

UNIVERSITÉ DE LIÈGE
Faculté de Médecine

LE SOMMEIL CHEZ LES PATIENTS EN ÉTAT DE CONSCIENCE ALTÉRÉ

Victor Cologan

Coma Science Group
Centre de Recherches du Cyclotron
Université de Liège

Sous la direction de Steven Laureys

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de Docteur en
Sciences Biomédicales et Pharmaceutiques, 2011-2012

UNIVERSITÉ DE LIÈGE
Faculté de Médecine



**LE SOMMEIL CHEZ LES PATIENTS EN ÉTAT DE
CONSCIENCE ALTÉRÉ**

Victor COLOGAN

Coma Science Group, Centre de Recherches du Cyclotron
Université de Liège



Sous la direction de Steven LAUREYS

**Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de Docteur en
Sciences Biomédicales et Pharmaceutiques**

Année académique 2011-2012

ABREVIATIONS	3
REMERCIEMENTS	4
RESUME	5
SUMMARY	7
POSITION DU PROBLEME	10
INTRODUCTION	12
I. Concept de conscience	12
II. Définitions des états de conscience altérée	14
1. Mort cérébrale	14
2. Coma	16
3. Etat végétatif - Syndrome d'éveil non répondant	16
4. Etat de conscience minimale	18
5. Syndrome Locked-in	19
6. Les espoirs de traitement	20
III. Quantification de la conscience	21
1. Métabolisme cérébral	21
2. Activité cérébrale spontanée	23
3. Paradigmes passifs	27
4. Paradigmes actifs	30
IV. Conclusion	33
CHAPITRE 1 – LE SOMMEIL DANS LES DESORDRES DE LA CONSCIENCE	35
I. Introduction	36
II. L'étude du sommeil chez le patient en état de conscience altéré	38
III. Problèmes méthodologiques	41
IV. Mort cérébrale	42
V. Coma	43
VI. Etat végétatif	45
VII. Après récupération	46
VIII. Le syndrome Locked-in	49
IX. Conclusion	50
CHAPITRE 2 – ETUDE DU SOMMEIL CHEZ LES PATIENTS EN ETAT VEGETATIF ET EN ETAT DE CONSCIENCE MINIMALE	52
I. Introduction	53
II. Méthodes & Résultats	55
1. Patients	55
2. Acquisition & analyse des données	58
3. Résultats	65
III. Discussion	90
1. Conclusions	90
2. Analyse de signal	93
3. Implications neurophysiologiques	94
PERSPECTIVES ET CONCLUSIONS GENERALES	98
REFERENCES	101
PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES	115

- I.** Cologan V, Schabus M, Ledoux D, Moonen G, Maquet P, & Laureys S. (2010). Sleep in disorders of consciousness. *Sleep Medicine Reviews*, 14(2), 97-105.
- II.** Bekinschtein T, Cologan V, Dahmen B, & Golombek D. (2009). You are only coming through in waves: wakefulness variability and assessment in patients with impaired consciousness. *Progress in Brain Research*, 177, 171-189.
- III.** Cologan V, Drouot X, Parapatics S, Delorme A, Gruber G, Moonen G & Laureys S. (in press). Sleep in the unresponsive wakefulness syndrome and minimally conscious state. *Journal of Neurotrauma*.
- IV.** Lehembre R, Bruno MA, Vanhaudenhuyse A, Chatelle C, Cologan V, Leclercq Y, Soddu A, Macq B, Laureys S, & Noirhomme Q. (2012). Resting state EEG study of comatose patients: a connectivity and frequency analysis to find differences between vegetative and minimally conscious states. *Functional Neurology*, 27(1), 41-47.
- V.** Vanhaudenhuyse A, Schnakers C, Boly M, Bruno MA, Gosseries O, Cologan V, Boveroux P, Ledoux D, Piret S, Phillips C, Moonen G, Luxen A, Maquet P, Brédart S, & Laureys S. (2007). Evaluation comportementale et par neuroimagerie fonctionnelle des patients en état végétatif. *Revue Médicale de Liège*, 62 Spec No, 15-20.
- VI.** Cologan V. (2011). Le sommeil chez le patient en état de conscience altéré. In C. Schnakers & S. Laureys (Eds.), *Coma et états de conscience altérée* (pp. 91-102). Springer.
- VII.** Dang Vu TT, Schabus M, Cologan V, & Maquet P. (2009). Sleep: Implications for Theories of Dreaming and Consciousness. In W., Banks (Ed.), *Encyclopedia of Consciousness* (pp. 357-373). Oxford, United Kingdoms. Elsevier.
- VIII.** Cologan, V. (2011). Le sommeil chez les patients en état de conscience altérée. *Sommeil et Vigilance*, 20, 9-11. *Journal annuel de la Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil*.

ABREVIATIONS

CRS-R Coma Recovery Scale-Revised
CT-scan Computed Tomography
DTI Diffusion Tensor Imaging
ECA Etats de Conscience Altérés
ECM Etat de Conscience Minimale
EV Etat Végétatif
EEG Electroencéphalographie
GCS Glasgow Coma Scale
IRM Imagerie par Résonance Magnétique
LiS Locked-in Syndrome
REM Rapid Eye Movement
SOL Sommeil à Ondes Lentes
SC Spindle Coma
SP Sommeil Paradoxal
TEP Tomographie à Emission de Positrons
USI Unité de Soins Intensifs

REMERCIEMENTS

Je souhaite remercier toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de cette étude.

Mes remerciements d'abord à tous ceux qui m'ont soutenu pendant mes études afin que j'obtienne une bourse de doctorat : mon maître de stage Joëlle Adrien, le Pr. Lionel Naccache ainsi que les professeurs des universités Evry Val d'Essonne et Paris-Sud XI Orsay.

Mes remerciements à mon promoteur, Steven Laureys, pour m'avoir accueilli dans son équipe. Je voudrais aussi remercier les Professeurs André Luxen, Gustave Moonen, Pierre Damas et Pierre Maquet pour leur accueil, leur collaboration et leurs bons conseils. Mes remerciements à tout le personnel médical des Soins Intensifs et de Neurologie du CHU Sart Tilman, du CHR Citadelle, du Centre Neurologique et de Réadaptation Fonctionnelle de Fraiture et du Centre Neurologique William Lennox d'Ottignies pour leur collaboration dans l'acquisition des données.

Mes remerciements à tous ceux qui m'ont aidé dans mon travail et contribué à mes publications : les Docteurs Tristan Bekinschtein, Arnaud Delorme, Xavier Drouot, Sylvia Parapatics, Georg Gruber, Laurence Pirnay et Anne Frederick. Merci aux ingénieurs informaticiens du Centre de Recherches du Cyclotron, Quentin Noirhomme et Christian Degueldre, qui ne refusent jamais un coup de main. Et enfin merci à Tina Duvivier pour l'amélioration linguistique de mes articles en anglais.

Tout mon amour et ma reconnaissance éternelle à mes parents, Hughes et Françoise, pour leur soutien indéfectible durant toute ma vie et particulièrement pendant ce doctorat. Une grosse pensée aussi à tous mes amis et particulièrement à Rémy et Jérôme qui sont comme des frères pour moi.

Je remercie également les familles des patients qui permettent chaque jour de faire avancer la recherche malgré les heures sombres qu'elles traversent.

Enfin, je tiens à dédicacer cette thèse à Philippe Lormeau, professeur de sciences naturelles à Paris, sans qui je ne serais probablement pas devenu biologiste.

RESUME

Le sommeil est une activité cérébrale complexe et indispensable pour la préservation du cerveau et de la santé en général. Notre hypothèse de travail est donc qu'il est utile d'analyser le sommeil chez les patients cérébro-lésés afin d'affiner leur diagnostic et pronostique. D'après la littérature spécialisée, dont nous ferons la revue en introduction, ces patients se divisent en 4 catégories : les patients végétatifs ne présentant aucun signe de conscience, les patients évalués végétatifs mais présentant des signes de conscience non comportementaux via des examens para-cliniques, les patients en état de conscience minimale « MOINS » présentant des signes comportementaux de conscience basiques (poursuite visuelle ou localisation de la douleur par exemple), et enfin les patients en état de conscience minimale "PLUS" qui présentent des signes comportementaux de conscience avancés (communication ou utilisation d'objets par exemple).

Après l'introduction, nous ferons la revue des études sur le sommeil chez les patients en état de conscience altéré. En résumé, il apparaît que la préservation des stades de sommeil standard varie avec la sévérité de la blessure cérébrale et influe sur le pronostique. Le problème est que ces études sont anciennes, peu nombreuses et hétérogènes d'un point de vue méthodologique. Il est donc nécessaire d'adapter la méthodologie standard d'analyse du sommeil chez les patients cérébro-lésés.

Nous continuerons par l'étude originale que nous avons nous-mêmes développée sur le sommeil chez les patients en état végétatif et en état de conscience minimale. Partant du principe reconnu que ces patients présentent d'importantes variations de conscience et de vigilance au cours du temps, nous avons voulu enregistrer leur activité cérébrale pendant 24h, c'est-à-dire la durée d'un cycle circadien standard, ce qui n'avait pratiquement jamais été fait dans la littérature. Or, la seule technique possible pour ce genre d'enregistrement est la polysomnographie qui consiste à mesurer l'activité électrique cérébrale et végétative à l'aide de simples électrodes collées à la peau. En collaboration avec le CHU Sart-Tilman et les centres neurologiques de la région, nous avons enregistré avec succès 20 patients bien documentés. Puis, en collaboration avec le Pr Maquet (l'expert international en sommeil du Centre de Recherches du Cyclotron), le Dr Drouot (membre de la Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil), le Dr Parapatics (médecin-chercheur du sommeil à Vienne) et le Dr Delorme (créateur du logiciel libre EEGlab utilisé pour cette étude), nous avons analysé les données et décrit pour la première fois la large variété de patterns de sommeil possibles chez les patients cérébro-lésés.

Les résultats montrent également que ces patients peuvent présenter des phases de repos à n'importe quel moment du jour ou de la nuit. Pendant ces phases de repos, les différents stades de sommeil standards peuvent être conservés, déformés ou absents. Nous mettons aussi en évidence que certaines décharges électriques bien particulières appelées fuseaux de sommeil ("sleep spindles") sont prédictives d'une amélioration comportementale sous 6 mois. Cette valeur pronostique des fuseaux, qui dépendent du réseau thalamo-cortical, est en accord avec la littérature en neuro-imagerie montrant que le pronostique dépend de l'intégrité de ce réseau cérébral chez les patients en état de conscience altérée. Quant au sommeil paradoxal, pendant lequel se déroulent les rêves, nous montrons qu'il différencie les patients en état de conscience minimale des patients végétatifs. C'est la première fois dans la littérature qu'une activité cognitive supérieure est observée chez 100% d'une population de patients en état de conscience minimale enregistrée.

En conclusion, nous présentons ici la première étude rigoureuse du sommeil chez les patients en état de conscience altéré depuis la définition de l'état de conscience minimale en 2002. De plus, la polysomnographie a l'avantage d'être une technique ambulatoire, relativement simple et peu coûteuse par rapport aux autres outils paracliniques ; quant au logiciel EEGlab il est gratuit. Maintenant que notre étude décrit précisément la manière d'enregistrer et d'analyser les données, l'examen du sommeil pourra donc être effectué par n'importe quel neurologue afin d'affiner l'évaluation clinique des patients cérébro-lésés.

SUMMARY

Sleep is a complex and indispensable activity for the conservation of the brain and health in general. Our working hypothesis is therefore that the analysis of sleep is useful for diagnosis and prognosis in brain-injured patients. According to the specialized literature, which will be reviewed in the introduction, these patients fall into 4 categories: vegetative state patients showing no sign of consciousness, patients evaluated as vegetative but showing signs of awareness according to paraclinical tests, patients in a minimally conscious state "MINUS" showing basic signs of consciousness (visual pursuit or pain localization for example), and finally patients in a minimally conscious state "PLUS" who show advanced behavioral signs of consciousness (communication or the use of objects for example).

After the introduction, we will review the studies about sleep in patients with disorders of consciousness. In summary, it seems that the conservation of the standard sleep stages varies with the severity of the brain injury and has an impact on prognosis. The problem is that these studies are quite old, little numerous and very heterogeneous from a methodological point of view. It is thus necessary to adapt the standard method of sleep analysis in brain-injured patients.

We will continue with our own original study on sleep in patients in vegetative and minimally conscious states. As it is well known that these patients show important variations of consciousness and vigilance in time, we wanted to record their brain activity during 24 hours, which is the duration of a standard circadian cycle. This had practically never been made in the literature before. The only possible technique for this kind of recording is polysomnography which consists in measuring the brain and vegetative electrical activities using electrodes stuck on the skin. In association with the CHU Sart-Tilman and the neurological centers of the region, we successfully recorded 20 well documented patients. Then, in association with Pr Maquet (the international sleep expert of the Cyclotron Research Center), Dr Drouot (member of the French Society for Sleep Medecine and Research), Dr Parapatics (sleep doctor-researcher in Vienna) and Dr Delorme (creator of the freeware EEGlab used in this study), we analyzed the data and described for the first time the wide variety of patterns of sleep possible in brain-injured patients.

Our results also show that these patients can show rest periods at any time of the day or night. During these periods of rest, the various standard sleep stages can be preserved, deformed or absent. We especially bring to light that specific electric bursts called "sleep spindles" are predictive of a behavioral improvement within 6 months. This prognosis value

of spindles, which depend on the thalamo-cortical network, is in agreement with the neuro-imaging literature showing that prognosis depends on the integrity of this cerebral network in patients with disorders of consciousness. As for REM sleep, during which dreams occur, we show that it differentiates the minimally conscious patients from the vegetative ones. It is the first time in the literature that a higher order cognitive activity is observed in 100 % of a recorded minimally conscious patients' population.

In conclusion, we present here the first rigorous study of sleep in patients with disorders of consciousness since the definition of the minimally conscious state in 2002. Furthermore, polysomnography is a simple, cheap and ambulatory technique. As for EEGlab, it is a freeware. Now that our study describes exactly the way to record and analyze the data, the sleep examination can now be performed by any neurologist in order to refine the clinical evaluation of brain-injured patients.

Ces travaux ont été financés par les Fonds de la Recherche Scientifique belge (FRS); l'Action de Recherche Concertée ARC 06/11-340 ; la Commission Européenne (Mindbridge, DISCOS, COST - Action BM0605 et DECODER); la Mind Science Foundation; la James McDonnell Foundation; la Fondation Médicale Reine Elisabeth.

POSITION DU PROBLEME

Les progrès de la médecine moderne ont engendré un nombre croissant de patients qui survivent à de sévères lésions cérébrales. Tandis que certains se rétablissent rapidement, d'autres traversent différents états tels que le coma, l'état végétatif (ou syndrome d'éveil non répondant), l'état de conscience minimale ou le syndrome « locked-in » avant de récupérer partiellement ou totalement un état de conscience normal [1]. De nos jours, l'évaluation comportementale reste l'outil principal pour établir un diagnostic d'état de conscience altérée chez les patients sévèrement cérébro-lésés [2]. La pratique clinique nous indique cependant que la détection de comportements reflétant la présence d'une conscience au chevet des patients reste une tâche difficile et ambiguë pouvant mener à de nombreuses erreurs diagnostiques [3-5]. En effet, les évaluations comportementales peuvent être biaisées par de nombreux facteurs comme la présence de déficits sensoriels, langagiers ou cognitifs, par un état de vigilance fluctuant, par l'utilisation d'outils et de stimuli peu sensibles ainsi que par l'absence de consensus quant à la signification d'un comportement en termes de conscience.

L'intérêt de différencier les patients qui présentent des signes de conscience (état de conscience minimale) des patients inconscients ne montrant que des mouvements involontaires (état végétatif / syndrome d'éveil non répondant) est multiple. Contrairement aux patients en état végétatif, les patients en état de conscience minimale présentent toujours certaines capacités cognitives leur permettant de percevoir l'environnement et de produire des comportements volontaires afin de communiquer [6]. D'après la littérature, le pronostic des patients en état de conscience minimale est également plus favorable que celui des patients en état végétatif [7, 8]. De plus, la prise en charge clinique ainsi que les décisions de fin de vie des patients en état de conscience altéré sont influencées par le diagnostic attribué aux patients ainsi que par la culture et la morale humaine [9-13]. Maintenant que l'on sait aussi que le cerveau humain peut mettre des années voire des dizaines d'année à se réparer [7, 14, 15], l'amélioration des évaluations cliniques et paracliniques ainsi qu'une meilleure compréhension des corrélats neuronaux de la conscience revêtent donc une importance capitale.

Au sein de cet ouvrage, nous commencerons par introduire le concept de conscience, décrire les différents états pouvant survenir après un coma et présenter les outils actuels permettant d'évaluer la conscience auprès des patients sévèrement cérébro-lésés. Puis nous poursuivrons en présentant notre étude du sommeil chez les patients cérébro-lésés. Les problèmes conceptuels et méthodologiques de telles recherches ainsi qu'une revue complète

de la littérature y seront exposés [16, 17]. Ensuite, nous présenterons nos travaux sur le sommeil des patients en état végétatif et en état de conscience minimale (Cologan et al., 2012, soumis). Ces recherches, basées sur des enregistrements polysomnographiques de 24h et une analyse multicentrique des données, ont apporté la première description de la large variété de patterns de sommeil possibles chez ces patients. Elles supportent également la valeur pronostique et diagnostique différentielle des stades de sommeil standards. Enfin, nous terminerons par les conclusions générales et perspectives de cette étude.

INTRODUCTION

I. Concept de conscience

La conscience peut être définie comme étant un état de connaissance de soi et de l'environnement qui permet à un sujet d'interagir avec les stimuli qui l'entourent. D'un point de vue clinique, le niveau de conscience est évalué en observant les réponses comportementales d'un patient en lien avec les stimulations dispensées par une tierce personne (« Plum & Posner's diagnosis of stupor and coma », Nex York, 2007). Deux composantes caractérisent la conscience : l'éveil, et le contenu de la conscience, c'est-à-dire la conscience de soi et de l'environnement [18]. L'éveil est en principe une composante simple à établir, nécessitant l'observation objective des comportements suivants : la présence d'une ouverture des yeux, d'un tonus musculaire et d'un EEG caractérisé par des fréquences rapides [19]. Elle est d'une toute autre complexité quand il s'agit de patients cérébro-lésés en état de conscience altéré [16]. La modulation de l'état d'éveil dépend du système réticulaire activateur, c'est-à-dire du tronc cérébral et de ses projections thalamiques et corticales [20-22]. Quant à la deuxième composante, le contenu de la conscience, elle intègre l'ensemble des fonctions corticales et sous-corticales comprenant ainsi des activités cognitives et affectives. Une personne consciente montre par définition des signes d'éveil et des comportements congruents avec son environnement traduisant la présence de sentiments émotionnels primaires et sociaux ainsi que des capacités d'attention et d'orientation volontaires [19]. Toutefois, si l'observation de tels comportements implique systématiquement une conscience, la présence d'une conscience ne garantit pas une réponse comportementale en lien avec le contexte, en particulier chez les patients cérébro-lésés. Cette absence de réponse peut être causée par des troubles moteurs, langagiers, cognitifs ou psychologiques. En général, l'individu doit être éveillé pour être conscient. Dans les états physiologiques non pathologiques tels que les différents stades de sommeil, l'éveil et la conscience sont positivement corrélés, exception faite du sommeil paradoxal et en particulier du rêve lucide (Encyclopedia of Consciousness, 2009, Editions Elsevier). Les patients en coma ou sous anesthésie générale ne sont ni éveillés, ni conscients. D'autres états pathologiques tels que le l'état végétatif, l'état de conscience minimale, le mutisme akinétique et les crises d'épilepsie sont caractérisés par une dissociation entre l'éveil et la conscience (Fig.1).

Les avancées récentes en recherche fondamentale et clinique nous indiquent qu'il existe plusieurs types de conscience. On différencie ainsi la conscience de bas niveau, ou

conscience noyau (« core consciousness ») ou conscience primaire (« primary consciousness »), de la conscience de plus haut niveau appelée conscience étendue (« extended consciousness ») ou conscience d'ordre supérieur (« higher order consciousness ») [19, 23]. La conscience primaire est un phénomène neurobiologique relativement simple qui ne nécessite pas la mise en place de processus cognitifs de haut niveau tels que la mémoire, le langage ou le raisonnement. Par définition, la conscience de soi inhérente à la conscience primaire est une forme transitoire de connaissance recrée pour chaque interaction avec un objet ou un événement dans un contexte spatio-temporel déterminé, ne faisant référence ni au passé, ni au futur. De plus, la préservation de la conscience primaire est une condition nécessaire à la mise en place de fonctions cognitives telles que l'attention, le langage et la mémoire menant à l'émergence d'une conscience de plus haut niveau. La conscience étendue ou d'ordre supérieur est une forme très complexe de conscience qui permet à l'organisme de créer une conscience de soi élaborée, plaçant l'individu dans un contexte spatio-temporel à la fois passé et futur. Le concept de conscience de soi qui émerge de ce type de conscience dépend des souvenirs passés et des anticipations futures. En d'autres termes, l'activité dite consciente consiste à percevoir un stimulus de l'environnement et de générer une représentation mentale de cet objet ou événement. La génération d'une conscience de plus haut niveau consiste à établir un lien entre la représentation du stimulus et la conscience de soi, c'est-à-dire intégrer cette nouvelle représentation avec les perceptions et connaissances déjà acquises par l'individu.

Enfin, la conscience peut être vue selon deux perspectives : une perspective externe ou comportementale (expression corporelle de l'éveil, des émotions, de l'attention et de la communication), et une perspective interne ou cognitive (représentations mentales) [19]. Si l'expression comportementale de la conscience est observable à l'œil nu, les représentations mentales d'un individu sont quant à elles généralement invisibles pour un observateur. En l'absence de communication fonctionnelle, comme c'est le cas chez les patients en état de conscience altéré, nous sommes dès lors limités à l'observation des comportements liés à la perspective externe et traduisant une perception consciente de l'environnement au travers des différentes modalités sensorielles [24]. Toutefois, la recherche clinique a récemment mis en évidence que certains patients en état de conscience altéré conservent une forme de conscience interne mais sont incapable de produire le moindre comportement conscient externe [25]. Nous arrivons donc à un stade médical où il devient utile même nécessaire de lire dans les pensées des patients cérébro-lésés grâce à la technologie afin de mieux évaluer leur état de conscience et de pouvoir communiquer avec eux.

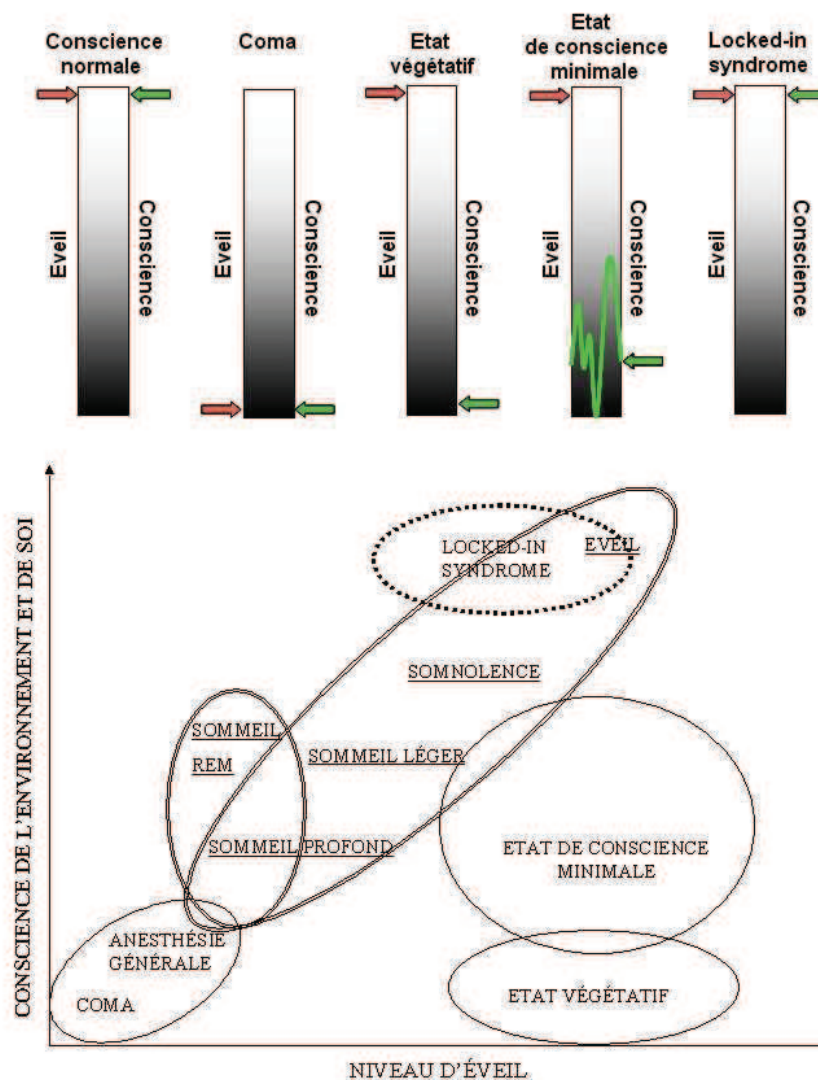


Figure 1 : Illustration des deux composantes de la conscience : le niveau de conscience (« arousal / wakefulness ») et le contenu de la conscience (« awareness »). (Adapté de Laureys et al., 2007, 2009)

II. Définition des états de conscience altérés

1. Mort cérébrale

La définition de la mort a évolué au cours de l'histoire en fonction des croyances culturelles, religieuses, philosophiques et éthiques mais également en fonction des avancées technologiques et biomédicales. Autrefois, le siège de la conscience était supposé être dans le cœur et la cessation irréversible des fonctions respiratoire et cardiaque était synonyme de mort clinique [26, 27]. Au 20^e siècle, les avancées médicales et technologiques bouleversent les croyances et modifient la définition de la mort en introduisant le concept de mort cérébrale. L'une des premières tentatives de définition neurologique de ce concept fut réalisée en 1959 par deux français : Mollaret et Goulon. Ces neurologues proposèrent le terme de « coma

dépassé » et discutèrent des problèmes cliniques, électrophysiologiques et éthiques rencontrés chez ces patients. Toutefois, ce texte écrit en français ne franchit pas les frontières du pays et ne fut donc pas connu par la communauté internationale. En 1968, le « Harvard Medical School Ad Hoc Committee » introduisit officiellement la définition de mort comme étant un « coma irréversible ». Quelques années plus tard, il fût montré qu'une lésion du tronc cérébral est une condition nécessaire pour poser le diagnostic de mort cérébrale [28]. Ces études conduisirent la communauté médicale à définir la mort cérébrale comme étant la perte complète et irréversible des fonctions du tronc cérébral (Royal College of Physicians, 1995). En 1998, la mort cérébrale fut définie comme étant la perte irréversible et permanente des fonctions vitales de l'organisme indépendamment d'une ventilation et d'une circulation artificielles [29]. Les fonctions vitales incluent le contrôle de la respiration et de la circulation sanguine, la régulation homéostatique et endocrinienne ainsi que la conscience [30]. Cette définition réintroduisit le concept de l'organisme vu comme un ensemble et non comme la somme de ses parties. De nos jours, le diagnostic clinique de mort cérébrale est basé sur : (1) un coma démontré comme étant profond et non réactif à des stimuli nociceptifs, (2) la mise en évidence de la cause du coma, (3) l'exclusion de facteurs confondants tels que des troubles hypothermiques, médicamenteux, électrolytes et endocriniens, (4) la perte totale de tous les réflexes du tronc cérébral (réflexes pupillaires, cornéens, oculo-vestibulaires, nauséeux et de toux), (5) une absence de réponses motrices, (6) une absence continue de la respiration mise en évidence grâce à un test d'apnée, et (7) une réévaluation de l'état du patient dans les six à vingt-quatre heures (« The Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology », 1995 ; « Plum & Posner's diagnosis of stupor and coma », New York, 2007 ; [31, 32]). Le diagnostic de mort cérébrale sera posé quelques heures voire quelques jours après l'accident [33]. Dans un tiers des cas, les patients en état de mort cérébrale peuvent présenter des mouvements réflexes et ralents produits par l'activité spinale résiduelle tels qu'une extension réflexe des doigts, une flexion réflexe des orteils, une réponse musculaire de retrait globale en triple flexion, des réflexes de pronation et d'extension, un signe de Lazare et des myokimies faciales [34, 35]. L'absence d'activité cellulaire chez les patients en mort cérébrale peut être confirmée par l'angiographie cérébrale (absence de circulation sanguine dans l'ensemble des vaisseaux intracrâniens) [36], le doppler transcrânien (absence de perfusion sanguine cérébrale) [37], l'imagerie nucléaire (absence d'activité métabolique cérébrale) [1, 38] ou l'EEG (absence d'activité électrique cérébrale) [39]. Enfin, la littérature soutient qu'aucun patient déclaré en mort cérébrale n'avait jamais récupéré [40] et que si les

réflexes du tronc cérébral ne réapparaissent pas dans l'heure suivant l'accident, aucune récupération n'est à espérer [41].

2. Coma

Le coma se définit par l'absence d'éveil (absence d'ouverture des yeux spontanée ou en réponse à une stimulation) et l'absence de signes de conscience [42, 43]. Cet état doit durer au moins une heure pour être différencié d'une syncope, d'une commotion ou d'un autre état de perte de conscience transitoire. Les patients dans le coma présentent un dysfonctionnement du système réticulaire activateur (le principal réseau cérébral associé à l'éveil) et du cortex, ne montrent pas de signes cliniques traduisant la présence de cycles veille-sommeil et peuvent présenter des mouvements réflexes. En général, les patients s'éveillent progressivement dans les 2 à 4 semaines après l'accident cérébral en passant par l'état végétatif ou l'état de conscience minimale. Un CT-scan ou une IRM structurelle permet de définir l'étendue des lésions cérébrales et de confirmer le diagnostic. Le coma peut être provoqué par une lésion structurelles de l'encéphale, un arrêt cardio-respiratoire, un trouble métabolique ou nutritionnel, une toxine exogène, une encéphalite, un choc septique, une crise d'épilepsie, une hypothermie, ou encore un traumatisme crânien pouvant endommager les structures profondes du cerveau sans blessure apparente. La définition neuropathologique stipule que le coma peut être causé soit par une dysfonction bilatérale diffuse du cortex cérébral ou de la matière blanche, soit par une lésion du tronc cérébral affectant les systèmes d'éveil et de sommeil. L'activité électrique cérébrale est anormale pendant le coma et peut présenter de nombreux profils différents, certains étant de meilleur pronostique que d'autres [44-46]. Notons qu'après 3 jours d'observation, (1) l'absence de réflexes pupillaires et cornéens, (2) la présence de réactions motrices stéréotypées (extension ou flexion musculaire involontaire) ou l'absence de réponses motrices, (3) un tracé EEG plat ou de type isoélectrique, (4) une absence bilatérale de réponse cérébrale aux potentiels évoqués somesthésiques et (5) un dosage sérique d'énolase neurospécifique supérieur à 33 µg/L sont considérés comme étant de mauvais pronostique [27].

3. Etat végétatif - Syndrome d'éveil non répondant

Après quelques jours voire quelques semaines de coma, le patient cérébro-lésé peut évoluer et présenter des signes d'éveil. Le patient ouvre les yeux (spontanément ou à la stimulation) mais n'est cependant pas conscient ni de son environnement ni de lui-même et ne présente donc pas d'activité motrice volontaire adaptée au contexte (seuls des mouvements

réflexes persistent) [47]. En Europe, ce syndrome clinique fut initialement appelé « syndrome apallique » puis « coma vigil ». Il est toutefois plus connu sous le nom d'« état végétatif persistant » (EVP) depuis les années 1970 [47]. Le terme « végétatif » fait référence aux fonctions cérébrales végétatives (systèmes respiratoire, digestif, thermorégulateur et chronobiologique) relativement préservées chez ces patients. Le terme « persistant » réfère à l'état chronique de l'EV, c'est-à-dire un état qui se prolonge au moins un mois après la lésion cérébrale. En 1994, la « Multi-Society Task Force on PVS » établit les critères temporels de la notion d'irréversibilité de l'état en introduisant le terme d'EV « permanent », c'est-à-dire plus d'un an pour les patients dont l'origine de l'accident cérébral est traumatique et 3 mois pour les patients d'origine non traumatique (anoxie, accident vasculaire cérébral). Cependant, ces deux termes (« persistant » et « permanent ») - abrégés de la même manière EVP - sont souvent confondus et utilisés à mauvais escient (Laureys et al., British Medical Journal, 2000). De plus, les progrès en neurobiologie ainsi que de récentes études cliniques montrent que le cerveau est capable de guérir lentement et que des patients en état de conscience altéré peuvent évoluer même plusieurs années après accident ce qui décrédibilise la notion d'irréversibilité longtemps soutenue par la communauté médicale [7, 14, 15]. Récemment, le terme de « syndrome d'éveil non répondant » (« Unresponsive Wakefulness Syndrome ») fut proposé afin de remplacer celui d'« état végétatif » [48]. En effet, au cours des 30 dernières années, la communauté médicale ainsi que les familles des patients ont commencé à éprouver une certaine gêne quant à l'utilisation du terme « végétatif » [49-51]. Ces derniers ont maintenant la possibilité d'utiliser une dénomination plus neutre lorsqu'ils doivent décrire des patients éveillés mais non répondants. D'un point de vue neuropathologique, le syndrome d'éveil non répondant/EV est principalement causé par une lésion corticale de la matière blanche et du thalamus (Fig. 2) [52]. Comme nous le verrons dans le chapitre suivant, le pronostique dépend de l'intégrité du réseau thalamo-cortical chez ces patients.

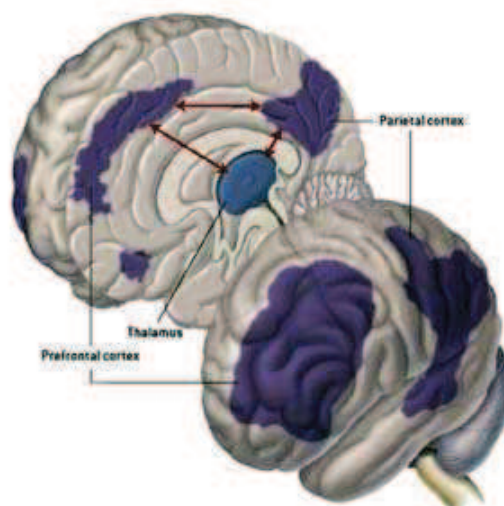


Figure 2 : Schéma représentant les principales zones cérébrales en disfonctionnement chez les patients en état végétatif : les aires associatives multimodales frontales et pariétales (violet) et le thalamus (bleu clair). (Adapté de Laureys 2007)

4. Etat de conscience minimale

Certains patients émergent de l'état végétatif et montrent des signes fluctuants mais reproductibles de conscience. Le diagnostic posé est alors celui d'état de conscience minimale (ECM) [6]. Autrefois, les patients qui démontraient des signes limités et fluctuants de conscience n'étaient pas différenciés des patients en état végétatif. Ce n'est qu'en 1995 que l'« American Congress of Rehabilitation » introduisit le terme d'« état de réponse minimale » afin de décrire ces patients. Ce diagnostic était posé lorsque l'examineur observait au moins un comportement orienté excluant un état totalement inconscient. En 1997, afin d'introduire la notion de la présence d'une conscience résiduelle chez ces patients, l'Aspen Workgroup modifia le terme « état de réponse minimale » en « état de conscience minimale » [53]. En 2002, après une longue période de revue de la littérature et de discussion avec des cliniciens et des professionnels de la santé dans les secteurs de la neurologie, neurochirurgie et de la rééducation, une série de critères furent publiés afin de caractériser l'ECM. Les patients doivent au moins présenter un des comportements suivants : (1) une réponse à des commandes simples, (2) des réponses de type « oui – non » verbales ou gestuelles en dépit de la précision des réponses, (3) une verbalisation intelligible, (4) des comportements émotionnels ou des comportements moteurs adaptés au contexte tels que des pleurs ou des rires appropriés, des vocalisations ou des gestes qui se produisent en réponse à un stimulus verbal, des localisations ou des manipulations d'objets, la poursuite visuelle de stimuli ou la localisation de stimulations nociceptives. Ces mouvements doivent se manifester de manière reproductible et sur une période assez longue afin de ne pas les confondre avec des

mouvements involontaires. Si les patients en ECM présentent une récupération de comportements traduisant la présence d'une conscience, ils sont par définition incapables d'exprimer leurs pensées ou leurs sensations et de communiquer de manière fonctionnelle avec leur environnement. L'établissement du diagnostic d'ECM reposant en partie sur l'intégrité du système langagier et du système moteur, la présence de troubles aphasiques ou apraxiques doit dès lors être envisagée en l'absence de réponse [6]. De nombreuses échelles standardisées ont été développées dans le but d'affiner l'évaluation comportementale des patients ECA (CRS-R, SMART, WNSSP, SSAM, WHIM, CNC, FOUR, INNS, Glasgow-Liege Coma Scale, Swedish Reaction Level Scale-1985, Loewenstein Communication Scale, CLOCS). D'après une étude récente, la CRS-R peut être considérée comme la plus fiable tandis que les dernières citées ne sont pas recommandées en routine clinique [54]. De plus, il a récemment été montré que certains patients en ECM ne montrent aucun comportement conscient visible mais une activité cérébrale consciente détectable uniquement par des machines comme l'IRM, suggérant ainsi que l'évaluation comportementale n'est pas suffisante pour caractériser l'état de conscience chez les patients cérébro-lésés [55, 56]. L'ECM peut être transitoire ou chronique mais il n'existe actuellement aucun critère permettant de parler d'ECM permanent. Certains patients peuvent rester dans cet état durant plusieurs années et récupérer peu à peu une conscience normale [14]. En fait, pratiquement tous les patients en ECM récupèrent progressivement au rythme de leur guérison cérébrale, seule la vitesse de récupération est très variable. L'âge et la gravité de la blessure y jouent un rôle important mais il n'y a encore aucun marqueur pronostique précis chez ces patients. Par définition, l'émergence de l'ECM est caractérisée par la récupération de fonctions à savoir une communication fonctionnelle et/ou une utilisation adéquate d'objets [6].

5. Le syndrome « locked-in »

Les patients atteints d'un « locked-in syndrome » (LiS) sont conscients mais totalement paralysés ou presque, le mouvement des yeux ou des paupières pouvant être conservé. Ce terme fut introduit par Plum & Posner en 1966 afin de décrire des patients prisonniers dans leur corps. La définition clinique stipule (1) une ouverture spontanée et continue des yeux, (2) des fonctions supérieures relativement préservées, (3) une atteinte sévère de la parole (aphonie ou hypophonie), (4) une quadriplégie ou quadriparésie et (5) un mode de communication principalement basé sur les mouvements oculo-palpébraux (« American Congress of Rehabilitation Medicine », 1995). La paralysie bilatérale est causée par l'interruption des voies nerveuses cortico-spinales et cortico-bulbaires, entravant le

contrôle moteur volontaire des quatre membres, et par une paralysie des nerfs mixtes, empêchant la communication par la parole ou le geste. La seule communication possible implique des mouvements de verticalité ou de clignements des yeux grâce à la préservation des noyaux oculomoteurs du nerf III. L'étendue du handicap physique et verbal est variable selon les cas. En 1979, ce syndrome fut classifié en 3 catégories : (1) le LiS « classique » caractérisé par une immobilité totale à l'exception des mouvements de verticalité du regard et des mouvements palpébraux ; (2) le LiS « incomplet » s'accompagnant de reliquats de motricité volontaire (mouvements de la tête ou des membres) ; (3) le LiS « complet » impliquant une immobilité totale, y compris des yeux et des paupières. L'étiologie la plus commune du LiS est une pathologie vasculaire, soit une occlusion de l'artère basilaire, soit un hématome du pont [57]. Par ailleurs, le LiS peut être d'origine traumatique [58-60] ou la conséquence de nombreuses pathologies affectant le tronc cérébral [61, 62]. En phase aiguë, le taux de mortalité chez les patients LiS s'élève à 76% dans le cas d'une étiologie de type vasculaire et à 41% si l'étiologie est non vasculaire. Bien que certains cas rares d'évolution spectaculaire aient été documentés [63, 64], 87% des décès surviennent dans les quatre premiers mois et la récupération motrice est généralement très limitée [65, 66]. Toutefois, si le patient est médicalement stabilisé, l'espérance de vie peut être plus longue, variant de 5 à 10 ans [61, 66, 67].

6. Les espoirs de traitement

Le traitement du cerveau blessé représente l'un des plus grands challenges de l'histoire de la médecine. Certaines drogues peuvent être proposées afin d'améliorer le confort des patients, comme par exemple des injections de Baclofen (agoniste des récepteurs GABA) qui diminuent la spasticité parfois extrême de ces patients et donc la douleur liée à ces contractions musculaires pathologiques [68, 69]. D'autres traitements pharmacologiques ont été testés chez des patients en EV et en ECM. L'Amantadine (agent dopaminergique) peut induire une évolution comportementale favorable chez les patients post-traumatiques [70-72]. De plus, une augmentation de l'activité cérébrale fronto-pariétale a pu être mise en évidence chez un patient en ECM après l'administration d'Amantadine [73]. Des agents dopaminergiques comme la Levodopa [74] ou la Bromocriptine [75] peuvent aussi favoriser la récupération des patients en ECA. Aussi étrange que cela puisse paraître, le somnifère Zolpidem est également lié à une meilleure évolution clinique chez certains patients en EV [76, 77]. D'autre part, des cellules immunitaires activées ont été testées comme traitement chez un patient post-hémorragique en EV persistant et il se trouve qu'elles ont induit une

amélioration comportementale vers l'ECM [78]. D'après les auteurs, ces cellules immunitaires ont produit des facteurs neurotrophiques comme la neurotrophine ou le BDNF ce qui a catalysé la récupération cérébrale nécessaire à un ECM. Malheureusement, l'ensemble de ces études est réalisé sur de petits groupes de patients ou sans contrôle placebo et ne permet donc pas de généraliser les résultats obtenus.

Quant aux traitements non pharmacologiques, certaines méthodes sont encourageantes. La stimulation intracrânienne du thalamus, une zone cérébrale clé pour la conscience, peut induire une amélioration comportementale chez les patients en EV ou en ECM [79-81]. A nouveau, ce protocole devrait être validé sur une population plus importante de patients afin de déterminer ce que vaut vraiment ce type de traitement invasif et dangereux. D'autre part, la stimulation magnétique transcrânienne du cortex préfrontal [82] ou de l'air de Brocca [83] semble pouvoir améliorer l'attention chez certains patients post-traumatiques ou hémorragiques. Enfin, d'après une revue de la maigre littérature dans le domaine, les programmes de stimulation multisensorielle ne seraient pas efficaces dans le cadre de la réhabilitation de patients en EV [84]. Néanmoins, la forte hétérogénéité méthodologique de ces études ne permet pas encore de conclure définitivement.

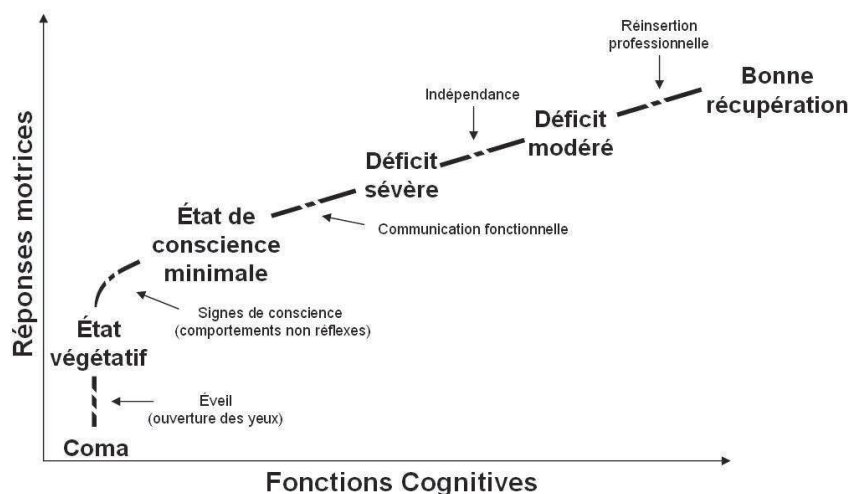


Figure 3 : Schéma représentant l'évolution typique de l'état de conscience après une blessure cérébrale.

III. Quantification de la conscience

1. Métabolisme cérébral

La définition du métabolisme est l'ensemble des transformations moléculaires et énergétiques nécessaires à la vie des cellules. La tomographie à émission de positrons (TEP) est la principale technique d'investigation du métabolisme et de la circulation sanguine

cérébrale chez les patients en ECA [85]. Elle a d'abord été utilisée pour étudier les variations naturelles (sommeil) et artificielle (anesthésie générale) de la vigilance. En effet, une diminution du métabolisme cérébral de 40% est observée chez les sujets sains en sommeil lent profond par rapport aux sujets éveillés, tandis que ce métabolisme récupère des valeurs similaires à la normale lors du sommeil paradoxal [86]. Quant aux patients sous anesthésie générale, ils présentent un métabolisme cérébral global proche de celui observé chez les patients en EV [87]. La TEP a ensuite été utilisée pour étudier les variations de conscience chez les patients cérébro-lésés. Ainsi, les patients étant en état de mort cérébrale sont caractérisés par une absence totale de métabolisme. Une réduction variant de 45 à 50% est observée chez les patients en coma, toutes étiologies confondues [1, 88, 89]. Les patients en EV montrent une réduction du métabolisme cérébral global variant de 40 à 60% en dessous des valeurs observées chez les sujets sains et ce, quelle que soit l'étiologie et la durée écoulée depuis l'accident cérébral [88-92]. En ce qui concerne les patients LiS, éveillés et conscients, le métabolisme cérébral des zones corticales n'est pas significativement différent de celui de sujets contrôles sains du même âge [90]. D'autres études ont cependant montré que la relation entre état de conscience et métabolisme cérébral global n'est pas absolue. Il fût même reporté que certains sujets contrôles sains montrent une activité métabolique cérébrale similaire à celle pouvant être observée chez les patients en EV [62]. Il semblerait plutôt que certaines aires cérébrales soient plus importantes que d'autres lors de l'émergence de la conscience et que la récupération de la conscience n'est pas systématiquement accompagnée d'une récupération du métabolisme cérébral global [89]. Ainsi, l'EV se caractérise notamment par le dysfonctionnement d'un réseau fronto-pariétal bien particulier comprenant les cortex associatifs polymodaux, c'est-à-dire les régions frontales latérales bilatérales, les aires pariéto-temporales et pariétales postérieures, ainsi que les cortex mésiofrontal, postérieur cingulaire et précunéal [1, 93]. L'intégrité de ce réseau fronto-pariétal semble différencier les patients en ECM de ceux en EV [1, 94, 95]. D'autre part, le réseau thalamo-cortical est également un élément central dans la génération de la conscience [96-99]. Un hypermétabolisme du système réticulaire activateur ainsi qu'une perte de connectivité entre le tronc et le cortex cérébral ont été montrée chez les patients en EV [100]. Un hypométabolisme du thalamus et du réseau fronto-pariétal ainsi qu'une baisse de connectivité thalamo-corticale ont également été reportés chez des patients en EV ou en ECM [95, 101, 102]. De plus, une étude basée sur une nouvelle technologie radiographique proche de la TEP – la spectroscopie à résonance magnétique protonique – a montré que le thalamus était endommagé chez des patients en EV chez qui l'IRM structurelle ne montrait pas de dommage thalamique [103].

L'étendue des dommages était d'ailleurs corrélée avec l'évolution neurologique des patients. En conclusion, il apparaît que la conscience ne peut être uniquement située dans une région cérébrale mais plutôt qu'elle intègre de larges réseaux corticaux et sous-corticaux dont la connectivité doit donc être préservée.

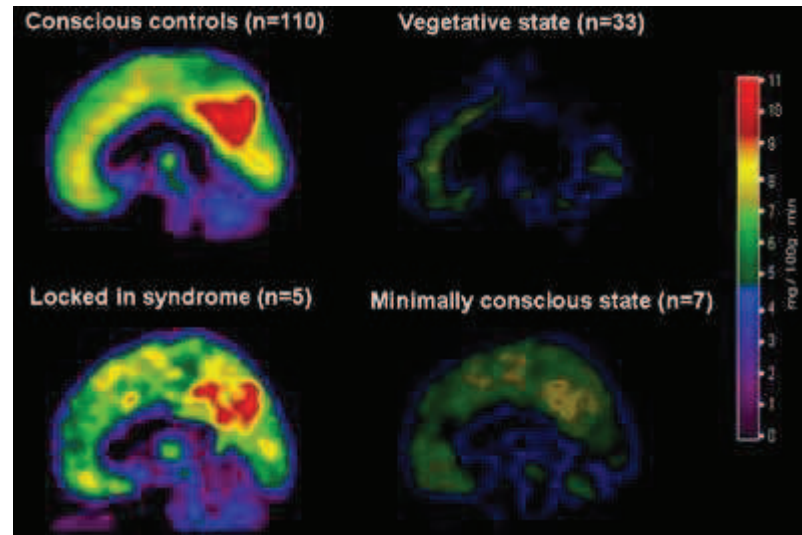


Figure 4 : Métabolisme cérébral au repos chez les individus sains (en haut à gauche), les patients en état végétatif (en haut à droite), les patients avec le syndrome Locked-in, et les patients en état de conscience minimale. Le cortex postérieur médial (comprenant le précunéus et le cortex cingulaire) est la région la plus active chez les sujets et les patients Locked-in et la plus inactive chez les patients en état végétatif. Les patients en état de conscience minimale montrent quant à eux des valeurs intermédiaires. (Adapté de Laureys et al., 2004)

2. Activité cérébrale spontanée

Il existe plusieurs approches dans l'étude de l'activité cérébrale des patients cérébro-lésés. La première consiste à analyser l'activité cérébrale spontanée, c'est-à-dire lorsque le patient est au repos et non soumis à des stimuli sensoriels. Les paradigmes employés dans ce but permettent de s'affranchir d'une participation passive ou active du patient en ECA, ce qui est difficile à obtenir à cause de plusieurs raisons comme un déficit des voies sensorielles ou motrices, la variabilité de la conscience et de l'attention, un déficit musculaire, l'incapacité de rester immobile dans un scanner, ou même le refus volontaire de participer au test neurologique. En contrepartie, ces paradigmes ne permettent pas de mettre en évidence la preuve irréfutable d'une préservation de la conscience comme la réponse à la commande ou la communication fonctionnelle.

Electroencéphalographie

La première technique utilisée dans ce but a été l'EEG permettant des enregistrements continus de l'activité électrique cérébrale de plusieurs minutes voire de plusieurs heures. Les patients dans le coma présentent une large variété de patterns électrophysiologiques, certains

étant de meilleur pronostique que d'autres [44-46]. Les patients en EV ou en ECM présentent déjà une moins grande variété de profils EEG. D'une manière générale, l'activité électrique cérébrale est ralentie chez ces patients, c'est-à-dire que les fréquences standards d'éveil conscient α (8-12 Hz), β (12-20 Hz) et γ (20-40 Hz) disparaissent au profit des fréquences lentes δ (1-4 Hz) et θ (4-8 Hz) qui deviennent alors prédominantes. Les ondes δ et θ sont caractéristiques du sommeil standard chez l'individu sain et ne sont pas suffisantes pour permettre la génération d'une conscience à l'état de veille (yeux ouverts) chez l'homme. De plus, des ondes épileptiformes de grande amplitude plus ou moins abondantes surimposent l'activité cérébrale de fond chez les patients cérébro-lésés. L'activité épileptique témoigne d'une souffrance cérébrale et est connue pour annihiler réversiblement la conscience chez les patients épileptiques donc il doit probablement en être de même chez les patients en ECM [104, 105]. Le tonus musculaire élevé chez ces patients pendant la veille pose aussi problème puisqu'il contamine les fréquences EEG entre 10 et 100 Hz. Quoiqu'il en soit, il n'existe à l'heure actuelle aucune description empirique rigoureuse de l'EEG chez les patients en EV ou ECM et donc aucun corrélat entre état de conscience et activité électrique cérébrale. Les rares études sur le sujet se sont contentées d'enregistrements courts (3-30 minutes) ne saisissant qu'une infime partie de l'activité cérébrale circadienne. En effet, si l'état de conscience et l'EEG d'un individu sain ne varie pratiquement pas dans le temps à l'état de veille, il n'en est pas de même chez les patients en ECA chez qui la vigilance et la conscience sont déficientes et désorganisés chronobiologiquement [16, 17]. Seuls des enregistrements polysomnographiques (combinaison de l'EEG avec des mesures végétatives) d'au moins 24h peuvent donc rendre compte de l'activité électrique cérébrale spontanée et des états de vigilance existant chez les patients en ECA. Néanmoins, les données de la littérature restent bien sûr d'intérêt.

Un EEG standard réalisé au stade sous-aigu est corrélé au déficit cognitif et a une valeur pronostique sous 3 mois chez les patients ECA lorsqu'il est analysé selon l'échelle de classification Synek (1988) [106, 107]. D'autres résultats, basés sur une analyse spectrale spécifique de l'EEG chez des patients en EV et en ECM, montrent (a) que la diversité et la variabilité du signal cérébral sont plus basses chez les patients décédés sous 6 mois que chez les survivants; (b) une prédominance des fréquences δ et θ -lentes chez les patients décédés et des fréquences θ -rapides et α chez les survivants [108-110]. Ces auteurs ont également développé une analyse architectonique opérationnelle de l'EEG permettant d'analyser les dynamiques des assemblées neuronales et leur synchronisation qui sont impliquées dans la conscience [111]. Leurs résultats obtenus chez des patients en EV et ECM montrent une corrélation entre le niveau de conscience et l'intégrité des assemblées neuronales [110].

L'analyse automatique de signal EEG a également permis de mettre en évidence une diminution de la connectivité cérébrale dans toutes les bandes de fréquence chez des patients en ECM, en particulier dans la région frontale pour la bande β et dans la région occipitale pour la bande α [112, 113]. Une corrélation entre le pouvoir de la bande de fréquence α et la récupération de la conscience sous 3 mois a également été montrée à partir d'une base de données EEG de 50 patients en EV persistant [113]. Une diminution de l'entropie, un indice de la complexité résiduelle des réseaux neuraux, a aussi été montrée chez des patients en EV [114]. Enfin, une corrélation entre l'index bispectral, un autre indice de complexité du signal, et l'état de conscience a été montrée chez une population de 43 patients en ECA [115]. D'après cette étude, l'index bispectral a également une valeur pronostique. Enfin, une revue complète de la littérature sur l'altération du sommeil chez les patients en ECA a souligné que la préservation des stades de sommeil standards est associée à la sévérité de la blessure cérébrale et donc au pronostic des patients [16].

Neuro-imagerie

L'intérêt de l'imagerie cérébrale pour la recherche clinique sur les ECA a pris forme à la fin des années 1990 avec l'IRM qui permet de mettre en évidence des différences structurelles entre les patients qui récupèrent ou non d'un état végétatif post-traumatique [116]. L'IRM structurelle peut également se combiner avec d'autres techniques telles que la spectroscopie protonique (« magnetic resonance spectroscopy » - MRS) et celle des tenseurs de diffusion (« diffusion tensor imaging » - DTI) afin de fournir d'une part des informations quant aux lésions structurelles qui ne seraient pas détectables par des séquences classiques, et d'autre part des informations objectives sur l'évolution potentielle des patients en ECA [117, 118]. La combinaison de ces techniques d'IRM environ 3 semaines après un traumatisme crânien permet de prédire l'évolution favorable (récupération de la conscience) ou défavorable (mort ou ECA) du patient sous 1 an avec 86% de sensibilité et 97% de spécificité [119, 120]. D'après une étude de tomодensitométrie (scanner aux rayons X), la mesure de la circulation sanguine cérébrale corticale au stade aigu possède également une valeur pronostique chez les patients cérébro-lésés traumatiques [121]. Des résultats similaires ont été reportés chez les patients en ECM qui montrent une circulation sanguine cérébrale corticale anormalement faible, particulièrement dans la région frontale, ainsi qu'une possible normalisation de cette circulation en cas d'amélioration clinique [122]. Il semblerait également qu'une repousse axonale cérébelleuse associée à une amélioration motrice soit

possible chez certains patients en ECM de longue durée, suggérant que la récupération peut durer plusieurs dizaines d'années après une blessure cérébrale [14].

D'autre part, le thalamus, connu pour son rôle clé dans le support de la conscience, a aussi été particulièrement étudié. En effet, les patients cérébro-lésés montrent une atrophie du thalamus, celle-ci étant plus importante chez les patients en EV que chez les patients en ECM [123, 124]. De plus, le réseau thalamo-cortical montre une diminution de connectivité fonctionnelle chez les patients en EV [97]. D'après cette étude, le système thalamo-cortical spécifique impliqué dans l'attention externe (région ventrale postérieure du cortex préfrontal et précunéal) est moins sévèrement touché que le système non-spécifique impliqué dans l'introspection et la conscience de soi (région dorsale du cortex préfrontal et cortex cingulaires antérieures). Les études d'imagerie cérébrale se sont également portées sur l'activité d'un réseau spécifique appelé « réseau du mode par défaut », mis en évidence grâce à IRM fonctionnelle [125, 126]. Ce réseau, comprenant des régions telles que le cortex cingulaire postérieur, le précunéus, les jonctions temporo-pariétales et le cortex préfrontal, est caractéristique du sujet éveillé au repos, c'est-à-dire ne réalisant aucune tâche, et se désactive lors de tâches cognitives. Il a ainsi été montré que les patients en EV présentent une préservation partielle de la connectivité au sein de ce réseau [127, 128]. De plus, il existe une corrélation entre le niveau de connectivité au sein du réseau du mode par défaut et le degré de conscience des patients en ECA : plus le niveau de conscience est bas, plus le degré de connectivité du réseau du mode par défaut diminue [129]. Cette étude soutient également le rôle central du précunéus dans la conscience [130]. Néanmoins, ces études suggèrent également que l'activité et la connectivité résiduelle parfois observées chez certains patients peuvent être expliquées par des artefacts de mouvements cardiorespiratoires et vasculaires. En effet, l'influence de facteurs cardiorespiratoires et neuro-vasculaires sur le signal BOLD (« Blood Oxygenation Level- Dependent ») est connue [131, 132]. Chez les patients cérébro-lésés, qui ne peuvent généralement pas rester immobile dans un scanner sans être drogués, les mouvements de la tête créent des artefacts qui biaisent l'interprétation des données, en particulier celles du réseau du mode par défaut [133, 134]. Une amélioration méthodologique de l'analyse des données, en particulier dans le filtrage des artefacts de mouvement et dans la normalisation spatiale, est donc nécessaire avant que l'IRM soit validée et utilisée en routine clinique chez les patients en ECA.

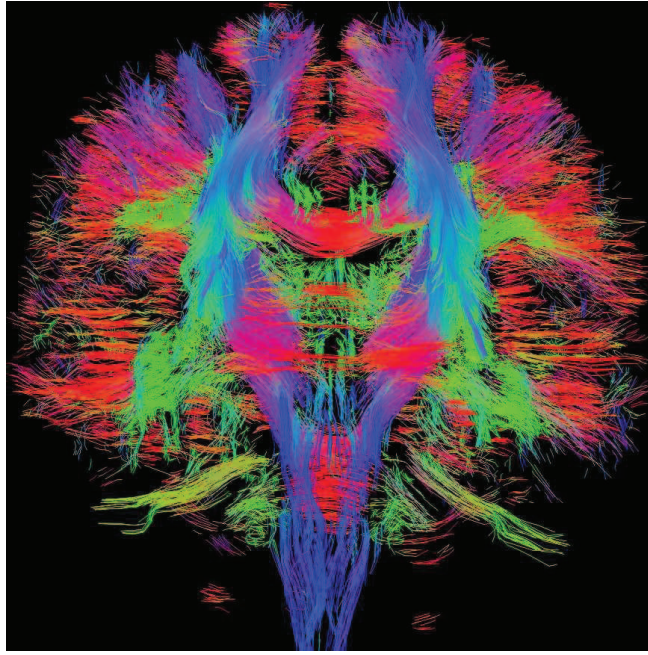


Figure 5 : Illustration des faisceaux de matière blanche lors d'une séquence d'imagerie par tenseur de diffusion chez des sujets volontaires (représentation des axes : bleu = z, rouge = x, vert = y). (Adapté de Tshibanda & Vanhaudenhuyse et al., 2009)

3. Paradigmes passifs

La seconde approche dans l'étude de l'activité cérébrale des patients cérébro-lésés consiste à analyser la réponse cérébrale en réaction à des stimuli sensoriels, ce qu'on appelle des paradigmes passifs. Cette méthode permet de définir l'activité neuronale relative à certains mécanismes cognitifs. Chez les patients en ECA, les paradigmes passifs peuvent seulement montrer qu'une aire cérébrale spécifique est toujours capable de traiter les stimuli sensoriels, ce qui est nécessaire mais insuffisant pour accéder à un niveau conscient.

Electroencéphalographie

L'EEG permet de détecter les ondes électriques cérébrales spécifiques du traitement d'un stimulus ; c'est ce qu'on appelle des potentiels évoqués. Les potentiels évoqués « exogènes » ou sensoriels (apparaissant entre 0 et 100 ms après stimulation) correspondent à l'activation des cortex sensoriels primaires et peuvent être présents chez les patients inconscients [135, 136]. Les potentiels évoqués « endogènes » ou cognitifs (apparaissant entre 100 et 500 ms après stimulation) sont le reflet d'un traitement cortical et sous-cortical secondaire, incluant en particulier les aires associatives, et sont le témoin d'une activité cognitive. Les patients en ECA présentent une altération variable de la réactivité cérébrale aux stimuli et la préservation de potentiels évoqués cognitifs témoigne en général d'un déficit neurologique moins sévère [137, 138]. Une étude récente basée sur l'analyse dynamique non-

linéaire de l'EEG en réponse à la douleur a montré que la connectivité corticale est significativement inférieure chez les patients en EV que chez les patients en ECM [139]. Les potentiels évoqués en réponse au propre prénom (P300) ou à la saillance d'un stimulus (N200 ou « mismatch negativity » (MMN)) ont particulièrement été utilisés afin d'évaluer l'intégrité des processus résiduels linguistiques ainsi que les processus de reconnaissance de soi chez les patients en ECA. Ainsi, une onde différentielle P300 de latence légèrement retardée est observée chez les patients LiS, en ECM et environ la moitié des patients en EV [140]. Toutefois, contrairement aux patients en ECM et aux sujets contrôles, la latence de la P300 n'est pas modulée par la complexité du stimulus auditif chez les patients en EV [141]. D'après une autre étude, la P300 et la MMN n'est pourtant détectable que chez une minorité des patients en EV ou en ECM et l'étiologie serait un facteur déterminant dans leur préservation [142]. Il a même été montré que la MMN n'est pas toujours présente chez les sujets contrôles, rarement présente chez les patients en EV et jamais chez les patients en ECM [143]. Des résultats similaires ont été rapportés chez 2 patients en EV sur 22 chez qui les auteurs ont pu mettre en évidence une signature neurale de la conscience grâce à une méthode originale d'extraction des potentiels évoqués [144]. Il semblerait donc que la variabilité interindividuelle des potentiels évoqués soit importante chez les patients en ECA, comme elle l'est chez les sujets sains [145]. Compte tenu également de l'hétérogénéité méthodologique des études qui adaptent chacune à leur manière les paradigmes standards de potentiels évoqués, de tels protocoles ne sont donc pas encore valides en routine clinique. D'un point de vue pronostique, la P300 mesurée au stade sous-aigu est toutefois corrélée à une récupération de la conscience dans l'année après blessure cérébrale chez les patients en EV post-traumatiques [146].

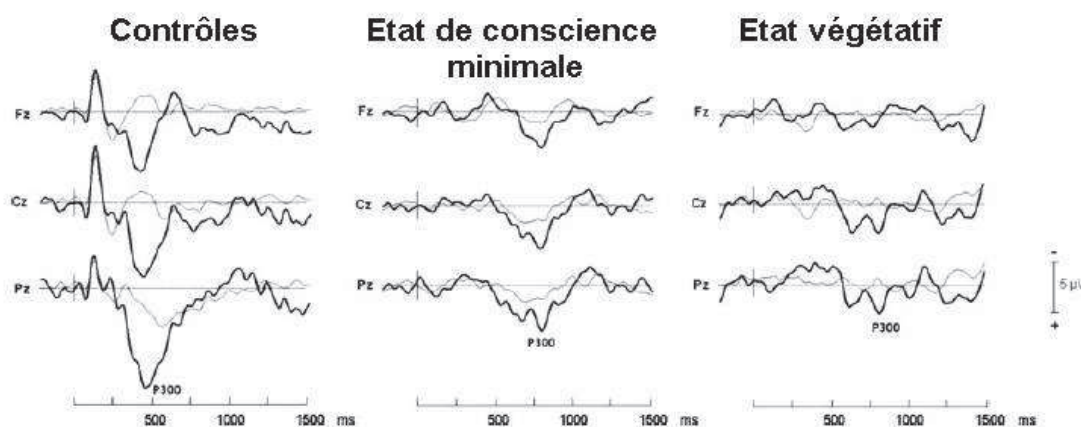


Figure 6 : Potentiels évoqués cognitifs en réponse au propre prénom (ligne noire) ainsi qu'à d'autres pré-noms (ligne grise), enregistrés chez des sujets contrôles, des patients en état de conscience minimale et en état végétatif. (Adapté de Vanhaudenhuyse et al., 2008)

Neuro-imagerie

Les études réalisées en IRM fonctionnelle (mesurant la réactivité cérébrale) et en TEP chez les patients en ECA ont montré des déficits plus ou moins sévères de la réactivité cérébrale. Les résultats obtenus chez les patients en EV mettent en évidence la présence d'une activation de bas niveau au sein des cortex primaires sensori-moteurs totalement déconnectée des réseaux associatifs corticaux de haut niveau et ce quel que soit le type de stimulation – auditive [147], somesthésique [91], visuelle [148] ou même magnétique transcrânienne [149]. Contrairement aux patients en EV, les patients en ECM présentent une activité corticale plus étendue ainsi qu'une connectivité fonctionnelle thalamo-corticale et cortico-corticale plus efficiente [149-153]. Toutefois, la préservation de réponses cérébrales similaires à la normale chez certains patients en EV est généralement considérée par les auteurs comme le signe d'un ECM ou d'une récupération clinique prochaine. Ainsi, des études de réactivité cérébrale utilisant des paradigmes d'activation standard ont révélé que des patients en EV pouvaient présenter une fonction cognitive résiduelle atypique et prédictrice d'une amélioration clinique [154-156]. La valeur pronostique de l'IRM fonctionnelle lors de paradigmes passifs est également soutenue par une étude sur 48 patients montrant que les patients en EV ne montrant pas d'activation ou une activation de bas niveau des cortex sensoriels primaires présentent une mauvaise évolution dans respectivement 100% et 84% des cas, alors que les patients montrant une activation de haut niveau des cortex associatifs présentent 82% de bonne récupération (résultant en des taux de spécificité de 93% et de sensibilité de 69%) [157]. D'après un rapport de cas, il semble que la récupération de la conscience soit aussi liée à la restauration du réseau thalamo-cortical [96]. D'après d'autres études, certains patients en EV ou en ECM présentent une préservation du traitement cérébral du langage tandis que d'autres ne montrent aucune réactivité cérébrale auditive [158-161]. Une autre étude sur 41 patients supporte également la valeur pronostique de l'IRM fonctionnelle en montrant que le niveau de traitement cérébral du langage est corrélé avec la récupération des patients 6 mois après l'évaluation [55]. D'autre part, une étude sur le réseau du mode par défaut dont nous avons précédemment parlé montre aussi que certains patients en EV ou en ECM présentent une désactivation de ce réseau ainsi qu'une activation frontale pendant une tâche de compréhension du langage [162]. Tout comme l'activation du réseau fronto-pariétal (associé avec le traitement conscient), la désactivation du réseau du mode par défaut pourrait bien ainsi être un marqueur de l'état de conscience. Enfin, d'après la littérature, les stimuli possédant une valence émotionnelle forte, comme des cris de bébé, une voix familière ou le propre prénom du patient, induisent une activité cérébrale plus importante que celle observée pendant

un bruit neutre. En particulier, l'amygdale cérébrale (impliquée dans les émotions et le conditionnement) montre une activité plus importante lorsque la voix d'un proche est présentée aux patients en ECM comparée à une voix inconnue [163].

4. Paradigmes actifs

La troisième approche dans l'étude de l'activité cérébrale des patients en ECA consiste à analyser la réponse cérébrale à la commande et la faculté de communication du patient, ce que l'on appelle des paradigmes actifs. En l'absence d'une compréhension totale des corrélats neuronaux de la conscience, une réactivité cérébrale relativement normale ne peut pas être considérée comme une preuve irréfutable de conscience. Les paradigmes actifs permettent aux patients sévèrement cérébro-lésés de démontrer leur conscience en communiquant via une machine et non par des gestes ou paroles.

Electroencéphalographie

L'un des premiers paradigmes actifs développés en EEG consiste à demander aux patients de focaliser leur attention sur un stimulus cible et d'ignorer les autres stimuli présentés. Les résultats ont mis en évidence une amplitude de l'onde P300 plus importante lorsqu'il est demandé au patient en ECM de compter l'occurrence de son propre prénom comparé à la réponse obtenue lors de l'écoute passive de ce dernier [164]. L'amplitude de la P300 enregistrée chez les patients en ECM est alors similaire à celle typiquement observée chez les sujets contrôles alors qu'aucune modulation de l'onde n'a pu être détectée chez les patients en EV. Ce paradigme a également permis de mettre en évidence une réponse à la commande chez une jeune patiente en LiS complet 14 jours avant que celle-ci ne présente les premiers signes comportementaux de conscience [165]. Une analyse de signal a aussi montré une augmentation du pouvoir dans la bande de fréquences θ lors de cette tâche active basée sur le propre prénom [166]. De plus, la présence d'un processus conscient a pu être mise en évidence lors d'une tâche auditive active basée sur la MMN chez 3 sur 4 patients en ECM mais aucun des 4 patients en EV testés [167]. Ces auteurs ont également utilisé un conditionnement classique pavlovien aversif chez des patients en EV ou ECM afin de tester si ces patients pouvaient réaliser un apprentissage explicite donc conscient [168]. Les résultats indiquent que certains patients sont capables de réaliser cette procédure et l'amplitude de l'apprentissage est non seulement corrélée avec le degré d'atrophie corticale mais représente aussi un indicateur pronostique favorable. D'autre part, un paradigme d'imagerie mentale motrice a été développé chez des patients en EV afin de tester si certains d'entre eux peuvent

s'imaginer en train de bouger une partie de leur corps et donc montrer qu'ils ne sont pas vraiment en EV [169]. D'après les résultats, environ 20% d'entre eux sont capables de produire une réponse cérébrale semblable à la normale en réponse à la commande de bouger leur main ou leur pied. Toutefois, ce pourcentage se retrouve également chez les patients en ECM d'après un article similaire publié un an plus tard par les mêmes auteurs [170]. Ces derniers ont également montré que les patients traumatiques avaient beaucoup plus de chances de réussir cette procédure que les patients non traumatiques mais n'ont pas apporté d'explication quant au fort taux de faux négatifs et donc à la faible sensibilité de leur technique. D'ailleurs, une autre étude a montré que seul 1 patient en ECM sur 2 est capable de réaliser de telles tâches d'imagerie motrice et spatiale [171]. Le profil spectral de la réponse EEG est toutefois différent de celui observé chez les sujets contrôles. Enfin une technique originale d'analyse de signal pendant une tâche d'imagerie mentale de chanson et de mathématiques a montré une réponse cérébrale similaire à la normale chez un patient en EV [172]. Cette réponse inclut une activation du réseau fronto-pariétal ainsi qu'une augmentation de la bande de fréquences β qui sont caractéristiques d'une activité cognitive consciente.

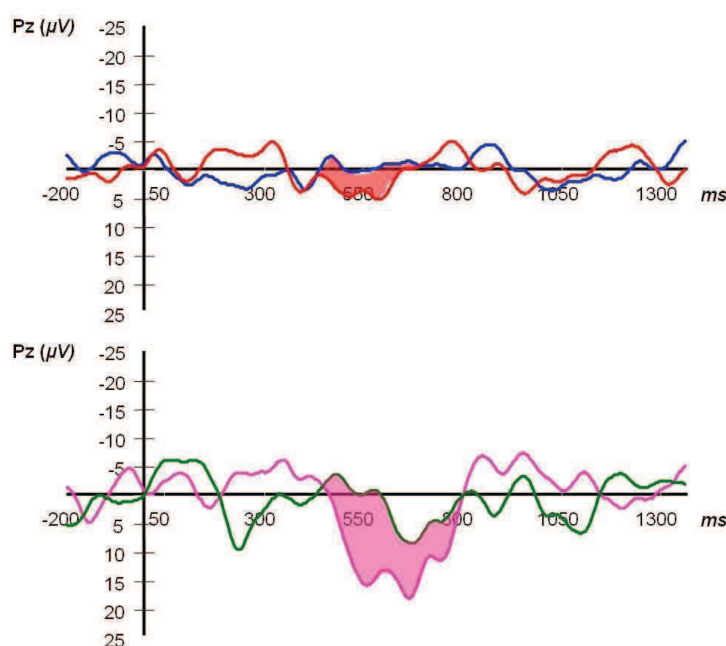


Figure 7 : Illustration des potentiels évoqués cognitifs enregistrés sur l'électrode Pz et obtenus lors du paradigme « propre prénom » actif et passif chez une patiente en syndrome « locked-in » total. En haut, la réponse cérébrale de la patiente suite à l'écoute passive (bleu) et active (rouge) d'un autre prénom non familier. En bas, la réponse de la patiente lors de l'écoute passive de son propre prénom comparé à l'écoute active (rose). (Adapté de Schnakers et al., 2009)

Neuro-imagerie

En 2006, un paradigme actif original d'IRM fonctionnelle a permis de mettre en évidence une activité cérébrale volontaire chez un patient initialement diagnostiquée en EV [25]. Les auteurs lui ont demandé de réaliser deux tâches d'imagerie mentale : imaginer jouer au tennis et visiter sa maison - tâches préalablement validées chez une série de volontaires sains [174]. Le patient a été alors capable de démontrer sa conscience en modulant volontairement son activité neuronale, c'est-à-dire en activant des régions cérébrales similaires à celles observées chez les sujets contrôles lors des deux tâches proposées : activation de l'aire motrice supplémentaire pour la tâche motrice, et activation des gyri parahippocampiques pour la tâche visuo-spatiale. Ensuite, ce paradigme a été reproduit chez 54 patients en ECA et a permis de détecter une réponse neuronale volontaire chez 4% des patients en EV et 6% des patients en ECM [56]. Ces résultats illustrent donc une très faible sensibilité de la technique qui devrait en théorie détecter la conscience chez tous les patients en ECM. D'autre part, une tâche active de dénomination mentale d'images a été utilisée pour détecter la capacité à répondre à une commande verbale auprès de 10 patients en ECA [175]. Les résultats montrent une activation cérébrale standard chez les 2 patients ayant retrouvé la conscience (dont 1 LiS) tandis que les patients en EV ou ECM engagent une réponse variable selon leur score à la CRS-R. Les paradigmes actifs peuvent donc permettre un diagnostic différentiel chez les patients en ECA mais aussi la mise en place d'une communication alternative avec ces derniers [56]. Ainsi, un patient en ECM incapable de communiquer de façon comportementale a pu communiquer de manière fonctionnelle grâce à une réponse de type « oui/non » : en imaginant jouer au tennis pour signifier « oui » et en imaginant visiter sa maison pour indiquer « non ». Grâce au perfectionnement de cette technique d'IRM, une communication plus complexe (questions à choix multiple) devrait être possible avec les patients capables de réaliser ces tâches cognitives d'imagerie mentale [176]. Enfin, une étude récente montre que les performances de réponse à la commande et de communication sont différentes entre l'évaluation comportementale et l'évaluation par imagerie mentale chez les patients en ECA [177]. Tandis que les sujets contrôles présentent une réponse cérébrale précise et consistante pendant l'imagerie mentale, les patients en ECA montrent une corrélation très variable entre le signal BOLD et la manifestation comportementale. Ces travaux confirment que les paradigmes actifs ne sont pas encore valides pour une utilisation en routine clinique et soulèvent le débat sur la fonction cérébrale sous-jacente évaluée par ces méthodes chez les patients cérébro-lésés.

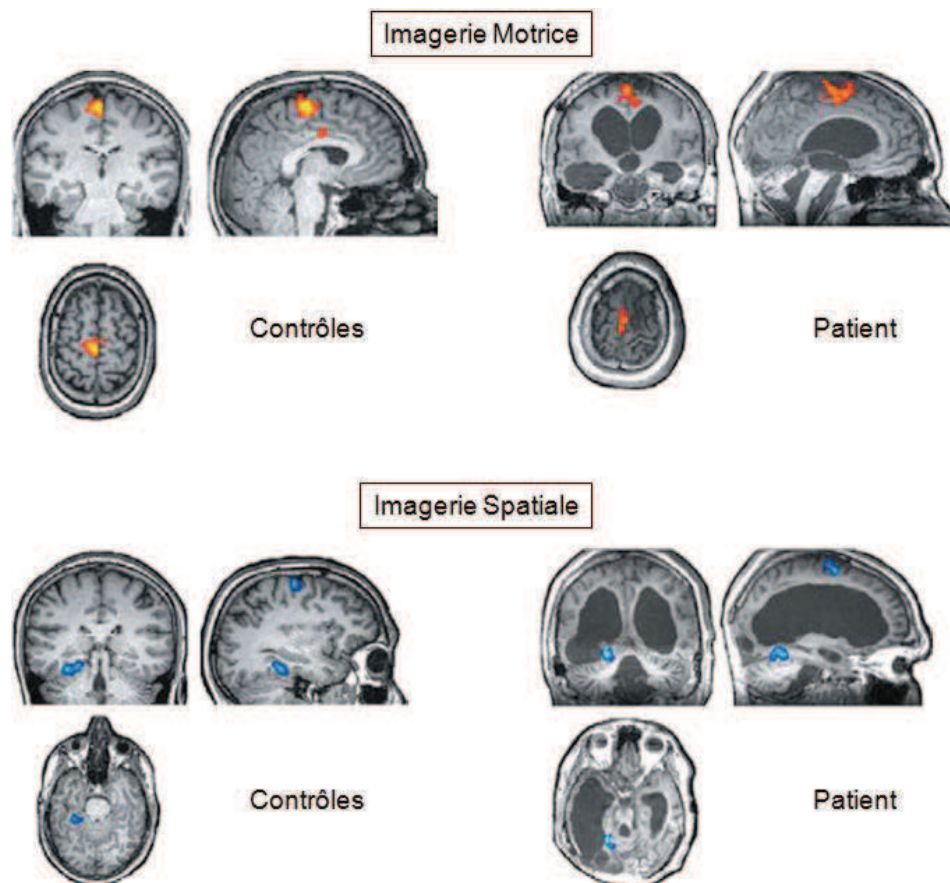


Figure 8 : Illustration de l'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle chez un sujet contrôle et un patient post-traumatique précédemment évalué en état végétatif. Les scans du haut montrent l'activation de l'aire motrice supplémentaire (en jaune-orange) pendant la tâche d'imagerie motrice du tennis. Les scans du bas montrent l'activation du gyrus parahippocampique pendant la tâche de navigation spatiale de l'appartement. (Adapté de Monti et al., 2010)

IV. Conclusion

Les patients en ECA représentent un nouveau challenge médical en termes de diagnostique, pronostique, traitement et prise en charge quotidienne. Les évaluations comportementales sont des outils précieux mais qui ont leurs limites. Il existe encore un fort pourcentage d'erreur diagnostique malgré l'introduction de nouveaux critères définissant l'EV et l'ECM. La recherche médicale et paramédicale permet de décrire en détails la pathologie et d'améliorer grandement l'évaluation clinique chez ces patients. Une combinaison des techniques d'évaluations multimodales que nous avons présentées semble l'approche la plus appropriée pour étudier l'état de conscience. Bien qu'elles nécessitent d'être améliorées et standardisées, les techniques de neuro-imagerie et d'électrophysiologie améliorent d'une part notre capacité à différencier les patients en ECM de ceux en EV, et d'autre part notre aptitude à établir un pronostic de récupération. Et surtout, elles permettent à certains patients particulièrement handicapés de pouvoir communiquer par la pensée plutôt que par le

comportement. Toutefois, de nombreuses questions restent encore en suspens chez les patients en ECA. En particulier, quels sont les corrélats électrophysiologiques et comportementaux de leurs différents états de conscience et de la vigilance ? Comment caractériser l'éveil et le sommeil dans ces conditions ? Ces patients sont-ils toujours capables de rêver ? Cette thèse a pour objectif de contribuer à répondre à ces questions.

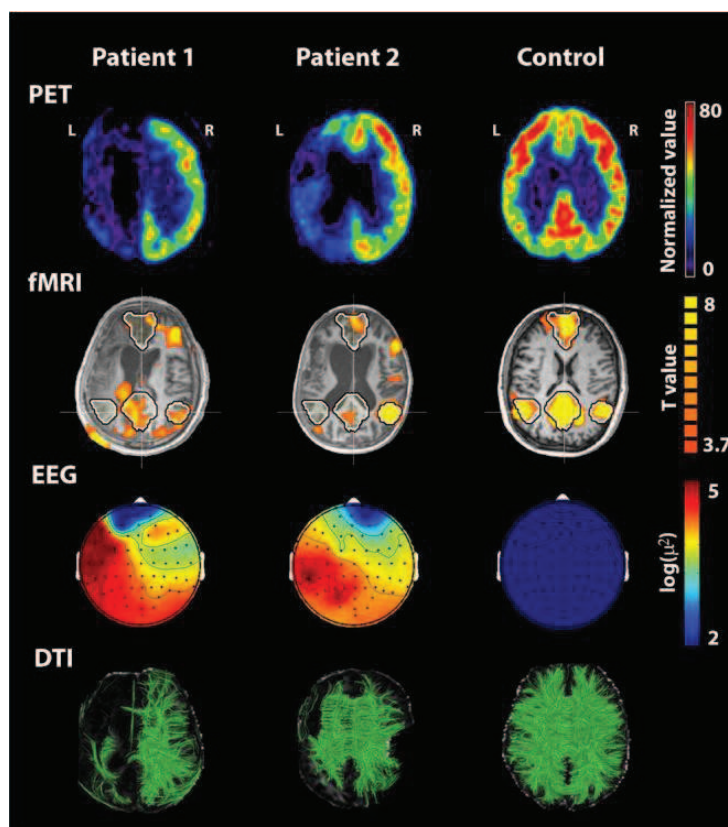


Figure 9 : Illustration de la neuro-imagerie multimodale à partir des résultats obtenus grâce à la Tomographie à Emission de Positons au [18F]fluoro-2-désoxy-d-glucose (PET), l'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (fMRI), l'électroencéphalogramme à haute densité (EEG) et à la technique d'Imagerie par Tenseur de Diffusion [90] chez deux patients d'origine traumatique et chez des sujets contrôles sains appariés. L'image TEP-FDG montre l'activité métabolique cérébrale globale pour les deux patients et les sujets contrôles. L'IRMf évaluant le réseau du mode par défaut (le réseau du mode par défaut systématiquement observé chez les sujets sains est représenté par les contours blancs). Illustration de la topographie de l'intensité du courant mesurée grâce à l'hd-EEG au sein de la bande de fréquence delta. Illustration de la tractographie des connexions au sein de la matière blanche mesurée par la technique de DTI. Notons que les deux patients montrent une atteinte de l'activité cérébrale au sein de l'hémisphère gauche - évaluée grâce à la TEP-FDG, l'IRMf et l'EEG. Toutefois, les résultats obtenus lors de la DTI montrent des patterns différents pour les deux patients. (Adapté de Bruno et al., 2012)

CHAPITRE 1 – LE SOMMEIL DANS LES DESORDRES DE LA CONSCIENCE



I. Introduction

On considère maintenant la conscience comme un concept à facettes multiples qui a deux composants majeurs : l'éveil et la conscience. L'éveil se réfère au niveau de conscience, c'est-à-dire la vigilance, et dépend du système réticulaire activateur qui inclut le tronc cérébral, le thalamus, l'hypothalamus dorsal, le tegmentum et le cortex. Ce système permet de permuer entre l'état de sommeil, caractérisé par une activité électrique ample et de basse fréquence, et l'état de veille ou de rêve, caractérisé par une activité de basse amplitude mais de haute fréquence. Le sommeil quant à lui dépend du noyau préoptique ventrolatéral. Déclenché par l'accumulation quotidienne de facteurs chimiques comme l'adénosine, ce noyau envoie aux centres de stimulation cérébrale le signal d'arrêter la production d'histamine et d'autres substances qui nous tiennent éveillés. Le sommeil s'organise alors en 5 stades standards bien caractérisés électrophysiologiquement [178] et depuis peu par la neuro-imagerie [86, 179-181]. Seconde composante, la conscience se réfère au contenu de conscience, c'est-à-dire la conscience de soi et de son environnement, et dépend comme nous l'avons vu de l'intégrité fonctionnelle de larges réseaux cérébraux. Les deux composantes diminuent progressivement tandis que le sommeil s'approfondit. Dans quelques situations pathologiques cependant, l'éveil et la conscience sont dissociés. C'est en particulier le cas des patients en EV chez qui l'activité électrique (yeux ouverts) ressemble à un stade intermédiaire entre l'activité lente du sommeil et l'activité rapide de la veille. La question est donc de savoir si et dans quelle mesure le sommeil est altéré chez les patients en ECA. Est-ce qu'un cerveau abîmé est-il toujours capable de produire du sommeil ? Aujourd'hui, il est connu que le sommeil est une activité cérébrale complexe et qu'il a une importance vitale pour les êtres vivants. Chacun à leur façon, les animaux, les végétaux et même les bactéries présentent une alternance de cycles d'activité et de repos. Chez l'animal cérébré, l'une des fonctions primaires du sommeil est de rétablir l'homéostasie générale du cerveau et de stabiliser les connections neurales nécessaires à la mémoire. Par conséquent, le manque de sommeil ne peut être qu'un facteur aggravant chez le patient cérébro-lésé et l'absence des stades de sommeil standards pourrait bien prédire une faible probabilité de récupération.

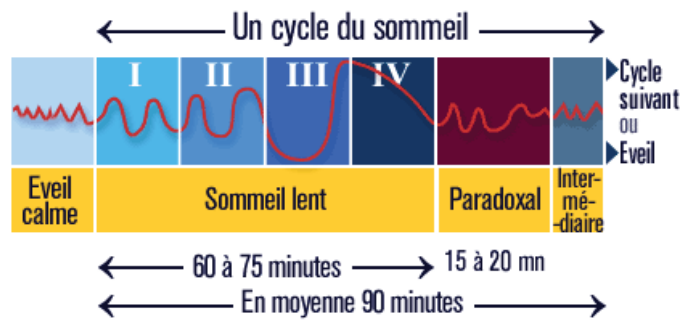


Figure 10 : Représentation d'un cycle de sommeil chez l'homme ; il y en a en moyenne 5 par nuit.

La polysomnographie, qui est la technique d'enregistrement du sommeil la plus commune, peut être utilisée chez le patient en ECA. Elle permet en particulier de fournir des informations utiles pour la caractérisation des réseaux cérébraux altérés et donc d'affiner l'évaluation neurologique. Jusqu'à maintenant, la recherche dans ce domaine s'est surtout focalisée sur la phase aiguë du coma (c'est-à-dire immédiatement après la lésion cérébrale) ou sur les patients ayant au contraire récupéré un niveau de conscience normal. On en sait beaucoup moins sur les différents ECA intermédiaires que nous avons présentés, en particulier l'EV et l'ECM. D'après la littérature, les anomalies du sommeil sont communes chez les patients en état critique, qu'ils soient blessés au cerveau ou non [182-184]. Chez les patients cérébro-lésés, les phases de repos (yeux fermés) se déroulent aussi bien le jour que la nuit ce qui suggère que le rythme circadien peut être altéré voire perdu. Ces patients montrent aussi généralement une fragmentation du sommeil, c'est-à-dire des réveils plus fréquents que la normale ainsi qu'une diminution des stades de sommeil standards. En plus des raisons lésionnelles, une perturbation du sommeil considérable résulte de l'environnement hospitalier de jour comme de nuit. Le problème est que la privation de sommeil a des impacts dévastateurs sur la santé physique et mentale et doit donc être particulièrement prise au sérieux chez les patients en ECA. Ce chapitre illustre ainsi l'importance de l'évaluation des rythmes biologiques chez les patients cérébro-lésés et leurs relations avec le diagnostic et pronostique.

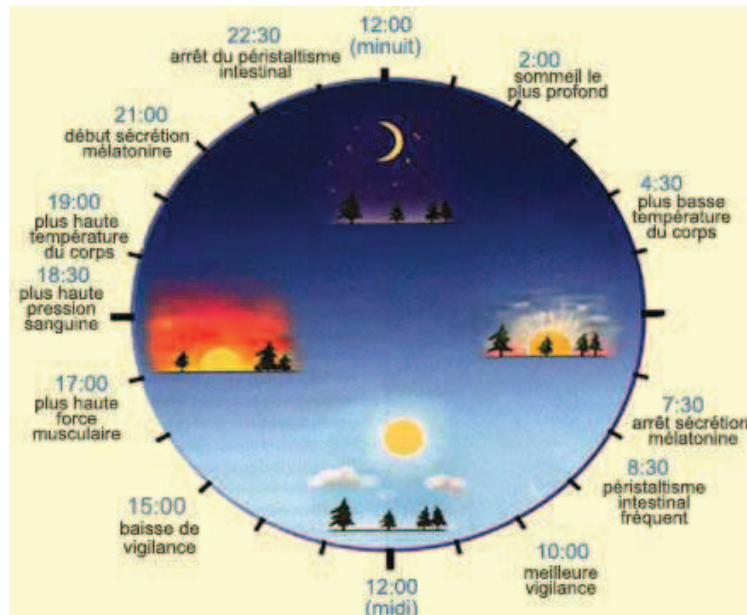


Figure 11 : Représentation du cycle circadien chez l'homme.

II. L'étude du sommeil chez le patient en état de conscience altéré

Bien qu'il soit connu que les anomalies du sommeil sont communes chez les patients en ECA, leurs mécanismes restent mal compris et leurs caractérisations ne sont toujours pas précisées. Premièrement, nous devons exposer les différences entre les patients cérébro-lésés et les individus sains. D'un point de vue comportemental, le sommeil normal est généralement précédé par la recherche d'un endroit sûr, une fermeture volontaire puis automatique des yeux, une diminution progressive mais réversible de la réaction aux stimuli externes, une diminution de l'activité motrice et une conservation des réflexes. Le sommeil peut donc être considéré comme un état modifié de la conscience mais sa particularité est qu'il repose sur un état de détente et de relaxation maximal, c'est d'ailleurs pourquoi il est régénérateur. Chez les patients en ECA, de tels critères ne sont pas applicables. D'un point de vue physiologique, le sommeil standard est associé à des cycles (environ 5 par nuit), stades (1 à 5) et microstructures (K-complexes, fuseaux, micro-arousals) bien décrits. Toutefois, les limitations générales des règles standards de scorage du sommeil [178] dans un contexte clinique ont déjà été exposées dans la littérature [185]. Ces limitations sont probablement encore plus importantes chez les patients cérébro-lésés compte tenu de l'altération de leur activité cérébrale. En effet, l'existence des patterns électrophysiologiques standards du sommeil fait débat chez les patients en ECA. Quelques auteurs suggèrent leur persistance tandis que d'autres la réfutent, la sévérité de la blessure cérébrale étant le principal facteur d'influence.

Avec l'ouverture des yeux, la présence d'un cycle de veille-sommeil définit la progression d'un état comateux vers l'EV (« Multi-Society Task Force on disorders of consciousness », 1994). Cependant, malgré l'importance d'un cycle de veille-sommeil pour le diagnostic différentiel, il y a très peu de preuve empirique que les patients en ECA montrent réellement des activités de sommeil ou un rythme circadien. Un véritable cycle serait possible seulement si l'horloge biologique de l'hypothalamus et les réseaux cérébraux associée aux différents stades de sommeil fonctionnent correctement. Mais les cycles de veille-sommeil sont typiquement déduits par l'observation comportementale de longues périodes d'ouverture et de fermeture des yeux chez ces patients donc les preuves disponibles de l'existence du sommeil standard sont rares. Par exemple, une étude a rapporté la présence d'un cycle veille-sommeil standard (éveillé le jour, endormi la nuit) chez certains patients en EV mais pas chez d'autres [186]. D'autre part, il a été montré que le rythme cardiaque et la tension ne diminuent pas normalement pendant la nuit chez des patients en EV post-traumatiques [187]. Peut-être était-ce parce que les patients avaient aussi dormi pendant la journée ou parce qu'ils n'ont pas pu dormir pendant l'enregistrement. Une autre étude chez des patients en EV persistant a montré des changements circadiens significatifs de la température corporelle et de l'excrétion urinaire d'hormones et de sodium, mais n'a observé aucun changement du rythme cardiaque ou de la tension [188]. Toutefois, l'analyse individuelle révèle une variation circadienne significative du rythme cardiaque et de la tension chez cinq des six patients montrant une localisation à la douleur. Ces résultats suggèrent que la conservation du rythme circadien pourrait bien dépendre de la sévérité des dégâts cérébraux ou de l'état de conscience des patients cérébro-lésés. En outre, une poignée d'études réalisées en soins intensifs a aussi révélé la possible déperdition de la sécrétion circadienne de mélatonine chez des patients septiques sédatisés [189].

Il apparaît donc que l'existence même du sommeil et sa caractérisation chez les patients ECA est une question délicate vu que ces patients ne montrent pas les signes comportementaux, physiologiques et régulateurs normaux du sommeil. Les facteurs circadiens et homéostatiques sont les principaux modulateurs du sommeil et il est donc surprenant que la recherche n'ait pas cherché à d'abord tester leur existence et leur possible valeur clinique avant de focaliser sur des changements macro- ou micro-structuraux de sommeil. À cette fin, l'évaluation des changements du niveau plasmatique d'hormones (mélatonine, cortisol), de la température corporelle, de la tension, du rythme cardiaque et de l'actimétrie devraient être réalisées pendant plusieurs jours pour tester rigoureusement la préservation d'un cycle circadien chez les patients ECA. De tels protocoles seraient toutefois

difficiles à mettre en œuvre compte tenu des nombreux contrôles nécessaires (température, lumière, hydratation/nutrition, position, stimulations) et du coût élevé des dosages hormonaux. La question restante concerne l'évaluation de l'homéostasie ? À la différence de l'éveil, du rythme circadien ou des stades de sommeil, l'homéostasie est plus fréquemment prise en considération chez les patients ECA. La température, la tension et les niveaux de glucose sont contrôlés régulièrement. Mais les niveaux d'hydratation, d'hormones et d'électrolytes sont rarement évalués, bien qu'ils aient probablement un impact sur la réactivité du patient. Il serait aussi possible de fournir la preuve d'une régulation homéostasique du sommeil chez les patients ECA grâce à un protocole d'extension de l'éveil, c'est-à-dire la comparaison de l'activité cérébrale avant et après une période pendant laquelle le patient aurait été privé de sommeil. Si l'homéostasie est préservée chez le patient testé, il présentera après la privation un « rebond » de sommeil, c'est-à-dire une plus grande quantité de sommeil que d'habitude.

Quoiqu'il en soit, les premières études sur le coma ont suggéré que la présence d'activité électroencéphalographique (EEG) ressemblant au sommeil serait un signe fiable de bon pronostic [190, 191]. Il a aussi été montré que les activités de sommeil deviennent de plus en plus complexes pendant une thérapie de rééducation, en parallèle avec le rétablissement cognitif des patients cérébro-lésés [192]. Généralement, les auteurs utilisaient les critères standards de Rechtschaffen & Kales pour analyser les données polysomnographiques chez les patients en ECA. Toutefois, comme les différentes formes de dégât cérébral peuvent aboutir à un état clinique d'inconscience relativement similaire et à une modification d'activité cérébrale pouvant considérablement différer des modèles de sommeil décrits par Rechtschaffen & Kales, ces critères standards ne sont pas probablement applicables pour le scoring du sommeil chez les patients cérébro-lésés. Nous suggérons donc que ces critères devraient être adaptés pour l'étude des cycles veille-sommeil chez de tels patients, hypothèse que nous vérifierons dans le prochain chapitre.

Pour conclure sur l'aspect théorique du problème, l'étude du sommeil est d'un intérêt particulier chez les patients en ECA d'étiologies diverses car elle peut fournir des relations entre les graphoéléments et la neuroanatomie fonctionnelle. Tandis que l'activité cérébrale d'éveil des patients en EV indique seulement la persistance du système d'activation réticulaire, les fuseaux du stade 2 et le sommeil à ondes lentes des stades 3-4 reflèteraient la préservation de l'intégrité fonctionnelle du réseau thalamo-cortical (dont nous avons précédemment illustré l'importance dans le support anatomique de la conscience) ; le sommeil paradoxal reflèterait le fonctionnement résiduel des noyaux du tronc cérébral et du

cortex ainsi que la persistance d'une activité onirique. Quant à l'organisation circadienne du cycle veille-sommeil, elle est informative du fonctionnement hypothalamique résiduel.

III. Problèmes méthodologiques

Dans les services de soins intensifs l'environnement est généralement défavorable au sommeil [182-184, 193]. En particulier, la ventilation mécanique peut causer une perturbation du sommeil considérable. Les études sur le sommeil chez les patients ECA doivent donc contrôler des facteurs comme le mode de ventilation et le niveau de sédation. D'autres facteurs contribuant aux anomalies du sommeil dans les services de soins intensifs incluent la maladie systémique aiguë, la douleur, l'inconfort, l'exposition continue à la lumière et au bruit, la nutrition/hydratation continue par injection et l'activité infirmière. Il est important de souligner que la privation de sommeil a un impact négatif sur le comportement, mais aussi sur les fonctions immunes et endocrines. Elle peut aussi induire une activation du système nerveux sympathique et l'élévation de la tension, ce qui peut contribuer à la morbidité du patient. Au contraire, les conditions sont généralement plus favorables au sommeil dans des centres de réadaptation ou à la maison. Il est donc suggéré que l'optimisation du sommeil dans le but de promouvoir un fonctionnement neuro-comportemental optimal est un point important que les cliniciens devraient considérer en milieu hospitalier.

La polysomnographie est le seul outil permettant une évaluation fiable du sommeil chez les patients ECA mais la pose d'électrodes et l'enregistrement de signaux de bonne qualité sont difficiles en raison de la transpiration, des mouvements anormaux, des lésions de la peau et du crâne, et des artefacts électriques des dispositifs médicaux. Lors d'un EEG standard, l'une des premières choses à faire est de tester la réactivité, c'est-à-dire un changement d'activité causé par une stimulation sensorielle externe. Des stimuli douloureux ou auditifs sont habituellement utilisés à cette fin et la préservation de la réactivité indique souvent un niveau moins sévère de coma [45]. Une autre évaluation, bien que rarement utilisée dans le domaine du coma, concerne l'organisation des micro-arousals qui est associée à la micro-organisation du sommeil. Un micro-arousal peut être défini comme une courte modification du stade de sommeil en cours visible par un changement transitoire de l'EEG [194]. Comparé aux individus sains, les patients ECA ne montrent pas les alternances d'arousals rythmiques aussi connues sous le nom de « cyclical alternating patterns » [193]. Chez ces patients, les changements d'activation cérébrale peuvent être très lents, durant plusieurs secondes voire minutes, et ne sont pas toujours cycliques. Ces alternances d'arousals

sont souvent plus extrêmes que la normale et peuvent même être dangereuses pour la vie du patient, particulièrement s'ils impliquent le système végétatif (une augmentation de la pression cérébrospinale par exemple [195]). Le contraste entre les changements extrêmes de la microstructure du sommeil observés chez le cerveau endommagé et ceux plus discrets chez le cerveau sain suggère une altération des mécanismes de contrôle de l'arousal pendant le sommeil chez les patients en ECA.

Les avantages reconnus de l'enregistrement EEG ou polysomnographique incluent sa haute résolution temporelle, sa nature non-invasive et adaptative ainsi que sa portabilité et son bas prix. L'EEG fournit aussi une estimation objective quant au degré de dysfonctionnement cortical et sous-cortical chez les patients ECA. Son défaut principal est le manque de spécificité : on voit par exemple le ralentissement diffus des rythmes de fond dans diverses encéphalopathies indépendamment de l'étiologie [45]). Une autre limitation de l'EEG standard est sa faible résolution spatiale. L'EEG haute densité permet des analyses spatiales plus précises comme la reconstruction de sources mais égale difficilement la résolution de l'IRM. Les casques EEG haute densité sont aussi difficilement adaptable aux patients cérébro-lésés traumatiques ou vasculaires qui peuvent présenter une déformation du crâne et du cerveau ainsi que des plaies ou cicatrices. D'autre part, l'EEG n'est pas adapté à l'examen des structures cérébrales profondes dont les courants électriques ne se propagent pas nécessairement jusqu'au scalp. Enfin, l'EEG de veille est généralement contaminé par les mouvements et clignements oculaires ainsi que par le tonus musculaire qui sont souvent exacerbés chez les patients en ECA. Des méthodes sophistiquées de correction, utilisant par exemple l'Analyse par Composantes Indépendantes (ICA), sont nécessaires pour obtenir un signal propre et exploitable pour interprétation scientifique et clinique. Chez les patients cérébro-lésés, de telles méthodes ne sont pas encore validées.

IV. Mort cérébrale

Jusque récemment, étudier le sommeil chez des patients en mort cérébrale semblait injustifié vu que l'EEG est invariablement isoélectrique dans cet état. Cependant le rapport d'un cas clinique a récemment décrit des mouvements de jambe périodiques (MJP) semblables à ceux du sommeil chez un patient en mort cérébral [196]. Après une hémorragie cérébrale massive, cet homme de 50 ans est resté comateux pendant 24h et ensuite été examiné pendant 12h avant d'être diagnostiqué en mort cérébral. Pendant cette période, des mouvements périodiques des jambes, très semblables aux MJP naturels pendant le sommeil

tant par son aspect comportemental que sa périodicité, ont été observés pendant 30h. Des rapports antécédents avaient également décrit des MJP pendant le sommeil de patients souffrant de lésions du tronc cérébral [197] ou de la moelle épinière [198]. Ce rapport de cas suggère que, bien que le substrat anatomique impliqué dans la génération de MJP reste à éclaircir, les MJP pendant le sommeil et pendant la mort cérébrale pourraient partager un mécanisme commun. Les auteurs spéculent que, pendant le sommeil, le tronc cérébral perd son contrôle sur la voie spinale descendante pendant les MJP, comme c'est le cas en mort cérébrale.

V. Coma

L'alpha-coma (AC), le coma à fuseaux (« spindle-coma » - SC) et les ondes triphasiques sont les patterns EEG les moins sévères chez les PCL comateux [44-46]. Dans un état d'AC, les fréquences de l'EEG sont dans la gamme alpha (8-12 Hz), c'est-à-dire la gamme de l'activité basale de l'éveil (10-12 Hz) et du sommeil léger (8-10 Hz) chez les individus sains. Leur topographie est étendue bien que souvent de plus grande amplitude antérieurement, et ne montre pas de réactivité à l'ouverture/fermeture des yeux comme c'est le cas des oscillations alpha à dominante postérieure standards. Des modèles d'AC ont été décrits après hypoxie aussi bien qu'après intoxication médicamenteuse. Le SC correspond à un EEG chronique dans lequel des patterns du stade 2 de sommeil physiologique, ressemblant à des fuseaux de sommeil (« spindles ») dans la gamme de 9-14 Hz, des pointes-ondes ou des complexes-K, sont surimposés à une activité de fond δ (1-4 Hz) et θ (4-8 Hz). Les ondes triphasiques consistent en des décharges d'amplitude modérée à forte (100-300 μ V), de 1.5 à 2.5 Hz de fréquence et prédominantes dans la région frontale. Les ondes triphasiques sont d'habitude bisynchrones mais peuvent aussi se montrer asymétriques. Une asymétrie persistante suggère une lésion structurelle sous-jacente sur le côté d'amplitude inférieure.

Chez l'homme, on présume que le mécanisme pathophysiologique du SC est la conservation des noyaux du raphé et du réseau thalamo-cortical (duquel dépendent les fuseaux du sommeil), associée à la déficience du système d'activation réticulaire mésencéphalique qui maintient habituellement l'éveil [199-201]. Le SC est une condition moins sévère que l'AC car correspondant généralement à des dégâts cérébraux moins sévères ou étendus. En effet, la mortalité globale en SC n'excède pas 25 % [202]. On pourrait expliquer ce relativement bon pronostic par la conservation du fonctionnement thalamo-cortical, reconnu pour son importance dans le support cérébral de la conscience.

Généralement, on considère des patterns d'EEG ressemblant au sommeil comme des marqueurs pronostiques favorables chez les PCL [190, 191, 203] et il a été montré que les modèles de sommeil continuent à s'améliorer pendant la rééducation, tout comme le rétablissement du fonctionnement cognitif [192]. La présence de patterns de sommeil organisés, en particulier les fuseaux et le sommeil paradoxal, est prédictive d'une évolution clinique positive (récupération complète ou handicap léger) [204, 205]. Au contraire, les patients montrant seulement un EEG monophasique ou un « cyclical alternating pattern » avec absence d'éléments de sommeil standards sont associés à mauvais pronostique (mort ou handicap sévère). Tandis que l'absence de fuseaux pendant le coma résulte vraisemblablement de l'interruption du réseau ascendant reticulo-thalamo-cortical ou des boucles thalamo-corticales, l'absence de cycles veille-sommeil, également typique des patients comateux, est associée au dysfonctionnement du tronc cérébral. La raison pour laquelle ces patterns de sommeil sont prédictifs d'une évolution favorable chez les patients cérébro-lésés réside dans le fait qu'ils offrent un aperçu de la connectivité fonctionnelle au sein du cerveau, en particulier l'intégrité du réseau thalamo-cortical primordiale pour la génération de la conscience. En conclusion, la magnitude des altérations du sommeil semble être liée à la gravité de la blessure cérébrale. Plus l'EEG de coma comporte des éléments de sommeil standard, meilleur est le pronostique.

Echelle d'éveil	Echelle de sommeil
1) Aucune activité spontanée d'éveil	1) Monophasique : activité δ - θ continue de faible amplitude
2) Activité spontanée d'éveil sans changement EEG	2) « Cyclic Alternating Pattern » : absence d'éléments de sommeil mais présence d'activité anormale récurrente
3) Activité phasique lié à un éveil spontané anormal avec changements EEG	3) Sommeil rudimentaire : présence d'éléments de sommeil non paradoxal rudimentaires (fuseaux, complexes-K)
4) Tracés ressemblant au sommeil avec complexes K en réponse à la stimulation	4) Sommeil non paradoxal : présence d'éléments de sommeil non paradoxal bien structurés
5) Tracés d'éveil avec α normal dans au moins 1 hémisphère	5) Sommeil Paradoxal : présence d'éléments de sommeil paradoxal (mouvements oculaires rapides, secousses musculaires) alternant avec du sommeil non paradoxal

Tableau 1: L'échelle d'éveil (Evans et al., 1995, à gauche) et l'échelle du sommeil (Valente et al., 2002, à droite) dans le coma.

Les patterns d'éveil 3-4 indiquent un bon pronostique tandis que le pattern 1 en indique un mauvais.
Les patterns de sommeil 3-5 indiquent un bon pronostique tandis que les patterns 1-2 en indiquent un mauvais.

VI. Etat végétatif

Les patients en EV sont insensibles aux stimuli externes et évalués comme inconscient d'eux-mêmes et de leur environnement. Les patients dans cet état ont une perte totale de fonction proencéphalique mais une préservation des fonctions du tronc cérébral comme la respiration, la déglutition ou les réflexes des nerfs crâniens. Il arrive que des patients EV exposent une inactivité électrique cérébrale (au dessus de $2\mu V$), bien que la plupart montrent une activité EEG claire bien que qu'anormalement ralentie. À la différence des patients comateux, les patients EV ouvrent et ferment leurs yeux et semblent donc présenter des cycles de veille-sommeil d'après les critères diagnostiques officiels pour cet état spécifique.

Les patients EV montrent souvent une fragmentation sévère du sommeil, probablement due aux changements dans les structures cérébrales responsables du maintien du sommeil, ainsi qu'une absence de fuseaux pendant le sommeil [206, 207]. Cependant, les patients en rémission montrent souvent tous les stades de sommeil, une augmentation du temps de sommeil total ainsi que des fuseaux standards [208]. En ce qui concerne le sommeil paradoxal, ces patients montrent significativement moins d'évènements phasiques comme les mouvements oculaires rapides ou les secousses musculaires [209]. Pourtant, des érections liées au sommeil semblables à celles des sujets sains [210, 211] et des nystagmus (31), qui sont des mouvements oscillatoires brusques et involontaires des yeux (différent de ceux du sommeil paradoxal), ont également été rapportés.

D'un point de vue anatomique, tandis que les mécanismes du tronc cérébral responsables des cycles de veille-sommeil et de l'apparition du sommeil paradoxal semblent préservés chez les patients EV, la réduction marquée des activités phasiques suggère que d'autres mécanismes du tronc cérébral puissent être touchés. Il a par exemple été proposé que cette réduction puisse refléter des dommages au niveau de la neurotransmission cholinergique du tegmentum pedunculopontin.

Référence	n	Étiologie	Intervalle	Résultats Sommeil	EEG/PSG
Gordon & Oksenberg [211]	6	Trauma	3 - 96 m	Stade I & nystagmus rapides	PSG (24h)
D'Aleo [207]	20	Trauma	NM	Fuseaux dans 53.3% des cas	PSG nocturne
	10	Hypoxia	NM	Fuseaux dans 30% des cas	
D'Aleo [208]	20	Trauma	NM	Augmentation des stades 1,2,3-4,SP et fuseaux avec la récupération	PSG nocturne
Giubilei [206]	10	Trauma	< 6 m	Architecture normale mais fragmentée chez 9 patients. Pas de rythme de sommeil chez 1	PSG nocturne
Oksenberg [210]	9	Trauma	1 - 8 m	Erections nocturnes normales	24h PSG
Oksenberg [209]	11	Trauma	2 - 5 m	Modification du pattern SP, réduction des activités phasiques	24h PSG
Isono [186]	12	NM	NM	Pas de cycle veille-sommeil dans 33% des cas	24h EEG

Tableau 2: Etudes sur le sommeil chez les patients en état végétatif. NM=Non Mentionné, SP=Sommeil Paradoxal, PSG=Polysomnographie.

VII. Après récupération de la conscience

Au vu de la récence des critères diagnostiques pour l'ECM (2002), on observe une absence de littérature sur le sommeil chez ces patients. Un seul article a toutefois été publié en 2011 pour suggérer que les patients en ECM présentent du sommeil standard alors que les patients en EV n'en présentent pas du tout [212]. Non seulement ce modèle est trop simpliste pour être biologique mais surtout l'étude est tellement biaisée qu'elle n'a aucune crédibilité. En effet, la principale erreur de cette étude a été de comparer des patients en EV trachéotomisés à des patients en ECM respirant spontanément alors que, comme nous l'avons vu précédemment, la littérature montre que la respiration artificielle annihile les stades de sommeil standards, même chez des patients non blessés au cerveau. De plus, le nombre de patients est faible (n=11), ceux-ci sont d'étiologies diverses, ont été enregistrés dans un environnement inhabituel à différents stades (aigu, sous-aigu ou chronique) et pendant seulement 12h. Les impédances des électrodes n'ont pas été du tout contrôlées et le pourcentage d'artefacts est très élevé (38% en moyenne). Le scorage du sommeil n'a été effectué qu'à partir des voies centrales et selon les critères de Rechtschaffen & Kales alors que la littérature montre que ces critères ne sont pas adaptés aux enregistrements pathologiques. Et surtout ce scorage n'a pas été effectué par plusieurs scorers indépendants, ce qui est indispensable pour l'analyse visuelle du sommeil, donc le lecteur est censé croire les auteurs sur parole. Ces auteurs qui de plus ne font pas la distinction entre ondes lentes de sommeil et ondes lentes pathologiques ce qui est une grave erreur. Enfin, non seulement cette étude ne met en évidence aucune valeur diagnostique ou pronostique des stades de sommeil standards, mais elle est aussi basée sur du matériel très cher (de l'ordre de 10⁵ €) et rare en

milieu clinique donc, contrairement à ce que les auteurs prétendent, un tel examen n'est pas envisageable en routine clinique.

Il existe néanmoins des études ayant été menées chez des patients ayant récupéré un niveau de conscience relativement normal. Il apparaît que les PCL ayant repris connaissance (émergence de l'ECM) subissent presque toujours des perturbations diverses du sommeil. Des syndromes semblables à l'insomnie ou à l'hypersomnie (c'est-à-dire une quantité excessive de somnolence) sont souvent rapportés et sont physiologiquement liées aux altérations du système cérébral d'éveil [213-218]. Comme les patients insomniaques, les PCL surestiment généralement leur perturbation du sommeil comme le révèle la comparaison des données subjectives (journaux de sommeil) et objectives (actigraphie, polysomnographie) [219]. Au delà de ces perturbations, des modifications de pattern et de latence des stades de sommeil sont communs, avec un sommeil non paradoxal profond (stades 3-4 ou sommeil à ondes lentes) relativement préservé comparé aux autres stades [220-223].

La fatigue, des perturbations d'humeur et des déficits cognitifs aussi bien que l'affaiblissement des fonctions immunes font partis des conséquences de l'altération chronique du sommeil chez les PCL. Les données concernant le traitement chez cette population clinique sont plutôt rares. Bien que la prescription de médicaments hypnotiques pour le traitement à court terme de troubles du sommeil puisse être une méthode également efficace chez les PCL après récupération, l'utilisation à long terme de ces médicaments est problématique. Des traitements non-pharmacologiques comme l'intervention psychothérapeutique peuvent offrir une alternative [224]. En particulier, la thérapie comportementale cognitive a démontrée à plusieurs reprises son efficacité pour le traitement des perturbations de sommeil chez des individus sains aussi bien que chez des PCL traumatiques.

Enfin, notons que les facteurs étiologiques des désordres du sommeil sont nombreux chez les PCL et incluent des facteurs qui peuvent prédisposer certains d'entre eux à développer de telles perturbations : désordre psychiatrique, vulnérabilité physiologique accrue, stress psychologique envers la blessure cérébrale, effets secondaires des traitements, douleur. La fatigue, les problèmes anxio-dépressifs et les déficits cognitifs sont les principales conséquences de l'altération du sommeil chez les PCL ayant récupéré un niveau de conscience relativement normal. Néanmoins de plus ample recherches sont nécessaires pour mieux comprendre ces interactions, en particulier chez les patients non traumatiques rarement inclus dans les études citées.

Reference	n	Etiology	Interval	Sleep disturbances	Correlation with	Sleep scales	Other	EEG/PSG
Keshavan [214]	60	All	1.5m	Hypersomnia in 70 %	Time since injury	None	Symptom report	None
George [198]	16	Trauma	3m	Hypersomnia in 37 %	Injury severity	None	None	Nocturnal EEG
George [213]	11	Trauma	NM	Intra-sleep wake	Injury severity, age	None	None	Nocturnal EEG
Cohen [215]	22	Trauma	3.5m	Insomnia	Severity & time since injury	None	Sleep questionnaire 38 items	None
	77		29.5m	Hypersomnia				
Segalowitz [199]	3666	Trauma	Variable	Sleep difficulties	NM	None	General health questionnaire 6 items	None
Perlis [199]	39	Trauma	24m	Insomnia	None	None	Questionnaire 34 items	None
Clinchhof [216]	130	All	12m	Insomnia, Hypersomnia	Injury severity, sex	None	Phone Interview	None
Freiboes [199]	13	Trauma	15.5m	Stage 2 & REM patterns	None	None	None	Nocturnal PSG
Guilleminault [220]	184	Trauma	15.5m	ESS & MSLT patterns	Injury severity	Epworth Sleepiness (ESS), Stanford Sleepiness	Sleep Disorders Questionnaire, Wilkerson Addition Test, Tapping test, psychovigilance test	Nocturnal PSG, sleep-deprived EEG, MSLT
Fichtenberg [217]	91	Trauma	NM	Insomnia	Injury severity, depression	None	Self-reported pain disturbance	None
Masel [221]	71	All	38m	Sleep & MSLT patterns, sleep apnea	None	ESS, Pittsburgh Sleep Quality (PSQ)	Apnea Index, PLM index	Nocturnal PSG, MSLT
Fichtenberg [218]	50	Trauma	4m	Insomnia	None	PSQ	Sleep diary	None
Borgaro [200]	47	Trauma	NM	Fatigue	None	Honne-maid fatigue scale	Honne-maid screen for higher cerebral function	None
Onellet [219]	14	Trauma	21m	Insomnia, sleep fragmentation, stage 1 increase, REM latency decrease	None	Multidimensional Fatigue Inventory	Sleep diary	Nocturnal PSG
Onellet [223]	452	Trauma	NM	Insomnia	Injury severity, depression, pain	None	Sleep questionnaire 38 items	None

Tableau 3: Etudes sur le sommeil chez les patients ayant récupéré la conscience. NM=Non Mentionné, PSG=Polysomnographie, m=mois.

VIII. Le syndrome « locked-in »

La littérature sur le sommeil chez les patients LiS est particulièrement pauvre et ancienne. Ces patients sont caractérisés par une lésion ventro-pontine responsable d'une paralysie presque complète du corps. Les anomalies du sommeil peuvent varier d'un état presque normal [225-227] à une hyposomnie [228, 229], une désorganisation du sommeil non paradoxal [226, 227, 230-232] ou une absence de sommeil paradoxal [226, 227, 232, 233]. Les différences s'expliquent très probablement par l'emplacement et l'étendue exacts des lésions en cause. Ainsi, les patients LiS peuvent en de rares cas ne présenter aucune anomalie de sommeil majeure, même en ayant des déficits neurologiques sévères et persistants. Plus généralement, il apparaît que plus la lésion pontique est étendue, plus les perturbations de sommeil sont prononcées, particulièrement pour le sommeil paradoxal. La sévérité lésionnelle augmente en cas d'extensions bilatérales ou dorsales et si le tegmentum est également touché, surtout si les noyaux sérotoninergiques du raphé sont impliqués.

Cependant, il faut faire attention au contexte psychosocial particulier et aux facteurs environnementaux dans lesquels les troubles du sommeil apparaissent chez ces patients. Plus particulièrement chez les patients LiS qui sont conscients de leur environnement mais presque incapable de bouger, et chez qui la perturbation anxio-dépressive est certainement prononcée.

Référence	n	Etiologie	Intervalle	Localisation Lésion	Anomalies Sommeil	EEG/PSG
Guilleminault [228]	1	NM	NM	NM	Hyposomnie	NM
Freemon [230]	1	Vasculaire	35j	Pons/tegmentum/raphé	Hyposomnie, pas de stade 4	PSG nocturne
Markand [226]	5	Vasculaire	4j - 8m	Pons/tegmentum	Hyposomnie, pas de SP	EEG, PSG (6h min.)
	2			Pons	Négligeable	
Cummings [227]	1	Vasculaire	6m	Pons/tegmentum	Pas de SOL ni de SP	EEG nocturne, EEG 12h
	1			Pons	Négligeable	
Baldy-Moulinier [229]	1	Trauma	54j	Pons	Haute hyposomnie	EEG, PSG 24h
	1	Vasculaire	17j		Basse hyposomnie	
Tamura [232]	6	Vasculaire	1j - 6m	Pons/tegmentum	Désorganisation du sommeil non paradoxal, pas de SP	PSG (10h min.)
				Tronc cérébral	Pas de SOL	
Lavie [233]	1	Trauma	NM	Pons	Presque pas de SP	PSG nocturne
Autret [231]	4	Vasculaire	30j - 6m	Pons/tegmentum	Hyposomnie	PSG 34h
Oksenberg [225]	1	Vasculaire	35j	Pons/tegmentum	Négligeable	PSG 34h

Tableau 4: Etudes sur le sommeil chez les patients en syndrome « locked-in ». NM=Non Mentionné, SOL=Sommeil à Ondes Lentes, SP=Sommeil Paradoxal, PSG=Polysomnographie

IX. Conclusion

D'un point de vue méthodologique, l'étude du sommeil chez les patients en ECA est relativement difficile. La polysomnographie prolongée en environnement clinique est délicate mais tout à fait faisable. Par contre, les signaux sont généralement altérés et les critères standards ne sont probablement pas suffisants pour le scorage des stades de sommeil. D'autre part, les échelles standards d'évaluation comportementale ont rarement été utilisées dans la littérature et la description des patients dans les études les plus anciennes est particulièrement floue. Une standardisation des protocoles d'étude du sommeil chez les patients cérébro-lésés serait donc d'un grand bénéfice pour la recherche dans ce domaine.

Cependant, la littérature nous apprend que les patients en ECA sont souvent soumis à des altérations très variées du sommeil. Dans l'état comateux, le patient ne montre par définition aucune ouverture des yeux et aucun cycle de veille-sommeil. Toutefois, on peut rencontrer une certaine variété de micro-arousals et, dans certains cas, de graphoéléments des stades de sommeil standards. Dans l'EV, les patients montrent par définition des périodes d'ouverture et de fermeture des yeux, ces derniers pouvant être associées à un cycle veille-sommeil. Cependant, très peu d'études ont fourni la preuve empirique de leur architecture. La littérature traite essentiellement des fuseaux et des changements de sommeil paradoxal liés au rétablissement d'un état inconscient. Il devrait d'ailleurs être souligné que certains des patients étant décrit comme EV étaient peut-être en ECM (vu que ce dernier fut défini en 2002 seulement), ce qui veut dire que les études passées en revue pourraient bien avoir mélangé les deux entités. Dans l'état de LiS, les changements de sommeil sont très variables et dépendent principalement de la sévérité de lésion du tronc cérébral. Finalement, chez les patients ayant récupéré du coma, l'hypersomnie et l'insomnie sont des phénomènes répandus et la recherche de nouvelles voies thérapeutiques pour améliorer le sommeil est un véritable challenge.

En résumé, il apparaît donc qu'il n'y a pas de patterns polysomnographiques distincts qui définissent clairement chacun des ECA passé en revue mais qu'en général plus le sommeil ressemble à la normale plus le patient a des chances de récupérer. Dans le coma et l'EV, les activités cérébrales ressemblant à des éléments standards du sommeil comme les fuseaux semblent prédictives d'une évolution favorable, mais de plus nombreuses études longitudinales sont nécessaires afin d'évaluer si l'organisation du sommeil est un marqueur pronostique fiable chez les patients cérébro-lésés. Toutefois, compte tenu de l'importance vitale du sommeil pour la santé physique et mentale, il est probable que la perte du sommeil

soit le signe d'un mauvais pronostique chez les patients cérébro-lésés. D'autre part, il y a très peu de données indiquant que le sommeil des patients en ECA soit toujours sous contrôle circadien et homéostatique. Les perspectives d'étude seraient par exemple de combiner la polysomnographie prolongée avec la mesure des marqueurs hormonaux circadiens chez des patients bien documentés afin de tester l'intégrité de l'horloge biologique cérébrale dirigée par l'hypothalamus. Ces outils pourraient aider à mieux différencier les patients en EV ou ECM et contribuer au pronostique. En conclusion, la compréhension des relations entre l'état de conscience, le rythme circadien et les stades sommeil chez les patients ECA est essentielle du point de vue descriptif et surtout, en tant qu'outils diagnostiques et pronostiques putatifs qui pourraient contribuer à développer des alternatives thérapeutiques.

CHAPITRE 2 – LE SOMMEIL CHEZ LES PATIENTS EN ETAT VEGETATIF OU EN ETAT DE CONSCIENCE MINIMALE



I. Introduction

Notre projet de recherche est parti de deux constats simples. Le premier est que les patients en ECA sont connus pour présenter des fluctuations de vigilance et de conscience et pourtant il n'existe presque aucune étude basée sur l'enregistrement continu prolongé de leur activité cérébrale, que ce soit pour analyser l'activité de veille ou de sommeil. Comme nous l'avons vu en introduction, la littérature s'est focalisée sur des paradigmes de courte durée alors qu'ils ne capturent qu'un bref moment de l'activité cérébrale du patient. Notre idée était donc de réaliser un enregistrement continu le plus long possible de l'activité cérébrale chez les patients en ECA. La seule technique permettant d'atteindre au moins 24h d'enregistrement, c'est-à-dire la durée d'un cycle circadien, était et demeure l'EEG ou sa version complétée, la polysomnographie. Le second constat est que le sommeil est une activité cérébrale vitale et complexe, faisant intervenir des réseaux cérébraux majeurs dans l'organisation de la conscience et de la vigilance. Un cerveau qui n'est plus capable de produire du sommeil témoigne donc d'une plus grande sévérité de blessure qu'un cerveau qui en est toujours capable, même s'il n'y a aucune différence comportementale entre les deux. L'amplitude de l'altération du sommeil reflète donc probablement l'état de conscience des patients cérébro-lésés, leur état de santé générale ainsi que leur chance de récupération. En conséquence, la polysomnographie 24h est d'une importance particulière chez les patients en ECA car elle permet d'enregistrer tous les états électrophysiologiques de leur cerveau et d'examiner leur valeur clinique. Nous partons toutefois de l'hypothèse que tous ces états sont inclus dans un cycle circadien de 24h comme c'est le cas chez les sujets contrôles. Mais peut-être que ce n'est pas vrai chez les patients cérébro-lésés. Par exemple, peut-être que certains d'entre eux ne présentent une période de sommeil ou au contraire de lucidité que toutes les 36 ou 48h. Ceci est peu probable mais vaudra quand même la peine d'effectuer des enregistrements de 48h dans un futur proche.

A ces deux constats s'ajoute la définition officielle de l'EV qui stipule que ces patients présentent un cycle veille-sommeil alors que, comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, la préservation du rythme circadien et des stades de sommeil standards varie selon les cas. Une seule étude a utilisé l'EEG 24h pour montrer que le cycle veille-sommeil standard (éveillé le jour, endormi la nuit) pouvait être conservé ou non chez les patients en EV [186]. Et une seule étude a utilisé la polysomnographie 24h pour montrer que les patterns de sommeil sont variables chez les patients comateux au stade sous-aigu [205]. L'étude que nous allons présenter est donc la première à être basée sur la polysomnographie 24h chez des

patients en EV et en ECM, mais également sur une analyse multicentrique des données. Nous tâcherons ainsi de répondre à 3 questions :

1) Les critères standards de scorage du sommeil sont-ils applicables pour les enregistrements polysomnographiques des patients en EV ou ECM ? Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, les anomalies du sommeil sont communes chez les patients en état critique mais leur caractérisation précise reste à faire [16]. Les critères de scorage du sommeil définis par Rechtschaffen & Kales en 1968 commencent à se faire vieux et montrent leurs limites en milieu clinique [185]. Nous partons donc de l'hypothèse que ces limitations sont encore plus importantes chez les patients cérébro-lésés chez qui il faut probablement s'attendre à une grande variété de patterns de sommeil anormaux.

2) La préservation de stades de sommeil standards est-il prédictif d'une récupération de la conscience et d'une amélioration clinique chez les patients en EV ou ECM ? Les premières études du sommeil chez le patient comateux ont suggéré que des patterns EEG ressemblant au sommeil sont des marqueurs valables d'une évolution favorable [190, 191, 204, 205]. De plus, l'intégrité du sommeil paradoxal est liée aux progrès cognitifs pendant la rééducation de patients post-traumatiques ayant récupéré la conscience [192]. D'autre part, nous avons vu en introduction l'importance du système réticulaire activateur, et en particulier du réseau thalamo-cortical, dans le support cérébral de la vigilance et de la conscience [97-100]. Ce réseau thalamo-cortical est plus ou moins lésé chez les patients en ECA et son intégrité est liée au pronostic [96, 103, 123, 234]. Or, ce réseau cérébral est également le principal support du sommeil, en particulier des fuseaux du stade 2 et des ondes lentes du stade 3-4. L'intégrité de ces stades de sommeil est donc en principe également liée au pronostic des patients en EV ou ECM. D'ailleurs, l'importance des fuseaux de sommeil pour les facultés mentales et la plasticité synaptique est connue ce qui soutient que ces fuseaux reflètent probablement le potentiel de récupération cérébrale chez les patients en ECA [235, 236].

3) Les patients en EV ou ECM sont-ils toujours capables de rêver ? Le sommeil paradoxal, qui supporte l'activité onirique, a été peu étudié dans la littérature sur les patients cérébro-lésés. Certains auteurs ont montré que le sommeil paradoxal pouvait être présent chez des patients comateux ou en EV [204, 205, 209]. Toutefois, ces études n'ont pas utilisé d'échelles comportementales standardisées et ont probablement mélangé patients inconscients et en ECM puisque ce dernier n'a été défini qu'en 2002 [6]. Or, le rêve constitue une activité cognitive de haut niveau et représente par définition une forme de conscience [237], même si les rêveurs ne sont généralement pas lucides de leur état. Il est donc probable que seuls les

patients en ECM soient toujours capables de rêver et non les patients inconscients. Nous faisons donc l'hypothèse que le sommeil paradoxal permet de distinguer les patients en ECM des patients en EV.

En résumé, l'existence même du sommeil et sa caractérisation demeure une question délicate dans les ECA car il n'est toujours pas prouvé que les patients montrent les critères comportementaux, régulateurs et électrophysiologiques du sommeil. Notre objectif est donc de décrire la large variété de patterns de sommeil existant dans l'EV et l'ECM et de mettre en évidence des marqueurs d'intérêt clinique. Dans ce but, nous avons d'abord testé la persistance d'un cycle veille-sommeil standard. Ensuite nous avons comparé les patterns de sommeil rencontrés dans nos enregistrements aux patterns standards. Enfin, nous avons quantifié les fuseaux du stade 2, les ondes lentes du stade 3-4 et le sommeil paradoxal que nous suspectons d'avoir une valeur clinique. Cette étude aspire également à développer une méthodologie à la fois simple et informative pouvant être adaptée aisément en routine clinique et ainsi aider le clinicien non formé dans l'analyse du sommeil à affiner son évaluation neurologique. C'est pourquoi nous allons regrouper méthodes et résultats dans la prochaine partie.

II. Méthodes & Résultats

1. Patients

Une polysomnographie de 24h a été réalisée chez 20 patients non sédatisés et sous respiration spontanée dans leur environnement clinique habituel : 10 patients en EV et 10 en ECM. 17 patients étaient au stade sous-aigu, c'est-à-dire entre 1 et 10 mois après accident, et 3 patients étaient au stade chronique, c'est-à-dire entre 1 et 10 ans après accident. Tous les patients avaient l'une des trois étiologies les plus répandues : traumatisme crânien (n=9), accident vasculaire cérébral (CVA, n=5) et anoxie cérébrale (n=6). Les patients ont eu une période de coma d'au moins 24h en soins intensifs. La « Coma Recovery Scale Revised » (CRS-R), en tant qu'échelle d'évaluation comportementale recommandée [54], a été administrée plusieurs fois les jours précédents et suivants l'enregistrement. Seuls les patients avec un EEG « standard » (ralentissement diffus des fréquences cérébrales) ont été inclus, pas les patients avec un EEG critique (« suppression », « burst-suppression », activité épileptiforme continue). L'évolution clinique des patients a été surveillée pendant 6 mois et une CRS-R a été réalisée au moins deux fois par mois par l'investigateur principal ou un collaborateur médical spécialisé. Les patients ont alors été classés comme présentant une

évolution favorable (« exit-MCS » ou bien progression de l'EV vers l'ECM ou de l'ECM vers l'ECM+, n=7) ou défavorable (mort ou persistance dans l'état initial, n=13). L'ECM+ est défini comme un ECM incluant un comportement permettant la communication (A4 mouvement systématique sur commande, V5 reconnaissance d'objet, OV3 langage compréhensible) [238]. Ces 3 comportements sont considérés comme les plus avancés de l'ECM, contrairement à la poursuite visuelle ou la localisation de la douleur par exemple. Enfin, notre étude a été approuvée par le comité d'éthique de la faculté de médecine de l'université de Liège et un consentement écrit a été obtenu par le représentant légal de chaque patient.

ID PATIENT			ETIOLOGIE	TEMPS DEPUIS BLESSURE	GLASGOW COMA SCALE	COMA RE- COVERY SCALE REVISED	REFLEXES TRONC CEREBRAL					EVOLUTION +6 mois	CYCLE VEILLE- SOMMEIL	STADES SOMMEIL STANDARDS			
Code	Age	Sexe					Pupillaire	Coméien	Oculaire	Oculo- céphalique	Fronto- orbiculaire			Fuseaux	SOL	SP	
EV1	62	M	tcAVC	1 mois	E4VM1	A0V1M0 OV1 C0 E2	Rea	Pre Bi	Abs	Pre	Pre	Mort	aucun		<75µV		
EV2	44	F	Anoxie	3 mois	E4VM3	A0V0M2 OV1 C0 E2	Rea	Pre Bi	Abs	Pre	Pre	Mort	présent		<75µV	44.7'	
EV3	54	M	Anoxie	4 mois	E4VM2	A1V0M1 OV1 C0 E2	Rea	Pre Bi	Abs	Abs	Pre	EV	aucun	<10Hz	<75µV		
EV4	37	M	Anoxie	9 mois	E4VM3	A1V0M1 OV1 C0 E2	Rea	Pre Bi	Abs	Pre	Pre	EV	présent	<10Hz	<75µV	61.7'	
EV5	21	M	Trauma	7 mois	E4VM3	A1V0M2 OV1 C0 E2	Rea	Pre Bi	Rov	Pre	Pre	EV	aucun	7	<10Hz	177.7'	
EV6	61	M	Anoxie	4 mois	E4VM4	A1V1M2 OV1 C0 E2	Rea	Pre Bi	Abs	Pre	Pre	EV	aucun		<75µV		
EV7	16	M	Trauma	21 mois	E4VM3	A1V0M1 OV2 C0 E2	Rea	Pre Bi	Abs	Pre	Pre	EV	présent	<10Hz	128.5'	38.7'	
EV8	61	F	cAVC	1 mois	E4VM3	A0V1M2 OV1 C0 E2	Are RMyo	Pre Bi	Rov	Pre	Pre	ECM	ultradien	3	<10Hz	CAP	
EV9	74	F	Trauma	1 mois	E3VM1	A0V0M1 OV1 C0 E1	Rea	Pre Bi	Abs	Abs	Abs	ECM+	aucun	30	<75µV		
EV10	16	F	Trauma	1 mois	E4VM4	A1V1M2 OV1 C0 E2	L Rea	Pre Bi	Abs	Pre	Pre	Sortie ECM	aucun	550	212.7'		
ECM1	36	M	Trauma	6 mois	E4VM1	A0V3M0 OV1 C0 E2	Rea	Pre Uni	Abs	Pre	Pre	ECM	présent	3	<10Hz	39.0'	42.3'
ECM2	62	M	Trauma	2 mois	E4VM3	A0V3M2 OV1 C0 E2	Rea	Pre Bi	Abs	Pre	Pre	ECM	présent	<10Hz	386.3'	Amorces	
ECM3	34	M	Anoxie	20 années	E4VM4	A1V1M2 OV2 C0 E2	Rea	Pre Uni	Abs	Pre	Pre	ECM	ultradien	2	<10Hz	176.1'	79.8'
ECM4	48	M	Trauma	8 mois	E4VM5	A3V0M3 OV2 C1 E2	R Rea	Pre Bi	Abs	Pre	Pre	ECM	ultradien	1	<10Hz	76.3'	4.7'
ECM5	61	M	Anoxie	2 mois	E4VM4	A2V3M2 OV1 C0 E2	Rea	Pre Bi	Abs	Pre	Pre	ECM+	présent	61	229.6'	20.3'	
ECM6	31	F	cAVC	1.5 mois	E4VM3	A2V3M2 OV2 C0 E2	Rea	Pre Bi	Rov	Pre	Pre	ECM+	aucun	<10Hz	<75µV	19.9'	
ECM7	20	M	Trauma	3 années	E4VM4	A2V3M2 OV2 C1 E3	Rea	Pre Bi	Abs	Pre	Pre	ECM+	présent	25	233.6'	16.2'	
ECM8+	66	M	cAVC	3 mois	E4VM6	A4V2M1 OV1 C0 E2	Rea	Pre Bi	Abs	Pre	Pre	ECM+	aucun	<10Hz	<75µV	15.5'	
ECM9+	43	F	Trauma	6 mois	E4VM6	A4V5M5 OV3 C1 E3	Rea	Pre Bi	Abs	Pre	Pre	ECM+	aucun	2	<10Hz	110.5'	8.1'
ECM10+	48	M	mAVC	1.5 mois	E4VM6	A3V5M5 OV2 C1 E2	Rea	Pre Bi	Abs	Pre	Pre	Sortie ECM	présent	125	248.7'	5.9'	

Tableau 5: Description clinique des patients inclus dans l'étude. Rea = réactif, Pre = présent, Abs = absent, Uni = unilatéralement, Bi = bilatéralement, Are = aréactif, Myo = myosis, Rov = « roving », Flex = flexion. SOL = sommeil à ondes lentes, SP = sommeil paradoxal. tcAVC = accident vasculaire cérébral du tronc cérébral, cAVC = accident vasculaire cérébral cortical, mAVC = accident vasculaire méningé. ECM+ = état de conscience minimale incluant un comportement permettant une communication fiable (mouvement systématique sur commande, reconnaissance d'objets ou verbalisation intelligible) [238].

2. Acquisition & analyse des données

Enregistrements

La polysomnographie de 24h a été réalisée avec le V-Amp 16 de chez Brain Products sous surveillance vidéo infrarouge. Nous avons utilisé 12 voies EEG localisées selon le système conventionnel 10-20, 2 voies EMG placées sur le menton, 2 voies EOG en montage croisé et 1 voie ECG provenant de 2 électrodes cardiaques. L'amplificateur a respectivement appliqué un filtre passe-bande analogique de [0,1-200Hz], [10-100Hz], [0,3-35Hz] et [0,3-70Hz] à ces voies. L'impédance des voies a été contrôlée en dessous de 5k Ω au départ et en dessous de 20k Ω à la fin des enregistrements. Toutefois, la voie Oz et l'une des 2 voies EMG sont devenues mauvaises en raison du décollement de l'électrode dans respectivement 5 et 10 enregistrements. En effet, l'électrode Oz est en contact presque permanent avec l'oreiller et est soumise à des frottements importants que les autres électrodes ne subissent pas. Quant aux électrodes EMG placées entre le menton et la lèvre inférieure, elles sont généralement trempées par l'excès de bave et de transpiration du patient. Avec le temps, nous avons donc appris à utiliser du sparadrap avec une faible dose de collodion (colle forte mais irritante utilisée en clinique) pour maintenir ces électrodes en place et constaté l'efficacité de cette astuce. D'autre part, les analyses ont été réalisées sous une station de travail Linux 64 bits avec les logiciels Matlab et EEGlab [239]. Les données brutes ont été sous-échantillonnées à 250Hz et filtrées par un filtre linéaire passe-haut de 1H et passe-bas de 45Hz. Les époques correspondant à des mouvements d'électrodes ont été rejetées visuellement (de 0.0 à 3.8% des données, 0.8% en moyenne).

Pendant l'enregistrement, le patient est resté au lit en position couchée pendant la nuit et surélevée pendant le jour. Les électrodes ont été collées le plus doucement possible car c'est une procédure qui peut être irritante pour le cuir chevelu et contrairement aux sujets contrôles, les patients en ECA peuvent difficilement témoigner de leurs sensations. La toilette de la tête du patient a été effectuée avant et après enregistrement afin de ne pas favoriser le décollement des électrodes. Pour ce qui est du reste, le patient a expérimenté son emploi du temps habituel ce qui inclut les stimulations de jour (lumière, TV, radio, présence familiale,

soins cliniques) et le calme de la nuit (seul dans l'obscurité). L'idée de respecter la routine quotidienne du patient est partie du principe qu'une perturbation de l'environnement pourrait affecter l'état anxio-dépressif du patient et en conséquence son sommeil, comme cela peut être le cas chez des sujets sains.

Chronobiologie

Dans le but d'analyser la distribution temporelle du repos pendant le cycle circadien de 24h, le spectre EEG, le tonus musculaire, l'activité oculaire, le rythme cardiaque et la variabilité du rythme cardiaque ont été simultanément tracés au sein d'une même figure sous Matlab. Le spectrogramme de l'EEG a été calculé en utilisant une transformation de Fourier standard (fonction `newtimef` dans `EEGlab`). Une procédure de division de base a été appliquée pour chaque bande de fréquence : le pouvoir de chaque bande de fréquence a été calculé puis moyenné et utilisé pour diviser l'estimation du pouvoir spectral à la même fréquence pour la période de 24h. Les segments manquants correspondant aux artéfacts de mouvement d'électrode ont été interpolés en utilisant des estimations spectrales nettes à chaque limite de segment. Enfin, nous avons tracé un graphique résumant l'activité spectrale de toutes les voies EEG en utilisant la moyenne quadratique du pouvoir de ces voies. En effet, la moyenne quadratique est généralement moins sensible aux valeurs aberrantes qu'une moyenne standard. En ce qui concerne l'activité oculaire, nous avons calculé le spectrogramme de la même manière que pour l'EEG. Nous avons ensuite tracé le pouvoir moyen des voies EOG dans la bande de fréquence 1-3Hz qui recouvre l'activité oculaire pendant la veille, les mouvements oculaires rapides du sommeil paradoxal se situant plutôt à 4-5Hz. Il est important de filtrer l'activité des voies EOG car elle peut contenir de l'activité cérébrale [240]. Pour ce qui est du tonus musculaire, les segments de données artéfactés n'ont pas été rejetés, l'activité musculaire paroxysmale pouvant être interprétée comme du mouvement. Nous avons calculé le pouvoir instantané en prenant le carré du signal et nous avons ensuite estimé le pouvoir en utilisant des fenêtres de 20s non chevauchantes en moyennant le pouvoir sur ces fenêtres. En ce qui concerne l'activité cardiaque, nous avons d'abord appliqué un filtre passe-bande linéaire entre 1.5 et 30Hz. Ensuite, nous avons extrait les battements cardiaques en appliquant un seuil automatique de détection dépendant de la déviation standard de la voie ECG ; la formule empirique que nous avons développée pour déterminer ce seuil est $121 * \log(\text{std}) - 352$. Le point culminant des données du battement cardiaque a été considéré pour la latence entre deux battements. Pour chaque enregistrement, nous avons contrôlé que l'histogramme de l'intervalle du rythme cardiaque était unimodal, une distribution bimodale

indiquant que des battements cardiaques sont manquants. Les rares intervalles de battement cardiaque ne relevant pas de la gamme physiologique de 0.3-1.40s ont été considérés comme aberrants et rejetés - moins d'1% des battements pour chaque enregistrement. Enfin, pour calculer le rythme cardiaque, nous avons pris l'inverse instantané de l'intervalle du battement cardiaque et estimé le rythme cardiaque en utilisant un moyennage sur des fenêtres de 20s non chevauchantes. Dernière étape avant le tracé de la figure complète finale, chaque mesure décrite a été lissée dans le temps grâce à une procédure standard de fenêtre Gaussienne de 240s de longueurs et 36s de déviation standard.

Une fois notre figure chronobiologique construite, nous y avons délimité les périodes de veille et de repos afin de faciliter l'analyse visuelle du sommeil ultérieure. Nous avons défini un état de repos comme un ralentissement du spectre EEG et une diminution de l'activité musculaire, oculaire et cardiaque simultanés. Le problème est qu'il n'existe pas encore de description du spectre fréquentiel des différents états de vigilance chez les patients en EV ou ECM. De plus, les artéfacts musculaires contaminent l'EEG dans la bande de fréquence 10-100Hz. Un ralentissement de l'EEG a donc été défini ici comme la réduction du pouvoir relatif des fréquences musculaires des valeurs positives (couleurs chaudes) vers des valeurs négatives (couleurs froides). En effet, même si les hautes fréquences cognitives d'éveil standard (12-40Hz) étaient conservées chez les patients cérébro-lésés, elles ne seraient pas détectables au sein de données non filtrées pour les artéfacts musculaires dont l'amplitude est bien supérieure. Or, il n'existe pas encore de méthode fiable de filtrage du tonus musculaire hors du signal EEG. Nous avons essayé l'ICA mais sans succès pour l'instant, la faible résolution spatiale de notre EEG jouant probablement contre nous. D'autre part, comme il n'existe pas de description précise du spectre fréquentiel du sommeil chez les patients cérébro-lésés et que nous avons pu observer une variabilité importante de l'amplitude des ondes lentes pendant l'exploration visuelle des périodes de repos, celles-ci ne peuvent être considérées comme un critère de sommeil suffisant. De plus, les patients cérébro-lésés sont connus pour présenter des ondes lentes épileptiformes plus ou moins abondantes pendant l'éveil donc une analyse spectrale automatique ne mettra pas forcément en évidence une différence de pouvoir dans la gamme 1-4Hz entre l'état de veille et l'état de repos. Enfin, nous avons classifié nos patients comme « cyclé » si le patient était globalement en repos pendant la nuit et en éveil pendant le jour (Figure 12), ou « non cyclé » si cette distinction était clairement absente (Figure 13). Les patients montrant plusieurs cycles de veille-repos relativement périodiques ont été classifiés comme « ultradien » (Figure 14). La période nocturne est représentée par la barre bleue sur les figures chronobiologique et a été

déterminée à partir de la vidéo. Elle correspond aux horaires cliniques standards, c'est-à-dire de 22h $\pm$ 1h jusqu'à 9h $\pm$ 1h. Si la chambre du patient était sombre pendant la période diurne à cause de la météo ou de la tombée de la nuit, les lumières étaient allumées afin de normaliser l'éclairage de la pièce. D'autre part, nous avons également montré que le pouvoir spectral musculaire était significativement supérieur pendant le jour que pendant la nuit chez les patients cyclés (Figure 15). Nous avons utilisé pour cela un t-test apparié avec correction du taux de fausse découverte pour comparaisons multiples dans EEGLab ($p < 0,01$). Toutefois, comme les voies EMG de nos enregistrements n'étaient pas systématiquement fiables à cause du décollement progressif des électrodes chez certains patients, nous avons considéré le pouvoir de la bande de fréquences musculaire 10-100Hz à partir des voies EEG temporales qui non seulement ne sont jamais devenues de mauvaise qualité mais en plus sont les plus proches des muscles temporaux de la tête.

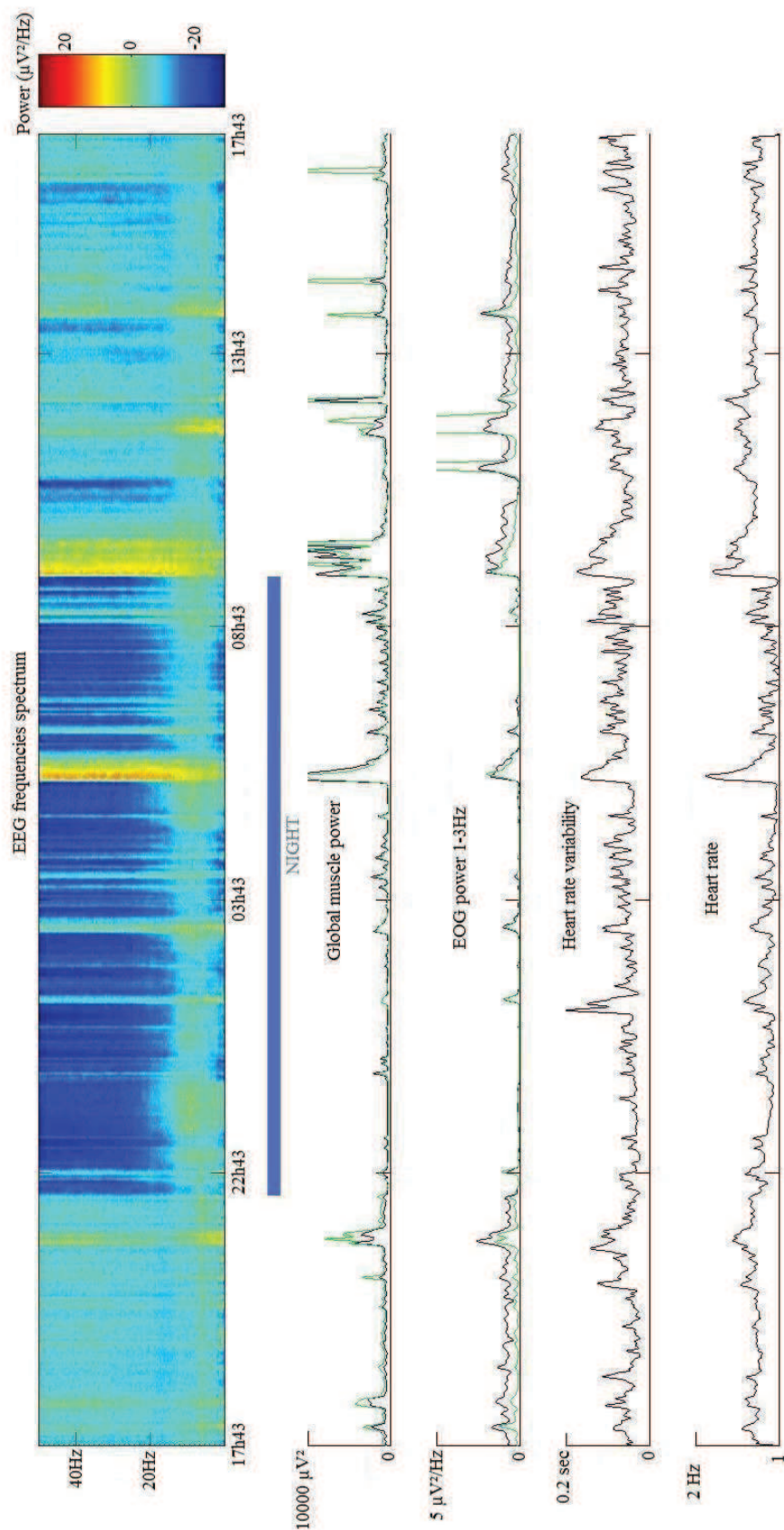


Figure 12 : Présence d'un cycle veille-sommeil pendant les 24h d'enregistrement. Le patient est au repos pendant la période nocturne standard avec un réveil particulièrement important vers 6h15. Notez la prédominance nocturne des fréquences correspondant au sommeil standard (1-10 Hz).

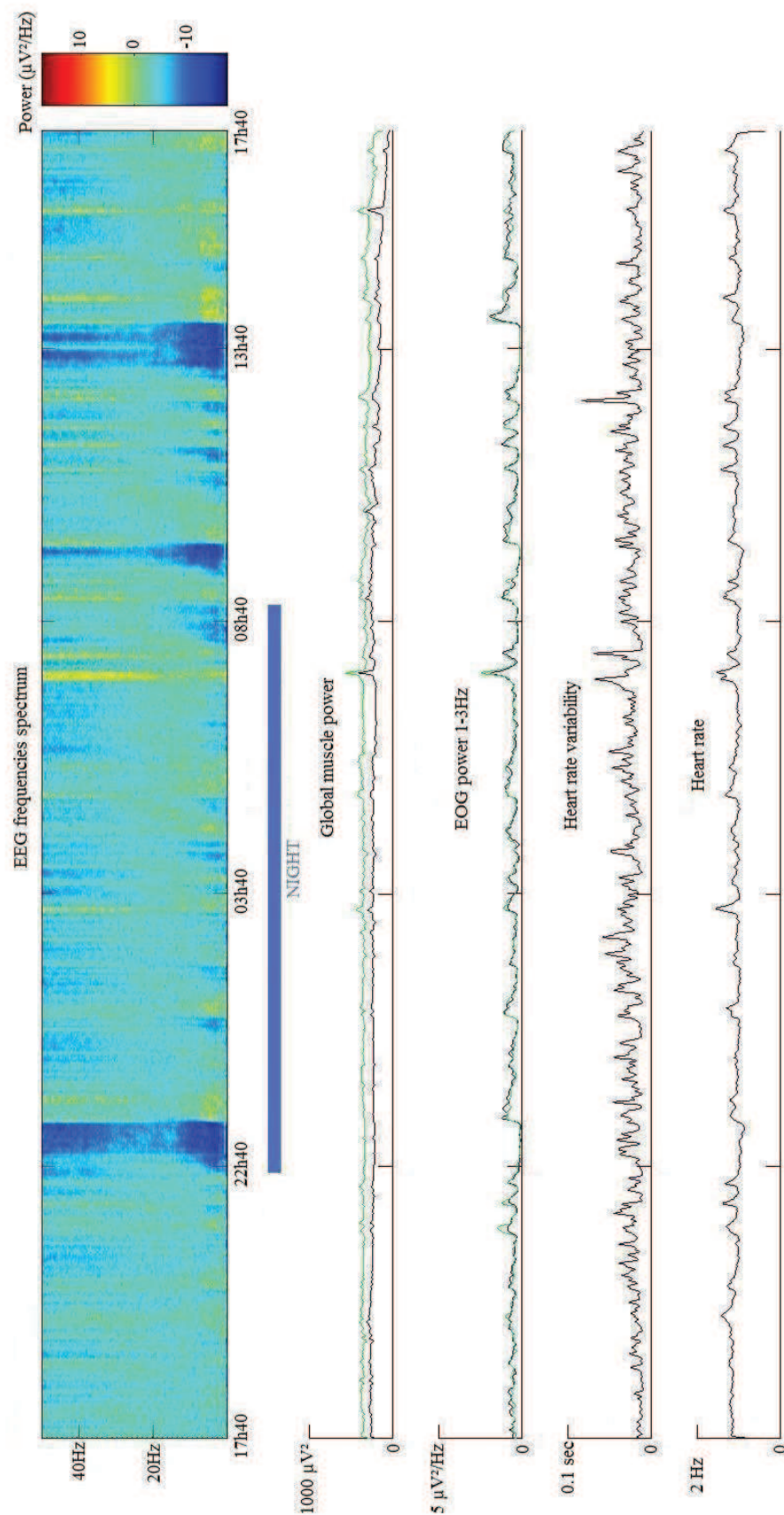


Figure 13 : Absence d'un cycle veille-sommeil pendant les 24h d'enregistrement. Le patient présente un rythme biologique pratiquement monotone. Notez les 3 courtes périodes de repos vers 22h40, 9h40 et 13h40.

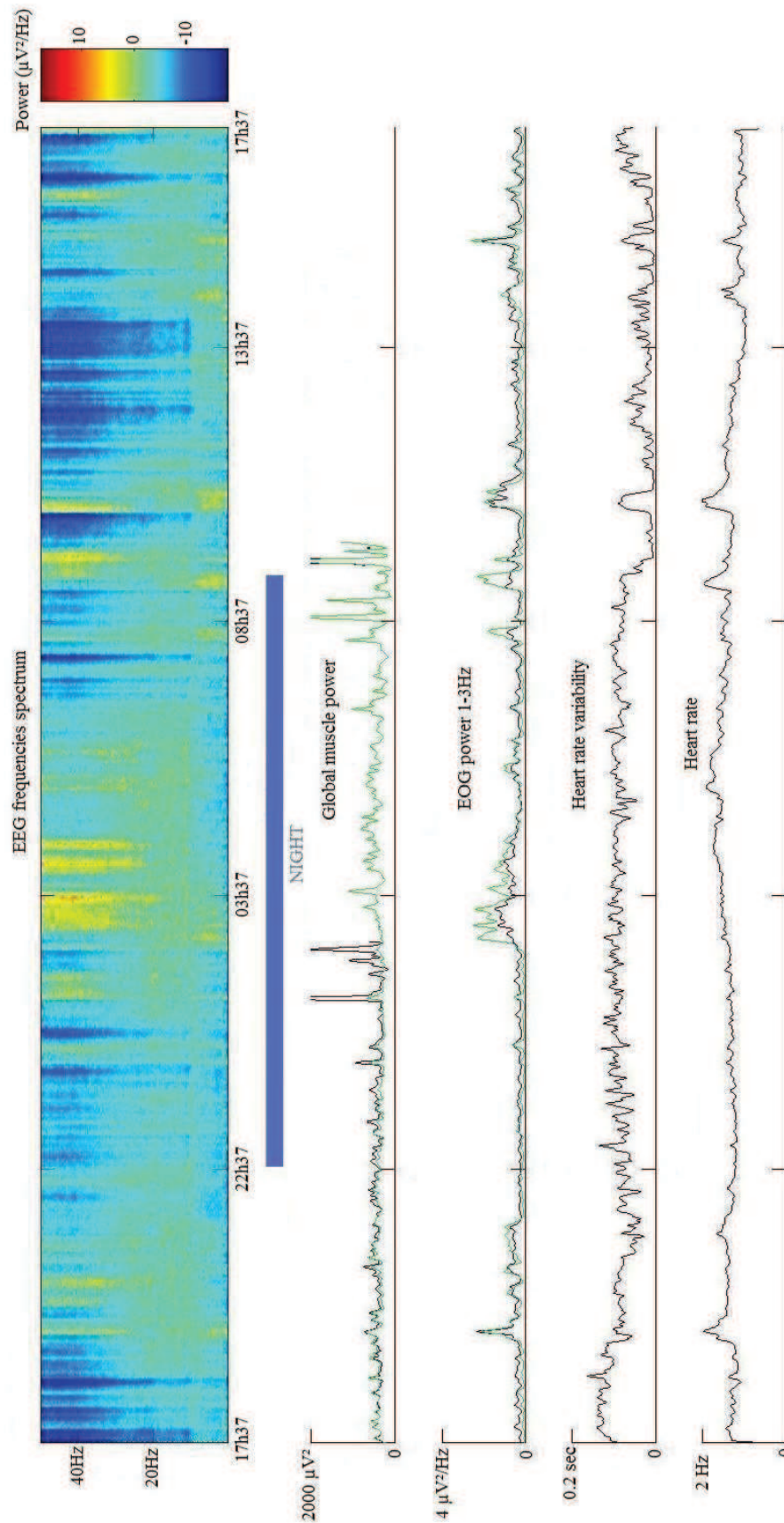


Figure 14 : Présence d'un cycle veille-sommeil ultradien. Le patient présente un rythme biologique relativement rythmique. Notez les 4 cycles d'activation/désactivation du spectre fréquentiel.

Scorage visuel du sommeil

L'analyse du sommeil a été réalisée par trois experts en sommeil indépendants : Victor Cologan, Xavier Drouot (Centre du sommeil, Hôpital Henri Mondor, Paris) et Sylvia Parapatics (Siesta Group, Vienne). Le scorage visuel des patterns de sommeil a été effectué sous EEGlab en utilisant une fenêtre de 30s et une échelle d'amplitude de 100 μ V entre deux tracés. J'ai personnellement réalisé les enregistrements polysomnographiques de 24h que j'ai ensuite exploré plusieurs fois afin de lister les différents patterns de sommeil standards et alternatifs rencontrés. Ensuite les deux autres scorers ont eu accès aux enregistrements et ont eu pour consigne de tester la présence des patterns répertoriés et illustrés. L'étiologie et l'état de conscience des patients n'ont pas été transmis à ces scorers. Par la suite, les trois scorers ont comparé leur analyse qualitative et discuté certains points ambigus avant de conclure à un accord commun. Enfin les fuseaux, le sommeil à ondes lentes et le sommeil paradoxal standards ont été quantifiés par les trois scorers. Toutefois, un test κ standard de concordance inter-scorers ne peut être effectué sur ces mesures donc les résultats ont été détaillés dans la partie suivante. De plus, l'important dans notre étude était surtout de tester l'existence des stades de sommeil et non de connaître leurs quantités exactes.

3. Résultats

Les résultats finaux sont résumés dans le tableau 5.

Cycles veille-sommeil

Un cycle veille-sommeil standard a été trouvé chez 3/10 EV et 5/10 ECM. Un cycle ultradien a été trouvé chez 1 EV et 2 ECM. D'après nos résultats, la présence ou non d'un cycle veille-sommeil n'a pas de valeur pronostique ou diagnostique différentielle.

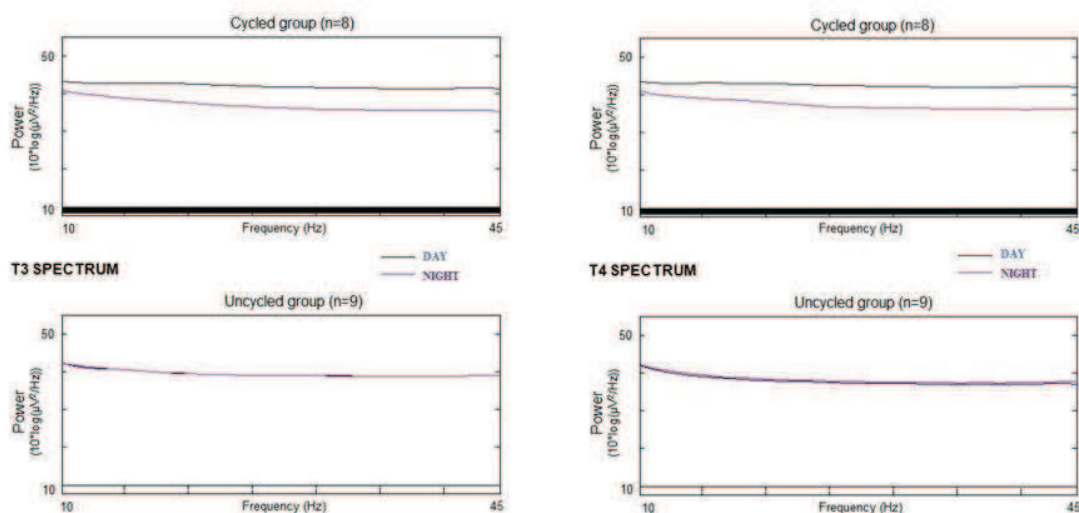


Figure 15 : Représentation du spectre fréquentiel musculaire sur la voie temporale T3 (à gauche) et T4 (à droite) pendant le jour (bleu) et la nuit (violet) chez le groupe de patients cyclés (en haut) et non cyclés (en bas) dans EEGlab. La barre noire représente une différence significative entre les 2 groupes à un t-test apparié corrigé pour comparaisons multiples. Notez que le spectre est coupé à 45 Hz à cause du prétraitement des données.

Critères de scorage du sommeil

Micro-arousals (Fig. 16) : La définition standard est un court évènement de 3-60s pendant lequel le stade de sommeil en cours est transitoirement modifié mais pas interrompu. Les micro-arousals peuvent être ainsi considérés comme faisant parti de la micro-organisation du sommeil et impliqués dans la fonction sentinelle du cerveau endormi [194]. Ces arousals sont qualifiés de « synchrone », c'est-à-dire une synchronisation de l'EEG dans un contexte d'ondes rapides (stade 1 en particulier), ou « désynchrone », c'est-à-dire une désynchronisation de l'EEG dans un contexte d'ondes lentes (stade 3-4 en particulier). Les arousals sont également classifiés comme « corticaux » lorsqu'ils impliquent seulement un changement de l'EEG (Figures 16.1 et 16.2), et « sous-corticaux » lorsqu'ils impliquent un changement simultané de l'EEG et des fonctions végétatives (tonus musculaire, rythme cardiaque, respiration) (Figures 16.3 et 16.4). Nous avons donc testé leur présence dans nos enregistrements et repéré certains évènements correspondant à la définition standard.

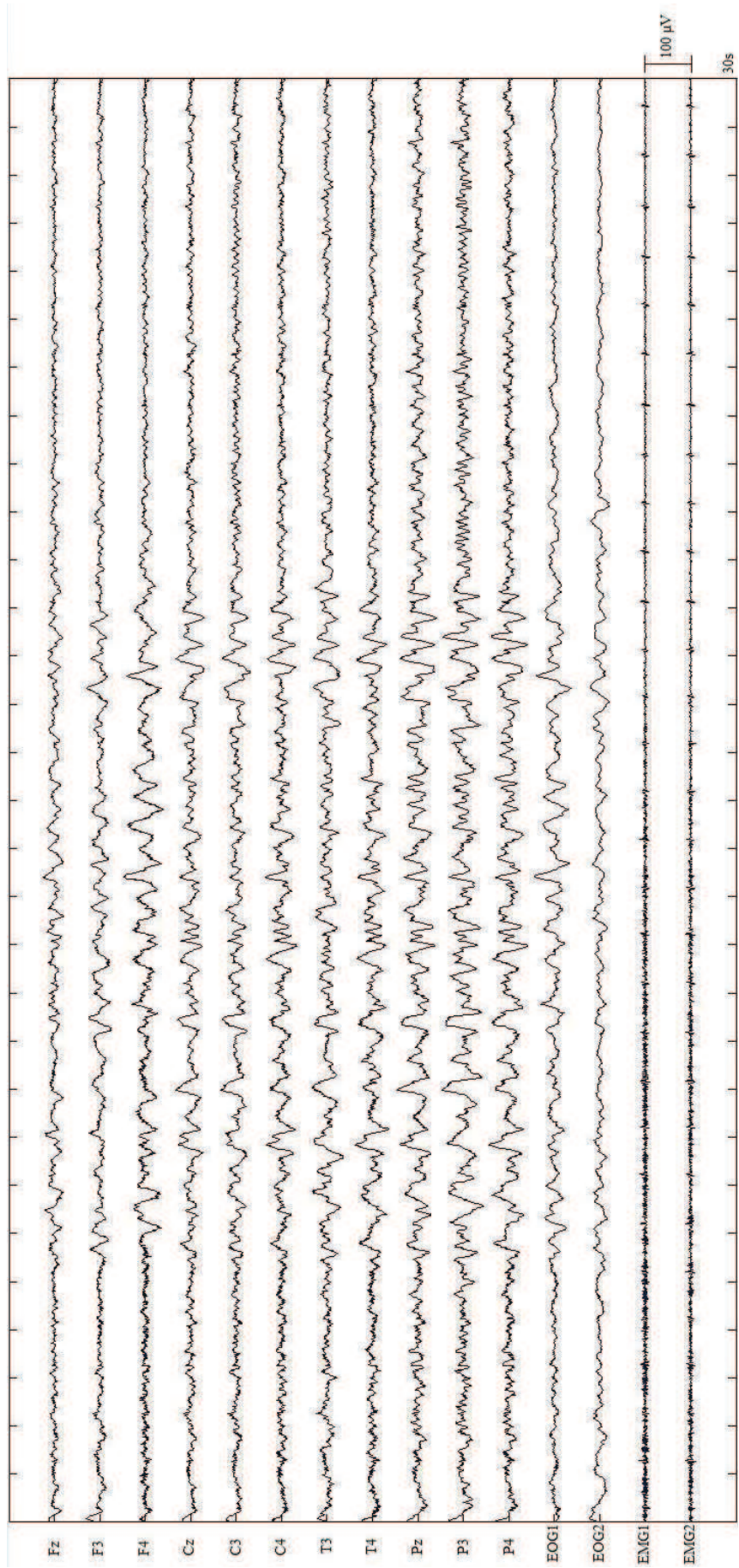


Figure 16 : Arousal synchrone cortical.

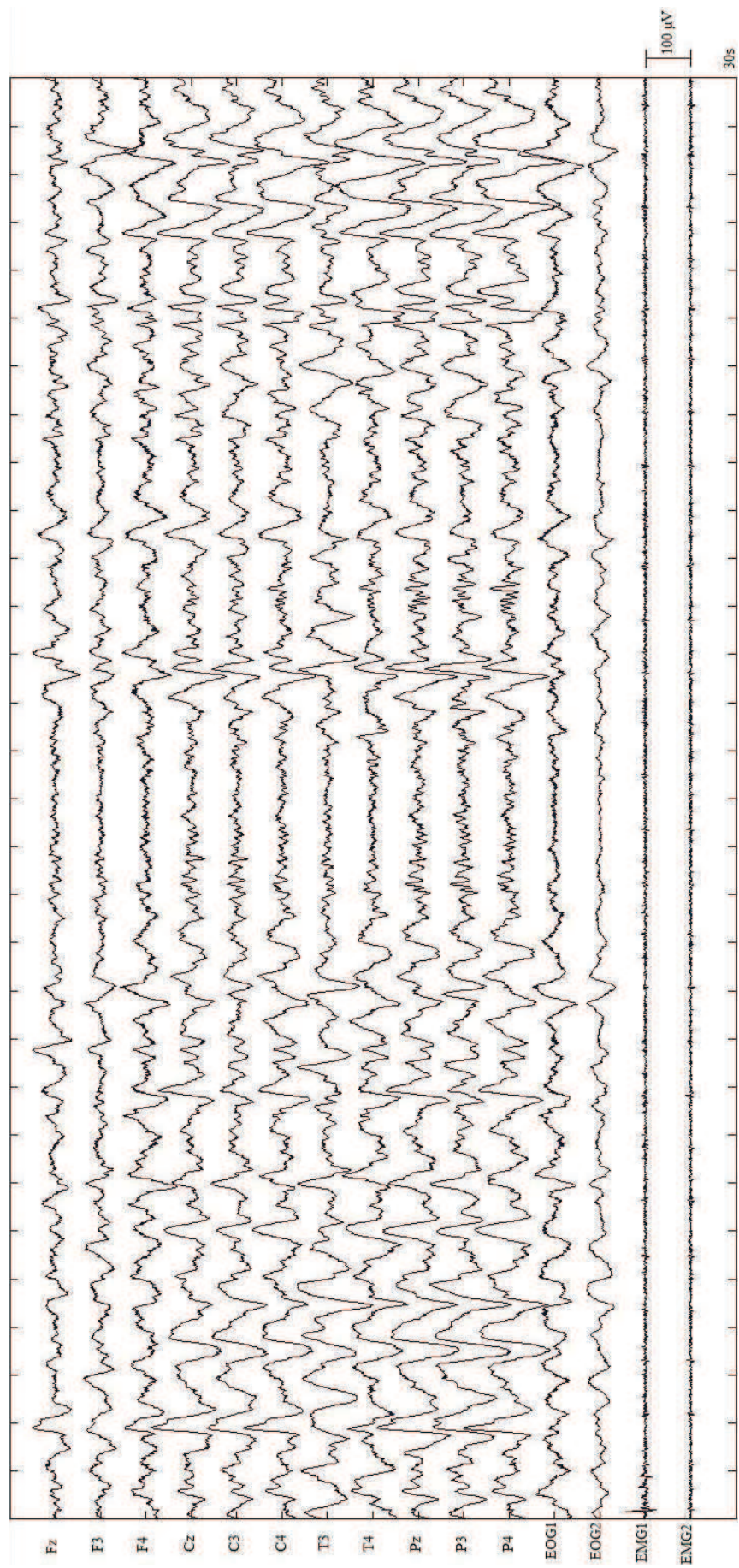


Figure 16.2 : Arousals désynchrones corticaux.

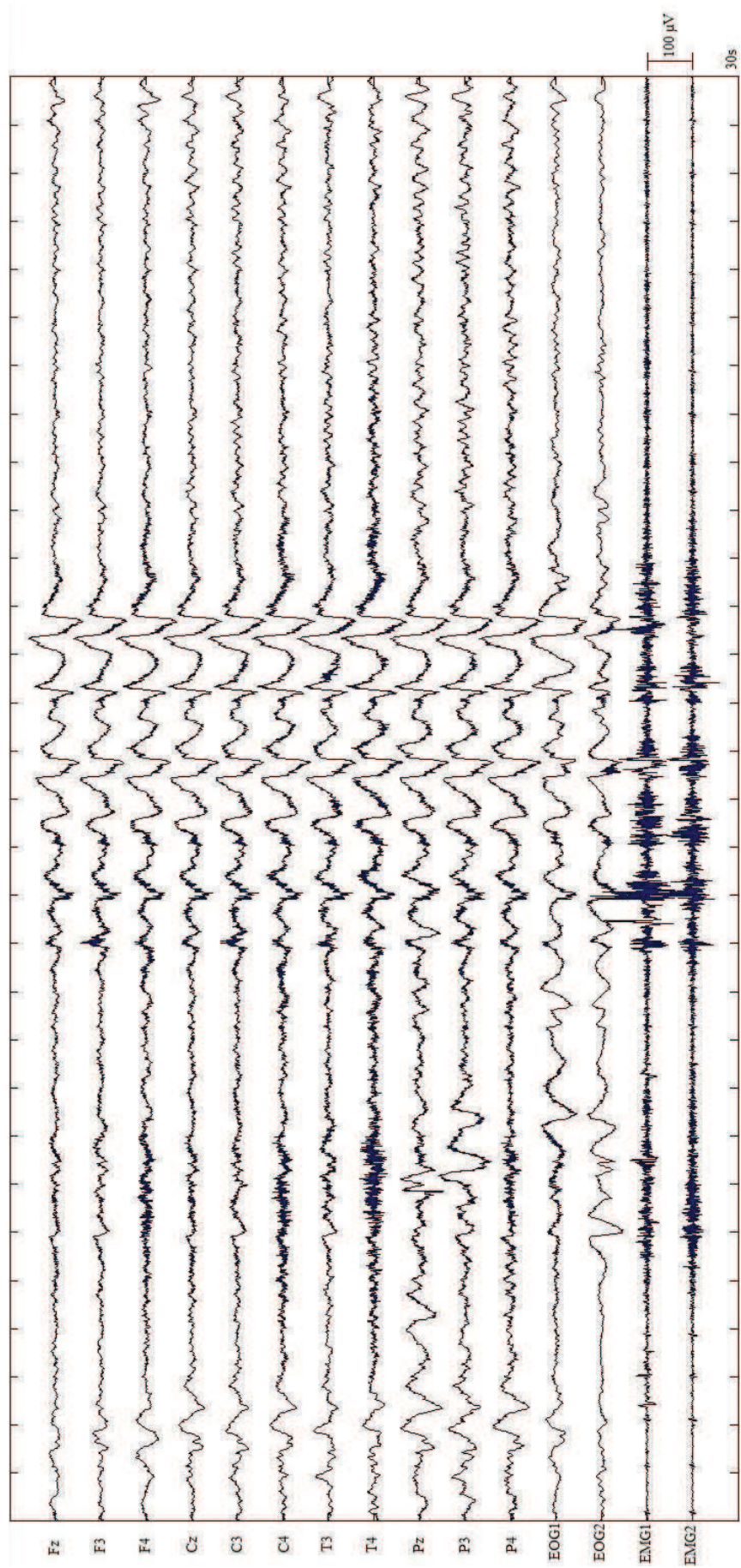


Figure 16.3 : Arousal synchrone sous-cortical.

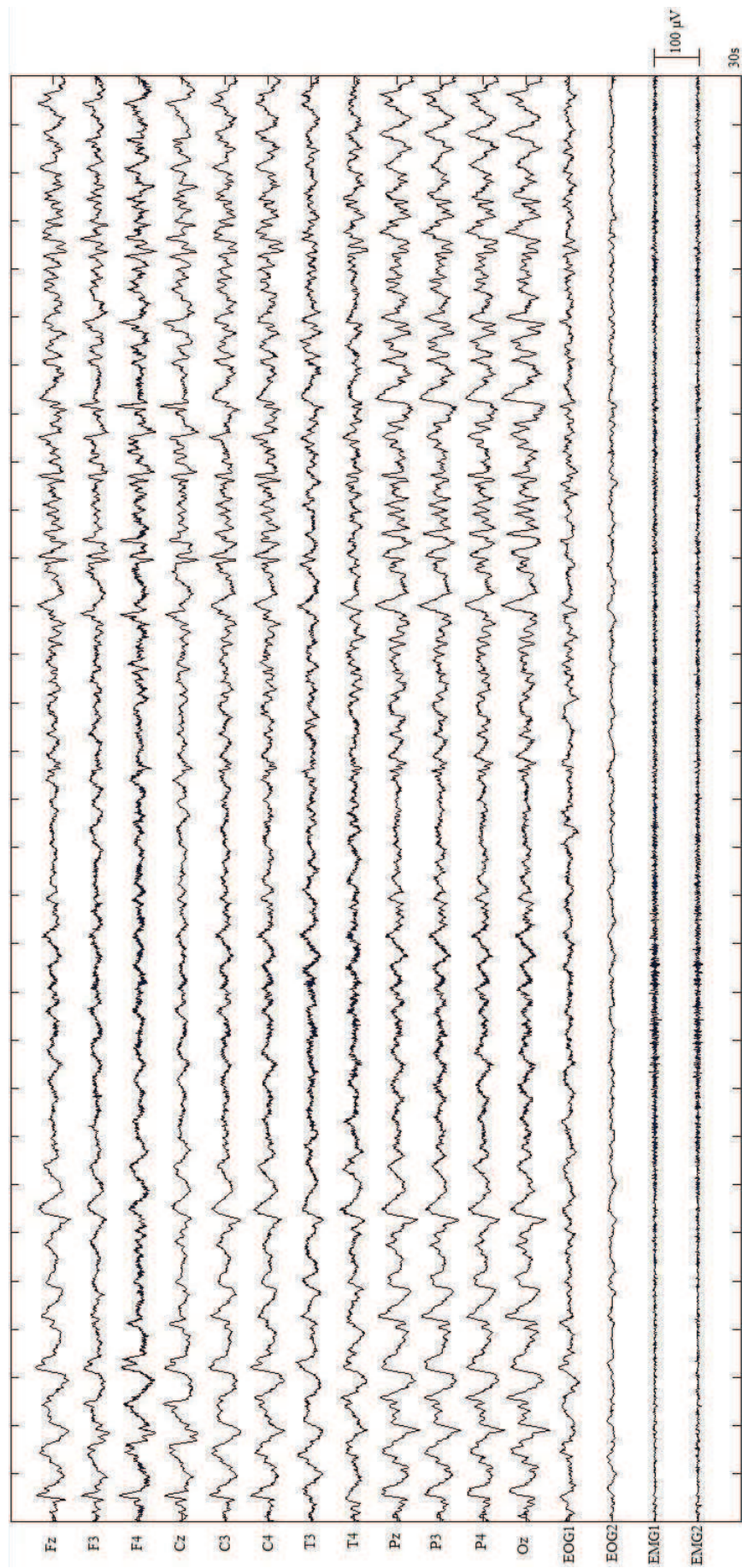


Figure 16.4 : Arousal désynchrone sous-cortical.

Etat de veille : Comme nous l'avons vu en introduction, l'EEG des patients cérébro-lésés est généralement décrit comme "ralenti", c'est-à-dire passé d'une activité standard α - β vers une activité δ - θ prédominante et de faible amplitude par rapport à celle du sommeil standard. Cet EEG montre également une activité « paroxystique » ou "souffrance neuronale diffuse" qui sont des termes employés en routine Clinique pour designer des ondes épileptiformes de haute amplitude. En effet, une activité épileptiforme globale ou focale a été détectée en quantités variables chez nos patients (Figure 17). Celle-ci pouvait être tonique, c'est-à-dire continue et durant plusieurs minutes, ou phasique, c'est-à-dire occasionnelle et durant quelques secondes. La nature des ondes lentes épileptiformes est variable : activité δ rythmique intermittente, ondes triphasiques, décharges épileptiques périodiques [44, 45]. D'après leur morphologie remarquable, ces ondes sont usuellement qualifiées de « pointes-ondes », « ondes pointues » ou « pointes ». Contrairement aux ondes lentes du stade 3-4 du sommeil standard, les ondes épileptiformes sont monomorphiques et symétriques et généralement associées à un tonus musculaire élevé par rapport à celui du sommeil. Dans nos enregistrements, nous avons observé que l'activité épileptiforme pouvait contaminer l'EEG de veille mais aussi les stades de sommeil en quantité très variable. Il nous a également semblé que ces ondes pathologiques étaient particulièrement abondantes chez les patients post-anoxiques par rapport aux autres étiologies, une hypothèse que nous comptons vérifier dans une autre étude en cours. Toutefois, la distinction visuelle des ondes lentes standards et pathologiques demeure assez subjective donc de nouveaux critères de scorage précis seraient utiles pour les scorers non expérimentés. En attendant, notre astuce a donc été de fabriquer une "carte" de nos enregistrements afin de localiser les périodes de repos d'après l'EEG mais aussi l'activité musculaire, oculaire et cardiaque, et d'ainsi mieux différencier les ondes lentes du sommeil de celles de la veille.

D'autre part, comme il n'y a pas encore de description précise du spectre de fréquences EEG dans l'EV et l'ECM, on ne peut se fier à ce seul critère pour identifier l'état de veille. En effet, il est difficile de caractériser l'activité électrique cérébrale au sein d'un EEG souvent contaminé par des artefacts musculaires, oculaires et épileptiques dont l'amplitude et la source sont variables chez les patients cérébro-lésés. Tant qu'une méthode fiable de filtrage n'aura pas été mise au point pour exclure les fréquences du tonus musculaire (10-100Hz) hors du signal EEG des patients en ECA, l'étude des hautes fréquences cérébrales α - β - γ restera biaisée. Cette population clinique est par définition non coopérative, avec bien sûr des exceptions, et on peut difficilement forcer le patient à relaxer ses muscles sans utiliser

de drogues, qui biaisent à leur tour le signal EEG. Pour conclure, le seul critère fiable pour le scorage de l'état de veille est la présence de clignements oculaires, facilement identifiables sur les voies EOG. Dès que le patient ferme les yeux, et que ces graphoéléments disparaissent, il n'est plus possible de savoir dans quel état de vigilance est le patient, contrairement au sujet contrôle chez qui on peut tester s'il est éveillé sans penser, éveillé en train de réfléchir, être somnolent ou être au stade 1 du sommeil.

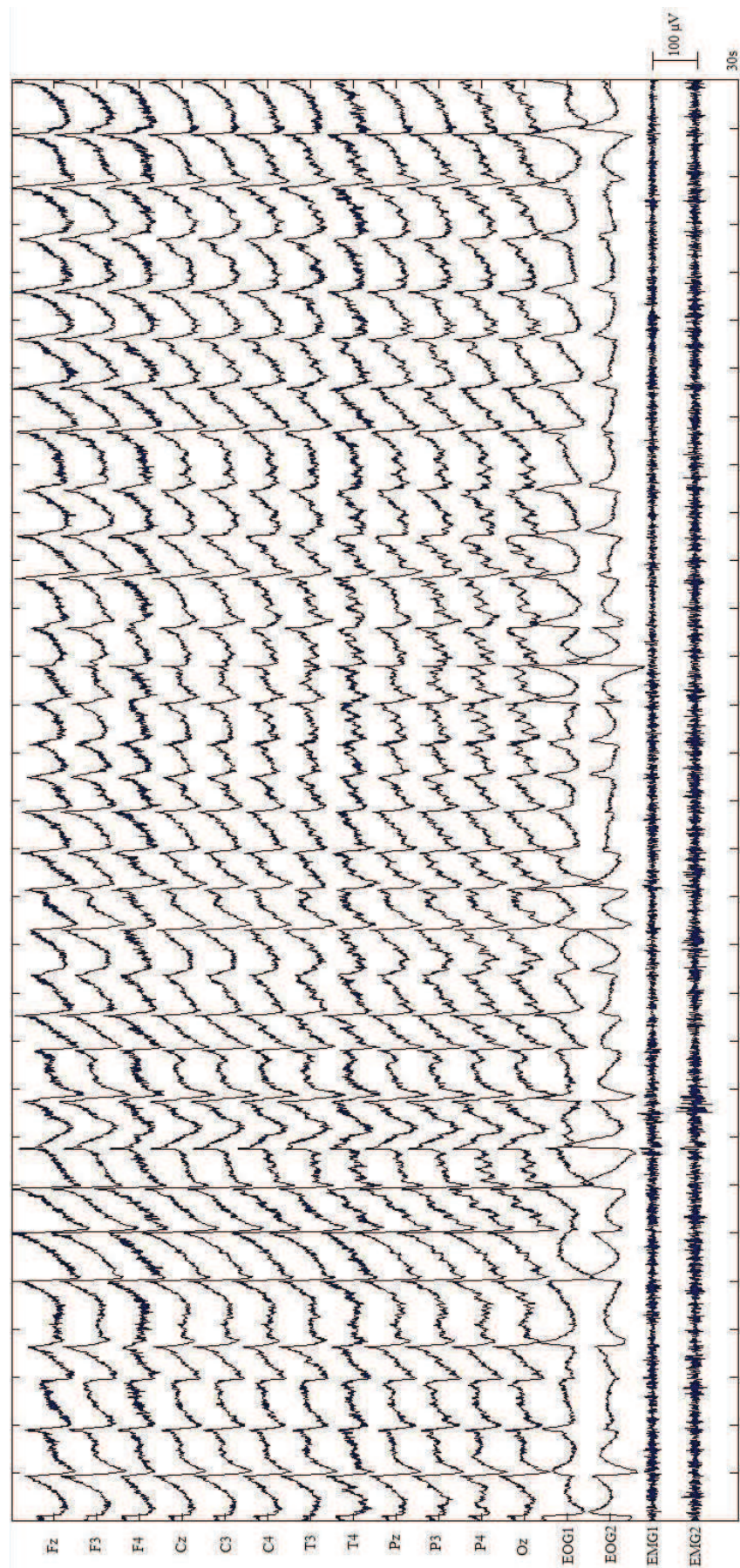


Figure 17.1 : Activité épileptiforme globale. Ce pattern est typiquement rencontré dans l'étiologie anoxique.

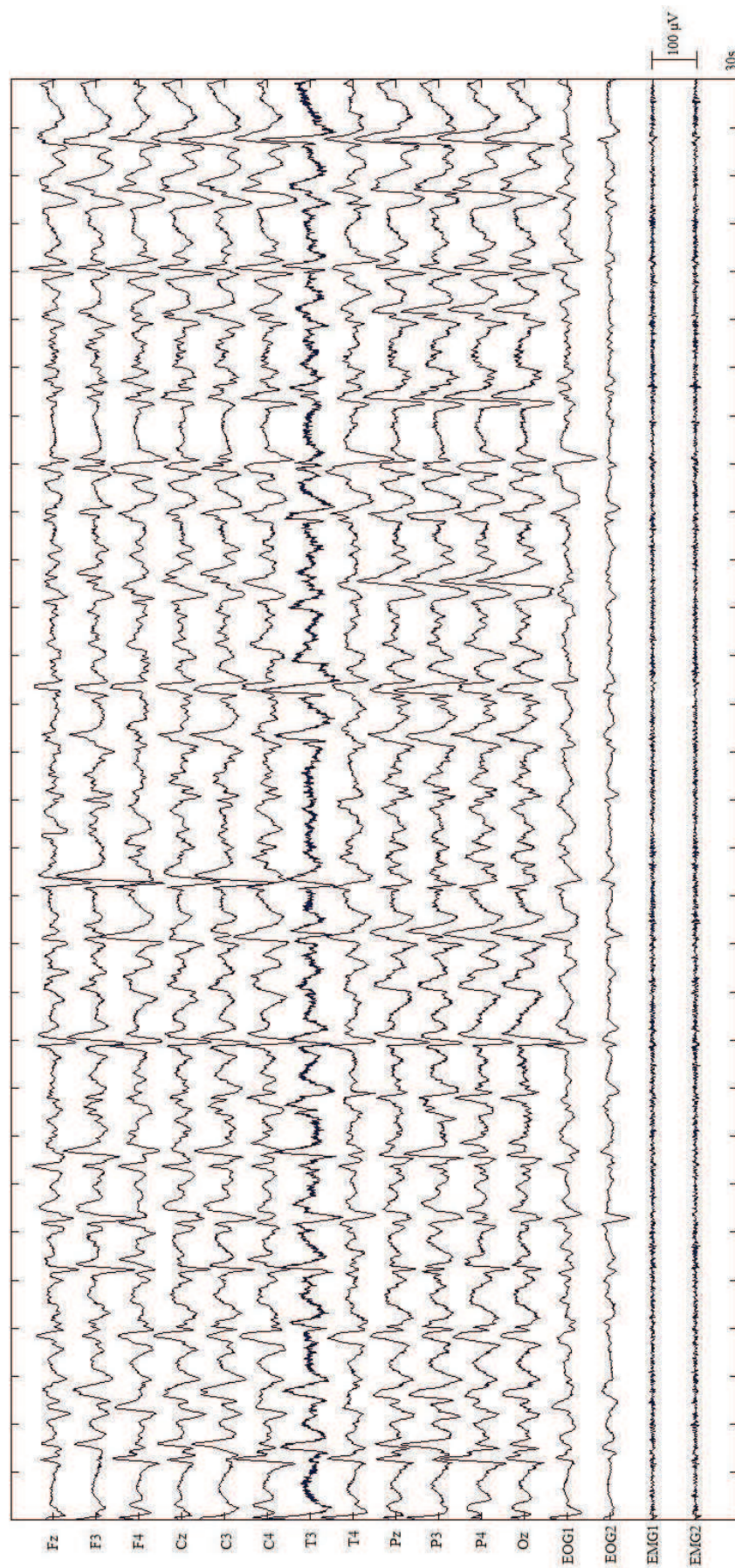


Figure 17.2 : Activité épileptiforme focale. Ce pattern asymétrique est typiquement rencontré dans les étiologies traumatiques et vasculaires.

Stade 1 (Fig. 18) : Ce stade marque le début du sommeil et est caractérisé entre autres par des mouvements oculaires lents et une relaxation musculaire globale. Les ondes α survenant lorsque les yeux sont fermés ralentissent progressivement vers un rythme θ . Les gens réveillés pendant ce stade croient généralement qu'ils étaient toujours conscients. Tout comme l'état de veille, la description standard du stade 1 n'est pas compatible avec le comportement et l'EEG des patients en ECA. Nous avons observé que le tonus musculaire surimposant l'EEG était généralement élevé par rapport aux autres stades de sommeil et pouvait être similaire à celui observé pendant la veille ce qui diminue fortement la visibilité des ondes cérébrales et suggère également que le patient n'était pas assez relaxé pour le sommeil dans ces conditions. En conséquence, le seul critère fiable pour le scorage du stade 1 est l'absence de clignements oculaires, de fuseaux du stade 2, d'ondes lentes du stade 3-4 et de sommeil paradoxal.

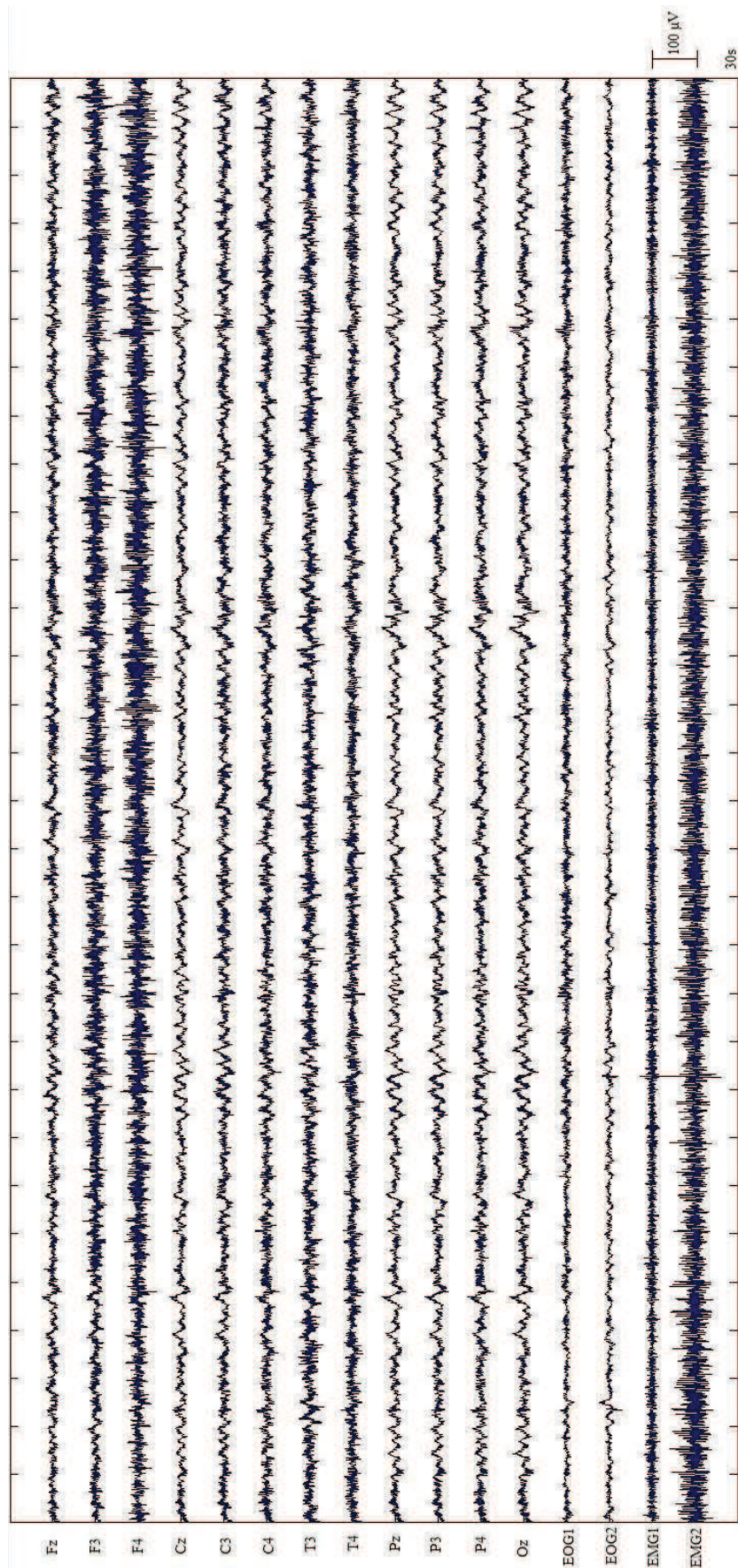


Figure 18 : Stade 1. Notez l'absence de clignements oculaires mais également le tonus musculaire élevé suggérant que le patient n'est pas encore endormi. Pendant ce stade, nous avons remarqué que le tonus musculaire pouvait être encore plus important ou au contraire plus faible selon les patients.

Fuseaux du stade 2 (Fig. 19.1) : Ce pattern fut initialement décrit comme une oscillation de 12-15Hz, 10-50 μ V d'amplitude, durant 0.5-2s, présentant une forme caractéristique en forme de sinus, étant le mieux visible sur la voie EEG centrale et comme étant représentatifs du stade 2 du sommeil qui précède le sommeil à ondes lentes des stades 3-4 [178]. Ensuite, il a été montré que cette activité pouvait avoir différentes topographies cérébrales ainsi qu'une gamme de fréquence plus étendue (10-16Hz) [241]. D'après ces critères standards, nous avons identifié des fuseaux chez 11/20 patients en quantité très variable (entre 1 et 550). Nous avons également identifié des fuseaux de fréquence anormalement faible, c'est-à-dire dans la gamme de fréquences 6-9Hz, donc nous les avons nommés « fuseaux lents » (Fig. 19.2-4). Bien qu'ils soient facilement détectables pour un scorer expérimenté dans des enregistrements de sujets sains, leur quantification précise reste une tâche assez lourde car il y a plusieurs centaines de fuseaux par nuit. Dans nos enregistrements pathologiques, la reconnaissance des fuseaux est rendue plus difficile encore par leur éventuelle rareté ($n < 10$), leur fréquence et durée plus variable, ainsi que par le fait qu'ils peuvent se surimposer à d'autres ondes cérébrales ou même, en de rares cas, être occulté par un tonus musculaire anormalement élevé.

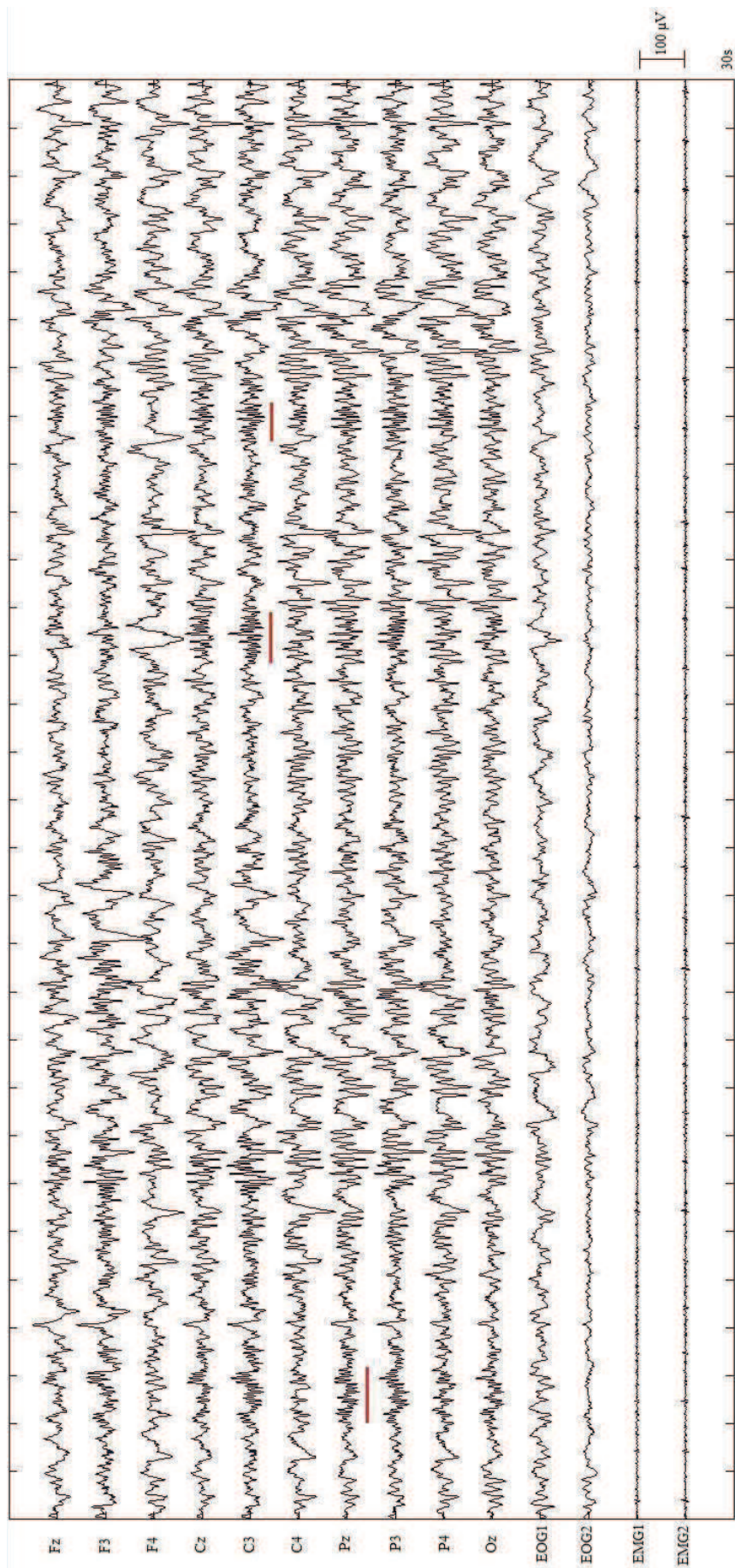


Figure 19.1 : Fuseaux standards (soulignés en rouge).

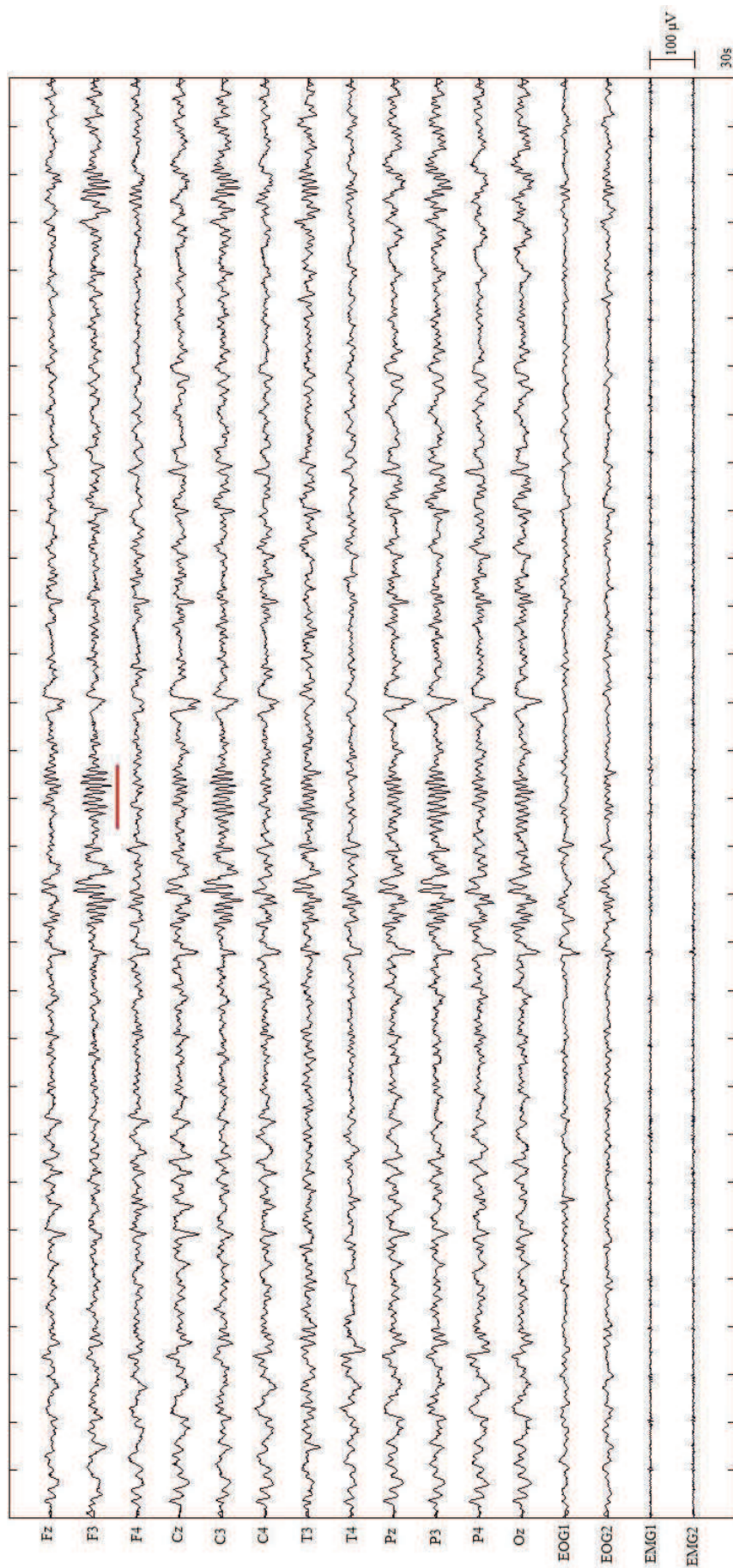


Figure 19.2 : Fuseaux ralentis à 7 Hz (souligné en rouge).

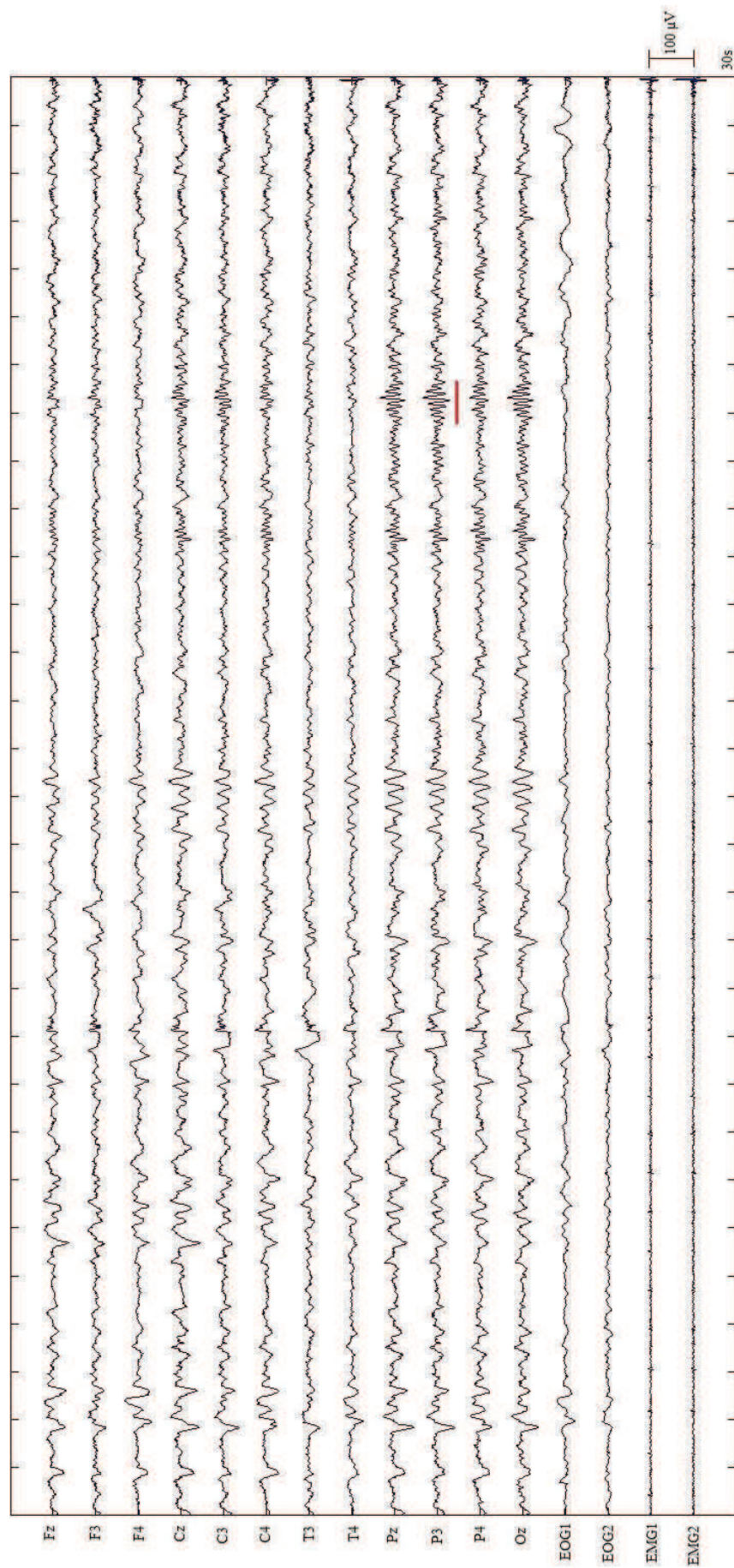


Figure 19.3 : Fuseaux ralentis à 8 Hz (souligné en rouge).

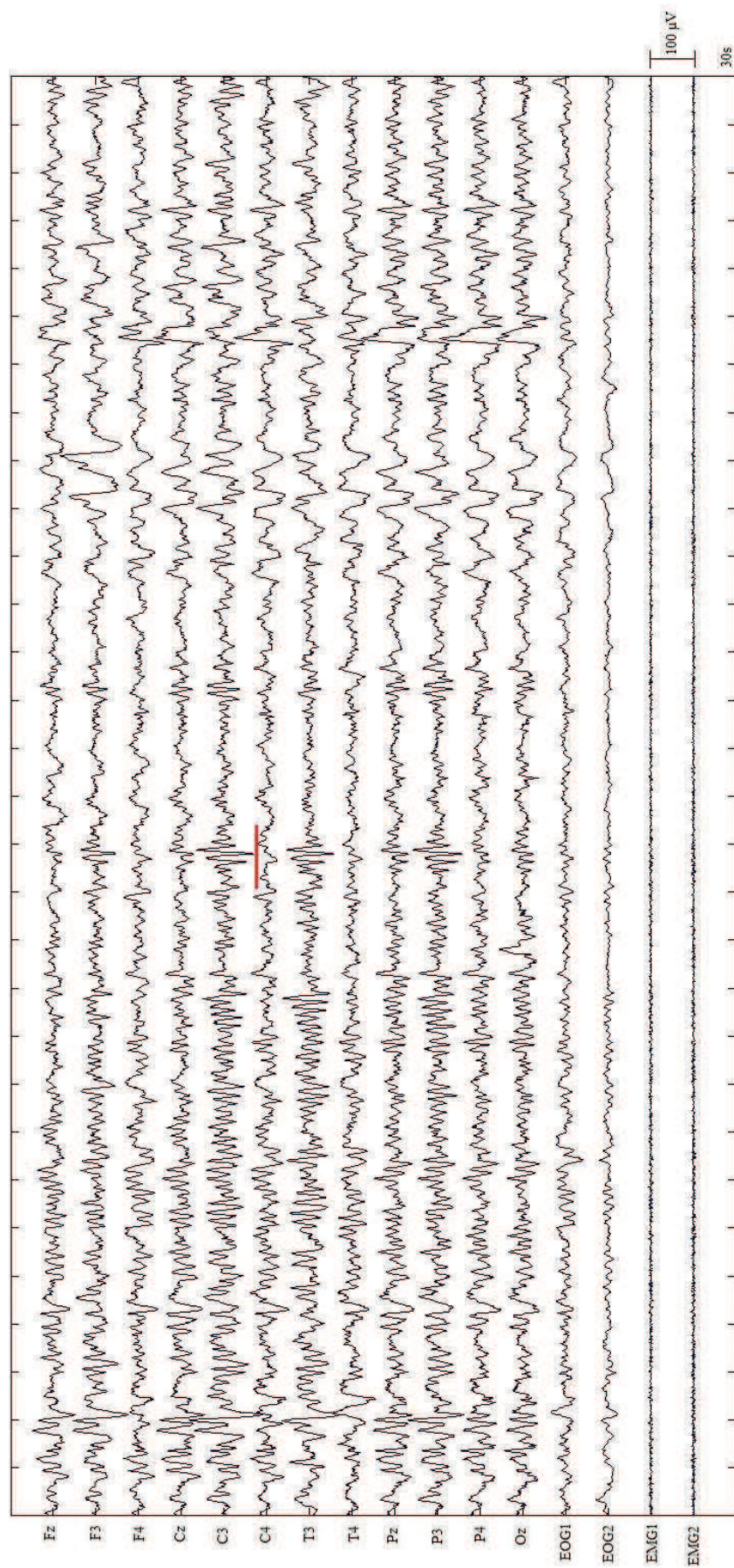


Figure 19.4 : Evènements phasiques ressemblant à des fuseaux ralentis (souligné en rouge). Notez la fréquence particulièrement faible (<7 Hz) et l'amplitude anormalement élevée (~ 100 μ V).

Stade 3-4 ou sommeil à ondes lentes (Fig. 20.1-2) : Ce stade est caractérisé par la présence d'ondes lentes de sommeil dans la gamme de fréquences 1-4Hz, de 75-140 μ V d'amplitude et prédominantes dans la zone frontale. Ces ondes occupent 20% du temps dans le stade 3 et 50% dans le stade 4. Pour nos enregistrements de patients cérébro-lésés, nous avons donc défini l'EEG du sommeil à ondes lentes comme une activité δ polymorphique d'au moins 75 μ V d'amplitude et d'au moins 20% de prépondérance dans au moins une hémisphère. Le tonus musculaire est proche de l'atonie, les mouvements oculaires sont absents et les ondes lentes se propagent généralement sur les voies EOG. D'après ces critères, 11/20 patients ont présenté du sommeil à ondes lentes. Chez les autres patients, nous avons observé un stade identique à l'exception que les ondes lentes n'atteignaient pas 75 μ V (Fig. 20.3). Nous l'avons donc qualifié de « sommeil à ondes lentes atténué ». D'autre part, nous avons identifié un cas particulier chez VS8 consistant en une répétition relativement rythmique de mirco-arousals synchrones corticaux et d'amplitude supérieure à 75 μ V d'amplitude. Ce pattern nous a interloqué car il était différent des patterns de SOL des autres patients et ressemblait au « Cyclical alternating pattern » (CAP), un modèle de description des arousals lors du sommeil caractérisé par un aspect cyclique. Nous avons qualifié cette activité de CAP.

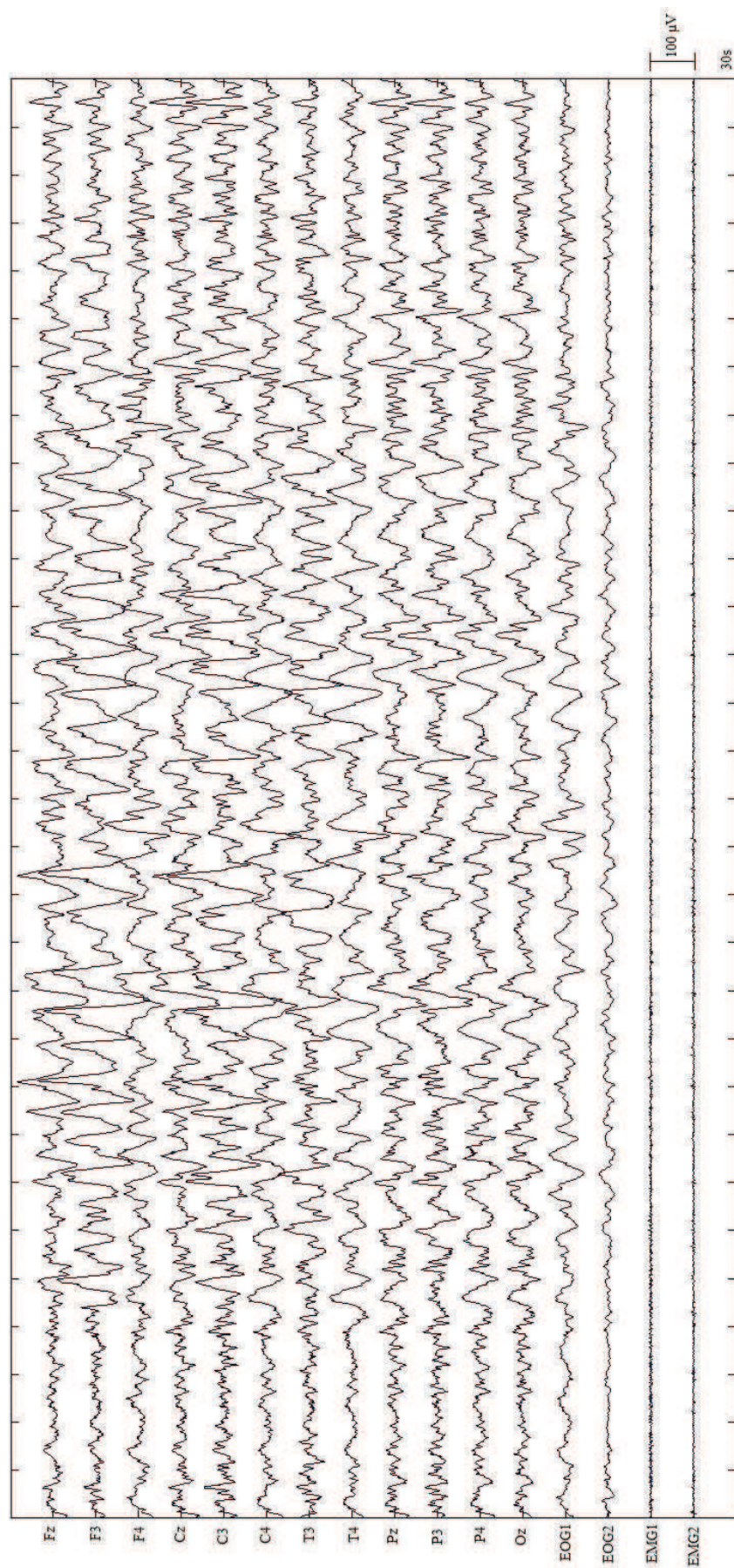


Figure 20.1 : Sommeil à ondes lentes standard. Notez la topographie frontale standard et l'asymétrie hémisphérique due au traumatisme cérébral.

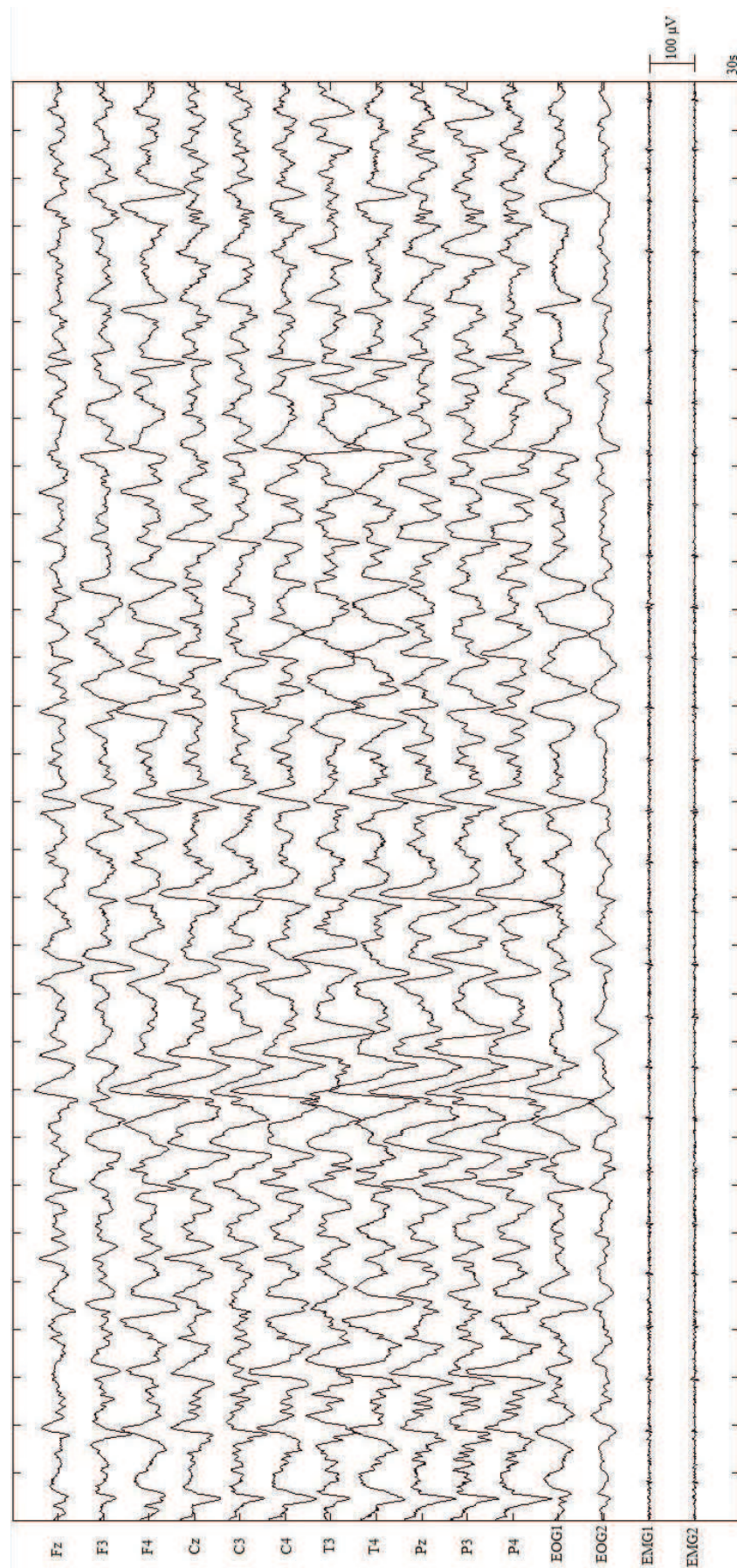


Figure 20.2 : Sommeil à ondes lentes standard. Notez la topographie pariétale rencontrée chez certains patients et l'asymétrie hémisphérique due au traumatisme cérébral.

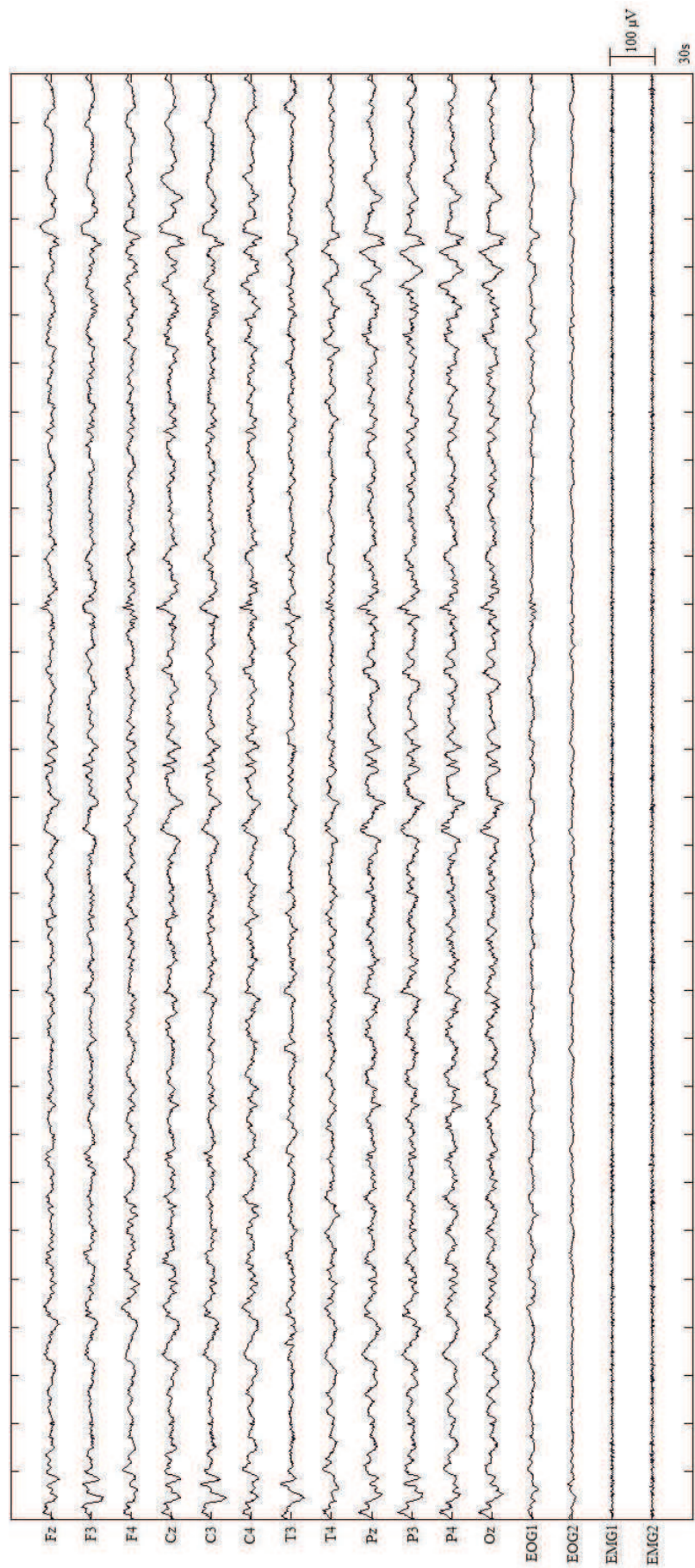


Figure 20.3 : Sommeil à ondes lentes atténué. Notez l'amplitude anormalement faible (<75 µV).

Sommeil paradoxal (Fig. 21) : Ce stade est caractérisé par une atonie musculaire, l'absence de fuseaux et d'ondes lentes de sommeil, et la présence de mouvements oculaires rapides (en anglais « rapid eye movements » d'où le nom commun de « REM sleep »). Ces mouvements oculaires correspondent à ceux que l'on effectue pendant le rêve. Le SP se déroule après le SOL (ou après le stade 1 en fin de nuit) et est suivi d'un réveil. Il peut contenir de brèves décharges musculaires visibles sur les voies EMG voire EEG ainsi que des ondes lentes ponto-géniculo-occipitales visibles sur les voies EEG occipitales voire pariétales. Enfin, ce stade est caractérisé par un rythme θ prédominant au sein de l'activité électrique cérébrale. Chez les patients cérébro-lésés, seul ce dernier détail ne peut être accepté pour le scoring du SP puisque, comme nous l'avons vu pour les stades précédents, les fréquences de l'activité électrique cérébrale sont différentes de la normale. D'après ces critères, le SP a été détecté chez 13/20 patients. D'autre part, nous avons identifié un cas particulier chez VS7 consistant en une alternance de SOL et de SP sans réveil pendant la nuit. Un autre cas particulier (MCS2) a montré la présence d'amorces de SP, c'est-à-dire des périodes de moins de 40s correspondant à la description du SP mais interrompues brutalement par un réveil à la première ou seconde itération des mouvements oculaires rapides.

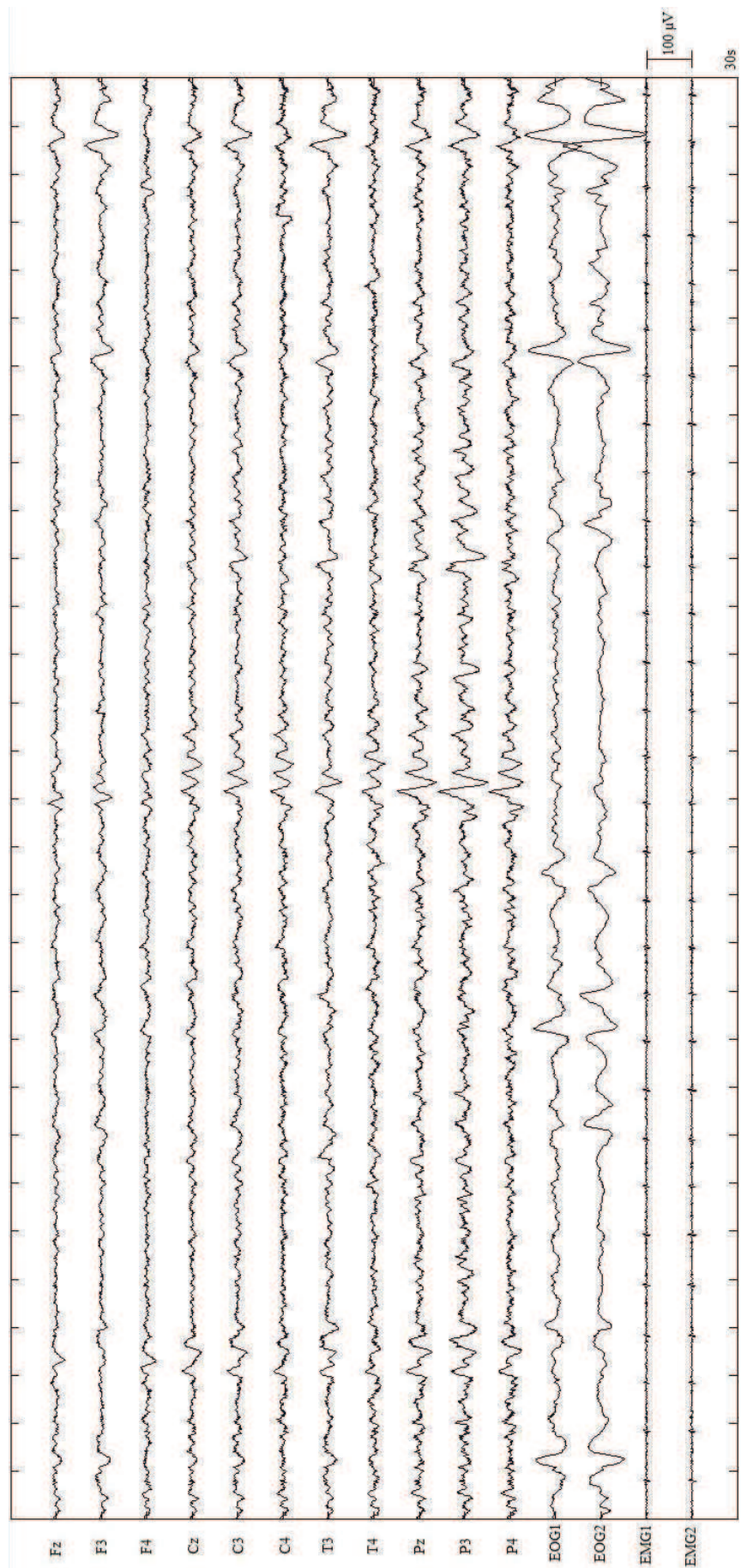


Figure 21 : Sommeil paradoxal. Notez l'atonie musculaire et les mouvements oculaires rapides.

Concordance inter-scorers

L'analyse qualitative (présence ou non des stades de sommeil) a été consistante entre les 3 scorers sauf sur certains points ambigus qui ont été discuté avant d'être identifiés :

- La présence de rares fuseaux ($n < 10$) chez VS5, VS8, MCS1, MCS3, MCS4, MCS9.
- Le cas particulier du SOL ressemblant au CAP chez VS8.
- Le cas particulier du SP alternant avec le SOL chez VS7.
- Le cas particulier des amorces de SP chez MCS2.

L'analyse quantitative (quantité des stades de sommeil identifiés) a été consistante entre les scorers sauf sur les points suivants :

- Les fuseaux chez VS9 : 30, 27, 30.
- Les fuseaux chez VS10 : 539, 550, 542.
- Les fuseaux chez MCS7 : 20, 24, 25.
- Les fuseaux chez MCS10 : 125, 121, 124.
- Le SOL chez MCS1 : 28' (1 épisode), 39' (1 épisode), 28' (1 épisode).
- Le SOL chez MCS2 : 76.1' (12), 386.3' (17), 76.1' (12).
- Le SOL chez MCS3 : 176.1' (18), 175.7' (18), 176.1' (18).
- Le SOL chez MCS4 : 68.8' (20), 76.3' (22), 68.8' (20).
- Le SOL chez MCS7 : 228.1' (10), 233.6' (11), 228.1' (10).
- Le SOL chez MCS10 : 131.5' (15), 248.7' (5), 131.5' (15).
- Le SP chez VS4 : 79.7 minutes (10), 61.7' (7), 58.6' (8).
- Le SP chez VS7 : 48.9' (11), 38.7 (8), 38.7' (8).
- Le SP chez MCS1 : 40.9' (7), 42.3' (7), 40.9' (7).
- Le SP chez MCS3 : 79.8' (11), 78.6' (10), 78.6' (10).
- Le SP chez MCS7 : 16.2' (3), 12.0' (2), 12.0' (2).

Micro-arousals & stades de sommeil

Seuls 3 patients en ECM ont montré une préservation des 4 types de micro-arousals. Les arousals synchrones ont été identifiés chez tous les patients. Les arousals désynchrones corticaux ont été identifiés seulement chez les patients montrant du SOL. Les arousals désynchrones sous-corticaux ont été identifiés chez 0/10 EV et 3/10 ECM.

Le stade 1 du sommeil, tel que défini précédemment, a été identifié chez tous les patients.

Les fuseaux standards du stade 2 ont été identifiés chez 4/10 EV et 7/10 ECM, leur nombre variant de 1 à 550. Les fuseaux lents ont été identifiés chez 5/10 EV et 7/10 ECM. Les patients présentant moins de 10 fuseaux standards ont également présenté des fuseaux lents. Les fuseaux sont totalement absents chez 3/10 EV.

Le SOL standard du stade 3-4 a été identifié chez 3/10 EV et 8/10 ECM. Chez les patients en EV, seuls les patients post-traumatiques ont conservé du SOL standard tandis que chez les patients en ECM, tous les patients post-traumatiques et anoxiques en ont montré. Les 4 patients d'étiologie AVC n'ont pas montré de SOL standard mais l'un d'entre eux a montré le CAP que nous avons défini précédemment. C'est également le seul patient AVC à avoir présenté des fuseaux standards même si leur nombre est proche de zéro ($n=3$). En moyenne, le nombre d'époques de SOL était 5.3 ± 2.1 et la durée $36.0' \pm 21.0'$ chez les patients en EV ; 11.5 ± 6.9 et $16.4' \pm 10.3'$ chez les ECM. Le SOL atténué a été identifié chez 6/10 EV et 2/10 ECM.

Le SP a été identifié chez 3/10 EV et 10/10 ECM. Notons que le seul patient à présenter des amorces de SP au lieu d'épisodes prolongés est également le seul patient post-traumatique à présenter des arousals désynchrones sous-corticaux (MCS2). En moyenne, le nombre d'époques était 6.3 ± 2.9 et la durée $9.0' \pm 5.2'$ chez les patients en EV ; 4.9 ± 3.2 et $4.4' \pm 2.0'$ chez les ECM. Notons ici une autre coïncidence : les 3 seuls patients en EV montrant du SP étaient également les seuls du groupe EV à montrer un cycle veille-sommeil.

Stades de sommeil standards	Fuseaux de sommeil		Sommeil à ondes lentes		Sommeil paradoxal	
	Nombre de patients traumatiques	Nombre de patients anoxiques	Nombre de patients vasculaires	Nombre de patients traumatiques	Nombre de patients anoxiques	Nombre de patients vasculaires
3/4 EV	4/5 ECM	4/4 EV	5/5 ECM	1/4 EV	5/5 ECM	
0/4 EV	2/2 ECM	0/4 EV	2/2 ECM	2/4 EV	2/2 ECM	
1/2 EV	0/2 ECM	0/2 EV	0/2 ECM	0/2 EV	2/2 ECM	

Tableau 6: Nombre de patients avec stades de sommeil standards. EV=Etat Végétatif, ECM=Etat de Conscience Minimale.

En ce qui concerne l'étude pronostique, seuls les fuseaux standards se sont révélés être un marqueur de la récupération de la conscience sous 6 mois. Un faible nombre de fuseaux (0-10) est associé à la persistance dans l'état de conscience initial chez 1 patient en EV et 3 en ECM, à la récupération d'une réponse à la commande occasionnelle chez 1 patient en ECM, et à l'évolution vers l'ECM chez 1 patient en EV. Un nombre intermédiaire de fuseaux (10-100) est associé à l'évolution vers l'ECM+ chez 1 patient en EV et 2 patients en ECM. Un

nombre élevé de fuseaux (100-1000) est associé à une récupération de la conscience (« exit-MCS ») chez 1 patient en EV et 1 patient en ECM+. Les patients présentant une évolution favorable sont significativement plus prévalent dans les classes comprenant un nombre élevé de fuseaux ($10 < n < 100$ and $n > 100$) et moins prévalent dans les classes comprenant un faible nombre de fuseaux ($n = 0$ and $n < 10$) que les patients avec une évolution défavorable : $\chi^2 = 12.4$, $p = 0.002$.

Nombre de fuseaux standards	0	1-10	10-100	100-1000
Nombre de patients avec évolution favorable	1	1	3	2
Nombre de patients avec évolution défavorable	8	5	0	0

Tableau 7: Evolution Clinique des patients sous 6 mois selon le nombre de fuseaux standards. Evolution favorable=amélioration comportementale selon la CRS-R, évolution défavorable=état persistant ou dégradé.

III. Discussion

1. Conclusions

Les patients en EV ou en ECM peuvent avoir un cycle veille-sommeil standard, ultradien ou inexistant. Dans l'EV, la préservation d'un cycle veille-sommeil est associée à la préservation du SP, ce qui suggère que de tels patients représentent une sous-population avec des dégâts cérébraux moins importants. Les critères standards de scorage de la veille et du sommeil ne sont pas suffisants pour les enregistrements de patients cérébro-lésés et doivent donc être adaptés. Ces critères doivent également prendre en compte les ondes épileptiformes qui contaminent ces deux états de vigilance. Représenter l'enregistrement sous la forme d'une « carte spectrale » est particulièrement utile pour repérer les périodes de repos avant de réaliser l'analyse visuelle et pour mieux différencier les ondes lentes du sommeil des ondes lentes épileptiformes. Toutefois, le scorage du sommeil demeure une analyse visuelle donc subjective et peut varier selon les scorers. Dans notre étude, nous avons montré que la reconnaissance des stades de sommeil au sein d'enregistrements particulièrement pathologiques ne pose pas de réel problème à des scorers expérimentés et munis d'une carte spectrale ainsi que d'une description détaillée des nombreux patterns de sommeil possibles. A l'exception des cas ambigus et représentatifs des patients cérébro-lésés qui ont été discutés, les 3 scorers ont en effet soumis la même analyse qualitative des stades de sommeil. Nous

soutenons donc que notre méthode est applicable en routine clinique et que la communauté médicale pourrait s'appuyer sur nos critères de scorage pour analyser des enregistrements polysomnographiques de 24h chez leurs patients sans avoir été formés à l'étude du sommeil. Par contre, l'étude quantitative confirme la règle générale selon laquelle il y a toujours une différence de quantité entre les scorages de plusieurs spécialistes du sommeil indépendants. Elle soulève aussi un point important qui est que le SOL et le SP peuvent être facilement délimitables chez certains patients mais pas chez d'autres. En effet, nous avons remarqué que le SOL pouvait dans certains cas présenter des limites claires et une bonne stabilité (en particulier chez les patients en EV) tandis que dans d'autres cas les limites sont progressives et l'amplitude des ondes lentes instable ce qui rend la quantification inter-scorers moins consistante (en particulier chez les patients en ECM). Quant au SP, les discordances inter-scorers montrent que le premier, et le moins expérimenté, des 3 scorers a eu tendance à surestimer le nombre d'épisodes. Cela confirme que l'expérience du scorer influe sur le scorage du sommeil mais suggère aussi que les patients cérébro-lésés peuvent présenter des épisodes ressemblant au SP. Ces derniers doivent donc être examinés avec attention. Néanmoins, nous soutenons qu'il est plus important de connaître quels stades de sommeil sont conservés ou non plutôt que leurs quantités exactes chez les patients cérébro-lésés. Quoi qu'il en soit, de nouveaux critères de scorage doivent être officiellement définis avant que de tels enregistrements puissent être utilisés en routine clinique et analysés en recherche fondamentale.

La préservation des quatre types de micro-arousals standards est rare chez les patients en ECM et absente chez les patients en EV. Les arousals synchrones ont été identifiés chez tous nos patients mais les arousals désynchrones sont plus répandus chez les patients en ECM que chez les EV : 80% contre 30% pour les corticaux et 30% contre 0% pour les sous-corticaux. Chez les patients post-anoxiques, la présence des arousals désynchrones sous-corticaux semble représentative de l'ECM mais un plus grand échantillon de patients est nécessaire pour vérifier cette hypothèse. Ces résultats concordent avec la littérature que nous avons présentée en introduction et qui montre que le système réticulaire activateur est le plus souvent dérégulé chez les patients en ECA, en particulier chez les patients en EV. Les fuseaux standards peuvent être préservés chez tous les types de patient, quelque soit leur étiologie et leur état de conscience. Par contre, leur quantité est très variable et d'après notre étude pronostique, plus leur nombre est élevé plus la récupération du patient est efficace. Le SOL standard quant à lui est présent chez tous les patients post-traumatiques ainsi que chez les patients post-anoxiques en ECM. Il semblerait donc que ce stade de sommeil différencie les

patients en ECM de ceux en EV dans le cas d'une anoxie cérébrale. D'autre part, le SOL standard est absent chez tous nos patients ayant subi une hémorragie cérébrale, qu'elle soit du tronc (n=1) ou du cortex cérébral (n=3). Nous en aurions dit autant des fuseaux standards si ceux-ci n'avaient pas été identifiés au nombre de 3 chez l'un de ces patients, ce qui est très proche de zéro mais très différent d'un point de vue neuronal. Par contre, notre patient ayant subi une hémorragie des méninges, qui sont en dehors du cerveau, a lui présenté du SOL et des fuseaux standards. Il semblerait donc que l'étiologie AVC soit particulièrement sujette à une dérégulation des fuseaux et du SOL mais encore une fois il faudra un plus grand échantillon de patients pour vérifier cette hypothèse. Toutefois, cela rejoint les résultats d'une étude montrant l'extinction bilatérale du SOL et des fuseaux standards chez les patients ayant subi une hémorragie cérébrale [242]. Pour ce qui est du SP, il a été identifié chez tous les patients en ECM, quelque soit leur étiologie. Ce stade de sommeil, et donc le rêve, représente la première activité cognitive spontanée d'ordre supérieur jamais mise en évidence chez 100% d'un échantillon de patients en ECM enregistré. En effet, comme nous l'avons vu en introduction, seuls les paradigmes passifs et actifs permettaient jusqu'à maintenant de mettre en évidence des activités cognitives. Que dire alors des 3/10 patients en EV montrant une préservation du SP (et du cycle veille-sommeil). Ce qui est certain, c'est que ces patients représentent une sous-population de l'EV avec des dégâts cérébraux moins importants que les patients n'ayant plus de SP. Ensuite, il est également raisonnable de proposer qu'un cerveau toujours capable de générer un état de conscience onirique pendant le sommeil est également toujours capable de générer un ECM pendant la veille. D'ailleurs, ces 3 patients étaient également les seuls à montrer des signes inconsistants de conscience minimale : capacité d'avaler nourriture et boisson, expressions faciales parfois congruentes avec la nature de la stimulation, ou activité métabolique atypiquement élevée. Par conséquent, cette sous-population correspond peut-être à la sous-population de patients en ECM qui, comme nous l'avons vu en introduction, ne sont pas capables de montrer des signes comportementaux de conscience et sont donc diagnostiqués en EV tant que la technologie n'a pas montré le contraire.

Enfin, notre étude confirme la théorie selon laquelle la définition opérationnelle de la veille et du sommeil n'est pas applicable aux patients cérébro-lésés en ECA, en particulier dans l'EV qui montre une plus grande perturbation de ces deux états de vigilance. La présence de périodes de repos n'implique pas systématiquement la préservation du cycle veille-sommeil et des stades de sommeil standards chez les patients en EV ou en ECM. Cela suggère donc qu'un point important de la définition de l'EV, c'est-à-dire la présence d'un cycle veille-

sommeil, devrait être modifié. Quant à l'ECM, une définition différentielle serait également de bon aloi.

2. Analyse de signal

Des ondes épileptiformes de grande amplitude plus ou moins abondantes surimposent l'activité cérébrale de fond chez tous nos patients cérébro-lésés. L'activité épileptique témoigne d'une souffrance cérébrale et est connue pour annihiler réversiblement la conscience chez les patients épileptiques donc il doit probablement en être de même chez les patients en ECM [104, 105]. Cette activité est également considérée comme représentative du degré de déficience cérébrale plutôt que comme une cause de l'ECA ; elle pourrait donc varier selon l'état de conscience et l'étiologie du patient cérébro-lésé. Concernant la contamination du sommeil par des ondes épileptiformes chez nos patients, elle ressemble beaucoup à un modèle d'épilepsie nocturne décrit chez un patient non cérébro-lésé [243]. Si ces ondes pathologiques perturbent l'activité électrique cérébrale de sommeil alors cela risque d'avoir un effet néfaste sur l'effet récupérateur du sommeil. Une analyse détaillée de la quantité et de la répartition des ondes épileptiformes au cours du cycle circadien serait donc d'intérêt chez les patients cérébro-lésés. Cette étude est à l'heure où j'écris ces lignes réalisée par notre équipe de scorers.

Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, l'EEG de veille est généralement contaminé par un tonus musculaire élevé. Plus occasionnellement, les voies frontales sont également contaminées par des mouvements oculaires anormaux de forte amplitude. Nous avons également observé ce problème dans le cas du stade 1, tel que défini dans ce chapitre. Dans le but de caractériser le spectre EEG chez les patients en EV ou ECM, le signal doit donc être filtré pour ces artefacts mais aucune méthode n'a encore fait ses preuves. L'ICA demeure toutefois une bonne piste qui a fait ses preuves chez les sujets sains. Elle consiste à séparer le signal EEG en ses différentes composantes cérébrales et non cérébrales afin d'identifier la composante musculaire et oculaire et de les retirer du signal EEG. Toutefois, cette méthode nécessite non seulement une grande quantité de données mais aussi une bonne résolution spatiale, c'est-à-dire 32 voies EEG minimum ce qui est deux fois plus que dans notre configuration. En dehors de l'analyse fréquentielle, il existe de nombreux types d'analyse de signal permettant d'en apprendre beaucoup sur le fonctionnement cérébral. Par exemple, un rapport de cas a montré comment les dynamiques thalamo-corticales, particulièrement importantes pour la conscience, pouvaient être extraites du signal EEG chez les patients cérébro-lésés [244]. Lorsque le problème du filtrage des données

polysomnographiques de veille sera réglé, ces outils nous permettront de mieux caractériser les différents états de vigilance et de conscience possibles chez les patients cérébro-lésés.

Le stade 1 du sommeil a été défini dans notre étude par la fermeture des yeux et l'absence de graphoéléments représentatifs des autres stades de sommeil. Toutefois, ce stade peut correspondre à deux états de vigilance différents chez les patients en ECM. Le premier est l'activité de base au repos ou « resting state » que nous avons présenté en introduction et qui est caractérisé par un état conscient et calme chez le sujet sain. Le second est le stade 1 lui-même que nous avons présenté précédemment et qui est caractérisé par une perte de conscience et un ralentissement de l'activité électrique cérébrale. Il serait donc utile de différencier ces deux états chez les patients en ECM. Vu que la méthode comportementale valable chez les sujets sains n'est pas possible chez de tels patients, seule l'analyse de signal pourrait résoudre le problème. Par exemple, si ces deux états existent bien chez les patients en ECM, il y a probablement une différence de spectre fréquentiel de l'EEG entre eux, comme c'est le cas entre le « resting state » et le stade 1 standards. Quant aux patients en EV, il n'y a probablement que l'état correspondant au stade 1 qui soit préservé mais il serait également d'intérêt de le caractériser précisément.

En conclusion, notre étude confirme la théorie selon laquelle il existe des éléments de sommeil « rudimentaires » ou « bien structurés » chez les patients en ECA [16, 17]. Bien que nous ayons adapté notre méthode d'analyse du sommeil à la condition bien particulière des ECA, cette discussion suggère que ces adaptations peuvent encore être améliorées. Il serait également utile dans la recherche future de réaliser une analyse de signal complète des stades de sommeil standards et alternatifs, aussi bien sur leur activité tonique que leurs événements phasiques, tout comme nous l'avons suggéré pour l'état de veille. L'ensemble des recherches effectuées et suggérées ici permettra donc de développer un protocole précis et universel d'analyse du sommeil chez les patients cérébro-lésés, ce qui a cruellement manqué jusqu'ici dans la littérature [16].

3. Implications neurophysiologiques

L'étude du sommeil est d'un intérêt particulier chez les patients cérébro-lésés car elle permet de tester l'intégrité fonctionnelle de réseaux cérébraux majeurs. D'après les données de la littérature et de notre étude, les patients en ECA peuvent avoir différents types de cycle veille-sommeil, variant d'un état relativement normal à un état complètement déstructuré dans le temps. Cela suggère que l'horloge biologique qui régit le cycle circadien est plus ou moins dérégulée chez ces patients et que l'hypothalamus est donc plus ou moins abîmé. La blessure

cérébrale peut avoir provoqué une déconnection entre l'hypothalamus et le système de photoréception qui apporte l'information lumineuse environnementale depuis la rétine, des dégâts cellulaires au sein de l'hypothalamus lui-même, une déconnection entre l'hypothalamus et ses glandes endocrines (en particulier la glande pinéale qui synthétise la mélatonine), ou enfin des dégâts au sein de ces glandes elles-mêmes. Quoiqu'il en soit, nous avons vu précédemment que seul un protocole basé sur la mesure des marqueurs biologiques circadiens permettrait de tester l'intégrité du système photoneuroendocrine chez les patients cérébro-lésés. Toutefois, la nature du cycle veille-sommeil est une information beaucoup plus facile à obtenir et représente quand même un marqueur indirect de l'intégrité de l'horloge biologique.

Les fuseaux du stade 2 de sommeil quant à eux reflètent l'intégrité du réseau thalamo-cortical. Nous avons vu en introduction que ce réseau est primordial dans le support anatomique de la conscience et que son intégrité est liée au diagnostic et au pronostic des patients en ECA. Les fuseaux, de par leur qualité et leur quantité, peuvent donc être considérés comme un nouvel index informatif de l'état du réseau thalamo-cortical chez les patients cérébro-lésés. D'après nos résultats, ces fuseaux peuvent être normaux, ralentis ou absents, et d'un nombre très variable. D'autre part, les ECA peuvent être considérés comme un continuum entre conscience nulle et pleine, et où chaque patient est unique et placé en un point de ce continuum. Il se pourrait donc que les fuseaux décrivent également un tel continuum, auquel cas ils représenteraient des marqueurs particulièrement faciles à obtenir par rapport à ceux issus de la neuro-imagerie. Pour tester cette hypothèse, il faudra d'abord reproduire notre étude et analyser les fuseaux chez plusieurs dizaines voire centaines de patients bien documentés.

Le SOL des stades 3-4 de sommeil reflète également l'intégrité du réseau thalamo-cortical. Comme les fuseaux, ces ondes proviennent d'une synchronisation thalamo-corticale. Les fuseaux résultent d'une hyperpolarisation courte des neurones et les ondes lentes d'une hyperpolarisation prolongée. D'après notre étude, tous les patients présentant des fuseaux standards présentent également du SOL standard mais la réciproque n'est pas vraie. De plus, le SOL standard n'a pas de valeur pronostique. La présence de fuseaux est donc le marqueur d'une meilleure intégrité thalamo-corticale que le SOL. Le fait que le SOL soit préservé chez tous les patients post-traumatique indique que ce type de blessure cérébrale n'altère généralement pas le SOL. Chez les patients post-anoxique, la présence de SOL chez les patients en ECM mais pas chez les patients en EV suggère que l'anoxie du système thalamo-cortical a été plus importante chez ces derniers. Le plus troublant concerne les patients AVC

corticaux qui ne présentent pas de SOL standard. Autant il est tout à fait compréhensible qu'une hémorragie du tronc cérébral induise la disparition des stades de sommeil standard puisque cette structure cérébrale inclut les générateurs cellulaires du système veille-sommeil ; autant il est difficilement explicable pourquoi une hémorragie du cortex induit l'atténuation du SOL alors que les traumatismes détruisant des zones corticales non. Il semblerait donc que l'étiologie AVC soit la plus susceptible à déréguler l'activité de sommeil thalamo-corticale et que les fuseaux n'y ait pas une aussi bonne valeur pronostique. En effet, le seul patient à avoir montré une amélioration de l'état de conscience sans avoir montré de fuseaux standards pendant la polysomnographie est un patient d'étiologie AVC. Nous en aurions dit autant du patient VS8 si celui-ci n'avait pas montré 3 fuseaux standards ce qui est toujours le signe d'une meilleure intégrité thalamo-corticale. C'est d'ailleurs ce même patient qui a montré ce CAP particulier dont nous avons parlé précédemment. Il semblerait donc qu'un AVC cortical puisse produire deux types de dérégulation de l'activité thalamo-corticale de sommeil : une absence de fuseaux et de SOL standards dans le premier cas, la présence de rares fuseaux standards et d'un CAP de haute amplitude dans l'autre. L'un comme l'autre ne semble pas lié au diagnostique et au pronostique mais encore une fois il faudra beaucoup plus d'enregistrements pour tester cette hypothèse. Quoi qu'il en soit, les patients AVC souffrent probablement plus du manque de sommeil que ceux des autres étiologies ce qui est un problème médical sérieux compte tenu de l'importance vitale du sommeil.

D'autre part, l'amélioration comportementale du patient MCS7 trois ans après sa grave blessure cérébrale l'ayant plongé dans le coma puis dans un EV persistant confirme que le processus de guérison cérébrale peut durer plusieurs années chez les patients cérébro-lésés, en particulier si leur âge est jeune et leur étiologie non anoxique. Cette observation rejoint la conclusion d'autres études sur l'évolution à long terme des patients en EV et ECM suggérant que la notion d'état « chronique » devrait être révisée [7, 14]. De plus, le fait que ce patient ait montré la présence de fuseaux standards pendant la polysomnographie suggère que son fonctionnement thalamo-cortical s'est progressivement rétabli avec le temps. En effet, il est maintenant connu que le cerveau peut guérir comme n'importe quel tissu mais à une vitesse bien inférieure. Cela souligne donc l'importance de répéter les évaluations neurologiques pendant plusieurs années avant de diagnostiquer un état persistant ou évolutif chez les patients en ECA. Il serait également intéressant de tester si le nombre de fuseaux standards augmente parallèlement à l'amélioration de l'état de conscience chez les patients cérébro-lésés non persistant. Enfin notons qu'il n'y a dans notre étude qu'un seul patient en ECM montrant de nombreux fuseaux et du SOL standards ainsi qu'une récupération ultérieure rapide de la

conscience. En effet, de tels patients sont rares au stade sous-aigu puisque la préservation de leur réseau thalamo-cortical, illustré notamment par la présence des stades de sommeil standards, leur permet de récupérer la conscience en moins d'un mois.

La préservation du SP chez les patients en ECM reflète l'intégrité fonctionnelle du réseau cérébral inhérent composé par le tegmentum pontin, le système limbique et le cortex. Dans l'EV, les patients montrant du SP ont donc probablement ce réseau cérébral moins endommagé que les patients n'en montrant pas et si leur cerveau est suffisamment intègre pour créer une activité onirique alors c'est qu'il est probablement aussi capable de générer un ECM. Enfin, bien qu'il reste à éclaircir si leurs rôles sont distincts ou séquentiels, les stades de sommeil standards optimisent la consolidation de l'information acquise dans la mémoire [245]. La possibilité d'un accès à la mémoire stockée a été montré chez les patients en ECM par les expériences indiquant que certains d'entre eux peuvent s'imaginer faire du sport ou visiter leur domicile. Notre étude soutient maintenant que les patients en ECM post-traumatique et anoxiques peuvent toujours encoder des informations en mémoire puisqu'ils possèdent toujours du SOL et du SP. Par contre, les patients ayant subi un AVC et la perte du SOL ont probablement un plus grand déficit de mémorisation. De plus, la présence de fuseaux standards, liés aux facultés mentales en général [235] et à la plasticité synaptique [236], optimise cette fonction de mémorisation donc les patients ne montrant plus de fuseaux ont probablement une capacité d'apprentissage et de rééducation inférieure à ceux qui en montrent. Une hypothèse à vérifier dans les recherches futures et qui pourrait appuyer l'importance de traiter les troubles du sommeil chez les patients cérébro-lésés.

CONCLUSIONS GENERALES ET PERSPECTIVES

Dans le but de caractériser l'activité cérébrale chez les patients en ECA, il est nécessaire de garder à l'esprit que la vigilance et la conscience sont plus ou moins sévèrement désorganisés chez cette population. Par conséquent, une mesure polysomnographique prolongée de l'activité cérébrale pendant au moins 24h est d'un intérêt primordial. Premièrement, parce qu'elle permet d'informer le clinicien sur l'organisation temporelle des états de vigilance au cours du cycle circadien avant d'entamer une évaluation neurologique multimodale complète de plusieurs jours (comme c'est le cas au Coma Science Group de Liège). Il est en effet utile de pouvoir anticiper quand le patient sera éveillé et calme et quand il sera endormi ou en crise d'épilepsie. Deuxièmement, parce qu'une telle mesure permet de révéler la préservation d'activités cérébrales spontanées de longue durée vitales comme les stades de sommeil et donc fournir un facteur diagnostique et pronostique supplémentaire. A l'heure où les paradigmes passifs et actifs présentent des méthodes trop hétérogènes et des résultats trop inconsistants pour être appliqué en routine clinique à l'échelle internationale, l'étude des états de vigilance représente un fort bon compromis. En effet, l'activité spontanée n'est pas biaisée par les assumptions des auteurs et la configuration méthodologique ; elle reflète l'activité cérébrale réelle et non une activité résultant de multiples traitements computationnels. De plus, notre méthode ne requiert qu'un système de polysomnographie standard qui est un outil à la fois simple, ambulatoire, peu coûteux et déjà très répandu en neurologie contrairement aux scanners cérébraux, aux casques EEG haute-densité et autres technologies ultramodernes qui sont aussi chères que rares. Les examens de neuro-imagerie exigent également des compétences de très haut niveau en informatique et des logiciels professionnels payants ; ils sont aussi beaucoup plus coûteux pour le patient et nécessitent son immobilité ce qui n'est pas compatible avec les patients cérébro-lésés en ECA. Notre méthode ne requiert elle qu'un logiciel gratuit et intuitif accessible par internet et des compétences de base en électrophysiologie ce qui est le cas des neurologues. De plus amples recherches sur l'architecture veille-sommeil des patients en ECA permettront donc à la fois d'améliorer leur évaluation clinique mais aussi de mieux comprendre les corrélations neurales entre vigilance et conscience.

Enfin, les perspectives de cette étude sont nombreuses. Il s'agira d'abord de confirmer les différentes hypothèses soutenues par nos résultats sur une cohorte d'au moins 100 patients :

- Les fuseaux standards sont prédictifs d'une amélioration comportementale sous 6 mois et dont l'ampleur dépend de leur nombre (Fig. 22).

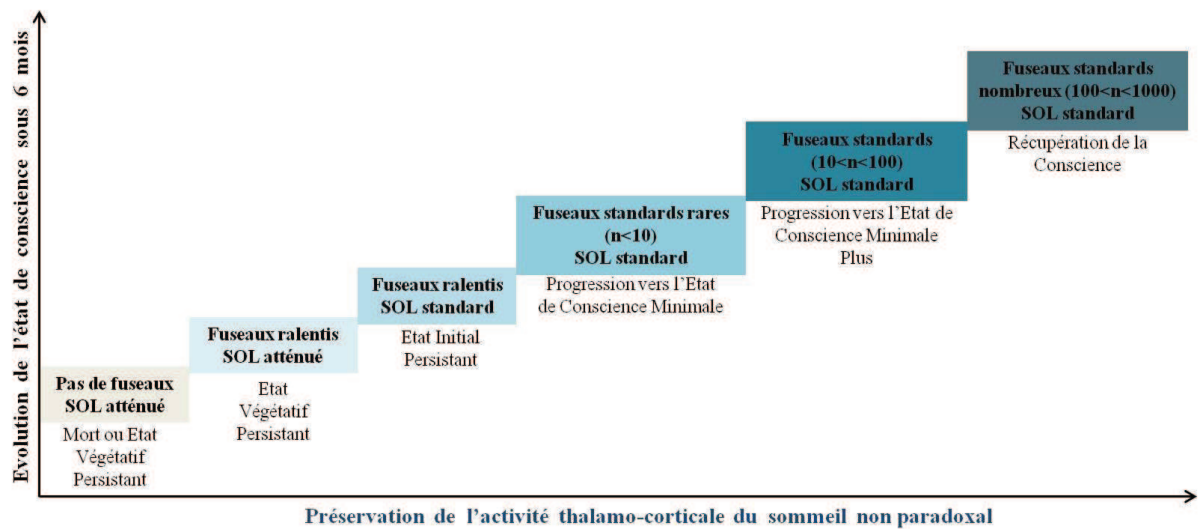


Figure 22 : Modèle de prédiction de l'évolution de l'état de conscience selon l'intégrité du sommeil non paradoxal chez les patients post-traumatiques et anoxiques en état de conscience altéré.

- Le SOL standard est conservé chez tous les patients post-traumatiques et chez les patients post-anoxiques en ECM.
- Les AVC corticaux induisent une extinction des fuseaux et du SOL standards sans toutefois prévenir une évolution vers l'ECM ou l'ECM+.
- Le sommeil paradoxal différencie les patients en ECM de ceux en EV.

Il sera également très intéressant de tester si les stades de sommeil se normalisent avec l'amélioration clinique chez les patients non persistants.

Ensuite, le plus important sera de trouver un moyen de filtrer le signal EEG de sorte que celui-ci ne soit plus contaminé par le tonus musculaire, les mouvements oculaires et l'activité épileptique du patient. Après ça, l'enregistrement polysomnographique de 24h pourra être divisé en ses différents états de vigilance constitutifs et chacun d'eux pourra alors être précisément caractérisé par une analyse de signal complète. Cela permettra en particulier de trouver des différences entre le signal électrique cérébral de l'ECM et celui de l'EV, ainsi qu'entre le stade 1 et le « resting state » chez les patients en ECM. En parallèle, il sera également intéressant d'effectuer une quantification de l'activité épileptique au cours du cycle de 24h ainsi qu'une analyse de signal afin de mieux comprendre ce phénomène de souffrance cérébrale chez les patients en ECA.

En conclusion, nous souhaiterions souligner l'importance de considérer le cycle veille-sommeil lors de la prise en charge clinique des patients cérébro-lésés. Le sommeil est vital

pour l'homme, or pour avoir un bon sommeil il faut également avoir une bonne veille, c'est-à-dire une activité physique et mentale conséquente pendant la journée. Pourtant, les patients en ECA sont généralement dans la même position couchée aussi bien le jour que la nuit. La verticalité du corps influe sur le cycle veille-sommeil et il faudrait donc la faire varier en accord avec le cycle circadien. Le problème est le même pour l'activité physique et mentale. Celles-ci devraient être maximisées pendant le jour et minimisées pendant la nuit. Pour les patients en ECM, il s'agirait de répéter les exercices musculaires et cognitifs ainsi que les stimulations multimédias. Pour les patients en EV ne pouvant suivre des consignes, il s'agirait plutôt de simuler l'exercice physique et mental par des stimulations électriques ou magnétiques par exemple. Pourtant, ces patients sont souvent plus ou moins abandonnés et n'expérimentent donc pas une grande différence environnementale entre la journée et la nuit. Outre le manque de stimulation, l'état anxio-dépressif prononcé des patients cérébro-lésés doit également avoir un impact négatif sur le sommeil. Le problème se pose aussi pour la nutrition/hydratation du patient qui est continue par perfusion alors qu'elle devrait aussi respecter le cycle habituel de l'homme. Pour finir, nous soutenons qu'une optimisation circadienne de tous ces facteurs favoriserait la chronobiologie et le sommeil des patients cérébro-lésés ce qui ne peut qu'être bénéfique pour leur révalidation.

RÉFÉRENCES

1. 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.
2. Majerus, S., H. Gill-Thwaites, K. Andrews, and S. Laureys, *Behavioral evaluation of consciousness in severe brain damage*. Prog Brain Res, 2005. **150**: p. 397-413.
3. Childs, N.L., W.N. Mercer, and H.W. Childs, *Accuracy of diagnosis of persistent vegetative state*. Neurology, 1993. **43**(8): p. 1465-7.
4. Andrews, K., L. Murphy, R. Munday, and C. Littlewood, *Misdiagnosis of the vegetative state: retrospective study in a rehabilitation unit*. Bmj, 1996. **313**(7048): p. 13-6.
5. Schnakers, C., 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 Neurol, 2009. **9**: p. 35.
6. Giacino, J.T., S. Ashwal, N. Childs, R. Cranford, B. Jennett, D.I. Katz, J.P. Kelly, J.H. Rosenberg, J. Whyte, R.D. Zafonte, and N.D. Zasler, *The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria*. Neurology, 2002. **58**(3): p. 349-53.
7. Luaute, J., D. Maucourt-Boulch, L. Tell, F. Quelard, T. Sarraf, J. Iwaz, D. Boisson, and C. Fischer, *Long-term outcomes of chronic minimally conscious and vegetative states*. Neurology, 2010. **75**(3): p. 246-52.
8. Giacino, J.T., *The vegetative and minimally conscious states: consensus-based criteria for establishing diagnosis and prognosis*. NeuroRehabilitation, 2004. **19**(4): p. 293-8.
9. Demertzi, A., C. Liew, D. Ledoux, M.A. Bruno, M. Sharpe, S. Laureys, and A. Zeman, *Dualism persists in the science of mind*. Ann N Y Acad Sci, 2009. **1157**: p. 1-9.
10. Demertzi, A., D. Ledoux, M.A. Bruno, A. Vanhaudenhuyse, O. Gosseries, A. Soddu, C. Schnakers, G. Moonen, and S. Laureys, *Attitudes towards end-of-life issues in disorders of consciousness: a European survey*. J Neurol, 2011. **258**(6): p. 1058-65.
11. Kuehlmeier, K., G.D. Borasio, and R.J. Jox, *How family caregivers' medical and moral assumptions influence decision making for patients in the vegetative state: a qualitative interview study*. J Med Ethics.
12. Kuehlmeier, K., E. Racine, N. Palmour, E. Hoster, G.D. Borasio, and R.J. Jox, *Diagnostic and ethical challenges in disorders of consciousness and locked-in syndrome: a survey of German neurologists*. J Neurol.
13. Johnson, L.S., *The right to die in the minimally conscious state*. J Med Ethics, 2010. **37**(3): p. 175-8.
14. Voss, H.U., A.M. Uluc, J.P. Dyke, R. Watts, E.J. Kobylarz, B.D. McCandliss, L.A. Heier, B.J. Beattie, K.A. Hamacher, S. Vallabhajosula, S.J. Goldsmith, D. Ballon, J.T. Giacino, and N.D. Schiff, *Possible axonal regrowth in late recovery from the minimally conscious state*. J Clin Invest, 2006. **116**(7): p. 2005-11.
15. Mateen, F.J., K.A. Josephs, M.R. Trenerry, M.D. Felmlee-Devine, A.L. Weaver, M. Carone, and R.D. White, *Long-term cognitive outcomes following out-of-hospital cardiac arrest: a population-based study*. Neurology, 2011. **77**(15): p. 1438-45.
16. Cologan, V., M. Schabus, D. Ledoux, G. Moonen, P. Maquet, and S. Laureys, *Sleep in disorders of consciousness*. Sleep Med Rev, 2009.
17. Bekinschtein, T., V. Cologan, B. Dahmen, and D. Golombek, *You are only coming through in waves: wakefulness variability and assessment in patients with impaired consciousness*. Prog Brain Res, 2009. **177**: p. 171-89.

18. Zeman, A., *Consciousness*. Brain, 2001. **124**(Pt 7): p. 1263-89.
19. Damasio, A.R., *Investigating the biology of consciousness*. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 1998. **353**(1377): p. 1879-82.
20. Steriade, M., *Awakening the brain*. Nature, 1996. **383**(6595): p. 24-5.
21. Steriade, M., *Arousal: revisiting the reticular activating system*. Science, 1996. **272**(5259): p. 225-6.
22. Vogt, B.A. and S. Laureys, *Posterior cingulate, precuneal and retrosplenial cortices: cytology and components of the neural network correlates of consciousness*. Prog Brain Res, 2005. **150**: p. 205-17.
23. Edelman, G.M., J.A. Gally, and B.J. Baars, *Biology of consciousness*. Front Psychol, 2011. **2**: p. 4.
24. Cleeremans, A., *Computational correlates of consciousness*. Prog Brain Res, 2005. **150**: p. 81-98.
25. Owen, A.M., M.R. Coleman, M. Boly, M.H. Davis, S. Laureys, and J.D. Pickard, *Detecting awareness in the vegetative state*. Science, 2006. **313**(5792): p. 1402.
26. Pernick, M.S., *Progress and tradition in medicine: the therapeutic perspective*. Science, 1987. **235**(4795): p. 1521-2.
27. Laureys, S. and M. Boly, *The changing spectrum of coma*. Nat Clin Pract Neurol, 2008. **4**(10): p. 544-6.
28. Mohandas, A. and S.N. Chou, *Brain death. A clinical and pathological study*. J Neurosurg, 1971. **35**(2): p. 211-8.
29. Bernat, J.L., *A defense of the whole-brain concept of death*. Hastings Cent Rep, 1998. **28**(2): p. 14-23.
30. Korein, J. and C. Machado, *Brain death: updating a valid concept for 2004*. Adv Exp Med Biol, 2004. **550**: p. 1-14.
31. Wijdicks, E.F., *Brain death worldwide: accepted fact but no global consensus in diagnostic criteria*. Neurology, 2002. **58**(1): p. 20-5.
32. Bernat, J.L., *Contemporary controversies in the definition of death*. Prog Brain Res, 2009. **177**: p. 21-31.
33. Wijdicks, E.F., *The diagnosis of brain death*. N Engl J Med, 2001. **344**(16): p. 1215-21.
34. Saposnik, G., J.A. Bueri, J. Maurino, R. Saizar, and N.S. Garretto, *Spontaneous and reflex movements in brain death*. Neurology, 2000. **54**(1): p. 221-3.
35. Saposnik, G., J. Maurino, R. Saizar, and J.A. Bueri, *Spontaneous and reflex movements in 107 patients with brain death*. Am J Med, 2005. **118**(3): p. 311-4.
36. Ducrocq, X., W. Hassler, K. Moritake, D.W. Newell, G.M. von Reutern, T. Shiogai, and R.R. Smith, *Consensus opinion on diagnosis of cerebral circulatory arrest using Doppler-sonography: Task Force Group on cerebral death of the Neurosonology Research Group of the World Federation of Neurology*. J Neurol Sci, 1998. **159**(2): p. 145-50.
37. Wijdicks, E.F., N.G. Campeau, and G.M. Miller, *MR imaging in comatose survivors of cardiac resuscitation*. AJNR Am J Neuroradiol, 2001. **22**(8): p. 1561-5.
38. Conrad, G.R. and P. Sinha, *Scintigraphy as a confirmatory test of brain death*. Semin Nucl Med, 2003. **33**(4): p. 312-23.
39. Buchner, H. and V. Schuchardt, *Reliability of electroencephalogram in the diagnosis of brain death*. Eur Neurol, 1990. **30**(3): p. 138-41.
40. Bates, D., J.J. Caronna, N.E. Cartlidge, R.P. Knill-Jones, D.E. Levy, D.A. Shaw, and F. Plum, *A prospective study of nontraumatic coma: methods and results in 310 patients*. Ann Neurol, 1977. **2**(3): p. 211-20.

41. Jorgensen, E.O. and R. Rosenberg, *Predicting the outcome from hypoxic-ischemic coma*. Jama, 1986. **255**(12): p. 1569-71.
42. Plum, F., *Defining prognosis in medical coma*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1992. **55**(6): p. 523-4.
43. Plum, F. and J.B. Posner, *The diagnosis of stupor and coma*. Contemp Neurol Ser, 1972. **10**: p. 1-286.
44. Husain, A.M., *Electroencephalographic assessment of coma*. J Clin Neurophysiol, 2006. **23**(3): p. 208-20.
45. Brenner, R.P., *The interpretation of the EEG in stupor and coma*. Neurologist, 2005. **11**(5): p. 271-84.
46. Kaplan, P.W., *The EEG in metabolic encephalopathy and coma*. J Clin Neurophysiol, 2004. **21**(5): p. 307-18.
47. Jennett, B. and F. Plum, *Persistent vegetative state after brain damage. A syndrome in search of a name*. Lancet, 1972. **1**(7753): p. 734-7.
48. Laureys, S., G.G. Celesia, F. Cohadon, J. Lavrijsen, J. Leon-Carrion, W.G. Sannita, L. Sazbon, E. Schmutzhard, K.R. von Wild, A. Zeman, and G. Dolce, *Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome*. BMC Med, 2010. **8**: p. 68.
49. Shewmon, D.A., *A critical analysis of conceptual domains of the vegetative state: sorting fact from fancy*. NeuroRehabilitation, 2004. **19**(4): p. 343-7.
50. Shewmon, D.A., *The ABC of PVS: problems of definition*. Adv Exp Med Biol, 2004. **550**: p. 215-28.
51. Kotchoubey, B., *Apallic syndrome is not apallic: is vegetative state vegetative?* Neuropsychol Rehabil, 2005. **15**(3-4): p. 333-56.
52. Adams, J.H., D.I. Graham, and B. Jennett, *The neuropathology of the vegetative state after an acute brain insult*. Brain, 2000. **123** (Pt 7): p. 1327-38.
53. Giacino, J.T., *Disorders of consciousness: differential diagnosis and neuropathologic features*. Semin Neurol, 1997. **17**(2): p. 105-11.
54. Seel, R.T., M. Sherer, J. Whyte, D.I. Katz, J.T. Giacino, A.M. Rosenbaum, F.M. Hammond, K. Kalmar, T.L. Pape, R. Zafonte, R.C. Biester, D. Kaelin, J. Kean, and N. Zasler, *Assessment scales for disorders of consciousness: evidence-based recommendations for clinical practice and research*. Arch Phys Med Rehabil, 2010. **91**(12): p. 1795-813.
55. Coleman, M.R., M.H. Davis, J.M. Rodd, T. Robson, A. Ali, A.M. Owen, and J.D. Pickard, *Towards the routine use of brain imaging to aid the clinical diagnosis of disorders of consciousness*. Brain, 2009. **132**(Pt 9): p. 2541-52.
56. Monti, M.M., A. Vanhaudenhuyse, M.R. Coleman, M. Boly, J.D. Pickard, L. Tshibanda, A.M. Owen, and S. Laureys, *Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness*. N Engl J Med, 2010. **362**(7): p. 579-89.
57. Bruno, M.A., C. Schnakers, F. Damas, F. Pellas, I. Lutte, J. Bernheim, S. Majerus, G. Moonen, S. Goldman, and S. Laureys, *Locked-in syndrome in children: report of five cases and review of the literature*. Pediatr Neurol, 2009. **41**(4): p. 237-46.
58. Britt, R.H., M.K. Herrick, and R.D. Hamilton, *Traumatic locked-in syndrome*. Ann Neurol, 1977. **1**(6): p. 590-2.
59. Fitzgerald, L.F., R.K. Simpson, and T. Trask, *Locked-in syndrome resulting from cervical spine gunshot wound*. J Trauma, 1997. **42**(1): p. 147-9.
60. Golubovic, V., D. Muhvic, and S. Golubovic, *Posttraumatic locked-in syndrome with an unusual three day delay in the appearance*. Coll Antropol, 2004. **28**(2): p. 923-6.
61. Laureys, S., *Science and society: death, unconsciousness and the brain*. Nat Rev Neurosci, 2005. **6**(11): p. 899-909.

62. Laureys, S., F. Perrin, C. Schnakers, M. Boly, and S. Majerus, *Residual cognitive function in comatose, vegetative and minimally conscious states*. Curr Opin Neurol, 2005. **18**(6): p. 726-33.
63. McCusker, E.A., R.A. Rudick, G.W. Honch, and R.C. Griggs, *Recovery from the 'locked-in' syndrome*. Arch Neurol, 1982. **39**(3): p. 145-7.
64. Ebinger, G., L. Huyghens, L. Corne, and W. Aelbrecht, *Reversible "locked-in" syndromes*. Intensive Care Med, 1985. **11**(4): p. 218-9.
65. Patterson, D.R., C. Miller-Perrin, T.R. McCormick, and L.D. Hudson, *When life support is questioned early in the care of patients with cervical-level quadriplegia*. N Engl J Med, 1993. **328**(7): p. 506-9.
66. Doble, J.E., A.J. Haig, C. Anderson, and R. Katz, *Impairment, activity, participation, life satisfaction, and survival in persons with locked-in syndrome for over a decade: follow-up on a previously reported cohort*. J Head Trauma Rehabil, 2003. **18**(5): p. 435-44.
67. Katz, R.T., A.J. Haig, B.B. Clark, and R.J. DiPaola, *Long-term survival, prognosis, and life-care planning for 29 patients with chronic locked-in syndrome*. Arch Phys Med Rehabil, 1992. **73**(5): p. 403-8.
68. Taira, T., T. Tanikawa, H. Kawamura, H. Iseki, and K. Takakura, *Spinal intrathecal baclofen suppresses central pain after a stroke*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1994. **57**(3): p. 381-2.
69. Taira, T., *Intrathecal administration of GABA agonists in the vegetative state*. Prog Brain Res, 2009. **177**: p. 317-28.
70. Sawyer, E., L.S. Mauro, and M.J. Ohlinger, *Amantadine enhancement of arousal and cognition after traumatic brain injury*. Ann Pharmacother, 2008. **42**(2): p. 247-52.
71. Whyte, J., D. Katz, D. Long, M.C. DiPasquale, M. Polansky, K. Kalmar, J. Giacino, N. Childs, W. Mercer, P. Novak, P. Maurer, and B. Eifert, *Predictors of outcome in prolonged posttraumatic disorders of consciousness and assessment of medication effects: A multicenter study*. Arch Phys Med Rehabil, 2005. **86**(3): p. 453-62.
72. Giacino, J.T., J. Whyte, E. Bagiella, K. Kalmar, N. Childs, A. Khademi, B. Eifert, D. Long, D.I. Katz, S. Cho, S.A. Yablon, M. Luther, F.M. Hammond, A. Nordenbo, P. Novak, W. Mercer, P. Maurer-Karattup, and M. Sherer, *Placebo-controlled trial of amantadine for severe traumatic brain injury*. N Engl J Med. **366**(9): p. 819-26.
73. Schnakers, C., R. Hustinx, G. Vandewalle, S. Majerus, G. Moonen, M. Boly, A. Vanhaudenhuyse, and S. Laureys, *Measuring the effect of amantadine in chronic anoxic minimally conscious state*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2008. **79**(2): p. 225-7.
74. Matsuda, W., Y. Komatsu, K. Yanaka, and A. Matsumura, *Levodopa treatment for patients in persistent vegetative or minimally conscious states*. Neuropsychol Rehabil, 2005. **15**(3-4): p. 414-27.
75. Passler, M.A. and R.V. Riggs, *Positive outcomes in traumatic brain injury-vegetative state: patients treated with bromocriptine*. Arch Phys Med Rehabil, 2001. **82**(3): p. 311-5.
76. Clauss, R. and W. Nel, *Drug induced arousal from the permanent vegetative state*. NeuroRehabilitation, 2006. **21**(1): p. 23-8.
77. Whyte, J. and R. Myers, *Incidence of clinically significant responses to zolpidem among patients with disorders of consciousness: a preliminary placebo controlled trial*. Am J Phys Med Rehabil, 2009. **88**(5): p. 410-8.
78. Fellerhoff, B., B. Laumbacher, and R. Wank, *Responsiveness of a patient in a persistent vegetative state after a coma to weekly injections of autologous activated immune cells: a case report*. J Med Case Reports. **6**(1): p. 6.

79. Yamamoto, T., K. Kobayashi, M. Kasai, H. Oshima, C. Fukaya, and Y. Katayama, *DBS therapy for the vegetative state and minimally conscious state*. Acta Neurochir Suppl, 2005. **93**: p. 101-4.
80. Schiff, N.D., J.T. Giacino, K. Kalmar, J.D. Victor, K. Baker, M. Gerber, B. Fritz, B. Eisenberg, T. Biondi, J. O'Connor, E.J. Kobylarz, S. Farris, A. Machado, C. McCagg, F. Plum, J.J. Fins, and A.R. Rezai, *Behavioural improvements with thalamic stimulation after severe traumatic brain injury*. Nature, 2007. **448**(7153): p. 600-3.
81. Sironi, V.A., *Origin and evolution of deep brain stimulation*. Front Integr Neurosci, 2011. **5**: p. 42.
82. Kang, E.K., D.Y. Kim, and N.J. Paik, *Transcranial direct current stimulation of the left prefrontal cortex improves attention in patients with traumatic brain injury: A pilot study*. J Rehabil Med. **44**(4): p. 346-50.
83. Jung, I.Y., J.Y. Lim, E.K. Kang, H.M. Sohn, and N.J. Paik, *The Factors Associated with Good Responses to Speech Therapy Combined with Transcranial Direct Current Stimulation in Post-stroke Aphasic Patients*. Ann Rehabil Med, 2011. **35**(4): p. 460-9.
84. Lombardi, F., M. Taricco, A. De Tanti, E. Telaro, and A. Liberati, *Sensory stimulation for brain injured individuals in coma or vegetative state*. Cochrane Database Syst Rev, 2002(2): p. CD001427.
85. Heiss, W.D., *PET in coma and in vegetative state*. Eur J Neurol. **19**(2): p. 207-11.
86. Maquet, P., *Functional neuroimaging of normal human sleep by positron emission tomography*. J Sleep Res, 2000. **9**(3): p. 207-31.
87. Alkire, M.T., C.J. Pomfrett, R.J. Haier, M.V. Gianzero, C.M. Chan, B.P. Jacobsen, and J.H. Fallon, *Functional brain imaging during anesthesia in humans: effects of halothane on global and regional cerebral glucose metabolism*. Anesthesiology, 1999. **90**(3): p. 701-9.
88. Tommasino, C., C. Grana, G. Lucignani, G. Torri, and F. Fazio, *Regional cerebral metabolism of glucose in comatose and vegetative state patients*. J Neurosurg Anesthesiol, 1995. **7**(2): p. 109-16.
89. Laureys, S., C. Lemaire, P. Maquet, C. Phillips, and G. Franck, *Cerebral metabolism during vegetative state and after recovery to consciousness*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1999. **67**(1): p. 121.
90. Levy, D.E., J.J. Sidtis, D.A. Rottenberg, J.O. Jarden, S.C. Strother, V. Dhawan, J.Z. Ginos, M.J. Tramo, A.C. Evans, and F. Plum, *Differences in cerebral blood flow and glucose utilization in vegetative versus locked-in patients*. Ann Neurol, 1987. **22**(6): p. 673-82.
91. Laureys, S., M.E. Faymonville, P. Peigneux, P. Damas, B. Lambermont, G. Del Fiore, C. Degueldre, J. Aerts, A. Luxen, G. Franck, M. Lamy, G. Moonen, and P. Maquet, *Cortical processing of noxious somatosensory stimuli in the persistent vegetative state*. Neuroimage, 2002. **17**(2): p. 732-41.
92. Rudolf, J., M. Ghaemi, M. Ghaemi, W.F. Haupt, B. Szeliess, and W.D. Heiss, *Cerebral glucose metabolism in acute and persistent vegetative state*. J Neurosurg Anesthesiol, 1999. **11**(1): p. 17-24.
93. Laureys, S., S. Goldman, C. Phillips, P. Van Bogaert, J. Aerts, A. Luxen, G. Franck, and P. Maquet, *Impaired effective cortical connectivity in vegetative state: preliminary investigation using PET*. Neuroimage, 1999. **9**(4): p. 377-82.
94. Nakayama, N., A. Okumura, J. Shinoda, T. Nakashima, and T. Iwama, *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.

95. Thibaut, A., M.A. Bruno, C. Chatelle, O. Gosseries, A. Vanhaudenhuyse, A. Demertzi, C. Schnakers, M. Thonnard, V. Charland, C. Bernard, M. Bahri, C. Phillips, M. Boly, R. Hustinx, and S. Laureys, *Metabolic activity in external and internal awareness networks in severely brain-damaged patients*. J Rehabil Med.
96. Laureys, S., M.E. Faymonville, A. Luxen, M. Lamy, G. Franck, and P. Maquet, *Restoration of thalamocortical connectivity after recovery from persistent vegetative state*. Lancet, 2000. **355**(9217): p. 1790-1.
97. Zhou, J., X. Liu, W. Song, Y. Yang, Z. Zhao, F. Ling, A.G. Hudetz, and S.J. Li, *Specific and nonspecific thalamocortical functional connectivity in normal and vegetative states*. Conscious Cogn, 2011. **20**(2): p. 257-68.
98. Ching, S., A. Cimenser, P.L. Purdon, E.N. Brown, and N.J. Kopell, *Thalamocortical model for a propofol-induced {alpha}-rhythm associated with loss of consciousness*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010.
99. Ward, L.M., *The thalamic dynamic core theory of conscious experience*. Conscious Cogn, 2011.
100. Silva, S., X. Alacoque, O. Fourcade, K. Samii, P. Marque, R. Woods, J. Mazziotta, F. Chollet, and I. Loubinoux, *Wakefulness and loss of awareness: brain and brainstem interaction in the vegetative state*. Neurology, 2010. **74**(4): p. 313-20.
101. Lull, N., E. Noe, J.J. Lull, J. Garcia-Panach, J. Chirivella, J. Ferri, D. Lopez-Aznar, P. Sopena, and M. Robles, *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.
102. Garcia-Panach, J., N. Lull, J.J. Lull, J. Ferri, C. Martinez, P. Sopena, M. Robles, J. Chirivella, and E. Noe, *A voxel-based analysis of FDG-PET in traumatic brain injury: regional metabolism and relationship between the thalamus and cortical areas*. J Neurotrauma, 2011. **28**(9): p. 1707-17.
103. Uzan, M., S. Albayram, S.G. Dashti, S. Aydin, M. Hanci, and C. Kuday, *Thalamic proton magnetic resonance spectroscopy in vegetative state induced by traumatic brain injury*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2003. **74**(1): p. 33-8.
104. Blumenfeld, H., *Epilepsy and the consciousness system: transient vegetative state?* Neurol Clin, 2011. **29**(4): p. 801-23.
105. Bartolomei, F. and L. Naccache, *The global workspace (GW) theory of consciousness and epilepsy*. Behav Neurol, 2011. **24**(1): p. 67-74.
106. Bagnato, S., C. Boccagni, C. Prestandrea, A. Sant'Angelo, A. Castiglione, and G. Galardi, *Prognostic value of standard EEG in traumatic and non-traumatic disorders of consciousness following coma*. Clin Neurophysiol, 2010. **121**(3): p. 274-80.
107. Boccagni, C., S. Bagnato, A. Sant Angelo, C. Prestandrea, and G. Galardi, *Usefulness of standard EEG in predicting the outcome of patients with disorders of consciousness after anoxic coma*. J Clin Neurophysiol, 2011. **28**(5): p. 489-92.
108. Fingelkurts, A.A., A.A. Fingelkurts, S. Bagnato, C. Boccagni, and G. Galardi, *Life or death: prognostic value of a resting EEG with regards to survival in patients in vegetative and minimally conscious States*. PLoS One, 2011. **6**(10): p. e25967.
109. Fingelkurts, A.A., A.A. Fingelkurts, S. Bagnato, C. Boccagni, and G. Galardi, *EEG oscillatory states as neuro-phenomenology of consciousness as revealed from patients in vegetative and minimally conscious states*. Conscious Cogn, 2011.
110. Fingelkurts, A.A., A.A. Fingelkurts, S. Bagnato, C. Boccagni, and G. Galardi, *Toward operational architectonics of consciousness: basic evidence from patients with severe cerebral injuries*. Cogn Process, 2011.
111. Fingelkurts, A.A. and A.A. Fingelkurts, *Brain-mind operational architectonics imaging: technical and methodological aspects*. Open Neuroimag J, 2008. **2**: p. 73-93.

112. Pollonini, L., S. Pophale, N. Situ, M.H. Wu, R.E. Frye, J. Leon-Carrion, and G. Zouridakis, *Information Communication Networks in Severe Traumatic Brain Injury*. Brain Topogr, 2010.
113. Babiloni, C., M. Sara, F. Vecchio, F. Pistoia, F. Sebastiano, P. Onorati, G. Albertini, P. Pasqualetti, G. Cibelli, P. Buffo, and P.M. Rossini, *Cortical sources of resting-state alpha rhythms are abnormal in persistent vegetative state patients*. Clin Neurophysiol, 2009. **120**(4): p. 719-29.
114. Sara, M. and F. Pistoia, *Complexity loss in physiological time series of patients in a vegetative state*. Nonlinear Dynamics Psychol Life Sci, 2010. **14**(1): p. 1-13.
115. Schnakers, C., D. Ledoux, S. Majerus, P. Damas, F. Damas, B. Lambermont, M. Lamy, M. Boly, A. Vanhaudenhuyse, G. Moonen, and S. Laureys, *Diagnostic and prognostic use of bispectral index in coma, vegetative state and related disorders*. Brain Inj, 2008. **22**(12): p. 926-31.
116. Kampfl, A., E. Schmutzhard, G. Franz, B. Pfausler, H.P. Haring, H. Ulmer, S. Felber, S. Golaszewski, and F. Aichner, *Prediction of recovery from post-traumatic vegetative state with cerebral magnetic-resonance imaging*. Lancet, 1998. **351**(9118): p. 1763-7.
117. Tshibanda, L., A. Vanhaudenhuyse, D. Galanaud, M. Boly, S. Laureys, and L. Puybasset, *Magnetic resonance spectroscopy and diffusion tensor imaging in coma survivors: promises and pitfalls*. Prog Brain Res, 2009. **177**: p. 215-29.
118. Tshibanda, L., A. Vanhaudenhuyse, M. Boly, A. Soddu, M.A. Bruno, G. Moonen, S. Laureys, and Q. Noirhomme, *Neuroimaging after coma*. Neuroradiology, 2010. **52**(1): p. 15-24.
119. Tollard, E., D. Galanaud, V. Perlberg, P. Sanchez-Pena, Y. Le Fur, L. Abdenmour, P. Cozzone, S. Lehericy, J. Chiras, and L. Puybasset, *Experience of diffusion tensor imaging and 1H spectroscopy for outcome prediction in severe traumatic brain injury: Preliminary results*. Crit Care Med, 2009. **37**(4): p. 1448-55.
120. Perlberg, V., L. Puybasset, E. Tollard, S. Lehericy, H. Benali, and D. Galanaud, *Relation between brain lesion location and clinical outcome in patients with severe traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study using voxel-based approaches*. Hum Brain Mapp, 2009. **30**(12): p. 3924-33.
121. Kaloostian, P., C. Robertson, S.P. Gopinath, M. Stippler, C.C. King, C. Qualls, H. Yonas, and E.M. Nemoto, *Outcome Prediction within Twelve Hours after Severe Traumatic Brain Injury by Quantitative Cerebral Blood Flow*. J Neurotrauma, 2011.
122. Liu, A.A., H.U. Voss, J.P. Dyke, L.A. Heier, and N.D. Schiff, *Arterial spin labeling and altered cerebral blood flow patterns in the minimally conscious state*. Neurology, 2011. **77**(16): p. 1518-23.
123. Fernandez-Espejo, D., C. Junque, M. Bernabeu, T. Roig-Rovira, P. Vendrell, and J.M. Mercader, *Reductions of thalamic volume and regional shape changes in the vegetative and the minimally conscious states*. J Neurotrauma, 2010.
124. Fernandez-Espejo, D., T. Bekinschtein, M.M. Monti, J.D. Pickard, C. Junque, M.R. Coleman, and A.M. Owen, *Diffusion weighted imaging distinguishes the vegetative state from the minimally conscious state*. Neuroimage, 2011. **54**(1): p. 103-12.
125. Raichle, M.E., A.M. MacLeod, A.Z. Snyder, W.J. Powers, D.A. Gusnard, and G.L. Shulman, *A default mode of brain function*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001. **98**(2): p. 676-82.
126. Raichle, M.E., *Neuroscience. The brain's dark energy*. Science, 2006. **314**(5803): p. 1249-50.
127. Boly, M., L. Tshibanda, A. Vanhaudenhuyse, Q. Noirhomme, C. Schnakers, D. Ledoux, P. Boveroux, C. Garweg, B. Lambermont, C. Phillips, A. Luxen, G. Moonen, C. Bassetti, P. Maquet, and S. Laureys, *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.
128. Cauda, F., B.M. Micon, K. Sacco, S. Duca, F. D'Agata, G. Geminiani, and S. Canavero, *Disrupted intrinsic functional connectivity in the vegetative state*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009. **80**(4): p. 429-31.
 129. Vanhaudenhuyse, A., Q. Noirhomme, L.J. Tshibanda, M.A. Bruno, P. Boveroux, C. Schnakers, A. Soddu, V. Perlberg, D. Ledoux, J.F. Brichant, G. Moonen, P. Maquet, M.D. Greicius, S. Laureys, and M. Boly, *Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients*. *Brain*, 2010. **133**(Pt 1): p. 161-71.
 130. Cavanna, A.E., *The precuneus and consciousness*. *CNS Spectr*, 2007. **12**(7): p. 545-52.
 131. Logothetis, N.K., J. Pauls, M. Augath, T. Trinath, and A. Oeltermann, *Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal*. *Nature*, 2001. **412**(6843): p. 150-7.
 132. van Buuren, M., T.E. Gladwin, B.B. Zandbelt, M. van den Heuvel, N.F. Ramsey, R.S. Kahn, and M. Vink, *Cardiorespiratory effects on default-mode network activity as measured with fMRI*. *Hum Brain Mapp*, 2009. **30**(9): p. 3031-42.
 133. Soddu, A., A. Vanhaudenhuyse, A. Demertzi, M.A. Bruno, L. Tshibanda, H. Di, B. Melanie, M. Papa, S. Laureys, and Q. Noirhomme, *Resting state activity in patients with disorders of consciousness*. *Funct Neurol*, 2011. **26**(1): p. 37-43.
 134. Van Dijk, K.R., M.R. Sabuncu, and R.L. Buckner, *The influence of head motion on intrinsic functional connectivity MRI*. *Neuroimage*. **59**(1): p. 431-8.
 135. Guerit, J.M., *Neurophysiological patterns of vegetative and minimally conscious states*. *Neuropsychol Rehabil*, 2005. **15**(3-4): p. 357-71.
 136. Guerit, J.M., *Evoked potentials in severe brain injury*. *Prog Brain Res*, 2005. **150**: p. 415-26.
 137. Daltrozzo, J., N. Wioland, V. Mutschler, and B. Kotchoubey, *Predicting coma and other low responsive patients outcome using event-related brain potentials: a meta-analysis*. *Clin Neurophysiol*, 2007. **118**(3): p. 606-14.
 138. Vanhaudenhuyse, A., S. Laureys, and F. Perrin, *Cognitive event-related potentials in comatose and post-comatose states*. *Neurocrit Care*, 2008. **8**(2): p. 262-70.
 139. Wu, D.Y., G. Cai, R.D. Zorowitz, Y. Yuan, J. Wang, and W.Q. Song, *Measuring interconnection of the residual cortical functional islands in persistent vegetative state and minimal conscious state with EEG nonlinear analysis*. *Clin Neurophysiol*, 2011.
 140. Perrin, F., C. Schnakers, M. Schabus, C. Degueldre, S. Goldman, S. Bredart, M.E. Faymonville, M. Lamy, G. Moonen, A. Luxen, P. Maquet, and S. Laureys, *Brain response to one's own name in vegetative state, minimally conscious state, and locked-in syndrome*. *Arch Neurol*, 2006. **63**(4): p. 562-9.
 141. Cavinato, M., C. Volpato, S. Silvoni, M. Sacchetto, A. Merico, and F. Piccione, *Event-related brain potential modulation in patients with severe brain damage*. *Clin Neurophysiol*, 2011. **122**(4): p. 719-24.
 142. Fischer, C., J. Luaute, and D. Morlet, *Event-related potentials (MMN and novelty P3) in permanent vegetative or minimally conscious states*. *Clin Neurophysiol*, 2010. **121**(7): p. 1032-42.
 143. Holler, Y., J. Bergmann, M. Kronbichler, J.S. Crone, E.V. Schmid, S. Golaszewski, and G. Ladurner, *Preserved oscillatory response but lack of mismatch negativity in patients with disorders of consciousness*. *Clin Neurophysiol*, 2011.

144. Faugeras, F., B. Rohaut, N. Weiss, T.A. Bekinschtein, D. Galanaud, L. Puybasset, F. Bolgert, C. Sergent, L. Cohen, S. Dehaene, and L. Naccache, *Probing consciousness with event-related potentials in the vegetative state*. *Neurology*, 2011. **77**(3): p. 264-8.
145. Holler, Y., M. Kronbichler, J. Bergmann, J.S. Crone, E.V. Schmid, S. Golaszewski, and G. Ladurner, *Inter-individual variability of oscillatory responses to subject's own name. A single-subject analysis*. *Int J Psychophysiol*, 2011. **80**(3): p. 227-35.
146. Cavinato, M., U. Freo, C. Ori, M. Zorzi, P. Tonin, F. Piccione, and A. Merico, *Post-acute P300 predicts recovery of consciousness from traumatic vegetative state*. *Brain Inj*, 2009. **23**(12): p. 973-80.
147. Laureys, S., M.E. Faymonville, C. Degueldre, G.D. Fiore, P. Damas, B. Lambermont, N. Janssens, J. Aerts, G. Franck, A. Luxen, G. Moonen, M. Lamy, and P. Maquet, *Auditory processing in the vegetative state*. *Brain*, 2000. **123** (Pt 8): p. 1589-601.
148. Menon, D.K., A.M. Owen, E.J. Williams, P.S. Minhas, C.M. Allen, S.J. Boniface, and J.D. Pickard, *Cortical processing in persistent vegetative state. Wolfson Brain Imaging Centre Team*. *Lancet*, 1998. **352**(9123): p. 200.
149. Rosanova, M., O. Gosseries, S. Casarotto, M. Boly, A.G. Casali, M.A. Bruno, M. Mariotti, P. Boveroux, G. Tononi, S. Laureys, and M. Massimini, *Recovery of cortical effective connectivity and recovery of consciousness in vegetative patients*. *Brain*.
150. Boly, M., M.E. Faymonville, P. Peigneux, B. Lambermont, F. Damas, A. Luxen, M. Lamy, G. Moonen, P. Maquet, and S. Laureys, *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.
151. Boly, M., M.E. Faymonville, P. Peigneux, B. Lambermont, P. Damas, G. Del Fiore, C. Degueldre, G. Franck, A. Luxen, M. Lamy, G. Moonen, P. Maquet, and S. Laureys, *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.
152. Boly, M., M.E. Faymonville, C. Schnakers, P. Peigneux, B. Lambermont, C. Phillips, P. Lancellotti, A. Luxen, M. Lamy, G. Moonen, P. Maquet, and S. Laureys, *Perception of pain in the minimally conscious state with PET activation: an observational study*. *Lancet Neurol*, 2008. **7**(11): p. 1013-20.
153. Laureys, S., F. Perrin, M.E. Faymonville, C. Schnakers, M. Boly, V. Bartsch, S. Majerus, G. Moonen, and P. Maquet, *Cerebral processing in the minimally conscious state*. *Neurology*, 2004. **63**(5): p. 916-8.
154. Owen, A.M., D.K. Menon, I.S. Johnsrude, D. Bor, S.K. Scott, T. Manly, E.J. Williams, C. Mummery, and J.D. Pickard, *Detecting residual cognitive function in persistent vegetative state*. *Neurocase*, 2002. **8**(5): p. 394-403.
155. Di, H.B., S.M. Yu, X.C. Weng, S. Laureys, D. Yu, J.Q. Li, P.M. Qin, Y.H. Zhu, S.Z. Zhang, and Y.Z. Chen, *Cerebral response to patient's own name in the vegetative and minimally conscious states*. *Neurology*, 2007. **68**(12): p. 895-9.
156. Fernandez-Espejo, D., C. Junque, D. Cruse, M. Bernabeu, T. Roig-Rovira, N. Fabregas, E. Rivas, and J.M. Mercader, *Combination of diffusion tensor and functional magnetic resonance imaging during recovery from the vegetative state*. *BMC Neurol*, 2010. **10**: p. 77.
157. Di, H., M. Boly, X. Weng, D. Ledoux, and S. Laureys, *Neuroimaging activation studies in the vegetative state: predictors of recovery?* *Clin Med*, 2008. **8**(5): p. 502-7.
158. Schiff, N.D., D. Rodriguez-Moreno, A. Kamal, K.H. Kim, J.T. Giacino, F. Plum, and J. Hirsch, *fMRI reveals large-scale network activation in minimally conscious patients*. *Neurology*, 2005. **64**(3): p. 514-23.

159. Staffen, W., M. Kronbichler, M. Aichhorn, A. Mair, and G. Ladurner, *Selective brain activity in response to one's own name in the persistent vegetative state*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2006. **77**(12): p. 1383-4.
160. Coleman, M.R., J.M. Rodd, M.H. Davis, I.S. Johnsrude, D.K. Menon, J.D. Pickard, and A.M. Owen, *Do vegetative patients retain aspects of language comprehension? Evidence from fMRI*. Brain, 2007. **130**(Pt 10): p. 2494-507.
161. Fernandez-Espejo, D., C. Junque, P. Vendrell, M. Bernabeu, T. Roig, N. Bargallo, and J.M. Mercader, *Cerebral response to speech in vegetative and minimally conscious states after traumatic brain injury*. Brain Inj, 2008. **22**(11): p. 882-90.
162. Crone, J.S., G. Ladurner, Y. Holler, S. Golaszewski, E. Trinka, and M. Kronbichler, *Deactivation of the default mode network as a marker of impaired consciousness: an fMRI study*. PLoS One, 2011. **6**(10): p. e26373.
163. Bekinschtein, T., R. Leiguarda, J. Armony, A. Owen, S. Carpintiero, J. Niklison, L. Olmos, L. Sigman, and F. Manes, *Emotion processing in the minimally conscious state*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004. **75**(5): p. 788.
164. Schnakers, C., 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, 2008. **71**(20): p. 1614-20.
165. Schnakers, C., F. Perrin, M. Schabus, R. Hustinx, S. Majerus, G. Moonen, M. Boly, A. Vanhaudenhuyse, M.A. Bruno, and S. Laureys, *Detecting consciousness in a total locked-in syndrome: an active event-related paradigm*. Neurocase, 2009. **15**(4): p. 271-7.
166. Feller, R., W. Klimesch, C. Schnakers, F. Perrin, R. Freunberger, W. Gruber, S. Laureys, and M. Schabus, *Cognitive processes in disorders of consciousness as revealed by EEG time-frequency analyses*. Clin Neurophysiol, 2011.
167. Bekinschtein, T.A., S. Dehaene, B. Rohaut, F. Tadel, L. Cohen, and L. Naccache, *Neural signature of the conscious processing of auditory regularities*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009. **106**(5): p. 1672-7.
168. Bekinschtein, T.A., D.E. Shalom, C. Forcato, M. Herrera, M.R. Coleman, F.F. Manes, and M. Sigman, *Classical conditioning in the vegetative and minimally conscious state*. Nat Neurosci, 2009. **12**(10): p. 1343-9.
169. Cruse, D., S. Chennu, C. Chatelle, T.A. Bekinschtein, D. Fernandez-Espejo, J.D. Pickard, S. Laureys, and A.M. Owen, *Bedside detection of awareness in the vegetative state: a cohort study*. Lancet, 2011. **378**(9809): p. 2088-94.
170. Cruse, D., S. Chennu, C. Chatelle, D. Fernandez-Espejo, T.A. Bekinschtein, J.D. Pickard, S. Laureys, and A.M. Owen, *Relationship between etiology and covert cognition in the minimally conscious state*. Neurology. **78**(11): p. 816-22.
171. Goldfine, A.M., J.D. Victor, M.M. Conte, J.C. Bardin, and N.D. Schiff, *Determination of awareness in patients with severe brain injury using EEG power spectral analysis*. Clin Neurophysiol, 2011.
172. John, E.R., J.P. Halper, R.S. Lowe, H. Merkin, P. Defina, and L.S. Prichep, *Source imaging of QEEG as a method to detect awareness in a person in vegetative state*. Brain Inj, 2011. **25**(4): p. 426-32.
173. Vertrees, S.M. and J.L. Bernat, *An ICU ethics consultation: a second look*. Neurocrit Care, 2009. **11**(2): p. 296-8.
174. Boly, M., M.R. Coleman, M.H. Davis, A. Hampshire, D. Bor, G. Moonen, P.A. Maquet, J.D. Pickard, S. Laureys, and A.M. Owen, *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.

175. Rodriguez Moreno, D., N.D. Schiff, J. Giacino, K. Kalmar, and J. Hirsch, *A network approach to assessing cognition in disorders of consciousness*. *Neurology*, 2010. **75**(21): p. 1871-8.
176. Sorger, B., B. Dahmen, J. Reithler, O. Gosseries, A. Maudoux, S. Laureys, and R. Goebel, *Another kind of 'BOLD Response': answering multiple-choice questions via online decoded single-trial brain signals*. *Prog Brain Res*, 2009. **177**: p. 275-92.
177. Bardin, J.C., J.J. Fins, D.I. Katz, J. Hersh, L.A. Heier, K. Tabelow, J.P. Dyke, D.J. Ballon, N.D. Schiff, and H.U. Voss, *Dissociations between behavioural and functional magnetic resonance imaging-based evaluations of cognitive function after brain injury*. *Brain*, 2011. **134**(Pt 3): p. 769-82.
178. Rechtschaffen, A. and A. Kales, *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects*. 1968, Bethesda, Md.: U.S. Dept. of Health, Education, and Welfare. 12 p.
179. Maquet, P., P. Ruby, A. Maudoux, G. Albouy, V. Sterpenich, T. Dang-Vu, M. Desseilles, M. Boly, F. Perrin, P. Peigneux, and S. Laureys, *Human cognition during REM sleep and the activity profile within frontal and parietal cortices: a reappraisal of functional neuroimaging data*. *Prog Brain Res*, 2005. **150**: p. 219-27.
180. Maquet, P., P. Ruby, S. Schwartz, S. Laureys, G. Albouy, T. Dang-Vu, M. Desseilles, M. Boly, G. Melchior, and P. Peigneux, *Regional organisation of brain activity during paradoxical sleep (PS)*. *Arch Ital Biol*, 2004. **142**(4): p. 413-9.
181. Boly, M., V. Perlberg, G. Marrelec, M. Schabus, S. Laureys, J. Doyon, M. Pelegrini-Issac, P. Maquet, and H. Benali, *Hierarchical clustering of brain activity during human nonrapid eye movement sleep*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **109**(15): p. 5856-61.
182. Parthasarathy, S. and M.J. Tobin, *Sleep in the intensive care unit*. *Intensive Care Med*, 2004. **30**(2): p. 197-206.
183. Cabello, B., S. Parthasarathy, and J. Mancebo, *Mechanical ventilation: let us minimize sleep disturbances*. *Curr Opin Crit Care*, 2007. **13**(1): p. 20-6.
184. Drouot, X., B. Cabello, M.P. d'Ortho, and L. Brochard, *Sleep in the intensive care unit*. *Sleep Med Rev*, 2008. **12**(5): p. 391-403.
185. Himanen, S.L. and J. Hasan, *Limitations of Rechtschaffen and Kales*. *Sleep Med Rev*, 2000. **4**(2): p. 149-167.
186. Isono, M., Y. Wakabayashi, M.M. Fujiki, T. Kamida, and H. Kobayashi, *Sleep cycle in patients in a state of permanent unconsciousness*. *Brain Inj*, 2002. **16**(8): p. 705-12.
187. Pattoneri, P., G. Tirabassi, G. Pela, E. Astorri, A. Mazzucchi, and A. Borghetti, *Circadian blood pressure and heart rate changes in patients in a persistent vegetative state after traumatic brain injury*. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2005. **7**(12): p. 734-9.
188. Fukudome, Y., I. Abe, Y. Saku, K. Matsumura, S. Sadoshima, H. Utunomiya, and M. Fujishima, *Circadian blood pressure in patients in a persistent vegetative state*. *Am J Physiol*, 1996. **270**(5 Pt 2): p. R1109-14.
189. Mundigler, G., G. Delle-Karth, M. Koreny, M. Zehetgruber, P. Steindl-Munda, W. Marktl, L. Ferti, and P. Siostrzonek, *Impaired circadian rhythm of melatonin secretion in sedated critically ill patients with severe sepsis*. *Crit Care Med*, 2002. **30**(3): p. 536-40.
190. Bergamasco, B., L. Bergamini, T. Doriguzzi, and I. Sacerdote, *The sleep cycle in coma: prognostic value*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1968. **25**(1): p. 87.
191. Chatrian, G.E., L.E. White, Jr., and D. Daly, *Electroencephalographic patterns resembling those of sleep in certain comatose states after injuries to the head*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1963. **15**: p. 272-80.

192. Ron, S., D. Algom, D. Hary, and M. Cohen, *Time-related changes in the distribution of sleep stages in brain injured patients*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1980. **48**(4): p. 432-41.
193. Freedman, N.S., J. Gazendam, L. Levan, A.I. Pack, and R.J. Schwab, *Abnormal sleep/wake cycles and the effect of environmental noise on sleep disruption in the intensive care unit*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001. **163**(2): p. 451-7.
194. Halasz, P., M. Terzano, L. Parrino, and R. Bodizs, *The nature of arousal in sleep*. *J Sleep Res*, 2004. **13**(1): p. 1-23.
195. Evans, B.M., *What does brain damage tell us about the mechanisms of sleep?* *J R Soc Med*, 2002. **95**(12): p. 591-7.
196. Jung, K.Y., S.G. Han, K.H. Lee, and C.S. Chung, *Repetitive leg movements mimicking periodic leg movement during sleep in a brain-dead patient*. *Eur J Neurol*, 2006. **13**(7): p. e3-4.
197. Kim, J.S., S.B. Lee, S.K. Park, S.R. Han, Y.I. Kim, and K.S. Lee, *Periodic limb movement during sleep developed after pontine lesion*. *Mov Disord*, 2003. **18**(11): p. 1403-5.
198. Yokota, T., K. Hirose, H. Tanabe, and H. Tsukagoshi, *Sleep-related periodic leg movements (nocturnal myoclonus) due to spinal cord lesion*. *J Neurol Sci*, 1991. **104**(1): p. 13-8.
199. Britt, C.W., Jr., E. Raso, and L.P. Gerson, *Spindle coma, secondary to primary traumatic midbrain hemorrhage*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1980. **49**(3-4): p. 406-8.
200. Britt, C.W., Jr., *Nontraumatic "spindle coma": clinical, EEG, and prognostic features*. *Neurology*, 1981. **31**(4): p. 393-7.
201. Seet, R.C., E.C. Lim, and E.P. Wilder-Smith, *Spindle coma from acute midbrain infarction*. *Neurology*, 2005. **64**(12): p. 2159-60.
202. Kaplan, P.W., D. Genoud, T.W. Ho, and P. Jallon, *Clinical correlates and prognosis in early spindle coma*. *Clin Neurophysiol*, 2000. **111**(4): p. 584-90.
203. Hulihan, J.F., Jr. and D.R. Syna, *Electroencephalographic sleep patterns in post-anoxic stupor and coma*. *Neurology*, 1994. **44**(4): p. 758-60.
204. Evans, B.M. and J.R. Bartlett, *Prediction of outcome in severe head injury based on recognition of sleep related activity in the polygraphic electroencephalogram*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1995. **59**(1): p. 17-25.
205. Valente, M., F. Placidi, A.J. Oliveira, A. Bigagli, I. Morghen, R. Proietti, and G.L. Gigli, *Sleep organization pattern as a prognostic marker at the subacute stage of post-traumatic coma*. *Clin Neurophysiol*, 2002. **113**(11): p. 1798-805.
206. Giubilei, F., R. Formisano, M. Fiorini, A. Vitale, J. Faroni, D. Toni, and V. Santilli, *Sleep abnormalities in traumatic apallic syndrome*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1995. **58**(4): p. 484-6.
207. D'Aleo, G., P. Bramanti, R. Silvestri, L. Saltuari, F. Gerstenbrand, and R. Di Perri, *Sleep spindles in the initial stages of the vegetative state*. *Ital J Neurol Sci*, 1994. **15**(7): p. 347-51.
208. D'Aleo, G., L. Saltuari, F. Gerstenbrand, and P. Bramanti, *Sleep in the last remission stages of vegetative state of traumatic nature*. *Funct Neurol*, 1994. **9**(4): p. 189-92.
209. Oksenberg, A., C. Gordon, E. Arons, and L. Sazbon, *Phasic activities of rapid eye movement sleep in vegetative state patients*. *Sleep*, 2001. **24**(6): p. 703-6.
210. Oksenberg, A., E. Arons, L. Sazbon, A. Mizrahi, and H. Radwan, *Sleep-related erections in vegetative state patients*. *Sleep*, 2000. **23**(7): p. 953-7.

211. Gordon, C.R. and A. Oksenberg, *Spontaneous nystagmus across the sleep-wake cycle in vegetative state patients*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1993. **86**(2): p. 132-7.
212. Landsness, E., M.A. Bruno, Q. Noirhomme, B. Riedner, O. Gosseries, C. Schnakers, M. Massimini, S. Laureys, G. Tononi, and M. Boly, *Electrophysiological correlates of behavioural changes in vigilance in vegetative state and minimally conscious state*. *Brain*, 2011. **134**(Pt 8): p. 2222-32.
213. George, B. and J. Landau-Ferey, *Twelve months' follow-up by night sleep EEG after recovery from severe head trauma*. *Neurochirurgia (Stuttg)*, 1986. **29**(2): p. 45-7.
214. Keshavan, M.S., S.M. Channabasavanna, and G.N. Reddy, *Post-traumatic psychiatric disturbances: patterns and predictors of outcome*. *Br J Psychiatry*, 1981. **138**: p. 157-60.
215. Cohen, M., A. Oksenberg, D. Snir, M.J. Stern, and Z. Groswasser, *Temporally related changes of sleep complaints in traumatic brain injured patients*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992. **55**(4): p. 313-5.
216. Clinchot, D.M., J. Bogner, W.J. Mysiw, L. Fugate, and J. Corrigan, *Defining sleep disturbance after brain injury*. *Am J Phys Med Rehabil*, 1998. **77**(4): p. 291-5.
217. Fichtenberg, N.L., S.R. Millis, N.R. Mann, R.D. Zafonte, and A.E. Millard, *Factors associated with insomnia among post-acute traumatic brain injury survivors*. *Brain Inj*, 2000. **14**(7): p. 659-67.
218. Fichtenberg, N.L., R.D. Zafonte, S. Putnam, N.R. Mann, and A.E. Millard, *Insomnia in a post-acute brain injury sample*. *Brain Inj*, 2002. **16**(3): p. 197-206.
219. Ouellet, M.C. and C.M. Morin, *Subjective and objective measures of insomnia in the context of traumatic brain injury: a preliminary study*. *Sleep Med*, 2006. **7**(6): p. 486-97.
220. Guilleminault, C., K.M. Yuen, M.G. Gulevich, D. Karadeniz, D. Leger, and P. Philip, *Hypersomnia after head-neck trauma: a medicolegal dilemma*. *Neurology*, 2000. **54**(3): p. 653-9.
221. Masel, B.E., R.S. Scheibel, T. Kimbark, and S.T. Kuna, *Excessive daytime sleepiness in adults with brain injuries*. *Arch Phys Med Rehabil*, 2001. **82**(11): p. 1526-32.
222. Ouellet, M.C., J. Savard, and C.M. Morin, *Insomnia following traumatic brain injury: a review*. *Neurorehabil Neural Repair*, 2004. **18**(4): p. 187-98.
223. Ouellet, M.C., S. Beaulieu-Bonneau, and C.M. Morin, *Insomnia in patients with traumatic brain injury: frequency, characteristics, and risk factors*. *J Head Trauma Rehabil*, 2006. **21**(3): p. 199-212.
224. Ouellet, M.C. and C.M. Morin, *Cognitive behavioral therapy for insomnia associated with traumatic brain injury: a single-case study*. *Arch Phys Med Rehabil*, 2004. **85**(8): p. 1298-302.
225. Oksenberg, A., N. Soroker, P. Solzi, and I. Reider-Groswasser, *Polysomnography in locked-in syndrome*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1991. **78**(4): p. 314-7.
226. Markand, O.N. and M.L. Dyken, *Sleep abnormalities in patients with brain stem lesions*. *Neurology*, 1976. **26**(8): p. 769-76.
227. Cummings, J.L. and R. Greenberg, *Sleep patterns in the "locked-in" syndrome*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1977. **43**(2): p. 270-1.
228. Guilleminault, C., J.P. Cathala, and P. Castaigne, *Effects of 5-hydroxytryptophan on sleep of a patient with a brain-stem lesion*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1973. **34**(2): p. 177-84.
229. Baldy-Moulinier, M., M. Billiard, E. Escuret, B. Roquefeuil, J.M. Fuentes, and P. Passouant, *[A polygraphic, haemodynamic and metabolic study of 2 cases of the*

- "locked-in" syndrome (author's transl)]*. Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin, 1977. **7**(4): p. 473-8.
230. Freeman, F.R., R.F. Salinas-Garcia, and J.W. Ward, *Sleep patterns in a patient with a brain stem infarction involving the raphe nucleus*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1974. **36**(6): p. 657-60.
 231. Autret, A., F. Laffont, B. de Toffol, and H.P. Cathala, *A syndrome of REM and non-REM sleep reduction and lateral gaze paresis after medial tegmental pontine stroke. Computed tomographic scans and anatomical correlations in four patients*. Arch Neurol, 1988. **45**(11): p. 1236-42.
 232. Tamura, K., I. Karacan, R.L. Williams, and J.S. Meyer, *Disturbances of the sleep-waking cycle in patients with vascular brain stem lesions*. Clin Electroencephalogr, 1983. **14**(1): p. 35-46.
 233. Lavie, P., H. Pratt, B. Scharf, R. Peled, and J. Brown, *Localized pontine lesion: nearly total absence of REM sleep*. Neurology, 1984. **34**(1): p. 118-20.
 234. Lull, N., E. Noe, J.J. Lull, J. Garcia-Panach, G. Garcia-Marti, J. Chirivella, J. Ferri, R. Sopena, L. de La Cueva, and M. Robles, *Thalamic metabolism and neurological outcome after traumatic brain injury. A voxel-based morphometric FDG-PET study*. Neurologia, 2010. **25**(3): p. 174-180.
 235. Bodizs, R., T. Kis, A.S. Lazar, L. Havran, P. Rigo, Z. Clemens, and P. Halasz, *Prediction of general mental ability based on neural oscillation measures of sleep*. J Sleep Res, 2005. **14**(3): p. 285-92.
 236. Tamaki, M., T. Matsuoka, H. Nittono, and T. Hori, *Activation of fast sleep spindles at the premotor cortex and parietal areas contributes to motor learning: a study using sLORETA*. Clin Neurophysiol, 2009. **120**(5): p. 878-86.
 237. Guenole, F. and A. Nicolas, *[Dreaming is a hypnic state of consciousness: getting rid of the Goblots hypothesis and its modern avatars]*. Neurophysiol Clin, 2010. **40**(4): p. 193-9.
 238. Bruno, M.A., 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*. J Neurol, 2011. **258**(7): p. 1373-84.
 239. Delorme, A. and S. Makeig, *EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis*. J Neurosci Methods, 2004. **134**(1): p. 9-21.
 240. Delorme, A., M. Westerfield, and S. Makeig, *Medial prefrontal theta bursts precede rapid motor responses during visual selective attention*. J Neurosci, 2007. **27**(44): p. 11949-59.
 241. Huupponen, E., A. Varri, S.L. Himanen, J. Hasan, M. Lehtokangas, and Saarinen, *Optimization of sigma amplitude threshold in sleep spindle detection*. J Sleep Res, 2000. **9**(4): p. 327-34.
 242. Bassetti, C.L. and M.S. Aldrich, *Sleep electroencephalogram changes in acute hemispheric stroke*. Sleep Med, 2001. **2**(3): p. 185-194.
 243. Tucker, D.M., A.C. Waters, and M.D. Holmes, *Transition from cortical slow oscillations of sleep to spike-wave seizures*. Clin Neurophysiol, 2009. **120**(12): p. 2055-62.
 244. Victor, J.D., J.D. Drover, M.M. Conte, and N.D. Schiff, *Quantification of Behavior Sackler Colloquium: Mean-field modeling of thalamocortical dynamics and a model-driven approach to EEG analysis*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011.
 245. Diekelmann, S. and J. Born, *The memory function of sleep*. Nat Rev Neurosci, 2010. **11**(2): p. 114-26.

PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES



Contents lists available at ScienceDirect

Sleep Medicine Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/smr

CLINICAL REVIEW

Sleep in disorders of consciousness

V. Cologan^{a,1}, M. Schabus^{a,b,2}, D. Ledoux^{c,3}, G. Moonen^{d,4}, P. Maquet^{a,d,5}, S. Laureys^{a,d,*}^a Coma Science Group, Cyclotron Research Center, University of Liège, Belgium^b Division of Physiological Psychology, University of Salzburg, Austria^c Department of Intensive Care Medicine, Sart Tilman University Hospital, Liège, Belgium^d Department of Neurology, Sart Tilman University Hospital, Liège, Belgium

SUMMARY

Keywords:

Consciousness
Coma
Vegetative state
Minimally conscious state
Locked-in syndrome
Brain injury
Sleep
Arousal
Polysomnography

From a behavioral as well as neurobiological point of view, sleep and consciousness are intimately connected. A better understanding of sleep cycles and sleep architecture of patients suffering from disorders of consciousness (DOC) might therefore improve the clinical care for these patients as well as our understanding of the neural correlations of consciousness. Defining sleep in severely brain-injured patients is however problematic as both their electrophysiological and sleep patterns differ in many ways from healthy individuals. This paper discusses the concepts involved in the study of sleep of patients suffering from DOC and critically assesses the applicability of standard sleep criteria in these patients. The available literature on comatose and vegetative states as well as that on locked-in and related states following traumatic or non-traumatic severe brain injury will be reviewed. A wide spectrum of sleep disturbances ranging from almost normal patterns to severe loss and architecture disorganization are reported in cases of DOC and some patterns correlate with diagnosis and prognosis. At the present time the interactions of sleep and consciousness in brain-injured patients are a little studied subject but, the authors suggest, a potentially very interesting field of research.

© 2009 Published by Elsevier Ltd.

Introduction

An accurate and reliable assessment of arousal and awareness in disorders of consciousness (DOC) is of major importance for patients' clinical management. Arousal can be regarded as the level of consciousness while awareness, its content (Fig. 1). Progress in intensive care has led to an increase in the number of patients who survive severe acute brain damage. Although some of these patients recover from their coma within the first days or weeks after the injury, some permanently lose all brain function (i.e., brain-death) or motor function (i.e., locked-in syndrome, LiS), whereas others will progress towards a state of wakeful unawareness (i.e., vegetative state, VS). Patients who recover from the latter

condition typically progress through different stages before reaching partly recovering (i.e., minimally conscious state, MCS) or before fully recovering consciousness.¹

Clinical practice has shown how challenging it is to identify unambiguous signs of conscious perception both of the environment and of self in DOC sufferers. In consequence misdiagnoses of VS and LiS are common (~35% and ~50% respectively; for review see²). Bedside assessment of residual brain function in patients who are severely brain damaged is difficult because motor responses may be very limited or inconsistent. DOC have also been described according to electrophysiological criteria and, more recently, those of functional neuroanatomy.¹ Neurophysiological studies rely mainly on the evaluation of continuous bedside EEG³ or event-related potentials⁴ and can contribute to establishing diagnosis and prognosis. Functional neuroimaging brings a pathophysiological point of view and is an additional diagnostic factor. It can, for example, provide an objective measure of the regional distribution of cerebral activity at rest and under various conditions of stimulation.¹ However the use of such techniques in DOC is methodologically complex, needs careful analysis and interpretation, and does not permit establishing prognoses at the present time. Identifying markers of recovery in DOC is even more challenging. Prognosis mostly depends on age, etiology and the time lapse since brain injury along with the Glasgow Coma Scale subscores (GCS, the

* Correspondence to: Coma Science Group Cyclotron Research Center, Sart Tilman B-30, 4000 Liege, Belgium. Tel.: +32 4 366 23 04; fax: +32 4 366 29 46.

E-mail addresses: vcologan@student.ulg.ac.be (V. Cologan), manuel.schabus@sbg.ac.at (M. Schabus), dledoux@chu.ulg.ac.be (D. Ledoux), g.moonen@chu.ulg.ac.be (G. Moonen), pmaquet@ulg.ac.be (P. Maquet), steven.laureys@ulg.ac.be (S. Laureys).

¹ Tel.: +32 4 366 23 62; fax: +32 4 366 29 46.

² Tel.: +43 662 8044 5143; fax: +43 662 8044 5126.

³ Tel.: +32 4 366 74 95; fax: +32 4 366 88 98.

⁴ Tel.: +32 4 366 72 55; fax: +32 4 366 74 99.

⁵ Tel.: +32 4 366 23 67; fax: +32 4 366 29 46.

Abbreviations

DOC	disorders of consciousness
EEG	electroencephalography
fMRI	functional magnetic resonance imaging
GCS	Glasgow coma scale
ICU	intensive care unit
LiS	locked-in syndrome
MCS	minimally conscious state
NREM	non-rapid eye movement sleep
PLM	periodic leg movement
PPT	pedunculopontine tegmentum
PSG	polysomnography
REM	rapid eye movement sleep
SC	spindle coma
SWS	slow-wave sleep
VS	vegetative state

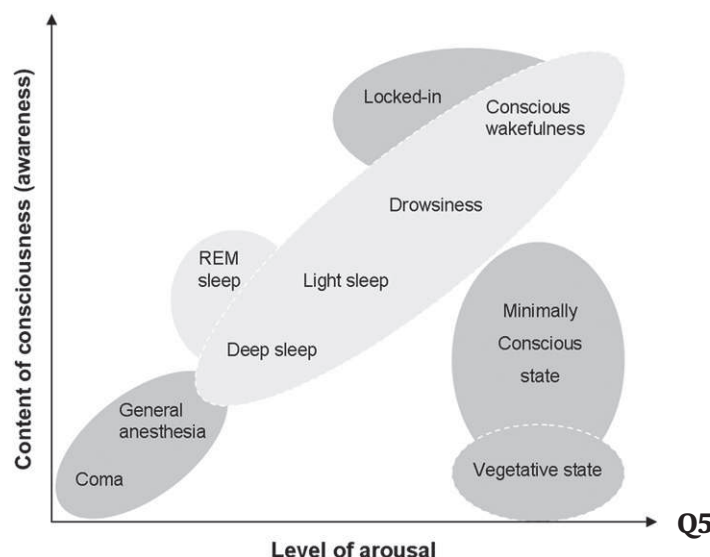


Fig. 1.

gold standard behavioral scale of responsivity in DOC), serum levels of neuron-specific enolase (for anoxic coma), somesthetic evoked potentials and EEG of the patient.

Sleep is a behavior usually characterized by the adoption of a typical posture and the absence of response to external stimuli due to transient but reversible periods of unconsciousness which, in healthy individuals, are accompanied by well-defined EEG changes.⁵ In DOC however, the operational electrophysiological definition of wakefulness and sleep is problematic because oscillations recorded by EEG no longer reflect the same cellular mechanisms as in normal physiological sleep. For example large amplitude slow waves do not necessarily indicating deep non-rapid eye movement (NREM) or “slow-wave” sleep (SWS) as they do in normal sleeping individuals. Sleep stage criteria are undefined in DOC and therefore to establish sleep staging, criteria need to be explicitly defined.

The present paper focuses on the importance of neurophysiology for the evaluation of the biological rhythms in DOC and their relationships with diagnosis and prognosis. In the first section we will discuss the importance of evaluating biological rhythms such as the circadian rhythm to support the existence of sleep-wake cycles in DOC. We will then address the difficulty in apply standard sleep scoring systems⁵ to these patients. Next we will review the available data on sleep according to the different states of consciousness, that is to say brain-death, coma, VS, the recovery of consciousness and LiS. No study on MCS, which was only introduced recently,⁴⁵ could be found in the available literature.

Studying sleep in DOC: conceptual & methodological issues

Conceptual issues

Although it is well-known that sleep abnormalities are extremely common in critically ill patients,^{6,7} their mechanisms remain poorly understood and their fine-grained characterizations are still unknown. Firstly we must highlight the differences found in DOC sufferers compared to that of healthy individuals. From a behavioral point of view, normal sleep is usually preceded by the search for a safe place and a progressive but reversible decrease in response to external stimuli and a decrease in motor activity. In DOC, assessing these behavioral criteria is challenging and rarely conclusive.

From a physiological point of view, normal sleep is associated with well described cycles, stages, arousals and micro-structures

(e.g., K-complexes, spindles). The general limitations of the Rechtschaffen & Kales criteria⁵ in clinical contexts have been summarized elsewhere.⁸ In DOC the existence of such polysomnographic elements is a matter of debate. As we will discuss, some authors suggest their persistence in some more “evolved state”, whereas others refute this.

Another characteristic aspect of sleep is its regulation by homeostatic and circadian factors. In DOC the available evidence for such regulators is scarce. In 10 patients in traumatic persistent VS it was shown that heart-rate and blood pressure did not show the normally observed nocturnal decrease during night hours.⁹ Perhaps this was because patients also slept during the day and might not have been sleeping at the recording times. Another study with 16 persistent VS patients (12 postvascular encephalopathy) showed significant circadian changes in body temperature and urinary excretion of hormones and sodium but observed no changes in blood pressure or pulse rate. The authors also reported significant circadian variations in blood pressure and pulse rate in five out of six patients who showed “a simple organized response to noxious external stimuli”. These finding suggests that the preservation of circadian rhythm may vary with the severity of brain damage or with patients’ “state of consciousness”.¹⁰ One study held at an intensive care unit¹¹ revealed the loss of circadian secretion of melatonin in sedated “unresponsive” patients with severe sepsis.

It appears that the very existence of sleep and its characterization in DOC is a most challenging issue as these patients do not show the normal behavioral, physiological and regulatory signs of sleep. Circadian and homeostatic factors are potent modulators of sleep and it is therefore surprising that previous studies have not aimed to thoroughly investigate their existence and possible diagnostic and prognostic value before focusing on any macro- or micro-structural sleep changes. To this end the assessing of modifications in hormonal plasma levels (e.g., melatonin, cortisol), temperature, along with those of blood pressure, heart-rate and actimetry monitoring, should be performed first to accurately outline circadian variations in DOC. Support for the presence of homeostatic sleep regulation in DOC could be provided by wake extension protocols and the comparing of brain EEG before and after a period during which patients would be prevented from closing their eyes using external stimulation.

Earlier studies on coma suggested that the presence of EEG patterns resembling sleep may be reliable markers for a favorable

outcome.^{12,13} It was reported that sleep patterns continue to become more complex during rehabilitation therapy, paralleling patients' cognitive recovery.¹⁴ Some authors have used standard Rechtschaffen & Kales sleep criteria to analyze the polysomnographic (PSG) data in DOC.^{13,15} However, as many forms of brain damage may result in a relatively similar clinical state of unconsciousness and as modification of brain activity in DOC may substantially differ from physiological sleep patterns described by Rechtschaffen & Kales, those criteria are probably not applicable for sleep staging in severely brain damaged patients. We suggest that these scoring criteria need to be adapted for the study of sleep-wake patterns in pathological DOC. To this end the visual adaptive scoring system (which describes vigilance levels⁸), or the analysis of micro-arousals¹⁶ may be useful alternatives.

In conclusion, the study of sleep is of particular interest in DOC with various different etiologies as it can provide relationships between some graphoelements and functional neuroanatomy. Whereas waking patterns, in non-comatose patients, only indicate the persistence of the reticular activating system. As an example, spindles may reflect the preserved functional integrity of the thalamus; SWS and REM sleep may reflect residual functioning of brainstem nuclei; and the circadian organization of sleep patterns are informative of residual hypothalamic functioning. Nevertheless the analysis of waking EEG, cleaned for muscular artifacts (which are often exacerbated in DOC) and eye-blinks may also yield useful diagnostic and prognostic information.

Methodological issues

In intensive care units the environmental factors are often not conducive to sleep. For example, mechanical ventilation can cause considerable sleep disruption. Research on sleep in DOC sufferers needs to control factors such as ventilator modes. Further factors contributing to sleep abnormalities in intensive care units include acute systemic illness, pain and discomfort or increased alertness induced by continuous exposure to light, noise and nursing activities. Importantly, sleep deprivation is known to have a negative impact on behavior but also on immune and endocrine functions.¹⁷ It may also induce sympathetic activation and elevation of blood pressure, which in turn can be a factor in patient morbidity.⁷ On the other hand circadian conditions in rehabilitation centers or at home are generally more favorable and sleep disturbance may be minimized. It is therefore suggested that optimizing sleep efficiency in order to promote optimal neuro-behavioral functioning is an important issue that clinicians may want to address.

PSG is the only tool allowing reliable evaluation of sleep in DOC but recording good quality signals is very challenging due to artifacts caused by perspiration, thermal dysregulation, skin and skull lesions, electrical artifacts from life-supporting devices and other signs related to vegetative or autonomous function "storms" in this patient population. When looking at the basic EEG structure, the first examination made is to test for reactivity (i.e., a change in EEG caused by external sensory stimulation). Painful or auditory stimuli are usually used for this purpose and the presence of EEG reactivity often indicates a less severe level of coma.³

Another evaluation, although rarely used in the field of coma, concerns arousal organization which is linked to sleep's micro-organization. Arousal can be defined as simultaneous changes in the EEG along with autonomic system and somatic motor activity.¹⁶ Compared to healthy individuals, patients with DOC do not exhibit the normal arousal alternations also known as "standard cyclical alternating patterns".¹⁸ In these patients, changes in brain activation may be very slow, lasting a number of seconds or even minutes, and are not always rhythmic. These arousal alternations

are often more extreme than normal and may even be life-threatening, especially those occurring in the vegetative system (e.g., involving cerebrospinal fluid pressure increases¹⁹). The contrast between the extreme changes in sleep microstructure seen in the damaged brain and the different ones in the normal brain suggests a process in which arousal control mechanisms have been altered in DOC.

The well-known advantages of EEG recording include its high temporal resolution and its non-invasive nature, along with its portability and low cost. EEG is also useful in excluding non-convulsive status epilepticus and in providing a rough but objective guide as to the degree of cortical and subcortical dysfunction in DOC.²⁰ Its main limitation is the lack of specificity (e.g., diffuse slowing of background rhythms is seen in various encephalopathies regardless of etiology³). Another limitation of EEG is its low spatial resolution. With the possible exception of high-density EEG, source reconstruction is possible but it never equals the spatial resolution of functional magnetic resonance imaging (fMRI) and remains more difficult for use on deep brain structures. The EEG can also be contaminated by uncontrolled eye movements and muscle activation which regularly occurs in DOC. Sophisticated correction methods, using for example Independent Component Analysis, may be necessary in order to obtain clean EEG data exploitable for scientific and clinical interpretation.

Brain-death

Until recently, studying sleep in brain-dead patients seemed pointless as the EEG is invariably isoelectrical in this condition.¹ However a case-report recently described sleep-like periodic leg movements (PLM) in brain-death.²¹ Following a massive intracranial hemorrhage, a 50-year-old man remained comatose for 24 h and then was examined for 12 h before being diagnosed brain dead. Over this period leg movements, very similar to natural PLM during sleep in terms of both behavioral characteristics and periodicity, were observed for 30 h. Several earlier reports have described PLM during sleep although patients were suffering from severe brainstem²² and spinal cord lesions.²³ This case-report suggests that, although the anatomical substrate involved in the generation of PLM remains unclear, PLM in sleep and in brain-death may share a common mechanism. The authors speculate that the brainstem loses its control over the descending spinal pathway during classical PLM in sleep as it does in brain-death.

Coma

In coma the EEG often shows a generalized slowing in the delta or theta range. Other EEG patterns that can be encountered include alpha-coma, burst-suppression and epileptiform activity.³ No differentiation between normal sleep and pathological slow waves has been illustrated in the literature. However continuous delta activity in coma should not be mistaken for normal SWS. Coma can be considered as a dysregulation of the brain's arousal system caused by diffuse brain damage or by focal brainstem lesions. The arousal system can be considered at three levels: (1) an upper level encompassing cerebral cortex and white matter; (2) a middle level encompassing thalamus and upper brainstem; and (3) a lower level encompassing lower midbrain and pons. Although the upper level does not seem to be necessary to sustain arousal and is instead linked with awareness, brain damage at any or all these levels may result in coma or various arousal and EEG alterations.^{3,19}

The rare literature concerning sleep in coma mainly deals with spindle coma (SC). SC is an EEG pattern in which physiologic sleep elements, resembling sleep spindles in the 9–14 Hz range, vertex sharp waves and K-complexes, are superimposed on a background

of delta (<4 Hz) and theta (4–8 Hz) activity. The occurrence of such physiological patterns resembling NREM sleep were first studied by Chatrian et al.¹³ who described NREM elements such as slow waves and spindles in traumatic DOC. Further work showed that non-traumatic causes, mainly metabolic, infectious and hypoxic encephalopathy²⁴ or syncope²⁵ may also result in SC. However, in a study of 370 comatose patients of different etiology, less than 6% showed a SC pattern.²⁶ In reviewing the literature, Kaplan and colleagues²⁷ postulated that SC could be a more benign form of coma (with 25% mortality rate) and that the combination with EEG reactivity to noxious stimuli heralds a favorable outcome, independent of the etiology.

Some earlier studies have also indicated that sleep spindles may carry prognostic information. It was subsequently shown that the presence of spindle activity after hypoxic or anoxic injury does not always indicate a good outcome. However the absence of spindles or EEG background reactivity does predict a poor outcome.²⁸ A more recent study supports these findings in comatose children and concludes that the reappearance of sleep patterns and sleep spindles is sign of good prognosis. In traumatic coma, these sleep elements are more frequently observed than in anoxic cases.²⁹

Spindle activity may depend on the time since coma onset. Such activity occurred in 91% of cases if recorded within 1–2 days after injury and in 30% of more prolonged cases (3–12 days).³⁰ A clear distinction between a coma characterized by a continuous spindle pattern and a coma with occasional sleep cycles and spindles has not yet been reported. It is to be noted that the former condition represents SC *stricto sensu* and is rare (5%²⁷). The topography and temporal dynamics of spindle activity, as well as the presence of different spindle types in coma, have not yet been thoroughly investigated. It is assumed that spindle coma represents a combination of physiological sleep and coma, the latter accounting for the failure of arousal. In humans, the pathophysiological mechanism of SC is presumed to be the preservation of pontine raphe nuclei and thalamocortical circuits subserving sleep spindle activity, together with the impairment of ascending reticular activating pathways at the midbrain level that maintain wakefulness.^{31–33} Future research should agree on a common definition of PSG evaluation over the course of a coma.

Over and above the SC topic, a few authors used PSG in order to determine the severity of brain damage in coma. A study in 138 unselected patients recorded within seven days of head injury showed prognostic differences based on the assessment of arousal

related phasic activity involving EEG, motor and autonomic changes (Table 1, left column).³⁴ PSG data were superior predictors of outcome when compared to the Glasgow coma scale (GCS) scores at the time of recording. Similarly, the predictability of different levels of sleep-wake organization in traumatic coma (Table 1, right column) was compared to other indexes such as neuroradiological findings, age or GCS scores.³⁵ The presence of sleep-like patterns rather than GCS scores was shown to be indicative of a better outcome. NREM sleep elements such as K-complexes and sleep spindles as well as rapid eye movement (REM) sleep elements alternating with NREM sleep elements were also indicators of a better outcome. In contrast, a poor outcome was indicated for patients who had only monophasic EEG or a cyclic alternating pattern with absence of sleep elements.

In conclusion, the more the comatose patient's brain activity resembles normal healthy sleep, the better the prognosis. It appears that there may exist indicators of good outcome such as spindles, phasic arousal activity and the conservation of sleep stages. This would justify the use of PSG in the clinical routine. Disruptions of sleep patterns and NREM phasic events (e.g., spindles) are often found in the early stage of coma. Given that human spindle generators are located in the thalamus, it is tempting to hypothesize that the absence of spindles in coma results from the interruption of either the ascending reticular thalamocortical pathway or of thalamocortical loops. The absence of sleep-wake cycles seems associated with brainstem or hypothalamus dysfunction and preliminary evidence suggests this may be associated with a poor outcome.

The difficulty in interpreting the literature data on SC resides in the variable methodology of electrophysiological recordings and the difficulty of comparing clinical entities, etiologies and outcomes. Prolonged PSG has hardly been employed in DOC and the use of EEG has been variable in terms of the time since the injury occurred, time and duration of recording and the lack of standardized stimulation conditions. The study of sleep organization in coma remains uncommon despite its possible prognostic interest and prolonged PSG is not performed as part of the clinical routine assessments in intensive care units. Most published studies involve a small number of patients with varying and sometimes suboptimal methodology. Nor do they take into account possible confounding factors at the intensive care units. Given that comatose patients, by definition, cannot be clinically aroused (based on the absence of eye-opening), most studies do not consider possible cyclic changes in brain activation.

Vegetative state

Only a few research groups have written about sleep in VS (Table 2). Compared to the healthy control group, only minor sleep alterations were found in 9 traumatic patients with good outcome and no sleep patterns were found in one permanent VS patient.³⁶ In another study it was brought to light that patients “in the last remission stages” went through all sleep stages with an increase of total sleep time and the amount of all sleep stages in comparison to patients “in the first remission stages” of VS.³⁷ As discussed above, spindle activity may be related to both injury severity and recovery. Evidence of spindles, although always reduced in density and duration, was found in 11 out of 20 traumatic and 3 out of 10 hypoxic VS patients.³⁸ In addition, the authors showed an increase of spindle density from 5 to 12 per min paralleling the clinical recovery of traumatic patients. As for coma, these results suggest spindles as potential markers of good outcome in VS but more studies are warranted.

Other authors focused on REM sleep in VS patients. An earlier study has shown the occurrence of nystagmus in wakeful and REM

Table 1
The arousal (Evans et al., 1995, left column) and sleep (Valente et al., 2002, right column) scales in coma.

Arousal scale	Sleep scale
1) No spontaneous arousal activity	1) Monophasic: continuous low voltage theta-delta activity
2) Abnormal spontaneous arousal activity without EEG changes	2) Cyclic alternating pattern: absence of sleep elements in the presence of recurrent abnormal activity
3) Phasic activity related to abnormal spontaneous arousal including EEG changes	3) Rudimentary sleep: presence of rudimentary NREM sleep elements (spindles, K-complexes)
4) Sleep-like traces with K-complexes responsive to stimulation	4) NREM sleep: presence of well-structured elements of NREM sleep
5) Wakeful traces with normal alpha in at least one hemisphere	5) REM: presence of REM sleep elements (REMs, muscular twitches, saw-tooth waves) alternating with NREM sleep

The arousal patterns 3–4 indicate good outcome whereas pattern 1 indicates bad outcome.

The sleep patterns 3–5 indicate good outcome whereas patterns 1–2 indicates bad outcome.

Table 2
Studies on sleep in the vegetative state.

Reference	n	Etiology	Interval	Sleep observations	EEG/PSG
Gordon & Oksenberg 1993	6	Trauma	3–96 m	Stage I & REM nystagmus	PSG (24 h)
D'Aleo 1994a	20	Trauma	NM	Spindles in 53.3%	Nocturnal PSG
	10	Hypoxia	NM	Spindles in 30%	
D'Aleo 1994b	20	Trauma	NM	Stage I, II, III, IV, REM and spindling increase with recovery	Nocturnal PSG
Giubilei 1995	10	Trauma	<6 m	Normal sleep architecture and sleep fragmentation in 9 patients. No sleep rhythm in 1	Nocturnal PSG
Oksenberg 2000	9	Trauma	1–8 m	Normal sleep-related erections	24 h PSG
Oksenberg 2001	11	Trauma	2–5 m	REM pattern modification, REM phasic activities reduction	24 h PSG
Isono 2002	12	NM	NM	No sleep-wake cycle in 33%	24 h EEG

NM = not mentioned.

stages of 6 vegetative patients.³⁹ The same authors also showed both a degradation of REM sleep and specific phasic events such as the number of rapid eye movements in 11 traumatic VS patients.¹⁵ These findings might reflect possible damage or dysregulation in the pedunculo pontine tegmental cholinergic structures in VS. Nevertheless, other phasic events such as sleep-related erections⁴⁰ seem to be preserved. At present, no correlation between REM parameters and recovery from VS could be shown.

Although brainstem mechanisms responsible for sleep-wake cycles and for the appearance of REM sleep seem largely preserved in VS, the marked reduction in phasic REM activities in patients suggests that other brainstem mechanisms might be affected. As neural generators of phasic and tonic REM sleep components are localized in the pontine tegmentum,⁴¹ the decrease in the densities of the REMs and muscles twitches during REM sleep may reflect possible damage to the cholinergic mechanisms of the pedunculo pontine tegmentum. In animal studies, these have been demonstrated to be critical for REMs and ponto-geniculo-occipital waves, but not for EEG desynchronization and muscular atonia.⁴² Nevertheless, lesions in the pedunculo pontine tegmentum do not affect the duration of REM sleep episodes suggesting that non-cholinergic cells also play a critical role in the maintenance of REM sleep. Indeed, serotonergic cells in the dorsal raphe and noradrenergic cells in the locus coeruleus appear to be implicated in the suppression of phasic events.^{41,42} Interestingly, an MRI study of early post-traumatic VS patients showed that lesions in the dorsolateral brainstem and corpus callosum are predictive of non-recovery.⁴³

Overall, in the reviewed literature, the provided details on studied patients remain insufficient and standardized methods were rarely used to assess behaviorally the level of consciousness. One study reported the absence of sleep-wake cycles in 4 out of 12 VS patients.⁴⁴ This may pose a problem with regard to our clinical criteria of VS, as the presence of behaviorally assessed sleep-wake cycle is currently needed for its diagnosis. In summary, large cohort studies of well-documented VS patients are of great necessity to (1) provide a better understanding of the presence (or absence) of sleep-wake cycles in vegetative (and minimally conscious) states, and (2) to reveal more detailed relationships between the various brain injuries, sleep parameters and their clinical outcome.

Recovery from coma

As the minimally conscious state criteria were only defined in 2002,⁴⁵ no article concerning sleep in MCS patients could be identified. We have thus reviewed literature on patients who recovered consciousness after injury and who were studied in neurorehabilitation centers or in their homes.

George and colleagues were amongst the first to use longitudinal EEG recordings in severely brain damaged patients. They showed disturbances in wakefulness during sleep and REM sleep

during recovery from coma.^{46,47} Symptoms of insomnia were reported by 70% and 37% of the patients ($n = 60$) at 1.5 and 3 months after coma recovery, respectively.⁴⁸ Other authors reported insomnia complaints shortly after recovery (at 3.5 months) and predominant hypersomnia complaints 29 months after recovery from traumatic coma.⁴⁹ Surprisingly, a longitudinal study of 130 patients of all etiologies found that the more severe the brain injury the less likely patients exhibited such sleep disturbances.⁵⁰ Otherwise, early studies in DOC indicated a high correlation between cognition and REM sleep improvement in 7 traumatic patients 9 months after regaining consciousness.¹⁴

Other studies brought to evidence abnormal “multiple sleep latency test” values, sleep disruption, sleep-disordered breathing and daytime sleepiness in 184 somnolent patients who recovered from traumatic coma.⁵¹ In addition, “multiple sleep latency test” alterations were positively correlated with injury severity. In line with these findings, other authors reported hypersomnia in 47% of brain damaged patients ($n = 71$) and also noted a relatively high prevalence of sleep apnea-hypopnea syndrome and periodic limb movement disorder.⁵² It was also shown that insomnia is linked with both the presence of milder traumatic brain injuries as well as depression.⁵³ These authors suggested that the determinants of insomnia may differ from the acute to post-acute phase, with neurological factors playing a primary role early in the recovery process and psychosocial factors occurring at later stages. They next showed that 42% of the post-comatose population were found to suffer from insomnia.⁵⁴ Surprisingly, poor sleep quality and insomnia were much greater for the rehabilitation comparison group (e.g., spinal cord injury and musculoskeletal diseases). This may suggest that the comparison group might have undergone more severe psychosocial stressors (like anxiety and depression) leading to increased sleep disturbances but the underlying reasons remains unclear.

A series of studies by Ouellet and Morin focused on insomnia after traumatic brain injury.⁵⁵ Comparing subjective (i.e., sleep diary) and objective (i.e., nocturnal PSG) sleep measures, these authors showed that brain-injured patients have a tendency to overestimate their sleep disturbance, as normal insomniacs often do. They also described an abnormally high proportion of stage 1 sleep, long lasting awakenings, as well as a shorter REM sleep latency.⁵⁶ They next analyzed 452 recovered traumatic coma survivors and showed that 80% reported insomnia symptoms or syndrome, the majority of the latter being untreated, and that the associated risk factors were milder traumatic brain injury, depression and pain.⁵⁷ They also published a single-case study about cognitive behavioral therapy for insomnia.⁵⁸ The effects of this treatment revealed a normalization of total sleep time and wake after sleep onset, of sleep onset latency, as well as sleep efficiency. The majority of gains were well maintained at 1- and 3-month follow-up assessments, suggesting that sleep disturbances in recovered traumatic coma can be treated with standard non-pharmacological interventions.

Table 3
Studies on sleep in recovery from coma.

Reference	n	Etiology	Interval	Sleep disturbances	Correlation with	Sleep scales	Other	EEG/PSG
Kashavan 1981	60	All	1.5 and 3 months	Hypsomnias: 70% at 1.5 m. and 37% at 3 m.	Time since injury	None	Symptom report	None
Geroge 1981	16	Trauma	NM	Intra-sleep wake	Injury severity	None	None	Nocturnal EEG
Geroge 1986		Trauma	NM	Intra-sleep wake & REM patterns	Injury severity, age	None	None	Nocturnal EEG
Cohen 1992	22	Trauma	3.5 months	Insomnia	Injury severity, time since injury	None	Sleep questionnaire 38 items	None
	77		29.5 months	Hypersomnia		None		
Segalowitz 1995	3666	Trauma	Variable	Sleep difficulties	NM	None	6 items from a general health questionnaire	None
Perlis 1997	39	Trauma	2 years	Insomnia	None	None	Questionnaire 34 items	None
Clinchot 1998	130	All	12 months	Insomnia, hypersomnia	Injury severity, sex	None	Phone Interview	None
Frieboes 1999	13	Trauma	15.5 months	Stage II & REM patterns	None	None	None	Nocturnal PSG
Guilleminault 2000	184	Trauma	15.5 months	ESS and MSLT patterns	Injury severity	Epworth sleepiness (ESS), Stanford	Sleep Disorders Questionnaire, Wilkinson Addition Test, Tapping Test, Psychovigilance Test	Nocturnal PSG, asleep & sleep deprived EEG, MSLT
Fichtenberg 2000	91	Trauma	NM	Insomnia	Injury severity, depression	None	Self-reported pain disturbance	None
Masel 2001	71	All	38 months	Sleep & MSLT patterns, sleep apnea	None	ESS, Pittsburg Sleep Quality (PSQ)	Apnea Index, Periodic Leg Mvt Index	Nocturnal PSG, MSLT
Fichtenberg 2002	50	Trauma	4 months	Insomnia	None	PSQ	Sleep diary	None
Borgaro 2005	47	Trauma	NM	Fatigue	None	Home-maid fatigue scale	Home-maid screen for higher cerebral function	None
Ouellet 2006 (Sleep Med)	14	Trauma	21 months	Insomnia, sleep fragmentation, stage I increase, REM latency decrease	None	Multidimensional Fatigue Inventory	Sleep diary	Nocturnal PSG
Ouellet 2006 (J Head Trauma)	452	Trauma	NM	Insomnia	Injury severity, depression, pain	None	Sleep questionnaire 38 times	None

NM = not mentioned.

MSLT = multiple sleep latency test.

In conclusion, patients who recover consciousness after coma may undergo various sleep disturbances (see Table 3) including insomnia, hypersomnia, sleep pattern and latency modifications – the latter often being associated with fatigue problems. One study suggests that REM density may be regarded as an index of cognitive recovery.¹⁴ Slow-wave sleep seems relatively preserved compared to the other vigilance states but thalamocortical dysfunction causing sleep disturbances may persist after recovery from coma. These disturbances are often reported as being independent from etiology but almost all reviewed studies included traumatic injuries. Additional data is needed to investigate sleep disturbances in non-traumatic patients, the problem being that they regain consciousness more rarely. The described sleep disturbances are found to be strongly correlated with injury severity, and less with age, sex, mood and interval between injury and investigation. Injury severity, however, is often a subjective descriptive variable and fails to take into account injury localization and extension, coma duration and other neurological confounding factors. Until now most of the authors do not specify the duration of coma and the interval between injury and investigation. In general, the reviewed literature employs different PSG setups, preventing valid comparisons between studies. Longitudinal studies using PSG of minimum 24 h duration as well as standardized behavioral scales in clearly documented patient populations would permit a better understanding of sleep disturbances following long-term recovery after acute brain injury.

Etiological factors of sleep disorders in the context of brain injury are manifold and include factors that predispose some patients to develop those disorders (presence of a psychiatric disorder, increased physiological vulnerability), factors that trigger disorders onset (psychological reactions to brain injury related stressors, side effects of treatments, pain), and factors that are instrumental in the maintenance of disorders over time (maladaptive sleep behaviors, dysfunctional attitudes and beliefs about sleep). Fatigue, mood disturbances, and exacerbated cognitive deficits are among the possible consequences of sleep alterations in recovered DOC patients, although much more research is needed to document the effects of these disturbances on patients' cognitive functioning. Despite the high prevalence of sleep problems and their likely negative consequences, there are very few studies concerning their treatment. Although the prescription of hypnotic medications may be an effective method to treat sleep disorders, long-term use is often problematic. Considering that sleep alterations are very prevalent in DOC even several years after the injury, it may be important to offer alternative or combined pharmacological and psychological treatment options.⁵⁸ Available data collected in otherwise healthy individuals suggest that cognitive behavioral therapy would represent a promising therapeutic option and could successfully be integrated in DOC patients' routine care. The same holds for alternative treatments based on neurofeedback.⁵⁹ Early evaluation and treatment of sleep disturbances in patients who have recovered from coma should be considered as an integral part of their rehabilitation process.

Table 4

Studies on sleep in locked-in syndrome.

Reference	n	Etiology	Interval	Lesion localization	Sleep disturbances	EEG/PSG
Guilleminault 1973	1	NM	NM	NM	Hyposomnia	NM
Freemon 1974	1	Vascular	35 d	Pons/tegmental/raphé	Hyposomnia, no stage IV	Nocturnal PSG
Markand 1976	5	Vascular	4 d–8 m	Bilateral pons/tegmental	Hyposomnia, no REM	EEG, PSG (min. 6 h)
Cumming 1977	2	Vascular	6 m	Pons	Negligible	Nocturnal EEG, 12 h EEG
	1			Pons/tegmental	No SWS, no REM	
Baldy-Moulinier 1977	1	Trauma	54 d	Pons	Negligible	EEG, 24 h PSG
	1			Pons	High hyposomnia	
Tamura 1983	1	Vascular	1 d–6 m	Pons/tegmental	Low hyposomnia	PSG (min. 10 h)
	6			Lower brainstem	Disorganized non-REM, no REM	
Lavie 1984	1	Trauma	NM	Pons	No SWS	Nocturnal PSG
Autret 1988	4	Vascular	30 d–6 m	Pons/tegmental	Almost no REM	34 h PSG
Oksenberg 1991	1	Vascular	5 w	Pons/tegmental	Hyposomnia	34 h PSG
					Negligible	34 h PSG

NM = not mentioned.

Locked-in syndrome

The literature on sleep in locked-in syndrome (LiS) patients is scarce and relatively old (see Table 4). Guilleminault and colleagues were amongst the first to work on sleep in LiS.⁶⁰ They described a case with unspecified brainstem lesion having hyposomnia without REM sleep abnormalities. According to subsequent studies, it appears that the more extended the pontine lesion, the more pronounced the sleep disturbances, especially for REM sleep. The lesion severity increases in case of bilateral or dorsal extension, and of tegmentum involvement, especially if the raphe nucleus also is lesioned. The observed spectrum of altered sleep in LiS can vary from almost normal sleep patterns^{61,62} to severe sleep quantity decrease,^{63–65} disorganized NREM sleep^{61,62,66} and stage 4⁶³ or REM absence.^{61,62,66,67} In rare cases, LiS patients presented only minor sleep abnormalities even when having severe pontine lesions and persistent neurological deficits.⁶⁸ Note that all except 2 cases of the reviewed literature are of vascular (ischemic or hemorrhagic) origin and that the “unresponsiveness” state preceding the LiS diagnosis is not always clearly documented.

Further studies providing detailed clinical and PSG data are necessary in order to better understand the relationship between brainstem lesions and sleep disturbances in LiS. Finally, as we mentioned for recovered patients, careful attention must be given to the larger psychosocial context in which sleep disorders may emerge, particularly to the role of emotional disturbances which are certainly very important in LiS patients.

Conclusion

In summary, DOC are often linked with alterations of sleep. In the comatose state, the patient by definition shows no eye-opening and no sleep-wake cycle. However, a variety of arousal responses have been shown and, in certain cases, NREM and REM graphoelements may emerge. In the VS, patients by definition show transient periods of eye-opening and sleep-wake cycles. However, very few studies provided empirical evidence for their residual sleep architecture. Most of the existing literature deals with spindling activity and REM changes related to recovery from coma. It should be emphasized that some of the patients being reported as VS may in fact be MCS (as the latter clinical entity was only defined in 2002) meaning that the reviewed studies might have mixed both entities. In the LiS, sleep alterations are very variable and depend mainly on brainstem lesion severity. Finally, in patients recovering from coma, hypersomnia and insomnia are common phenomena. It does not appear that there are distinct defined polysomnographic patterns which clearly define each of the reviewed DOC. Additionally, there is no data indicating that sleep in DOC is still under normal circadian and homeostatic

control (except for patients showing recovery of consciousness). Future studies should therefore aim to use prolonged PSG recordings together with circadian measures in well-documented patients. These tools might help to further differentiate the different DOC states, and especially the hardly distinguishable VS and MCS patients. Some studies have reported of a clear relationship between general mental ability and frontal spindle activity,⁶⁹ suggesting that spindles may be different between VS and MCS. Other studies have also shown decreases in spindle density in some psychiatric conditions such as schizophrenia.⁷⁰

Sleep data in DOC also appear useful for prognostic use. SC is associated with a better outcome than other coma patterns but is rarely encountered (5% of cases²⁷). In comatose and vegetative states, brain activity resembling standard sleep elements like spindles seem predictive of better outcome but more longitudinal sleep studies are needed in order to evaluate whether sleep (dis)organization is a reliable outcome marker in individual patients. In the LiS, no study investigated the possible prognostic value of sleep assessments.

From a methodological point of view, studying sleep in DOC is particularly challenging. Adapted and validated standardized behavioral scales (for review see²) are rarely used in sleep research in DOC. Prolonged PSG in clinical or rehabilitation environments is difficult because artifacts may arise from medical and nursing activities and from clinical instability of DOC patients encompassing “vegetative storms” (particularly during the acute and sub-acute stages of injury). All these factors make the recording of reliable EEG a real challenge in these non-collaborative severely brain damaged patients. In addition, the different studies use different PSG protocols making data comparisons difficult. Another problem is that PSG signals in DOC are often so much altered that standard sleep criteria can hardly be used for sleep stages scoring. Nevertheless, the systematic and objective evaluation of sleep might offer a promising way to better understand residual brain activity and refine diagnosis and prognosis in DOC.

Practice points

In disorders of consciousness,

- 1) the existence of a sleep-wake cycle as a circadian and homeostatic phenomenon has not been thoroughly investigated;
- 2) the standard sleep scoring rules are of unknown applicability;
- 3) the available data on sleep are heterogeneous and their diagnostic and prognostic value remain unproven.

Research agenda

In the future, research in DOC should aim to:

- 1) use prolonged heart-rate, blood pressure, body temperature and hormonal monitoring to assess the existence of circadian control and use wake extension protocols to assess its possible homeostatic regulation;
- 2) define new objective markers for vigilance and sleep in prolonged polysomnographic recordings;
- 3) more consistently correlate sleep data with different clinical entities encountered following coma and especially their long-term prognosis.

Acknowledgements

SL and PM are respectively Senior Research Associate and Research Director at the Fonds de la Recherche Scientifique (FRS). MS was supported by the Austrian Science Fund Erwin-Schrödinger Fellowship J2470-B02. This research was funded by FRS, “Fonds pour la formation à la Recherche dans l’Industrie et dans l’Agriculture” (FRIA), European Commission (DISCOS and Mindbridge), McDonnell Foundation, Mind Science Foundation, Reine Elisabeth Medical Foundation, and University of Liège.

References*

1. Laureys S, Owen AM, Schiff ND. Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *Lancet Neurol* 2004;**3**(9):537–46.
2. Majerus S, et al. Behavioral evaluation of consciousness in severe brain damage. *Prog Brain Res* 2005;**150**:397–413.
3. Brenner RP. The interpretation of the EEG in stupor and coma. *Neurologist* 2005;**11**(5):271–84.
4. Daltrozzo J, et al. Predicting coma and other low responsive patients outcome using event-related brain potentials: a meta-analysis. *Clin Neurophysiol* 2007;**118**(3):606–14.
- 5*. Rechtschaffen A, Kales A. *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects*. Bethesda, Md.: U.S. Dept. of Health, Education, and Welfare; 1968. p. 12.
6. Parthasarathy S, Tobin MJ. Sleep in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2004;**30**(2):197–206.
7. Cabello B, Parthasarathy S, Mancebo J. Mechanical ventilation: let us minimize sleep disturbances. *Curr Opin Crit Care* 2007;**13**(1):20–6.
8. Himanen SL, Hasan J. Limitations of Rechtschaffen and Kales. *Sleep Med Rev* 2000;**4**(2):149–67.
9. Pattoneri P, et al. Circadian blood pressure and heart rate changes in patients in a persistent vegetative state after traumatic brain injury. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2005;**7**(12):734–9.
10. Fukudome Y, et al. Circadian blood pressure in patients in a persistent vegetative state. *Am J Physiol* 1996;**270**(5 Pt 2):R1109–14.
11. Mundigler G, et al. Impaired circadian rhythm of melatonin secretion in sedated critically ill patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2002;**30**(3):536–40.
12. Bergamasco B, et al. The sleep cycle in coma: prognostic value. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1968;**25**(1):87.
13. Chatrian GE, White Jr LE, Daly D. Electroencephalographic patterns resembling those of sleep in certain comatose states after injuries to the head. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1963;**15**:272–80.
14. Ron S, et al. Time-related changes in the distribution of sleep stages in brain injured patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1980;**48**(4):432–41.
15. Oksenberg A, et al. Phasic activities of rapid eye movement sleep in vegetative state patients. *Sleep* 2001;**24**(6):703–6.
16. Halasz P, et al. The nature of arousal in sleep. *J Sleep Res* 2004;**13**(1):1–23.
17. Dinges DF, et al. Sleep deprivation and human immune function. *Adv Neuroimmunol* 1995;**5**(2):97–110.
18. Freedman NS, et al. Abnormal sleep/wake cycles and the effect of environmental noise on sleep disruption in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**163**(2):451–7.
19. Evans BM. What does brain damage tell us about the mechanisms of sleep? *J R Soc Med* 2002;**95**(12):591–7.
20. Kaplan PW. The EEG in metabolic encephalopathy and coma. *J Clin Neurophysiol* 2004;**21**(5):307–18.

21. Jung KY, et al. Repetitive leg movements mimicking periodic leg movement during sleep in a brain-dead patient. *Eur J Neurol* 2006;**13**(7):e3–4.
22. Kim JS, et al. Periodic limb movement during sleep developed after pontine lesion. *Mov Disord* 2003;**18**(11):1403–5.
23. Yokota T, et al. Sleep-related periodic leg movements (nocturnal myoclonus) due to spinal cord lesion. *J Neurol Sci* 1991;**104**(1):13–8.
24. Nogueira de Melo A, Krauss GL, Niedermeyer E. Spindle coma: observations and thoughts. *Clin Electroencephalogr* 1990;**21**(3):151–61.
25. Lopez MR, Freeman R, Schomer D. Spindle coma secondary to vasovagal syncope. *Epilepsy Behav* 2002;**3**(3):289–91.
- 26*. Hansotia P, et al. Spindle coma: incidence, clinicopathologic correlates, and prognostic value. *Neurology* 1981;**31**(1):83–7.
27. Kaplan PW, et al. Clinical correlates and prognosis in early spindle coma. *Clin Neurophysiol* 2000;**111**(4):584–90.
28. Hulihan Jr JF, Syna DR. Electroencephalographic sleep patterns in post-anoxic stupor and coma. *Neurology* 1994;**44**(4):758–60.
- 29*. Cheliout-Heraut F, et al. Prognostic value of evoked potentials and sleep recordings in the prolonged comatose state of children. Preliminary data. *Neurophysiol Clin* 2001;**31**(5):283–92.
- 30*. Ruml E, et al. Incidence and prognostic value of spindles in post-traumatic coma. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1983;**56**(5):420–9.
31. Britt Jr CW. Nontraumatic “spindle coma”: clinical, EEG, and prognostic features. *Neurology* 1981;**31**(4):393–7.
32. Britt Jr CW, Raso E, Gerson LP. Spindle coma, secondary to primary traumatic midbrain hemorrhage. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1980;**49**(3–4):406–8.
33. Seet RC, Lim EC, Wilder-Smith EP. Spindle coma from acute midbrain infarction. *Neurology* 2005;**64**(12):2159–60.
34. Evans BM, Bartlett JR. Prediction of outcome in severe head injury based on recognition of sleep related activity in the polygraphic electroencephalogram. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;**59**(1):17–25.
35. Valente M, et al. Sleep organization pattern as a prognostic marker at the subacute stage of post-traumatic coma. *Clin Neurophysiol* 2002;**113**(11):1798–805.
36. Giubilei F, et al. Sleep abnormalities in traumatic apallic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;**58**(4):484–6.
37. D’Aleo G, et al. Sleep in the last remission stages of vegetative state of traumatic nature. *Funct Neurol* 1994;**9**(4):189–92.
38. D’Aleo G, et al. Sleep spindles in the initial stages of the vegetative state. *Ital J Neurol Sci* 1994;**15**(7):347–51.
- 39*. Gordon CR, Oksenberg A. Spontaneous nystagmus across the sleep-wake cycle in vegetative state patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993;**86**(2):132–7.
40. Oksenberg A, et al. Sleep-related erections in vegetative state patients. *Sleep* 2000;**23**(7):953–7.
41. Hobson JA. How the brain goes out of its mind. *Endeavour* 1996;**20**(2):86–9.
42. Shouse MN, Siegel JM. Pontine regulation of REM sleep components in cats: integrity of the pedunculopontine tegmentum (PPT) is important for phasic events but unnecessary for atonia during REM sleep. *Brain Res* 1992;**571**(1):50–63.
43. Kampfl A, et al. Prediction of recovery from post-traumatic vegetative state with cerebral magnetic-resonance imaging. *Lancet* 1998;**351**(9118):1763–7.
- 44*. Isono M, et al. Sleep cycle in patients in a state of permanent unconsciousness. *Brain Inj* 2002;**16**(8):705–12.
45. Giacino JT, et al. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology* 2002;**58**(3):349–53.
46. George B, et al. Night sleep disorders during recovery of severe head injuries [author’s transl]. *Neurochirurgie* 1981;**27**(1):35–8.
47. George B, Landau-Ferey J. Twelve months’ follow-up by night sleep EEG after recovery from severe head trauma. *Neurochirurgia (Stuttg)* 1986;**29**(2):45–7.
48. Keshavan MS, Channabasavanna SM, Reddy GN. Post-traumatic psychiatric disturbances: patterns and predictors of outcome. *Br J Psychiatry* 1981;**138**:157–60.
49. Cohen M, et al. Temporally related changes of sleep complaints in traumatic brain injured patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;**55**(4):313–5.
50. Clinchot DM, et al. Defining sleep disturbance after brain injury. *Am J Phys Med Rehabil* 1998;**77**(4):291–5.
- 51*. Guilleminault C, et al. Hypersomnia after head-neck trauma: a medicolegal dilemma. *Neurology* 2000;**54**(3):653–9.
- 52*. Maseel BE, et al. Excessive daytime sleepiness in adults with brain injuries. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;**82**(11):1526–32.
53. Fichtenberg NL, et al. Factors associated with insomnia among post-acute traumatic brain injury survivors. *Brain Inj* 2000;**14**(7):659–67.
54. Fichtenberg NL, et al. Insomnia in a post-acute brain injury sample. *Brain Inj* 2002;**16**(3):197–206.
55. Ouellet MC, Savard J, Morin CM. Insomnia following traumatic brain injury: a review. *Neurorehabil Neural Repair* 2004;**18**(4):187–98.
56. Ouellet MC, Morin CM. Subjective and objective measures of insomnia in the context of traumatic brain injury: a preliminary study. *Sleep Med* 2006;**7**(6):486–97.
57. Ouellet MC, Beaulieu-Bonneau S, Morin CM. Insomnia in patients with traumatic brain injury: frequency, characteristics, and risk factors. *J Head Trauma Rehabil* 2006;**21**(3):199–212.

* The Most important references are denoted by an asterisk.

58. Ouellet MC, Morin CM. Cognitive behavioral therapy for insomnia associated with traumatic brain injury: a single-case study. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;**85**(8):1298–302.
59. Hoedlmoser K, et al. Instrumental conditioning of human sensorimotor rhythm (12–15 Hz) and its impact on sleep as well as declarative learning. *Sleep* 2008;**31**(10):1401–8.
- 60*. Guilleminault C, Cathala JP, Castaigne P. Effects of 5-hydroxytryptophan on sleep of a patient with a brain-stem lesion. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1973;**34**(2):177–84.
61. Markand ON, Dyken ML. Sleep abnormalities in patients with brain stem lesions. *Neurology* 1976;**26**(8):769–76.
62. Cummings JL, Greenberg R. Sleep patterns in the “locked-in” syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1977;**43**(2):270–1.
63. Freeman FR, Salinas-Garcia RF, Ward JW. Sleep patterns in a patient with a brain stem infarction involving the raphe nucleus. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1974;**36**(6):657–60.
64. Baldy-Moulinier M, et al. A polygraphic, haemodynamic and metabolic study of 2 cases of the “locked-in” syndrome. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin* 1977;**7**(4):473–8 [author’s transl].
- 65*. Autret A, et al. A syndrome of REM and non-REM sleep reduction and lateral gaze paresis after medial tegmental pontine stroke. Computed tomographic scans and anatomical correlations in four patients. *Arch Neurol* 1988;**45**(11):1236–42.
66. Tamura K, et al. Disturbances of the sleep-waking cycle in patients with vascular brain stem lesions. *Clin Electroencephalogr* 1983;**14**(1):35–46.
67. Lavie P, et al. Localized pontine lesion: nearly total absence of REM sleep. *Neurology* 1984;**34**(1):118–20.
68. Oksenberg A, et al. Polysomnography in locked-in syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;**78**(4):314–7.
69. Bodizs R, et al. Prediction of general mental ability based on neural oscillation measures of sleep. *J Sleep Res* 2005;**14**(3):285–92.
70. Ferrarelli F, et al. Reduced evoked gamma oscillations in the frontal cortex in schizophrenia patients: a TMS/EEG study. *Am J Psychiatry* 2008;**165**(8):996–1005.

CHAPTER 12

You are only coming through in waves: wakefulness variability and assessment in patients with impaired consciousness

Tristan Bekinschtein^{1,2,*}, Victor Cologan³, Brigitte Dahmen³ and Diego Golombek⁴

¹*MRC Cognition and Brain Sciences Unit, Cambridge, UK*

²*Impaired Consciousness Research Group, University of Cambridge, UK*

³*Coma Science Group, Cyclotron Research Centre, University of Liège, Liège, Belgium*

⁴*Chronobiology Lab, University of Quilmes/CONICET, Buenos Aires, Argentina*

Abstract: The vegetative state (VS) is defined as a condition of wakefulness without awareness. Being awake and being asleep are two behavioral and physiological manifestations of the daily cycles of vigilance and metabolism. International guidelines for the diagnosis of VS propose that a patient fulfills criteria for wakefulness if he/she exhibits cycles of eye closure and eye opening giving the impression of a preserved sleep–wake cycle. We argue that these criteria are insufficient and we suggest guidelines to address wakefulness in a more comprehensive manner in this complex and heterogeneous group of patients. Four factors underlying wakefulness, as well as their interactions, are considered: arousal/responsiveness, circadian rhythms, sleep cycle, and homeostasis. The first refers to the arousability and capacity to, consciously or not, respond to external stimuli. The second deals with the circadian clock as a synchronizer of physiological functions to environmental cyclic changes. The third evaluates general sleep patterns, while homeostasis refers to the capacity of the body to regulate its internal state and maintain a stable condition. We present examples of reflex responses, activity rhythms, and electroencephalographic (EEG) measurements from patients with disorders of consciousness (DOC) to illustrate these factors of wakefulness. If properly assessed, they would help in the evaluation of consciousness by informing when and in which context the patient is likely to exhibit maximal responsiveness. This evaluation has the potential to improve diagnosis and treatment and may also add prognostic value to the multimodal assessment in DOC.

Keywords: disorders of consciousness; wakefulness; circadian rhythms; arousal variability; sleep patterns; homeostasis

*Corresponding author.

Tel.: +44 (0)1223 355294 (ext. 531); Fax: +44 (0)1223 359062;
E-mail: tristan.bekinschtein@mrc-cbu.cam.ac.uk

It could be worst/I could be alone/I
could be locked in here on my own. Like
a stone that certainly drops/and it never
stops/I could be lost or I could be saved.
Calling out from beneath the waves.
(*Crests of waves*, Coldplay, 2002)

Wakefulness

Every morning most people in this world wake up (Dylan, 1979; Jewel, 1995; Brown, 1970). Waking up is composed of several processes, of which the most obvious is that of regaining consciousness. However, the process of waking up starts well before we regain consciousness, since our internal circadian clock unconsciously times our body rhythms to be prepared for future events. Before the actual time of waking up, both body temperature and some hormone levels (e.g., cortisol) rise, while other nocturnal variables decrease (e.g., melatonin), thus preparing the arousal system to leave the arms of Morpheus — the god of sleep. But what happens if this highly synchronized process is disrupted by brain injury? Is it possible to “wake up” without regaining consciousness?

Wakefulness is a key feature in the diagnosis of disorders of consciousness (DOC), but it is rarely assessed in full and is commonly taken for granted (Multi-Society Task Force on PVS, 1994). The vegetative state (VS) was originally defined as “wakefulness without awareness” (Jennett and Plum, 1972) and is now widely acknowledged by both the scientific and medical communities and even by the general public (*The Sunday Times*, 2007). In disorder of consciousness patients, wakefulness refers to “preserved sleep-wake cycles in patients without awareness.” We propose that this definition is insufficient to describe wakefulness in full and does not help the clinician in determining the state of the patient in the intensive care unit (ICU) (during the acute state) nor during the postacute and chronic states. Despite the considerable experience gained in the 1980s and 1990s, the Multi-Society Task Force on PVS (1994) did not improve or extend the definition, nor proposed any thorough

approach to the assessment of wakefulness in DOC patients.

The Multi-Society Task Force on PVS (1994) created a consensus statement summarizing the current knowledge of the medical aspects of the persistent VS in adults and children. It stated that “The vegetative state can be diagnosed according to the following criteria: (1) no evidence of awareness of self or environment and an inability to interact with others; (2) no evidence of sustained, reproducible, purposeful, or voluntary behavioral responses to visual, auditory, tactile, or noxious stimuli; (3) no evidence of language comprehension or expression; (4) intermittent wakefulness manifested by the presence of sleep-wake cycles; (5) sufficiently preserved hypothalamic and brain-stem autonomic functions to permit survival with medical and nursing care; (6) bowel and bladder incontinence; and (7) variably preserved cranial-nerve reflexes (pupillary, oculocephalic, corneal, vestibulo-ocular, and gag) and spinal reflexes.” While the first three points deal with the *awareness* part of the definition, points (4)–(7) refer to the criteria in terms of *wakefulness* and *responsiveness*. In the course of this chapter we will attempt to show that point (4) is rarely addressed, point (5) is partially tested concerning brainstem, but not hypothalamic autonomic functions, point (6) is seldom or never tested, and, finally, point (7) (the only *wakefulness* variable frequently tested in the neurological examination) is not enough to define wakefulness in DOC.

Since the “wakefulness” part of the definition is loosely defined and rarely discussed in the literature, we will make it the focus of this chapter. We argue that a new framework is needed to characterize wakefulness in DOC patients, and that the main concepts of wakefulness to bear in mind will be (1) arousal/responsiveness, (2) sleep patterns, (3) circadian rhythms, and (4) homeostasis. Indeed, these four concepts are well defined and widely accepted and, in addition, they provide objective criteria to define bonafide measures in clinical practice. We will also propose a few simple tests and measurements to try to characterize the different factors of wakefulness. Moreover, since these factors are

heavily interconnected, when measuring one physiological parameter, usually several factors are scrutinized.

Arousal and the intensity of responses

Arousal is defined as a state of responsiveness to sensory stimulation (Mosby's Medical Dictionary, 2009) and a condition of sensory alertness. The difference between responsiveness and sensory alertness is that the former refers to the capacity of the system to respond while the latter is the threshold at which sensory stimuli can affect the system. A patient in VS may be alert from a sensory point of view but unable to control his/her responsiveness and therefore fail to react to incoming stimuli albeit spared capacity to process them.

The arousal system can be considered at three levels: (1) an upper level encompassing cerebral cortex and white matter; (2) a middle level including thalamus and upper brainstem; and (3) a lower level encompassing lower midbrain and pons. Although the upper level does not seem to be necessary to sustain arousal and is instead linked to awareness, brain damage at any of these levels may result in coma or various arousal alterations (Brenner, 2005; Evans, 2002). Moreover, arousal has been related to performance by the Yerkes–Dodson Law, which dictates that performance increases with arousal up to a point where it starts to decay (inverted U-shaped curve) (Yerkes and Dodson, 1908). The classic approach of arousal in the transition from sleep to wake proposes that arousal will slowly increase from the stages of slow-wave sleep (SWS) to stages 2 and 1, and increases even more when fully awake. However, it takes time to reach a full arousal level since sleep inertia carries a low arousal lag into the wake state; not surprisingly, performance in different tasks increases with “more wakefulness” (more arousal). Nevertheless, the arousal curve is not the same for all tasks, and there seems to be a distinction between cognitive tasks and automatic tasks. The former seems to require lower arousal for more difficult or intellectually challenging tasks (the subject needs to

concentrate on the material), while automatic tasks require higher arousal levels for activities involving endurance and persistence (the subject needs higher and sustained motivation) (Teigen, 1994). For the purposes of defining arousal in an allegedly unconscious or minimally conscious subject, we should keep in mind that responsiveness and sensory alertness could be severely impaired in this population. The responses to be assessed to establish arousal levels in these patients should be kept simple to avoid misinterpretations.

For the clinician the challenge is to define a few simple bedside tests that may inform about the level of arousal of the DOC patient before starting a full neurological, behavioral, cognitive, or neurophysiological assessment. One approach has been to relate pain to autonomic arousal. By taking measures of pulse rate, skin conductance, and skin temperature, it may be possible to measure the physiological arousal caused by experiencing pain (Rhudy et al., 2008). It is also possible to measure brain activity by EEG in order to determine the extent to which an individual is experiencing pain. Responses to nociceptive stimuli are frequently assessed in DOC behavioral scales (Coma recovery scale-revised (CRS-R), GCS, SMART, WHIM) and can be easily recorded when taking measures of pulse rate, skin conductance, and skin temperature. These more sensitive methods to measure internal parameters have the potential of mapping the autonomic reactions to the stimuli but also provide the opportunity to assess arousal using objective and quantifiable methods.

Another evaluation, although rarely used in DOC, concerns arousal organization, which is linked to sleep–wake organization. A general “basic-rest activity cycle” (BRAC) has been defined and proposed to occur during both sleep and wakefulness stages (Kleitman, 1982). In other temporal scales, arousal can be defined as fast simultaneous changes in the EEG along with autonomic and somatic activity (Halasz et al., 2004). Compared to healthy individuals, patients with DOC do not exhibit the normal arousal alternations also known as “standard cyclical alternating patterns” (Freedman et al., 2001).

In these patients, changes in brain activation may be very slow, lasting a number of seconds or even minutes, and are not always rhythmic. These arousal alternations are often more extreme than in the healthy brain and may even be life-threatening, especially those occurring in the vegetative system (e.g., involving cerebrospinal fluid pressure increases, see Evans, 2002). The contrast between the extreme changes in sleep microstructure in the damaged brain as compared to the normal brain indicates the profound impairment in arousal control mechanisms in DOC.

A systematic approach to test arousal (responsiveness) variability in a simple manner would be to assess one particular reflex in the course of several hours. If the stimulus is frequently presented in a short period of time, it could lead to habituation effects; but if it is repeated one time every 30s for 2h, the response could unmask waves of different arousability levels. Figure 1 depicts eyeblink reflex responses to an air puff to the cornea in three DOC patients. Although the first few trials evidenced habituation effects, after stabilization, waves of responses varying in strength and latency appeared sporadically, illustrating how variable arousal can be in different DOC patients.

Sleep patterns (or how to assess brain network functions)

It has been proposed that one of the functions of sleep is to restore general homeostasis (including, more specifically, subcortical brain structures) (Hobson, 1996), and to stabilize the synaptic weight of recent neural connections (Gilestro et al., 2009). Accordingly, the lack of sleep cycles in DOC might predict a lower probability of recovery.

Sleep is usually characterized by the adoption of a typical posture and the absence of response to external stimuli due to transient but reversible periods of unconsciousness which, in healthy individuals, are accompanied by well-defined EEG changes (Rechtschaffen & Kales, 1968). The present section focuses on the importance of

neurophysiology for the evaluation of sleep in DOC, in relation with diagnostic and prognostic criteria. However, it will be stressed that in DOC the electrophysiological definition of wakefulness and sleep is problematic because oscillations recorded by EEG no longer reflect the same cellular mechanisms as in normal physiological sleep. For example, large amplitude slow waves do not necessarily indicate deep nonrapid eye movement (NREM) or 'SWS as they do in normal sleeping individuals. Indeed, a clear definition of sleep stage criteria (and therefore sleep staging) remains to be established in DOC. We will first review the available data on sleep in coma and VS in order to propose some specific recommendations. Unfortunately, there are no studies on sleep in minimally conscious state (MCS), probably due to the recent definition of this state of consciousness (Giacino et al., 2002).

Although it is well-known that sleep abnormalities are extremely common in critically ill patients (Parthasarathy and Tobin, 2004; Cabello et al., 2007), their mechanisms and distinctive features remain poorly understood. From a behavioral point of view, normal sleep is usually preceded by the search for a safe place and a progressive but reversible decrease in response to external stimuli, as well a decrease in motor activity. In DOC, assessing these behavioral criteria is challenging.

One way to indirectly monitor sleep–wake cycles and circadian rhythms inexpensively and over long time periods is to record motor activity with a wrist actimeter. Motor activity measured with an actimeter has shown to be correlated to sleep detection in polysomnography (DeSouza et al., 2003; Berger et al., 2008) and can give a better account of the total sleep time than sleep diaries, even though sleep periods and variables such as sleep onset latency might be overestimated (Ancoli-Israel et al., 2003). Especially for patient groups, for whom traditional sleep monitoring such as polysomnography might not be applicable and rest–activity cycles should be evaluated over longer time periods such as weeks or months, actimetry can serve as a potential alternative (Morgenthaler et al., 2007). Actimetry has been used to investigate rest–activity cycles in

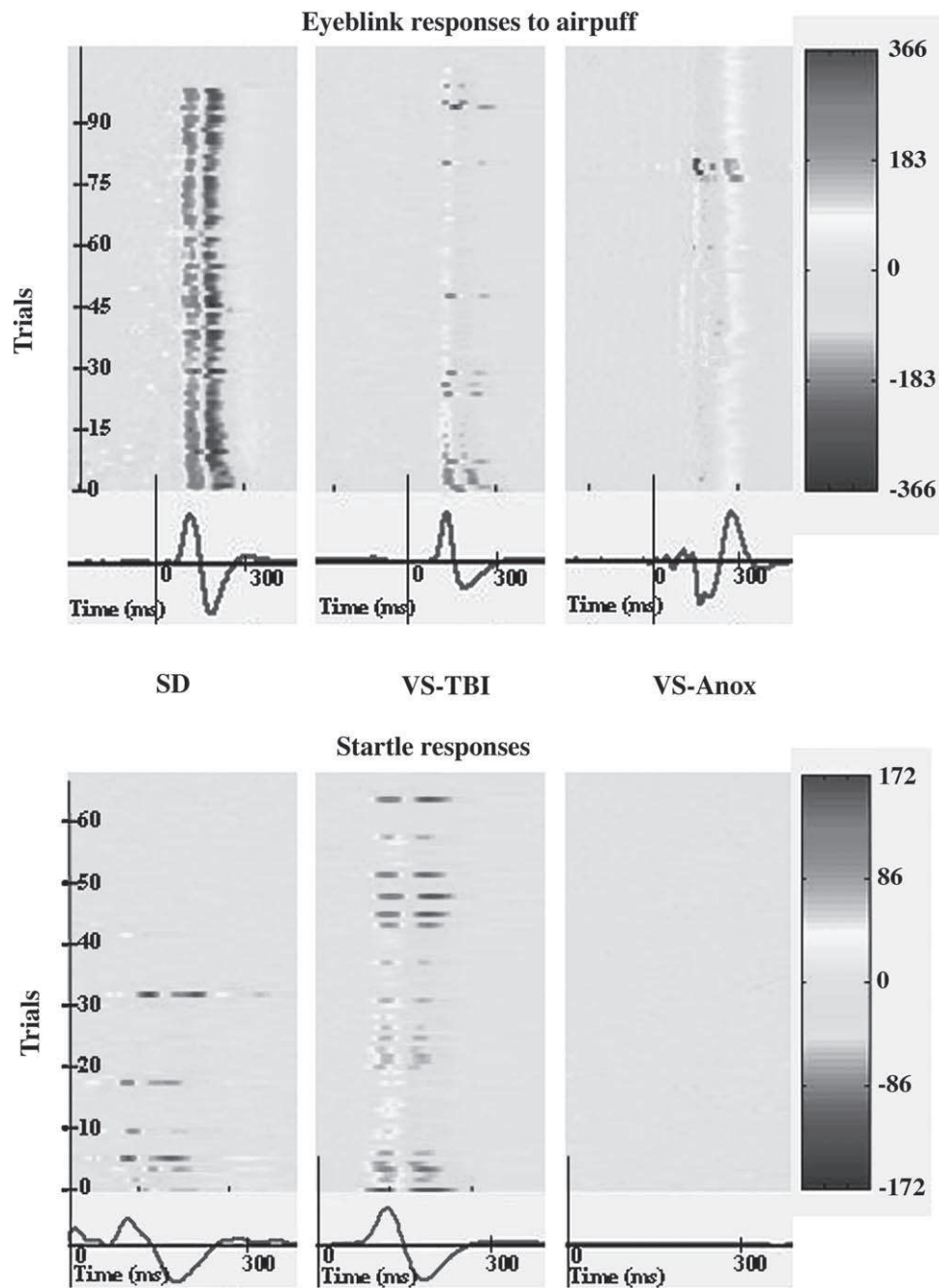


Fig. 1. Arousal changes reflected eyeblink variability to an airpuff and a startle tone. Top graph: electromyographic eyeblink responses to an airpuff to the cornea in a severely disabled (SD) patient (left), a VS patient of TBI origin (middle), and a VS patient of anoxic origin (right). Lower graph: electromyographic eyeblink responses to a loud noise burst in the same patients. Each plot is a raster of 60–100 trials occurring every 12–18 s. SD and VS-TBI patients showed habituation effects in the first 10–15 trials, while patient VS-anoxic showed no habituation effects. Nevertheless, SD patient showed nearly no changes after the 20th trial, while the two VS patients exhibited big changes in responsiveness suggesting changes in arousal. The bottom graph shows changes for SD and VS-TBI but no response for the patient from anoxic origin.

different psychiatric and neurologic patient groups as for example depression (e.g., Benedetti et al., 2008) or dementia (e.g., Werth et al., 2002; Paaivilainen et al., 2005). Furthermore, it has been used to evaluate treatment effects of nonpharmacological (e.g., Alessi et al., 2005) or pharmacological intervention (e.g., Daurat et al., 2000) to restore rest–activity rhythms. Recently, its feasibility has also been demonstrated for tetraplegic patients (Spivak et al., 2007). We recorded actimetry data in DOC patients to try to assess its feasibility to detect a near 24-h rhythm as a marker of a spared circadian clock and sleep–wake cycle across several days. Averaged movement data of a healthy control, an MCS patient, and a VS patient across 24 h are displayed in Fig. 2. What is evident from this figure is a clear sleep–wake cycle in the healthy control, as indicated by the increased movement during the day and the reduction during the hours of night. In the MCS patient this pattern is less clear but also detectable (at least indicating a rest–wake cycle), while it is also identifiable but even more deteriorated in the VS patient.

From a physiological point of view, normal sleep is associated with well-defined cycles, stages, arousals, and microstructures (e.g., K-complexes, spindles). In DOC the existence of such polysomnographic (PSG) elements is a matter of debate. Another characteristic aspect of sleep is its regulation by homeostatic and circadian processes. In DOC the available evidence for such regulators is scarce. As we will show in the subsequent section, circadian rhythms may be severely disrupted in DOC and, therefore, the evaluation of circadian rhythmicity should be evaluated independently from sleep since it may well be the case that a DOC patient shows sleep patterns sparsely along the day without apparent circadian control.

Early studies on coma suggested that the presence of EEG patterns resembling sleep may be reliable markers for a favorable outcome (Bergamasco et al., 1968; Chatrian et al., 1963). It was reported that sleep patterns become more complex during rehabilitation therapy, paralleling cognitive recovery (Ron et al., 1980). Some authors have used standard sleep criteria to

analyze PSG data in DOC (Oksenberg et al., 2001). However, as many forms of brain damage may result in a relatively similar clinical state of unconsciousness, and cerebral activity changes in DOC may differ substantially from physiological sleep patterns, those criteria are probably not applicable for sleep staging in severely brain damaged patients. We suggest these scoring criteria need to be adapted for the study of sleep–wake patterns in DOC. To this end the visual adaptive scoring system, which describes vigilance levels with a higher resolution (Himanen and Hasan, 2000), or the analysis of microarousals (Halasz et al., 2004) may be useful alternatives.

In coma the EEG often shows a generalized slowing in the delta or theta range. Other EEG patterns that can be encountered include alpha-coma, burst-suppression, and epileptic-like activity (Brenner, 2005). No differentiation between normal and pathological slow sleep waves have been described. However, continuous delta activity in coma should not be mistaken for normal SWS. Coma can be considered as a dysregulation of the brain's arousal system caused by diffuse brain damage or by focal brainstem lesions (Adams et al., 2000). Some earlier studies have also indicated that sleep spindles may carry prognostic information. It was subsequently shown that the presence of spindle activity after hypoxic or anoxic injury does not always indicate a good outcome. However, the absence of spindles or EEG background reactivity does predict a poor outcome (Hulihan and Syna, 1994). A more recent study supports these findings in comatose children and concludes that the reappearance of sleep patterns and sleep spindles is a sign of a good prognosis. In traumatic coma, these sleep elements are more frequently observed than in anoxic cases (Cheliout-Heraut et al., 2001).

It is assumed that spindle coma represents a combination of physiological sleep and coma, the latter accounting for the failure of arousal. In humans, the pathophysiological mechanism of spindle coma is presumed to be the preservation of pontine raphe nuclei and thalamocortical circuits subserving sleep spindle activity, together with the impairment of ascending reticular

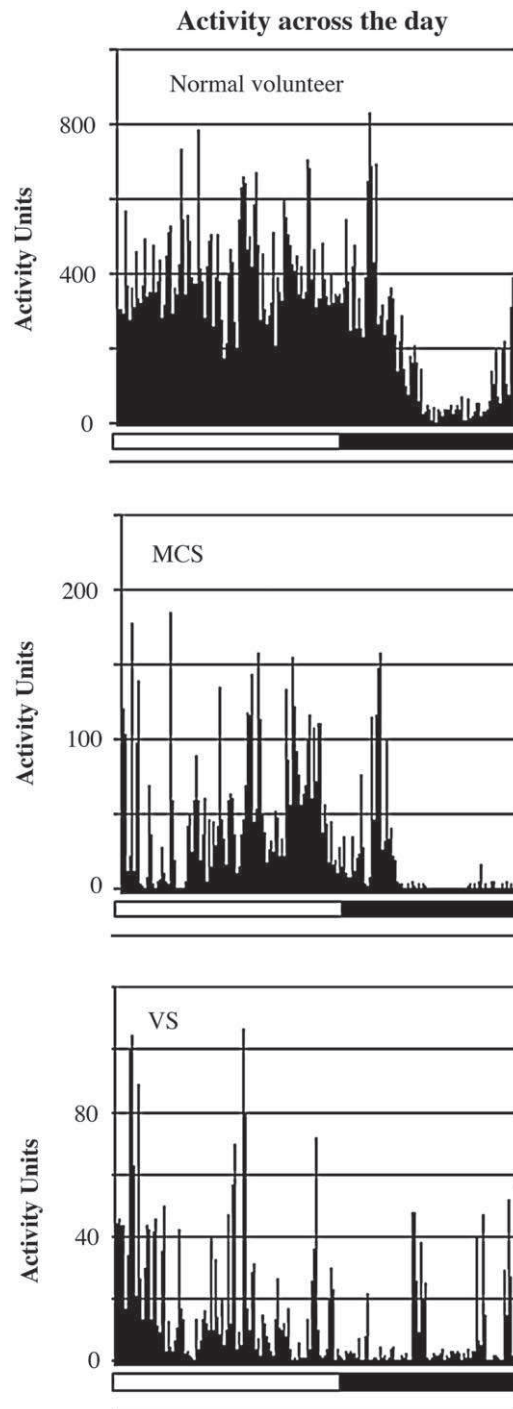


Fig. 2. Wrist activity may reveal circadian rhythmicity and sleep–wake cycling in DOC patients. Actigraphy watches measured ballistic movements in one arm in each participant for five consecutive days. While the normal volunteer (top graph) and the MCS patient (middle graph) show clear differences between day (white stripes) and night (black stripes), the VS patient shows a weaker effect (nonetheless still significant), albeit with a significantly lower effect size. The VS patient showed also more variability between days suggesting a weaker control of the circadian clock.

activating pathways at the midbrain level that maintain wakefulness (Britt et al., 1980; Britt, 1981; Seet et al., 2005). The predictability of different levels of sleep–wake organization in traumatic coma was compared to other indexes such as neuroradiological findings, age, or Glasgow Coma Scale (GCS) scores (Valente et al., 2002). It is interesting that PSG recordings were better predictors of outcome when compared to the GCS scores. NREM sleep elements such as K-complexes and sleep spindles as well as rapid eye movement (REM) sleep elements alternating with NREM sleep elements were also indicators of a better outcome. In contrast, a poor outcome was indicated for patients who had only monophasic EEG or an absence of sleep elements.

Compared to a healthy control group, only minor sleep alterations were found in nine traumatic patients with good outcome and no sleep patterns were found in one permanent VS patient (Giubilei et al., 1995). In another study it was reported that patients “in the last remission stages” went through all sleep stages with an increase of total sleep time in comparison to patients “in the first remission stages” of VS (D’Aleo et al., 1994b). As discussed above, spindle activity may be related to both injury severity and recovery. Evidence of spindles, although always reduced in density and duration, was found in 11 out of 20 traumatic and 3 out of 10 hypoxic VS patients (D’Aleo et al., 1994a). In addition, the authors showed an increase of spindle density from 5 to 12 per minute paralleling the clinical recovery of traumatic patients. As what has been shown for coma, these results suggest spindles as potential markers of good outcome in VS, but more studies are warranted.

Other authors focused on REM sleep in VS patients. An early study has shown the occurrence of nystagmus in wake and REM stages of six vegetative patients (Gordon and Oksenberg, 1993). The same authors also showed both a degradation of REM sleep and specific phasic events such as the number of REMs in 11 traumatic VS patients (Oksenberg et al., 2001). These findings might reflect possible damage or dysregulation in the pedunculopontine tegmental

cholinergic structures in VS. Nevertheless, other phasic events such as sleep-related erections (Oksenberg et al., 2000) seem to be preserved. At present, no correlation between REM parameters and recovery from VS has been founded. However, it is clear that the more the comatose patient’s brain activity resembles normal healthy sleep, the better the prognosis. It appears that there may be indicators of good outcome such as spindles, phasic arousal activity, and conservation of sleep stages. This would justify the use of PSG in the clinical routine. Disruptions of sleep patterns and NREM phasic events (e.g., spindles) are often found in the early stage of coma. Given that human spindle generators are located in the thalamus, it is tempting to hypothesize that the absence of spindles in coma results from the interruption of either the ascending reticular thalamocortical pathway or of thalamocortical loops. The absence of sleep–wake cycles seems associated with brainstem or hypothalamus dysfunction, and preliminary evidence suggests this may be associated with a poor outcome.

Since DOC patients do not show the normal behavioral, physiological, and regulatory signs of sleep, the characterization of their putative sleep–wake cycles is a challenging issue. Support for the presence of homeostatic sleep regulation in DOC could be provided by sleep deprivation protocols (e.g., by maintaining their eyes open) in which EEG comparisons could be performed. Another criterion for sleep state is an increased arousal threshold. If between different EEG patterns in DOC patients, arousal threshold changes significantly, this might be signaling sleep staging and therefore some degree of sleep preservation. Arousal level can be measured with auditory stimuli and EEG or with other reflexes, as we show in Fig. 1.

Overall, in the reviewed literature, data on patients’ sleep appear to be insufficient and standardized methods were rarely used to assess behaviorally the level of consciousness. In summary, large cohort studies of well-documented VS patients are needed to (1) provide a better understanding of the presence (or absence)

of sleep–wake cycles in VS (and MCS), and (2) to reveal more detailed relationships between brain injury, sleep parameters, and clinical outcome.

In conclusion, the study of sleep is of particular interest in DOC with various different etiologies as it can provide relationships between neurophysiological measures and functional neuroanatomy, whereas waking patterns in noncomatose patients only indicate the persistence of the reticular activating system. As an example, spindles may reflect the preserved functional integrity of the thalamus; SWS and REM sleep may reflect residual functioning of brainstem nuclei; and the circadian organization of sleep patterns are informative of residual hypothalamic functioning. Nevertheless, the analysis of waking EEG, filtered

for muscular artefacts (which are often exacerbated in DOC) and eyeblinks may also yield useful diagnostic and prognostic information. To illustrate this point we show in Fig. 3 two patients with very different sleep structure. Patient 1 shows no EEG differences between the night hours (represented by the horizontal gray bar) and the day hours, and no eye-movement differences, despite his diagnosis of VS and subsequent evolution to MCS a few months later. On the other side, patient 2 was in MCS at the time of the assessment and showed a relatively well-structured sleep rhythm for a severe brain injury patient. This patient also showed a difference between day and night electrooculography (EOG) (and in electrocardiographic recordings)

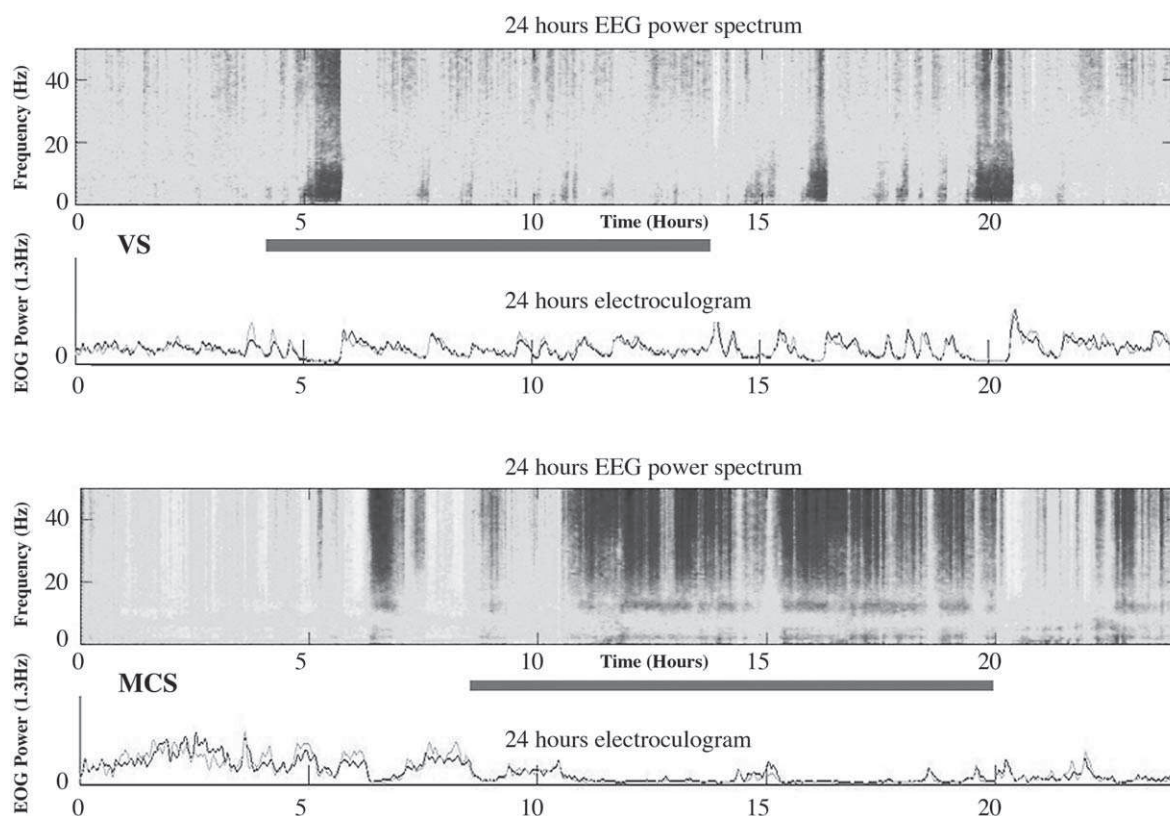


Fig. 3. 24-h EEG and EOG reveal sleep patterns preservation in DOC patients. Top graph: VS patient without sleep patterns or differences between day and night times (horizontal bar signals lights off). Bottom graph: MCS patient exhibiting clear differences in EEG and EOG between day and night times.

patterns suggesting spared functioning not only in the thalamocortical loop but in brainstem structures too.

Circadian rhythms (or when is it best to test for consciousness)

Together with evidence of eye opening, the presence of a sleep–wake cycle defines the threshold for the progression from a comatose state (Multi-Society Task Force on PVS, 1994) to VS or MCS (Report of a working party of the Royal College of Physicians, 2003). However, despite the importance of a sleep–wake cycle for differential diagnosis, there is very little empirical evidence that DOC patients actually exhibit sleep phenomena or display a circadian rhythm. Sleep–wake cycles are typically inferred by behavioral observations of long periods of eye closure.

A true cycle would only be possible if the clock in the brain is functioning properly. Circadian rhythms are endogenously generated by a biological clock located in the hypothalamic suprachiasmatic nuclei (SCN). SCN lesions eliminate such rhythms in physiology and behavior, while transplants of the nuclei restore rhythmicity to many variables. However, this master clock is actually the organizer of the activity of “peripheral” clocks which are present in most tissues (Reppert and Weaver, 2002). The circa-24 h (circadian) activity of the SCN is coupled through neural and humoral pathways with output relay stations that control rhythmic behavior and physiology (Buijs et al., 2006). One of the key features of circadian rhythms is their plasticity in terms of entrainment to the environment by adjusting to daily cues or “zeitgeber”. The most important of these signals is the light–dark cycle, which is transduced through a retinohypothalamic tract leading to a cascade of neurochemical and genetic changes in the SCN (Golombek et al., 2003). This entrainment-SCN-output pathway regulates chronobiological parameters, including the timing of the sleep–wake cycle (Zee and Manthena, 2007). Circadian entrainment is achieved through a retinohypothalamic photoreception system led by retinal cells

that give rise to an unconscious neural pathway independent from “normal” vision (Brainard and Hanifin, 2005).

Circadian and diurnal rhythms in mental performance in normal subjects have been described extensively (see Blatter and Cajochen, 2007; Carrier and Monk, 2000; Monk et al., 1997; Valdez et al., 2008; Waterhouse et al., 2001). Indeed, the diurnal variation in cognitive, mental, and physical abilities is fundamental for the determination of risk levels in different tasks and activities (Åkerstedt, 2007; Dinges, 1995; Folkard, 1990; Waterhouse et al., 2001) as well as for educational prospects (Golombek and Cardinali, 2008; Cajochen et al., 2004). There are several variables that confer interindividual variability to circadian variation in cognitive tasks. One of them is the preferred/innate habits of temporality or chronotype, that is, the tendency toward morningness or eveningness in an individual’s behavior and physiology (Horne and Ostberg, 1976; Zavada et al., 2005). Extreme morning or evening chronotypes are accompanied by concomitant changes in physiological and behavioral variables (i.e., body temperature or melatonin onset, mental performance tasks), and there have been suggestions of specific polymorphisms in clock genes underlying such chronotypes (Allebrandt and Roenneberg, 2008). However, there is no profound insight into the relationship of chronotypes (even in their extreme form) and subtle changes in consciousness levels throughout the day.

On the contrary, there is strong evidence of diurnal changes in self-rated subjective feelings and mental performance tasks in normal subjects, which usually correlate with the endogenous cycle of body temperature (e.g., Blatter and Cajochen, 2007; Folkard, 1990). Indeed, mental performance is significantly worse in sleep deprivation conditions and during the night (Monk et al., 1997). It is important to state that these changes are related to the two main mechanisms responsible for the sleep–wake cycle, that is, the homeostatic (fatigue) component and the circadian (endogenous) proclivity to wakefulness or sleep (Beersma and Gordijn, 2007; Boivin et al., 1997; Borbely, 1982).

Although sleep states and, certainly, pharmacological manipulations, have traditionally been linked to different consciousness levels (Broughton, 1982; Cantero and Atienza, 2005; Tung and Mendelson, 2004), no formal approach to circadian modulation of consciousness or, on the other hand, circadian alterations in altered consciousness states has been performed, except for a few studies in patients with different degrees of brain damage. In this aspect, core body temperature rhythms are significantly affected by both impaired physical activity and brain lesions (Takekawa et al., 2002) and, more importantly, circadian rhythms have been associated with diagnosis and neurological findings in patients with altered consciousness states derived from brain damage (Dauch and Bauer, 1990). The pineal hormone melatonin, which is controlled by the circadian clock and might serve as one of its humoral outputs, has been proposed as a putative regulator of diverse plastic events in the brain, ultimately related to conscious mental processing (Bob and Fedor-Freybergh, 2008).

A handful of studies have shown 24-h variability (or lack of) in different physiological parameters in patients with impaired consciousness. Although none of them can be considered circadian studies but day–night variations (with only one day of measurements), they are still informative for our purposes. One study reported day–night brain state differences (Isono et al., 2002) in 8 out of 12 VS patients using continuous EEG; the remaining 4 patients showed the same EEG pattern during day and night. Three other studies measured blood pressure, heart rate, temperature and urinary excretion hormones, blood pressure and heart rate (Fukudome et al., 1996), and growth hormone, prolactin and cortisol, finding significant day–night changes in body temperature and urine hormones but not in blood pressure (Pattoneri et al., 2005). DOC patients showed significantly lower day–night difference in blood pressure as compared to normal volunteers, and alterations in the rhythm of hormonal levels (Vogel et al., 1990). These results point to a large variability in DOC patients in their ability to react to external temporal variations and suggests that

a subpopulation might have the circadian system disrupted.

Another condition that results in impaired consciousness due to profound organic failure is severe sepsis, one of the principal causes of mortality and morbidity in ICUs. Mortality rates are consistently estimated as between 30% and 40% (Friedman et al., 1998). The systemic response to major infections involves massive inflammation, coagulation, and antifibrinolytic mechanisms ultimately leading to organ dysfunction. In addition, sepsis-related encephalopathies are common causes for altered consciousness states, ranging from sleep alterations to semi-conscious vegetative or comatose situations (Davies et al., 2006; Sanap and Worthley, 2002; Papadopoulos et al., 2000). Moreover, circadian rhythm disruption, often exaggerated in ICU environments, probably helps in the development of disease (Herdegen, 2002). In addition, circadian disruptions of temperature and activity rhythms are predictors of mortality rates in murine septic models (Vlach et al., 2000). A recent report suggests that an environment deprived of circadian cues (e.g., no strong light–dark cycle) — which closely resembles the situation in most ICUs during recovery from sepsis significantly impairs survival in animal models of disease (Carlson and Chiu, 2008).

Endocrine circadian rhythms are also severely disrupted in septic patients (Mundigler et al., 2002; Bornstein et al., 1988; Joosten et al., 2000; Dennhardt et al., 1989). In particular, cyclic melatonin secretion, which is usually interpreted as a close indicator of the hands of the circadian clock, is impaired in critically ill patients due to the nature of the disease, continuous drug administration, and loss of external zeitgeber cues (Mundigler et al., 2002). Chronic illness, including sepsis and most situations which require a prolonged stay in ICUs, results in sleep disruption and deprivation which in turn is a strong morbid factor decreasing quality of life and potential recovery (Friese et al., 2009; Weinhouse and Schwab, 2006). It has also been suggested that exogenous melatonin treatment might be effective for treating sleep and circadian dysfunction in chronically ill patients (Bourne and Mills, 2006).

Rhythm robustness could be used as a predictor for disease severity, including mortality rates, in septic patients (Joosten et al., 2000).

Taking these ideas into consideration we have performed studies in a murine model of sepsis (by endotoxin — LPS — administration) and found that not only LPS toxic effect is time-dependent, but also that the eventual outcome in terms of morbidity and mortality is modulated by the circadian state of the animal (Marpegan et al., 2009). In addition, when analyzing circadian rhythms in temperature, blood pressure, and heart rate in septic patients, there is a clear correlation between rhythm amplitude and robustness and the degree of sepsis severity and survival rate (Katz et al., 2002).

In short, circadian rhythms could be a good prognostic marker in the acute phase of DOC but also a good measure of the physiological state of the patient in general. The first step is to obtain a rhythm that may represent the output of the clock, and second, to measure the circadian system capacity to react to external stimuli. We have recently measured skin temperature for two weeks in a small group of patients in an attempt to characterize true rhythmicity beyond 24 h (Bekinschtein et al., accepted). This study showed preserved circadian rhythmicity in two traumatic brain injury (TBI) patients, but no true rhythms in three patients of anoxic origin. Figure 2 shows patterns of activity variation (wrist actigraphy) in a normal volunteer, an MCS patient, and a VS patient. Although significantly smaller, the difference between day and night activity was significant even in the low-activity VS patient. Following these first few attempts of characterize the circadian patterns in DOC patients, we propose skin temperature measurements and wrist actigraphy as easy-to-use methods to address long-term rhythms in these patients, and melatonin or cortisol sampling to further test other outputs of the central clock. To define whether patients do really come through in waves and how rhythmic these are, we suggest: (1) at least four days of recording of continuous temperature and motor activity, and (2) three days (and nights) blood

sampling every 6 h (with a higher sampling frequency at critical times) to assess cortisol and melatonin day–night differences. These measurements, together with 24-h EEG, should give enough information on whether there are rhythms and if behavioral assessment should be planned accordingly.

Homeostasis (or the search for balance in severe brain injury)

Immediately after a brain insult, a restoration of the basic bodily functions will be intended, by mechanical and/or chemical means. Severely injured patients frequently have a general unbalance of the whole homeostatic regulation of the body (Varon and Fromm, 2001). Those patients who are stabilized, can breathe by themselves, and have a regular heart function might appear homeostatically regulated but may as well still have lesions in the hypothalamus, pituitary gland, or other organs or tissues, putting them at a higher risk of contracting disease (Katikireddy and Kushner, 2006a). Sometimes homeostasis assessment becomes a detective-like work wherein glucose levels, hydration, sweating, temperature, and urine composition are be tested regularly.

Several common illnesses, including diabetes, dehydration, gout, and central hyper- or hypothermia, may appear when a patient is homeostatically unbalanced (Katikireddy and Kushner, 2006a, b). In most cases the treatment is symptomatic, and it is difficult to reach a stable point since these patients tend to deteriorate with time and it becomes more difficult to restore homeostasis. In this specific patient population, homeostasis assessment determines the optimal time to measure response capacity both in terms of arousal and in terms of conscious behavior. A metabolic imbalance has a huge impact on arousal and behavior and may hinder the true cognitive capacity of the patient by decreasing responsiveness.

To illustrate this point we present the case of a VS patient with a large brainstem and

hypothalamic (spreading to the left thalamus) lesion. The patient's autonomic failure makes the behavioral assessment extremely difficult. The patient does not close her eyelids anymore and suffers from extreme sweating attacks lasting 40–90 min. During these attacks her right-hand withdrawal responses are higher than when she is not in the autonomic storm. Her temperature rhythm and heartbeat proved to be very arrhythmic and she had a variation in Coma Recovery Scores between 3 and 8 in six consecutive assessments along three days (one in the morning and one in the afternoon). These results demonstrate the difficulty in determining her responsiveness and advocate for a full wakefulness assessment before a diagnostic decision regarding the level of awareness in DOC is achieved.

After brain insult some TBI patients may develop homeostatic imbalance (Sacho and Childs, 2008). It has been suggested that either excitatory center/s located in the upper brainstem and diencephalon drive paroxysms or that the causative brainstem/diencephalic centers are inhibitory in nature, with damage releasing excitatory spinal cord processes (excitatory/inhibitory ratio model) (Baguley et al., 2008). Dysautonomic attacks seem to be more closely associated with mesencephalic rather than diencephalic damage. Many reports suggest that paroxysmal episodes can be triggered by environmental events.

The remaining question is what to test for homeostasis assessment. Unlike arousal, circadian rhythms, or sleep patterns, homeostasis is considered more frequently in DOC. Temperature, blood pressure, and glucose levels are assessed regularly. But the levels of hydration, hormones, and electrolytes (potassium, calcium, and sodium) are not tested, although they might certainly impact the patient's responsiveness. We propose that the patient should be assessed by an endocrinologist in the early postacute period to define a set of tests to be taken regularly to keep in mind homeostatic variations in the course of a day or a week. This could avoid conflicting reports arising from a homeostatic imbalance on the responsiveness levels of the patient and therefore

reduce the level of misdiagnosis (Andrews et al., 1996).

Assessment of wakefulness

The following recommendations may serve as a reference for clinicians involved in the examination and treatment of patients with DOC. They are based on our clinical experience with this patient population and the current state of knowledge about wakefulness from a clinical point of view.

Some of the recommendations for the accurate behavioral assessment of DOC patients (Majerus et al., 2005) may also apply to the evaluation of wakefulness:

- The patient should be healthy.
- The patient should be in a good nutritional state.
- Sedating drugs should be withdrawn whenever possible.
- Complications and consequences of neurological imbalance should be prevented.
- Controlled posture is important.

While these recommendations are certainly fundamental for the assessment of awareness, they also have a direct implication on the proposed four factors underlying wakefulness. Indeed, health is an issue at stake, since these patients are prone to infections and if this is the case the wakefulness assessment may be informative to decide whether it is worth to continue with a full behavioral and/or physiological assessment. A similar criterion applies to nutritional state: checking homeostatic responses and arousal/responsiveness should indicate the body's metabolic state and its capacity to respond to external stimulation. In addition, control of spasticity and postures is important in the behavioral assessment, as it has been shown patients in VS and MCS score much higher when assessed at 85° at a tilt table as compared to bed position (Elliott et al., 2005). Most likely the ascending reticular activating system is stimulated by the

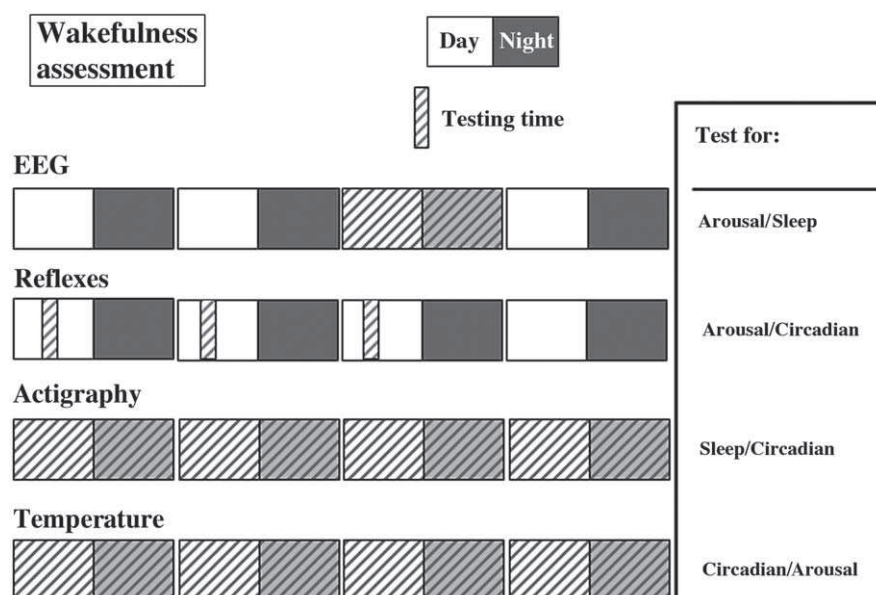


Fig. 4. Wakefulness assessment for DOC patients. For each test the proposed testing time is shown, as well as the factor it addresses.

change in position. In our opinion, any procedure that may increase arousal should be considered for DOC patients since it may unveil behaviors consistent with conscious awareness in VS patients or capacity to communicate in MCS patients.

For a full understanding of the wakefulness capacity of a DOC patient, we propose a series of tests to assess arousal, circadian rhythms, and sleep patterns. We recommend starting this assessment when the patient is systemically healthy and homeostatically stable. Figure 4 shows a summary of the tests proposed and when to start each measure. Arousal is behaviorally stratified in the CRS-R scale ranging from “unarousable” to “attention”; however, this is useful for an initial test but does not inform about arousal variability in the patient. To this aim we propose to choose one reflex in the patient that can be rated (i.e., very low, low, medium, high, very high responses) and to assess it systematically (every 5 min) in the course of 2–3 h for at least three days (testing at the same day and time). This approach should inform

about the variability in arousal both within and between days.

To test for circadian control we propose to continuously record a simple variable for several days. To define if the central clock in the brain is functioning, the external environment should be controlled, in particular temperature and light–dark variations. We have shown that skin temperature and motor activity may be easy to test and have the capacity to unveil the day-to-day variability. Both methods are cheap and require minimal maintenance, and if rhythms are assessed for at least four days, the clock capacity to be entrained can be determined. This test, together with the arousal assessment, will give an indication on when it is best to test for awareness in order to increase the likelihood of obtaining the maximal responses from each DOC patient.

Sleep evaluation may be indicative of the degree of damage in different brain networks. A 24-h EEG assessment may relate to reticular activating function if state transitions are present; spindles may reflect the preserved functional integrity of the thalamus; and SWS and REM

sleep may reflect residual functioning of brain-stem nuclei.

Conclusion

In the second part of the report from the Multi-Society Task Force on PVS (1994), recovery is divided into two dimensions: recovery of consciousness and recovery of function. The first one refers to the capacity to detect awareness (emergence from VS), and the second deals with the patient's capacity to communicate, to learn, and to perform adaptative tasks. Surprisingly there is no mention of the capacity to recover from decreased wakefulness or the problems caused by lower and/or erratic responsiveness in the assessment of recovery of consciousness or recovery of function. As we pointed out in this chapter, wakefulness may not appear as a key aspect in the evaluation of DOC patients, but the level of wakefulness may act as an enabling condition for conscious processing (Dehaene and Changeaux, 2004).

The clear relationship between circadian rhythms and sleep states (Winfree, 1982) could and should be extended to different conscious states. Although it is difficult to measure fatigue (as the homeostatic process of sleep) in DOC patients, it is possible to measure some physiological variables that are under circadian control and, in the process, responsiveness variability (changes in arousal) can be obtained. For the assessment of wakefulness and awareness, the temperature rhythm (if found) could be a good starting point to decide when, during the day, it is best to assess the cognitive processing of the patient. The understanding of the relationships between arousal, circadian rhythms, and sleep in DOCs is essential from a descriptive point of view and, most importantly, as putative diagnostic and prognostic tools that might help to aid therapeutic alternatives.

If the patient is homeostatically stable the combination of arousal, circadian, and sleep assessments can account for most of the aspects of wakefulness in DOC patients. Knowing when

the patient does seem to be more active, more responsive, and fully awake may decrease the misdiagnosis (false negatives) of true MCS patients classified as VS and true severely disabled patients classified as MCS. The detailed assessment of wakefulness — whether coming through in waves, in tides, or completely absent — will help in the characterization of this neglected aspect of consciousness and may have prognostic value for DOC patients.

Acknowledgments

We thank the patients and their families for their participation. We specially thank Dr. Laureys, Dr. Delorme, Dr. Manes, and Dr. Owen for helping in our research with DOC patients. We also thank Thanh Dang-Vu for providing the normal volunteer actigraphy data. We (the authors) declare having no conflicts of interest. TB is supported by an IIF Marie Curie Fellowship, VC by FRIA-FNRS, BD by the German National Merit Foundation, and DG by CON-ICET, ANPCyT and Universidad de Quilmes.

References

- Adams, J. H., Graham, D. I., & Jennett, B. (2000). The neuropathology of the vegetative state after an acute brain insult. *Brain*, 123, 1327–1338.
- Åkerstedt, T. (2007). Altered sleep/wake patterns and mental performance. *Physiology and Behavior*, 90, 209–218.
- Alessi, C., Martin, J. L., Webber, A. P., Kim, E. C., Harker, J. O., & Josephson, K. R. (2005). Randomized, controlled trial of a nonpharmacological intervention to improve abnormal sleep/wake patterns in nursing home residents. *JAGS*, 53, 803–810.
- Allebrandt, K. V., & Roenneberg, T. (2008). The search for circadian clock components in humans: New perspectives for association studies. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 41, 716–721.
- Ancoli-Israel, S., Cole, R., Alessi, C., Chambers, M., Moorcroft, W., & Pollak, C. P. (2003). The role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythm. *Sleep*, 26, 342–359.
- Andrews, K., Murphy, L., Munday, R., & Littlewood, C. (1996). Misdiagnosis of the vegetative state: Retrospective study in a rehabilitation unit. *BMJ*, 313, 13–16.

- Baguley, I. J., Heriseanu, R. E., Cameron, I. D., Nott, M. T., & Slewa-Younan, S. (2008). A critical review of the pathophysiology of dysautonomia following traumatic brain injury. *Neurocritical Care*, 8, 293–300.
- Beersma, D., & Gordijn, M. (2007). Circadian control of the sleep–wake cycle. *Physiology and Behavior*, 90, 190–195.
- Bekinschtein, T. A., Golombek, D. A., Simonetta, S. H., Coleman, M. R., & Manes, F. F. (in press). Circadian rhythms in the vegetative state.
- Benedetti, F., Radaelli, D., Bernasconi, A., Dallaspesza, S., Falini, A., Scotti, G., Lorenzi, C., Colombo, C., & Smeraldi, E. (2008). Clock genes beyond the clock: CLOCK genotype biases neural correlates of moral valence decision in depressed patients. *Genes Brain Behavior*, 7(1), 20–25.
- Bergamasco, B., Bergamini, L., Doriguzzi, T., & Sacerdote, I. (1968). The sleep cycle in coma: Prognostic value. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 25, 87.
- Berger, A. M., Wielgus, K. K., Young-McCaughan, S., Fischer, P., Farr, L., & Lee, K. A. (2008). Methodological challenges when using actigraphy in research. *Journal of Pain and Symptom Management*, 36, 191–199.
- Blatter, K., & Cajochen, C. (2007). Circadian rhythms in cognitive performance: Methodological constraints, protocols, theoretical underpinnings. *Physiology and Behavior*, 90, 196–208.
- Bob, P., & Fedor-Freybergh, P. (2008). Melatonin, consciousness, and traumatic stress. *Journal of Pineal Research*, 44, 341–347.
- Boivin, D., Czeisler, C., Dijk, D. J., Duffy, C., Folkard, S., Minors, D., et al. (1997). Complex interaction of the sleep–wake cycle and circadian phase modulates self-rated subjective feelings in healthy subjects. *Archives of General Psychiatry*, 54, 145–152.
- Borbely, A. (1982). Sleep regulation: Circadian rhythm and homeostasis. In D. Ganten & D. Pfaff (Eds.), *Sleep. Clinical and experimental aspects* (pp. 83–104). Berlin: Springer Verlag.
- Bornstein, S. R., Licinio, J., Tauchnitz, R., Engelmann, L., Negrao, A. B., Gold, P., et al. (1988). Plasma leptin levels are increased in survivors of acute sepsis: Associated loss of diurnal rhythm, in cortisol and leptin secretion. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 83, 280–283.
- Bourne, R. S., & Mills, G. H. (2006). Melatonin: Possible implications for the postoperative and critically ill patient. *Intensive Care Medicine*, 32, 371–379.
- Brainard, G. C., & Hanifin, J. P. (2005). Photons, clocks, and consciousness. *Journal of Biological Rhythms*, 20, 314–325.
- Brenner, R. P. (2005). The interpretation of the EEG in stupor and coma. *Neurologist*, 11, 271–284.
- Britt, C. W., Jr. (1981). Nontraumatic “spindle coma”: Clinical, EEG, and prognostic features. *Neurology*, 31, 393–397.
- Britt, C. W., Jr., Raso, E., & Gerson, L. P. (1980). Spindle coma, secondary to primary traumatic midbrain hemorrhage. *Electroencephalographic Clinical Neurophysiology*, 49, 406–408.
- Broughton, R. (1982). Human consciousness and sleep/waking rhythms: A review and some neuropsychological considerations. *Journal of Clinical Neuropsychology*, 4, 193–218.
- Brown, J. (1970). “Get up.” From the single “Get Up (I Feel Like Being A) Sex Machine”. Live at the Bell Auditorium (USA).
- Buijs, R. M., Scheer, F. A., Kreier, F., Yi, C., Bos, N., Goncharuk, V. D., et al. (2006). Organization of circadian functions: Interaction with the body. *Progress in Brain Research*, 153, 341–360.
- Cabello, B., Parthasarathy, S., & Mancebo, J. (2007). Mechanical ventilation: Let us minimize sleep disturbances. *Current Opinion in Critical Care*, 13, 20–26.
- Cajochen, C., Knoblauch, V., Wirz-Justice, A., Kräuchi, K., Graw, P., & Wallach, D. (2004). Circadian modulation of sequence learning under high and low sleep pressure conditions. *Behavioural Brain Research*, 151, 167–176.
- Cantero, J. L., & Atienza, M. (2005). The role of neural synchronization in the emergence of cognition across the wake–sleep cycle. *Review of Neuroscience*, 6, 69–83.
- Carlson, D. E., & Chiu, W. C. (2008). The absence of circadian cues during recovery from sepsis modifies pituitary–adrenocortical function and impairs survival. *Shock*, 29, 127–132.
- Carrier, J., & Monk, T. (2000). Circadian rhythms of performance: new trends. *Chronobiology International*, 17, 719–732.
- Chatrian, G. E., White, L. E., Jr., & Daly, D. (1963). Electroencephalographic patterns resembling those of sleep in certain comatose states after injuries to the head. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 15, 272–280.
- Cheliout-Heraut, F., Rubinsztajn, R., Ioos, C., & Estournet, B. (2001). Prognostic value of evoked potentials and sleep recordings in the prolonged comatose state of children. Preliminary data. *Neurophysiologie Clinique*, 31, 283–292.
- D’Aleo, G., Bramanti, P., Silvestri, R., Saltuari, L., Gerstenbrand, F., & Di Perri, R. (1994a). Sleep spindles in the initial stages of the vegetative state. *Italian Journal of Neurological Sciences*, 15, 347–351.
- D’Aleo, G., Saltuari, L., Gerstenbrand, F., & Bramanti, P. (1994b). Sleep in the last remission stages of vegetative state of traumatic nature. *Functional Neurology*, 9, 189–192.
- Dauch, W. A., & Bauer, S. (1990). Circadian rhythms in the body temperatures of intensive care patients with brain lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 53, 345–347.
- Daurat, A., Benoit, O., & Buguet, A. (2000). Effects of zopiclone on the rest/activity rhythm after a westward flight across five time zones. *Psychopharmacology*, 149, 241–245.
- Davies, N. W., Sharief, M. K., & Howard, R. S. (2006). Infection-associated encephalopathies: Their investigation, diagnosis, and treatment. *Journal of Neurology*, 253, 833–845.
- Dehaene, S., & Changeux, J. P. (2004). Neural mechanisms for access to consciousness. In M. Gazzaniga (Ed.), *The cognitive neurosciences*. (3rd ed., volume in press).

- Dennhardt, R., Gramm, H. J., Meinhold, K., & Voigt, K. (1989). Patterns of endocrine secretion during sepsis. *Progress in Clinical and Biological Research*, 308, 751–756.
- DeSouza, L., Benedito-Silva, A. A., Nogueira Pires, M. L., Poyares, D., Tufik, S., & Calil, H. M. (2003). Further validation of actigraphy in sleep studies. *Sleep*, 26, 81–85.
- Dinges, D. (1995). An overview of sleepiness and accidents. *Journal of Sleep Research*, 4(Suppl. 2), 4–14.
- Dylan, B. (1979). “When you gonna wake up?” From the Album “Slow Train Coming”. CMS Digital Studios (California, USA).
- Elliott, L., Coleman, M., Shiel, A., Wilson, B. A., Badwan, D., Menon, D., et al. (2005). Effect of posture on levels of arousal and awareness in vegetative and minimally conscious state patients: A preliminary investigation. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76, 298–299.
- Evans, B. M. (2002). What does brain damage tell us about the mechanisms of sleep? *Journal of the Royal Society of Medicine*, 95, 591–597.
- Folkard, S. (1990). Circadian performance rhythms: Some practical and theoretical implications. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 327, 543–553.
- Freedman, N. S., Gazendam, J., Levan, L., Pack, A. I., & Schwab, R. J. (2001). Abnormal sleep/wake cycles and the effect of environmental noise on sleep disruption in the intensive care unit. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 163, 451–457.
- Friedman, G., Eliezer, S., & Vincet, J. L. (1998). Has the mortality of septic shock changed with time? *Critical Care Medicine*, 26, 2078–2086.
- Friese, R. S., Bruns, B., & Sinton, C. M. (2009). Sleep deprivation after septic insult increases mortality independent of age. *Journal of Trauma*, 66, 50–54.
- Fukudome, Y., Abe, I., Saku, Y., Matsumura, K., Sadoshima, S., Utunomiya, H., et al. (1996). Circadian blood pressure in patients in a persistent vegetative state. *American Journal of Physiology*, 270, 1109–1114.
- Giacino, J. T., Ashwal, S., Childs, N., Cranford, R., Jennett, B., Katz, D. I., et al. (2002). The minimally conscious state: Definition and diagnostic criteria. *Neurology*, 58, 349–353.
- Gilestro, G. F., Tononi, G., & Cirelli, C. (2009). Widespread changes in synaptic markers as a function of sleep and wakefulness in *Drosophila*. *Science*, 324, 109–112.
- Giubilei, F., Formisano, R., Fiorini, M., Vitale, A., Faroni, J., Toni, D., et al. (1995). Sleep abnormalities in traumatic apallic syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 58, 484–486.
- Golombek, D. A., & Cardinali, D. P. (2008). Mind, brain, education and biological timing. *Mind, Brain and Education*, 2, 1–6.
- Golombek, D. A., Ferreyra, G. A., Agostino, P. V., Murad, A. D., Rubio, M. F., Pizzio, G. A., et al. (2003). From light to genes: Moving the hands of the circadian clock. *Frontiers in Bioscience*, 8, 285–293.
- Gordon, C. R., & Oksenberg, A. (1993). Spontaneous nystagmus across the sleep–wake cycle in vegetative state patients. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 86, 132–137.
- Halasz, P., Terzano, M., Parrino, L., & Bodizs, R. (2004). The nature of arousal in sleep. *Journal of Sleep Research*, 13, 1–23.
- Herdegen, J. J. (2002). Intensive care unit sleep disruption: Can the cycle be restored? *Critical Care Medicine*, 30, 709–710.
- Himanen, S. L., & Hasan, J. (2000). Limitations of Rechtschaffen and Kales. *Sleep Medicine Reviews*, 4, 149–167.
- Hobson, J. A. (1996). How the brain goes out of its mind. *Endeavour*, 20, 86–89.
- Horne, J. A., & Ostberg, O. (1976). A self-assessment questionnaire to determine morningness in human circadian rhythms. *International Journal of Chronobiology*, 4, 97–110.
- Hulihan, J. F., Jr., & Syna, D. R. (1994). Electroencephalographic sleep patterns in post-anoxic stupor and coma. *Neurology*, 44, 758–760.
- Isono, M., Wakabayashi, Y., Fujiki, M. M., Kamida, T., & Kobayashi, H. (2002). Sleep cycle in patients in a state of permanent unconsciousness. *Brain Injury*, 16, 705–712.
- Jennett, B., & Plum, F. (1972). Persistent vegetative state after brain damage. A syndrome in search of a name. *Lancet*, 7753, 734–737.
- Jewel, A. (1995). From the Album “Pieces of You”. Atlantic (New York, USA).
- Joosten, K. F., de Kleijn, E. D., Westerterp, M., de Hoog, M., Eijck, F. C., Hop, W. C. J., et al. (2000). Endocrine and metabolic responses in children with meningococcal sepsis: Striking differences between survivors and nonsurvivors. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 85, 3746–3753.
- Katikireddy, C. K., & Kuschner, W. G. (2006a). Critical care medicine update: Essentials for the nonintensivist, part 2. *Comprehensive Therapy*, 32, 82–89.
- Katikireddy, C. K., & Kuschner, W. G. (2006b). Critical care medicine update: Essentials for the nonintensivist, part 1. *Comprehensive Therapy*, 32, 74–81.
- Katz, M. E., Grizzo, M. E., Salim, M., Gonzalez Ley, B., Merino, D., Golombek, D. A., et al. (2002). Sleep–wake cycle after renal transplant and cyclosporin treatment (abst.). *Transplantation*, 74(4), 760.
- Kleitman, N. (1982). Basic rest–activity cycle 22 years later. *Sleep*, 5, 311–317.
- Majerus, S., Gill-Thwaites, H., Andrews, K., & Laureys, S. (2005). Behavioral evaluation of consciousness in severe brain damage. *Progress in Brain Research*, 150, 397–413.
- Marpegan, L., Leone, M. J., Katz, M. E., Sobrero, P., Bekinshtein, T. A., & Golombek, D. A. (in press). Diurnal variation in endotoxin-induced mortality in mice: Correlation with proinflammatory factors.
- Monk, T., Buysse, D., Reynolds, C., Berga, S., Jarrett, D., Begley, A., et al. (1997). Circadian rhythms in human performance and self-rated subjective feelings under constant conditions. *Journal of Sleep Research*, 6, 9–18.

- Morgenthaler, T., Alessi, C., Friedman, L., Owens, J., Kapur, V., Boehlecke, B., et al. (2007). Practice parameters for the use of actimetry in the assessment of sleep and sleep disorders: An update for 2007. *Sleep*, 30, 519–529.
- Mosby's Medical Dictionary. (2009). 8th edn. San Diego: Elsevier Inc.
- Multi-Society Task Force on PVS. (1994). Medical aspects of the persistent vegetative state (1 and 2). *The New England Journal of Medicine*, 330, 1572.
- Mundigler, G., Delle-Karth, G., Koreny, M., Zehetgruber, M., Steindl-Munda, P., Marktl, W., et al. (2002). Impaired circadian rhythm of melatonin secretion in sedated critically ill patients with severe sepsis. *Critical Care Medicine*, 30, 536–540.
- Oksenberg, A., Arons, E., Sazbon, L., Mizrahi, A., & Radwan, H. (2000). Sleep-related erections in vegetative state patients. *Sleep*, 23, 953–957.
- Oksenberg, A., Gordon, C., Arons, E., & Sazbon, L. (2001). Phasic activities of rapid eye movement sleep in vegetative state patients. *Sleep*, 24, 703–706.
- Paaivilainen, P., Korhonen, I., Lotjonen, J., Cluitmans, L., Julha, M., Sarela, A., et al. (2005). Circadian activity rhythm in demented and non-demented nursing-home residents measured by telemetric actigraphy. *Journal of Sleep Research*, 14, 61–68.
- Papadopoulos, M. C., Davies, D. C., Moss, R. F., Tighe, D., & Bennett, E. D. (2000). Pathophysiology of septic encephalopathy: A review. *Critical Care Medicine*, 28, 3019–3024.
- Parthasarathy, S., & Tobin, M. J. (2004). Sleep in the intensive care unit. *Intensive Care Medicine*, 30, 197–206.
- Pattoneri, P., Tirabassi, G., Pela, G., Astorri, E., Mazzuchi, A., & Borghetti, A. (2005). Circadian blood pressure and heart rate changes in patients in a persistent vegetative state after traumatic brain injury. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)*, 7, 734–739.
- Rechtschaffen, A., & Kales, A. (1968). *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects*. Bethesda, MD: US Dept. of Health, Education, and Welfare, p. 12.
- Reppert, S. M., & Weaver, D. R. (2002). Coordination of circadian timing in mammals. *Nature*, 418, 935–941.
- Rhudy, J. L., Williams, A. E., McCabe, K. M., Russell, J. L., & Maynard, L. J. (2008). Emotional control of nociceptive reactions (ECON): Do affective valence and arousal play a role? *Pain*, 136, 250–261.
- Ron, S., Algom, D., Hary, D., & Cohen, M. (1980). Time-related changes in the distribution of sleep stages in brain injured patients. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 48, 432–441.
- Sacho, R. H., & Childs, C. (2008). The significance of altered temperature after traumatic brain injury: An analysis of investigations in experimental and human studies: Part 2. *British Journal of Neurosurgery*, 22, 497–507.
- Sanap, M. N., & Worthley, L. I. (2002). Neurologic complications of critical illness: Part I. Altered states of consciousness and metabolic encephalopathies. *Critical Care and Resuscitation*, 4, 119–132.
- Seet, R. C., Lim, E. C., & Wilder-Smith, E. P. (2005). Spindle coma from acute midbrain infarction. *Neurology*, 64, 2159–2160.
- Spivak, E., Oksenberg, A., & Catz, A. (2007). The feasibility of sleep assessment by actigraph in patients with tetraplegia. *Spinal Cord*, 45, 765–770.
- Takekawa, H., Miyamoto, M., Miyamoto, T., Yokota, N., & Hirata, K. (2002). Alteration of circadian periodicity in core body temperatures of patients with acute stroke. *Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 56, 221–222.
- Teigen, K. H. (1994). Yerkes-Dodson: A law for all Seasons. *Theory and Psychology*, 4(4), 525–547.
- The Sunday Times. (2007). 40% of coma patients in a 'vegetative state' may be misdiagnosed, says a new report. Available at: http://www.timesonline.co.uk/tol/life_and_style/health/article3004892.ece
- Tung, A., & Mendelson, W. B. (2004). Anesthesia and sleep. *Sleep Medicine Reviews*, 8, 213–225.
- Valdez, P., Reilly, T., & Waterhouse, J. (2008). Rhythms in mental performance. *Mind, Brain and Education*, 2, 7–16.
- Valente, M., Placidi, F., Oliveira, A. J., Bigagli, A., Morghen, I., Poietti, R., et al. (2002). Sleep organization pattern as a prognostic marker at the subacute stage of post-traumatic coma. *Clinical Neurophysiology*, 113, 1798–1805.
- Varon, J., & Fromm, R. E. (2001). *Handbook of practical critical care medicine*. Berlin: Springer.
- Vlach, K. D., Boles, J. W., & Stiles, B. G. (2000). Telemetric evaluation of body temperature and physical activity as predictors of mortality in a murine model of staphylococcal enterotoxin shock. *Journal of Comparative Medicine*, 50, 160–166.
- Vogel, H. P., Kroll, M., Fritschka, E., & Quabbe, H. J. (1990). Twenty-four-hour profiles of growth hormone, prolactin and cortisol in the chronic vegetative state. *Clinical Endocrinology (Oxford)*, 33, 631–643.
- Waterhouse, J., Minors, D., Åkerstedt, T., Reilly, T., & Atkinson, G. (2001). Rhythms of human performance. In J. Takahashi, F. Turek, & R. Moore (Eds.), *Handbook of behavioral neurobiology: Circadian clocks* (pp. 571–601). New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers.
- Weinhouse, G. L., & Schwab, R. J. (2006). Sleep in the critically ill patient. *Sleep*, 29, 707–716.
- Werth, E., Savaskan, E., Knoblauch, V., Fontana Gasio, P., Van Someren, E. J. W., Hock, C., et al. (2002). Decline in long-term circadian rest-activity cycle organization in a patient with dementia. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 15, 55–59.
- Winfrey, A. T. (1982). The tides of human consciousness: Descriptions and questions. *American Journal of Physiology*, 242, R163–R166.

- Yerkes, R. M., & Dodson, J. D. (1908). The relation of strength of stimulus to rapidity of habit-formation. *Journal of Comparative Neurology and Psychology*, 18, 459–482.
- Zavada, A., Gordijn, M. C., Beersma, D. G., Daan, S., & Roenneberg, T. (2005). Comparison of the Munich Chronotype Questionnaire with the Horne–Ostberg's Morningness–Eveningness Score. *Chronobiology International*, 22, 267–278.
- Zee, P. C., & Manthena, P. (2007). The brain's master circadian clock: Implications and opportunities for therapy of sleep disorders. *Sleep Medicine Reviews*, 11, 59–70.

Journal of Neurotrauma

Journal of Neurotrauma: <http://mc.manuscriptcentral.com/neurotrauma>

Sleep in the unresponsive wakefulness syndrome and minimally conscious state

Journal:	<i>Journal of Neurotrauma</i>
Manuscript ID:	NEU-2012-2654.R1
Manuscript Type:	Regular Manuscript
Date Submitted by the Author:	07-Oct-2012
Complete List of Authors:	Cologan, Victor; University of Liege, Coma Science Group Drouot, Xavier; Henri Mondor Hospital, Sleep Center; University Paris 12, EA 4391 Parapatics, Silvia; Medical University of Vienna, Psychiatry and psychotherapy; The Siesta Group, Delorme, Arnaud; CNRS, CERCO Gruber, Georg; Medical University of Vienna, Psychiatry and psychotherapy; The Siesta Group, Moonen, Gustave; Sart Tilman University Hospital, Neurology Laureys, Steven; Sart Tilman University Hospital, Neurology; University of Liege, Coma Science Group
Keywords:	BEHAVIORAL ASSESSMENTS, CLINICAL MANAGEMENT OF CNS INJURY, ELECTROPHYSIOLOGY, STROKE, TRAUMATIC BRAIN INJURY

SCHOLARONE™
Manuscripts

Sleep in the unresponsive wakefulness syndrome and minimally conscious state

Victor Cologan^{MS}, Xavier Drouot^{MD, PhD}, Silvia Parapatics^{MD, PhD}, Arnaud Delorme^{PhD}, Georg Gruber^{MD, PhD}, Gustave Moonen^{MD, PhD}, Steven Laureys^{MD, PhD}

1 Coma ScienceGroup, Cyclotron Research Center, Liège, Belgium (V.C., S.L.)

2 Sleep Center, Henri Mondor Hospital, Paris, France (X.D.)

3 EA 4391, University Paris 12, France (X.D.)

4 The Siesta Group, Vienna, Austria (S.P., G.G.)

5 National Center of Scientific Research, CERCO, Toulouse, France (A.D.)

6 William Lennox Neurological Rehabilitation Center, Ottignies, Belgium (A.F.)

7 Department of Psychiatry and Psychotherapy, Medical University of Vienna, Vienna, Austria (S.P., G.G.)

8 Department of Neurology, Liege University Hospital, Liege, Belgium (G.M., S.L.)

Corresponding author: Victor Cologan, Cyclotron Research Center, Allée du 6 Aout 8, B30, 4000 Liege, Belgium.

E-mail: victorcologan@gmail.com Tel: + 32 4 366 3687 Fax: + 32 4 366 2946

Manuscript words count: 3451

Abstract words count: 239

Running title: Sleep in disorders of consciousness

Number of references: 36

Supplemental data: 5 figures illustrating polysomnography of the standard and alternative sleep stages in VS/UWS and MCS (Sleep_supplem.doc)

1
2
3
4
5 1) Stage 1, 2) Spindles, 3) Slow waves sleep, 4) REM sleep, 5) Epileptiform waves
6
7

8 **Authors list and contributions:**
9

10
11 **V. Cologan^{PhD}**: Study design, acquisition of data, data analysis, manuscript preparation.
12
13

14 **X. Drouot^{MD,PhD}**: Data analysis, manuscript preparation.
15
16

17 E-mail: xavier.drouot@hmn.aphp.fr Tel: + 33 1 49 81 26 96 Fax: + 33 1 44 06 84 45
18
19

20 **S. Parapatics^{MDPhD}**: Data analysis, manuscript preparation.
21
22

23 E-mail: silvia.parapatics@thesiestagroup.com Tel: +43 1 955 12 13 Fax: +43 1 955 12 13-50
24
25

26 **A. Delorme^{PhD}**: Study design, data analysis, manuscript preparation.
27
28

29 E-mail: arno@ucsd.edu Tel: + 33 5 81 18 49 58
30
31

32 **G. Gruber^{MD,PhD}**: Data analysis, manuscript preparation.
33
34

35 E-mail: georg.gruber@thesiestagroup.com Tel: +43 1 955 12 13 Fax: +43 1 955 12 13-50
36
37

38 **G. Moonen^{MD,PhD}**: Study design, clinical supervision and coordination, manuscript preparation.
39
40

41 E-mail: g.moonen@chu.ulg.ac.be Tel: +32 4 366 72 55 Fax: +32 4 366 74 99
42
43

44 **S. Laureys^{MD,PhD}**: Study design, clinical supervision and coordination, manuscript preparation.
45
46

47 E-mail: steven.laureys@ulg.ac.be Tel: + 32 4 366 3687 Fax: + 32 4 366 2946
48
49

50 **Study funding:** This work was supported by the Belgian National Funds for Scientific Research
51
52
53
54
55 (FNRS/FRIA).
56
57
58
59
60

ABSTRACT

The goal of our study was to investigate different aspects of sleep, namely the sleep-wake cycle and sleep stages, in the vegetative state/unresponsive wakefulness syndrome (VS/UWS) and minimally conscious state (MCS). 24h polysomnography was performed in 20 patients in a UWS (n=10) or in a MCS (n=10) due to brain injury. The data were first tested for the presence of a sleep-wake cycle and the observed sleep patterns were compared to standard scoring criteria. Sleep spindles, slow waves sleep and rapid eye movement sleep were quantified and their clinical value was investigated. According to our results, an electrophysiological sleep-wake cycle was identified in 5 MCS and 3 VS/UWS patients. Sleep stages did not always match the standard scoring criteria which therefore needed to be adapted. Sleep spindles were more present in patients who clinically improved within 6 months. Slow wave sleep was present in 8 MCS and 3 VS/UWS patients but never in the ischemic etiology. Rapid eye movement sleep, and therefore dreaming which is a form of consciousness, was present in all MCS and 3 VS/UWS patients. In conclusion, the presence of alternating periods of eyes-open/eyes-closed cycles does not necessarily imply preserved electrophysiological sleep architecture in the UWS and MCS, contrary to previous definition. The investigation of sleep is a little studied yet simple and informative way to evaluate the integrity of residual brain function in patients with disorders of consciousness with possible clinical diagnostic and prognostic implications.

Key words: Brain injury, coma, vegetative state, minimally conscious state, sleep

INTRODUCTION

Medical progress has led to an increase in the number of brain-injured patients in a vegetative state/unresponsive wakefulness syndrome (VS/UWS) or minimally conscious state (MCS) following coma (European Task Force on Disorders of Consciousness 2010).

Wakefulness and awareness are the two main components of consciousness.¹ The UWS is therefore defined as a state of wakefulness without awareness whereas the MCS correspond to uncommunicative patients showing basic conscious behavior. Clinical practice and research, mainly relying on behavioral, electrophysiological and neuroimaging studies, have shown how challenging it can be to establish the diagnosis and prognosis in such disorders of consciousness (DOC).¹ In particular, “active” paradigms evaluating residual cognitive function and command following are measures made for short and defined periods of time. However, it is well known that vigilance and awareness fluctuate in such patients resulting in variable behaviors and cognitive performances.²⁻⁴ At present, there is no standard description of the different vigilance states in VS/UWS and MCS patients.

Together with evidence of eye opening, the presence of a sleep-wake cycle defines the threshold between a comatose state and the UWS or MCS. However, although it is well known that sleep abnormalities are common in critically ill patients, there is little empirical evidence that brain-injured patients actually exhibit electrophysiological sleep phenomena or display a circadian rhythm.⁵⁻⁹ In DOC, sleep-wake cycles are typically inferred by behavioral observations of periods of eye closure but their underlying mechanisms remain poorly understood and their fine-grained characterizations are still unknown. Our objective is therefore to describe the large variety of sleep patterns existing in VS/UWS and MCS patients and to test their potential clinical interest.

To our knowledge, this is the first study specifically designed for the analysis of sleep in the vegetative and minimally conscious states and based on 24h recordings of brain activity.

For Peer Review

METHODOLOGY

Patients

24-hour polysomnography was performed in sub-acute (1-12 months after brain injury) unsedated and spontaneously breathing DOC patients in their usual clinical environment. Clinical assessment and diagnosis was made using the recommended coma recovery scale revised (CRS-R), performed the day before and after the recording by the first author.¹⁰⁻¹¹ Patients were also diagnosed by the neurologists and neuropsychologists of the Coma Science Group. Patients with continuous epileptiform activity, suppression or burst-suppression patterns were excluded from the present study. Outcome was measured at a 6 months follow-up using the CRS-R. The study was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medicine of the University of Liège and written informed consent was obtained from the patients' legal representatives.

Data acquisition and analysis

Recordings. The 24h polysomnography was performed with a V-Amp16 amplifier (Brain Products) with infrared video monitoring. We used 12 EEG channels localized according to the conventional 10-20 system, chin-electromyography (EMG), electro-oculography (EOG in crossed montage) and electrocardiography (ECG). We applied an analog band pass filter of [0.1-200Hz], [10-100Hz], [0.3-35Hz] and [0.3-70Hz] to the respective data channels. Impedance of all channels was kept $<5k\Omega$ at the start and $<20k\Omega$ at the ending of all recordings. Analyses were performed using a 64-bit Linux workstation and EEGLAB freeware running in Matlab.¹² Raw data were sampled at 250 Hz and filtered using 1 Hz high-pass and 45 Hz low-pass thresholds. Epochs containing electrode movement artifacts were visually rejected (1% in average). During the recording, patients experienced their usual environmental conditions.

Chronobiology. In order to locate the rest periods of patients, we built a map of each recording. EEG relative power spectrum, muscle tonus, eyes movements, heart-rate variability and heart-rate were plotted over time (Fig. 1). The spectrogram of the EEG activity was computed using standard Fast Fourier Transform decomposition in EEGLAB and missing data segment containing artifacts were interpolated. For eyes movements, we plotted the average power of the EOG channels in the 1 and 3 Hz frequency band since eye channels have most power within these frequency bands at wake. For muscle activity, no artifactual data was removed from the 24-hour period as paroxysmal muscle activity can be interpreted as movement. For heart rate, we applied a band-pass filter between 1.5 Hz and 30 Hz and extracted heart beats by applying an automatic threshold depending on the standard deviation of the recorded ECG signal. Heart beat intervals falling outside of the physiological range of 0.3-1.35s were considered artefactual and were removed (<1% for each recording). Finally all data measures were finally smoothed over time using a Gaussian filter.

On these chronobiological plots, a “rest pattern” was defined as a simultaneous slowing of the EEG relative spectrum and decrease of the global muscle power, EOG power, heart-rate and heart rate variability, as this is the case in healthy subjects. The problem as yet, there is no empirical description of the EEG frequencies spectrum in the UWS and MCS. Moreover the muscular artifacts contaminate the EEG channels in the 10-100 Hz band. An EEG slowing was therefore defined here as a reduction of the muscular frequencies from positive (hot colors) to negative (cold colors) relative power values. Indeed, even if standard background and cognitive high frequencies (12-40 Hz) are preserved in brain-injured patients, these are not visible in data unfiltered for muscular artifacts as these are of much higher amplitude. As for slow wave activity

1
2
3
4
5 during the wake and rest phases, this was found to vary too much both individually and across
6
7 our sample to be used as proven sleep criterion.
8
9

10 Once the chronobiological figures plotted, we noticed three recurrent patterns. Patients were
11
12 classified as “cycled” if the patient was at rest during at least 80% of the night time and awake
13
14 during at least 80% of the day time (Fig. 1A), or “uncycled” if this distinction was absent (Fig.
15
16 1B). Patients showing at least two periodic rest-wake patterns were classified as “ultradian” (Fig.
17
18 1C). Night time corresponds to the time a patient is left alone with the light off to the time he is
19
20 woken up by the nurse or family with the light on (10pm $\pm$ 1h to 9am $\pm$ 1h). During the day, the
21
22 room ambient lighting was normalized using the room lamps when the weather was dark. We
23
24 also compared the mean value of the muscular spectral power between the day and night in
25
26 cycled and uncycled patients using the paired t-test corrected for multiple comparisons ($p<0,01$)
27
28 in order to provide an objective and quantified marker of sleep-wake cycling (Fig. 2). As one of
29
30 the two EMG channels was unreliable during the last hours of recording for 9/20 patients, we
31
32 calculated the 10-100Hz power on the EEG temporal channels (T3, T4) as an EMG proxy
33
34 measurement.
35
36
37
38
39
40

41
42 Visual scoring. Sleep analysis were performed by three independent experienced scorers (VC,
43
44 XD & SP). The visual scoring of sleep patterns was performed using the EEGlab visualization
45
46 window. The first scorer reiteratively explored the data and listed the different standard and
47
48 alternative sleep patterns encountered. Next, the other scorers assessed the presence of the
49
50 reported patterns using a blind method. Ambiguous scoring conflicts were resolved by common
51
52 consensus and standard spindles, SWS and REMS were calculated.
53
54
55
56
57
58
59
60

Definition of standard sleep scoring criteria. The waking state is characterized by a high-frequency (>10 Hz) desynchronized EEG, a high muscular tone in EMG channels and eyes blinks in EOG channels. Stage 1 is defined by a slower and synchronized EEG, a low muscular tone, the absence of eye blinks and the occurrence of slow eye movements. α waves, occurring when eyes are closed, progressively slow down towards θ activity. People aroused from this stage often believe that they have been awake. Sleep spindles were initially defined as 12-15Hz bursts under 50 μ V amplitude, lasting 0.5-2s, having a typical sinus-like shape, best visible in the central channel and generally occurring during the sleep stage 2 preceding SWS.¹³ Later, it was shown that spindles can have a larger frequency band (10-16 Hz) and topography.¹⁴ SWS is defined by a high amplitude (75-140 μ V) synchronized EEG in the δ band including at least 20% (stage 3) or 50% (stage 4) slow waves which are most visible in the frontal channels, a low muscular tone close to atonia and the absence of eye blinks and movements. Paradoxical sleep - or REMS - is characterized by a synchronized EEG in the θ band, a muscular atonia and the presence of phasic events like REM and muscular twitches. It is generally preceded by SWS (night start) or stage 1 (night end) and interrupted by an awakening.

RESULTS

We included 20 patients (10 VS/UWS and 10 MCS) of traumatic (n=9) and non-traumatic etiology (anoxia (n=6) and CVA (n=5)). Demographic, clinical and outcome data are summarized in table 1.

A polysomnographic sleep-wake cycle was found in 3/10 VS/UWS and 5/10 MCS. An ultradian pattern was found in 1 VS/UWS and 2 MCS patients. In the cycled patients' group, the mean of the muscular spectral power was significantly higher ($p<0.01$) during the day (10am-10pm data segment) than during the night (10pm-10am) according to the paired t-test with false discovery rate correction for multiple comparisons in EEGLab (Fig. 2).

Comparison of the observed sleep patterns to the standard criteria

The wake EEG of brain-injured patients is generally described as "slowed" (i.e. from standard α - β to predominant δ - θ activity under $75\mu V$ amplitude) and showing phasic or tonic high amplitude epileptiform bursts that reflect the brain injury (Sup. Fig. 1).¹⁵ In our recordings, epileptiform waves appeared during the waking state, the stage 1 and SWS in very variable quantities. They can be distinguished from sleep slow waves because they are monomorphic and more symmetrical and spike shaped. We also noted that the muscular tone was generally higher during periods including epileptiform activity than during periods without. Epileptiform patterns are suggestive of the degree of impairment in DOC and may vary with the patient's state of consciousness.¹⁵ Indeed, epilepsy can be considered as a transient vegetative state in epileptic patients so it probably abolishes consciousness in MCS patients as well.¹⁶⁻¹⁷ Otherwise, there is still no empirical description of the wake EEG frequency spectrum in the UWS and MCS.

Abnormal muscular, ocular and epileptic activities generally contaminate different EEG channels

1
2
3
4
5 according to their amplitude and source which are variable in brain-injured patients. So it is
6
7 challenging to isolate the brain signal. This clinical population is by definition generally non
8
9 cooperative and can hardly be forced to relax their muscles and eyes without using drugs.
10
11 Another difficulty concerning these patients is that being awake doesn't mean being "aware" for
12
13 these patients and there is also no evidence of any electrophysiological difference between an
14
15 aware and an unaware waking state in the literature. In consequence, the only possible scoring
16
17 criteria for the waking state in polysomnography of brain-injured patients are the presence of eye
18
19 blinks and, of course, the absence of sleep patterns.
20
21

22
23
24 Similarly, stage 1 was defined as the absence of eye blinks (i.e. eyes closed), spindles, SWS and
25
26 REMS (Sup. Fig. 2) in brain-injured patients. As for the waking state, the standard description of
27
28 stage 1 does not match with the altered behavior and polysomnography of patients with DOC.
29
30 However, this stage mixes two different vigilance states in the MCS: the first corresponding to
31
32 the "resting state" in healthy subjects, which is a state where one is still conscious.¹⁸⁻¹⁹ The
33
34 second corresponding to the standard sleep stage 1 itself, where one is unwittingly losing
35
36 consciousness and starting to sleep.
37
38
39

40
41
42 Standard sleep spindles and SWS were detected in some of our recordings. We also found some
43
44 spindles in the 6-9Hz frequency range which were defined as "slow spindles" (Sup. Fig. 2). We
45
46 also detected SWS under 75 μ V amplitude which was defined as "attenuated SWS" (Sup. Fig. 3).
47
48 In VS8, a cyclical alternating pattern (CAP) of frontal cortical synchronization arousals >75 μ V
49
50 was observed. This activity was so different from the standard SWS patterns encountered in the
51
52 other patients that it was classified as "CAP", as proposed in a previous article.⁸
53
54
55
56
57
58
59
60

Finally, paradoxical sleep did match with the standard scoring criteria (Sup. Fig. 4). We noted that the standard temporal progression of sleep stages (wake→stage 1→stage 2(spindles)→stages3-4→REMS→awakening) was standard during the rest periods except in two patients. VS7 showed a fragmented episode containing a mix of NREMS alternating with REMS without any awakening during his nocturnal sleep period. MCS2 had REM sleep primes lasting less than 40s and being interrupted by an awakening at the first or second REM iteration.

Inter-scorer rate

The scorers' qualitative analysis (presence or absence of sleep patterns) matched except on the following points and these cases were then discussed before reaching a common agreement: 1) The existence of rare standard spindles ($n < 10$) in VS5, VS8, MCS1, MCS3, MCS4, MCS9 ; 2) The CAP of VS8 ; 3) The REMS primes of MCS2.

The quantitative analysis matched between the scorers except for the following cases:

INSERT TABLE 2

The quantitative study confirms the general rule that there is always a difference between the visual scorings of several independent sleep specialists. It also raises an important point is that SWS and REMS can be easily definable in some patients but not others. Indeed, we noted that SWS could have clear boundaries and good stability in some cases (especially in UWS patients) while in other cases the limits are progressive and the slow waves' amplitude unstable, making the inter-scorers quantification less consistent (especially in MCS patients). As for REMS, inter-scorers discrepancies show that the first scorer tended to overestimate the number of episodes. This confirms that the scorer's experience affects the scoring of sleep but also suggests that brain-

injured patients may have episodes resembling REMS. Nevertheless, from a clinical point of view, we argue that it is more important to know what sleep stages are preserved rather than their exact quantities in brain-injured patients.

Sleep stages

All patients showed sleep stage 1. 3 MCS patients had preserved spindles ($n > 10$), SWS and REMS. Standard spindles were found in 4/10 VS/UWS and 7/10 MCS patients; number varied between 1 and 539. Slow spindles were found in 5/10 VS/UWS and 7/10 MCS patients. 6 patients did have both standard ($n < 10$) and slow spindles. Standard SWS was found in 3/10 VS/UWS and 8/10 MCS patients. In average, the number of epochs was 5.3 ± 2.1 and the duration 36.0 minutes ± 21.0 minutes in the VS/UWS ; 11.5 ± 6.9 and 16.4 minutes ± 10.3 minutes in the MCS. Attenuated SWS was found in 6/10 VS/UWS and 2/10 MCS. REMS was found in 3/10 VS/UWS and 10/10 MCS patients. In average, the number of epochs was 6.3 ± 2.9 and the duration 9.0 minutes ± 5.2 minutes in the VS/UWS ; 4.9 ± 3.2 and 4.4 minutes ± 2.0 minutes in the MCS. All these amounts of standard sleep stages cannot be statistically compared yet because the number of patients showing them is too small. The persistence of REMS is correlated with patients in the minimally conscious state : $\chi^2 = 10.8$, $p = 0.005$ (Pearson uncorrected).

INSERT TABLE 3

Concerning the outcome study, a low number of spindles ($n < 10$) was found in 4 persistent patients; in 1 MCS patient who recovered occasional command following; and in 1 VS/UWS patient who improved to the MCS. An intermediate number of spindles (in the 10^1 range) was found in 1 VS/UWS and 2 MCS patients who improved to the MCS+. A high number of spindles (in the 10^2 range) was found in 1 VS/UWS and 1 MCS+ patient who recovered consciousness

(exit-MCS). 6 of the 7 patients with a favorable outcome showed standard spindles in their recording. 8 of the 13 patients with an unfavorable outcome showed no spindles and the 5 others showed a low number of standard spindles ($n < 10$).

INSERT TABLE 4

For Peer Review

DISCUSSION

Patients in a MCS or VS/UWS can show a circadian, ultradian or uncycled sleep-wake pattern. This is in line with a previous study showing that the sleep cycle can be present or absent in persistent VS patients with no obvious difference in their clinical status.²⁰ These data suggest that the absence of a sleep-wake cycle might reflect the brainstem damage in DOC. Sleep spindles can possibly be present, slowed or absent in both MCS and VS/UWS patients with all three etiologies. Patients who clinically improved within 6 months are more prevalent in classes with a high count of standard spindles ($10 < n < 100$ and $100 < n < 1000$) and fewer in those with a low count ($n = 0$ and $1 < n < 10$) than patients with persistent or degraded outcome : $\chi^2 = 12.4$, $p = 0.002$. However, this correlation between the number of standard spindles and outcome 6 months later remains speculative because the number of patients in the different classes is too small. But it highlights the potential prognosis value of sleep spindles in brain-injured patients, which is in line with the preliminary studies of sleep in comatose and vegetative patients.⁸ Standard SWS is preserved in trauma patients and in anoxic MCS patients but not in CVA patients, suggesting that this etiology is particularly prone to SWS attenuation. All our MCS patients showed phasic REMS which is associated with dreaming in healthy subjects. Dreams being by definition a conscious experience, they have a differential diagnosis value in the VS/UWS. Indeed, it is now well-known that some MCS patients are not able to show sign of consciousness on behavioral assessments so they are evaluated as VS/UWS until fMRI or EEG active paradigms show the contrary.²¹⁻²³ Moreover, the 3 VS/UWS patients showing REMS were also the only VS/UWS cases having none only a sleep-wake cycle but also some inconsistent conscious features such as food swallowing, facial expressions sometimes congruent with stimulation or an atypical PET

pattern. We therefore support that UWS patients showing REMS should be priority submitted to active paradigms in order to test the persistence of a minimal consciousness at wake.

Our findings confirm that the operational definitions of wakefulness and sleep are not applicable in DOC.⁸⁻⁹ Contrary to what several definitions state, the presence of rest periods does not always imply preserved electrophysiological sleep-wake cycles nor sleep stages which should no longer be taken as a distinguishing feature for the definition of UWS or MCS.²⁴⁻²⁵ The waking state and sleep stages do not fit the elder standard scoring criteria which therefore need to be adapted for polysomnography in DOC. This study is in line with earlier studies on coma suggesting that the presence of EEG patterns resembling standard sleep may be markers of a favorable outcome.²⁶⁻²⁹ Sleep research is of particular interest in brain-injured patients with various etiologies as it can bring to light relationships between sleep patterns and functional neuroanatomy. In particular, the quality and quantity of spindles seems to provide a new index of the severity of the thalamo-cortical injury in the VS/UWS and MCS (Fig. 3). This would be in line with brain imaging studies showing not only the correlation between the extent of thalamus damage and the behavioral disability and outcome in DOC, but also the restoration of the thalamocortical connectivity during recovery of consciousness.³⁰⁻³³ Otherwise, REMS is sensitive to cortical injury so the amount of this stage may be related to the severity of the cortical injury and behavioral impairment in brain-injured patients but our results don't support this hypothesis. Finally, although it is still unclear if they have distinct or sequential roles, sleep is thought to optimize the consolidation of acquired information in memory and to impact on mental abilities.³⁴⁻³⁵ This suggests that the revalidation process may be facilitated in brain-injured patients with preserved sleep compared to those without and stresses the importance of promoting sleep in the clinical routine.

Conclusion

For the purposes of testing cerebral activity in the VS/UWS, MCS or intermediary patients who are between these two states, clinicians should keep in mind that arousal and consciousness can be severely impaired and chronobiologically disorganized in these populations. In consequence, a prolonged measure of the brain’s spontaneous activity during at least 24h is of primary interest. Firstly, because it can inform the clinician about the temporal organization of the patient’s vigilance states before a multimodal neurological assessment over several days. Secondly, because it can reveal the possible persistence of residual brain activities such as sleep stages and thus provide additional prognosis or differential diagnosis information. Moreover, 24h polysomnography is a cheap and ambulatory method which could be adapted to the clinical routine of brain-injured patients in their usual environment contrary to brain scanners or high-density EEG. In conclusion, further research on sleep-wake architecture in larger samples of patients will improve the clinical evaluation and care of these patients as well as our understanding of the neural correlations of vigilance and consciousness.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank Pr. Maquet, head of the Sleep Group at the Cyclotron Research Center, for his collaboration. The authors also thank the doctors and nurses of the Centre Neurologique et de Réadaptation Fonctionnelle de Fraiture, the Centre Neurologique William Lennox and the Neurology Departments of the Centre Hospitalier Universitaire of Liege for their participation in this study. The authors finally thank Mrs. Tina Duvivier for language revision.

REFERENCES

1. Laureys, S., Owen, A.M., and Schiff, N.D. (2004). *Brain function in coma, vegetative state, and related disorders*. *Lancet Neurol* **3**(9), 537-46.
2. Lombardi, F., Taricco, M., De Tanti, A., Telaro, E., and Liberati, A. (2002). *Sensory stimulation for brain injured individuals in coma or vegetative state*. *Cochrane Database Syst Rev* 2, CD001427.
3. De Weer, A.S., Da Ros, M., Berre, J., Melot, C., Goldman, S., and Peigneux, P. (2011). *Environmental influences on activity patterns in altered states of consciousness*. *Eur J Neurol* **18**(12), 1432-1434.
4. Candelieri, A., Cortese, M.D., Dolce, G., Riganello, F., and Sannita, W.G. (2011). *Visual pursuit: within-day variability in the severe disorder of consciousness*. *J Neurotrauma* **28**(10), 2013-2017.
5. Cabello, B., Parthasarathy, S., and Mancebo, J. (2007). *Mechanical ventilation: let us minimize sleep disturbances*. *Curr Opin Crit Care* **13**(1), 20-26.
6. Parthasarathy, S. and Tobin, M.J. (2004). *Sleep in the intensive care unit*. *Intensive Care Med* **30**(2), 197-206.
7. Drouot, X., Cabello, B., d'Ortho, M.P., and Brochard, L. (2008). *Sleep in the intensive care unit*. *Sleep Med Rev* **12**(5), 391-403.
8. Cologan, V., Schabus, M., Ledoux, D., Moonen, G., Maquet, P., and Laureys, S. (2009). *Sleep in disorders of consciousness*. *Sleep Med Rev* **14**(2), 97-105.
9. Bekinshtein, T., Cologan, V., Dahmen, B., and Golombek, D. (2009). *You are only coming through in waves: wakefulness variability and assessment in patients with impaired consciousness*. *Prog Brain Res* **177**, 171-189.
10. Giacino, J.T., Ashwal, S., Childs, N., Cranford, R., Jennett, B., Katz, D.I., Kelly, J.P., Rosenberg, J.H., Whyte, J., Zafonte, R.D., and Zasler, N.D. (2002). *The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria*. *Neurology* **58**(3), 349-353.

11. Seel, R.T., Sherer, M., Whyte, J., Katz, D.I., Giacino, J.T., Rosenbaum, A.M., Hammond, F.M., Kalmar, K., Pape, T.L., Zafonte, R., Biester, R.C., Kaelin, D., Kean, J., and Zasler, N. (2010). *Assessment scales for disorders of consciousness: evidence-based recommendations for clinical practice and research*. Arch Phys Med Rehabil **91**(12), 1795-1813.
12. Delorme, A. and Makeig, S. (2004). *EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis*. J Neurosci Methods **134**(1), 9-21.
13. Rechtschaffen, A. and Kales, A. (1968). *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects*. Bethesda, Md.: U.S. Dept. of Health, Education, and Welfare. 12 p.
14. Huupponen, E., Varri, A., Himanen, S.L., Hasan, J., Lehtokangas, M., and Saarinen, J. (2000). *Optimization of sigma amplitude threshold in sleep spindle detection*. J Sleep Res **9**(4), 327-334.
15. Husain, A.M. (2006). *Electroencephalographic assessment of coma*. J Clin Neurophysiol **23**(3), 208-220.
16. Blumenfeld, H. (2011). *Epilepsy and the consciousness system: transient vegetative state?* Neurol Clin **29**(4), 801-823.
17. Bartolomei, F. and Naccache, L. (2011). *The global workspace (GW) theory of consciousness and epilepsy*. Behav Neurol **24**(1), 67-74.
18. Raichle, M.E., MacLeod, A.M., Snyder, A.Z., Powers, W.J., Gusnard, D.A., and Shulman, G.L. (2001). *A default mode of brain function*. Proc Natl Acad Sci U S A **98**(2), 676-682.
19. Boly, M., Tshibanda, L., Vanhaudenhuyse, A., Noirhomme, Q., Schnakers, C., Ledoux, D., Boveroux, P., Garweg, C., Lambermont, B., Phillips, C., Luxen, A., Moonen, G., Basseti, C., Maquet, P., and Laureys, S. (2009). *Functional connectivity in the default network during resting state is preserved in a vegetative but not in a brain dead patient*. Hum Brain Mapp **30**(8), 2393-2400.

20. Isono, M., Wakabayashi, Y., Fujiki, M.M., Kamida, T., and Kobayashi, H. (2002). *Sleep cycle in patients in a state of permanent unconsciousness*. Brain Inj **16**(8), 705-712.

21. Monti, M.M., Vanhaudenhuyse, A., Coleman, M.R., Boly, M., Pickard, J.D., Tshibanda, L., Owen, A.M., and Laureys, S. (2010). *Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness*. N Engl J Med **362**(7), 579-589.

22. Cruse, D., Chennu, S., Chatelle, C., Bekinschtein, T.A., Fernandez-Espejo, D., Pickard, J.D., Laureys, S., and Owen, A.M. (2011). *Bedside detection of awareness in the vegetative state: a cohort study*. Lancet **378**(9809), 2088-2094.

23. Rosanova, M., Gosseries, O., Casarotto, S., Boly, M., Casali, A.G., Bruno, M.A., Mariotti, M., Boveroux, P., Tononi, G., Laureys, S., and Massimini, M. (2012). *Recovery of cortical effective connectivity and recovery of consciousness in vegetative patients*. Brain **135**(4), 1308-1320.

24. Silva, S., Alacoque, X., Fourcade, O., Samii, K., Marque, P., Woods, R., Mazziotta, J., Chollet, F., and Loubinoux, I. (2010). *Wakefulness and loss of awareness: brain and brainstem interaction in the vegetative state*. Neurology **74**(4), 313-320.

25. Landsness, E., Bruno, M.A., Noirhomme, Q., Riedner, B., Gosseries, O., Schnakers, C., Massimini, M., Laureys, S., Tononi, G., and Boly, M. (2011). *Electrophysiological correlates of behavioural changes in vigilance in vegetative state and minimally conscious state*. Brain **134**(8), 2222-2232.

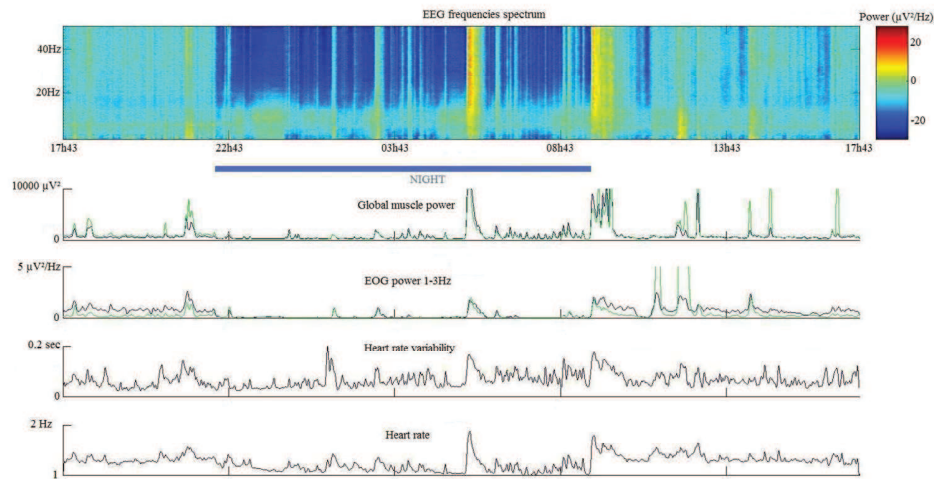
26. Chatrian, G.E., White, L.E., and Daly, D. (1963). *Electroencephalographic patterns resembling those of sleep in certain comatose states after injuries to the head*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol **15**, 272-280.

27. Bergamasco, B., Bergamini, L., Doriguzzi, T., and Sacerdote, I. (1968). *The sleep cycle in coma: prognostic value*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol **25**(1), 87.

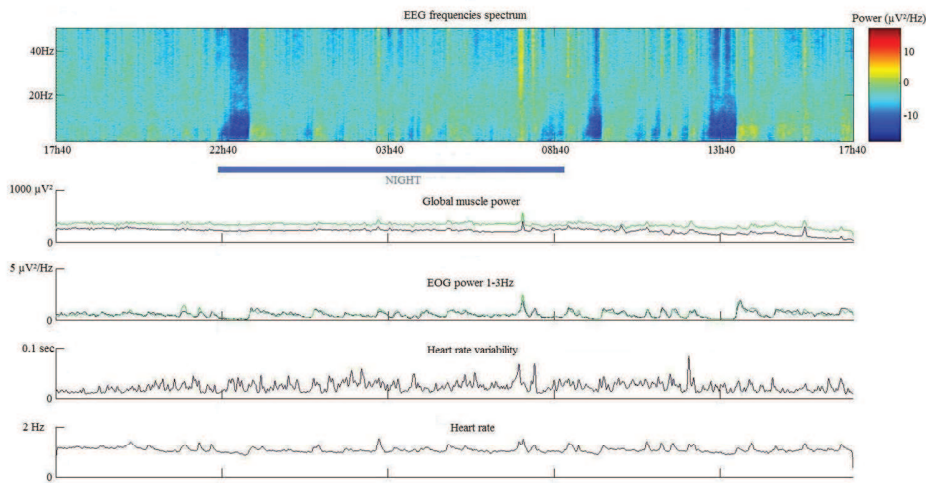
- 1
2
3
4
5 28. Evans, B.M. and Bartlett, J.R. (1995). *Prediction of outcome in severe head injury based on*
6 *recognition of sleep related activity in the polygraphic electroencephalogram.* J Neurol Neurosurg
7 Psychiatry **59**(1), 17-25.
8
9
10
11 29. Valente, M., Placidi, F., Oliveira, A.J., Bigagli, A., Morghen, I., Proietti, R., and Gigli, G.L.
12 (2002). *Sleep organization pattern as a prognostic marker at the subacute stage of post-traumatic*
13 *coma.* Clin Neurophysiol **113**(11), 1798-1805.
14
15
16
17 30. Uzan, M., Albayram, S., Dashti, S.G., Aydin, S., Hanci, M., and Kaday, C. (2003). *Thalamic*
18 *proton magnetic resonance spectroscopy in vegetative state induced by traumatic brain injury.* J
19 Neurol Neurosurg Psychiatry **74**(1), 33-38.
20
21
22
23
24 31. Fernandez-Espejo, D., Junque, C., Bernabeu, M., Roig-Rovira, T., Vendrell, P., and Mercader,
25 J.M. (2010). *Reductions of thalamic volume and regional shape changes in the vegetative and the*
26 *minimally conscious states.* J Neurotrauma **27**(7), 1187-1193.
27
28
29
30 32. Lull, N., Noe, E., Lull, J.J., Garcia-Panach, J., Garcia-Marti, G., Chirivella, J., Ferri, J., Sopena,
31 R., de La Cueva, L., and Robles, M. (2010). *Thalamic metabolism and neurological outcome after*
32 *traumatic brain injury. A voxel-based morphometric FDG-PET study.* Neurologia **25**(3), 174-180.
33
34
35
36
37 33. Laureys, S., Faymonville, M.E., Luxen, A., Lamy, M., Franck, G., and Maquet, P. (2000).
38 *Restoration of thalamocortical connectivity after recovery from persistent vegetative state.* Lancet
39 **355**(9217), 1790-1791.
40
41
42
43 34. Diekelmann, S. and Born, J. (2010). *The memory function of sleep.* Nat Rev Neurosci **11**(2), 114-
44 126.
45
46
47
48 35. Bodizs, R., Kis, T., Lazar, A.S., Havran, L., Rigo, P., Clemens, Z., and Halasz, P. (2005).
49 *Prediction of general mental ability based on neural oscillation measures of sleep.* J Sleep Res
50 **14**(3), 285-292.
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

36. Bruno, M.A., Vanhaudenhuyse, A., Thibaut, A., Moonen, G., and Laureys, S. (2011). *From unresponsive wakefulness to minimally conscious PLUS and functional locked-in syndromes: recent advances in our understanding of disorders of consciousness.* J Neurol **258**(7), 1373-1384.

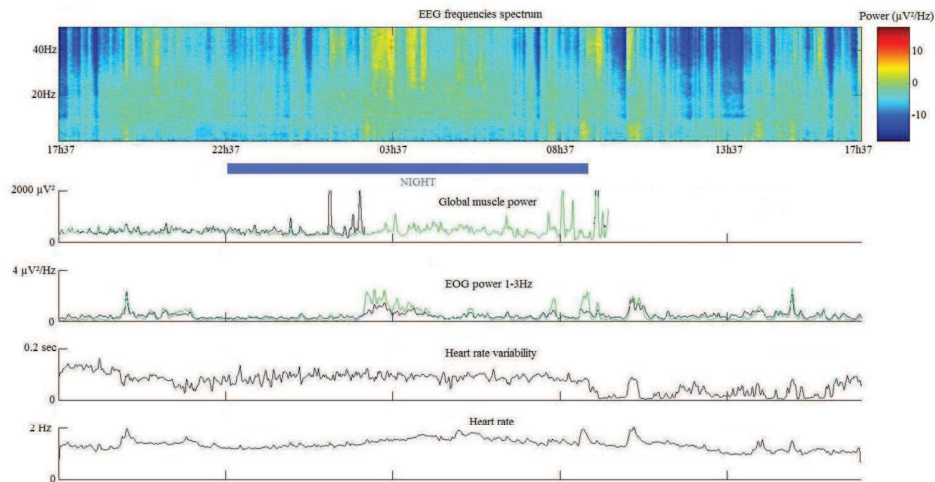
For Peer Review



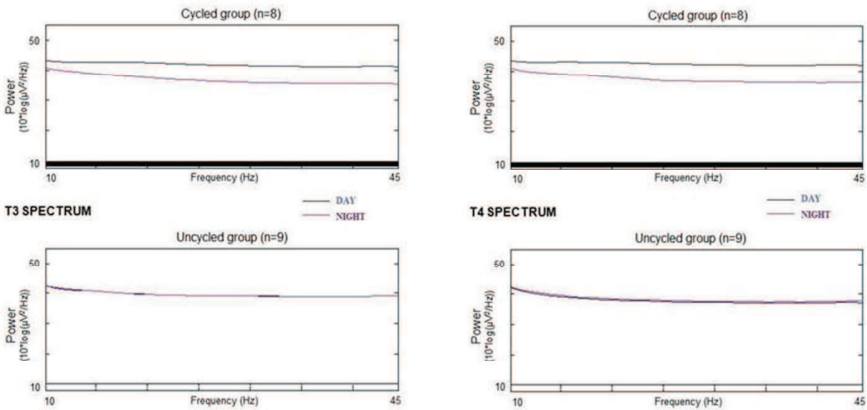
Cycled chronobiology
421x238mm (96 x 96 DPI)



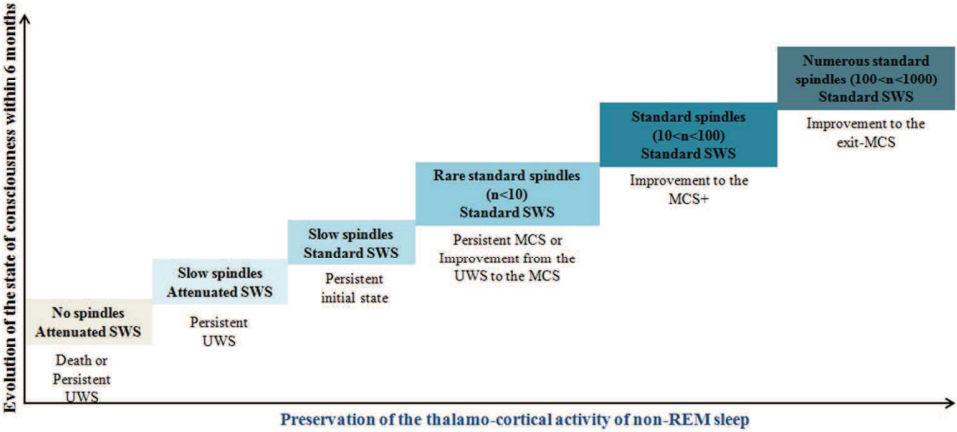
Uncycled chronobiology
420x238mm (96 x 96 DPI)



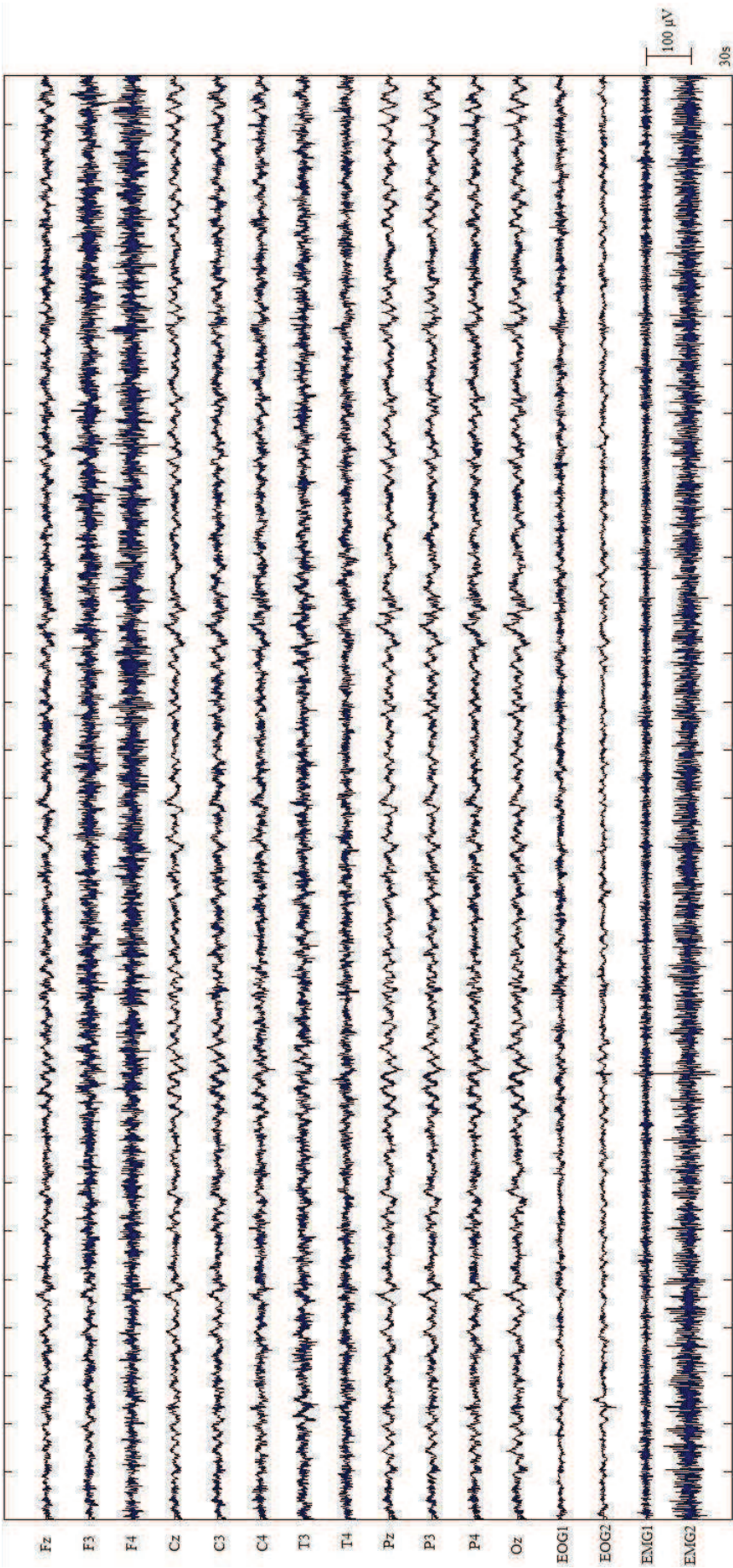
Ultradian chronobiology
418x229mm (96 x 96 DPI)



Cycled versus uncycled
255x125mm (96 x 96 DPI)

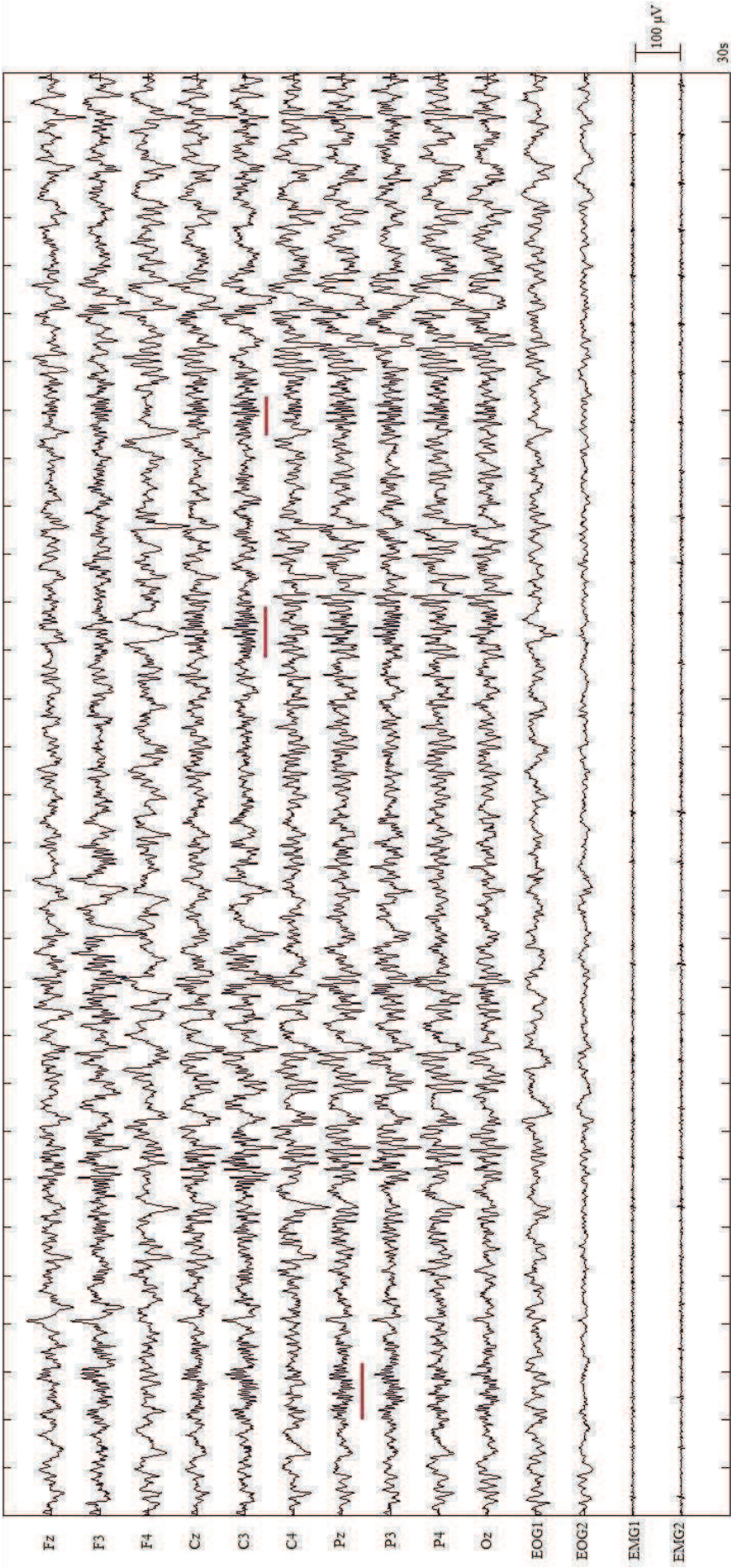


Hypothetical model of prediction of outcome according to the quality of non-REM sleep in traumatic and anoxic brain-injured patients.
274x125mm (96 x 96 DPI)



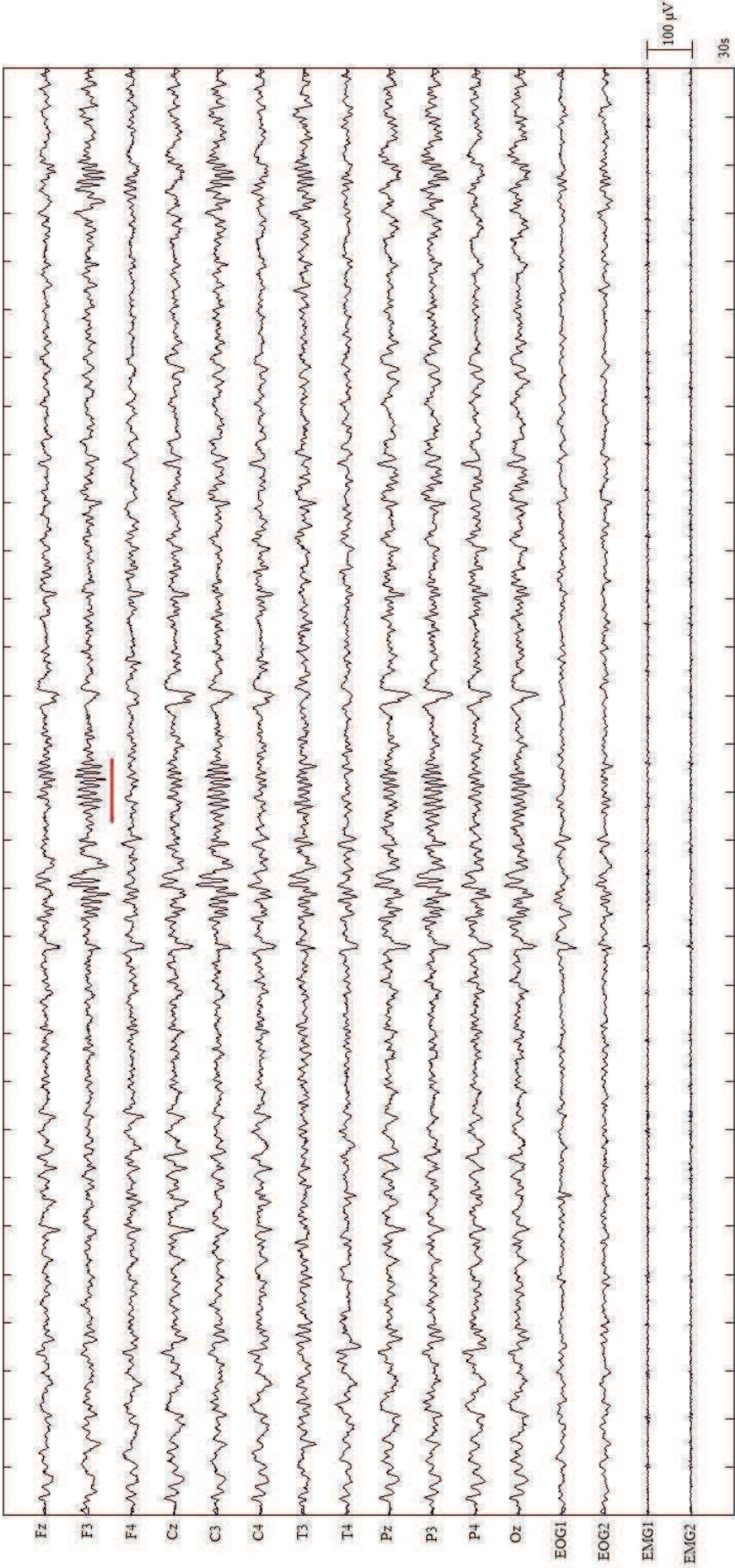
Supplemental Figure 2

A



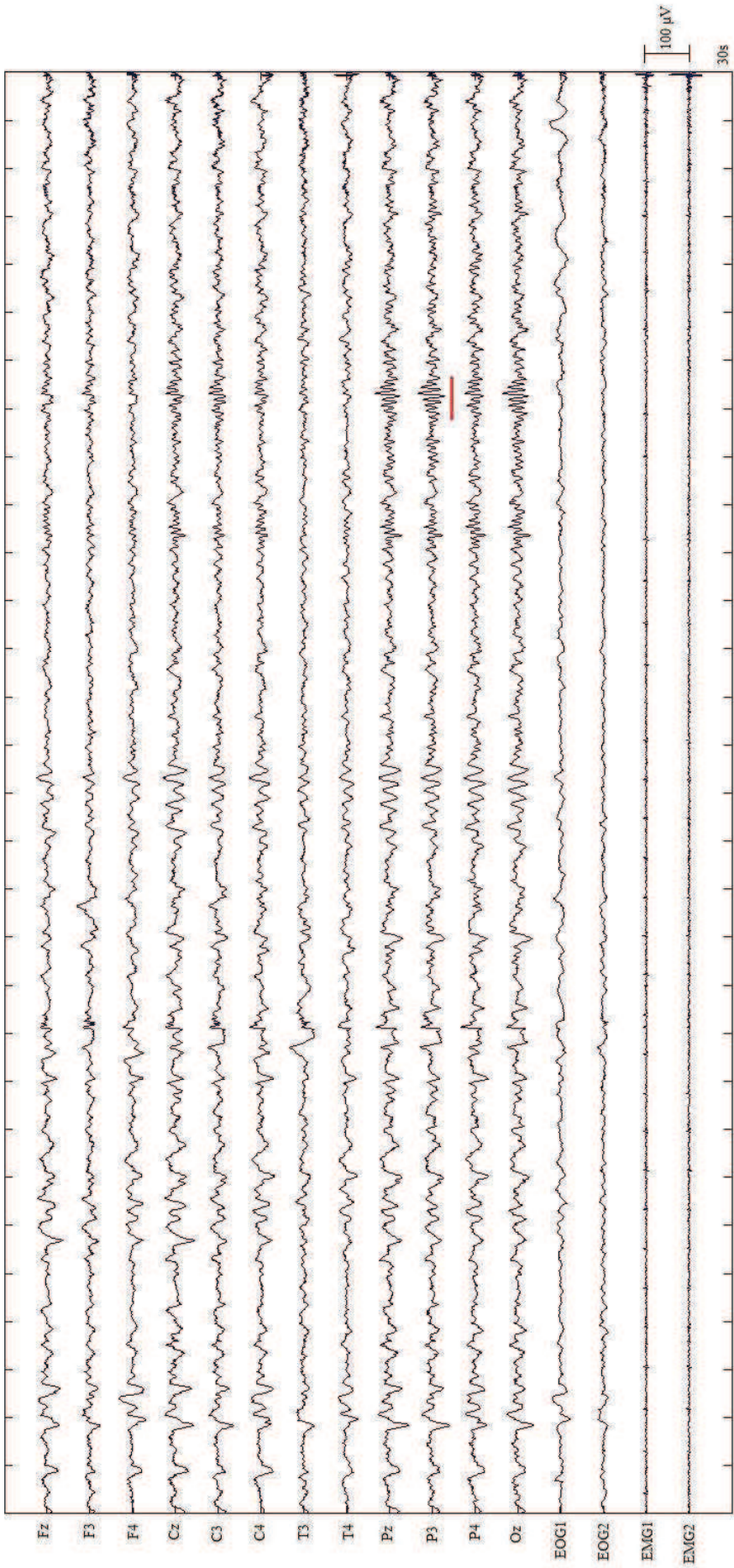
Supplemental Figure 3A

B



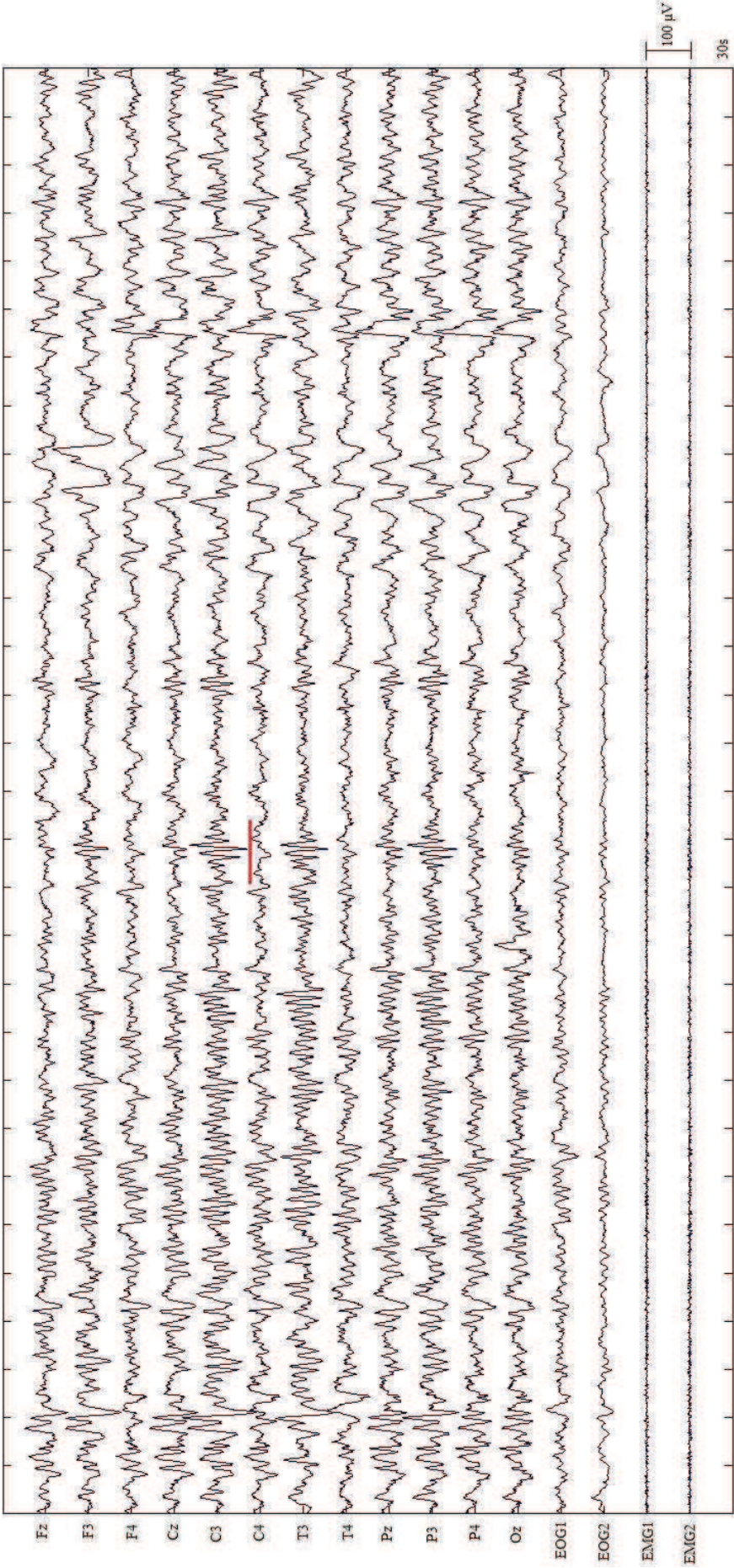
Supplemental Figure 3B

C



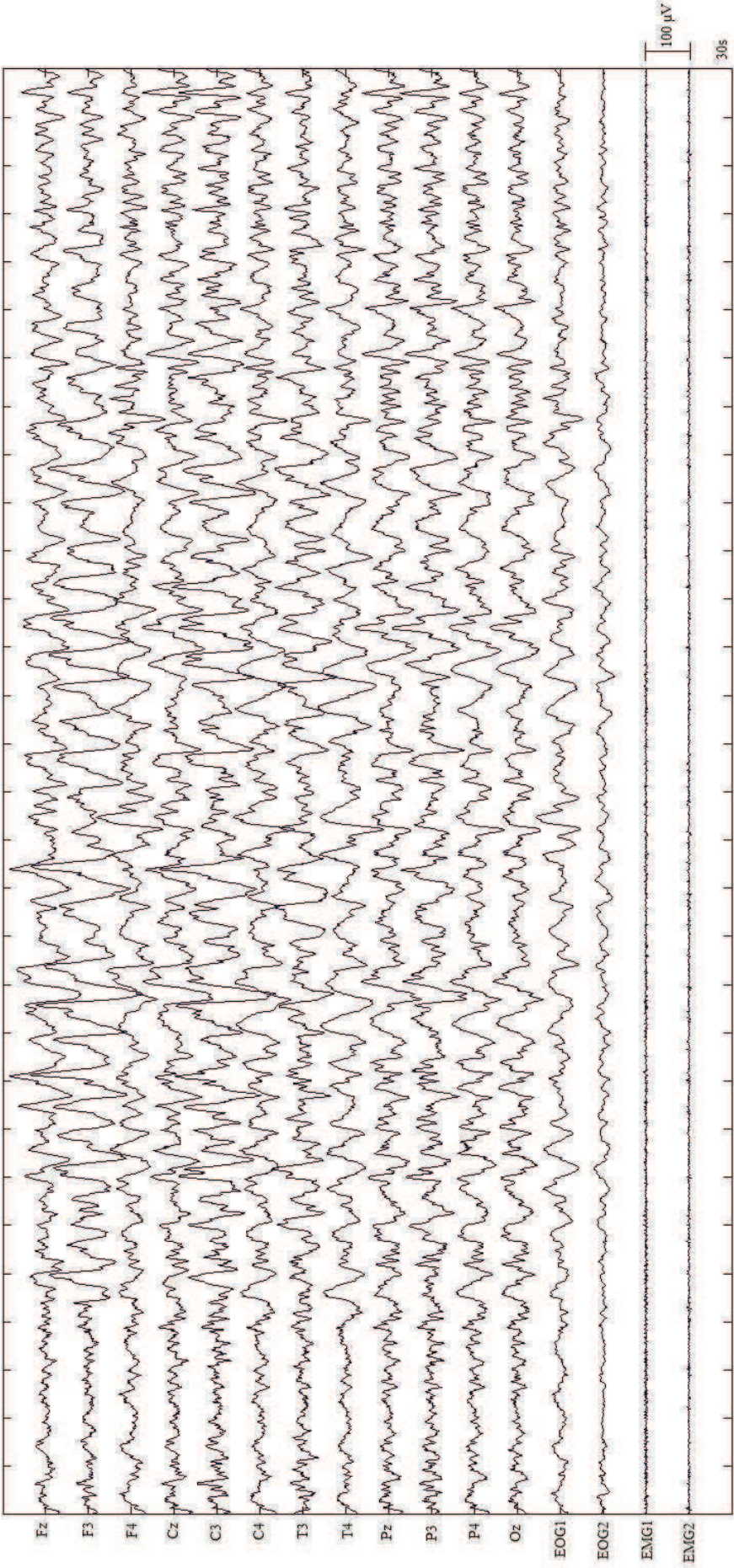
Supplemental Figure 3C

D



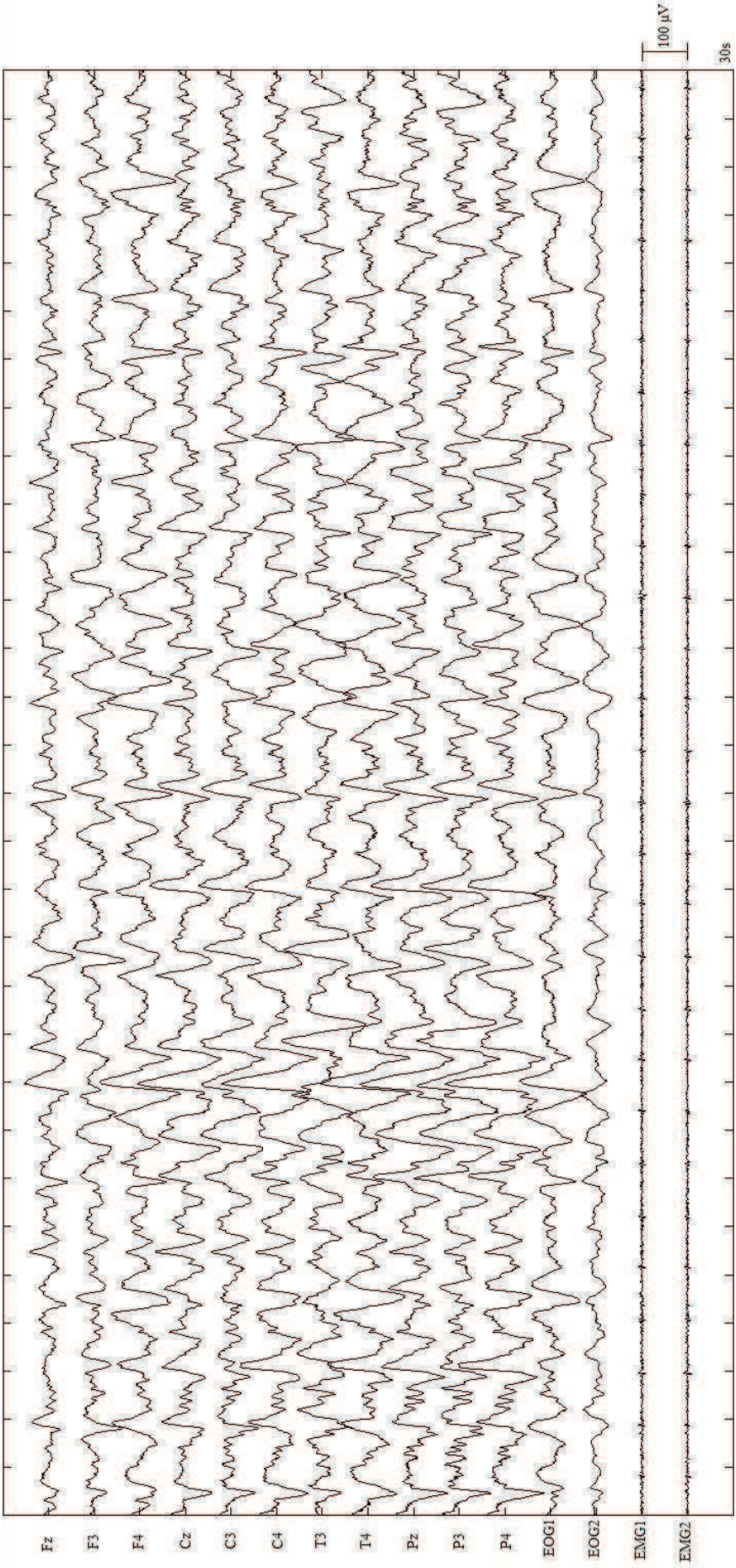
Supplemental Figure 3D

A



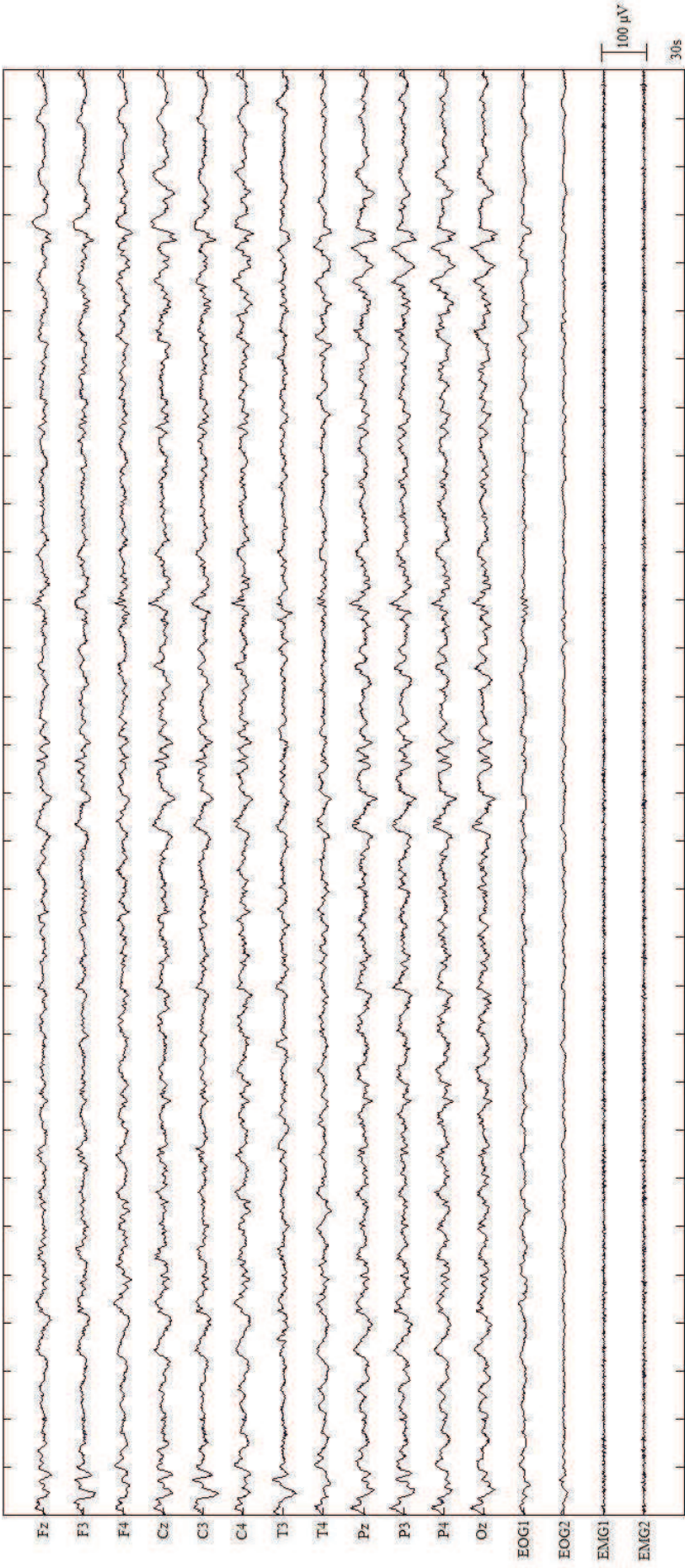
Supplemental Figure 4A

B

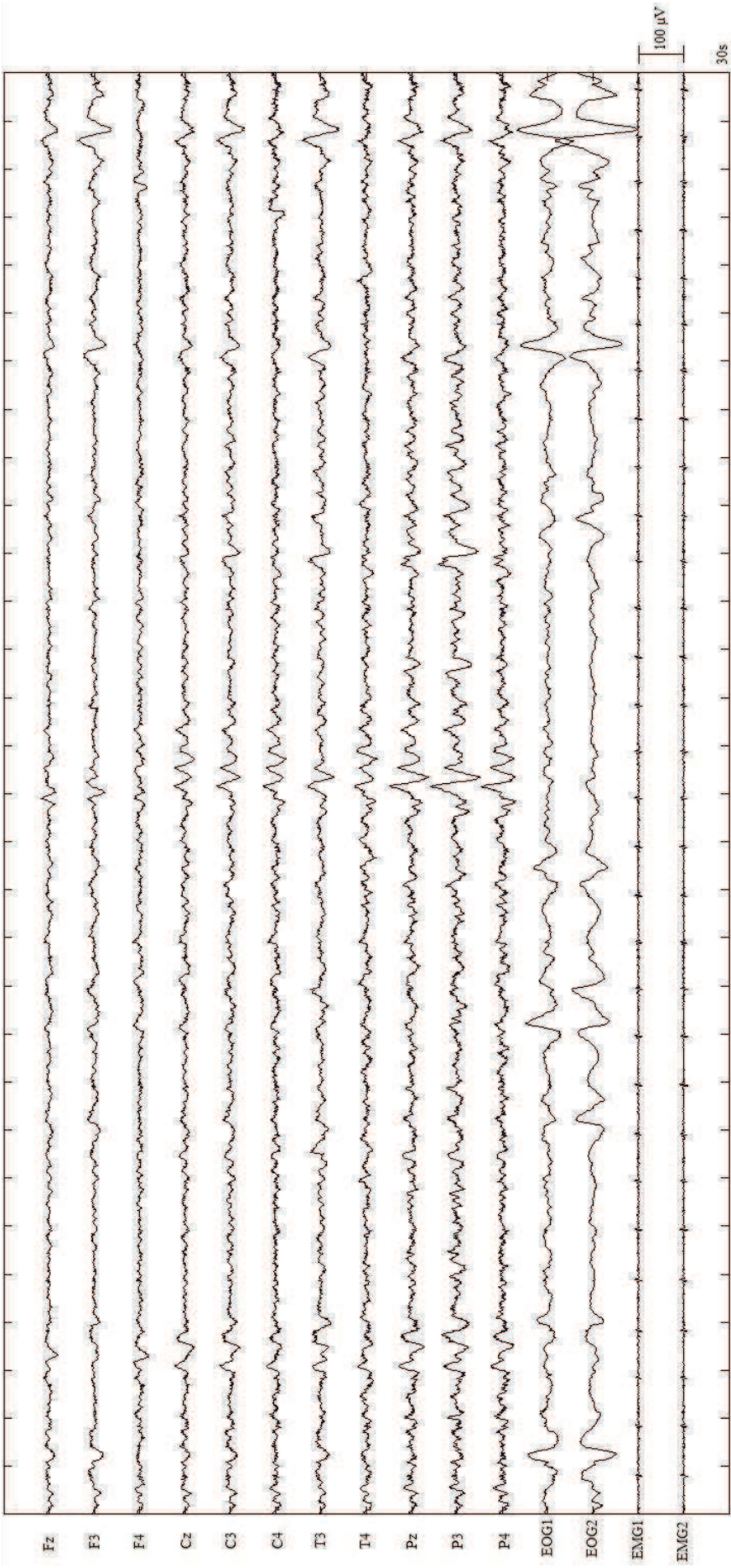


Supplemental Figure 4B

C

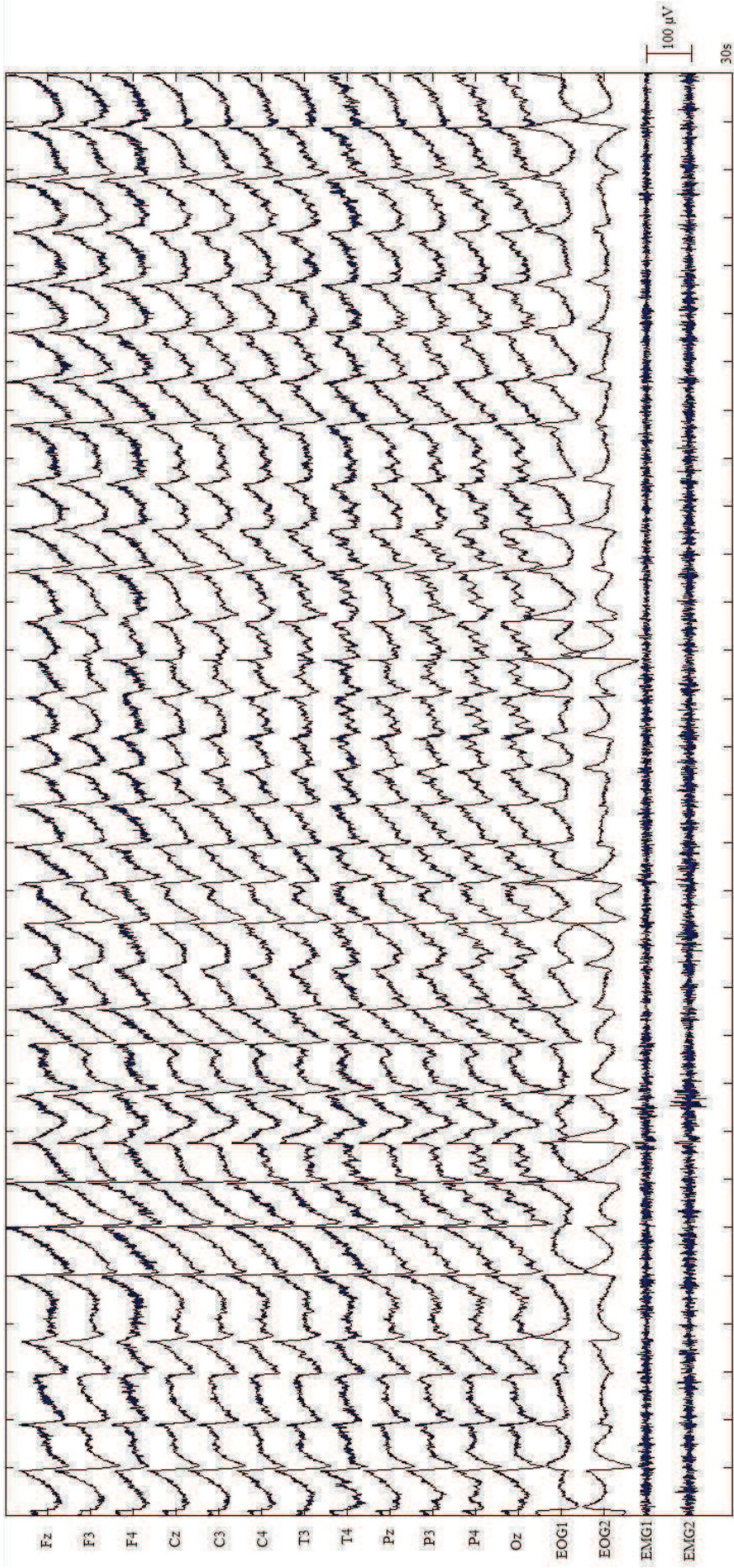


Supplemental Figure 4C



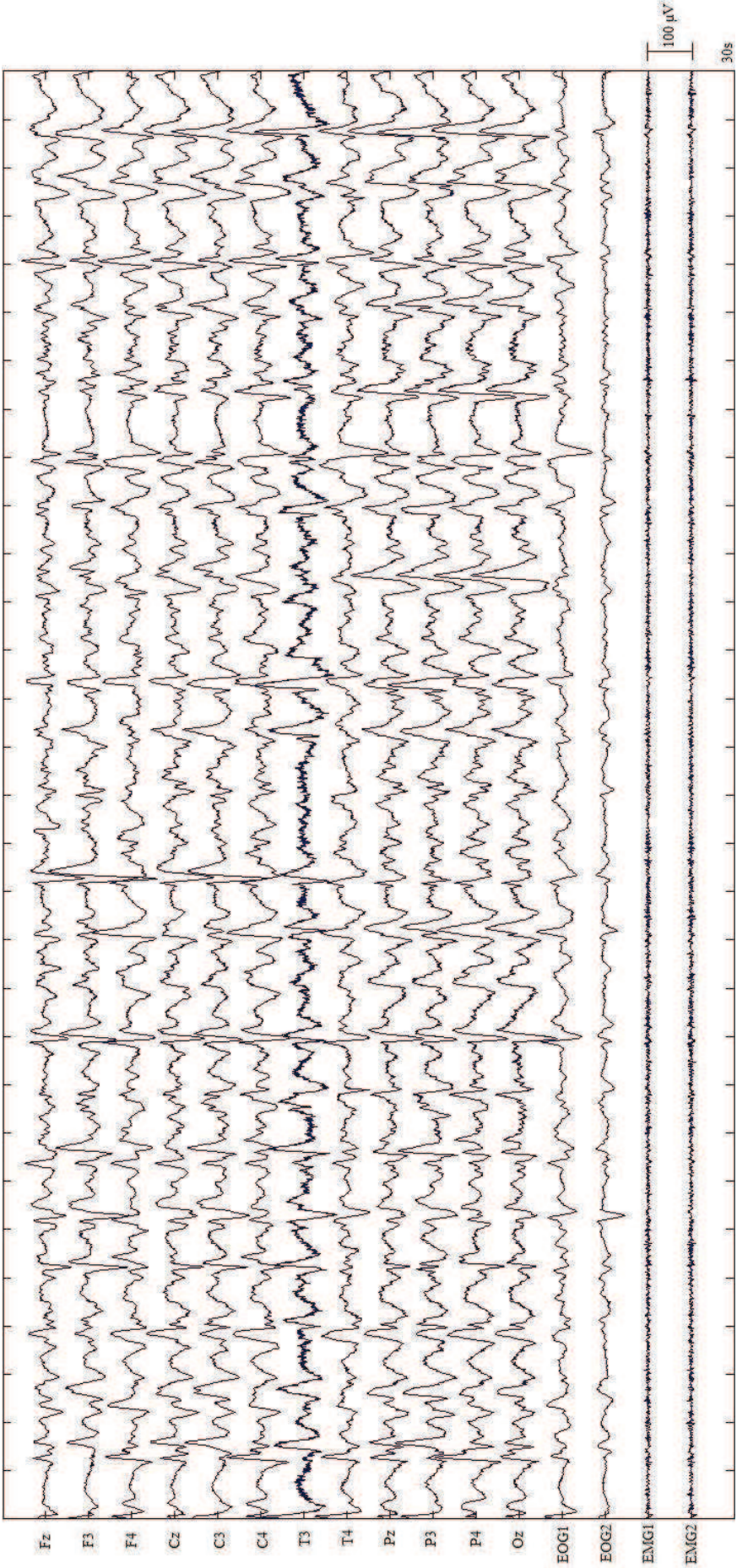
Supplemental Figure 5

A



Supplemental Figure 1A

B



Supplemental Figure 1B

FIGURES LEGENDS

Figure 1A: Cycled pattern of brain activity.

The night period is represented by the blue bar and was determined from the video.

Figure 1B: Uncycled pattern of brain activity.

Note the almost monotonous activity pattern and the rarity of rest periods.

Figure 1C: Ultradian cycle of brain activity.

Note the relatively rhythmic four cycles of brain de-/activation.

Figure 2: Muscular spectrum of the T3 (left) and T4 (right) channels during day and night in cycled (upper panel) and uncycled (lower panel) patients.

The black bar represents significant difference between the two groups at a paired t-test corrected for multiple comparisons ($p < 0.01$). Note that the 10-100Hz spectrum is cut at 45Hz because of the data preprocessing.

Figure 3: Hypothetical model of prediction of outcome according to the quality of non-REM sleep in traumatic and anoxic brain-injured patients.

UWS = Unresponsive Wakefulness Syndrome, MCS = Minimally Conscious State. SWS = Slow Wave Sleep, REM = Rapid Eye Movement.

Supplemental Figure 1: Stage 1.

Note the absence of eye blinks and the exacerbated and lateralized muscular tone.

Supplemental Figure 2A: Standard 10-15 Hz sleep spindles.

The spindles are underlined in red.

Supplemental Figure 2B: 7Hz sleep spindle.

Supplemental Figure 2C: 8Hz sleep spindle.

Supplemental Figure 2D: Phasic events resembling slow sleep spindles.

Note the slower frequency ($< 7\text{Hz}$) and exacerbated amplitude ($\sim 100\mu\text{V}$).

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Supplemental Figure 3A: Standard slow wave sleep.

Note the frontal topography and left hemisphere predominance.

Supplemental Figure 3B: Slow wave sleep.

Note the centro-parietal topography and right hemisphere predominance.

Supplemental Figure 3C: Attenuated slow wave sleep.

Note the low amplitude ($<75\mu V$).

Supplemental Figure 4: Phasic rapid eye movement sleep.

Note the muscular atonia, rapid eye movements and some delta bursts (possibly pontogeniculooccipital waves) superimposing the EEG background.

Supplemental Figure 5A: Global epileptiform slow wave activity. This pattern is typically encountered in the anoxic etiology.

Supplemental Figure 5B: Focal epileptiform slow wave activity. Such asymmetrical pattern is typically encountered in the traumatic and vascular etiologies.

Table 1: Description of the recorded patients

PATIENT ID		ETIOLOGY	GLASGOW LIEGE SCORE	COMA RECOVERY SCALE REVISED	OUTCOME +6 months	SLEEP- WAKE CYCLE	STANDARD SLEEP STAGES		
Code	Age						Spindles	SWS	REM sleep
VS1	62	itCVA	E4V1M1-5	A0 V1 M0 OV1 C0 W2	Death	none		<75 μ V	
VS2	44	Anoxia	E4V1M3-5	A0 V0 M2 OV1 C0 W2	Death	cycled		<75 μ V	44.7'
VS3	54	Anoxia	E4V1M2-4	A1 V0 M1 OV1 C0 W2	UWS	none	<10Hz	<75 μ V	
VS4	37	Anoxia	E4V1M3-5	A1 V0 M1 OV1 C0 W2	UWS	cycled	<10Hz	<75 μ V	61.7'
VS5	21	Trauma	E4V2M3-4	A1 V0 M2 OV1 C0 W2	UWS	none	7 <10Hz	177.7'	
VS6	61	Anoxia	E4V1M4-5	A1 V1 M2 OV1 C0 W2	UWS	none		<75 μ V	
VS7	16	Trauma	E4V2M3-5	A1 V0 M1 OV2 C0 W2	UWS	cycled	<10Hz	128.5'	38.7'
VS8	61	stCVA	E4V1M3-3	A0 V1 M2 OV1 C0 W2	MCS	ultradian	3 <10Hz	CAP	
VS9	74	Trauma	E3V1M1-3	A0 V0 M1 OV1 C0 W1	MCS+	none	30	<75 μ V	
VS10	16	Trauma	E4V1M4-5	A1 V1 M2 OV1 C0 W2	EMCS	none	550	212.7'	
MCS1	36	Trauma	E4V1M1-5	A0 V3 M0 OV1 C0 W2	MCS	cycled	3 <10Hz	39.0'	42.3'
MCS2	62	Trauma	E4V1M3-5	A0 V3 M2 OV1 C0 W2	MCS	cycled	<10Hz	386.3'	Primes
MCS3	34	Anoxia	E4V2M4-5	A1 V1 M2 OV2 C0 W2	MCS	ultradian	2 <10Hz	176.1'	79.8'
MCS4	48	Trauma	E4V1M5-5	A3 V0 M3 OV2 C1 W2	MCS	ultradian	1 <10Hz	76.3'	4.7'
MCS5	61	Anoxia	E4V2M4-5	A2 V3 M2 OV1 C0 W2	MCS+	cycled	61	229.6'	20.3'
MCS6	31	stCVA	E4V2M3-4	A2 V3 M2 OV2 C0 W2	MCS+	none	<10Hz	<75 μ V	19.9'
MCS7	20	Trauma	E4V2M4-5	A2 V3 M2 OV2 C1 W3	MCS+	cycled	25	233.6'	16.2'
MCS8+	66	stCVA	E4V1M6-5	A4 V2 M1 OV1 C0 W2	MCS+	none	<10Hz	<75 μ V	15.5'
MCS9+	43	Trauma	E4V4M6-5	A4 V5 M5 OV3 C1 W3	MCS+	none	2 <10Hz	110.5'	8.1'
MCS10+	48	mCVA	E4V1M6-5	A3 V5 M5 OV2 C1 W2	EMCS	cycled	125	248.7'	5.9'

CRS-R : A=Auditory, V=Visual, M=Motor, OV=Oralmotor/Verbal, C=communication,

W=Wakefulness. SWS = slow wave sleep, REM = rapid eye movement. itCVA =

infratentorial cerebral vascular accident, stCVA = supratentorial cerebral vascular accident,

mCVA = meningeal hemorrhage.

MCS+ = The MCS+ describes a clinical subpopulation with high-level behavioural responses

(command following, intelligible verbalizations or non-functional communication) and a

higher degree of recovery compared to the MCS- [37] . UWS = Unresponsive Wakefulness

Syndrome.

CAP = cyclical alternating pattern of frontal cortical synchronization arousals >75 μ V (318.0

minutes in VS/UWS8).

Table 2: Differences in standard sleep stages between scorers

Sleep reference	First scorer		Second scorer		Third scorer	
	Occurrence	Quantity (min)	Occurrence	Quantity (min)	Occurrence	Quantity (min)
REMS in VS4	10	73.7	7	61.7	8	58.6
REMS in VS7	11	48.9	8	38.7	8	38.7
Spindles in VS9	30	-	27	-	30	-
Spindles in VS10	539	-	550	-	542	-
SWS in MCS1	1	28.0	1	39.0	1	28.0
REMS in MCS1	7	40.9	7	42.3	7	40.9
SWS in MCS2	12	76.1	17	386.3	12	76.1
SWS in MCS3	18	176.1	18	175.7	18	176.1
REMS in MCS3	11	79.8	10	78.6	10	78.6
Spindles in MCS7	20	-	24	-	25	-
SWS in MCS7	10	228.1	11	233.6	10	228.1
REMS in MCS7	3	16.2	2	12.0	2	12.0
SWS in MCS4	20	68.8	22	76.3	20	68.8
Spindles in MCS10	125	-	121	-	124	-
SWS in MCS10	15	131.5	5	248.7	15	131.5

SWS = Slow Wave Sleep, REMS = Rapid Eye Movement Sleep.

Table 3: Number of patients with preserved standard sleep stages

Standard sleep stages	Spindles sleep		Slow waves sleep		REM sleep	
Number of traumatic patients	3/4 UWS	4/5 MCS	4/4 UWS	5/5 MCS	1/4 UWS	5/5 MCS
Number of anoxic patients	0/4 UWS	2/2 MCS	0/4 UWS	2/2 MCS	2/4 UWS	2/2 MCS
Number of vascular patients	1/2 UWS	0/2 MCS	0/2 UWS	0/2 MCS	0/2 UWS	2/2 MCS

UWS = Unresponsive Wakefulness Syndrome, MCS = Minimally Conscious State.

REM = Rapid Eye Movement.

Table 4: Outcome of patients within 6 months according to the number of standard spindles

Number of standard spindles	0	1-10	10-100	100-1000
Number of patients with favorable outcome	1	1	3	2
Number of patients with unfavorable outcome	8	5	0	0

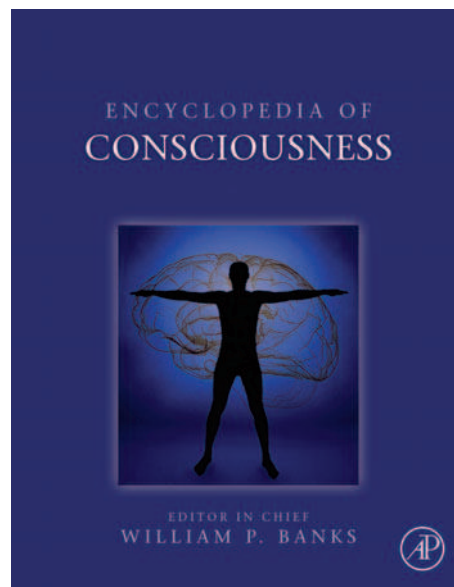
UWS = Unresponsive Wakefulness Syndrome, MCS = Minimally Conscious State.

Favorable outcome = behavioral improvement according to the CRS-R.

Unfavorable outcome = persistent or degraded behavior.

Provided for non-commercial research and educational use.
Not for reproduction, distribution or commercial use.

This article was originally published in the *Encyclopedia of Consciousness* published by Elsevier, and the attached copy is provided by Elsevier for the author's benefit and for the benefit of the author's institution, for non-commercial research and educational use including without limitation use in instruction at your institution, sending it to specific colleagues who you know, and providing a copy to your institution's administrator.



All other uses, reproduction and distribution, including without limitation commercial reprints, selling or licensing copies or access, or posting on open internet sites, your personal or institution's website or repository, are prohibited. For exceptions, permission may be sought for such use through Elsevier's permissions site at:

<http://www.elsevier.com/locate/permissionusematerial>

Dang-Vu T T, Schabus M, Cologan V and Maquet P (2009), Sleep: Implications for Theories of Dreaming and Consciousness. In: William P. Banks, (Editor), *Encyclopedia of Consciousness*. volume 2, pp. 357-373. Oxford: Elsevier.

Sleep: Implications for Theories of Dreaming and Consciousness

T T Dang-Vu, University of Liège, Liège, Belgium; Centre Hospitalier Universitaire de Liège Sart Tilman, Liège, Belgium

M Schabus, University of Liège, Liège, Belgium; Division of Physiological Psychology, University of Salzburg, Austria

V Cologan, University of Liège, Liège, Belgium

P Maquet, University of Liège, Liège, Belgium; Centre Hospitalier Universitaire de Liège Sart Tilman, Liège, Belgium

© 2009 Elsevier Inc. All rights reserved.

Glossary

Coma – Behavioral state of unresponsiveness in which the individual lies with eyes closed, cannot be aroused and has no awareness of self and surroundings.

K complexes – Brain electrical activity present during non-REM sleep, mostly stage 2, and appearing on electroencephalographic recordings as large amplitude and biphasic slow waves lasting more than 0.5 s.

Locked-in syndrome – Syndrome induced by the disruption of corticospinal and corticobulbar pathways and characterized by sustained eye opening, awareness of self and surroundings, aphonia or hypophonia, and quadriplegia or paraparesis; the patient usually remains able to communicate through vertical/lateral eye movements or blinking of the upper eyelid.

Non-REM sleep – Stage of sleep, subdivided in four stages (1–4), and characterized by a slowing of the electroencephalographic activity, along with the appearance of spindles, K complexes (prominent in stage 2) and slow waves (prominent in stages 3–4), and a progressive decrease in muscle tone and eye movements.

REM sleep – Stage of sleep characterized by low amplitude, high frequency electroencephalographic rhythms, rapid eye movements, complete muscular atonia, and intense dreaming mentation.

Sleep spindles – Brain electrical activity present during non-REM sleep, mostly stage 2, and appearing on electroencephalographic recordings as waxing-and-waning waves at a frequency of 12–15 Hz and lasting more than 0.5 s.

Vegetative state – Behavioral state of unresponsiveness in which the individual lies with eyes usually opened, is awake but has no awareness of self and surroundings.

Introduction

Sleep, dreaming, and consciousness are intimately connected processes that have fascinated humans since the dawn of time. Their conception however has dramatically evolved through the ages, and mostly in the last century.

Until the discovery of rapid eye movement (REM) sleep, sleep was widely considered as a passive state of brain inactivity, resulting from sensory input reduction. This idea was further reinforced when researchers in the first half of the twentieth century demonstrated that sensory collaterals discharged into the brainstem reticular formation during wakefulness. The concept of the ascending reticular activating system was born: the active brain state of wakefulness is initiated in structures located in the brainstem core, receiving afferent input from sensory collaterals and projecting to distributed cortical areas of cerebral hemispheres. Conversely, lesions in this brainstem ascending reticular activating system produced a

state of immobility with the presence of slow waves in the electroencephalogram (EEG), similar to what is found in natural sleep. The conclusion was that sleep resulted from the lack of brain activation underlying wakefulness. This passive theory of sleep was challenged when Nathaniel Kleitman and Eugene Aserinsky evidenced in the 1950s the recurring appearance during sleep of periods of rapid eye motility, associated with autonomic changes (irregular respiration, heart rate variability) and a high probability of vivid dream reports at awakening from this stage of sleep, which was since then called REM sleep or paradoxical sleep. Michel Jouvet later insisted on the concomitant active suppression of spinal motor activity. On the EEG recordings, REM sleep was characterized by low-amplitude, high-frequency brain wave patterns, resembling active wakefulness. Sleep could no more be viewed as a passive state of brain inactivity. Since the last decade, functional brain imaging studies have confirmed the persistence of regionally segregated brain activity increases during REM sleep, and more recently during non-REM sleep, in humans. In line with sleep as a dynamic and active process, there are now numerous experimental data supporting a beneficial role of both REM and non-REM sleep in the off-line mnemonic consolidation of learned information and skills.

The concepts of dreaming and sleep evolved in parallel, as sleep is a necessary concomitant of dreaming. In the early Antiquity, dreams were viewed as messages from gods and prophecies. Aristotle challenged this common belief by emphasizing that dreams may be endogenously generated. For centuries, as long as sleep was considered as a homogeneous passive state, dreams were then regarded as transient interruptions from this quiescent state, potentially triggered by external or internal stimulation. Popular interest in dreaming was significantly enhanced with the emergence of the psychoanalytic approach of dream interpretation. Indeed, in the beginning of the twentieth century, Sigmund Freud formulated that dreams may be the expression of satisfaction of repressed desires or the 'royal road to the unconscious.' Biological aspects of dreaming mainly developed since the discovery of REM sleep. It was observed that this stage of sleep was associated with more frequent and vivid dream reports. Descriptive features of dreams were correlated

with findings on REM sleep physiology. In particular, functional neuroimaging studies more recently showed that the distribution of regional brain activity during REM sleep might also account for some hallmarks of dreaming content. The generation of dreams was thus supposed to be restricted to REM sleep. This concept also changed since dreaming also seems to occur during non-REM sleep, although reports from this sleep stage are more thought-like and less hallucinatory than REM sleep dreaming reports.

Sleep and consciousness are intimately related, sleep being a reversible state during which consciousness spontaneously fades. Consciousness during sleep is certainly modified as compared to wakefulness. Awareness of the environment is significantly reduced during non-REM sleep, possibly in relation with altered functional cortical connectivity. In REM sleep, consciousness is modified and filled with self-generated oneiric mental representations. Despite this modification of consciousness, sensory stimuli continue to be processed during sleep.

After a brief overview of normal sleep neurophysiology, we will discuss in this chapter some aspects of dreaming and consciousness related to sleep. Especially, biological aspects of dreaming, in the light of REM sleep physiology, will be reviewed. The question of consciousness during sleep will be approached, including the topics of sensory experience and brain connectivity during sleep. Sleep characteristics in patients suffering from altered states of consciousness will also be discussed. This chapter is not intended to be an exhaustive article about sleep, dreaming, and consciousness, which obviously cannot be fully covered in a single article. We hope to provide the reader with key information and broad concepts for the understanding of this constantly evolving area.

Sleep: Definitions and Mechanisms

On a behavioral perspective, sleep may be defined as a normal and reversible state of perceptual disengagement from and unresponsiveness to the environment. It is also characterized by a diminished motor output and a typical position, usually recumbent with eyes closed. Sleep is further characterized by a homeostatic regulation.

Sleep deprivation (or extension of the waking period) induces a compensatory increase in the duration and intensity of the next sleep.

The recording of neurophysiological parameters allows to distinguish between two main stages of sleep in Homeotherms: REM sleep and non-REM sleep (stages 1–4). In humans, these sleep stages periodically recur in an ordered succession throughout the night, usually for a total of four to six cycles in a single night (Figure 1(a)). Each cycle begins with non-REM sleep, progressing from light

(stages 1–2) to deep (stages 3–4) and back to light non-REM sleep, then followed by REM sleep. Duration of deep non-REM sleep decreases and duration of REM sleep increases in the course of the successive cycles of a normal sleep night.

Non-REM Sleep

In humans, non-REM sleep is divided into light and deep phases according to specific EEG patterns (Figure 1(b)). Light non-REM sleep, mainly

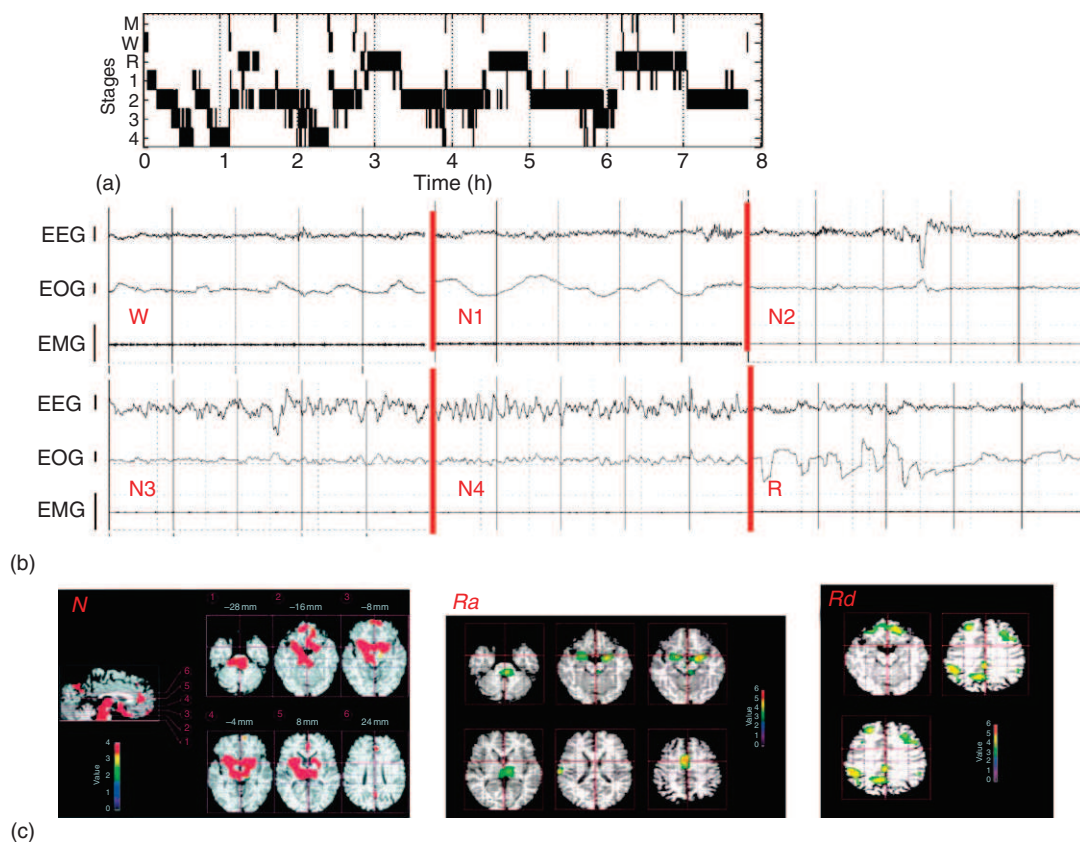


Figure 1 Organization of normal human sleep. (a) Hypnogram of a normal sleep in a young healthy adult. This figure illustrates the dynamics of sleep–wake cycles in the course of a normal night of sleep. The black bars represent the time spent in a specific stage of sleep (or wakefulness). The time of the night is indicated on the horizontal axis. Sleep stages are indicated on the vertical axis. Note the progressive decrease in deep non-REM sleep (stages 3–4) duration and the increase in REM sleep periods across the night. M: movement time; W: waking; R: REM sleep; 1–4: non-REM sleep stages 1–4. Courtesy of Gilberte Tinguely. (b) Polygraphic patterns of sleep stages. The six panels show each a 20 s epoch of wakefulness (W), non-REM sleep (stages 1–4: N1–4) and REM sleep (R), respectively, with EEG (upper trace), EOG (middle trace) and EMG (lower trace). Scale bars on the left = 75 μ V. Courtesy of Gilberte Tinguely. (c) Functional brain imaging patterns of sleep stages. In comparison to wakefulness, brain areas significantly less active during non-REM sleep (N), more active during REM sleep (Ra), or less active during REM sleep (Rd). Reproduced from Maquet P, Degueldre C, Delfiore G, Aerts J, Peters JM, Luxen A, and Franck G (1997) Functional neuroanatomy of human slow wave sleep. *J Neurosci* 17(8): 2807–2812, with permission from Society for Neuroscience; Maquet P, Peters J, Aerts J, Delfiore G, Degueldre C, Luxen A, and Franck G (1996) Functional neuroanatomy of human rapid-eye-movement sleep and dreaming. *Nature* 383(6596): 163–166, with permission from Nature Publishing Group.

stage 2, is characterized by the occurrence of sleep spindles and K complexes. Sleep spindles are waxing-and-waning oscillations at a frequency of about 12–15 Hz and a duration of more than 500 ms. K complexes are large amplitude and biphasic slow waves lasting more than 500 ms. During deep non-REM sleep, also called slow wave sleep, large amplitude slow waves become more abundant and constitute 20% to 50% (stage 3) or more than 50% (stage 4) of the EEG signal.

Mechanisms of non-REM sleep generation involve complex interactions between the thalamus (reticular thalamic nucleus and thalamocortical neurons) and the cerebral cortex. At sleep onset, the thalamic neurons receive less activating input from the brainstem, become hyperpolarized, and therefore change their firing mode from tonic to phasic. During light non-REM sleep, GABAergic neurons of the reticular thalamic nucleus, due to their intrinsic membrane properties, burst in the spindle frequency range and entrain thalamocortical neurons in spindle oscillation. During deep non-REM sleep, thalamic neurons get more hyperpolarized and a clocklike delta rhythm (1–4 Hz) emerges from thalamocortical neurons. Thalamic oscillations are conveyed to the cortex, which in turn modulates their occurrence and grouping by a cortically generated slow rhythm (<1 Hz). This slow rhythm consists in the alternation of a silent hyperpolarization phase ('down' state) with a depolarization phase characterized by intense neuronal firing ('up' state). The latter is generated by recurrent excitatory interactions between cortical pyramidal neurons, modulated by inhibitory GABAergic interneurons.

At the macroscopic level in humans, functional neuroimaging data show that non-REM sleep is characterized by global and regional decreases in brain metabolism and blood flow. This decrease may reflect the non-REM bursting mode of neuronal firing, which implies long periods of silent hyperpolarization. Accordingly, the most significant reductions in brain blood flow or metabolism during this sleep stage are located in areas involved in the generation of non-REM sleep oscillations: brainstem, thalamus, and cerebral cortex (**Figure 1(c)**). The deactivation however is not homogeneous at the cortical level and predominates,

for unclear reasons, in the prefrontal cortex, the anterior cingulate cortex, and the precuneus.

REM Sleep

REM sleep in humans is described by the presence of low amplitude, relatively high frequency rhythms on the EEG, along with REMs (assessed by the electrooculogram (EOG)), complete muscular atonia (interrupted by short muscular twitches; assessed by the electromyogram (EMG)) and neurovegetative instability (**Figure 1(b)**). Intracerebral recordings in cats and rodents also demonstrate the existence of sharp waves in the pons, thalamus, and various cortical areas during this sleep stage. There is now some evidence that these so-called ponto-geniculo-occipital waves can also be found in humans during REM sleep.

REM sleep mechanisms have been intensively studied in animals. In cats, REM sleep is generated by cholinergic input arising from brainstem nuclei located in the pedunculopontine tegmentum (PPT) and laterodorsal tegmentum (LDT). These cholinergic processes mediate widespread cortical activation via a dorsal pathway innervating the thalamus, and a ventral pathway innervating the basal forebrain. The increased cholinergic drive during REM sleep contrasts with a concomitant decrease in noradrenergic and serotonergic modulation, constituting a unique pattern of neuromodulation. Other neuromodulatory systems might also participate in REM sleep modulation, such as GABA, NO, glutamate, glycine, neuropeptides, as well as other non-pontine systems involving structures such as the hypothalamus, amygdala, periaqueductal gray area, and medulla.

REM sleep is a phase of intense neuronal activity, during which neurons adopt a tonic mode of firing, resembling the activity recorded during wakefulness. This is in agreement with the demonstration that the global level of brain metabolism or blood flow is similar during wakefulness and REM sleep. At a regional level however, functional brain imaging studies also show that some brain areas display a higher (activation) or a lower (deactivation) level of glucose metabolism or blood flow during REM sleep in comparison to wakefulness (**Figure 1(c)**). Regional activations were found in the pontine tegmentum, the thalamus and the

basal forebrain, in agreement with mechanisms of REM sleep generation. Another striking feature of REM sleep is the activation of limbic and paralimbic structures (amygdala, hippocampus, anterior cingulate cortex), which may also play a key role in REM sleep modulation. Within the cerebral cortex, REM sleep is characterized by activation of temporooccipital areas and deactivation of the lateral prefrontal cortex, the posterior cingulate gyrus, the precuneus and the inferior parietal cortex. The reasons for this cortical distribution of activity remain speculative.

Sleep and Dreaming

Dreaming: Definitions, Properties, and Content

Dreams may be defined as multisensory mental representations occurring spontaneously during sleep. However, the term 'dreaming' is sometimes taken to refer to only those mental experiences during sleep which are particularly vivid and story-like. This type of experience is prominently reported from REM sleep, but also occurs to a lesser extent in non-REM sleep. In general, REM reports are typically much longer, more bizarre, vivid and emotional than non-REM mentation, which is more likely to be described as 'thought-like,' that is, lacking the vivid imagery and bizarreness of intense dreams.

Dreams are characterized by their multimodal perceptual content, largely dominated by visual (close to 100%) and auditory (40% to 60%) elements, while movement and tactile sensations (15% to 30%), or smell and taste (<1%) are much less frequent.

An important characteristic of dreams is their high emotional content. The emotional tone in dreams is usually considered to be mostly negative, appearing as fear or anxiety. Some experimental data however suggest that there is an equal proportion of negative and positive emotions in dream reports. Emotions tend to be more prominent in REM rather than non-REM reports. Emotional intensity has also been shown to increase across the night selectively in REM sleep. Autonomic components of dreamed emotions (increased heart rate, respiration, etc.) seem to be largely inhibited

during the dream itself, and are not initiated until the sleeper moves toward awakening.

Dreams also appear strange, unusual, and unrealistic in content, as compared to waking experiences. The 'bizarreness' of dreams could be classified into two types: discontinuity and improbable combination. On the one hand, the temporal discontinuity refers to the sudden change of the scene, with little or no transition. This is the case when the action of the dream begins in a specific spatial context (e.g., at home) and suddenly moves to a completely unrelated site (e.g., in a plane). On the other hand, the improbable combination refers to the unlikely juxtaposition of two or more dream elements that would obviously appear as impossible or improbable according to waking experience (e.g., playing tennis in a plane). Importantly, these bizarre elements are uncritically taken as real by the sleeper in his/her dreams prior to awakening. Moreover, except for the controversial case of lucid dreams, the dreamer is not conscious that he/she is dreaming but erroneously believes that he/she is awake and experiences real life events. Unlike the awake individual, the sleeper usually has no control on the sequence of events in dreams. Besides, when the dreamer finally wakes up, memory of the dream is generally quite poor and labile, as compared to memory for waking events.

Finally, dreams are not easily assessable on scientific grounds. This is because the dreamer is the unique observer of his dream. As any subjective experience, dream content is then not accessible to direct (third-person) observation. Information about a dream is obtained introspectively, through a personal and subjective memory recall. Therefore, confounding factors may obviously affect the genuineness of dream reports. For instance, forgetting elements of the dream is very common, due to the poor memory recall of the dream at awakening. When describing their dreams, individuals may be submitted to conscious or unconscious reconstruction mechanisms, changing the original scenario of the dream. Due to the intrinsic bizarreness of dreams, individuals may experience difficulties in the verbal description of the dream content. Finally, censorship of intimate or embarrassing dreaming events may also alter the veracity of the description. One should always remain aware of these limitations in the assessment of dreams.

Neurobiological Correlates of Dreaming

Since the discovery of REM sleep, which is the behavioral state that produces greatest recall and intensity of dreaming, mechanisms of dream production have been closely associated to mechanisms of REM sleep modulation. REM sleep was shown to be a state of brain activation, when input arising from cholinergic neurons located in LDT and PPT were not counterbalanced by serotonergic and noradrenergic neuromodulation respectively from raphe nucleus and locus coeruleus, both repressed during REM sleep. In 1977, Allan Hobson and Robert McCarley therefore proposed that dreaming occurred when the brain was activated in sleep. This could happen at sleep onset, when this activation is residual, but most likely during REM sleep, when brain activation may cause subjectively vivid mentation.

At that time, some correlations between dreaming properties and REM sleep physiology were already proposed. For instance, it had been postulated that both sensory input and motor output were suppressed during REM sleep: the sensory blockade was caused by presynaptic inhibition of the Ia afferent fibers from sense organs in skin and muscle to the spinal cord, and motor blockade was due to strong postsynaptic inhibition of the anterior horn cells. This led to suggest that hallucinoid visual percepts of dreams were related to endogenous activation of the deafferented visual system, while the perception of movement in dreams reflected endogenous activation of the output-blocked motor system. Strong and stereotyped emotions during dreams, such as fear and anxiety, were attributed to endogenous activation of the limbic system. Finally, the bizarreness of dreams, the loss of self-reflective awareness and the inability to recall events in dreams were attributed to the chaotic nature of the neuronal activation process and aminergic demodulation during REM sleep.

Electrophysiological data have been put forward to support those biological correlates of dreaming. This is for instance the case of gamma rhythms. These fast oscillatory rhythms in the frequency range of 30–80 Hz have been associated during wakefulness with conscious cognitive effort and temporal binding of perceptual awareness. These oscillations decline during non-REM sleep

with the onset of thalamocortical rhythms, but return during REM sleep. During REM sleep compared to wakefulness, the gamma oscillations become however less synchronized between frontal and posterior areas. This functional dissociation between posterior perception related cortical areas and frontal executive control centers may contribute to several dream features, for example, the bizarreness of dream reports, the spatiotemporal discontinuity, or the delusional belief of being awake.

Functional brain imaging studies of REM sleep, using positron emission tomography or functional magnetic resonance imaging, have also confirmed and extended the relationships between dreaming properties and sleep mechanisms (Figure 2).

Indeed, significant brain activity increases during REM sleep could be related to several general aspects of dreaming content.

Activation of occipitotemporal cortical areas during REM sleep might relate to the perceptual aspects of dreams, consistently dominated by 'visual' and 'auditory' elements. Accordingly, suppression of visual dream mentation was reported in patients suffering from occipitotemporal lesions. The activated temporooccipital areas include the inferior temporal cortex and the fusiform gyrus, both belonging to visual association areas (extrastriate cortex), but do not include the primary visual cortex (striate cortex). Additionally, it has been shown that extrastriate cortex activation during REM sleep is correlated with deactivation of striate cortex. In other words, primary visual cortex and visual association areas are functionally dissociated during REM sleep. This finding is in agreement with the concept of an endogenously activated visual system, disconnected from external input (mediated by primary areas), and producing hallucinoid visual percepts during dreams.

Motor and premotor cortex are activated during REM sleep in subjects previously trained to a procedural motor task. This activation might account for the perception of 'movement' in dreams. Perception of motor activity in dreams is important (present in nearly one-third of dream reports), but does not result in coordinated motor behavior during normal REM sleep, because of the muscular atonia which is characteristic of this sleep stage. Such atonia can be removed when pontomedullary

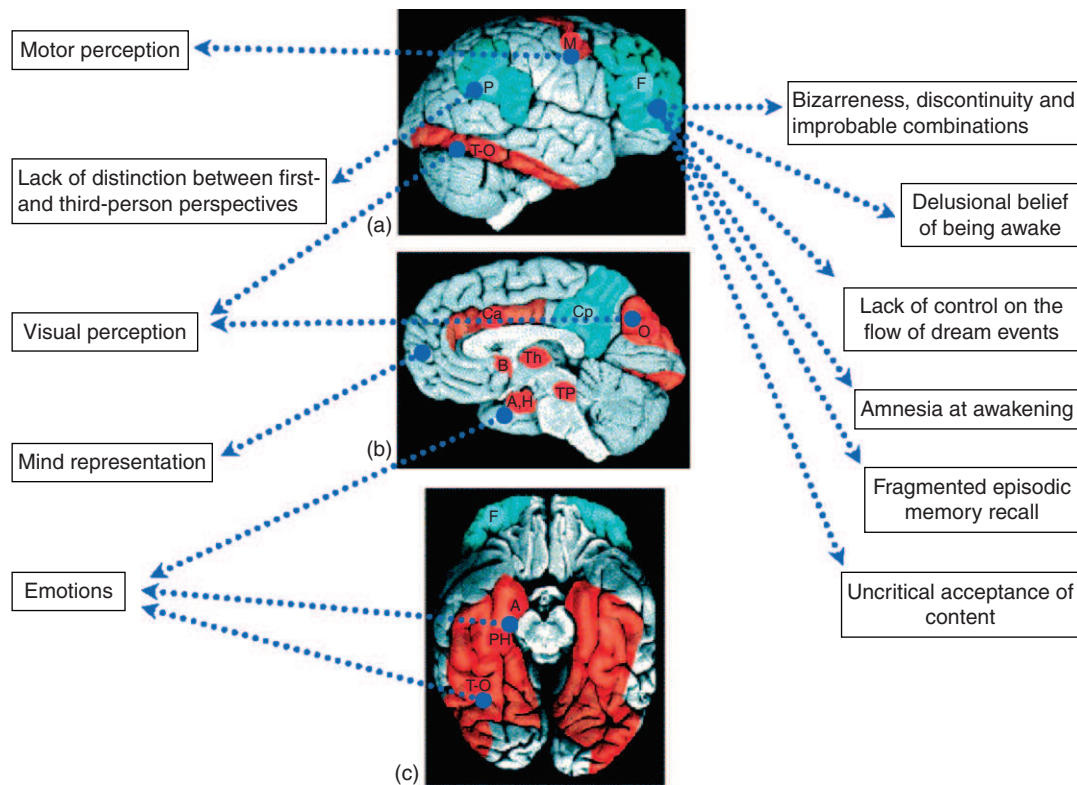


Figure 2 Functional brain imaging of dreaming. The central panels represent the functional neuroanatomy of normal human REM sleep: regions colored in red are those in which there is a relative increase in neural activity associated with REM sleep (compared to wakefulness); those in blue correspond to relative decreases in neural activity associated with REM sleep (compared to wakefulness). Blue arrows show the proposed relationships between these regional patterns of activity during REM sleep and common properties of dream content. (a) lateral view; (b) medial view; and (c) ventral view. A: amygdala; B: basal forebrain; Ca: anterior cingulate gyrus; Cp: posterior cingulate gyrus and precuneus; F: prefrontal cortex (middle, inferior, and orbito-frontal cortices); H: hypothalamus; M: motor cortex; P: parietal cortex (inferior parietal lobule); PH: parahippocampal gyrus; O: occipital-lateral cortex; Th: thalamus; T-O: temporooccipital extrastriate cortex; TP: pontine tegmentum. Reproduced from Schwartz S, Maquet P (2002) Sleep imaging and the neuro-psychological assessment of dreams. *Trends Cogn Sci* 6(1): 23–30, with permission from Elsevier.

lesions are experimentally produced in cats, causing the animals to seemingly ‘act out’ their dreams. In humans, patients suffering from a parasomnia called REM sleep behavior disorder, display a coordinated motor behavior during REM sleep, which is often related to the dream narrative reported upon awakening. In healthy subjects, although not resulting in active motor behavior, these coordinated activities might be programmed centrally, in the motor and premotor cortical areas.

Another typical aspect of brain function during REM sleep is the increased activity in the amygdala. This structure is involved in responses to threatening stimuli or stressful situations during wakefulness. This may underlie the ‘emotional’

intensity occurring during dreams: dream content is characterized by the prominence of emotions, and especially negative emotions such as fear and anxiety. The emotional experience in dreams is heterogeneous and mixed with other features of dream content, for example, its perceptual aspects. Therefore emotions in dreams might rely on more than one group of specialized structures, and involve specific brain networks encompassing the amygdala and neocortical areas, such as the occipitotemporal cortex. Accordingly, it has been shown that the emotional load of visual stimuli during wakefulness is positively correlated to activity in both amygdala and inferotemporal cortex, while positive functional interactions between

amygdala and occipitotemporal cortices are evidenced during natural REM sleep.

REM sleep is also characterized by regional decreases in brain activity, mostly in the lateral prefrontal cortex (inferior and middle frontal gyri) and to a lesser extent in the parietal cortex (inferior parietal cortex, temporoparietal junction). These areas are involved in the modulation of complex cognitive functions during waking. Their deactivation during REM sleep may explain why the brain is unable to build a coherent, logical, and realistic narration during dreams. The dream, escaping prefrontal and parietal control, is frequently characterized by the following aspects: uncritical acceptance of content, discontinuity and improbable combinations, delusional belief of being awake, amnesia at awakening, lack of control on the flow of events, etc. Several instances of these 'bizarre' properties are discussed below, in the light of their relationship with REM sleep functional patterns of activity.

The prefrontal cortex during waking is a central structure for the monitoring of specific cognitive processes. Especially, the lateral prefrontal cortical areas deactivated during REM sleep are involved in the selection of appropriate behavioral responses suited to contextual signals, past events or internal goals. Following the decrease of activity in these areas during REM sleep, the brain would therefore be prevented from monitoring the meaningful integration and continuity of dream information with respect to waking routines, physical rules, and social conventions. In dreams, the content therefore appears 'bizarre' and is characterized by a major 'discontinuity of spatial or temporal context.' Elements of the dreaming scenario are improperly associated, leading to 'improbable combinations.' Likewise, this deactivation may also relate to the dreamer's failure to organize his/her mental representation toward specific goals, that is, to 'control the flow of dream events.'

The lateral prefrontal cortices are also involved during wakefulness in the retrieval of episodic memory. This cognitive process refers to the ability to recollect personally experienced events linked to a specific spatiotemporal context. Precisely, these prefrontal areas are key structures for checking the accuracy and completeness of information retrieved from episodic memory. Dreams are often believed to include the replay of recent

or remote waking events, which would imply a retrieval of episodic memory in REM sleep and dreaming. Indeed, it has been shown that about 65% of dream reports contain residues of previous waking activity. However, only 1.4% of dream reports are considered as representing the full replay of complete and coherent memory episodes. This might be accounted for by the decreased activity of lateral prefrontal cortex during REM sleep which would prevent these bits and pieces of information to be accurately retrieved in a single structured episode. Following lateral prefrontal cortex deactivation, the dreamer reactivates 'episodic' elements in a 'fragmented' fashion, because he/she is unable to integrate the details of past events into an identifiable life episode.

Finally, a frequent characteristic of dream content is the existence of 'mind representation': the dreaming mind creates characters who are endowed with thoughts, emotions, and intentions. The ability to attribute intentions, thoughts, and feelings to oneself and to others is commonly referred to as the 'theory of mind.' This cognitive function is supported during waking by distributed cortical areas, but most consistently by the medial prefrontal cortex. Contrasting with the deactivation of the lateral prefrontal cortices, the medial prefrontal cortex remains as active during REM sleep as during wakefulness. Such a persistent activity may account for the ability of the brain to perform mind representation in dreams. There are however differences in the theory of mind between waking and dreams. One of these dissimilarities is that the self in dreams can participate to the scenario both in a first-person (the self sees, thinks, and acts) and in a third-person perspective (the dreamer sees the self-thinking and acting in the dream). The ability to 'distinguish first-from third-person perspective' in the representation of actions, thoughts, and emotions involves the inferior parietal cortex and temporoparietal junction during waking. The failure of the dreamer to disentangle these two perspectives might thus be related to the deactivation of these parietotemporal areas in REM sleep.

Lucid Dreaming

A particular type of 'dream' deserves special attention, because it belongs to an area between dreaming

and consciousness. The so-called 'lucid dreaming' does not follow the general definitions and properties of dreams, cited heretofore. The existence of lucid dreaming is even controversial and not widely accepted.

The minimal definition of a lucid dream is a dream in which the subject is conscious that he/she is dreaming. Several additional criteria may also characterize lucid dreaming. The dreamer keeps normal reasoning and decision faculties, similar to normal waking. He/she can remember his dream after awakening. He/she can interpret the dream while dreaming. And finally he/she can control the dream and its sequence of events. Not only can the lucid dreamer exert control over his/her own actions, but he/she can also decide to interact with the environment, the characters and the course of dream. The ability to perform a lucid dream is believed to vary between individuals and between nights in a same individual. Lucid dreams are classified into two types according to their onset. The first category is named dream-initiated lucid dreams and concerns lucid dreams in which subjects become conscious of their dream in the course of a current dream state. The second category is called wake-initiated lucid dreams for those lucid dreams in which the dreamer consciously enters a lucid dream from the state of wakefulness.

Lucid dreaming may be facilitated after specific training. For instance, self-suggestion and posthypnotic suggestion techniques have been developed in order to induce lucidity during dreams. One of those techniques is the mnemonic induction of lucid dreams method: the subject wakes up in the morning, stays awake for about 45 min and, prior to going back to sleep, is then trained to remember being conscious in the next dream using self-suggestion methods. Recently, other methods of induction based on external stimulation (sound, light, vibration) have been developed. These methods are based on the assumption that external stimuli delivered during REM sleep can be integrated within the dream experience in order to help the subject to realize that he/she is currently dreaming.

Some data suggest that most people experience lucid dreaming, although very fleetingly in some cases. The frequency of lucid dream in the population is actually highly variable across studies (between 26% and 82%), possibly because of

methodological differences between these studies. Age may also influence the frequency of lucid dreaming. In comparison to usual dreams, lucid dreams are more emotionally charged. Most lucid dreams are experienced during REM sleep and the last hours of sleep night. They are also frequent during naps. Certain reports mention lucid dreams in non-REM sleep stages.

The neurobiological basis of lucid dreaming is largely unknown. It has been hypothesized that lateral prefrontal cortices, deactivated during natural REM sleep, would remain activated during lucid dreaming. Unlike usual dreams, lucid dreams would benefit from the persistence of prefrontal control on multiple cognitive processes, accounting for the conscious awareness of the current dream and the ability to control the sequence of events. The prefrontal activation hypothesis still needs experimental confirmation.

Finally, a potential application of lucid dreaming in clinical practice is the treatment of pathological nightmares and phobia, by intentionally altering dream content. Lucid dreaming is also used for spiritual and recreational purposes.

Sleep and Consciousness

Consciousness in Sleep

Consciousness is now considered as a multifaceted concept that has two major components: arousal and awareness. Arousal refers to the level of consciousness, that is, vigilance, and is supported by brainstem neuronal populations projecting to both thalamic and cortical areas. Awareness refers to the content of consciousness, that is, awareness of the self and of the environment, and relies on the functional integrity of the cerebral cortex and its subcortical connections. Both components progressively decrease as sleep deepens. In some pathological situations however, arousal and awareness are dissociated. This, for instance, is the case of patients in vegetative state (VS) who 'awaken' from their coma but show no 'voluntary' interaction with their environment. Consciousness is a concept that cannot be measured objectively. Its estimation requires the interpretation of clinical signs. Methods such as functional brain imaging may nevertheless help to refine this clinical assessment.

In particular, they provide useful information for the characterization and differentiation of various brain disorders with altered consciousness.

If awareness of the environment is decreased during sleep, it is not abolished, even during deep sleep. For example, sensory information can be, under certain circumstances, incorporated into the sleeper's mental activity (in dreams). Objective effects of sensory stimulation during sleep have been assessed. For example, electrophysiological studies have dissected the different components of auditory-evoked potentials during non-REM sleep. Early-latency responses, generated in the acoustic nerve and brainstem, are present during non-REM sleep. Middle-latency potentials, originated from the primary auditory cortex and the auditory thalamus, are altered in some of their components during non-REM sleep. Finally, late responses, cortical in origin, are sometimes present but delayed during non-REM sleep. These data suggest that the sleeping brain can process auditory stimuli, although this process may be altered at the thalamocortical level. Functional brain imaging has also allowed to describe the effects of external stimulation on brain activity during sleep. In particular, presentation of sounds induces the activation of the auditory cortex, thalamus, and caudate both during wakefulness and non-REM sleep (stages 2–3), confirming the ability of the brain to handle sensory information during sleep. However, several areas are less activated at presentation of sounds during non-REM sleep compared to waking: the prefrontal cortex, thalamus, cingulate cortex, periamygdalar regions, and left parietal cortex. From this finding, it has been speculated that activation of these areas might be required for the conscious perception of sensory inputs. Finally the significance of the stimulus has an influence on the cerebral processing of the sensory information. Auditory stimulation using the individual's own first name compared to pure neutral tones triggers the activation of the left amygdala and the left prefrontal cortex during non-REM sleep compared to wakefulness. Not only is the brain able to process sensory events in sleep but it can also differentiate those events that are meaningful. It is tempting to attribute to this property a vital function in the evolution of species, allowing the animal to react to threatening stimuli even

during sleep. In humans, this may be illustrated by the example of the high sensitivity in sleep of the mother to the cry of her baby.

The question of what makes us lose consciousness during sleep is a matter of intense scientific debate. Many hypotheses have been proposed. A first instance is the relationship between consciousness and the activity in a network of distributed association cortices. Indeed, about 10 years ago it was observed that certain brain networks become more active when goal-directed behavior ceases. This so-called 'default-mode' or 'resting state' networks have been hypothesized to reflect or facilitate functions such as monitoring of the body and environment, ongoing cognitive processing or internal (episodic) information retrieval. Neuroanatomically, the default-mode network includes dorsal medial prefrontal cortex, posterior cingulate, precuneus, and inferior parietal cortex. Interestingly, these areas are specifically deactivated both during non-REM and REM sleep compared to wakefulness, except the medial prefrontal cortex that remains active during REM sleep (at a level comparable to wakefulness). It has then been suggested that the decline of consciousness at sleep onset relates to the impairment of the default-mode network. However, recent research indicates that the default-mode network is not only active and functionally connected in the absence of goal-directed mental activity during waking rest but also during light non-REM sleep. Significant functional connectivity (i.e., within region-of-interest correlations) is present during light non-REM sleep in the above mentioned brain structures and even enhanced as compared to wakefulness in supplementary motor area and primary visual areas. This presence of resting state activity during sleep could be related to dreamlike sensations and questions the notion whether default-mode networks are specifically related to states of wakefulness and conscious awareness.

Among the most recent hypotheses of the biological correlates of consciousness during sleep is the theory of cortical connectivity impairment. This concept is illustrated in a study conducted by Massimini and coworkers, who compared the effects of transcranial magnetic stimulation (TMS) on brain electrical responses during wakefulness and sleep (non-REM sleep). During wakefulness,

TMS stimulation of premotor cortex triggers high-frequency responses which propagate to contralateral and ipsilateral areas of the brain such as the parietal cortex. When delivered during non-REM sleep, a similar TMS stimulation triggers a localized response of higher amplitude but which fails to persist in time or propagate to other sites. Stimulation during light non-REM sleep produces a response intermediate between those previously described. According to the authors of this study, these results suggest that the fading of consciousness accompanying sleep, and especially deepest stages of non-REM sleep, may be related in part to a decline in cortical effective connectivity, resulting in the inability for information to propagate among distributed cortical areas subserving specific cognitive processes.

Sleep in Altered States of Consciousness

Progress in intensive care has led to an increase in the number of patients who survive severe acute brain damage. Although most of these patients recover from coma within the first days after the injury, some permanently lose all brainstem (brain death) or motor function (locked-in syndrome, LiS), whereas others progress to 'wakeful unawareness' (VS). From this latter state, those who recover typically progress through different stages before partly (minimally conscious state, MCS) or fully (exit-MCS) recovering consciousness. Those who do not recover within 30 days are said to be in a persistent VS.

As described earlier, sleep in humans is dependent upon brainstem activity as well as thalamocortical loops. The question thus arises whether and in which ways sleep in severely brain-injured patients (BIPs) is being altered.

Most of research has been conducted on the acute phase of coma (i.e., immediately following brain injury), or on the recovered state of consciousness (i.e., considerable time after brain injury). Little is known about the transitional states leading to recovery (VS, MCS) and the most extreme consciousness states such as LiS or brain death.

Abnormalities of sleep are extremely common in critically ill patients. In BIPs, about half of total sleep time occurs during the daytime and circadian rhythmicity is often markedly diminished or even

lost. Generally these patients exhibit more frequent arousals and awakenings than normal, and decreases in REM sleep and deep non-REM sleep are common. In addition to lesional reasons, considerable sleep disruption also arises from artificial respiration, chronic pain or noise- and light-levels in hospital environments throughout day and night. This is worth mentioning as sleep deprivation is known to have major and devastating impacts on immune functioning especially critical for BIPs.

Coma

Alpha frequency (alpha-coma, AC), spindle-like (spindle-coma, SC), and triphasic waves are the most typical EEG patterns in comatose BIPs. In a state of AC, EEG frequencies are in the alpha frequency range (8–12 Hz), widespread in topography, often of unusual great amplitude anteriorly, and not showing reactivity to passive eye opening and eye closure as usually observed in normal posterior prevailing alpha oscillations. Alpha coma patterns have been described after hypoxia as well as drug intoxications. SC is a chronic electrophysiological (EEG) pattern in which physiologic sleep patterns, resembling sleep spindles in the 9–14 Hz range, vertex sharp waves, or K complexes, are superimposed on a background of delta (0.9–4 Hz) and theta (4–8 Hz) activity. Triphasic waves consist in bursts of moderate to high amplitude (100–300 μ V) activity, usually of 1.5–2.5 Hz, and frequently predominating in frontal regions. The initial negative component is the sharpest, whereas the following positive portion of the complex is the largest and is followed by another negative wave. Triphasic waves are usually bisynchronous but may show shifting asymmetries. Persistent asymmetry suggests an underlying structural lesion on the side of lower amplitude.

In humans, the pathophysiological mechanism of SC is presumed to be the preservation of pontine raphe nuclei and thalamocortical circuits (subserving sleep spindle activity), together with the impairment of ascending reticular activating pathways at the midbrain level that usually maintain consciousness. SC is believed to be a more 'benign' condition than AC, which is largely related to less severity or extent of cerebral damage in SC. Indeed, the overall mortality in SC does not exceed 25%. This quite good prognosis might

be explained by the preservation of thalamocortical functioning.

Generally, EEG patterns resembling sleep have been considered as favorable prognostic markers in BIPs and it has been shown that sleep

patterns continue to improve during rehabilitation together with recovery of cognitive functioning. The presence of organized sleep patterns is highly predictive of good outcome (Figure 3). In contrast, patients showing only monophasic EEG

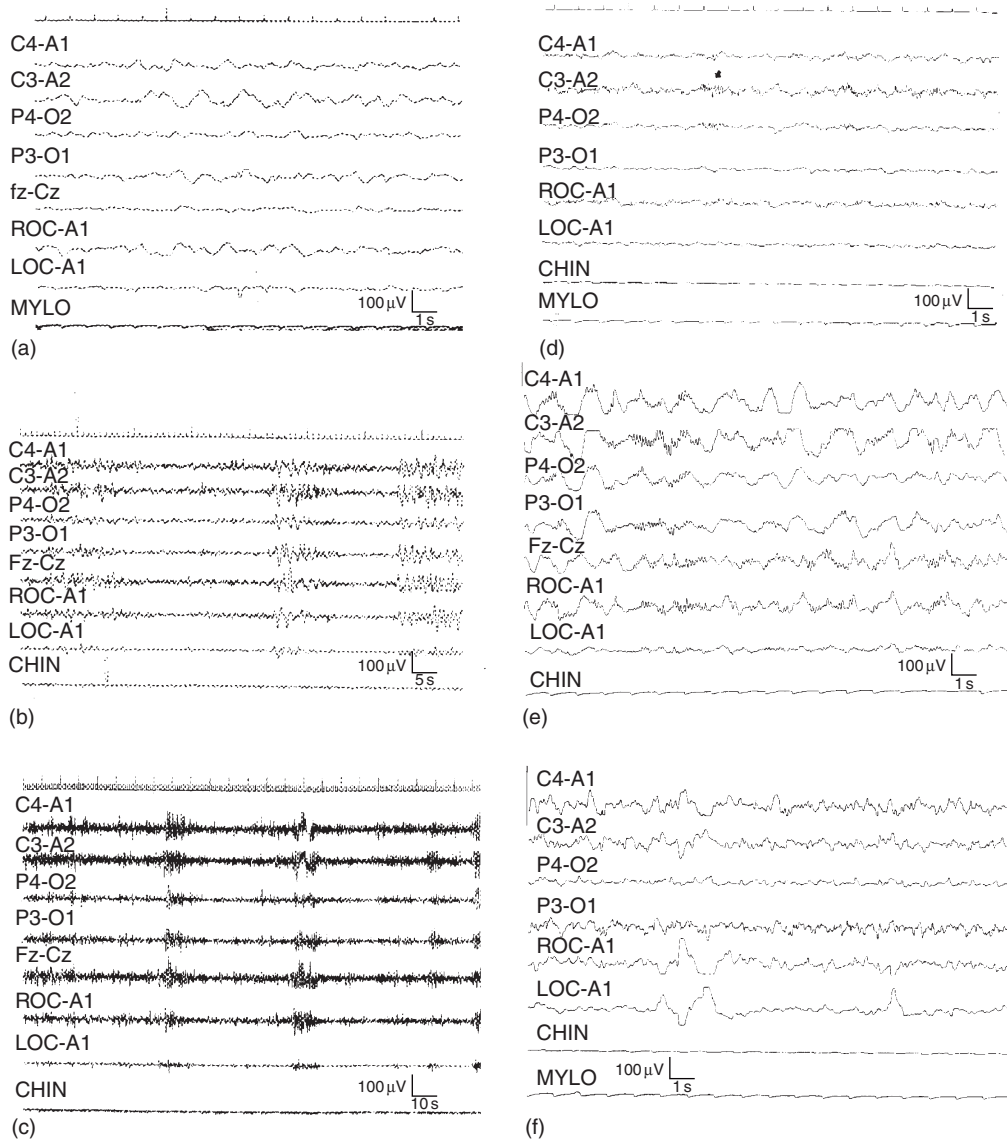


Figure 3 Posttraumatic sleep organization and its prognostic value. 24 h polysomnographic recordings were conducted at the subacute stage (7–14 days) of coma after severe brain injury. Patterns range from (a) monophasic (continuous low voltage theta–delta activity), to (b, c) prevalent CAP here characterized by low-voltage theta activity alternating with epochs of high-voltage monomorphic delta wave bursts. With the recurrence of (d) rudimentary non-REM sleep elements (K complexes and/or spindles, arrow) prognosis slowly becomes better. (e) Presence of well-structured elements of non-REM sleep, and (f) REM sleep elements (REMs and sawtooth waves) alternating with non-REM sleep, are reliable prognostic markers for survival and functional recovery. C3, C4, P3, P4, central and parietal EEG scalp electrodes; LOC/ROC, EOG measuring eye movements; CHIN, MYLO, EMG measuring muscle activity. Reprinted from *Clin Neurophysiol*, 113, Valente M, Placidi F, Oliveira AJ, Bigagli A, Morghen I, Proietti R, and Gigli GL, Sleep organization pattern as a prognostic marker at the subacute stage of posttraumatic coma, 1798–1805, Copyright (2002), with permission from Elsevier.

(i.e., continuous low voltage theta–delta activity) or cyclic alternating patterns (CAP) (i.e., basically an EEG expression of arousal instability during non-REM sleep) with absence of sleep elements are associated with bad outcome (death or severe disabilities). Especially, non-REM sleep elements such as K complexes and sleep spindles as well as REM sleep elements (rapid eye-movements, muscular twitches, sawtooth waves) alternating with non-REM sleep elements have been related to good outcome (full recovery or only mild disability).

The reappearance of sleep patterns and sleep spindles is favorable for the prognosis of outcome from comatose states as also observed for severely brain-injured children. While the absence of spindles in coma presumably results from the interruption of either the ascending reticulo-thalamo-cortical pathway or thalamocortical loops, the absence of sleep–wake cycles, which is also typical in comatose patients, is associated with brainstem dysfunction.

The reason that these sleep patterns are predictive of function outcome in BIPs is assumed to reside in the fact that they allow a glimpse into the functional connectivity within the brain. For example, it has been suggested that the amount or intensity of sleep spindles reflects intact and efficiently connected thalamocortical networks, as supported by recent data associating high general cognitive and memory abilities to high spindle activity during the night.

In conclusion, the magnitude of observed sleep alterations seems to be related to injury severity. The more comatose sleep resembles normal healthy sleep, the better the prognosis.

Vegetative state

Patients in a (persistent) VS are unresponsive to external stimuli and are usually considered to be unconscious and unaware. Patients in this state have a total loss of forebrain function but a large preservation of brainstem functions such as breathing, swallowing, or cranial nerve reflexes. Occasionally, VS patients exhibit electrocerebral inactivity (which is no cerebral activity over 2 μ V), although the majority show EEG activity. Unlike comatose patients, VS patients often open their eyes and experience sleep–wake cycles, which is an important diagnostic criterion for this specific state.

Patients in the full VS (formerly named ‘apallic syndrome’) often show severe sleep fragmentation, which is probably due to changes in brain structures responsible for sleep maintenance, as well as no signs of spindling during sleep. However, patients close to remission often show all non-REM and REM sleep stages, together with an increase in total sleep time, as well as typical spindling activity. With regard to REM sleep, these patients exhibit significantly less phasic REM events such as REMs, and chin and leg muscle twitches. Yet, preserved sleep-related erections similar to those in normal subjects and nystagmus, which is an involuntary and jerked oscillatory movement of the eyes (different from that observed in REM sleep), have been reported.

From an anatomical point of view, while the brainstem mechanisms responsible for the sleep–wake cycles and for the appearance of REM sleep are preserved in VS, the marked reduction in REM sleep phasic activities in VS patients suggests that other brainstem mechanisms might be impaired. It is discussed whether the decrease in the density of REMs and muscles twitches during REM sleep may not reflect damage to the cholinergic mechanisms of the PPT.

Unfortunately, no literature is available for sleep in the transitional MCS, which is related to the recency of the respective diagnostic criteria (2002).

Recovered state

It appears that also BIPs who recover consciousness (exit-MCS or recovered state) still undergo various sleep disturbances. Insomnia-like sleep complaints (i.e., sleeplessness) are reported as well as hypersomnia-like complaints (i.e., excessive amount of sleepiness) and are physiologically linked to lasting alterations in built-in brain arousal systems. Frequently, as seen in normal insomniacs, BIPs do overestimate their sleep disturbance as revealed when comparing subjective (sleep diaries) and objective (actigraphy, polysomnography) sleep data. Beside these alterations, sleep pattern and sleep latency modifications are common, with deep non-REM sleep being relatively preserved compared to other vigilance states.

Fatigue, mood disturbances, and exacerbated cognitive deficits as well as weakening of immune function are among the consequences of chronic

sleep alterations in BIPs. The data concerning treatment in this population of patients is rather scarce. Although for short-term treatment of sleep disorders the prescription of hypnotic medications may be an effective method also in the recovered state, long-term use of these medications is problematic. Alternative nonpharmacological treatments like psychotherapeutic intervention or instrumental conditioning of specific brain oscillations (neurofeedback) may offer an alternative. Especially cognitive behavioral therapy has been repeatedly demonstrated to be efficacious for the treatment of sleep disturbances in healthy individuals as well as in recovered traumatic BIPs.

Locked-in syndrome

The literature about sleep in LiS patients is especially old and scarce. Brain lesions in these patients affect the ventral pons but do not involve the pontine tegmentum. The observed spectrum of altered sleep in LiS can vary from almost normal sleep patterns to hypsomnia, disorganized non-REM sleep or REM absence. This wide spectrum is most likely explained by differences in the exact location and extent of causative lesions. Thus, LiS patients can present in rare cases no major sleep abnormalities, even when having severe and persistent neurological deficits.

Specifically, it appears that the more extended the pontine lesion, the more pronounced the sleep disturbances, especially for REM sleep. Lesion severity increases in case of bilateral or dorsal extensions, and of tegmentum involvement, especially if the serotonin-releasing raphe nuclei of the brainstem (medial portion of the reticular formation) are included.

As mentioned previously, careful attention must be given to the larger psychosocial context and environmental factors in which sleep disorders emerge in these patients. Particularly, in LiS patients who are completely aware of their environment but 'locked-in' in their bodies (paralyzed and mute), the role of emotional disturbance is certainly pronounced.

Generally, more attention should be paid to seemingly trivial factors like ambient light and noise levels or use of anaesthetics to allow restful sleep in these severely BIPs. The major impact of sleep on mood, daytime fatigue, residual cognitive functioning as

well as the immune system might be especially critical in these patients.

An accurate and reliable assessment of the arousal and awareness components of consciousness in BIPs is of greatest importance for their management. The study of sleep in BIPs might provide further insights in the diagnosis and prognosis of these altered states of consciousness. In the way stands lack of standardization in the present literature (i.e., time between injury and evaluations, utilized scales, EEG, and polysomnography setups, etc.), which is preventing precise interstudy data comparisons. Even more worrisome is the fact that even to date only few clinics incorporate objective measures like EEG or polysomnography in their standard clinical evaluation of severe BIPs.

Conclusion

Considerable progress has been made in the last few decades in the field of sleep physiology and offer an increasingly detailed picture of sleep generation processes. Common and distinct mechanisms for REM sleep and non-REM sleep modulation have been elucidated. Current research focus on the neuronal processes underlying specific events in sleep such as sleep oscillations, and on the relationships between sleep and memory systems.

Dreams are sensory experiences in sleep, and have been strongly associated to the stage of REM sleep, from which they are most likely to be reported. For this reason, biological explanations of dreaming have been superimposed on biological mechanisms of REM sleep modulation. Indeed, many properties of dreaming content have been corroborated to functional patterns of brain activity during REM sleep. This attempt to build a scientific basis for dreaming however completely ignores the non-REM sleep mentation, 7% of which is even more dreamlike than REM sleep reports. A major issue in the future dream research is thus to reconcile the dramatically different patterns of brain activity of REM and non-REM sleep with the sleep mentation processes in their various forms.

Consciousness typically declines in sleep but is not abolished. Indeed, the brain is still able to process external sensory information during sleep and even detect the salience of its content.

The mechanisms underlying the fading of consciousness in sleep remain hypothetical. They may involve the decreased activity in specific networks of cortical association areas or a breakdown in cortical connectivity during sleep. Altered states of consciousness in BIPs are usually accompanied by sleep abnormalities. These sleep patterns need to be further documented. Based on the available data, it seems that the reappearance of EEG patterns resembling normal sleep in those patients constitutes a reliable prognostic criterion for favorable recovery.

Acknowledgments

TD, VC, and PM are supported by the Fonds National de la Recherche Scientifique (FNRS) (Belgium). MS is supported by an Erwin Schrödinger fellowship of the Austrian Science Fund (FWF; J2470-B02). The authors thank Dr. Gilberte Tinguely for providing data used in the creation of figures.

See also: Sleep: Dreaming Data and Theories.

Suggested Readings

Barrett D and McNamara P (2007) *The New Science of Dreaming*. Westport: Praeger.

- Borbely AA and Achermann P (1999) Sleep homeostasis and models of sleep regulation. *Journal of Biological Rhythms* 14: 557–566.
- Brenner RP (2005) The interpretation of the EEG in stupor and coma. *Neurologist* 11: 271–284.
- Evans BM (2002) What does brain damage tell us about the mechanisms of sleep? *Journal of the Royal Society of Medicine* 95: 591–597.
- Gusnard DA and Raichle ME (2001) Searching for a baseline: Functional imaging and the resting human brain. *Nature Reviews, Neuroscience* 2: 685–694.
- Kryger MH, Roth T, and Dement WC (2005) *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia: Saunders.
- Laureys S (2006) *The Boundaries of Consciousness: Neurobiology and Neuropathology*. Amsterdam: Elsevier.
- Laureys S (2007) Eyes open, brain shut. *Scientific American* 296: 84–89.
- Maquet P (2000) Functional neuroimaging of normal human sleep by positron emission tomography. *Journal of Sleep Research* 9: 207–231.
- Maquet P, Smith C, and Stickgold R (2003) *Sleep and Brain Plasticity*. Oxford: Oxford University Press.
- Massimini M, Ferrarelli F, Huber R, *et al.* (2005) Breakdown of cortical effective connectivity during sleep. *Science* 309: 2228–2232.
- Notzinger EA, Mintun MA, Wiseman M, *et al.* (1997) Forebrain activation in REM sleep: An FDG PET study. *Brain Research* 770: 192–201.
- Portas CM, Krakow K, Allen P, *et al.* (2000) Auditory processing across the sleep-wake cycle: Simultaneous EEG and fMRI monitoring in humans. *Neuron* 28: 991–999.
- Revonsuo A (2000) The reinterpretation of dreams: An evolutionary hypothesis of the function of dreaming. *The Behavioural and Brain Sciences* 23: 877–901 (discussion 4–1121).
- Steriade M and McCarley RW (2005) *Brain Control of Wakefulness and Sleep*. New York: Springer.

Biographical Sketch



Thien Thanh Dang-Vu received his MD degree from the University of Liège (Belgium) in 2004 and his PhD in 2008. He is currently a postdoctoral research fellow at the Cyclotron Research Center (University of Liège), supported by the FNRS (Belgian

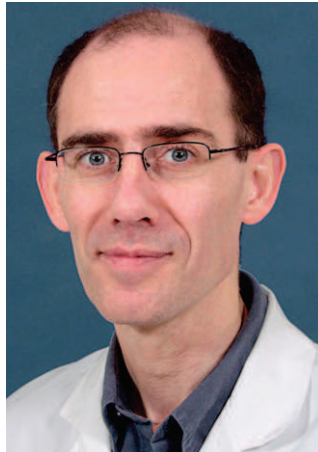
National Funds for Scientific Research). He works on sleep physiology, and especially on sleep oscillations, using neuroimaging techniques: positron emission tomography (PET) and mainly combined electroencephalogram (EEG)/functional magnetic resonance imaging (fMRI). His interests also include sleep medicine and pathophysiology of sleep disorders. He pursues his residency in neurology at the Liège University Hospital.



Dr. Manuel Schabus received his PhD in 2004 at the University of Salzburg (Austria) where he was studying attention and memory processes by focusing on brain oscillations in the EEG. Furthermore, he established a 'laboratory for sleep and consciousness studies' at his department and started research on the sleep and memory consolidation hypotheses. From 2005 to 2007, he was then working as a postdoctoral fellow at the Cyclotron Research Centre (University of Liège) using simultaneous EEG/fMRI recordings to study sleep mechanisms as well as sleep and cognition relationships. Beside these activities, he is also involved in research on residual cognitive processing in altered states of consciousness and is undergoing training in person-centered psychotherapy.



Following 4 years of studies in biology, Victor Cologan carried out a research master in cognitive sciences (2005) and then in neurosciences (2006) at the University Paris-Sud XI Orsay. Since 2007, he works as a FNRS (Belgian National Funds for Scientific Research) doctoral fellow in the team of Dr. Laureys. He uses prolonged polysomnography for signal and sleep analysis in brain-injured patients. Beside these activities, he is also involved in research on lucid dreaming.



Dr. Pierre Maquet received his MD degree from the University of Liège, Belgium (1986). He completed residency training in neuropsychiatry in 1991. From 2000 to 2002, he was research fellow at the Wellcome Department of Imaging Neuroscience (UCL, London, UK) where he conducted functional MRI studies on sleep-related learning, in collaboration with Chris Frith and Sophie Schwartz. He is currently research director at the FNRS (Belgian National Funds for Scientific Research). He uses multimodal neuroimaging techniques combining EEG with PET and fMRI to better understand the regulation and mechanisms of human sleep and wakefulness.

