



UNIVERSITATEA DIN BUCUREȘTI

Facultatea de Fizică

Școala Doctorală de Fizică

Cosmin-Andrei ȘERBAN

METODE ȘI INSTRUMENTAȚIE PENTRU MĂSURAREA REACTIVITĂȚII
EEG LA STIMULI EXTERNI CU APLICAȚII ÎN MONITORIZAREA
PACIENȚILOR ÎN STARE DE COMĂ

Rezumatul tezei de doctorat

Conducător științific

Prof. Univ. Dr. Aurel POPESCU

București, 2022

1 Introducere

În cadrul Tezei de Doctorat, am investigat reactivitatea neurofiziologică a pacienților aflați în comă, la stimuli externi de modalități diferite și am propus o platformă care cuprinde atât metode de determinare a reactivității, cât și o instrumentație care să contribuie la aplicarea acestor metode într-un mod standardizat, care să ofere un suport automat și măsuri în clinică care să reflecte starea pacienților și, în viitor, prognosticul evoluției acestora.

Din punct de vedere conceptual, tulburările de conștiință pot fi reprezentate într-un grafic bidimensional, unde axa orizontală reprezintă funcțiile subconștiente, iar axa verticală pe cele conștiente.

Dintre aceste tulburări, studiile noastre s-au concentrat asupra *comei*, care este o stare în care răspunsul la stimuli sau capacitatea de a executa anumite comenzi este grav afectată. Coma se aseamănă cu un somn profund din care pacientul nu poate fi trezit. Severitatea comei se evaluează, în mod tradițional, de către medicul curant cu ajutorul GCS (Glasgow Coma Scale), o scară care evaluează răspunsurile ocular, verbal și motor ale pacientului. Pentru fiecare categorie, se alocă un scor, de la 1 la 5, iar cumularea acestor scoruri conduce la scorul global GCS. Un pacient este considerat în comă, dacă scorul GCS este situat în intervalul, 3-8, pentru o perioadă mai lungă de 6 ore.

Coma este o stare din care pacientul poate, eventual, să evolueze către o stare vegetativă, VS/UWS, în care nu se observă o îmbunătățire a stării sale, pentru o perioadă mai lungă de 3 luni. Pe de altă parte, starea pacientului poate evolua către o stare de minimă conștiință, MCS/EMCS și, ulterior, către recăpătarea funcțiilor normale (Figura 1).

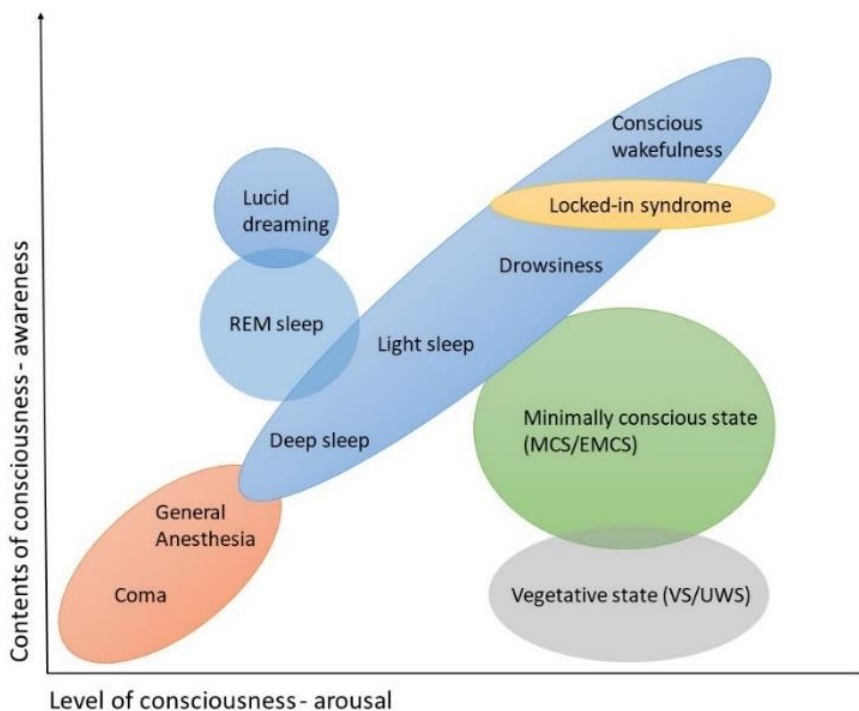


Figura 1. Componentele conștiinței, după (Laureys et al., 2009)

Pentru evaluarea obiectivă a stării de comă ne propunem să utilizăm metode care să cuantifice răspunsul la stimuli externi, așa cum este observat în semnalul colectat prin electroencefalografie (EEG) și denumit *reactivitate*. Prezența reactivității la stimuli externi este un bun indicator al unei evoluții favorabile pentru pacientul aflat în comă, iar gradul în care reactivitatea este afectată poate fi un indicator al profunzimii tulburării de conștiență.

Personalul medical care evaluează starea de comă are nevoie de metode obiective, fundamentate teoretic și de instrumente speciale, ușor de utilizat pentru monitorizarea continuă a evoluției pacientului. Pentru aceste motive, am urmărit în Teză să derivăm un *indice numeric* pentru a măsura, la pacienții din unitățile de terapie intensivă, reactivitatea și să dezvoltăm un instrument care să integreze funcțiile de înregistrare de semnal, stimulare și analiză pentru cuantificarea reactivității EEG a acestora, la stimuli externi.

2 Teoria macrostărilor și măsurarea reactivității EEG la stimuli externi

În capitolul II al Tezei, am descris fundamentele unei noi abordări teoretice de cuantificare a reactivității EEG la stimuli externi, denumite *teoria macrostărilor*.

Studiile efectuate cu imaginerie de rezonanță magnetică funcțională (fMRI) au oferit dovezi în ceea ce privește existența unei *activități neuronale de repaus* de la care creierul trece în stări specifice, prin schimbări denumite *activări*. Activitatea spontană, de repaus, este organizată în mai multe rețele neuronale anatomice cu funcționalitate specifică, denumite *rețele de repaus*. Rețelele de repaus cuprind *rețeaua de mod implicit* (DMN - *Default Mode Network*), asociată cu starea în care mintea nu este concentrată pe un anumit subiect și *rețeaua de procesare internă*, o *rețea proeminentă* (SN - *Saliency Network*) și o *rețea de control executiv* (ECN - *Executive Control Network*) care face legătura dintre neocortexul dorso-lateral frontal și cel parietal. DMN este dezactivată de concentrarea, pe un anumit subiect, precum și de stimularea senzitivă. Studiile anterioare au propus că *gradul de dezactivare* al DMN ar putea fi un marker valoros în studiul comelor, precum și în studiul unei arii largi de boli mentale și neurologice, cum ar fi depresia, schizofrenia, obsesia convulsiv-obsesivă, pentru a menționa doar câteva dintre acestea.

Teoria macrostărilor pornește de la ipoteza că atât percepția, cât și procesarea conștientă se succed fragmentat în timp și, în consecință, activitatea EEG poate fi în mod similar concepută ca o succesiune de stări cu distribuții repetabile de frecvență, denumite *macrostări*. Fiecare macrostare se poate reprezenta ca un semnal binar, unde 1 înseamnă apariția acelei macrostări, iar 0 înseamnă suprimarea ei. Activitatea însumată a tuturor macrostărilor descrie întreaga activitate EEG (Figura 2).

Pentru fiecare macrostare calculăm reactivitatea ca diferență între probabilitatea de apariție a acelei macrostări în timpul stimulării și probabilitatea de apariție înainte de stimulare. Macrostarea care prezintă reactivitatea cea mai mare este denumită *macrostarea EEG implicită*, DEM (*Default EEG Macrostate*), iar reactivitatea acelei macrostări este denumită *reactivitatea EEG implicită*, DER (*Default EEG Reactivity*). DER are valori teoretice cuprinse între 0 și 100%. Prin extensie, am definit un *indice al reactivității EEG implicite*, DERI (*Default EEG Reactivity Index*), calculat prin raportul dintre DER și probabilitatea de apariție înainte de stimulare. DERI are valori teoretice cuprinse între 0 și 1.

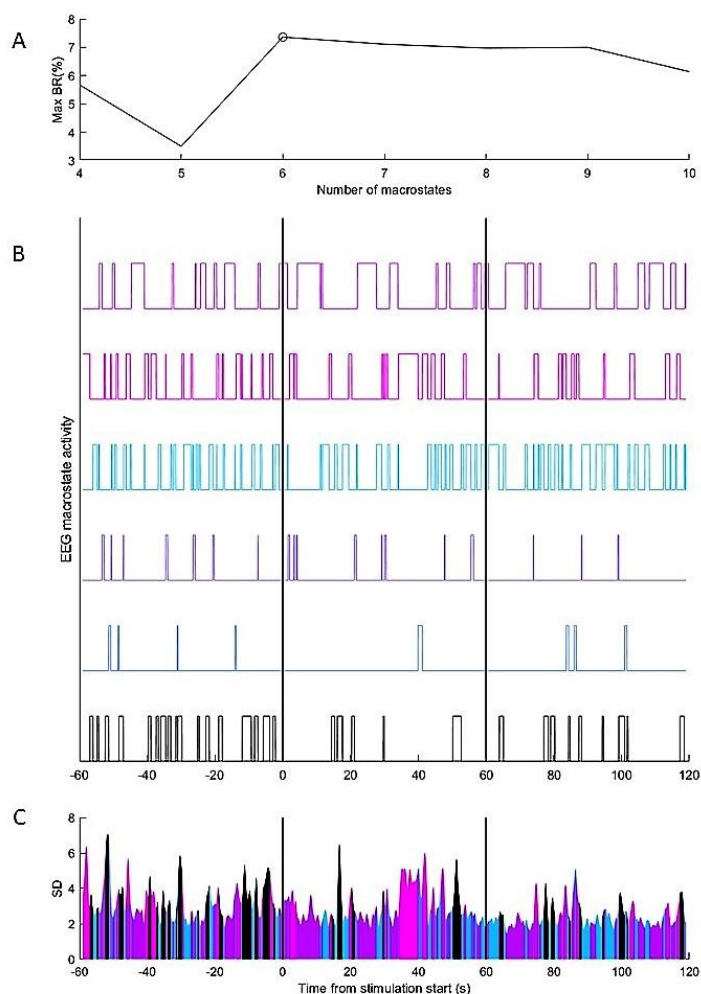


Figura 2. Exemplu de descompunere a activității EEG în clase binare, denumite macrostări. A) Numărul optim de clase (marcat cu un cerc) care contribuie la identificarea macrostărilor. B) Descompunerea în macrostări. Cea mai reactivă macrostare este reprezentată cu negru, și este denumită DEM – Default EEG Macrostate. C) Suprapunerea macrostărilor peste parcursul temporal al EEG, reprezentat ca deviație standard a spectrului de frecvență. Activitatea însumată a tuturor macrostărilor explică întreaga activitate EEG.

Întrucât activitatea EEG este generată de surse neuronale denumite *dipoli*, localizate pe toată suprafața corticală, am utilizat o metodă de identificare a acelor surse corticale (Figura 3) responsabile de generarea unei macrostări prin stabilirea unei corelații între evoluția ei temporală și componentele independente rezultate în urma descompunerii EEG.

Tal: [-27-20+46] n=33 (15%)
Precentral Gyrus, BA4
Control: 12% Coma: 17% p=0.388

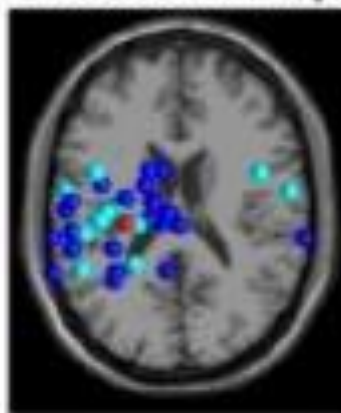


Figura 3. Exemplu de grupare a dipolilor aflați la originea unei macrostării. Sursele sunt reprezentate ca sfere pentru fiecare subiect: voluntari (albastru deschis), pacienți (albastru închis). Centrul grupului de dipoli este reprezentat printr-o sferă de culoare roșie.

Creierul uman are dificultăți în a acorda atenție mai multor stimuli deodată, astfel încât, la orice moment un singur stimul are abilitatea de a capta atenția în detrimentul altor stimuli. Proeminența (*saliency*) unui stimul este un mecanism cheie al atenției care facilitează învățarea și supraviețuirea prin concentrarea asupra celui mai relevant stimul. Proeminența este studiată în contextul stimulilor vizuali, dar conceptele pot fi generalizate și către alte tipuri de stimuli. Astfel, pe lângă definirea unui indice de reactivitate față de un singur tip de stimul, am căutat să definim o măsură a proeminenței, reflectate de reactivitatea unui *stimul țintă* față de un *stimul de referință*. Această nouă măsură, SER (*Salient EEG Reactivity*) se calculează făcând diferența dintre reactivitățile DER corespunzătoare celor doi stimuli.

Pentru aplicarea metodelor de măsurare a reactivității EEG, în contextul teoriei macrostărilor, am conceput un model experimental bazat pe înregistrarea de semnale electrofiziologice împărțite în segmente de timp denumite *trial*-uri. Fiecare *trial* este compus din trei *epoci* de 60 de secunde, pentru o durată totală a unui *trial* de 3 minute. Prima epocă, denumită PRE, ajută la evaluarea activității de bază, spontane, înainte de aplicarea unui stimul extern. A doua epocă este denumită STIM și denotă perioada de timp în care se aplică stimulul, iar a treia epocă este denumită POST și reprezintă perioada de recuperare după stimulare.

Modalitățile de stimulare folosite au fost: 1) *stimulare vizuală* folosind flash-uri intermitente (PHOT), 2) *stimulare electrică* a nervului median de la încheietura mâinii (DC), 3) *stimulare auditivă* folosind numele subiectului (SON – *Subject's Own Name*) și 4) *stimulare auditivă* folosind numele inversat al pacientului (rSON – *reverse SON*).

Studiile efectuate au implicat atât subiecți în comă, cât și voluntari sănătoși. Pentru fiecare subiect, am înregistrat între 3 și 6 *trial*-uri pentru, cel puțin, două modalități de stimulare diferite.

3 Sistem pentru monitorizare neurofiziologică

În capitolul III am descris sistemul de achiziție de semnale și stimulare multi-modală, utilizat în studiile efectuate, denumit NERMO (*Neurophysiological Reactivity Monitor*). Dispozitivul a fost proiectat și realizat în cadrul studiilor doctorale. NERMO este un dispozitiv portabil compus din: 1) *modul de achiziție de semnale* EEG cu 40 de canale cu referință comună, 8 canale diferențiale și 8 canale de stimulare independente, 2) *stimulator programabil* utilizat pentru stimulare vizuală și electrică 3) *modul cu procesor de timp real* 4) *computer* încorporat (monitor și unitate centrală) care rulează software-ul pentru vizualizarea, stocarea și analiza semnalului și este, de asemenea, responsabil pentru generarea stimulului auditiv.

NERMO este compatibil cu toate tipurile de electrozi EEG folosiți în mod standard în clinică, astfel încât se poate integra în procesele curente cu o curbă de învățare minimă, care ține doar de caracteristicile aparatului.

Scopul dispozitivului NERMO a fost acela de a extrage informații referitoare la reactivitatea pacientului la stimuli externi folosind un număr minim de electrozi EEG. Așadar, cele 40 de canale ale modulului de achiziție conferă suficientă flexibilitate în efectuarea de înregistrări cu căști standard EEG de tip 10-20 care definesc 21 de poziții standard pe scalp. Prin extensie, se pot defini pe scalpul pacientului, un număr mai mare de poziții standard. În cazul studiilor efectuate cu NERMO, am folosit 30 de canale EEG și un canal pentru înregistrarea semnalului ECG. Modulul de achiziție a fost testat prin comparație cu sistemele comerciale curente și am constatat că are performanțe cel puțin la fel de bune ca acestea.

În mod similar, am făcut comparație între performanțele stimulatorului electric cu cele ale unui dispozitiv comercial, obținând și de această dată, performanțe cel puțin comparabile. Stimulatorul electric a fost utilizat pentru aplicarea de impulsuri electrice cu amplitudini de până la 50 mA și tensiuni de până la 150 V, asupra nervului median de la încheietura mâinii. Aceste valori sunt maxime și considerate standard pentru aplicațiile din domeniu, însă efectul stimulării se observă tipic la curenți mai mici de 10 mA.

Pentru generarea stimulilor vizuali am atașat LED-uri, de tip *superbright*, unor ochelari de protecție standard, iar controlul LED-urilor a fost asigurat prin unitatea de stimulare instalată în NERMO. Frecvențele de stimulare atât pentru impulsurile electrice, cât și pentru cele luminoase sunt programabile, însă frecvența utilizată în măsurători a fost de 1 Hz.

Pentru generarea stimulului auditiv, am folosit placa audio a computer-ului încorporat în dispozitivul NERMO și un software dedicat în conversia textului în voce, special conceput pentru limba română. Acest software a fost utilizat pentru conversia numelui subiectului în voce, iar software-ul NERMO a creat un stimul auditiv pentru o perioadă de un minut (epoca STIM a trial-ului) prin repetarea numelui subiectului cu o intensitate crescătoare a sunetului, până la jumătatea epocii de stimulare și apoi, din nou, cu o intensitate descrescătoare, până la sfârșitul epocii. Acest mod de stimulare a fost denumit SON. Pentru rSON, am inversat conținutul epocii de stimulare SON pentru a obține un sunet fără semnificație, însă cu același conținut spectral.

Am dezvoltat software în limbajul de programare C# pentru vizualizarea și stocarea semnalelor electrofiziologice EEG și ECG sub formă de trial-uri, cu interfață utilizator ușor de folosit pentru configurarea protocoalelor de măsurare a reactivității prin specificarea numărului de canale de înregistrat, a tipului de stimulare și a parametrilor de stimulare. Pentru analiza de semnal necesară descompunerii în macrostări, pentru calculul

reactivității și pentru identificarea surselor corticale am dezvoltat un software de analiză dedicat, folosind mediul de dezvoltare Matlab.

4 Rezultate

În capitolul IV am prezentat rezultatele obținute atât ca urmare a testelor efectuate asupra performanței NERMO, cât și în ceea ce privește rezultatele științifice derivate din aplicarea teoriei macrostărilor și din măsurarea reactivității EEG la stimuli externi.

Pentru ca NERMO să fie utilizat în practica clinică, este nevoie să respecte standardele specifice dispozitivelor medicale. Acest lucru a fost avut în vedere încă din etapa de proiectare, prin alegerea unei arhitecturi care să aibă ca obiectiv major protecția pacientului. Pentru a demonstra gradul de atingere a obiectivelor, în ceea ce privește respectarea standardelor medicale, NERMO a fost testat preliminar într-un laborator cu instrumente dedicate măsurătorile de electrosecuritate și compatibilitate electromagnetică. Testele au arătat un grad ridicat de compatibilitate a dispozitivului NERMO, cu standardele în vigoare.

Într-un prim studiu, am prezentat rezultatele obținute în urma stimulării vizuale pe un set de 15 voluntari sănătoși și 33 de pacienți în comă. Pentru înregistrări am folosit fie un montaj complet cu 30 de electrozi montați pe o cască standard, *Easy Cap*, fie un subset de 6 electrozi, dintre care doi localizați frontal (Fp1, Fp2), doi central (C3, C4) și doi occipital (O1, O2), având ca referință electrozul central, Cz.

Pentru ambele grupuri, pacienți și voluntari, am descompus activitatea EEG în macrostări, identificând macrostarea cea mai reactivă ca DEM_{PHOT} , iar reactivitatea acesteia a fost DER_{PHOT} . Conținutul în frecvențe al fiecărei macrostări, denumit și *amprenta spectrală*, este calculat în funcție de benzile clasice de frecvență EEG, delta [1-4 Hz), teta [4-8 Hz), alfa [8-12 Hz) și beta [12-30 Hz). Reactivitatea DER_{PHOT} poate fi calculată pentru ambele montaje. Pentru ambele, concluziile au fost similare, aceea că reactivitatea este mult mai redusă în cazul pacienților decât în cazul voluntarilor. Pentru voluntari, amprenta spectrală reflectă o activitate normală, delta, în zonele corticale anterioare și o activitate beta în zonele posterioare. În cazul pacienților, macrostarea DEM_{PHOT} are o amprentă cu frecvențe mai lente de tip teta, caracteristice stării de comă.

În cazul subiecților pentru care am folosit 30 de canale de înregistrare, am identificat sursele corticale care au contribuit la generarea macrostării EEG implicite (DEM). Acestea s-au dovedit a fi diferite între voluntarii sănătoși și pacienți. Astfel, pentru voluntari, sursele corticale au prezentat o densitate mai mare în părțile posterioare ale creierului față de pacienți. Un rezultat remarcabil al identificării surselor corticale, care contribuie la activitatea macrostării DEM, a fost acela că, la voluntarii sănătoși, printre sursele care contribuie la DEM_{PHOT} se găsesc *noduri* ale rețelei DMN. Dintre acestea, amintim ariile *Broadmann 30* (BA30, PCC - *Posterior Cingulate Cortex*), *ariile asociative* BA39 (*Superior Occipital Gyrus*) și BA9 (*Medial Frontal Gyrus*). Așadar, DEM_{PHOT} reprezintă activitatea creierului dezactivată de stimulare, iar acest lucru este susținut în continuare de faptul că ariile cortexului vizual nu au apărut printre sursele DEM_{PHOT} . La pacienți sursele corticale au fost diferite și unele surse corticale s-au regăsit în pondere mai mare la pacienți, așa cum este zona anterioară, BA9 care a fost de 2-3 ori mai frecvent regăsită la pacienți decât la voluntari. Aceasta a arătat o deplasare antero-posterioară a DMN la pacienți și nu obligatoriu suprimarea completă a DMN.

Pentru cele două tipuri de montaje studiate, cu 30 de canale EEG și cu 6 canale EEG, am calculat reactivitatea DER_{PHOT} și am observat că probabilitatea de apariție a

DEM_{PHOT} înainte de stimulare (PRE) a fost similară la voluntari și pacienți, însă diferențele s-au remarcat în probabilitatea de apariție din timpul stimulării, reactivitatea fiind mai mare la voluntari decât la pacienți. O valoare DER_{PHOT} de 6,26% poate discrimina între pacienți și voluntari cu sensibilitate de 81,27% și specificitate de 92,86%. Indicele de reactivitate DER_{PHOT} sub 0,25 poate discrimina cele două grupuri cu sensibilități și specificități similare cu DER_{PHOT}.

Pentru stimularea în curent a nervului median de la încheietura mâinii, am folosit un montaj cu 6 canale și am obținut rezultate asemănătoare cu DEM_{PHOT}.

Deși pentru montajul redus, cu 6 canale, nu am putut aplica metode pentru identificarea surselor corticale, calculul reactivității a condus la rezultate similare comparativ cu montajul cu 30 de canale. Rezultatul este încurajator deoarece crește posibilitățile de aplicare a metodei simple, care permite realizarea mai rapidă a unui montaj cu electrozi EEG și luarea unei decizii rapide și informate pe baza măsurătorilor de reactivitate.

În studiile care au implicat reactivitate la stimulările vizuale și electrice, pacienții implicați au avut nivele scăzute ale conștienței măsurate de scara Glasgow, cu GCS între 3 și 8. Un subgrup de 13 pacienți a avut cel mai sever scor GCS, cu valoarea 3. Pentru acest subgrup reactivitatea a fost semnificativ mai mică decât în cazul celorlalți pacienți, sugerând că o valoare scăzută a DER_{PHOT} reflectă, cel puțin în parte, evaluarea făcută de medicul curant cu scara standard Glasgow.

Pentru a identifica modul în care activitatea conștientă influențează reactivitatea, am realizat un al doilea studiu în care am folosit stimulările auditive SON și rSON, astfel încât trial-urile SON și rSON au fost prezentate alternativ cu, cel puțin, 3 trial-uri din fiecare modalitate. Și în cazul stimulărilor SON/ rSON am utilizat două grupuri de subiecți: un grup de 13 voluntari sănătoși și un grup de 14 pacienți, cu scoruri GCS între 3 și 12 (cu valoarea mediană 6).

Am aplicat descompunerea în macrostări și identificarea surselor corticale în mod asemănător cu analiza din cazul stimulărilor vizuale și electrice. Amprele spectrale ale macrostării DEM_{SON-rSON} au arătat că, la voluntari, activitatea este dominată de frecvențe mai mari către banda beta, în timp ce în grupul de pacienți, am regăsit o activitate mai lentă dominată de banda delta.

În acord cu așteptările noastre, la voluntari reactivitatea față de stimulul SON, DER_{SON} a fost mai mare decât DER_{rSON}, în timp ce DER_{SON} și DER_{rSON} au fost similare în cazul pacienților. Cu toate acestea, DER_{rSON} în cazul pacienților a fost aproape identic cu DER_{rSON} în cazul voluntarilor, ceea ce sugerează că a fost păstrată o activitate de procesare auditivă și în cazul pacienților, la nivel de grup.

Sursele dipolilor aflați la originea DEM_{SON-rSON}, au fost grupate față de aria Broadmann cea mai apropiată. Sursele corticale au fost întâlnite mai frecvent în zonele posterioare ale creierului, în mod asemănător cu rezultatele obținute la stimularea vizuală. Această dezactivare independentă de stimul este consistentă cu activitatea DMN. La voluntari am regăsit mai multe surse în BA30 (*Posterior Cingulate Cortex*) și BA31 (*Precuneus*). Prin contrast, la pacienți am regăsit mai multe surse în cortexul anterior BA24 (*Anterior Cingulate Cortex*) și BA13 (*Insula*), arii implicate în procesarea stimulilor somatosenzitivi. Aceste constatări susțin ipoteza că, în cazul voluntarilor, DEM reflectă activitatea DMN, iar în cazul pacienților activitatea DMN nu este complet suprimată, ci deplasată către zone anterioare ale creierului.

Pentru a distinge efectele procesării auditive de bază de cele ale procesării conștiente, am calculat reactivitatea SER, făcând diferența, DER_{SON} – DER_{rSON}. Rezultatele au arătat că SER > -1% poate distinge pacienții de grupul de control cu

sensibilitate 100% și specificitate 57,14%. Mai mult, pentru că grupul de pacienți a avut scoruri GCS între 3 și 12, am testat gradul în care reactivitatea obținută prin metoda macrostărilor a reflectat constatările clinicienilor. Am găsit o corelație între scorul GCS și $SER_{SON-rSON}$, precum și între GCS și DER_{SON} (Figura 4). În același timp, răspunsul la stimulul rSON nu s-a corelat cu GCS. Așadar, corelația între GCS și SER reflectă răspunsul conștient la stimulul de tip SON.

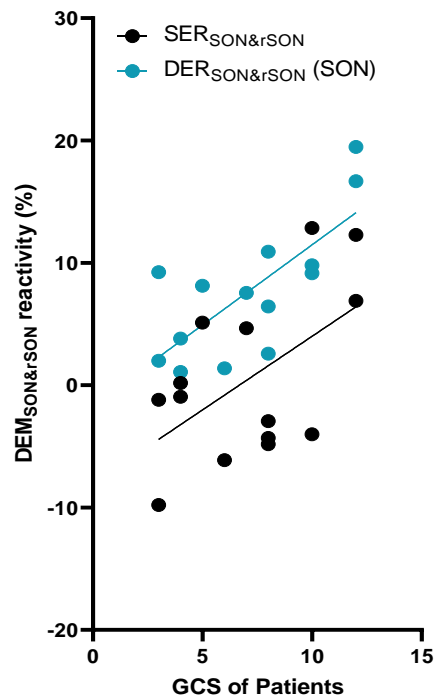


Figura 4. Relația dintre reactivitatea SON măsurată fie prin DER_{SON} , fie prin $SER_{SON-rSON}$ și scorul Glasgow (GCS).

Și pentru grupurile de subiecți stimulați cu SON și rSON am calculat reactivitatea EEG folosind un montaj redus cu 6 electrozi. Din punct de vedere al reactivității măsurate prin DER și SER, s-a păstrat diferența semnificativă dintre DER_{SON} la voluntari și DER_{SON} la pacienți, ceea ce susține, și în această situație, utilitatea montajului cu un număr redus de electrozi.

Înregistrările cu dispozitivul NERMO au cuprins și semnalul electrocardiografic (ECG), iar rezultatele preliminare prezentate în Teză, privind reactivitatea variabilității ritmului cardiac (HRV –Heart Rate Variability) arată că aceasta poate deveni un factor suplimentar în evaluarea stării de comă. În mod preliminar, am arătat că o măsură derivată din HRV poate prezenta o corelație cu GCS, ceea ce recomandă includerea HRV în metodele automate de cuantificare a reactivității sistemului nervos la stimuli externi.

Într-un studiu preliminar, am arătat că variabilitatea ritmului cardiac poate fi influențată de stimulul vizual, la oameni, șoareci și larve de pești zebură, ceea ce se poate defini ca *reactivitate foto-cardiacă*. Pentru elaborarea unei teorii concludente cu privire la acest efect, sunt necesare mai multe date experimentale.

5 Concluzii

În Teză, am identificat atât la pacienții aflați în comă cât și la voluntarii sănătoși, macrostarea cu reactivitatea cea mai ridicată și am demonstrat că aceasta reprezintă parcursul temporal al *rețelei de mod implicit* (DMN).

Reactivitatea măsurată prin indicii (DERI) introdus de noi, cu valori teoretice între 0 și 1, pentru compararea reactivității la subiecții umani, a reușit să separe grupurile de pacienți în comă de cele de voluntari.

Definirea și introducerea gradului de distincție între doi stimuli, SER, a îmbunătățit gradul de discriminare între pacienții cu atac cerebral și voluntarii sănătoși pentru stimuli de tip SON (*Subject's Own Name*).

Deoarece, în momentul de față, nu există o metodă satisfăcătoare de cuantificare a gradului de distincție între stimuli (*saliency*), considerăm că SER va putea fi utilizat, nu numai în cazul tulburărilor de conștiință, dar și în alte domenii ale neurologiei, psihiatriei și științelor sociale.

Din studiul reactivității variabilității ritmului cardiac (pentru larve de pești zebra, șobolani și oameni) am găsit dovezi preliminare ale unui reflex conservat de specii, pe care l-am denumit reflexul foto-cardiac.

Dispozitivul NERMO, realizat în cadrul Tezei, are caracteristici de performanță foarte bune, care îl recomandă pentru înregistrarea de semnale neurofiziologice, stimularea multi-modală și măsurarea reactivității prin configurarea rapidă a electrozilor și protocoalelor de înregistrare.

Considerăm că integrarea metodelor hardware și software reprezintă un pas important în dezvoltarea de metode standardizate care să devină acceptate pe scară largă și care sunt reproductibile în centrele medicale.

În viitor, ne propunem dezvoltarea metodelor și a dispozitivului NERMO, înregistrând mai multe date care să faciliteze implementarea de metode de prognosticare a evoluției pacienților și de monitorizare a stării de conștiință a acestora.

Studiile prezentate în această Teză au fost susținute prin două grant-uri de cercetare, PN-II-PT-PCCA-2011-3.2-1290 (*Coma EEG Reactivity Monitor*) și PN-III-P2-2.1-PTE-2016-0114 (*Neurophysiological Reactivity Monitor*), finanțate de către Unitatea Executivă pentru Finanțarea Învățământului Superior, a Cercetării, Dezvoltării și Inovării (UEFISCDI).