWS or MCS (traumatic and non-traumatic causes). Inclusion criteria were (a) age above 18, (b) at least 28 days post-injury, (c) preserved auditory evoked potentials and/or presence of auditory startle and (d) no neuromuscular function blockers and no sedation within the prior 24 hours. Exclusion criteria were (a) documented history of prior brain injury, (b) pre-morbid history of developmental, psychiatric or neurologic illness resulting in documented functional disability up to the time of the injury, (c) pre-morbid history of uncorrected hearing impairments, (d) flaccidity in response to noxious stimulation and (e) acute illness. The patients' group was age-matched to healthy volunteers (control group). For this group, exclusion criteria were (a) uncorrected hearing impairments, (b) muscle disease or muscle dysfunction due to an injury and (c) developmental, psychiatric or neurologic illness. The study was approved by the ethics committee of the Faculty of Medicine, University of Liège. Written informed consent was obtained from the patients' legal surrogate.

Behavioural assessment

The CRS-R was administered on the day of the EMG recording as well as several times during the week of the recording to establish the participant's diagnosis and neurobehavioural profile. This scale was designed to differentiate VS/UWS from MCS and consists of 23 hierarchically-arranged items that comprise six sub-scales assessing arousal, auditory, visual, motor, oromotor/verbal and communication functions. The lowest item on each sub-scale represents reflexive activity, while the highest item represents cognitively-mediated behaviours [6]. As behavioural fluctuation is frequent in patients with severe brain injury [10], the highest CRS-R total score obtained was reported. Based on these behavioural assessments, the sample was divided into the following sub-groups: MCS+ [11] (if any reproducible response to command was obtained at the bedside; CRS-R Auditory sub-score >2), MCS- [11] (if no reproducible response to command but only non-reflexive behaviours such as visual pursuit or localization to noxious stimulation were obtained at the bedside; CRS-R Auditory sub-score ≤ 2) and VS/UWS (if no localizing or volitional response was obtained at the bedside; CRS-R sub-scores as follows: Auditory ≤ 2 ; Visual <2 ; Motor <3 ; Oromotor <3 ; Communication <1 ; Arousal <3).

EMG paradigm

Pre-recorded auditory stimuli were presented in a random order (90 dB). The stimuli consisted of three target commands (i.e. 'Move your hands', 'Move your legs' and 'Clench your teeth') as well as one control auditory phrase (i.e. 'It is a sunny day'). All stimuli, although different in semantic information, had the same length (1.8 seconds) and approximately the same intonation. In order to follow the clinical guidelines of the standardized behavioural tool [6], each auditory stimulus was repeated 4-times within one block. The stimulus onset asynchrony was of 30 seconds. The total duration of the task was less than 10 minutes.

EMG recording

Surface electromyogram (EMG) activity was recorded at the patients' bedside from eight disposable adhesive surface electrodes (www.spesmedica.com) which were applied using a bipolar montage (inter electrode distance of 20 mm) and connected to a portable digital EEG/EMG amplifier (SynAmp EEG amplifier; www.neuroscan.com). The electrodes were placed on the abductor pollicis brevis muscle ($n=2$; channel 'Hand') and on the flexor digitorum superficialis muscle ($n=2$; channel 'Arm') for recording responses to the command 'Move your hands', on the gastrocnemius muscle ($n=2$; channel 'Leg') for the command 'Move your legs' (www.seniam.org) as well as on the masseter muscle ($n=2$; channel 'Face') for the command 'Clench your teeth' [12, 13]. The electrodes were placed on the side (i.e. left or right) of the upper and lower limbs that presented the best motor responses during behavioural assessments. Data were recorded on a laptop computer. EMG acquisition was performed with a sampling rate of 2000 Hz and a band pass filtering of 0.1–500 Hz was used [14]. This procedure lasted ~ 15 minutes. Before starting the recording, upper and lower limbs as well as jaw were passively moved in order to assure the accuracy of the electrodes position. EMG recordings were performed while the patients were in a wakeful state with eyes open in a setting with minimal ambient noise. Brief auditory or deep pressure stimulation, as used by the CRS-R [6], was applied immediately before presenting each command in order to ensure sufficient arousal. During the recording, any response observed behaviourally was reported. Note that two different muscle groups were tested for the command 'Move your hands' to ensure that the initial method (using abductor pollicis brevis muscle) was the most efficient one to detect responses.

EMG analyses

The EMG signal was filtered with a Butterworth filter between 20–400 Hz [14]. For each participant, the average value of the EMG amplitude (in μV) per second was calculated at each channel (i.e. 'Hand', 'Arm', 'Leg' and 'Face') for each command on each trial ($n=4$). EMG data (absolute values) obtained at the channel matching one of the commands (e.g. channel 'Leg' for the command 'Move your legs') were analysed using an ANOVA with repeated measures on the type of command (target vs control command) and the number of trials (1–4). To ensure that

responses were reproducible and reliable, this study followed the clinical guidelines of the standardized behavioural tool [6] and considered a response to command as present in a patient if the EMG activity was higher for the target command than for the control command in at least three out of four trials, using post-hoc analyses with Bonferroni correction. Results were thresholded at p value ≤ 0.05 .

Results

Participants

Thirty-eight patients with severe brain injury (39 ± 14 years old; 20 men) were included in this study. The aetiology of brain injury was traumatic ($n=23$), anoxic ($n=5$), haemorrhagic ($n=4$), stroke ($n=2$), encephalitis ($n=1$) or mixed (i.e. traumatic and anoxic; $n=3$). Twenty-five patients had been in a DOC for more than a year (from 1.08–11.83 years post-insult) and 13 for less than a year (from 51–347 days post-insult). Ten patients were diagnosed as being in VS/UWS, eight in MCS– and 20 in MCS+ according to CRS-R scores (see Table I). Two patients demonstrated either functional communication or functional object use during one assessment, but this performance was not observed consistently over two consecutive assessments and, hence, did not correspond to the criteria for emergence from MCS [1]. Eighteen controls (32 ± 12 years old; five men) also participated in the experiment.

EMG results

For the controls (see Figure 1), EMG activity was significantly higher as compared to the control command in 83% of cases (i.e. 15/18) for the command ‘Move your hands’ (at the channel ‘Arm’) and for the command ‘Clench your teeth’, in 67% of cases (i.e. 12/18) for the command ‘Move your hands’ (at the channel ‘Hand’) and in 61% of cases (i.e. 11/18) for the command ‘Move your legs’. For the patients, a response to command was obtained for at least one of the target commands in six VS/UWS, three MCS– and 11 MCS+. Since these patients often suffer severe spasticity and may present involuntary/hypertonic muscle spasms [15–17], additional ANOVAs were performed in order to ensure that the increase of EMG activity was significantly higher for the target command as compared to the two other non-target commands (e.g. higher EMG activity at the channel ‘Leg’ for the command ‘Move your legs’ as compared to the commands ‘Move your hands’ and ‘Clench your teeth’). This had to be true solely for the channel matching the target command (e.g. higher EMG activity at the channel ‘Leg’ for the command ‘Move your legs’ and not at channels ‘Hand’, ‘Arm’ or ‘Face’). Post-hoc analyses with Bonferroni correction revealed that EMG activity was significantly higher solely for the target command in one VS/UWS (i.e. VS/UWS 5) and three MCS+ (i.e. MCS+ 1, MCS+ 2 and MCS+ 6). Three patients responded to ‘Move your hands’ and one patient responded to ‘Move your legs’ (see Table II and Figures 2 and 3). During CRS-R assessments, reproducible responses to command were obtained in MCS+ 1 and MCS+ 6 using ‘move your hand’ and in MCS+ 2 using ‘move your hand’ but also ‘move your head’. During the EMG recording, responses

to command were detectable behaviourally (by the naked eye) for at least three out of four trials in MCS+ 1 and MCS+ 2, but for none of the trials in VS/UWS 5 and MCS+ 6.

Discussion

The aim of this study was to confirm the interest of electromyography (EMG) for the detection of responses to command in patients with a severe brain injury. As in the original study by Bekinschtein et al. [7], a significant increase of EMG signal was elicited to command in a patient who did not show any volitional behavioural response and was diagnosed as being in permanent VS/UWS (i.e. time post-anoxia longer than 3 months—here, 4.59 years).

Volitional brain activity has previously been detected in patients considered as being in VS/UWS using neuroimaging [18, 19] and electrophysiology [20, 21]. Those studies have concluded that high-level cognition can be observed in the absence of purposeful motor responses, suggesting a potential dissociation between behavioural expression of consciousness (involving motor functions) and consciousness *per se* (involving cognitive functions) [22]. None of those studies, nevertheless, checked for the presence of volitional micro-movements. Only one fMRI study found, in two out of five patients in VS/UWS, functional changes in the premotor cortex elicited by specific verbal commands (i.e. move your left/right hand), whereas no volitional response was found using EMG recordings [23]. EMG and fMRI recordings were, however, performed separately in this study, making it impossible to reject the intervention of vigilance fluctuations as a potential bias. As patients with severe brain injury (particularly those in a chronic stage) often present motor deficits due to severe spasticity [16, 17], it is likely that volitional movements will not be visually detectable at the bedside. The results suggest that future studies should perform simultaneous EMG and neuroimaging/electroencephalographical recordings in order to better understand the interaction between motor and cognitive functions in those patients. Investigating whether EMG has equal or higher sensitivity to detect volitional responses over neuroimaging and other electrophysiological techniques also presents a real clinical interest, as EMG recordings are inexpensive and can be conducted rapidly. In order to ensure an optimal rate of response, the command ‘Move your hands’ should be selected. According to these results, this command was the one for which responses were the most frequently observed in both controls (83% of cases) and patients (three out of four responsive patients). Responses differed according to electrodes position. Indeed, a higher rate of responses was detected at the channel ‘Arm’ (i.e. digitorum superficialis muscle) vs ‘Hand’ (i.e. abductor policis brevis muscle) in controls (83% vs 67% of cases, respectively), whereas responses were observed at both channels in patients, suggesting that the assessment of both muscle groups should be used in future investigations.

As hypertonic muscle spasms are frequent in patients with severe brain injury [15], involuntary movements could be mistakenly considered as a volitional response leading to false positive results. For this reason, a response was considered as present in this study if EMG activity was significantly higher

Table 1. Demographic data for patients in minimally conscious state (MCS+ and MCS-) and vegetative state/unresponsive wakefulness syndrome (VS/UWS).

Patient	TSO	Age/gender	Aetiology	CRS-R(AF)	CRS-R(VF)	CRS-R(MF)	CRS-R(OF)	CRS-R(C)	CRS-R(Ar)	CRS-R total
UWS/VS 1	3.50 y	32/M	Anoxic	1 - Auditory startle	0 - None	2 - Flexion/ Withdrawal	1 - Oral reflexive movement	0 - None	2 - Eye opening w/o stimulation	7
UWS/VS 2	7.55 y	28/M	Traumatic	1 - Auditory startle	0 - None	1 - Abnormal posturing	2 - Vocalization	0 - None	1 - Eye opening with stimulation	5
UWS/VS 3	3 y	31/M	Traumatic	2 - Localization to sound	0 - None	2 - Flexion/ Withdrawal	1 - Oral reflexive movement	0 - None	1 - Eye opening with stimulation	6
UWS/VS 4	2.17 y	65/M	Anoxic	1 - Auditory startle	0 - None	2 - Flexion/ Withdrawal	1 - Oral reflexive movement	0 - None	1 - Eye opening with stimulation	5
UWS/VS 5	4.59 y	39/F	Anoxic	1 - Auditory startle	1 - Visual startle	1 - Abnormal posturing	1 - Oral reflexive movement	0 - None	2 - Eye opening w/o stimulation	6
UWS/VS 6	9.47 m	53/F	Traumatic	1 - Auditory startle	1 - Visual startle	2 - Flexion/ Withdrawal	1 - Oral reflexive movement	0 - None	1 - Eye opening with stimulation	6
UWS/VS 7	11.57 m	46/F	Haemorrhagic	1 - Auditory startle	0 - None	2 - Flexion/ Withdrawal	2 - Vocalization	0 - None	1 - Eye opening with stimulation	6
UWS/VS 8	1.7 m	54/M	Encephalitis	2 - Localization to sound	1 - Visual startle	2 - Flexion/ Withdrawal	2 - Vocalization	0 - None	1 - Eye opening with stimulation	8
UWS/VS 9	8.67 m	21/M	Traumatic	2 - Localization to sound	0 - None	2 - Flexion/ Withdrawal	2 - Vocalization	0 - None	2 - Eye opening w/o stimulation	8
UWS/VS 10	1.87 m	18/M	Traumatic	1 - Auditory startle	0 - None	2 - Flexion/ Withdrawal	1 - Oral reflexive movement	0 - None	1 - Eye opening with stimulation	5
MCS- 1	7.87 m	46/F	Haemorrhagic	1 - Auditory startle	3 - Visual pursuit	1 - Abnormal posturing	1 - Oral reflexive movement	0 - None	2 - Eye opening w/o stimulation	8
MCS- 2	3.99 y	52/M	Anoxic	1 - Auditory startle	4 - Object Localization	5 - Automatic motor response	2 - Vocalization	0 - None	1 - Eye opening with stimulation	13
MCS- 3	2.55 y	40/F	Traumatic	1 - Auditory startle	3 - Visual pursuit	2 - Flexion/ Withdrawal	2 - Vocalization	0 - None	2 - Eye opening w/o stimulation	10
MCS- 4	6.13 m	73/M	Traumatic	2 - Localization to sound	4 - Object Localization	3 - Localization to noxious stimulation	2 - Vocalization	0 - None	2 - Eye opening w/o stimulation	13
MCS- 5	7.32 y	32/F	Traumatic	1 - Auditory startle	1 - Visual startle	5 - Automatic motor response	2 - Vocalization	0 - None	2 - Eye opening w/o stimulation	11
MCS- 6	1.55 y	31/F	Traumatic	2 - Localization to sound	3 - Visual pursuit	2 - Flexion/ Withdrawal	2 - Vocalization	0 - None	1 - Eye opening with stimulation	10
MCS- 7	3.67 m	22/F	Stroke	2 - Localization to sound	3 - Visual pursuit	2 - Flexion/ Withdrawal	2 - Vocalization	0 - None	2 - Eye opening w/o stimulation	11
MCS- 8	5.73 m	40/F	Traumatic	2 - Localization to sound	3 - Visual pursuit	2 - Flexion/ Withdrawal	2 - Vocalization	0 - None	2 - Eye opening w/o stimulation	11
MCS+ 1	1.63 y	34/F	Haemorrhagic	4 - Consistent movement to command	5 - Object recognition	6 - Functional object use	2 - Vocalization	1 - Non-functional: Intentional	2 - Eye opening w/o stimulation	20
MCS+ 2	1.35 y	31/F	Traumatic	4 - Consistent movement to command	5 - Object recognition	5 - Automatic motor response	3 - Intelligible verbalization	2 - Functional	2 - Eye opening w/o stimulation	21
MCS+ 3	3.37 y	23/M	Mixed	3 - Reproducible movement to command	4 - Object Localization	1 - Abnormal posturing	1 - Oral reflexive movement	0 - None	2 - Eye opening w/o stimulation	11
MCS+ 4	7.48 y	30/F	Traumatic	3 - Reproducible movement to command	0 - None	2 - Flexion/ Withdrawal	2 - Vocalization	0 - None	1 - Eye opening with stimulation	8
MCS+ 5	4.33 m	61/M	Traumatic		4 - Object Localization			0 - None		12

MCS+ 6	11 m	48/F	Traumatic	3 - Reproducible movement to command	2 - Flexion/Withdrawal	1 - Oral reflexive movement	2 - Eye opening w/o stimulation	11
MCS+ 7	3.02 y	22/M	Traumatic	3 - Reproducible movement to command	2 - Flexion/Withdrawal	2 - Vocalization	1 - Eye opening with stimulation	10
MCS+ 8	11.83 y	57/F	Traumatic	3 - Reproducible movement to command	2 - Flexion/Withdrawal	1 - Oral reflexive movement	1 - Eye opening with stimulation	15
MCS+ 9	7.17 y	41/M	Stroke	3 - Reproducible movement to command	5 - Automatic motor response	2 - Vocalization	2 - Eye opening w/o stimulation	14
MCS+ 10	8.68 y	31/M	Haemorrhagic	3 - Reproducible movement to command	1 - Abnormal posturing	1 - Oral reflexive movement	2 - Eye opening w/o stimulation	15
MCS+ 11	6.6 y	30/F	Anoxic	3 - Reproducible movement to command	5 - Automatic motor response	1 - Non-functional: Intentional	2 - Eye opening w/o stimulation	10
MCS+ 12	1.60 y	31/M	Traumatic	3 - Reproducible movement to command	1 - Abnormal posturing	1 - Oral reflexive movement	2 - Eye opening w/o stimulation	14
MCS+ 13	8.47 m	51/M	Traumatic	3 - Reproducible movement to command	3 - Localization to noxious stimulation	1 - Non-functional: Intentional	2 - Eye opening w/o stimulation	12
MCS+ 14	10.37 m	26/F	Mixed	3 - Reproducible movement to command	2 - Flexion/Withdrawal	2 - Vocalization	2 - Eye opening w/o stimulation	7
MCS+ 15	1.08 y	58/M	Mixed	3 - Reproducible movement to command	2 - Flexion/Withdrawal	1 - Oral reflexive movement	1 - Eye opening with stimulation	7
MCS+ 16	3.53 y	26/M	Traumatic	3 - Reproducible movement to command	2 - Flexion/Withdrawal	1 - Oral reflexive movement	1 - Eye opening with stimulation	11
MCS+ 17	2.86 y	64/F	Traumatic	3 - Reproducible movement to command	2 - Flexion/Withdrawal	2 - Vocalization	2 - Eye opening w/o stimulation	13
MCS+ 18	1.76 y	23/M	Traumatic	3 - Reproducible movement to command	1 - Abnormal posturing	1 - Oral reflexive movement	2 - Eye opening w/o stimulation	10
MCS+ 19	1.79 y	24/F	Traumatic	3 - Reproducible movement to command	5 - Automatic motor response	2 - Vocalization	2 - Eye opening w/o stimulation	13
MCS+ 20	1.70 y	54/M	Traumatic	3 - Reproducible movement to command	3 - Localization to noxious stimulation	1 - Oral reflexive movement	2 - Eye opening w/o stimulation	13

TSO, Time Since Onset (y, years/m, months); Age in years; M/F, Male/Female; CRS-R, Coma Recovery Scale-Revised (AF, Auditory Function; VF, Visual Function; MF, Motor Function; OF, Oro-motor Function; C, Communication; Ar, Arousal).

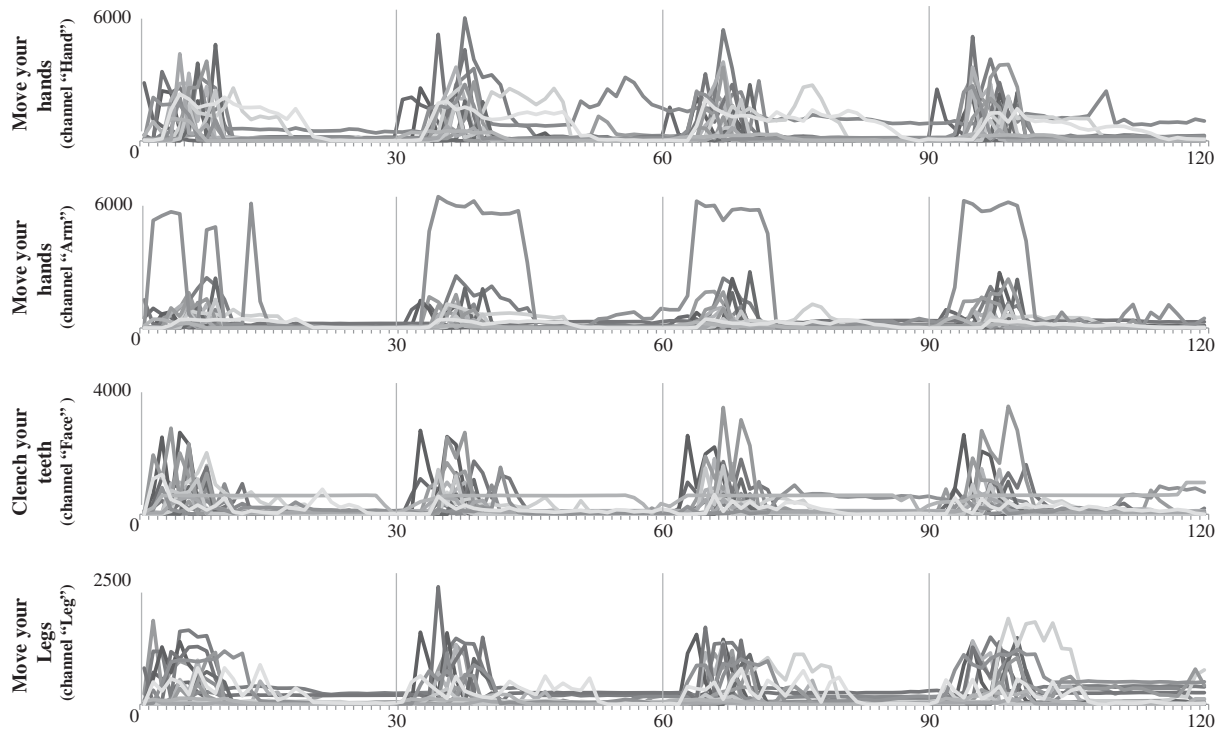


Figure 1. EMG activity in controls ($n = 18$). This figure illustrates the amplitude (in μV ; y-axes) of the EMG activity across trials ($n = 4$) at the channel matching the target command (e.g. EMG activity at the channel 'Hand' for the command 'Move your hands') for each of the 18 controls (in various grey). The x-axes represent time in seconds.

Table II. Number of trials (maximum of four per command) for which a higher EMG activity was observed in patients in MCS+, MCS– and VS/UWS.

Patients	Move your hands (channel 'Hand')	Move your hands (channel 'Arm')	Clench your teeth (channel 'Face')	Move your legs (channel 'Leg')
UWS/VS 1	0	1	0	1
UWS/VS 2	4*	0	0	2
UWS/VS 3	0	2	1	0
UWS/VS 4	1	0	0	1
UWS/VS 5	3**	0	0	0
UWS/VS 6	4*	3*	4*	0
UWS/VS 7	1	4*	0	1
UWS/VS 8	1	1	0	3*
UWS/VS 9	0	3*	2	0
UWS/VS 10	1	0	0	2
MCS– 1	2	2	3*	3*
MCS– 2	0	2	2	1
MCS– 3	0	0	1	2
MCS– 4	0	0	2	1
MCS– 5	1	0	1	0
MCS– 6	0	0	1	3*
MCS– 7	0	0	0	1
MCS– 8	1	2	4*	0
MCS+ 1	4**	4**	2	0
MCS+ 2	1	0	0	3**
MCS+ 3	4*	1	2	0
MCS+ 4	3*	2	1	2
MCS+ 5	1	4*	4*	0
MCS+ 6	4**	1	3*	0
MCS+ 7	0	0	0	0
MCS+ 8	4*	1	0	1
MCS+ 9	0	0	1	2
MCS+ 10	1	0	1	2

(continued)

Table II. Continued

Patients	Move your hands (channel 'Hand')	Move your hands (channel 'Arm')	Clench your teeth (channel 'Face')	Move your legs (channel 'Leg')
MCS+ 11	1	0	1	2
MCS+ 12	0	0	0	1
MCS+ 13	4*	3*	1	3*
MCS+ 14	0	0	2	0
MCS+ 15	0	1	0	0
MCS+ 16	0	0	3*	1
MCS+ 17	4*	0	2	0
MCS+ 18	2	1	0	0
MCS+ 19	0	3*	0	0
MCS+ 20	0	0	0	2

*Significantly higher as compared to the control command (post-hoc analyses with Bonferroni correction; $p \leq 0.05$); ** means significantly higher as compared to the control command and the two other non-target commands solely at the channel matching the command (post-hoc analyses with Bonferroni correction; $p \leq 0.05$).

on several trials (i.e. three out of four trials; suggesting reproducible response) [6] and if it was observed solely for the target command at the matched channel. Considering these criteria, the detection of potential false positive results was noted in 16 patients (i.e. five VS/UWS, three MCS– and eight MCS+) for whom higher EMG activity was observed for unrelated commands at unrelated channels. Since a response to command was observed with the EMG recordings in only three out of 20 MCS+ patients, one may consider that it shows the higher sensitivity of behavioural assessment techniques. However, it is important to mention that the EMG

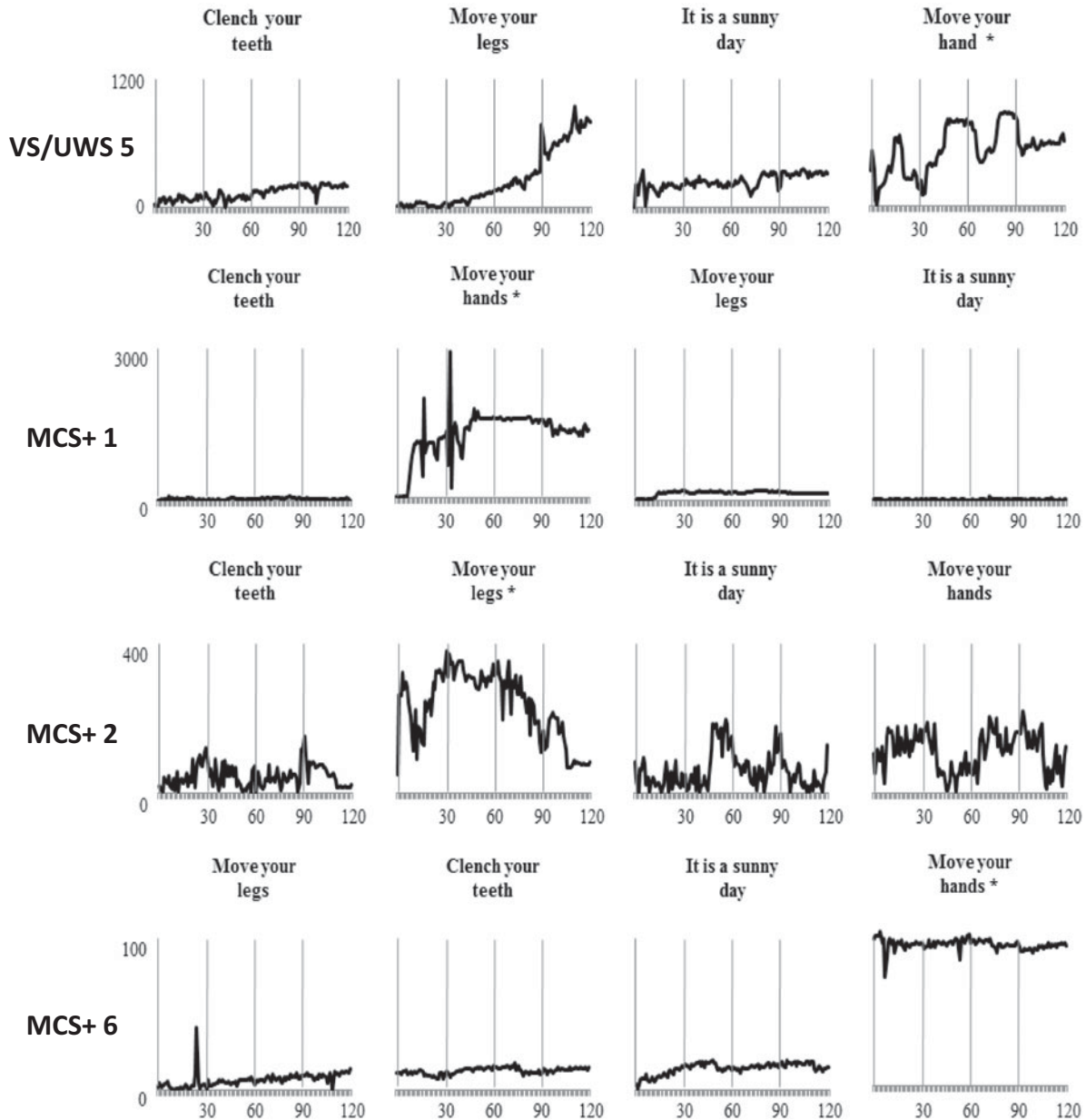


Figure 2. Patients who responded to command through EMG ($n = 4$). This figure illustrates the amplitude (in μV ; y-axes) of the EMG activity across trials ($n = 4$) at the channel matching the command for which a response was observed (*) (e.g. EMG activity at the channel 'Leg' in MCS+ 6). The order in which the commands are mentioned corresponds to the order of administration during the experiment. The x-axes represent time in seconds.

responses acquired in a single session have been compared to a diagnosis based on repeated behavioural assessments. The absence of EMG responses during this unique recording could have been due to vigilance fluctuation, which is a characteristic of the MCS [1]. In fact, in some cases, voluntary muscle responses were observed in the absence of behavioural responses during the EMG recording. In the case of MCS+ 6, even though he was able to respond during CRS-R assessments, no behavioural response was observed during the EMG recording. One could argue that this is related to performance fluctuations. Voluntary muscle responses were, nevertheless, detected, even though it was not clear behaviourally. Moreover, the fact that a response was observed in a patient diagnosed as being in VS/UWS based on repeated behavioural assessments underlines the interest of EMG,

particularly when paramedical data are not characteristic of a VS/UWS. It is indeed worth it to mention that the clinical neuroimaging data of VS/UWS 5 reveal typical brainstem lesions and severe bilateral fronto-parietal atrophy (using structural magnetic resonance imaging—MRI), but also atypically preserved white matter tracts and connectivity within the default mode network (using both diffusion tensor imaging and functional MRI). The latter result being more typical of a MCS [24], the neuroimaging pattern presented by VS/UWS 5 is, therefore, unusual and not characteristic of an unconscious state, stressing further the interest of EMG in helping determining the consciousness level of behaviourally non-responsive patients. Reliable EMG responses were not found in patients in MCS–, which might be explained by previous findings reporting a hypometabolism in the language

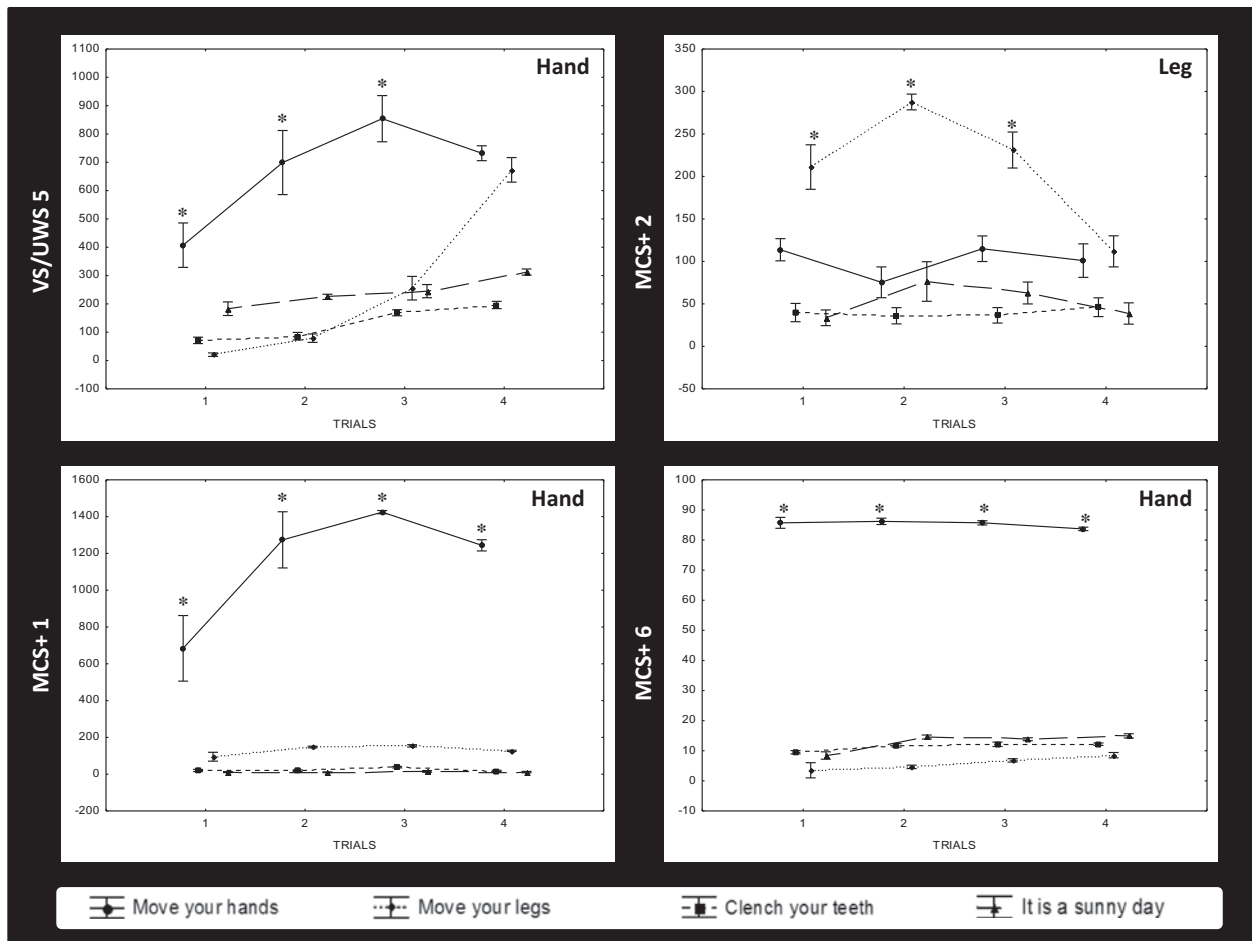


Figure 3. Statistical results in patients who responded to command through EMG ($n = 4$). This figure illustrates the average (in μV ; y-axes) of the EMG amplitude (vertical bars denote 0.95 confidence intervals) across trials ($n = 4$; x-axes) in response to all commands at the channel matching the command for which a response was observed; *Means significantly higher for the target command as compared to non-target and control commands (post-hoc analyses with Bonferroni correction; $p \leq 0.05$).

network in MCS– vs MCS+ and suggesting a deficit in language comprehension [11]. It is, therefore, possible that the patients in MCS– may not have understood the command. On the contrary, a reliable response was found in the only two patients in a MCS+ who were about to emerge from MCS (in fact, MCS+ 2 emerged afterwards) which represents an additional argument in favour of the sensitivity of this technique. Nevertheless, one could argue that this method does not have a good sensitivity as all the controls did not show a higher EMG response for the target command. It is thought that this is rather linked to the statistical analyses performed. Indeed, the control group had a shorter and sharper response than the patients' group. As the average of the EMG amplitude over 30 seconds (per trial) was compared and not the EMG amplitude around the peak of the response, this might have reduced the average value and might explain why a significant difference was not found for the target vs control command in each healthy volunteer. Future studies should, hence, develop statistics based on peak detection.

In conclusion, the use of EMG for detecting responses to command in patients with severe brain injury could help clinicians in detecting consciousness in patients who do not show any volitional response during behavioural assessments. It is, moreover, an objective technique which is easier to use

and less expensive than neuroimaging or electrophysiology. This study detected a volitional response in a patient diagnosed as being in permanent VS/UWS who was able to reliably increase the muscle tone of a target part of her body only when she was asked to do so. Detecting consciousness in patients behaviourally considered as being in VS/UWS is particularly crucial as it has an impact on end-of-life decisions (i.e. the family and the medical staff might change their decision based on the presence of conscious activity). The detection of volitional EMG responses could also be used to allow patients to communicate using residual muscle activity [25]. This would radically improve their autonomy and their quality-of-life. Nevertheless, future studies will have first to determine the sensitivity of EMG as compared to neuroimaging and electrophysiological assessments for detecting consciousness in patients with severe brain injury.

Declaration of interest

This study was funded by the Belgian National Funds for Scientific Research (FNRS), Fonds Léon Fredericq, James S. McDonnell Foundation; Mind Science Foundation; European Commission; Concerted Research Action; Public Utility Foundation 'Université Européenne du Travail' and

'Fondazione Europea di Ricerca Biomedica'. This project has also been funded with the support of the European Commission (FP7 DECODER). This publication only reflects the view of the authors and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein. The authors report no conflicts of interest.

References

- Giacino JT, Ashwal S, Childs N, Cranford R, Jennett B, Katz DI, Kelly JP, Rosenberg JH, Whyte J, Zafonte RD, et al. The minimally conscious state: Definition and diagnostic criteria. *Neurology* 2002; 58:349–353.
- Bruno MA, Vanhauzenhuysse A, Schnakers C, Boly M, Gosseries O, Demertzi A, Majerus S, Moonen G, Hustinx R, Laureys S. Visual fixation in the vegetative state: An observational case series PET study. *BMC Neurology* 2010;10:35.
- Schnakers C, Vanhauzenhuysse A, Giacino J, Ventura M, Boly M, Majerus S, Moonen G, Laureys S. Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: Clinical consensus versus standardized neurobehavioural assessment. *BMC Neurology* 2009; 9:35.
- Andrews K, Murphy L, Munday R, Littlewood C. Misdiagnosis of the vegetative state: Retrospective study in a rehabilitation unit. *British Medical Journal* 1996;313:13–16.
- Childs NL, Mercer WN, Childs HW. Accuracy of diagnosis of persistent vegetative state. *Neurology* 1993;43:1465–1467.
- Giacino JT, Kalmar K, Whyte J. The JFK Coma Recovery Scale-Revised: Measurement characteristics and diagnostic utility. *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation* 2004;85: 2020–2029.
- Bekinschtein TA, Coleman MR, Niklison 3rd J, Pickard JD, Manes FF. Can electromyography objectively detect voluntary movement in disorders of consciousness? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2008;79:826–828.
- The Multi-Society Task Force on PVS. Medical aspects of the persistent vegetative state (1). *The New England Journal of Medicine* 1994;330:1499–1508.
- von Wild K, Laureys ST, Gerstenbrand F, Dolce G, Onose G. The vegetative state—a syndrome in search of a name. *Journal of Medicine & Life* 2012;5:3–15.
- Laureys S, Schiff ND. Coma and consciousness: Paradigms (re)framed by neuroimaging. *Neuroimage* 2012;61:478–491.
- Bruno MA, Majerus S, Boly M, Vanhauzenhuysse A, Schnakers C, Gosseries O, Boveroux P, Kirsch M, Demertzi A, Bernard C, et al. Functional neuroanatomy underlying the clinical subcategorization of minimally conscious state patients. *Journal of Neurology* 2012; 259:1087–1098.
- Hugger S, Schindler HJ, Kordass B, Hugger A. Clinical relevance of surface EMG of the masticatory muscles. (Part 1): Resting activity, maximal and submaximal voluntary contraction, symmetry of EMG activity. *International Journal of Computerized Dentistry* 2012;15:297–314.
- Nöjd N, Hannula M, Narra N, Hyttinen J. Electrode position optimization for facial EMG measurements for human-computer interface. *Methods of Information in Medicine* 2008;47:192–197.
- De Luca CJ, Gilmore LD, Kuznetsov M, Roy SH. Filtering the surface EMG signal: Movement artifact and baseline noise contamination. *Journal of Biomechanics* 2010;43:1573–1579.
- Bagnato S, Boccagni C, Sant'angelo A, Prestandrea C, Romano MC, Galardi G. Neuromuscular involvement in vegetative and minimally conscious states following acute brain injury. *Journal of the Peripheral Nervous System* 2011;16:315–321.
- Natale M, Mirone G, Rotondo M, Moraci A. Intrathecal baclofen therapy for severe spasticity: Analysis on a series of 112 consecutive patients and future perspectives. *Clinical Neurology & Neurosurgery* 2012;114:321–325.
- Thibaut A, Chatelle C, Ziegler E, Bruno MA, Laureys S, Gosseries O. Spasticity after stroke: Physiology, assessment, and treatment. *Brain Injury* 2013;27:1093–1105.
- Owen AM, Coleman MR, Boly M, Davis MH, Laureys S, Pickard JD. Detecting awareness in the vegetative state. *Science* 2006;313:1402.
- Monti MM, Vanhauzenhuysse A, Coleman MR, Boly M, Pickard JD, Tshibanda L, Owen AM, Laureys S. Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness. *New England Journal of Medicine* 2010;362:579–589.
- Schnakers C, Perrin F, Schabus M, Majerus S, Ledoux D, Damas P, Boly M, Vanhauzenhuysse A, Bruno MA, Moonen G, et al. Voluntary brain processing in disorders of consciousness. *Neurology* 2008;71:1614–1620.
- Cruse D, Chennu S, Chatelle C, Bekinschtein TA, Fernández-Espejo D, Pickard JD, Laureys S, Owen AM. Bedside detection of awareness in the vegetative state: A cohort study. *Lancet* 2011;378: 2088–2094.
- Bruno MA, Vanhauzenhuysse A, Thibaut A, Moonen G, Laureys S. From unresponsive wakefulness to minimally conscious PLUS and functional locked-in syndromes: Recent advances in our understanding of disorders of consciousness. *Journal of Neurology* 2011; 258:1373–1384.
- Bekinschtein TA, Manes FF, Villarreal M, Owen AM, Della-Maggiore V. Functional imaging reveals movement preparatory activity in the vegetative state. *Frontiers in Human Neuroscience* 2011;5:5.
- Vanhauzenhuysse A, Boly M, Bruno MA, Gosseries O, Demertzi A, Kirsch M, Tshibanda JF, Thonnard M, Charland-Verville V, Laureys S, et al. 2012. Functional imaging and impaired consciousness. In: Schnakers C, Laureys S, editors. *Coma and disorders of consciousness*. London: Springer-Verlag. pp 25–34.
- Leeb R, Sagha H, Chavarriaga R, Millán Jdel R. A hybrid brain-computer interface based on the fusion of electroencephalographic and electromyographic activities. *Journal of Neural Engineering* 2011;8:025011.

Electromyographic decoding of response to command in disorders of consciousness

Dina Habbal^{1,7}, Damien Lesenfants^{1,2,3,7,*}, Camille Chatelle^{1,4}, Caroline Schnakers^{1,5}, Steven Laureys¹, Quentin Noirhomme^{1,6}.

¹ Coma Science Group, GIGA-Research, CHU University Hospital of Liège, Liège, Belgium.

² School of Engineering and Institute for Brain Science, Brown University, Providence, Rhode Island, USA

³ Ctr. for Neurorestoration and Neurotechnology, Rehab. R&D Service, Dept. of VA Med. Ctr., Providence, Rhode Island, USA

⁴ Laboratory for NeuroImaging of Coma and Consciousness, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, USA

⁵ Department of Neurosurgery, UCLA, Los Angeles, California, USA

⁶ Brain Innovation B.V. and Maastricht University, Maastricht, the Netherlands

⁷ These authors have contributed equally to this work

***Corresponding Author:**

Damien Lesenfants, Ph.D.

School of Engineering, Brown University, 2 Stimson Ave., Providence, RI 02912, USA. Tel.: +1 (401) 863-5436

Email address: Damien.Lesenfants@Brown.edu

Keywords: disorders of consciousness, diagnosis, neuroimaging, response to command, electromyography.

Word count: 3500 words maximum

Abstract: 250 words

Tables/Illustrations: should not normally exceed 8

References: 40.

Word count: 3082 words

Abstract: 247 words

Tables/Illustrations: 4Fig + 2Tables

References: 32

ABSTRACT

Introduction - Bedside assessment of awareness in patients with disorders of consciousness (DOC) is challenging, particularly by reason of patients' limited neuromuscular abilities and behavioral scale's dependence in examiner's subjectivity and experience. Recently, major efforts have been made to develop reliable observer-independent diagnostic tool with mitigated success. We here propose a new methodology to reliably detect response to command in patients with DOC using electromyography (EMG). **Methodology** – Forty-five patients with DOC (18 with a vegetative/unresponsive wakefulness syndrome (VS/UWS), 22 with a minimally conscious state (MCS), three who emerged from MCS and two with a locked-in syndrome (LIS)), and 20 healthy subjects were included in the study. Patients were randomly instructed to either move their left or right hand, or would hear a control command ('It is a sunny day') while EMG activity was recorded on both arms. **Results** – A differential EMG activity was detected in all MCS displaying reproducible response to command at bedside on multiple assessments, even though only six of them present a behavioral respond to command on the day of the EMG assessment. An EMG response was also detected in all patients who emerged from the MCS, patients with LIS and two MCS patients showing non-reflexive movements without command following at the bedside. None of the VS/UWS presented a response to command with this method. **Discussion & Conclusion** – This method allowed us to reliably distinguish between different levels of consciousness and could potentially help decreasing diagnostic errors in patients with DOC suffering from motor impairment but presenting residual motor activity.

INTRODUCTION

Keystones in the diagnosis of patients recovering from coma are the acquisition of voluntary responses such as command following. Indeed, reproducible response to command is one of the main criteria distinguishing patients in a vegetative state/unresponsive wakefulness syndrome (VS/UWS; characterized by the recovery of eye opening without awareness of self and environment [1,2,3]), from patients in a minimally conscious state (MCS; characterized by inconsistent, fluctuating but reproducible signs of consciousness). The other criteria are visual pursuit or fixation, localization of noxious stimuli, intelligible verbalizations, intentional communication and reaching/manipulating objects [4].

Patients with disorders of consciousness (DOC) typically show high fluctuations in the level of consciousness or arousal over time. They suffer from limited neuromuscular abilities, are easily exhausted and have a limited memory capacity and attention-span [5, 6], which make challenging the detection of behavioral response to command based on visual and tactile feedback, as proposed in behavioral scales, the current clinical gold standard. Moreover, the main caveat with behavioral assessments is that it requires trained experienced caregivers and it can suffer from the examiner's subjectivity [7]. As a consequence, previously published studies have reported that up to 43% of patients with DOC are erroneously assigned a diagnosis of VS/UWS in clinical routine [8]. This misdiagnosis rate could be reduced with the use of standardized behavioral scale, such as the Coma Recovery Scale–Revised (CRS-R, [9]). However, neuroimaging studies have suggested that 11 to 33% of patients behaviorally diagnosed as unresponsive with the CRS-R may illustrate brain-related signs of consciousness [10], showing the need to develop more objective and observer-independent diagnostic tool for this population [11].

Several neuroimaging approaches have been proposed to detect sign of consciousness in patients with DOC [10]. However, electromyography (EMG) is a much simpler, cheaper and portable methodology in cases where discrete muscular responses are present and holds the potential to reliably and robustly detect micromovements unnoticeable by sensory observation. In a first study, Bekinschtein and colleagues [12] recorded EMG activity from right and left flexor digitorum superficialis and abductor policis brevis muscles in ten patients with DOC (8 VS/UWS and 2 MCS). Four blocks of six trials were recorded for each command. The authors reported a significant increase of the EMG signal in response to a target command (i.e. 'Move your hand') as opposed to a control command (i.e. 'Today is a sunny day') in one patient in VS/UWS and both patients in MCS. These results illustrated the interest of EMG as an objective measure to better detect volitional behaviors in patients with DOC. In 2014, Habbal et al. [13] investigated

the impact of command's selection by adding various types of movement (i.e. 'Move your hands', 'Move your legs' and 'Clench your teeth') as well as one control auditory phrase (i.e. 'It is a sunny day') to this paradigm, and increased the size of the studied cohort to 38 patients with DOC (10 VS/UWS and 28 MCS). They showed willful EMG responses in three patients in MCS but also one permanent VS/UWS patient, and a predominant response to the stimulus 'Move your hands' for both healthy controls and patients.

In the current study, we aimed at improving the accuracy of the method using single-trial level analysis. We used a protocol similar to the one used before, looking at the EMG response to the commands "Move your right hand", "Move your left hand" and a control command as compared with the EMG activity during rest periods. Single-trial decoding of residual muscular activity offers the benefit of objective and observer-independent evaluation of response to command with inter-trial independency, and could facilitate the transfer from this offline diagnostic tool to online communication purpose in the future. We hypothesized that an increase in EMG activity during commands "Move your right hand" and "Move your left hand" could be observed in conscious patients while absent in unconscious VS/UWS patients. Because of patients' clinical condition, we do not expect an EMG response to all commands, but could hypothesize a difference in the ratio between response to commands "Move your right/left hand" and control command "It is a sunny day"; this ratio being used to distinguish volitional response to command and reflex movements.

METHODS

Subjects

Among all patients admitted to the University Hospital of Liège between 2013 and 2014, forty-five patients were included in this study (mean age: 40 ± 15 years old; 30 males). Subjects were subcategorized according to the following diagnosis: MCS minus (MCS-) encompasses patients without signs of language preservation (i.e., visual pursuit or fixation, object localization or manipulation, localization of noxious stimulation, automatic motor response and/or smiling/crying in contingent relationship to external stimuli) whereas MCS plus (MCS+) are patients showing behavioral responses suggesting language preservation such as command following or intelligible words [14, 15, 16]. The emergence from MCS (EMCS) is characterized by the recovery of functional communication and/or functional object use [4]. The locked-in syndrome (LIS), on the other hand, is a state where the patient is paralyzed but awake and fully conscious [17]. This state is often wrongly diagnosed as being a VS/UWS because of the loss of motor control and inability to clearly interact with the environment (particularly in the acute stage).

In our study, seventeen patients were diagnosed as being in VS/UWS, seven in MCS-, 14 in MCS+, five in EMCS and two in LIS. Inclusion criteria were: (a) at least 28 days post-injury, (b) preserved auditory evoked potentials and/or presence of auditory startle and (c) no neuromuscular function blockers and no sedation within the prior 24 hours. Exclusion criteria were (a) documented history of prior brain injury, (b) pre-morbid history of developmental, psychiatric or neurologic illness resulting in documented functional disability up to the time of the injury, (c) pre-morbid history of uncorrected hearing impairments, (d) flaccidity in response to noxious stimulation and (e) acute illness. Four out of these patients were evaluated twice (see multiple lines, or markers □ and ◇ in Table 1). Of these, 23 patients had traumatic and 22 patients had non-traumatic etiologies (i.e., cardiac arrest, stroke, hemorrhage, infection, and metabolic disorders). Average duration since insult was 38 ± 48 months (range: 1 months to 18 years; median = 14 months). Table 2 summarizes patients' demographic and clinical data. We also included 20 healthy volunteers (mean age: 34 ± 13 years; 11 males; see Table 1). For this group, exclusion criteria were: (a) uncorrected hearing impairments, (b) muscle disease or muscle dysfunction due to an injury and (c) developmental, psychiatric or neurologic illness. The study was approved by the Ethics Committee of the University Hospital of Liège. Each healthy participants and each patients' legal representative provided a written informed consent.

Behavioral assessment and final diagnosis

The CRS-R was used to define the clinical diagnosis of the patients on the day of the EMG recording as well as several times during the week of the recording to establish the participant's diagnosis and neurobehavioral profile. This scale was designed to differentiate various disorders of consciousness and consists of 23 hierarchically-arranged items that comprise six subscales assessing arousal, auditory, visual, motor, oromotor/verbal and communication functions. The lowest item on each subscale represents reflexive activity while the highest item represents cognitively-mediated behaviors [9]. The best score obtained during the week was used to determine the final diagnosis.

EMG paradigm

Three different instructions (recorded using a neutral male voice) were presented to the participants: two target instructions (i.e., "Squeeze your left hand" and "Squeeze your right hand") as well as one control instructions (i.e., "It is a sunny day"). Each instruction was presented three times in a row within a trial. Each trial lasted 21 seconds including the instructions (3seconds). One block of stimulation consisted of three minutes of rest followed by five trials of each instruction randomly presented with an inter-trial interval of 10 seconds (about 10 minutes in total)

(see Figure 1). Each participant underwent a total of three blocks with various breaks duration, depending on the level of fatigue.

EMG recording

Surface EMG activity was recorded at the patients' bedside from eight disposable adhesive surface electrodes applied using a bipolar montage (inter electrode distance of 20 mm) and connected to a portable digital BrainVision vAmp EEG/EMG amplifier. The electrodes were placed on the left and right upper limbs, on the abductor pollicis brevis muscle (n=2; channel "Hand") and on the flexor digitorum superficialis muscle (n=2; channel "Arm") [18, 19]. Data were recorded on a laptop computer with a sampling rate of 500 Hz. The BCI2000 software package [20] was used for data acquisition and presentation of the auditory instructions. All analyses were done with custom made code using Matlab R2014b.

Data Analysis

A bipolar montage was used to extract muscle activity at each four location (hand/arm; left/right) based on the signal recorded from the 8-channels surface EMG. Signals were then preprocessed with a Butterworth fourth-order low-pass filter with a cutoff frequency of 120 Hz and a Butterworth fourth-order high-pass filter with a cutoff frequency of 20 Hz. An IIR notch filter ($f_c = 50$ Hz, $Q = 35$) was also applied to the data. We then computed the root mean square (RMS) of 1s-overlapping (90% overlap) windows, occurring between the beginning of the 2-s and end of the 3-s following the presentation of each instruction within a trial (see gray area in Fig 1), resulting in 33 windows for each trial and each location.

For each location, we then extracted the difference (Δ_{actif}) between averaged RMS value during the trial and the preceding inter-trial interval. The difference (Δ_{rest}) between averaged RMS value were also evaluated on consecutive overlapping windows during baseline (1s-window, 90% overlap; inter-windows distance and length were chosen identical as for trials). Mean ($\mu\Delta_{\text{rest}}$) and standard deviation ($\sigma\Delta_{\text{rest}}$) of the RMS difference during baseline was then used to set the threshold equals to $\mu\Delta_{\text{rest}} + 2.6 \sigma\Delta_{\text{rest}}$ which correspond to detecting an unexpected event with a p-value of 0.01 if the data were normally distributed. We considered a positive activation during a trial if at least one out of the two ipsilateral location is above the respective threshold, i.e. $\Delta_{\text{actif_arm_ipsilateral}} > T_{\text{arm_ipsilateral}}$ or $\Delta_{\text{actif_hand_ipsilateral}} > T_{\text{hand_ipsilateral}}$. We considered a control trial as positive if one of the four location illustrated Δ_{actif} above threshold.

Finally, we computed an EMG score, defined by $(L+R)/(C+1)$ with L and R being the number of positive activation detected respectively during left and right command, and C the number of wrongly positive activation during the control condition. By including the control condition, the score will take into account the number of false positives observed with the method. We then defined a threshold for response (vs no-response) to command using a leave-one-out cross-validation analysis. Since we first wanted to validate this technique on patients with a more stable diagnosis/level of consciousness, VS/UWS and MCS- in an acute/subacute stage (<1y post insult) were excluded for this analysis. The defined threshold was nevertheless used afterwards in MCS- and VS/UWS with time since insult below one year to detect response to command. Highest bin count of threshold histogram was selected as the best threshold. In the following, a score higher than 1.5 was considered as representative of a response to command.

RESULTS

From an initial cohort of 45 patients with DOC, five were excluded due to high level of agitation throughout the evaluation, fluctuation in signal due to poor electrode contact and/or highly noisy signal in more than a third of the signal. The final cohort consisted of 40 patients (mean age: 41 ± 15 years old; 27 males): 15 VS/UWS, 7 MCS-, 13 MCS+, 3 EMCS and 2 LIS.

Behavioral evaluation of response to command

A reproducible response to command was detected in 6/14 MCS+, 3/3 EMCS and 2/2 LIS with the CRS-R performed on the day of the EMG evaluation. No response to command was detected the day of the EMG assessment with the CRS-R in the VS/UWS and the MCS- groups.

EMG-based evaluation of response to command

EMG allowed to detect a response to command in all healthy volunteers at a single-subject level (see Table 1). Mean detected command was 14.8 (left), 14.6 (right) and 2.0 (control) out of 15, corresponding to a mean EMG score of 14.

At a single-subject level, the method could detect a response to command in 14/14 MCS+, 3/3 EMCS and 2/2 LIS. The RMS signal of the patient EMCS1 is shown in Figure 3. Two out of the 8 MCS- patients also illustrated a response to command with the EMG at a single-subject level (see Table 2). No reproducible response to command was detectable behaviorally, based on the weekly CRS-R evaluation performed in these patients. The RMS signal of the patient MCS- 8 is shown in Figure 4.

At a group level, a response to command was detected on average: for the VS/UWS patients, 3.2 (left), 4.2 (right) and 5.1 (control), corresponding to a mean EMG score of 1.2 ± 0.3 ; for the MCS- patients, 5.1 (left), 4.4 (right) and 5.1 (control), corresponding to a mean EMG score of 1.8 ± 1.1 ; for the MCS+ patients, 4.5 (left), 5.9 (right) and 3.7 (control), corresponding to a mean EMG score of 2.4 ± 0.6 ; for the EMCS patients, 11.0 (left), 11.3 (right) and 5.0 (control), corresponding to a mean EMG score of 4.1 ± 1.3 ; for the LIS patients, 8.0 (left), 13.0 (right) and 3.7 (control), corresponding to a mean EMG score of 4.7 ± 1.2 . Figure 2 illustrates the boxplot of the different groups.

Robustness and diagnosis evolution

Four of the 40 patients were assessed twice. The first patient (see LIS1 in Table 2) was evaluated twice the same day (morning/afternoon) and showed a response to command on both sessions. The three other patients (see VS/UWS8, VS/UWS9 and MCS6+ in Table 2) were evaluated respectively 14, 16 and 11 months after the first evaluation. The patient MCS+6 was MCS+ during the two evaluations and was correctly detected with the EMG at each evaluation. The patient VS/UWS8 evolved in a MCS+ state (see MCS+5 in Table 2). His EMG score increased from 1.4 to 2.3 with the level of consciousness, and a response to command was detected with the EMG only on his second evaluation while CRS-R evaluation was not able to detect a response to command the day of the assessment. The patient VS/UWS8 evolved in a MCS- state (see MCS-6 in Table 2). The EMG score was below threshold on both evaluations.

DISCUSSION

The present study confirms the interest of EMG for the detection of responses to command in severely brain-injured patients. The proposed methodology allowed to detect a response to command in all MCS+ (n=14; false negative rate: 0%) included in this study, while the behavioral evaluation performed on the day of the EMG assessment only allowed to detect six out of the 14 MCS+ (false negative rate: 57%). All EMCS (n=3) and LIS (n=2) patients also presented a response to command with the EMG.

Previous EMG studies were either tested on a limited number of MCS patients (n=2, [12]) or illustrated a high rate of false negative (3 detection of response to command out of 20 MCS+ patients; 85% [13]). False negatives have also been observed in several neuroimaging (range: 50-67%) [21, 22] and electrophysiology studies (range: 22-100%) [23, 24, 25, 26, 27], using imagery or top-down modulation of attention (for a review, see [10, 28]). On the contrary, our para-

digim is less cognitively demanding and easier to perform. Indeed, the subject is instructed to do a movement, not to imagine a movement [21, 22, 24, 29] or pay attention to a sound [23, 25, 26, 27]. Additionally, in comparison to previous EMG studies [12, 13], the increased number of trials and the evaluation of the response to the command on each side (left and right) gives more power to detect reproducible willful motor response and to exclude any random motor activity in this population suffering of severe motor impairments and vigilance fluctuations [30, 31].

No patients with VS/UWS (n=15) but two patients with MCS- (n=8) presented a response to command with the EMG. While volitional brain activity has previously been found in patients considered as being in UWS/VS or MCS- [21, 22, 25, 28, 32, 33], we do not pretend that the detection of response to command with our EMG paradigm in behaviorally non-responsive patients reflects a higher level of consciousness. They may be false positive. The EMG score threshold determination was based on leave-one-out cross-validation on the patients with a more stable diagnosis/level of consciousness (>1 year post-injury). A receiver operating characteristics curve analysis lead to the determination of the same threshold (area under the curve: 1). Using the whole dataset leads to a slightly higher threshold of 1.6 (area under the curve: .96). Multiple patient testing on an extended cohort would better assert the reliability of the threshold and results.

Evaluating the presence of a response to command on a single trial basis allows to test the performance and signal fluctuation across time, particularly relevant in this population, presenting non-stationarities in brain response (e.g., fluctuation of awareness and consciousness) and signal (e.g., artifact, noise). However, at a single-trial level, the proposed approach detected responses to the control instruction (“It is a sunny day”) even in healthy subjects. These may be due to patients’ spasticity and to the determination of the individual threshold. A better model of EMG at rest could improve the single trial detection and enable the translation to EMG-based real-time communication.

The presented EMG paradigm lasts 40 minutes (which is around the time of a CRS-R evaluation), needs only a few EMG electrodes, an amplifier and a computer to present the stimuli, to record and to analyze the signal. The paradigm is done at the patient’s bedside and can be repeated multiple time. Moreover, the paradigm is independent of the examiner’s experience or subjectivity [7]. It is important to note that the results presented in this paper were obtained using a single session and may probably benefit of repetitive evaluation within the week, as it is the case with the CRS-R. In the future, the integration of EMG and electroencephalography information may potentially increase the detection of response to command in the most complex cases. Combining the portability of the EMG system, the short duration of the assessment and the computer-based automatic presentation of instruction will certainly allow effortless and low time-

consuming diagnosis and follow up in a clinical setting, and the potential use of the presented system as a communication tool in severely brain-injured population should be investigated in a near future.

REFERENCES

- [1] Medical Aspects of the Persistent Vegetative State. *N Engl J Med* 1994;330:1499-508 doi: 10.1056/NEJM199406023302206 [published Online First: 2 June 1994].
- [2] Laureys S, Celesia G, Cohadon F, et al. Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome. *BMC Med* 2010;8:68 doi: 10.1186/1741-7015-8-68 [published Online First: 1 November 2010].
- [3] von Wild K, Laureys S, Gerstenbrand F, et al. The vegetative state - a syndrome in search of a name. *J Med Life* 2012;5:3-15.
- [4] Giacino JT, Ashwal S, Childs N, et al. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology* 2002;58:349-53 doi: 10.1212/WNL.58.3.349 [published Online First: 12 February 2002].
- [5] Laureys S, Perrin F, Schnakers C, et al. Residual cognitive function in comatose, vegetative and minimally conscious states. *Curr Opin Neurol* 2005;18:726-33.
- [6] Laureys S, and N.D. Schiff, Coma and consciousness: Paradigms (re)framed by neuroimaging. *NeuroImage* 2012;61:478-91. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.12.041 [published Online First: 27 December 2011].
- [7] Lovstad M, Frosli KF, Giacino JT, et al. Reliability and diagnostic characteristics of the JFK coma recovery scale-revised: exploring the influence of rater's level of experience. *J Head Trauma Rehabil* 2010;25:349-56 doi: 10.1097/HTR.0b013e3181cec841 [published Online First: September-October 2010].
- [8] Schnakers C, Vanhaudenhuyse A, Giacino J, et al. Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. *BMC Neurol* 2009;9:35 doi: 10.1186/1471-2377-9-35 [published Online First: 21 July 2009].
- [9] Giacino JT, Kalmar K, and Whyte J. The JFK Coma Recovery Scale-Revised: measurement characteristics and diagnostic utility. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85:2020-9 doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2004.02.033> [published Online First: December 2004].
- [10] Noirhomme Q, Brecheisen R, Lesenfants D, et al. "Look at my classifier's result": Disentangling unresponsive from (minimally) conscious patients. *Neuroimage* 2015; pii:S1053-8119(15)01119-2. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.12.006 [published Online First: December 2015].
- [11] Laureys S, Perrin F, Schnakers C, et al. Residual cognitive function in comatose, vegetative and minimally conscious states. *Curr Opin Neurol* 2005;18:726-33.
- [12] Bekinschtein TA, Coleman MR, Niklison J, et al. Can electromyography objectively detect voluntary movement in disorders of consciousness? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:826-8 doi: 10.1136/jnnp.2007.132738 [published Online First: August 2008].

- [13] Habbal D, Gosseries O, Noirhomme Q, et al. Volitional electromyographic responses in disorders of consciousness. *Brain Inj* 2014;28:1171-9 doi: 10.3109/02699052.2014.920519 [published Online First: 9 June 2014].
- [14] Bruno MA, Vanhaudenhuyse A, Thibaut A, et al. From unresponsive wakefulness to minimally conscious plus and functional locked-in syndromes: recent advances in our understanding of disorders of consciousness. *J Neurol* 2011;258:1373-84 doi: 10.1007/s00415-011-6114-x [published Online First: 16 June 2011].
- [15] Bruno MA, Majerus S, Boly M, et al. Functional neuroanatomy underlying the clinical sub-categorization of minimally conscious state patients. *J Neurol* 2012;259:1087-98. doi: 10.1007/s00415-011-6303-7 [published Online First: 12 November 2011].
- [16] Giacino JT, Edlow B, Chatelle C, et al. The Minimally Conscious State: Clinical Features, Pathophysiology and Therapeutic Implications (In Press). In: *The Neurology of Consciousness 2nd Edition*. Eds Steven Laureys, Giulio Tononi, Olivia Gosseries.
- [17] Laureys S, Pellas F, van Eeckhout P, et al. The locked-in syndrome: what is it like to be conscious but paralyzed and voiceless? *Prog Brain Res* 2005. 150: p. 495-511.
- [18] Hugger S, Schindler HJ, Kordass B, et al. Clinical relevance of surface EMG of the masticatory muscles. (Part 1): Resting activity, maximal and submaximal voluntary contraction, symmetry of EMG activity. *Int J Comput Dent* 2012;15:297-314.
- [19] Nöjd N, Hannula M, Narra N, et al. Electrode position optimization for facial EMG measurements for human-computer interface. *Methods Inf Med* 2008;47:192-7 doi: 10.3414/ME9109 [published Online First: February 2008].
- [20] Schalk G, McFarland DJ, Hinterberger T, et al. BCI2000: a general-purpose brain-computer interface (BCI) system. *IEEE Trans Biomed Eng* 2004;51:1034-43.
- [21] Monti MM, Vanhaudenhuyse A, Coleman MR, et al. Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness. *N Engl J Med* 2010;362:579-89 doi: 10.1056/NEJMoa0905370 [published Online First: 3 February 2010].
- [22] Stender J, Gosseries O, Bruno MA, et al. Diagnostic precision of PET imaging and functional MRI in disorders of consciousness: a clinical validation study. *Lancet* 2014;384:514-22 doi: 10.1016/S0140-6736(14)60042-8 [published Online First: 15 April 2014].
- [23] Goldfine AM, Victor JD, Conte MM, et al. Determination of awareness in patients with severe brain injury using EEG power spectral analysis. *Clin Neurophysiol* 2011;122: 2157-68 doi: 10.1016/j.clinph.2011.03.022 [published Online First: 21 April 2011].
- [24] Cruse D, Chennu S, Chatelle C, et al. Relationship between etiology and covert cognition in the minimally conscious state. *Neurology* 2012;78: 816-22 doi: 10.1212/WNL.0b013e318249f764 [published Online First: 29 February 2012].

- [25] King JR, Faugeras F, Gramfort A, et al. Single-trial decoding of auditory novelty responses facilitates the detection of residual consciousness. *Neuroimage* 2013;83:726-38 doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.07.013 [published Online First: 13 July 2013].
- [26] Lulé D, Noirhomme Q, Kleih SC, et al. Probing command following in patients with disorders of consciousness using a brain–computer interface. *Clin Neurophysiol* 2013;124:101-6 doi: 10.1016/j.clinph.2012.04.030 [published Online First: 21 August 2012].
- [27] Pokorny C, Klobassa DS, Pichler G, et al. The auditory P300-based single-switch brain–computer interface: paradigm transition from healthy subjects to minimally conscious patients. *Artif Intell Med* 2013; 59: 81-90 doi: 10.1016/j.artmed.2013.07.003 [published Online First: 13 September 2013].
- [28] Chatelle C, Lesenfans D, Guller Y, et al. Brain-Computer Interface for Assessing Consciousness in Severely Brain-Injured Patients. In: Rossetti AO and Laureys S, eds. *Clinical Neurophysiology in Disorders of Consciousness*. Springer-Verlag Wien 2015:133-48.
- [29] Cruse D, Chennu S, Chatelle C, et al. Bedside detection of awareness in the vegetative state: a cohort study. *Lancet* 2011;378:2088-94 doi: 10.1016/S0140-6736(11)61224-5 [published Online First: 9 November 2011].
- [30] Thibaut A, Chatelle C, Ziegler E, et al. Spasticity after stroke: Physiology, assessment and treatment. *Brain Inj* 2013;27:1093-105 doi: 10.3109/02699052.2013.804202 [published Online First: 25 July 2013].
- [31] Nakase-Richardson R, Yablon SA, Sherer M, et al. Emergence from minimally conscious state: insights from evaluation of post-traumatic confusion. *Neurology* 2009;73:1120-6 doi: 10.1212/WNL.0b013e3181bacf34 [published Online First: 6 October 2009].
- [32] Schnakers C, Perrin F, Schabus M, et al. Detecting consciousness in a total locked-in syndrome: an active event-related paradigm. *Neurocase* 2009;15:271-7 doi: 10.1080/13554790902724904 [published Online First: 25 February 2009].
- [33] Chennu S, Finoia P, Kamau E, et al. Dissociable endogenous and exogenous attention in disorders of consciousness. *Neuroimage Clin* 2013;3:450-61 doi: 10.1016/j.nicl.2013.10.008 [published Online First: 16 October 2013].

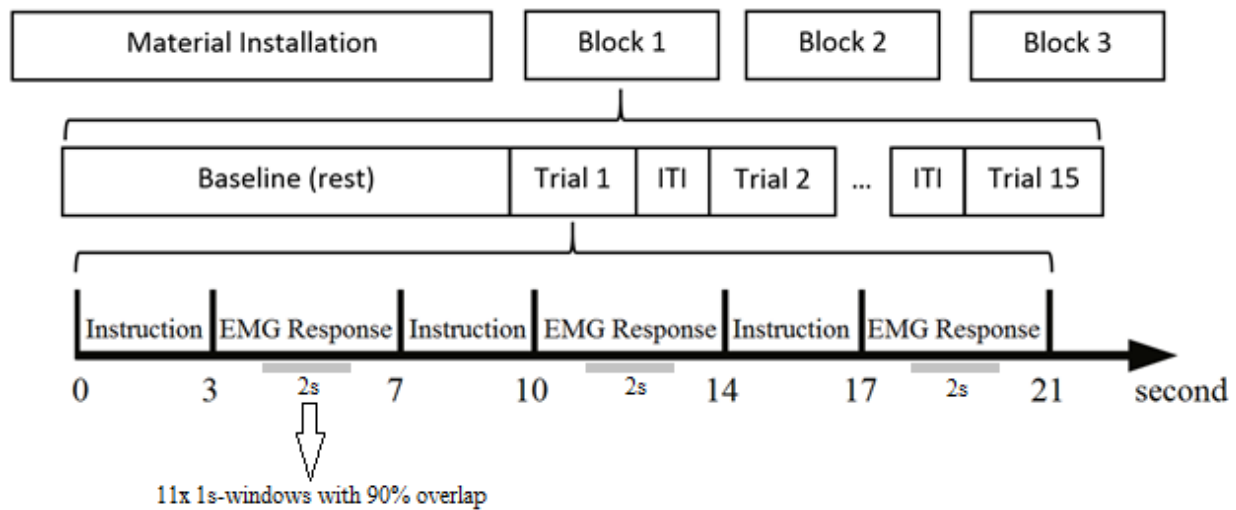


Figure 1 – The experimental paradigm. The session was composed of three blocks, and each block consisted of three minutes recording at rest (baseline) followed by fifteen trials. Each trial began with the auditory presentation of the task instructions. Then, the EMG response to the command/control was collected. The instruction was repeated three times within a trial. Rest EMG activity was recorded during the 10s-Inter-Trial Interval (ITI).

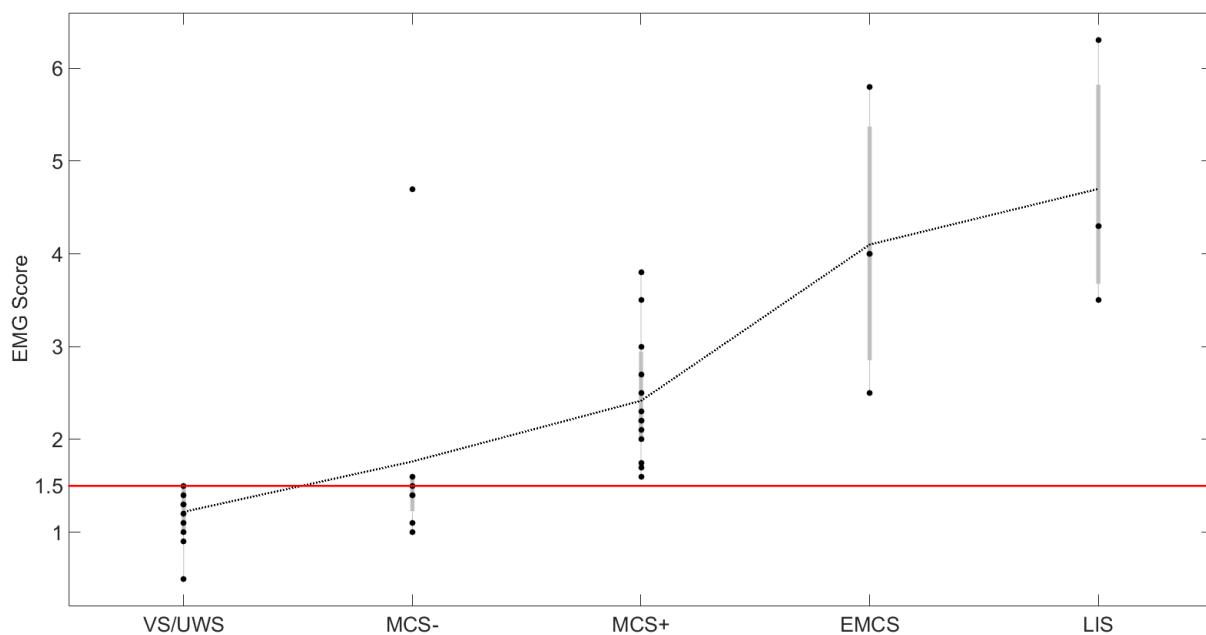


Figure 2 – Boxplot of the different patient groups. Each dot represents a patient from the respective group. The dashed black line represents the mean EMG score. The horizontal line illustrates the threshold. Note the linear increase of EMG score with an increased level of consciousness and the presence of a response to command in all MCS+, EMCS and LIS, as well as in 2 of 8 MCS-.

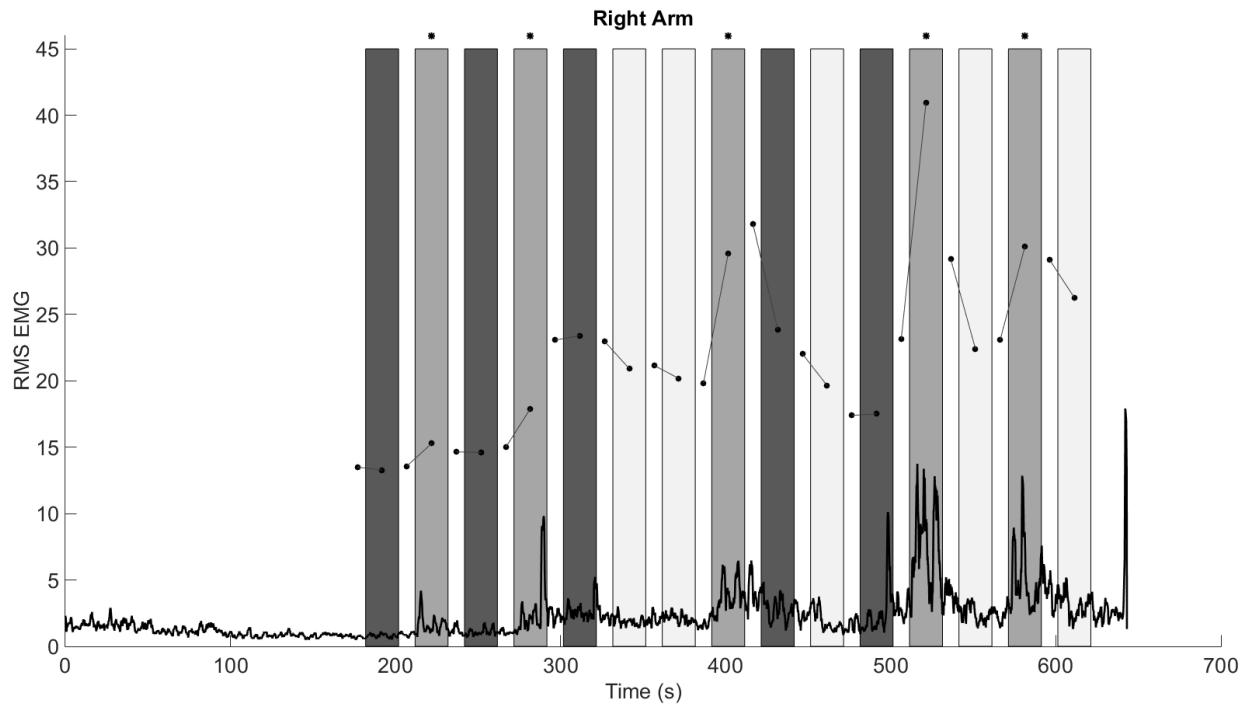


Figure 3 – Evolution of RMS EMG signal at right hand within a block for the patient EMCS1. Light grey represent the control trials, medium and dark grey represent respectively right and left target commands. Linked dots represents relative modulation of EMG activity between Inter-Trial-Interval and consecutive trial. An asterisk above a trial illustrated a positive activation at the corresponding location, i.e. the difference between the EMG activity during the trial and the previous Inter-Trial-Interval is significantly higher (threshold set at $p=0.01$) than baseline fluctuations. Note the positive activation of all the five right target trials and none of the control trial.

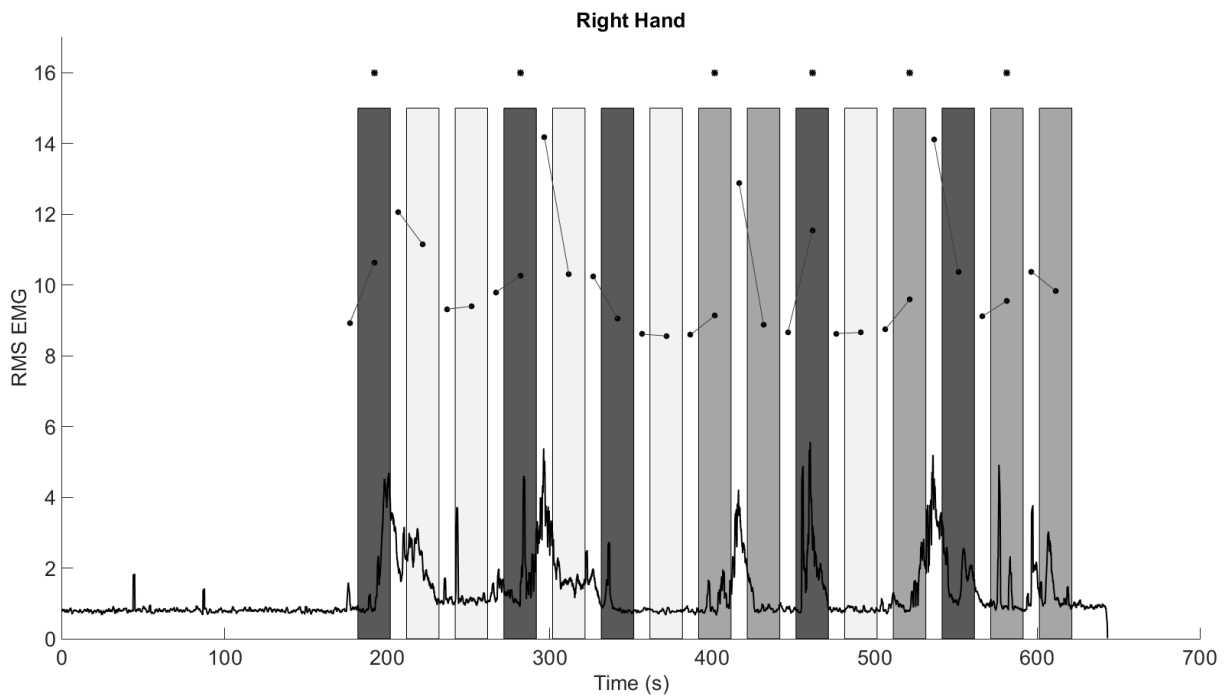


Figure 4 – Evolution of RMS EMG signal at right hand within a block for the patient MCS- 8. Light grey represents the control trials, medium and dark grey represent respectively right and left target commands. Linked dots represents relative modulation of EMG activity between inter-stimuli interval and trials. An asterisk above a trial illustrated a positive activation at the corresponding location, i.e. the difference between the EMG activity during the trial and the previous Inter-Stimuli Interval is significantly higher (threshold set at $p=0.01$) than baseline fluctuations. Note the positive activation of six target trials (3 “right” and 3 “left”) and none of the control trial.

Table 1. Demographic and task-related data of the healthy volunteers' sample. *EMG Assessment* columns illustrate the number of positive activation during “Move your left hand” (column *Left*), “Move your right hand” (column *Right*), and “It is a sunny day” (column *Placebo*) commands. Column *Score* indicates the EMG score. Finally, last four columns indicates correct positive detection of response to command with the system (TP), correct absence of response to command observed with the system (TN), and wrong system detection (FP) or absence of response (FN).

	Sex	Age	EMG Assessment							
			Left	Right	Control	Score	TP	TN	FP	FN
HV1	M	27	15	15	1	15.0	X			
HV2	F	36	15	15	0	30.0	X			
HV3	F	31	15	15	2	10.0	X			
HV4	M	29	15	13	2	9.3	X			
HV5	M	26	15	13	1	14.0	X			
HV6	M	36	15	15	5	5.0	X			
HV7	F	14	15	15	1	15.0	X			
HV8	M	56	15	14	4	5.8	X			
HV9	M	33	15	14	1	14.5	X			
HV10	F	23	15	15	4	6.0	X			
HV11	M	39	15	15	2	10.0	X			
HV12	M	72	15	15	6	4.3	X			
HV13	F	29	15	15	0	30.0	X			
HV14	F	24	15	15	4	6.0	X			
HV15	F	26	15	15	0	30.0	X			
HV16	F	31	11	13	6	3.4	X			
HV17	M	29	15	15	2	10.0	X			
HV18	M	45	15	14	1	14.5	X			
HV19	F	37	15	15	1	15.0	X			
HV20	M	29	15	15	0	30.0	X			

Table 2. Demographic, clinical and task-related data of the patients' sample. *Behavioral Assessment Day of EMG* column indicates the CRS-R based diagnosis and the Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R) subscores for respectively Auditory, Visual, Motor, Verbal, Communication and Arousal functions. *EMG Assessment* columns illustrate the number of positive activation during “Move your left hand” (column *Left*), “Move your right hand” (column *Right*), and “It is a sunny day” (column *Placebo*) commands. Column *Score* indicates the EMG score. Finally, last four columns indicates correct positive detection of response to command with the system (TP), correct absence of response to command observed with the system (TN), and wrong system detection (FP) or absence of response (FN).

Final diagnosis	Sex	Age	Etiology	TSI (months)	Behavioral Assessment Day of EMG Assessment		EMG Assessment							
					Diagnosis	CRS-R scores	Left	Right	Placebo	Score	TP	TN	FP	FN
VS/UWS 1	M	7	Anoxia	64	VS	1-1-1-1-0-1	2	3	3	1.3		X		
VS/UWS 2	F	60	Infection	4	VS	2-0-2-1-0-2	6	3	5	1.5		X		
VS/UWS 3	F	66	Subarachnoid hemorrhage	7	VS	0-0-1-1-0-1	7	5	7	1.5		X		
VS/UWS 4	M	55	Trauma	19	VS	1-0-1-1-0-1	1	3	2	1.3		X		
VS/UWS 5	F	66	Hypoglycemia	11	VS	1-1-1-1-0-1	4	5	5	1.5		X		
VS/UWS 6	M	47	AVC	48	VS	1-0-1-1-0-1	1	2	1	1.5		X		
VS/UWS 7	M	27	Trauma	1	VS	1-1-1-0-1-1	5	4	8	1.0		X		
VS/UWS 8 ◊	M	57	Subarachnoid hemorrhage	9	VS	1-0-2-1-0-2	5	6	7	1.4		X		
VS/UWS 9 □	M	43	Anoxia	6	VS	1-1-2-2-0-2	2	6	5	1.3		X		
VS/UWS 10	M	42	Cardiac arrest	10	VS	1-0-2-0-0-2	1	1	1	1.0		X		
VS/UWS 11	M	32	Trauma	48	VS	0-0-1-1-0-1	2	6	6	1.1		X		
VS/UWS 12	M	41	Trauma	10	VS	1-0-2-1-0-2	6	6	8	1.3		X		
VS/UWS 13	M	41	Trauma	14	VS	0-1-1-1-0-2	2	4	4	1.2		X		
VS/UWS 14	M	28	Subarachnoid hemorrhage	3	VS	1-1-1-1-0-2	4	6	10	0.9		X		
VS/UWS 15	F	26	Trauma	7	VS	1-1-2-1-0-0	0	3	5	0.5		X		
MCS- 1	F	40	Trauma	42	MCS-	2-1-2-2-0-1	5	3	6	1.1		X		
MCS- 2	F	25	Trauma	11	MCS-	2-3-2-1-0-2	4	6	6	1.4		X		
MCS- 3	M	26	Trauma	145	MCS-	2-3-1-1-0-2	4	3	4	1.4		X		
MCS- 4	M	29	Trauma	6	VS	0-1-1-1-0-1	3	3	5	1.0		X		
MCS- 5	F	51	Trauma	7	VS	0-0-1-1-0-1	8	3	7	1.4		X		
MCS- 6 □	M	44	Anoxic	20	VS	1-1-1-2-0-2	7	2	5	1.5		X		
MCS- 7	F	33	Trauma	46	MCS-	0-0-1-2-0-1	3	8	6	1.6	X			
MCS- 8	F	20	Trauma	43	VS	1-0-1-1-0-1	7	7	2	4.7	X			

Table 2. Demographic, clinical and task-related data of the patients' sample. Behavioral Assessment Day of EMG column indicates the CRS-R based diagnosis and the Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R) subscores for respectively Auditory, Visual, Motor, Verbal, Communication and Arousal functions. EMG Assessment columns illustrate the number of positive activation during “Move your left hand” (column *Left*), “Move your right hand” (column *Right*), and “It is a sunny day” (column *Placebo*) commands. Column *Score* indicates the EMG score. Finally, last four columns indicates correct positive detection of response to command with the system (TP), correct absence of response to command observed with the system (TN), and wrong system detection (FP) or absence of response (FN).

Final diagnosis	Sex	Age	Etiology	TSI (months)	Behavioral Assessment Day of EMG		EMG Assessment							
					Diagnosis	CRS-R scores	Left	Right	Placebo	Score	TP	TN	FP	FN
MCS+ 1	M	28	Trauma	61	MCS+	3-4-5-2-0-2	2	6	3	2.0	X			
MCS+ 2	M	32	Trauma	35	VS	1-0-1-1-0-1	6	2	2	2.7	X			
MCS+ 3	F	70	Subarachnoid hemorrhage	10	MCS+	3-4-5-2-0-2	10	7	7	2.1	X			
MCS+ 4	M	55	Trauma	1	VS	1-0-2-1-0-1	7	10	7	2.1	X			
MCS+ 5 ◊	M	59	Subarachnoid hemorrhage	25	VS	1-0-1-1-0-2	3	4	2	2.3	X			
MCS+ 6	M	39	Subarachnoid hemorrhage	8	MCS+	4-1-2-2-1-1	2	11	5	2.2	X			
							3	7	3	2.5	X			
MCS+ 7	F	32	Trauma	154	MCS+	2-4-5-1-0-2	6	5	6	1.6	X			
MCS+ 8	M	29	Anoxia	13	MCS-	1-4-5-2-0-2	4	8	3	3.0	X			
MCS+ 9	M	38	Infection	88	MCS-	3-1-1-1-0-1	5	5	4	2.0	X			
MCS+ 10	F	70	Stroke	101	VS	1-1-1-1-0-1	4	3	1	3.5	X			
MCS+ 11	M	55	Cardiac arrest	68	MCS+	3-3-5-1-0-1	6	9	3	3.8	X			
MCS+ 12	M	25	Trauma	18	MCS+	3-3-2-1-0-1	6	6	6	1.7	X			
MCS+ 13	M	43	Cardiac arrest	107	VS	1-1-1-1-0-2	4	3	3	1.8	X			
MCS+ 14	M	36	Infection	144	MCS-	1-3-1-1-0-2	0	3	0	3.0	X			
EMCS 1	M	58	Subarachnoid hemorrhage	31	EMCS	4-5-6-1-2-3	11	12	3	5.8	X			
EMCS 2	M	25	Trauma	5	EMCS	4-5-5-3-2-3	10	10	7	2.5	X			
EMCS 3	M	38	Trauma	213	EMCS	4-5-5-1-2-2	12	12	5	4.0	X			
LIS 1	F	36	Stroke	37	LIS	NA	9	12	5	3.5	X			
							10	15	3	6.3	X			
LIS 2	M	52	Basilar artery thrombosis	5	LIS	NA	5	12	3	4.3	X			

An independent SSVEP-based brain–computer interface in locked-in syndrome

D Lesenfants¹, D Habbal¹, Z Lugo^{1,3}, M Lebeau¹, P Horki², E Amico¹, C Pokorny², F Gómez^{1,4}, A Soddu^{1,5}, G Müller-Putz², S Laureys^{1,6} and Q Noirhomme^{1,6}

¹ Coma Science Group, Cyclotron Research Centre and Neurology department, University of Liège, Liège, Belgium

² Laboratory of Brain-Computer Interfaces, Institute for Knowledge Discovery, Graz University of Technology, Graz, Austria

³ Department of Psychology I, Institute for Psychology, University of Würzburg, Würzburg, Germany

⁴ Combios Laboratory, Computer Science Department, Universidad Central, Bogotá, Colombia

⁵ Brain & Mind Institute, Physics & Astronomy Department, University of Western Ontario, London ON, Canada

E-mail: Damien.Lesenfants@doct.ulg.ac.be

Received 9 January 2014, revised 18 March 2014

Accepted for publication 21 March 2014

Published 19 May 2014

Abstract

Objective. Steady-state visually evoked potential (SSVEP)-based brain–computer interfaces (BCIs) allow healthy subjects to communicate. However, their dependence on gaze control prevents their use with severely disabled patients. Gaze-independent SSVEP-BCIs have been designed but have shown a drop in accuracy and have not been tested in brain-injured patients. In the present paper, we propose a novel independent SSVEP-BCI based on covert attention with an improved classification rate. We study the influence of feature extraction algorithms and the number of harmonics. Finally, we test online communication on healthy volunteers and patients with locked-in syndrome (LIS). *Approach.* Twenty-four healthy subjects and six LIS patients participated in this study. An independent covert two-class SSVEP paradigm was used with a newly developed portable light emitting diode-based ‘interlaced squares’ stimulation pattern. *Main results.* Mean offline and online accuracies on healthy subjects were respectively $85 \pm 2\%$ and $74 \pm 13\%$, with eight out of twelve subjects succeeding to communicate efficiently with $80 \pm 9\%$ accuracy. Two out of six LIS patients reached an offline accuracy above the chance level, illustrating a response to a command. One out of four LIS patients could communicate online. *Significance.* We have demonstrated the feasibility of online communication with a covert SSVEP paradigm that is truly independent of all neuromuscular functions. The potential clinical use of the presented BCI system as a diagnostic (i.e., detecting command-following) and communication tool for severely brain-injured patients will need to be further explored.

Keywords: SSVEP-BCI, locked-in Syndrome, gaze-independent, feature extraction, harmonic

1. Introduction

Brain–computer interfaces (BCIs) [1] translate measures of brain activity into messages or commands and provide a direct

connection between the human brain and a computer. The most favorable noninvasive brain imaging method employed in BCI is electroencephalography (EEG), in which electrical signals of high temporal resolution are recorded from the scalp. The existing EEG-based BCI designs rely on a variety of different EEG signal features, for example slow cortical

⁶ Both authors contributed equally.

potentials [2], mu rhythms [3], P300 potentials [4] and steady-state visually evoked potentials (SSVEPs) [5, 6]. In SSVEP-based BCIs, one or more stimuli oscillating at different constant frequencies are presented to the subject. When the subject focuses his attention on the stimulus, EEG activity is detected at the corresponding frequency over occipital areas [7]. The SSVEP-based BCI has many advantages over other EEG-based BCI systems, including (i) a high signal-to-noise ratio, (ii) a high information transfer rate [8], (iii) less susceptibility to eye movements and blink artifacts [9] as well as to electromyographic artifacts [10], and (iv) they require very little training since the SSVEP is an inherent response of the brain.

BCIs have been proposed as a diagnostic tool for the detection of consciousness and/or a communication tool for severely brain-injured patients, and especially patients with locked-in syndrome (LIS) [11, 12]. Following a brainstem lesion, these patients often remain comatose for some days or weeks, needing artificial respiration, and then gradually wake up but remain paralyzed and voiceless. In acute LIS, the difficulty to recognize unambiguous signs of consciousness, the extreme motor disabilities, the apparent similarity with the vegetative state/unresponsive wakefulness syndrome (i.e., eyes opening and motor immobility without signs of awareness) [13] and the fluctuations of arousal levels [14] often result in the diagnosis being delayed or even missed [15]. In the chronic stage, computer-based communication could improve a patient's quality of life and increase interaction with their environment.

Current BCIs relying on VEPs depend on gaze control [16, 17] and thus fall into the category of dependent BCIs [1]. Therefore, these BCIs are not applicable to those whose severe disabilities extend to impaired or nonexistent ocular motor control, such as LIS patients in which (i) eye movements may be inconsistent, very small and easily exhausted in the acute stage and (ii) deteriorated or nonexistent oculomotor control could be observed in the chronic stage. Independent SSVEP-BCIs based on covert attention have been proposed [18–20] but have shown a drop in robustness in healthy subjects and have never been tested on patients.

The SSVEPs have the same fundamental frequency (first harmonic) as the stimulating frequency, but usually they also include higher [21] and/or sub-harmonic frequencies [22]. Previous SSVEP-based BCIs were implemented on the basis of the first [7] or on the first and second harmonic detection [5, 6, 23]. Recent research studied the impact of harmonic frequency components in the classification accuracy and showed that the use of higher harmonics positively influence classification in overt SSVEP [16]. The influence of harmonics in covert SSVEP has never been studied.

The aim of the present work was to develop a novel covert SSVEP-BCI with an improved classification rate enabling functional communication. To achieve this goal, we have: (i) proposed a new portable covert stimulation pattern enabling a better discrimination between two stimuli, (ii) tested different feature extraction algorithms, (iii) studied the influence of the number of harmonics (which has never been tested in covert SSVEP), and (iv) developed and tested on 12 healthy subjects

an online covert SSVEP-BCI which allows synchronous communication without ocular motor control. The potential use of the system as an offline diagnostic tool and/or online communication system for the disabled was then assessed in six patients with LIS.

2. Materials and methods

2.1. Subjects

Twelve healthy subjects (five men; age range 22–43 years; mean \pm SD: 28.2 ± 5.7), hereinafter called group A, participated in the offline study. Analysis on group A was used to determine the best feature extraction algorithm and to study the influence of parameters (i.e. the automatic channel selection algorithm (ACSA), the number of harmonics and the classifiers). Then, the parameters defined from group A were applied online to a second group, hereinafter called group B, composed of 12 different healthy subjects (two men; age range 21–30 years; 24.1 ± 3.0) and six LIS patients (four men; age range 23–74 years; 49.0 ± 19.7 ; see table 3). None had prior experience with BCI. The study was approved by the ethical committee of the University Hospital of Liège and all participants or their legal representatives provided informed consent.

2.2. Data collection

EEG signals were recorded from 12 Ag/AgCl ring electrodes at locations P_3 , P_1 , P_2 , P_4 , PO_7 , PO_3 , PO_z , PO_4 , PO_8 , O_1 , O_z and O_2 , referenced to P_z , based on the international 10–20 electrode system. A ground electrode was placed behind the right mastoid. All impedances were kept below 5 k Ω . Eye movements were monitored with four electrodes: two on the left and right temples; the remaining two over and under the supra-orbital ridge respectively. The electroencephalograms were recorded using a BrainVision V-Amp amplifier with a band pass filter set between 0.01 and 100 Hz and a sampling frequency of 250 Hz.

2.3. Paradigms

2.3.1. Group A. The visual stimulation was delivered via a custom made stimulation unit, which can be decomposed into a control unit and a stimulation panel, based on the paradigm introduced in [24]. The panel, placed at 30 cm from subject's head, is a 7×7 cm² 'interlaced square' made of red and yellow 1×1 cm² light emitting diode (LED)-squares with a white fixation cross in the middle (see figure 1). The interlaced square pattern showed a 10% improvement in accuracy in comparison with a 'line' pattern [19]. The control unit is an electronic embedded system used for precise control of red and yellow flickering frequencies, which can be varied independently between 1 and 99 Hz by a programmable integrated circuit microcontroller. During the experiments, the yellow and red squares were programmed to flicker at 10 Hz and 14 Hz respectively (duty cycle = 0.5). This stimulation system has the advantages of being small, portable and easy to use at the patient's bedside. Each subject underwent a total

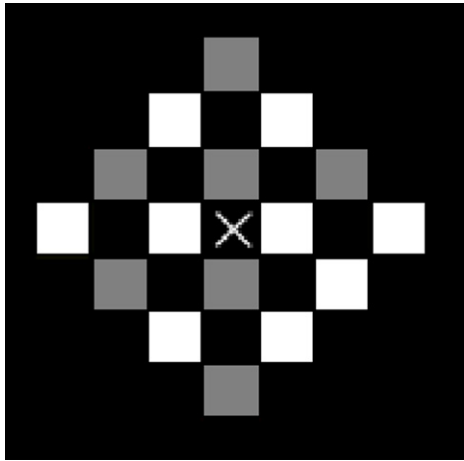


Figure 1. Electronic visual stimulation unit. The yellow squares (represented by white squares here) flicker at the frequency of 10 Hz. The red squares (represented by gray squares here) flash at 14 Hz.

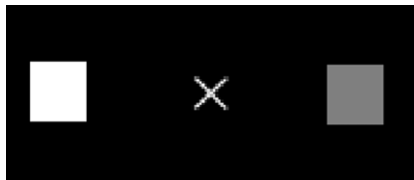


Figure 2. Overt block pattern. The yellow square (represented by the white square) flashes at 10 Hz. The red square (represented by the gray square) flashes at 14 Hz.

of six runs, each lasting about 5 min. Each run contained ten 7 s trials [24], separated by 23 s periods (7 s of rest and 16 s of auditory instructions delivered via headphones). During a run, the interlaced squares pattern was continuously flashing and an equal number of both stimuli was presented in a random order. The subject was instructed to fix his/her gaze on the white cross in the middle and to focus attention on one of the flashing colors. The inter-run rest periods were left at the discretion of the subject and lasted between 2 to 10 min.

2.3.2. Group B. Previous to the training session, three healthy subjects and four LIS patients from group B performed an overt session. The subjects were seated about 30 cm from a block pattern (see figure 2), containing a yellow and a red stimulus flashing at $f_1 = 10$ Hz and $f_2 = 14$ Hz (duty cycle = 0.5) respectively. This pattern was composed of two 2×2 cm² blocks made of 1×1 cm² LED squares separated by 12 cm with a white fixation cross in between. Then, the subjects had a training session identical to group A. After a short break to train the classifier, they performed an online communication session. Thirty-three yes/no questions were asked synchronously to the subject (e.g. ‘is your name Paul?’, ‘are you 25 years old?’). Answers needed to be unambiguous and were known *a priori*. The subjects had to focus their attention over 7 s on the yellow flashes to answer ‘yes’ or on the red for ‘no’. The stimulation panel was activated during the question/response time only to avoid tiredness.

2.4. Data analysis

EEG signals were preprocessed with a Butterworth fourth-order low-pass filter with a cutoff frequency of 60 Hz and a Butterworth fourth-order high-pass filter with a cutoff frequency of 5 Hz. An IIR notch filter ($f_c = 50$ Hz, $Q = 35$) was also applied to the data. Epochs of 7 s were used as a unique window.

For group A, feature features were extracted from each epoch with four state-of-the-art feature extraction algorithms proposed in the literature: (1) discrete-time Fourier transform (DFT), (2) multitapers spectral analysis (PMTM) [25, 26], (3) canonical correlation analysis (CCA) [8] and (4) lock-in analyzer system (LAS) [16, 17, 27]. The first, second and third harmonics of each stimulation frequency were extracted. Several feature sets were tested with one, two or all harmonics. An ACSA based on distinction sensitive learning vector quantization (DSLQV) [28] selected an optimal channel set specific to each subject. Inside the classification process, this algorithm first computed the relevance of the monopolar input channels for all points in time during the course of a trial. If the mean classification accuracy inside the DSLQV system was greater than random [29], the time series of relevance values were scaled and combined into one single relevance value for each channel. If this mean accuracy was at chance level, a subset of channels could not be extracted from the complete set of channels. Finally, channels with the highest relevance were automatically selected and features associated to these channel subsets were extracted for classification. Classification performances were computed with a linear discriminant analysis (LDA) or a linear support vector machine (SVM, linear kernel), and assessed with a 10×10 fold cross validation. A SVM classifier was used to study the influence of the number of harmonics. Note that increasing the number of features to process with a constant number of training trials prevented the use of LDA with three harmonics. The significance of the change in classification accuracy with the different approaches was assessed with a paired permutation test (results were considered significant at $p < 0.05$) [30].

Optimal parameters defined offline in group A were applied online in group B. For group B, the classifier was trained on features extracted with PMTM on the first harmonic at channels selected by ACSA. A real-time auditory feedback ‘the response to your question is YES/NO’ was presented to the subject after each question.

Mean power spectra from O_2 during the 10 Hz 7 s trials were extracted offline with multitaper spectral analysis to illustrate typical SSVEP responses for healthy subjects and LIS patients during overt and covert conditions (see figure 3). All analyses were done with custom-made codes using Matlab and Graz DSLQV toolbox (Laboratory of Brain–Computer Interfaces, Institute for Knowledge Discovery, Graz University of Technology, Austria). BCI2000 software package [31] and Fieldtrip Toolbox [32] were used for data acquisition and presentation of the auditory instructions.

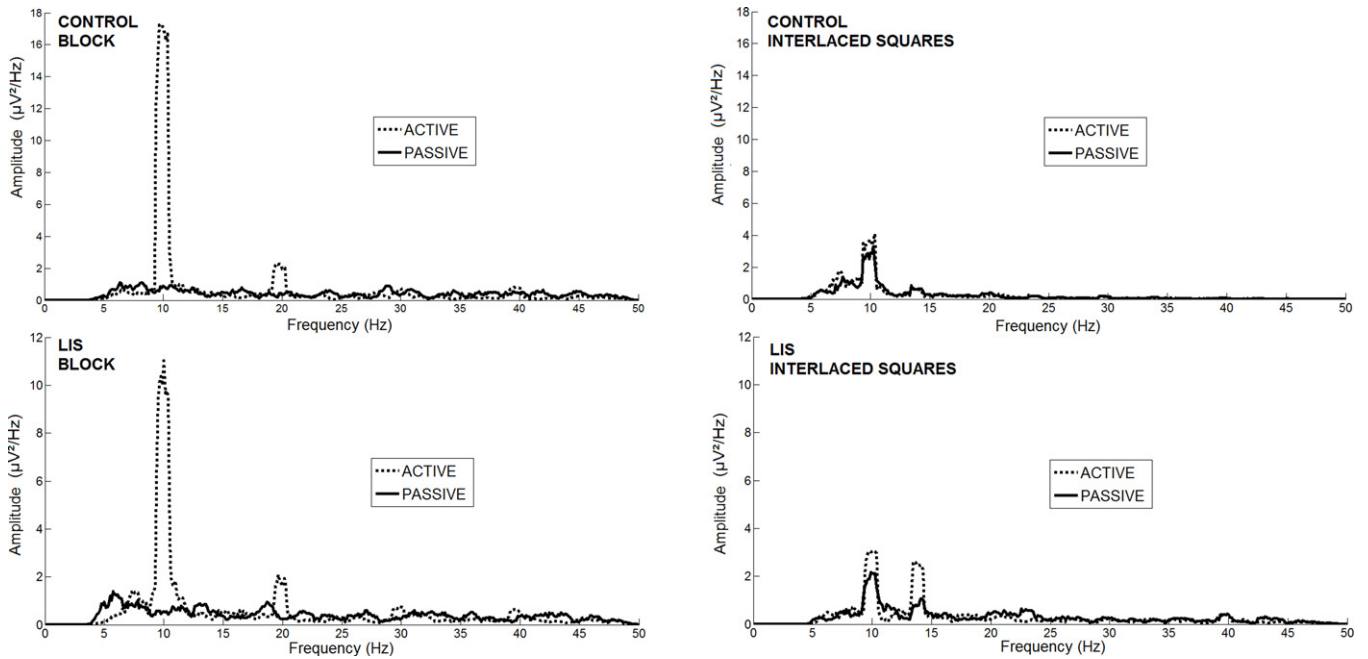


Figure 3. Mean power spectra, estimated with multitaper spectral analysis, recorded in a healthy subject (upper) and a patient with locked-in syndrome (lower) from electrode O_2 during an ‘overt’ run using a block pattern (left) and a ‘covert’ run using an ‘interlaced squares’ pattern (right). Power spectrum obtained when the subject passively looked at the pattern (full line) and when the subject actively focussed attention on the target stimulus (dotted line). Note the attentional modulation in the control subject and the LIS patient in the two conditions (block and interlaced squares).

3. Results

Assessment of the electrooculogram did not show any eye movement during the covert trials for both groups. A binomial test [33] evaluated the chance level at 63% ($\alpha = 0.05$, 60 trials). An online correct response rate (CRR) of 70% was considered the lowest rate of performance necessary to achieve efficient communication in a BCI with binary choice [37].

3.1. Overt versus covert conditions

Figure 3 (upper) shows typical overt and covert power spectra for a healthy subject. When a subject overtly focused on a stimulus, the power at the stimulation frequency and its second harmonic were clearly increased (see figure 3, left). In the ‘covert’ condition (see figure 3, right), the power at the target’s harmonic was smaller and could not be differentiated from surrounding frequencies. A peak at the non-target frequency could be observed with an amplitude close to the target amplitude. The same frequency behavior could be observed in patients with LIS (see figure 3, lower).

3.2. The influence of frequency feature extraction algorithm, automatic channel selection algorithm, number of harmonics and classifiers

The impact of the feature extraction algorithms was evaluated in ten out of 12 subjects from group A. Subjects SC11A and SC12A were rejected as all analyses showed classification accuracies at chance level (see tables 1 and 2). Significant differences were assessed with a two-tailed permutation test (1000 permutations).

First, we compared the results obtained by the feature extraction methods using all channels and a single harmonic. PMTM obtained the maximum accuracy of $77.0 \pm 3.4\%$ averaged among subjects, while LAS produced a not significantly different mean accuracy of $74.4 \pm 3.2\%$ (see tables 1 and 2). DFT and CCA gave significantly worse results than PMTM and LAS with respectively $69.4 \pm 3.4\%$ and $58.4 \pm 3.9\%$.

Second, we compared the results obtained by the feature extraction methods using the ACSA and a single harmonic. PMTM and LAS produced significantly greater accuracy than DFT and CCA, with an accuracy of $84.7 \pm 2.0\%$ and $83.1 \pm 2.3\%$ respectively. DFT obtained a $79.3 \pm 2.7\%$ accuracy. CCA reached $72.4 \pm 1.6\%$ but in only five out of the ten subjects (the electrodes subset could not be extracted in the five remaining healthy subjects). The performance with and without ACSA could therefore not be compared with CCA. Using the ACSA significantly increased the accuracy with PMTM, LAS and DFT. For a single harmonic, we obtained a significant mean accuracy increase of 7.8% for PMTM, 7.9% for LAS and 7.6% for DFT (see figure 4).

Studying the influence of the number of harmonics (N_{harm}), LDA showed a decrease of accuracy when tested on all electrodes, and a stable accuracy with ACSA (maximal deviation of 2.4%). LDA without ACSA could not compute the classification accuracy with three harmonics. With an SVM classifier, adding the second and the third harmonics resulted in no significant difference (two-tailed permutation test, 1000 permutations) and classification accuracies were similar to those previously described with LDA. Then, we analyzed the results obtained with the second and the third harmonics alone (i.e. without including preceding harmonics). Results showed

Table 1. Mean and standard deviation of classification accuracy (in percent) obtained with the Thomson multitaper method (PMTM) for different numbers of harmonics with (ACSA) and without (AC) the use of automatic channel selection algorithm.

Subject	Nharm = 1		Nharm = 2		Nharm = 3	
	AC	ACSA	AC	ACSA	AC	ACSA
SC1A	78.4 ± 3.4	85.7 ± 1.8	73.9 ± 4.7	94.3 ± 1.8	/	94.4 ± 2.2
SC2A	92.3 ± 2.4	94.8 ± 1.0	76.5 ± 4.9	91.3 ± 1.6	/	92.6 ± 1.1
SC3A	78.4 ± 3.4	84.4 ± 2.1	73.9 ± 4.7	84.9 ± 2.6	/	80.6 ± 3.0
SC4A	67.8 ± 3.5	76.0 ± 2.3	51.7 ± 4.7	76.7 ± 3.7	/	78.6 ± 3.2
SC5A	62.4 ± 3.9	78.9 ± 2.3	51.6 ± 4.8	77.4 ± 2.4	/	70.5 ± 3.2
SC6A	71.6 ± 3.8	85.8 ± 2.6	62.6 ± 5.0	81.9 ± 3.3	/	85.6 ± 2.9
SC7A	89.5 ± 2.4	94.5 ± 1.4	76.0 ± 3.9	92.8 ± 2.4	/	92.6 ± 1.9
SC8A	82.7 ± 3.3	89.2 ± 2.3	77.3 ± 4.3	94.4 ± 1.9	/	87.2 ± 1.7
SC9A	91.1 ± 2.3	94.6 ± 1.6	84.0 ± 4.3	91.7 ± 1.1	/	91.8 ± 1.3
SC10A	56.6 ± 4.4	63.5 ± 1.8	58.3 ± 4.7	67.5 ± 3.0	/	68.4 ± 2.4
SC11A	57.0 ± 3.8	/	43.1 ± 5.0	/	/	/
SC12A	44.5 ± 3.8	/	43.2 ± 5.8	/	/	/
Total	77.0 ± 3.4	84.7 ± 2.0	68.6 ± 4.6	85.3 ± 2.5	/	84.2 ± 2.4

Table 2. Mean and standard deviation of classification accuracy (in per cent) obtained with the lock-in analyzer system (LAS) for different numbers of harmonics with (ACSA) and without (AC) the use of automatic channel selection algorithm.

Subject	Nharm = 1		Nharm = 2		Nharm = 3	
	AC	ACSA	AC	ACSA	AC	ACSA
SC1A	76.7 ± 3.1	85.0 ± 1.9	73.2 ± 4.9	93.9 ± 1.8	/	94.7 ± 1.2
SC2A	86.5 ± 2.1	93.5 ± 0.8	74.8 ± 5.2	95.4 ± 0.9	/	95.0 ± 1.7
SC3A	76.7 ± 3.1	82.5 ± 2.7	73.2 ± 4.9	79.4 ± 2.7	/	74.6 ± 2.6
SC4A	61.0 ± 4.2	73.6 ± 3.5	58.3 ± 4.5	73.6 ± 2.2	/	77.6 ± 1.9
SC5A	69.7 ± 2.9	80.2 ± 2.4	54.2 ± 4.6	76.1 ± 2.8	/	72.8 ± 1.9
SC6A	61.4 ± 3.6	76.2 ± 2.0	60.8 ± 4.7	79.0 ± 2.2	/	77.7 ± 3.3
SC7A	85.2 ± 2.8	90.0 ± 2.2	76.5 ± 4.7	91.2 ± 2.4	/	94.0 ± 2.4
SC8A	83.0 ± 2.9	87.4 ± 2.2	75.9 ± 4.4	94.3 ± 2.2	/	91.5 ± 2.6
SC9A	90.5 ± 2.4	92.9 ± 1.7	75.9 ± 4.2	90.9 ± 2.1	/	91.5 ± 1.8
SC10A	53.7 ± 3.8	70.1 ± 2.4	61.7 ± 4.7	70.9 ± 3.0	/	71.4 ± 2.9
SC11A	57.8 ± 4.3	/	48.5 ± 5.1	/	/	/
SC12A	49.7 ± 4.3	/	54.0 ± 5.0	/	/	/
Total	74.4 ± 3.2	83.1 ± 2.8	68.4 ± 4.7	84.5 ± 2.3	/	84.1 ± 2.3

Table 3. Demographic and clinical data of patients with locked-in syndrome.

	Gender	Age	Etiology	Interval (years)	MRI	Communication code
LIS1	M	23	Traumatic brainstem lesion		Right cerebellar, right frontal and left lenticular lesions. Diffuse axonal injury in frontal and parietal lobes and the lenticular capsula. Global cerebral atrophy with quadriventriculaire hydrocephalus.	Yes (looks right) and no (eyes closure) communication.
LIS2	F	56	Brainstem stroke	15	Ponto-mesencephalic, middle cerebellar and occipital lesions.	Yes-no head movements communication (nystagmus).
LIS3	M	64	Brainstem stroke	12	Pontine/diffuse peri-ventricular lesions.	Yes-no head movements communication.
LIS4	F	30	Stroke	9	Cerebellar and brainstem lesions.	Yes (eyes closure) and no (looks up) communication (nystagmus).
LIS5	M	47	Brainstem stroke	3	Cerebellar and ponto-mesencephalic lesions.	Verbalization via tracheostomy.
LIS6	M	74	Brainstem stroke	3	Ponto-mesencephalic and occipital lesions.	Yes (head movement) and no (eyes closure) communication.

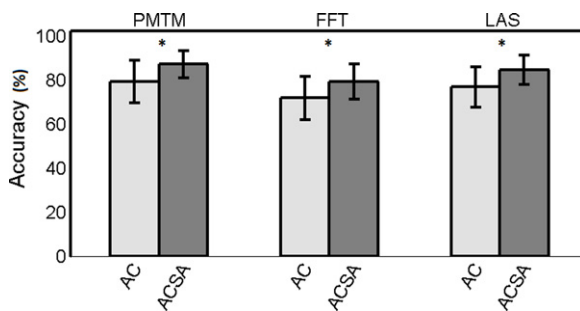


Figure 4. Recognition accuracies on 10 healthy subjects for different feature extraction algorithms and all channels (AC, white) or automatic channel selection algorithm (ACSA, gray).

a global decrease in accuracies when using the second (10% for H1 to H2) or third harmonic (5% for H2 to H3) alone, in comparison with the first harmonic, and this with and without ACSA.

3.3. Online communication

Optimal parameters defined offline in group A were applied online to group B. For real-time communication, a PMTM feature extraction algorithm was used to retrieve the amplitude of the first harmonic at channels selected on the training set by ACSA. The mean offline training accuracy on all subjects of group B was $77.7 \pm 2.4\%$. Results showed online accuracy greater than chance level for eight out of 12 healthy volunteers of group B (see figure 5). The mean online accuracy on all subjects of group B was $74.0 \pm 12.5\%$. Considering only the eight subjects with an online accuracy higher than 70%, the mean online accuracy was $80.3 \pm 8.6\%$. In particular, control SC5B could answer correctly 32 questions out of 33. The patients LIS5 and LIS6 preferred to stop the assessment after the training session due to fatigue. Offline accuracy of these patients were $70.5 \pm 3.9\%$ and $58.0 \pm 5.5\%$ respectively. Patient LIS3 answered successfully 70% of the questions. Patient LIS2 reached 64%. Two patients (LIS1 and LIS4) achieved accuracy below chance level with a score of 52% (see figure 5).

4. Discussion

Eight out of the twelve healthy subjects succeeded in reaching a communication accuracy higher than the 70% CRR required for an efficient communication. In particular, one healthy subject achieved 32 out of 33 correct responses. Mean online accuracy on healthy subjects able to communicate was $80.3 \pm 8.6\%$. Offline analysis showed that healthy subjects succeeded in reaching an average accuracy of 85% (with three subjects out of ten reaching more than 94%), which exceeds accuracies of previous covert SSVEP-based BCIs [18–20]. Moreover, the proposed ‘interlaced squares’ stimulation pattern is small, portable, easy to use and adapted for bedside use with patients, features which are not shared by other covert stimulation devices requiring a cathode ray tube screen. Four out of the twenty-nine subjects involved in previous [24] and present studies showed performance at chance level. This illustrates

that covert SSVEP-BCI systems may not be used by all subjects, as previously reported [34]. In group A, LAS and PMTM feature extraction algorithms obtained higher accuracies than classical Fourier transform, in accordance with previous observations [17]. CCA did not work when used in conjunction with ACSA. The achievement of this feature extraction algorithm depended on the input (all the channels together versus each channel separately), which could explain the decreased performance. We here suggest the use of an ACSA based on DSLVQ which leads to an 8% increase of accuracy.

While the use of higher harmonics has been shown to positively influence classification in overt SSVEP [16], adding the second and/or third harmonic did not improve the classification accuracy in our covert SSVEP paradigm. For healthy subjects and patients with LIS, the study of overt and covert power spectra illustrated the difference between the two conditions and the difficulties associated with covert SSVEP. We observed a decrease of the power at the target stimulation frequency, at the target’s harmonic (at the level of intrinsic activity) and the presence of a peak at the non-target frequency with an amplitude close to the target amplitude (see figure 3). Therefore, adding harmonics did not add extra information.

In patients with LIS, two out of six obtained accuracies above chance level in the training session and one out of four was able to functionally communicate online. This low success rate can be partly explained by the clinical conditions of these patients: two patients stopped the test due to fatigue ; two other patients had a persistent nystagmus preventing effective perception of the stimuli. Concerning the ergonomics of the system, the patients LIS1, LIS2, LIS3 and LIS5 expressed that the system was easy to use and did not report visual or attentional problems (patients LIS4 and LIS6 expressed that the training part was too long). Future studies are needed to further assess the clinical pertinence of a fully independent system based on covert SSVEP in the LIS population. Our system should also be tested in a broader population of patients, including total LIS patients. The learning effect on communication performances, mental workload and user satisfaction should also be part of future researches. The accuracies obtained in patients are lower than those presented by (1) Parini *et al* [35] on patients with Duchenne muscular dystrophy using a four-class overt SSVEP-BCI and (2) Combaz *et al* [36] using an overt SSVEP speller in patients with incomplete LIS. Kübler and Birbaumer tested a visual P300 speller with patients [37]. Two out of five LIS patients were able to communicate with the system. However, all these systems were gaze-dependent, hence excluding patients without gaze control. This represents an important limitation for patients in which (1) a loss of gaze control is often observed in the chronic setting [38] and (2) eye movements in the acute setting may be inconsistent, very small and easily exhausted [15]. P300-based BCI have been studied to enable motor-independence. Kübler *et al* tested an auditory P300-speller in three patients with LIS [39]. While nine of the fourteen healthy subjects achieved spelling accuracy above 70%, the patient’s performance was poor. An auditory four-choice P300-speller BCI was proposed by Lulé *et al* and was tested in two

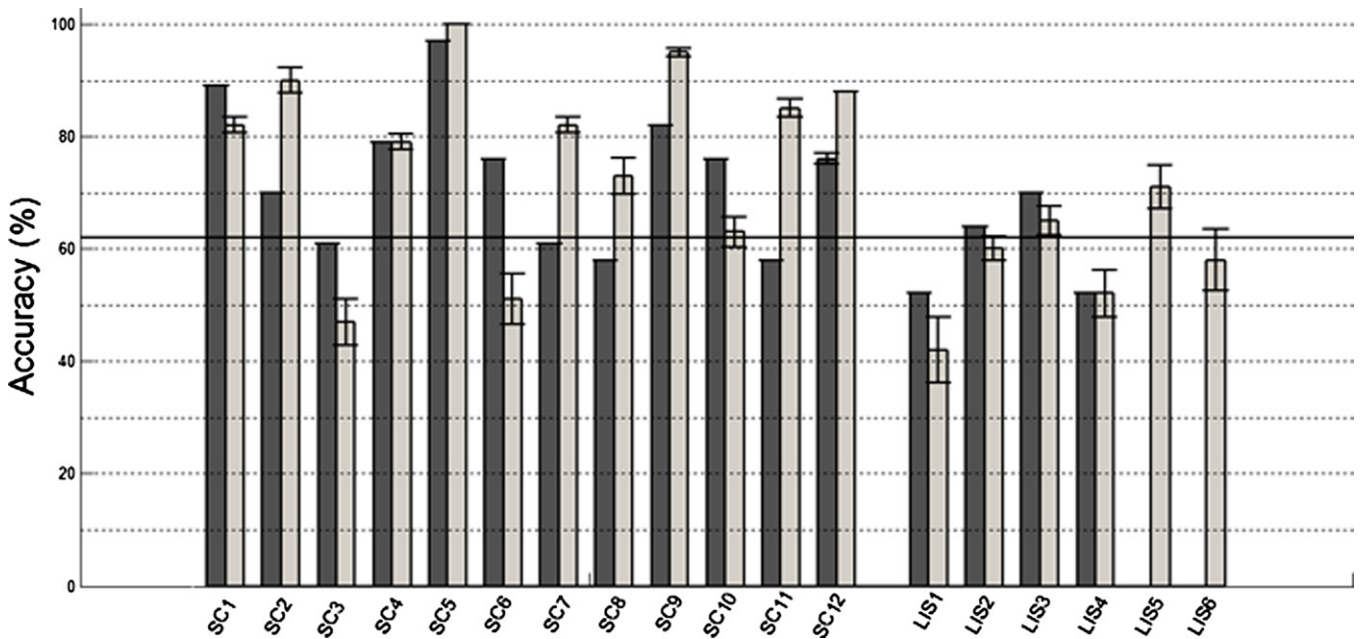


Figure 5. Recognition accuracy for healthy subjects (group B) and LIS patients. Dark gray represents online accuracy and light gray the training accuracy. The horizontal full line represents the chance level for the training set.

patients with LIS [40]. One of the two patients showed an offline accuracy higher than chance level but neither of them showed an online performance higher than 70%. Kübler and Birbaumer [37] also used slow cortical potential (SCP) and sensorimotor rhythms (SMR) as independent modalities. After a training period of a few months to years, three out of four classical LIS patients reached the 70% criterion level with SCP-BCI while none of the six complete LIS patients could communicate. Only one classical LIS and one complete LIS patient tried the SMR-BCI; the first reached a 77% accuracy and the second remained at chance level. Limitations of these BCIs are the long user training required and the long sustained attention times needed for answering the questions. With a few seconds of focussed attention (7 s in our system) and none or little user training required, SSVEP-BCI could be a more adapted solution for clinical use than SMR and SCP-BCIs.

It is important to stress that SSVEP-based BCIs could evoke seizures. To avoid this potential risk, we here monitored EEG signals during each assessment in real-time. An EEG expert was present during all sessions to detect abnormal paroxysmal electrical activity. We recorded no seizures in the present study. Using higher stimulation frequencies (i.e. 30–60 Hz) are less epileptogenic but reduce SSVEP amplitudes [41].

5. Conclusion

We here demonstrated the feasibility of online communication with a covert SSVEP paradigm that is truly independent of neuromuscular function and gaze control [1]. We could functionally communicate with eight out of twelve healthy subjects. One out of four LIS patients could answer questions with the SSVEP-BCI system. The short sustained attention time (7 s), the concise training period and the robustness

of our method could also make it a diagnostic tool for detecting command-following in severely brain-injured patients. Future studies should focus on improving patient accuracy and implementing an automated user-friendly online and asynchronous version of these novel BCI technologies.

Acknowledgments

The authors would like to thank all the patients for their collaboration. Steven Laureys is Research Director at the Fonds de la Recherche Scientifique (FRS). This work was supported by FEDER fund RADIOMED 930549, James McDonnell Foundation and French Speaking Community Concerted Research Action. The text reflects solely the views of its authors. The funders are not liable for any use that may be made of the information contained therein.

References

- [1] Wolpaw J R, Birbaumer N, McFarland D J, Pfurtscheller G and Vaughan T M 2002 Brain-computer interfaces for communication and control *Clin. Neurophysiol.* **113** 767–91
- [2] Birbaumer N, Kübler A, Ghanayim N, Hinterberger T, Perelmouter J, Kaiser J, Iversen I, Kotchoubey B, Neumann N and Flor H 2000 The thought translation device (ttD) for completely paralyzed patients *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng.* **8** 190–3
- [3] Wolpaw J R, McFarland D J, Neat G W and Forneris C A 1991 An EEG-based brain-computer interface for cursor control *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **78** 252–9
- [4] Farwell L A and Donchin E 1988 Talking off the top of your head: Toward a mental prosthesis utilizing event-related brain potentials *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **70** 510–23
- [5] Cheng M, Gao X, Gao S and Xu D 2002 Design and implementation of a brain-computer interface with high transfer rates *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **49** 1181–6

- [6] Lalor E, Kelly S P, Finucane C, Burke R, Reilly R B and McDarby G 2004 Brain-computer interface based on the steady-state VEP for immersive gaming control *Biomed. Tech.* **49** 63–64
- [7] Middendorf M, McMillan G, Calhoun G and Jones K S 2000 Brain-computer interfaces based on the steady-state visual-evoked response *IEEE Trans. Rehabil. Eng.* **8** 211–4
- [8] Bin G, Gao X, Yan Z, Hong B and Gao S 2009 An online multi-channel ssvep-based brain-computer interface using a canonical correlation analysis method *J. Neural Eng.* **6** 046002–8
- [9] Perlstein W M, Cole M A, Larson M, Kelly K, Seignourel P and Keil A 2003 Steady-state visual evoked potentials reveal frontally-mediated working memory activity in humans *Neurosci. Lett.* **342** 191–5
- [10] Gray M, Kemp A H, Silberstein R B and Nathan P J 2003 Cortical neurophysiology of anticipatory anxiety: an investigation utilizing steady state probe topography (sspt) *Neuroimage* **20** 975–86
- [11] American Congress of Rehabilitation Medicine 1995 Recommendations for use of uniform nomenclature pertinent to patients with severe alterations of consciousness *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **76** 205–9
- [12] Chatelle C, Chennu S, Noirhomme Q, Cruse D, Owen A and Laureys S 2012 Brain-computer interfacing in disorders of consciousness *Brain Inj.* **26** 1510–22
- [13] The Multi-Society Task Force on PVS 1994 Medical aspects of the persistent vegetative state *New Engl. J. Med.* **330** 1499–508
- [14] Majerus S, Gill-Thwaites H, Andrews K and Laureys S 2005 Behavioral evaluation of consciousness in severe brain damage *Prog. Brain Res.* **150** 397–413
- [15] Laureys S *et al* 2005 The locked-in syndrome: What is it like to be conscious but paralyzed and voiceless? *Prog. Brain Res.* **150** 495–511
- [16] Müller-Putz G R, Scherer R, Brauneis C and Pfurtscheller G 2005 Steady-state visual evoked potential (ssvep)-based communication : impact of harmonic frequency components *J. Neural Eng.* **2** 123–30
- [17] Müller-Putz G R, Eder E, Wriessnegger S C and Pfurtscheller G 2008 Comparison of dft and lock-in amplifier features and search for optimal electrode positions in ssvep-based bci *J. Neurosci. Methods* **168** 174–81
- [18] Kelly S P, Lalor E C, Reilly B and Foxe J J 2005 Visual spatial attention tracking using high-density ssvep data for independent brain-computer communication *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng.* **13** 172–8
- [19] Allison B Z, McFarland D J, Schalk G, Zheng S D, Jackson M M and Wolpaw J R 2008 Towards an independent brain-computer interface using steady state visual evoked potentials *Clin. Neurophysiol.* **119** 399–408
- [20] Zhang D, Maye A, Gao X, Hong B, Engel A K and Gao S 2010 An independent brain-computer interface using covert non-spatial visual selective attention *J. Neural Eng.* **7** 16010–21
- [21] Regan D 1989 *Human Brain Electrophysiology: Evoked Potentials and Evoked Magnetic Fields in Science and Medicine* (New York: Elsevier)
- [22] Herrmann C S 2001 Eeg responses to 1–100 hz flicker: resonance phenomena in visual cortex and their potential correlation to cognitive phenomena *Exp. Brain Res.* **137** 346–53
- [23] Gao X, Xu D, Cheng M and Gao S 2003 A bci-based environmental controller for the motiondisabled *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng.* **11** 137–40
- [24] Lesenfants D, Partoune N, Soddu A, Lehembre R, Müller-Putz G R, Laureys S and Noirhomme Q 2011 Design of a covert ssvep-based BCI *Proc. 5th Int. Brain-Computer Interface Conf. (Graz, Austria)* pp 216–219
- [25] Thomson D J 1982 Spectrum estimation and harmonic analysis *Proc. IEEE* **70** 1055–96
- [26] Hoogenboom N, Schoffelen J M, Oostenveld R, Parkes L M and Fries P 2006 Localizing human visual gamma-band activity in frequency, time and space *Neuroimage* **29** 764–73
- [27] Müller-Putz G R, Scherer R, Neuper C and Pfurtscheller G 2006 Steady-state somatosensory evoked potentials: Suitable brain signals for brain-computer interfaces? *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng.* **14** 30–7
- [28] Pregenzer M, Pfurtscheller G and Flotzinger D 1996 Automated feature selection with a distinction sensitive learning vector quantizer *Neurocomputing* **11** 19–29
- [29] Pregenzer M 1998 *Dslvq—Distinct Sensitive Learning Vector Quantization* (Aachen: Shaker Verlag)
- [30] Nichols T E and Holmes A P 2002 Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples *Hum. Brain Mapp.* **15** 1–25
- [31] Schalk G, McFarland D J, Hinterberger T, Birbaumer N and Wolpaw J R 2004 Bci2000: a general-purpose brain-computer interface (bci) system *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **51** 1034–43
- [32] Oostenveld R, Fries P, Maris E and Schoffelen J-M 2011 Fieldtrip: Open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data *Comput. Intell. Neurosci.* **2011** 156869
- [33] Müller-Putz G R, Scherer R, Brunner C, Leeb R and Pfurtscheller G 2008 Better than random? a closer look on bci results *Int. J. Bioelectromagnetism* **10** 52–55
- [34] Chen Y, Seth A K, Gally J A and Edelman G M 2003 The power of human brain magnetoencephalographic signals can be modulated up or down by changes in an attentive visual task *Proc. Natl Acad. Sci.* **6** 3501–6
- [35] Parini S, Maggi L, Turconi A C and Andreoni G 2009 A robust and self-paced BCI system based on a four class ssvep paradigm: algorithms and protocols for a high-transfer-rate direct brain communication *Comput. Intell. Neurosci.* **2009** 864564
- [36] Combaz A, Chatelle C, Robben A, Vanhoof G, Goeleven A, Thijs V, Van Hulle M and Laureys S 2009 A comparison of two spelling brain-computer interfaces based on visual p3 and ssvep in locked-in syndrome *Plos One* **8** e73691
- [37] Kuebler A and Birbaumer N 2008 Brain-computer interfaces and communication in paralysis: extinction of goal directed thinking in completely paralysed patients? *Clin. Neurophysiol.* **119** 2658–66
- [38] Alexandre M F, Challe G, Pradat-Dieh P and Le Hoang P 2012 Locked-in syndrome et vision : à propos de 13 cas *Rev. Neurologique* **168** A76
- [39] Kübler A, Furdea A, Halder S, Hammer E M, Nijboer F and Kotchoubey B 2009 A brain-computer interface controlled auditory event-related potential (p300) spelling system for locked-in patients *Ann. NY Acad. Sci.* **1157** 90–100
- [40] Lulé D *et al* 2013 Probing command following in patients with disorders of consciousness using a brain-computer interface *Clin. Neurophysiol.* **124** 101–6
- [41] Bakardjian H, Tanaka T and Cichockia A 2010 Optimization of ssvep brain responses with application to eight-command brain-computer interface *Neurosci. Lett.* **469** 34–8

Electrophysiology and Brain-Computer Interface for the diagnosis of post-comatose patients

D. Lesenfants^{1,3}, D. Habbal^{1,3}, C. Chatelle¹, E. Amico¹, G. Antonopoulos¹, A. Soddu^{1,2}, S. Laureys¹, Q. Noirhomme¹

¹ Coma Science Group, Cyclotron Research Centre and Neurology department, University of Liège, Liège, Belgium

² Brain & Mind Institute, Physics & Astronomy Department, University of Western Ontario, London ON, Canada

³ These authors contributed equally

E-mail: Damien.Lesenfants@doct.ulg.ac.be

Abstract.

Introduction - Adaptation of brain-computer interfaces (BCI) technology for patients with disorders of consciousness (DOC) remains challenging with low performance and highly controverted results. On the other hand, misdiagnosis rates among these patients have been relatively high, ranging between 37-43%.

Objectives - In the present study, we aimed at testing independent SSVEP-based BCI and EEG-based task-related modulation of vigilance for the detection of response to command in DOC patients.

Methods - Thirty patients with altered states of consciousness were included in the study: sixteen patients in the vegetative state (VS) and fourteen patients in the minimally conscious state (MCS). Six patients in the locked-in syndrome (LIS) and twenty healthy subjects were additionally included to control data. A covert 2-choice SSVEP paradigm was used with a 12 channels EEG-BCI.

Results - Healthy subjects and LIS patients illustrated 95% accuracy with vigilance system and, $79.8 \pm 2.2\%$ and $57.6 \pm 4.2\%$ respectively with SSVEP-BCI. Four out of five responder DOC patients (MCS+/EMCS) illustrated response to command with accuracy above 70%, the remaining one showing high fluctuation of arousal. These patients illustrated accuracy at chance level with SSVEP-BCI. None of the MCS- or VS illustrated response to command with one of the systems.

Conclusions & Significance - With low type I and II error rate, our EEG-based vigilance system could be an useful tool to detect objectively response to command in clinical routine. Futures researches are needed to improve SSVEP accuracy. The potential use of the presented systems as a diagnostic tool (i.e., detecting command following) and communication system for severely brain-injured patients will need to be further confirmed in more patients.

1. Introduction

Recent progress in reanimation have enhanced the survival rate after severe brain injury and led to a significant increase of brain-injured patients surviving their coma. Coma is defined by the absence of both arousal (i.e., absence of eye opening) and awareness (i.e., absence of voluntary or non-reflex movements) [1]. The patient remains in this state on average two to four weeks [2]. Recovery from coma may lead to a vegetative state/unresponsive wakefulness syndrome (VS/UWS), a minimally conscious state (MCS) or, more rarely, to a locked-in syndrome (LIS) [3]. VS/UWS is characterized by the return of arousal without recovery of awareness. The MCS is defined by the presence of inconsistent but reproducible goal-directed behaviors [4]. Recently, it was suggested to categorize this state in function of the complexity of behavioral responses observed : patient in a minimally conscious state minus (MCS-) shows low-level behavioral responses such as visual pursuit, localization of noxious and/or emotional response in relation to the environmental context ; on the other hand, the minimally conscious state plus (MCS +) present high-level behavioral responses such as the response to simple commands (response to command), intelligible verbalization and/or a non-functional communication [5, 3]. The emergence of minimally conscious state is defined by the recovery of functional communication and/or functional use of object [4]. In the locked-in syndrome (LIS) [6], the patient emerges from coma fully aware but unable to move or communicate, except by small eye movement.

The prognosis for survival and recovery from coma depends on factors like the age. Traumatic etiology is also linked to a better outcome [7]. Additionally, in the acute stage, MCS patients have a better chance of recovery than VS/UWS. Patients who are vegetative 1 year (3 months) following a traumatic (anoxic) injury have very few chances of recovery. This illustrated the importance of early detection of signs of consciousness in the MCS as regards to the prognosis, medical treatment (particularly, considering treatment of pain and anxiety), care and rehabilitation.

The clinical assessment of consciousness relies on disentangling automatic responses from nonreflex-oriented movements or command following, which indicates emergence from the vegetative state [8, 9], with behavioral scales. This can be very challenging in coma and related disorders. Indeed, behavioral assessment are mainly based on motor responses and language comprehension, which makes the diagnosis very difficult in this population (1) were motor responses may be very small, inconsistent and easily exhausted [10], (2) often suffering from aphasia [11] and fluctuation of vigilance [4]. Moreover, recovery of consciousness may precede motor recovery and attentional capacities may be limited. In addition, the reliability of the diagnosis has been shown to depend on examiner experience [12]. As a result, misdiagnosis rates among MCS and VS patients have been relatively high, ranging between 37-43% [8].

Paramedical tools may facilitate the detection of signs of consciousness. Neuroimaging constitutes an interesting approach as it allows direct recording of the brain activity without the intervention of behavioral responses. Evidence for awareness was given in patients diagnosed to be in vegetative state but they presented clear signs of awareness and volitional control of brain functions detected with fMRI [13, 14, 15] or EEG [16]. Despite the many advantages of fMRI, this technique is limited in terms of availability, affordability and ease of use in this population. On the other hand, EEG can potentially lead to the development of relatively cheap, available and compact systems that can be readily deployed at the patient bedside. EEG-based brain-computer interfaces (BCIs) [17] have been proposed in this context [18, 19]. This technique translates measures of brain activity into messages or commands, and provides a connection between the human brain and a computer. Schnakers et al. proposed to use an auditory P3 for EEG-driven detection of command following [16]. They instructed patients to count the number of times a name (subjects own name or unfamiliar name) was presented within an auditory sequence of random names. An auditory four-choices P300-speller BCI was proposed by Lulé et al. and tested on sixteen DOC patients [20]. Cruse et al. assessed bedside detection of awareness with a BCI based on motor imagery [21]. More recently, Pokorny et al. [22] developed and evaluated a single-switch auditory P300 BCI based on tone stream segregation. However, these studies illustrated the gap in performance observed in the transition from healthy subjects to DOC patients : accuracy on DOC are still low and the proposed systems could only detect small percentage of response to command ; those positive results are therefore highly controverted [23, 24].

In our previous study [25], we suggested the use of task-related variation of vigilance as a marker of consciousness in locked-in patients. Results on six LIS and ten VS/UWS patients showed the ability to distinguish people with unaltered states of consciousness (healthy subjects/LIS patients) and unconscious patients (UWS/VS patients). The aim of the present work was to propose EEG-based task related variation of vigilance and independent SSVEP-based BCI for the bedside detection of response to command and to suggest it as a robust, objective and motor-independent diagnostic tool for post-comatose patients.

2. Materials and methods

Original data and methodology described below were based on [26, 27]. Electrodes position and protocol in general were initially used for SSVEP acquisitions.

2.1. Subjects

Thirty DOC patients participated in this study : sixteen UWS/VS (9 men; age range 21-65 years old; 41.1 ± 14.1 ; mean time post injury 34 months), nine MCS- (6 men; age range 22-66 years old; 46.3 ± 14.6 ; mean time post injury 115 months), three MCS+

(2 men; age range 32-34 years old; 33.3 ± 1.2 ; mean time post injury 11 months) and two EMCS patients (2 men; age range 14-20 years old; 17 ± 4.2 ; mean time post injury 10 months). Patients were evaluated using the Coma Recovery Scale Revised (CRS-R). Additionally, twenty healthy controls (6 men; age range 21-50 years old; 28.0 ± 8.4) and six LIS patients (4 men; age range 23-74 years old; 47.3 ± 19.4 ; mean time post injury 100 months) were included in the study. None had prior experience with EEG recording or BCI. The study was approved by the ethical committee of the University Hospital of Liège and all participants, or their legal representative, provided informed consent. Description of the patients can be found in Table 1.

2.2. Data collection

EEG signals were recorded from 12 Ag/AgCl ring electrodes at location P_3 , P_1 , P_2 , P_4 , PO_7 , PO_3 , PO_z , PO_4 , PO_8 , O_1 , O_z and O_2 , referenced to P_z , based on the international 10-20 electrode system. Ground electrode was placed behind the right mastoid. All impedances were kept below 5 k Ω . For the healthy subjects and the LIS patients, eye movements were monitored with four electrodes: two on the left and on the right temples; the remaining two over and under the supra-orbital ridge. The amplifier used was a BrainVision V-Amp with a band pass filter between 0.01 and 100 Hz and a sampling frequency of 250 Hz.

2.3. Visual stimulation

The visual stimulation was delivered via a custom made stimulation unit, which can be decomposed into a control unit and a stimulation panel, based on the paradigm introduced in [26]. The panel, placed at 30 cm from subject head, is a $7 \times 7 \text{ cm}^2$ “Interlaced squares” made of red and yellow $1 \times 1 \text{ cm}^2$ light emitting diode (LED)-squares with a white fixation cross in the middle (Fig. 1). The control unit is an electronic embedded system used for a precise control of red and yellow flickering frequencies, which could be varied independently between 1 and 99 Hz by a programmable integrated circuit (PIC) microcontroller. During the experiments, the yellow and red squares were programmed to flicker at respectively 10 and 14 Hz. This stimulation system had the advantages of being small, portable and easy to use at the patient’s bedside.

2.4. Paradigms

First, resting-state (RS) brain activity was recorded during 5 minutes. Then, each subject underwent a total of 6 runs, each lasting about 5 min. Each run contained 10 7s-concentration and 10 7s-rest trials. In the following, we considered as active trials, the 7s-concentration epochs, and as passive trials, the 7s-rest epochs, inside each run. The remaining seconds were used for the instructions. During active trials, we asked to the subject to concentrate on one of the flashing color (5 red and 5 yellow randomly presented). During passive trials, we asked the subject to stay calm and relax. The

inter-run rest periods were at the discretion of the subject and lasted between 2 to 10 minutes. The influence of eyes-closed and eyes-opened effect on the spectral entropy was exposed in [25].

2.5. Data analysis

First, EEG signals were preprocessed with a Butterworth 4th order bandpass filter with a cutoff frequency of 5-60 Hz. An IIR notch filter (fc = 50 Hz, Q = 35) was also applied to the data.

For SSVEP BCI analysis, the samples of 7s-trial were completely used as a unique window. Frequency features were extracted from each window with multitapers spectral analysis (PMTM). First harmonic of each stimulation frequency was extracted. An automatic channel selection algorithm (ACSA) based on Distinction Sensitive Learning Vector Quantization (DSLQ) [28] selected an optimal channels set specific to each subject. Inside a classification process, this algorithm first computed relevance of the monopolar input channels for all points in time during the course of a trial. If the mean classification accuracy inside the DSLQ system is greater than random [29], these time series of relevance values were then scaled and combined into one single relevance value for each channel. If this mean accuracy is at chance level, a subset of channels cannot be extracted from the complete set of channels. Finally, channels with the highest relevance were automatically selected and features associated to these channels subset were extracted for classification. Classification performance were then computed with a linear support vector machine (SVM, linear kernel), and assessed with a 10x10-folds cross validation. SSVEP data analysis are detailed in [27].

For entropy analysis, the signals were individually decomposed in 1s-windows. Multitapers spectral analysis (4 tapers) was then used to extract power spectrum from each window and to compute the normalized spectral entropy (SpE ; 1s-windows) with the formula described in [30]. In [25], the mean entropy of all electrodes was computed in the frequency band 0.5-32 Hz with a 0.5Hz step. In the present study, the spectral entropy time course were evaluated on each EEG frequency band for each electrodes separately with the same 0.5 Hz frequency step : delta (0.5-4 Hz), theta (4-8Hz), alpha (8-12Hz) and beta (12-32Hz). The mean μ_{RS} and the standard deviation σ_{RS} of the spectral entropy during RS period were computed for each frequency band and electrodes. A cross-validation was used to evaluate classification performance on the trials. The training trials (80% of the trials; 48 active and 48 passive trials) were used to evaluate the best threshold, defined by $S(N) = \mu_{RS} + N \times \sigma_{RS}$ with N ranging from 0-3 (step of 0.05). The best electrode, frequency band and the effect of averaging were also evaluated during the training session. For each subject, the best threshold S_{opt} , electrode, frequency band and T_{opt} were used to compute the performance on the test group (20% of the trials). In our previous study [25], the accuracy were computed on

both passive and active trials. In the present study, the performance was evaluated only on the active trials in order to evaluate the response to command. All analyses were done with custom made code using Matlab and Graz DSLVQ toolbox (Laboratory of Brain-Computer Interfaces, Institute for Knowledge Discovery, Graz University of Technology, Austria). BCI2000 software package [31] were used for all data acquisition and presentation of the auditory instruction.

3. Results

A binomial test [32] evaluated the chance level at 63% for the SSVEP-BCI protocol ($\alpha = 0.05$, 60 trials) and the EEG-vigilance system ($\alpha = 0.01$, 120 trials).

3.1. SSVEP accuracy

The mean offline SSVEP accuracy was $79.8 \pm 2.2\%$ on healthy subjects, $57.6 \pm 4.2\%$ on LIS patients, $45.8 \pm 4.5\%$ on EMCS patients, $46.4 \pm 4.2\%$ on MCS+ patients, $52.1 \pm 4.5\%$ on MCS- patients, and finally $44.6 \pm 5.3\%$ on UWS/VS patients. Two LIS out of the six achieved accuracy higher than chance level illustrating a response to command (Table 2). None of the DOC patients could exceed this threshold (Table 3).

3.2. Task-related variation of vigilance

For the EEG-vigilance system, the healthy subjects obtained the maximum accuracy of $94.4 \pm 4.6\%$ averaged among the subjects, while LIS patients achieved not significantly lower results with a mean accuracy of $94.2 \pm 5.5\%$ (Table 2). One out of the twenty healthy subjects and none of LIS patients showed accuracy at chance level. Eighteen out of the twenty healthy subjects and five out of the six LIS patients reached score above 90% (Table 2). Concerning DOC patients, performance were $71.1 \pm 12.3\%$ (EMCS), $59.3 \pm 13.3\%$ (MCS+), $40.2 \pm 14.8\%$ (MCS-) and $45.3 \pm 15.7\%$ (UWS/VS). All the EMCS and two out of the three MCS+ patients reached score above chance level, illustrating a response to command with the system (Table 3). Note that the performance obtained by these patients were above 70%. All the nine MCS- and the sixteen UWS/VS patients were at chance level.

4. Discussion

The present study provides ample evidence that task-related variation of vigilance during active task [25] could help to detect objectively response to command in post-comatose patients. In the future, this system might support clinical diagnosis. This has been suggested for functional imaging of brain signals [13, 14, 15]. However, EEG-based system is a much cheaper and easier way to detect brain response to stimuli and it can be carried to any place needed. It could therefore be used in severe cases where MRI

scanning is difficult due to choking or spasticity, which is very common in DOC patients. Moreover, our electronic-based visual stimulation pattern is adapted for bedside evaluation in clinical routine.

However, the misdetection of one out of the eleven responder (MCS+/EMCS/LIS) patients is clearly a limitation of the system. The behavioral assessment of the MCS+ patient (P30) during one week (six assessments) could explain the false negative. Indeed, CRS-R scale showed UWS/VS like scores during three out of the six assessments, MCS- like score for two assessments and only one time MCS+ like score. Moreover, during our vigilance assessment and 5 out of the 6 CRS-R assessments, the patient needed repeated stimulations to stay awake. Vigilance accuracy is correlated with CRS-R evaluations and we hypothesize a clinician error the day of the assessment, which could highlight objectivity of our diagnostic tool.

The performance achieved with our system outperformed BCI proposed for the diagnosis of DOC patients in the literature [20, 21, 22] but with different condition. Results achieved with EEG-based task-related vigilance modulation are higher than those achieved with our SSVEP BCI for both healthy subjects, LIS, EMCS and MCS+ patients. This could probably be explained by the task complexity: in the first protocol, the patient should focus on one of the two interlaced colors, while the modulation of attention is used as a single-switch in the vigilance paradigm. Future studies should focus on implementing an automated user-friendly online version of the system. An important question in BCI is the importance of the feedback. Appropriate feedback has been shown to improve learning and performance but only if it is given in a positive manner. Feedback should be carefully considered in future research.

5. Conclusion

Within this work, EEG-based task-related variation of vigilance was evaluated in clinical routine for the diagnosis of post-comatose patients. 95% accuracy on healthy subjects and patients with LIS illustrated the reliability of the system to detect response to command for conscious subject, even in presence of brain injury. Performance on patients with altered state of consciousness are promising, with four out of the five MCS+/EMCS patients showing accuracy above 70%. Results on a patient clinically diagnosed as MCS+ the day of the assessment, but not reaching accuracy above chance level with our system, illustrated the advantage and objectivity of automated paramedical tool in comparison with behavioral assessment ; this patient being categorized as UWS/VS/MCS- the following days. Moreover, our system took the advantages of covert SSVEP modality (e.g., little/none user training and motor-independence,[27]) with an improved classification accuracy. These advantages and the stimulation with an electronic-based visual stimulation pattern make our system adapted for bedside detection of response to command. The potential use of the presented BCI

system as a diagnostic tool (i.e., detecting command following) and communication system for severely brain-injured patients will need to be further confirmed in more patients.

Acknowledgments

The authors would like to thank all the patients for their collaboration and enthusiasm. Steven Laureys is Research Director at the Fonds de la Recherche Scientifique (FRS). This work is supported by the European ICT Programme Projects FP7-247919 DECODER, FEDER structural fund RADIOMED 930549, James McDonnell Foundation, French Speaking Community Concerted Research Action, FRS and University and University Hospital of Liège. The text reflects solely the views of its authors. The funders are not liable for any use that may be made of the information contained therein.

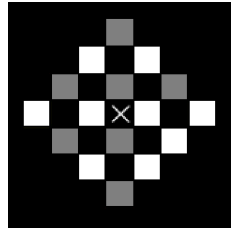


Figure 1: Electronic visual stimulation unit. In white, the yellow squares flickered at the frequency of 10Hz. In grey, the red squares flashed at 14Hz.

Table 1: Description of the patients. The second column indicates the gender of the participants ; the third, the age at the time of the evaluation (in years) ; the fourth, the etiology ; the fifth, the time from the onset of the injury (in months); the last, the CRS-R score the day of the assessment.

Subject	Sex	Age	Etiology	Onset	CRS-R
P1	F	45	Subdural hematoma	8	UWS/VS
P2	H	20	Trauma	20	UWS/VS
P3	H	64	Cardiac Arrest	26	EMCS
P4	H	21	Trauma	10	UWS/VS
P5	F	52	Trauma/hypoxia	10	UWS/VS
P6	F	46	Subarachnoid bleeding	12	UWS/VS
P7	H	51	Cardiac Arrest	49	MCS-
P8	F	48	Trauma	11	MCS-
P9	H	14	Cerebral Haemorrhage	6	EMCS
P10	H	31	Ischemic and traumatic encephalopathy	36	UWS/VS
P11	F	48	Anoxic encephalopathy post cardiac arrest	7	UWS/VS
P12	F	34	Subarachnoid Haemorrhage	19	MCS+
P13	F	38	Cardiac Arrest	57	UWS/VS
P14	H	61	Trauma	4	MCS-
P15	F	56	Trauma	136	MCS-
P16	H	21	Trauma	43	UWS/VS
P17	H	28	Trauma	86	UWS/VS
P18	H	22	Trauma	36	MCS-
P19	H	41	Trauma	359	MCS-
P20	H	45	Trauma	21	MCS-
P21	H	34	Trauma	29	MCS+
P22	H	30	Trauma/Anoxia	36	UWS/VS
P23	H	27	Trauma	18	MCS-
P24	H	31	Trauma	65	UWS/VS
P25	F	66	Anoxia	11	MCS-
P26	F	32	Trauma	105	UWS/VS
P27	H	51	Subarachnoid Haemorrhage	14	UWS/VS
P28	F	65	Trauma	7	UWS/VS
P29	H	54	Anoxia	17	UWS/VS
P30	H	32	Trauma	40	MCS+
LIS1	H	23	Brainstem stroke	84	LIS
LIS2	H	64	Brainstem stroke	144	LIS
LIS3	H	47	Brainstem stroke	36	LIS
LIS4	H	74	Brainstem stroke	24	LIS
LIS5	F	56	Brainstem stroke	204	LIS
LIS6	F	30	Brainstem stroke	108	LIS

Table 2: Mean and standard deviation of classification accuracy (in percent) obtained with vigilance and SSVEP analysis in healthy subjects and patients with locked-in syndrome.

Subject	Score SSVEP	Score Vigilance
SC1	100.0±0.0	99.1±1.4
SC2	94.7±1.0	95.3±3.3
SC3	76.0±2.4	96.9±3.7
SC4	84.4±2.1	99.2±1.4
SC5	46.3±4.1*	99.0±1.1
SC6	85.7±1.8	93.0±8.6
SC7	94.9±0.7	98.0±2.4
SC8	90.3±2,3	94.5±4.5
SC9	94.5±1.4	94.6±4.0
SC10	51.0±4.5*	96.5±4.5
SC11	81.5±1.4	97.8±3.9
SC12	84.3±1.6	98.2±1.6
SC13	79.0±1.4	95.9±4.7
SC14	72.7±3.2	98.8±1.2
SC15	62.7±2.6*	98.0±3.6
SC16	87.7±1.0	90.7±5.0
SC17	63.5±1.8	86.1±4.8
SC18	75.4±1.8	98.5±3.0
SC19	81.3±1.4	59.8±11.8*
SC20	89.2±2.3	98.8±1.6
LIS1	70.5±3.9	93.9±3.2
LIS2	58.0±5.5*	86.1±8.4
LIS3	52.0±4.2*	96.4±2.8
LIS4	64.2±2.6	99.2±2.1
LIS5	41.4±5.7*	92.9±8.3
LIS6	59.7±2.2*	96.4±4.2

Table 3: Mean and standard deviation of classification accuracy (in percent) obtained with vigilance and SSVEP analysis in DOC patients.

Subject	CRS-R	Score SSVEP	Score Vigilance
P1	UWS/VS	45.7±3.3*	41.3±13.4*
P2	EMCS	47.7±5.7*	70.0±11.1
P3	UWS/VS	41.8±6.4*	50.3±14.1*
P4	UWS/VS	37.0±9.4*	43.9±27.1*
P5	UWS/VS	46.0±2.1*	50.9±9.8*
P6	UWS/VS	49.7±4.5*	47.7±9.7*
P7	MCS-	40.2±4.2*	57.2±22.8*
P8	MCS-	52.8±2.7*	44.7±8.3*
P9	EMCS	43.8±3.0*	72.1±13.4
P10	UWS/VS	36.0±8.1*	50.0±7.7*
P11	UWS/VS	48.6±3.9*	39.3±16.8*
P12	MCS+	47.5±3.5*	80.6±16.0
P13	UWS/VS	51.6±4.4*	38.7±9.0*
P14	MCS-	43.7±4.6*	26.7±9.5*
P15	MCS-	54.4±2.8*	43.5±17.3*
P16	UWS/VS	50.3±7.1*	28.1±19.5*
P17	UWS/VS	36.0±3.7*	41.4±11.9*
P18	MCS-	57.5±5.2*	36.7±20.8*
P19	MCS-	59.6±5.1*	34.2±11.5*
P20	MCS-	52.8±4.8*	52.3±8.9*
P21	MCS+	47.5±4.3*	74.7±12.4
P22	UWS/VS	45.7±4.8*	56.8±11.2*
P23	MCS-	51.3±5.3*	33.6±10.1*
P24	UWS/VS	38.0±4.3*	54.8±14.1*
P25	MCS-	56.8±4.6*	33.2±15.9*
P26	UWS/VS	45.3±3.3*	48.8±18.1*
P27	UWS/VS	55.8±3.8*	34.4±14.6*
P28	UWS/VS	42.8±4.5*	38.9±18.8*
P29	UWS/VS	42.8±5.4*	61.9±16.7*
P30	MCS+	44.2±4.8*	22.6±10.9*

References

- [1] F. Plum and J. B. Posner, “The diagnosis of stupor and coma (3rd ed.),” Philadelphia, PA: Davis, F.A., 1983.
- [2] J. Posner, C. Saper, N. Schiff, and F. Plum, “Plum and posner’s stupor and coma,” New-York : Oxford University Press., 2007.
- [3] M.-A. Bruno, A. Vanhaudenhuyse, A. Thibaut, G. Moonen, and S. Laureys, “From unresponsive wakefulness to minimally conscious plus and functional locked-in syndromes: recent advances in our understanding of disorders of consciousness,” Journal of neurology, vol. 258(7), pp. 1373–1384, 2011.
- [4] J. Giacino, S. Ashwal, N. Childs, R. Cranford, B. Jennett, D. Katz, J. Kelly, J. Rosenberg, J. Whyte, R. Zafonte, and N. Zasler, “The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria,” Neurology, vol. 58, pp. 349–353, 2002.
- [5] M.-A. Bruno, S. Majerus, M. Boly, A. Vanhaudenhuyse, C. Schnakers, O. Gosseries, P. Boveroux, M. Kirsch, A. Demertzi, C. Bernard, R. Hustinx, G. Moonen, and S. Laureys, “Functional neuroanatomy underlying the clinical subcategorization of minimally conscious state patients,” Journal of neurology, vol. 259, pp. 1087–1098, 2011.
- [6] F. Plum and J. B. Posner, “The diagnosis of stupor and coma (1st ed.),” Philadelphia, PA: Davis, F.A., 1966.
- [7] T. M.-S. T. F. on PVS, “Medical aspects of the persistent vegetative state,” New England Journal of Medicine, vol. 330(21), p. 14991508, 1994.
- [8] C. Schnakers, A. Vanhaudenhuyse, J. Giacino, M. Ventura, M. Boly, S. Majerus, G. Moonen, and S. Laureys, “Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment,” BMC Neurology, vol. 9, p. 35, 2009.
- [9] S. Laureys, M. Boly, G. Moonen, and P. Maquet, “Coma,” Encyclopedia of Neuroscience, p. 113342, 2009.
- [10] S. Majerus, H. Gill-Thwaites, K. Andrews, and S. Laureys, “Behavioral evaluation of consciousness in severe brain damage,” Progress in Brain Research, vol. 150, p. 397413, 2005.
- [11] S. Majerus, M.-A. Bruno, C. Schnakers, J. Giacino, and S. Laureys, “The problem of aphasia in the assessment of consciousness in brain-damaged patients,” Progress in Brain Research, vol. 177, pp. 49–61, 2009.
- [12] M. Lovstad, K. Froslie, J. Giacino, T. Skandsen, A. Anke, and A. Schanke, “Reliability and diagnostic characteristics of the jfk coma recovery scale-revised: exploring the influence of rater’s level of experience,” The Journal of head trauma rehabilitation, vol. 25(5), pp. 349–356, 2010.
- [13] A. Owen, M. Coleman, M. Boly, M. Davis, S. Laureys, and J. Pickard, “Detecting awareness in the vegetative state,” Science, vol. 313, p. 1402, 2006.
- [14] M. Boly, M. Coleman, A. Hampshire, D. Bor, G. Moonen, P. Maquet, S. Laureys, and A. Owen, “When thoughts become action: an fmri paradigm to study volitional brain activity in non-communicative brain injured patients,” Neuroimage, vol. 36, pp. 979–92, 2007.
- [15] M. Monti, A. Vanhaudenhuyse, M. Coleman, M. Boly, J. Pickard, J. Tshibanda, A. Owen, and S. Laureys, “Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness,” New England Journal of Medicine, vol. 362(7), pp. 579–89, 2010.
- [16] C. Schnakers, F. Perrin, M. Schabus, S. Majerus, D. Ledoux, P. Damas, M. Boly, A. Vanhaudenhuyse, M.-A. Bruno, G. Moonen, and S. Laureys, “Voluntary brain processing in disorders of consciousness,” Neurology, vol. 71, pp. 1614–1620, 2008.
- [17] J. R. Wolpaw, N. Birbaumer, D. J. McFarland, G. Pfurtscheller, and T. M. Vaughan, “Brain-computer interfaces for communication and control,” Clinical Neurophysiology, vol. 113, pp. 767–791, 2002.
- [18] Q. Noirhomme, A. Soddu, A. Vanhaudenhuyse, R. Lehembre, M. Bruno, O. Gosseries, A. Demertzi, A. Maudoux, C. Schnakers, P. Boveroux, M. Boly, and S. Laureys, “Functional neuroimaging approaches to the changing borders of consciousness,” Journal of Psychophysiology, vol. 24(2),

- pp. 68–75, 2010.
- [19] C. Chatelle, S. Chennu, Q. Noirhomme, D. Cruse, A. Owen, and S. Laureys, “Brain-computer interfacing in disorders of consciousness,” Brain Injury, vol. 26(12), pp. 1510–22, 2012.
 - [20] D. Lulé, Q. Noirhomme, S. Kleih, C. Chatelle, S. Halder, A. Demertzi, M.-A. Bruno, O. Gosseries, A. Vanhaudenhuyse, C. Schnakers, M. Thonnard, A. Soddu, A. Kbler, and S. Laureys, “Probing command following in patients with disorders of consciousness using a brain-computer interface,” Clinical Neurophysiology, vol. 124(1), pp. 101–6, 2013.
 - [21] D. Cruse, S. Chennu, C. Chatelle, T. Bekinschtein, D. Fernandez-Espejo, J. Pickard, S. Laureys, and A. Owen, “Bedside detection of awareness in the vegetative state,” Lancet, vol. 378(9809), pp. 2088–2094, 2011.
 - [22] C. Pokorny, D. Klobassa, G. Pichler, H. Erlbeck, R. Real, A. Kübler, D. Lesenfants, D. Habbal, Q. Noirhomme, M. Riseti, D. Mattia, and G. Müller-Putz, “The auditory p300-based single-switch brain-computer interface: paradigm transition from healthy subjects to minimally conscious patients,” Artificial Intelligence in Medicine, vol. 59(2), pp. 81–90, 2013.
 - [23] A. Goldfine, J. Bardin, Q. Noirhomme, J. Fins, N. Schiff, and J. Victor, “Reanalysis of ” bedside detection of awareness in the vegetative state: a cohort study” and authors’ reply,” Lancet, vol. 381(9863), pp. 289–91, 2013.
 - [24] Q. Noirhomme, D. Lesenfants, F. Gomez, A. Soddu, A. Luxen, C. Phillips, and S. Laureys, “Assessment of small sample classification illustrated in brain-computer interfaces in disorders of consciousness,” Neuroimage Clinical, vol. submitted, 2014.
 - [25] D. Lesenfants, D. Habbal, E. Amico, G. Antonopoulos, Z. Lugo, A. Soddu, S. Laureys, and Q. Noirhomme, “An alternative diagnostic tool based on vigilance modulation for patients with locked-in syndrome,” Clinical Neurophysiology, vol. submitted, 2014.
 - [26] D. Lesenfants, N. Partoune, A. Soddu, R. Lehembre, G. R. Müller-Putz, S. Laureys, and Q. Noirhomme, “Design of a covert ssvp-based bci for the diagnosis of unresponsive patients,” Proceedings of the 5th International Brain-Computer Interface Conference 2011, Graz, Austria, 2011.
 - [27] D. Lesenfants, D. Habbal, Z. Lugo, M. Lebeau, P. Horki, E. Amico, C. Pokorny, F. Gomez, A. Soddu, G. Müller-Putz, S. Laureys, and Q. Noirhomme, “Independent ssvp-based brain-computer interface for communication with locked-in patients,” Journal of Neural Engineering, vol. submitted, 2013.
 - [28] M. Pregenzer, G. Pfurtscheller, and D. Flotzinger, “Automated feature selection with a distinction sensitive learning vector quantizer,” Neurocomputing, vol. 11, pp. 19–29, 1996.
 - [29] M. Pregenzer, “Dslvq - distinct sensitive learning vector quantization,” Shaker Verlag, Aachen, Germany, 1998.
 - [30] H. Viertio-Oja, V. Maja, M. Sarkela, P. Talja, N. Tenkanen, H. Tolvanen-Laakso, M. Paloheimo, A. Vakkuri, A. Yli-Hankala, and P. Merilainen, “Description of the entropyTM algorithm as applied in the datex-ohmeda S/5TM entropy module,” Acta Anaesthesiologica Scandinavica, vol. 48, pp. 154–61, 2004.
 - [31] G. Schaalk, D. J. McFarland, T. Hinterberger, N. Birbaumer, and J. R. Wolpaw, “Bci2000: a general-purpose braincomputer interface (bci) system,” IEEE Transactions on Biomedical Engineering, vol. 51(6), pp. 1034–43, 2004.
 - [32] G. R. Müller-Putz, R. Scherer, C. Brunner, R. Leeb, and G. Pfurtscheller, “Better than random? a closer look on bci results,” International Journal of Bioelectromagnetism, vol. 10(1), p. 5255, 2008.