



UNIVERSITÉ DE LIÈGE
Faculté de Psychologie et des Sciences de l'éducation

**ALTÉRATION ET RÉCUPÉRATION
DE LA CONSCIENCE
CHEZ LES PATIENTS CÉRÉBRO-LÉSÉS :**

**Une approche comportementale, électrophysiologique
et par neuro-imagerie fonctionnelle**

Caroline Schnakers

Thèse présentée en vue de l'obtention
du grade de Docteur en Sciences Psychologiques

Sous la direction de Steven Laureys et Steve Majerus

Année Académique 2007-2008

UNIVERSITÉ DE LIÈGE
Faculté de Psychologie et des Sciences de l'éducation

**ALTÉRATION ET RÉCUPÉRATION
DE LA CONSCIENCE
CHEZ LES PATIENTS CÉRÉBRO-LÉSÉS :**

**Une approche comportementale, électrophysiologique
et par neuro-imagerie fonctionnelle**

Caroline Schnakers

Thèse présentée en vue de l'obtention
du grade de Docteur en Sciences Psychologiques

Sous la direction de Steven Laureys et Steve Majerus

Année Académique 2007-2008

Remerciements

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

Je remercie tout d'abord Steven Laureys et Steve Majerus qui m'ont fait découvrir durant mes études le domaine des états de conscience altérée et qui m'ont permis de réaliser cette thèse dans les meilleures conditions possibles. Merci pour le temps consacré à la lecture et la correction de ce travail, pour les encouragements, et surtout, pour l'intransigeance vis-à-vis du résultat à obtenir. Philippe Peigneux et Michel Hansenne ont également tous deux passé du temps à lire et à évaluer ce travail. Je tiens à les en remercier.

Je tiens également à remercier toute l'équipe du Coma Science Group de m'avoir remonter le moral dans les moments de découragements. Merci, particulièrement, à Mélanie Boly, Audrey Vanhauzenhuysse, Marie-Aurélié Bruno, Pierre Bovroux, Athena Demertzi, Olivia Gosseries et Yves Leclercq. Merci aussi aux autres membres du Centre de Recherches du Cyclotron. Merci pour votre gentillesse et votre empathie. Il fait bon de travailler en si bonne compagnie.

Merci à mon compagnon, Laurent, merci de ta patience et merci d'avoir consacré autant de temps à la correction de ce travail. Merci à Nadia, Catherine et Jessica pour avoir lu l'entièreté de cette thèse, de l'avoir corrigée et donné leur opinion critique. Merci aussi, Jessica, pour m'avoir ouvert ta maison le temps de la mise en page. Merci à tous pour votre optimisme inébranlable. Je vous en suis tellement reconnaissante.

Il me paraît également indispensable de remercier tous les patients et leur familles qui ont accepté de se soumettre à une série d'examen long et fastidieux. Merci également aux personnes qui m'ont aidé à collecter mes données (merci Audrey, merci Marie).

J'exprime ma gratitude envers les services des différents hôpitaux qui nous ont permis de rencontrer la majorité des patients de ce travail : le service de neurologie et les unités de soins intensifs du CHU de Liège, le service de neuro-revalidation du CHU Ourthe-Emblève, les unités de soins intensifs du Centre Régional Hospitalier de Liège, le Centre de Traumatologie et de Réadaptation et le service de neurologie du CHU de Bruxelles, le Centre Neurologique de William Lennox, le Centre Hospitalier Régional de la Clinique Saint-Joseph de Mons, le Centre Neurologique et de Réadaptation Fonctionnelle de Fraiture et le Foyer St. Anne de Namur.

Ce travail a été réalisé grâce à la fondation Léon-Frédéricq et au Fond National de la Recherche Scientifique. Je tiens donc à les remercier de m'avoir permis de mener à bien cette thèse.

Table des matières

INTRODUCTION	11
PARTIE THÉORIQUE	17
<i>Chapitre 1. Les états de conscience altérée</i>	18
1.1. La mort cérébrale	19
1.2. Le coma	20
1.3. L'état végétatif	21
1.4. L'état de conscience minimale	22
1.5. Diagnostic différentiel : le Locked-in syndrome	24
<i>Chapitre 2. Évaluation clinique de la conscience</i>	27
2.1. L'erreur diagnostique	30
2.2. Les échelles comportementales	31
2.2.1. La Glasgow Coma Scale et les échelles apparentées	32
2.2.2. Les échelles issues de programmes de stimulations sensorielles	34
2.2.3. Les échelles catégorielles et la Coma Recovery Scale-Revised	35
2.3. Évaluation de la cognition chez les patients Locked-in	39
<i>Chapitre 3. Données électrophysiologiques et états de conscience altérée</i>	41
3.1. L'indice bispectral	43
3.2. Les potentiels évoqués	45
3.2.1. Potentiels évoqués de courte latence	45
<i>a) Potentiels évoqués somesthésiques : N 20</i>	46
<i>b) Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral</i>	46
3.2.2. Potentiels évoqués cognitifs	46
<i>a) N100</i>	47
<i>b) Mismatch negativity (MMN)</i>	47
<i>c) P3</i>	48
<i>Chapitre 4. Données en neuro-imagerie et états de conscience altérée</i>	51
4.1. Coma	53
4.2. État végétatif	53

Diagnostic différentiel : le Locked-in syndrome	55
4.3. État de conscience minimale	56
OBJECTIFS	59
PARTIE EXPÉRIMENTALE	65
<i>Chapitre 1. Études comportementales</i>	66
1.1. Misdiagnosis of the vegetative and minimally conscious state in Belgium	67
1.1.1. Introduction	68
1.1.2. Methods	69
1.1.3. Results	69
1.1.4. Discussion	70
1.2. Does the FOUR correctly diagnose the vegetative and minimally conscious states?	72
1.2.1. Introduction	73
1.2.2. Methods	74
1.2.3. Results	75
1.2.4. Discussion	75
1.3. A French validation study of the Coma Recovery Scale-Revised (CRSR)	77
1.3.1. Introduction	78
1.3.2. Methods	79
1.3.3. Results	82
1.3.4. Discussion	85
1.4. Cognitive function in the locked-in syndrome	88
1.4.1. Introduction	89
1.4.2. Methods	90
1.4.3. Results	96
1.4.4. Discussion	98
<i>Chapitre 2. Études électrophysiologiques</i>	102
2.1. Bispectral analysis of electroencephalogram signals during	

recovery from coma: preliminary findings	103
2.1.1. Introduction	104
2.1.2. Methods	106
2.1.3. Results	107
2.1.4. Discussion	110
2.2. The use of bispectral index in coma, vegetative state, and related disorders	112
2.2.1. Introduction	113
2.2.2. Methods	115
2.2.3. Results	117
2.2.4. Discussion	118
2.3. Brain response to one's own name in vegetative state, minimally conscious state and locked-in syndrome	120
2.3.1. Introduction	121
2.3.2. Methods	123
2.3.3. Results	128
2.3.4. Discussion	131
2.4. Detecting consciousness in a total Locked-in syndrome: an active event related paradigm	134
2.4.1. Introduction	135
2.4.2. Methods	135
2.4.3. Results	137
2.4.4. Discussion	140
2.5. Voluntary brain processing in disorders of consciousness	142
2.5.1. Introduction	143
2.5.2. Methods	144
2.5.3. Results	150
2.5.4. Discussion	152
<i>Chapitre 3. Étude en neuroimagerie fonctionnelle</i>	155
3.1. Measuring the effect of amantadine in chronic anoxic minimally conscious state	156
3.1.1. Introduction	157
3.1.2. Methods	158

3.1.3. Results	159
3.1.4. Discussion	162
CONCLUSIONS	163
<i>Section 1. Synthèse des résultats</i>	164
<i>Section 2. Discussion et conclusion générale</i>	173
2.1. L'erreur diagnostique et les facteurs explicatifs	174
2.1.1. L'absence d'utilisation d'une échelle comportementale standardisée et sensible	174
2.1.2. La connaissance des critères diagnostiques	175
2.1.3. Les débats concernant les critères diagnostiques	176
2.2. La sensibilité diagnostique de la Coma Recovery Scale-Revised	177
2.2.1. L'intégration des critères diagnostiques pour l'état de conscience minimale	177
2.2.2. Un mode d'administration et de cotation particulièrement efficace	178
2.2.3. Intérêt de confronter la CRS-R à d'autres échelles comportementales	178
2.3. Une évaluation complémentaire de la cognition chez les patients LIS	179
2.3.1. Les dysfonctions cognitives et émotionnelles relatives à une atteinte cérébelleuse	179
2.3.2. La récupération cognitive chez les patients LIS	179
2.4. L'intérêt diagnostique des différentes techniques électrophysiologiques	180
2.4.1. L'électroencéphalogramme et l'indice bispectral	180
2.4.2. Potentiels évoqués cognitifs et paradigme passif "propre prénom"	180
2.4.3. Potentiels évoqués cognitifs et paradigme actif "prénom"	181

2.4.4. Sous-estimation des fonctions cognitives des patients en état de conscience minimale	181
2.4.5. L'efficacité des traitements chez les patients en état de conscience altérée	182
2.5. Conclusion générale	183
BIBLIOGRAPHIE	185
APPENDIX. ÉCHELLES COMPORTEMENTALES	209

Abréviations

BIS	indice bispectral
CRS-R	coma recovery scale-revised
EEG	électroencéphalogramme
EMCS	emergence from the minimally conscious state
EMG	électromyogramme
ERP	event-related potentials
EVIP	échelle de vocabulaire en images peabody
FOUR	full outline of unresponsiveness scale
GCS	glasgow coma scale
GLS	glasgow liège scale
GOS	glasgow outcome scale
IRMf	imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
LIS	locked-in syndrome
MCS	minimally conscious state
MMN	mismatch negativity
PE	potentiels évoqués
PEATC	potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral
PES	potentiels évoqués somesthésiques
PET	positron emission tomography
ROC	receiver operating characteristic
SEF	spectral edge frequency
SON	subject's own name
TEP	tomographie à émission de positons
TOTPOW	total power
TUN	target unfamiliar name
UN	unfamiliar names
VS	vegetative state
WCST	wisconsin card sorting test
WHIM	wessex head injury matrix

*“ Welcome to my voice of silence.
Life is a precious shell.
Hold it for as long as you can.
Remember, it is only a shell
Which contains the powerful mind.
It says you can do anything,
Be anything.
So say what you will say. ”*

*Extrait de “Look up for yes”
Texte de Julia Tavalaro, atteinte du Locked-in syndrome*

INTRODUCTION

Depuis quelques années, on assiste à un réel engouement pour le domaine des états de conscience altérée. Pour exemple, en 2005, il existait 135.000 entrées sur internet (moteur de recherche: Google) se rapportant à l'état végétatif (Jennett, 2005). En juillet 2008, on en compte très exactement 379.000 (recherche limitée aux références anglaises). L'accroissement de cet intérêt est à mettre en relation avec les progrès en réanimation et au niveau des soins intensifs. En effet, de plus en plus de patients sévèrement cérébro-lésés sont réanimés, mais restent en état de conscience altérée. Aux Etats-Unis, on a estimé la proportion de patients traumatisés crâniens sévères présentant une altération prolongée de la conscience entre 56 et 170 pour un million (Giacino & Zasler, 1995). La proportion de patients en état végétatif serait de 46 pour un million aux Etats-Unis et de 14 pour un

million en Grande-Bretagne (Jennett, 2005). En Belgique, depuis 2004, le ministère de la santé publique a mis au point un programme de prise en charge pour les patients en état végétatif et en état de conscience minimale (Moniteur Belge, 2004). Selon les données de ce projet fédéral, on compterait environ 36 patients pour un million inclus dans ce programme entre 2004 et 2006.

Ainsi, même s'ils sortent du coma, beaucoup de patients restent en état de conscience altérée et évoluent vers un état végétatif avant de regagner un niveau de conscience partiel (état de conscience minimale) ou complet. Certains patients peuvent également rester en état végétatif ou en état de conscience minimale pendant des années. Les cas les plus connus sont peut-être celui de Terri Shiavo (1963-2005) qui est restée de 1990 à 2005 en état de conscience altérée après un arrêt cardiaque, ainsi que celui de Terry Wallis, traumatisé crânien sévère, qui après 19 ans (1984-2003) est sorti d'état de conscience minimale (Wijdicks, 2006b). Or, le coût pour une hospitalisation prolongée est très élevé. Aux Etats-Unis, il se situerait entre 600.000 et 1.875.000 dollars par patient traumatisé crânien sévère par an pour une prise en charge à long terme (NIH Consensus, 1999). En Belgique, l'Etat consacrerait 775.640€ chaque année à la prise en charge de ces patients (Moniteur Belge, 2004).

Les questions sur la fin de vie sont inévitables, particulièrement chez les patients en état végétatif chronique. Une enquête de Frankl et collaborateurs a montré que, sur 200 personnes, 6% seulement désirent être traitées si elles se trouvent en état végétatif (Frankl, Oye, & Bellamy, 1989). Parmi un autre échantillon de 507 personnes, 80% déclarent ne pas vouloir être traitées si elles sont en état végétatif permanent (Emanuel, Barry, Stoeckle, Ettelson, & Emanuel, 1991) tandis que, parmi 345 médecins, 92% refuseraient une alimentation parentérale (Brunetti, Carperos, & Westlund, 1991). Une enquête menée en Angleterre chez 1027 médecins a révélé que 73% pensent que le retrait de la nutrition et de l'hydratation est approprié chez les patients en état végétatif, 90% sont d'accord si cet état est considéré permanent (Grubb, Walsh, Lambe, Murrells, & Robinson, 1996). Cette opinion varie néanmoins selon les pays. Les pays tels que l'Allemagne, la France, la Grèce et certains pays asiatiques (Grubb, Walsh, Lambe, Murrells, & Robinson, 1997 ; Asai et al, 1999) étant les plus réticents à ce type de pratique. En Belgique, sur 208 médecins, 88% avouent ne pas traiter les infections chez ces patients dans certains cas et 56% pensent que le retrait de la nutrition et de l'hydratation serait approprié chez les patients en état végétatif (Dierickx, Schotsmans, Grubb, Walsh, & Lambe, 1998). Ainsi, la question de fin de vie chez ces patients est un sujet délicat et reste un véritable débat. En effet, en Grande-

Bretagne, l'euthanasie passive est permise avec l'aval de la cour de justice en cas d'état végétatif permanent ce qui n'est pas le cas dans de nombreux pays tels que la Belgique. La législation relative à l'euthanasie n'est en effet pas d'application, excepté pour le patient en état végétatif permanent ayant formulé une déclaration anticipée. Néanmoins, l'arrêt d'un traitement est possible et relève de la responsabilité du médecin, en concertation avec la famille, le mandataire du patient, et d'autres membres de l'équipe multidisciplinaire de soins (Moniteur Belge, 2004).

On voit donc les implications sociales, économiques et éthiques que suscite le domaine des états de conscience altérée, en particulier, l'état végétatif. En effet, ces patients présentent, comme le terme "végétatif" l'indique, des fonctions physiologiques intactes (par exemple, cardiaques ou respiratoires) sans qu'il y ait de signes manifestes de conscience de soi ou de l'environnement. Ainsi, le corps fonctionne sans l'esprit. Le seul moyen dont nous disposons pour distinguer ces patients des patients conscients est l'observation des comportements, de la complexité des réponses que les patients en état de conscience altérée manifestent suite ou non à une stimulation sensorielle survenant dans leur environnement. Habituellement, l'évaluation neuropsychologique requiert la présence de réponses verbales et motrices lors de tâches cognitives afin d'évaluer des composantes telles que la mémoire ou l'attention. Les patients récupérant du coma ne peuvent pas communiquer de manière adéquate et leurs réponses motrices sont limitées et rapidement épuisables. L'observation du comportement constitue dès lors le principal moyen d'évaluer de manière élémentaire leur cognition et donc, de détecter des signes de conscience. Cependant, l'évaluation comportementale requiert une expertise importante de la part de l'observateur que ce soit au niveau de ses connaissances sur la problématique ou de l'expérience qu'il possède pour ce type d'évaluation. Elle dépend également des capacités physiques et mentales (en particulier, du niveau de vigilance) du patient au moment de l'évaluation. Ces facteurs influencent l'interprétation des réponses que l'observateur aura obtenues et la manière dont il considérera ces réponses en tant que comportements réflexes ou volontaires (conscientes). Manquer une réponse qualifiée de "consciente" n'est pas rare et l'erreur diagnostique est plutôt fréquente (Childs, Mercer, & Childs, 1993; Andrews, Murphy, Munday, & Littlewood, 1996). L'enjeu du diagnostic est néanmoins primordial. Il conditionne la manière dont le patient sera pris en charge et la manière dont la fin de vie sera envisagée avec son entourage. Développer des outils comportementaux valides et sensibles afin de détecter la présence de signes de conscience, même subtils, constitue dès

lors un véritable challenge. Néanmoins, même si l'évaluation comportementale reste le principal moyen d'évaluer l'état de conscience d'un patient sévèrement cérébro-lésé, ce type d'évaluation est relativement limité. En effet, il repose sur l'observation de réponses motrices basiques et rapidement épuisables et ne représente pas forcément le fonctionnement cognitif réel du patient observé. Un autre moyen d'évaluer le fonctionnement cognitif résiduel de ces patients sans faire appel aux réponses comportementales est l'électrophysiologie. Contrairement à l'imagerie cérébrale fonctionnelle, cette technique est pratique puisqu'elle est transportable au lit du patient. D'autre part, elle permet de recueillir des informations sur l'activité cérébrale spontanée de ces patients (électroencéphalogramme) ou encore de suivre, au cours du temps, les étapes du traitement cérébral d'un stimulus présenté à un moment donné dans l'environnement du patient (potentiels évoqués). Ces informations sont particulièrement pertinentes à prendre en compte puisqu'elles complètent tout à fait l'évaluation comportementale qui vise à détecter le moindre signe d'une activité cognitive et cérébrale consciente.

Ainsi, l'objectif principal de cette thèse visera à développer et valider des outils comportementaux et électrophysiologiques sensibles qui permettront d'évaluer une cognition, même basique, et de détecter des signes de conscience, même subtils, chez des patients sévèrement cérébro-lésés. Nous aurons néanmoins également un objectif secondaire : évaluer, à l'aide de l'imagerie fonctionnelle, l'efficacité du traitement médicamenteux, et en particulier, l'impact de l'amantadine, un agent dopaminergique, sur la récupération de la conscience. Nous nous intéresserons dès lors au traitement de ces patients. En effet, les possibilités de traitements sont quasi-inexistantes chez les patients récupérant du coma. Ceci peut peut-être s'expliquer par l'arrivée tardive du concept de plasticité cérébrale chez le sujet adulte et donc, de l'idée que le cerveau, même arrivé à maturation, possède la capacité de remodeler les branchements entre ses neurones et peut compenser les effets de lésions cérébrales en aménageant de nouveaux réseaux (Hummel & Cohen, 2005). Vu l'enjeu social et économique que les états de conscience altérée constituent, il est essentiel d'évaluer l'efficacité de nouvelles thérapeutiques permettant de stimuler cette plasticité cérébrale et, dès lors, d'améliorer la récupération fonctionnelle de patients sévèrement cérébro-lésés. D'autre part, les techniques d'imagerie cérébrale ont été fortement développées ces dernières années et, contrairement à l'électrophysiologie, permettent d'observer une récupération même minime de régions cérébrales précises et donc, une éventuelle plasticité cérébrale. Nous avons dès lors voulu utiliser l'imagerie fonctionnelle et, plus exactement, la Tomographie à Émission de Positons (TEP) afin

d'objectiver l'effet potentiel de traitement pharmacologique (ici, l'amantadine) sur la récupération de la conscience de patients sévèrement cérébro-lésés.

La première partie de notre travail ("Partie théorique") consiste en une revue des études qui ont été menées dans les différentes techniques que nous aborderons (comportementale, électrophysiologique et en neuro-imagerie fonctionnelle). Ainsi, après une introduction sur les états de conscience altérée (premier chapitre), le second chapitre s'attachera à introduire ce qu'est une évaluation clinique de la conscience, à expliquer les difficultés qui en résultent et à présenter les différentes échelles comportementales standardisées existantes. Le troisième chapitre introduira le domaine de l'électrophysiologie et, plus particulièrement, l'électroencéphalographie et les potentiels évoqués. Nous y présenterons les principales études menées dans ce domaine. Nous y introduirons un paramètre dérivé de l'électroencéphalographie qui pourrait constituer un outil diagnostique utile : l'indice bispectral. Nous y parlerons également des différentes composantes qui ont été étudiées au niveau des potentiels évoqués. Enfin, dans le quatrième chapitre, nous discuterons du fonctionnement cérébral observé dans les différents états de conscience altérée à l'aide de l'imagerie fonctionnelle.

PARTIE THÉORIQUE

Chapitre 1

Les états de conscience altérée

Différents états de conscience altérée tels que la mort cérébrale, le coma, l'état végétatif et l'état de conscience minimale sont à distinguer (voir tableau 1).

1.1. La mort cérébrale

La définition la plus acceptée de la mort est "l'arrêt permanent des fonctions vitales de l'organisme comme un tout" (Bernat, 1998). Dans l'Égypte et la Grèce antiques, la mort s'apparentait à l'absence de battements cardiaques (Pernick, 1988). Cependant, avec les

techniques de réanimation contemporaines, les fonctions cardiaques peuvent être rétablies et maintenues par respiration artificielle. La mort se décrit dès lors comme un coma irréversible (ou coma dépassé) (Mollaret & Goulon, 1959) où le patient est apnéique et totalement a-réactif à son entourage (Medical Consultants on the Diagnosis of Death, 1981). Le critère diagnostique le plus répandu est l'arrêt irréversible des fonctions de l'entièreté du cerveau (Haupt & Rudolf, 1999). Néanmoins, en Grande-Bretagne, la perte des réflexes du tronc cérébral est nécessaire et suffit pour déterminer la mort (Pallis & Harley, 1996). La mort cérébrale est habituellement causée par une lésion cérébrale sévère (un traumatisme crânien massif, une hémorragie intra-crânienne ou une anoxie) qui fait augmenter la pression intra-crânienne à des valeurs supérieures à la pression artérielle moyenne et qui cause l'arrêt de la circulation intra-crânienne (Laureys, 2005b). Un examen électroencéphalographique permet d'objectiver un tracé isoélectrique reflétant l'arrêt de l'activité électrique cérébrale. D'autres techniques telles que le doppler transcrânien montrent l'arrêt de perfusion sanguine au niveau du cerveau. Après avoir exclu une dépression cérébrale par drogues ou hyperthermie, un diagnostic définitif peut être établi après une période de 6 heures (An appraisal of the criteria of cerebral death, 1977) à 24 heures (Committee of the Harvard Medical School, 1968).

1.2. Le coma

Plum et Posner ont défini le coma comme "un état pathologique lié à une perturbation grave et prolongée de la vigilance et de la conscience" (Plum & Posner, 1966). Cet "état de non-réponse" est l'état d'altération de la conscience le plus sévère, après la mort cérébrale. Il résulte d'une dysfonction globale au niveau du cortex cérébral (souvent due à des lésions axonales diffuses) ou d'une atteinte focalisée au niveau du tronc cérébral, plus exactement, au niveau du système réticulé activateur. Le tracé électroencéphalographique est ralenti de manière globale et montre des ondes delta (1 - 4 Hz) et théta (4 - 7 Hz) (Giacino, 1997a). En l'absence de lésions oculaires ou de paralysie palpébrale, le patient comateux n'ouvre pas les yeux (ni spontanément ni après une stimulation) et, même après ouverture manuelle, aucune poursuite visuelle n'est observée (American Congress of Rehabilitation Medicine, 1995). Il n'émet aucun son et n'obéit à aucun ordre verbal. Aucune réponse volontaire et consciente n'est observée. Seule, une activité réflexe persiste (The Multi-Society Task Force on PVS, 1994). Cet état doit durer

au moins une heure pour être différencié d'une syncope ou d'un autre état de conscience transitoire (confusion, délire, etc.). Les comas prolongés sont rares. Le coma peut durer de 2 à 4 semaines puis évolue généralement vers un état végétatif ou, rarement, un Locked-in syndrome. Le pronostic est généralement posé endéans 3 jours, pour les comas d'origine non-traumatique. La moitié des patients ne présentant aucune chance d'évolution vers un état de conscience supérieur décède durant cette période. La majorité des patients restant (90 à 95%) récupère endéans 3 jours à 2 semaines tandis que 50 à 80% des traumatisés crâniens récupèrent après un an (Attia & Cook, 1998).

1.3. L'état végétatif

Cet état de conscience s'est longtemps cherché un nom. En effet, dans la littérature spécialisée, de nombreux termes ont été utilisés pendant longtemps tels que "coma vigile", "état appallique", "mort néo-corticale" ou "alpha coma" (Ingvar et al, 1978; Brierley et al, 1971). Ces termes ont néanmoins été abandonnés aujourd'hui (ANA Committee on Ethical Affairs, 1993) au profit du terme "état végétatif" (Jennett & Plum, 1972). L'état végétatif résulte souvent d'une atteinte corticale globale ou, dans certains cas, d'une lésion thalamique bilatérale (Kinney & Samuels, 1994) avec préservation du tronc cérébral (de la substance réticulée), de l'hypothalamus et des ganglions de la base (Giacino, 1997a). Le terme "végétatif" signifie qu'il y a préservation des fonctions autonomes (régulation cardiovasculaire, thermorégulation, fonctions respiratoires stables) et du cycle veille-sommeil (épisodes d'ouverture spontanée des yeux). Le patient ne répond pas à la commande verbale et, même s'il peut émettre des grognements, il ne parle pas. Dans certains cas, des comportements tels que des rires, pleurs ou grimaces, manifestés sans raison apparente, ou la production d'un mot inadéquat (Schiff, Ribary, Plum, & Llinás, 1999; Schiff et al, 2002) peuvent être observés et sont considérés compatibles avec un diagnostic d'état végétatif (Working Party of the Royal College of Physicians, 2003). Néanmoins, aucun comportement de ce type de patient n'est volontaire et dirigé dans un but précis. Ils ne reflètent aucun signe de conscience mais plutôt une activité réflexe (American Congress of Rehabilitation Medicine, 1995; The Multi-Society Task Force on PVS, 1994). Etablir un pronostic est difficile. Un jeune âge, une étiologie traumatique et peu de temps passé en état végétatif (moins d'un mois) améliorent le pronostic (Working Party of the Royal College of Physicians, 2003). Lorsque le patient reste un mois ou plus dans cet état, on

parle d'état végétatif "persistant" (Jennett & Plum, 1972) et "permanent" (The Multi-Society Task Force on PVS, 1994) après une période de 3 mois (pour une étiologie non-traumatique) à un an (pour une étiologie traumatique). Cependant, cette dernière appellation sous-entend une quasi-absence de récupération et peut donner lieu à de graves décisions (comme le retrait de tout traitement médical ou de l'alimentation et de l'hydratation). L' "American Congress of Rehabilitation Medicine" préconise donc de préciser, seulement à titre indicatif, la durée de cet état en mois et d'omettre l'étiquette "permanent" (American Congress of Rehabilitation Medicine, 1995).

1.4. L'état de conscience minimale

Cette catégorie a été introduite en 1995 sous le terme de "Minimally Responsive State" (American Congress of Rehabilitation Medicine, 1995). L'état de conscience minimale (ou état pauci-relationnel) a été défini seulement récemment (Giacino et al, 2002). Il se caractérise, contrairement à l'état végétatif, par un certain degré de conscience. Un patient en état de conscience minimale peut présenter de manière inconsistante mais reproductible une réponse à la commande, une localisation et une manipulation d'objets et/ou une poursuite visuelle soutenue. Le patient peut aussi communiquer de manière élémentaire, et ceci verbalement ou gestuellement (par un mouvement de la tête signifiant "oui" ou "non"). Il peut manifester des comportements émotionnels adaptés, contrairement aux patients en état végétatif qui pleurent et rient de manière non pertinente (American Congress of Rehabilitation Medicine, 1995). Il existe néanmoins un débat, principalement quant à la fixation visuelle qui fait partie des critères de l'état de conscience minimale de 2002 (Etats-Unis) (Giacino et al, 2002) mais qui est également considéré comme compatible avec un diagnostic d'état végétatif par le "Royal College of Physicians" (Grande-Bretagne) (Working Party of the Royal College of Physicians, 2003). La fixation visuelle est généralement sous-tendue par un double contrôle assuré par le cortex cérébral. Le cortex occipital permet les mécanismes de fixation par un déplacement des yeux qui amènent en vision maculaire un objet apparu à la périphérie du champ visuel tandis que le cortex frontal contrôle la motilité volontaire. Le débat se pose dès lors sur les régions corticales exactes impliquées lorsque ce comportement seul est observé chez un patient sévèrement cérébro-lésé. Dans ce travail, nous considérerons néanmoins la fixation

visuelle soutenue comme critère d'état de conscience minimale, en parallèle aux critères de 2002 (Giacino et al, 2002).

Notons qu'il existe une sous-catégorie à l'état de conscience minimale appelée "*Mutisme akinétique*" (Cairns, Oldfield, Pennybacker, & Whitteridge, 1941). Cet état se caractérise par une diminution importante de l'initiation du comportement et de la parole due à une lésion principalement méso-frontale. Le mutisme akinétique correspondrait à la phase aiguë de l'état de conscience minimale (Giacino, 1997a; Laureys, Berré, & Goldman, 2001).

Comme pour l'état végétatif, il est difficile d'émettre un pronostic. Les chances de récupération sont meilleures qu'en état végétatif (50% versus 3%, un an après la lésion cérébrale) (Giacino, 1997b). En outre, les patients présentant une poursuite visuelle à l'admission ont plus de chances de récupération que ceux qui n'en présentent pas (Ansell & Keenan, 1989; Giacino, 1997b; Shiel & Wilson, 1998). Les changements comportementaux observés lors des deux premières semaines post-lésionnelles seraient également un bon prédicteur du niveau de récupération à un stade sub-aigu (Whyte et al, 2005). Néanmoins, il reste difficile de faire un pronostic clair et de savoir quand le patient va sortir de cet état (Jennett, 2002). Certains patients ne progressent pas ou peu et restent de manière prolongée dans cet état de conscience (Fins, Schiff, & Foley, 2007). Il existe cependant une importante hétérogénéité concernant la récupération après une période prolongée en état de conscience minimale (Lammi, Smith, Tate, & Taylor, 2005). Par exemple, Voss et collaborateurs ont montré qu'il était possible d'observer une récupération même après deux décades chez un patient (Voss et al, 2006). Un pronostic ne peut donc être établi à partir du temps passé dans cet état.

Enfin, il n'existe que peu de données épidémiologiques concernant l'état de conscience minimale. Strauss a repéré pour l'Etat de Californie 5075 patients (entre 3 et 15 ans) dont 11% étaient en état végétatif et 85% en état de conscience minimale (Strauss, 1983). Ces derniers seraient donc plus nombreux que les patients végétatifs chroniques. Ces données doivent néanmoins être confirmées.

On considère qu'il y a *émergence de l'état de conscience minimale* lorsque le patient est capable d'utiliser un système de communication de manière consistante et/ou plusieurs objets de manière adéquate (Giacino et al, 2002). Ces deux critères sont sur pied d'égalité. En effet, plusieurs études récentes ont montré que chacun de ces comportements pouvait apparaître en premier, en deuxième ou en même temps lors de la récupération (Giacino et al, 2002; Taylor, Aird, Tate, & Lammi, 2007).

1.5. Diagnostic différentiel: le Locked-in syndrome

Le syndrome de "de-efférentation" ou de "verrouillage" se caractérise principalement par une tétraplégie et une anarthrie dues à une lésion ventro-pontine (au niveau du tronc cérébral; voir figure 1) ainsi que par un niveau de conscience normal (American Congress of Rehabilitation Medicine, 1995).

Cet état est, dans 60% des cas, la conséquence d'une thrombose basilaire mais découle parfois d'un traumatisme crânien avec lésion au niveau du tronc (Laureys, Pellas et al, 2005). Vu l'immobilité et l'ouverture spontanée des yeux, cet état ressemble à l'état végétatif alors que les patients "Locked-in" (LIS) sont entièrement conscients. Le temps écoulé entre la lésion cérébrale et le diagnostic est ainsi en moyenne de 2.5 mois (78 jours). La famille détecte plus souvent des signes de conscience (55% des cas) que le personnel soignant (23% des cas) (Leon-Carrion, van Eeckhout, Dominguez-Morales Mdel, & Perez-Santamaria, 2002).

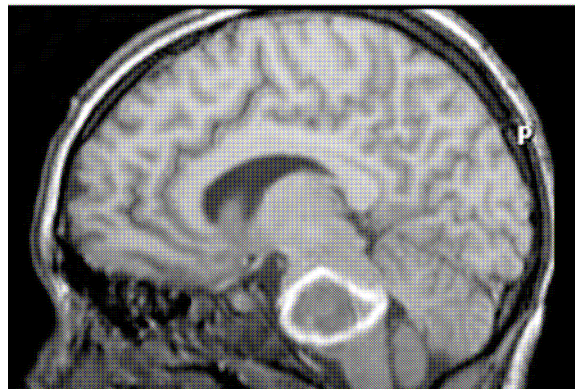


Figure 1. Image par résonance magnétique (coupe sagittale) montrant une hémorragie massive au niveau du tronc cérébral provoquant un Locked-in syndrome chez une jeune fille de 13 ans (adapté de Laureys, Pellas et al, 2005).

Il existe différentes catégories. Classiquement, les patients LIS sont quasi totalement paralysés excepté au niveau oculaire où des mouvements verticaux et des clignements sont encore possibles et leur permettent de communiquer. Leurs sensations sont néanmoins intactes vu l'absence de lésion au niveau des voies cortico-spinales ascendantes (American Congress of Rehabilitation Medicine, 1995). Selon Bauer, il existe néanmoins d'autres catégories telles que le LIS incomplet où le patient a récupéré des

restes de mouvements volontaires ou le LIS total où il y a immobilité complète incluant les yeux (Bauer, Gerstenbrand, & Rumpl, 1979).

En cas de LIS classique, le seul moyen que les patients ont pour communiquer avec l'extérieur sont donc les mouvements des yeux. Le patient peut répondre à une série de questions par un code élémentaire tel que lever les yeux pour "oui" et baisser les yeux pour "non". Ce code peut être établi dès la phase aiguë. D'autres moyens de communication plus élaborés peuvent ensuite être employés tels qu'un alphabet adapté à leur mode de communication (par exemple, l'alphabet ESARINT; voir figure 2) ou un appareil informatisé qui leur permettent de communiquer sur ordinateur grâce à une caméra détectant les mouvements oculaires (par exemple, "Eyegaze Communication System" ; www.eyegaze.com/indexdis.htm).

En cas de LIS incomplet, une récupération même minimale (comme des mouvements possibles de la tête ou du doigt) est précieuse car certaines technologies peuvent être adaptées en fonction des mouvements préservés (par exemple, une chaise roulante téléguidée par le doigt mobile) augmentant ainsi l'autonomie du patient. Avec l'évolution actuelle des technologies de pointe, il arrive de plus en plus fréquemment que ces patients envisagent le retour à domicile.

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

Figure 2. Alphabet ESARINT: mode de communication adapté aux patients LIS francophones.¹

En outre, leur espérance de vie est assez longue puisque certains patients peuvent vivre plus de 12 ans dans cet état (Katz, Haig, Clark, & DiPaola, 1992). Leur qualité de vie auto-évaluée serait également équivalente à celle de sujets sains (Ghorbel, 2002). Le suivi et la prise en charge de ces patients sont donc importants car, même s'ils s'apparentent aux patients végétatifs, ils sont pleinement conscients et ne peuvent communiquer leurs souffrances physiques ou psychologiques que par des moyens limités.

¹ Adapté de: *Diagnosis and investigation of altered states of consciousness*. Schnakers C, Majerus S, Laureys S. *Resuscitation* 2004 13: 368-375.

Etat de conscience	Critères diagnostiques	Référence(s)
Mort cérébrale	absence d'éveil absence de conscience absence de fonctions respiratoires perte des fonctions cérébrales (des réflexes du tronc cérébral)	Medical Consultants on the Diagnosis of Death, 1981 Haupt & Rudolf, 1999 Pallis & Harley, 1996
Coma	absence d'éveil absence de conscience fonctions respiratoires variables présence variable des réflexes du tronc cérébral aucune production de sons > 1 heure	Plum & Posner, 1966
État végétatif	éveil (ouverture spontanée des yeux) absence de conscience fonctions respiratoires stables préservation des réflexes du tronc cérébral pas de réponses orientées aux stimulations sensorielles pas de compréhension ni de productions verbales significative > 1 mois: état végétatif persistant <i>compatible</i> : - grimaces à la douleur - localisation de sons <i>atypique mais compatible</i> : - fixation visuelle - réponse à la menace - mot isolé inapproprié	The Multi-Society Task Force on PVS, 1994 Working Party of the Royal College of Physicians, 2003
État de conscience minimale	éveil (ouverture spontanée des yeux) signes de conscience fluctuants mais reproductibles réponse à la commande sourires et pleurs adéquats localisation et manipulation d'objets fixation soutenue et poursuite visuelle verbalisations possibles mais élémentaires et inadéquates <i>émergence</i> : - communication fonctionnelle - utilisation fonctionnelle d'objets	Giacino et al, 2002
Locked-in syndrome	éveil (ouverture spontanée des yeux) conscience préservée fonctions cognitives préservées mode de communication oculaire verbalisations impossibles (anarthrie) tétraplégie	American Congress of Rehabilitation Medicine, 1995

Tableau1. Caractéristiques comportementales des différents états de conscience altérée et du Locked-in syndrome.²

² Adapté de: *Diagnosis and investigation of altered states of consciousness*. Schnakers C, Majerus S, Laureys S. *Resuscitation* 2004 13: 368-375.

Chapitre 2

Évaluation clinique de la conscience

Il n'existe aucun outil pouvant évaluer directement la conscience. L'observation comportementale constitue le principal moyen pour détecter des signes de conscience chez un patient sévèrement cérébro-lésé.

Lors de l'évaluation comportementale, une distinction doit être faite entre la composante "éveil" et la composante "conscience". En effet, un patient peut être vigilant mais ne montrer aucun signe évident de conscience. Ceci est notamment la caractéristique du patient en état végétatif: ses yeux s'ouvrent de manière spontanée, son cycle veille-sommeil est préservé, pourtant il n'obéit à aucun ordre verbal, aucun comportement orienté n'est observé. L'éveil est une condition nécessaire mais insuffisante au phénomène de

conscience. Les composantes "éveil" et "conscience" doivent donc être distinguées lors de l'évaluation neurologique (Laureys, Majerus, & Moonen, 2002) (voir figure 3).

La conscience n'est, d'autre part, pas un phénomène unique. On différencie souvent la conscience de soi (c'est-à-dire la conscience de ses propres pensées) de la conscience de son environnement (c'est-à-dire la perception consciente du monde environnant) (Zeman, 2005). Néanmoins, la conscience de soi reste difficile à percevoir pour un observateur extérieur. Seule la personne elle-même sait qu'elle est consciente. L'évaluation au chevet du patient en état de conscience altérée se limite donc essentiellement à une observation de la conscience de l'environnement.

Enfin, la conscience n'est pas un phénomène de tout ou rien mais elle se situe plutôt sur un continuum. En effet, même s'il existe différents états de conscience altérée, un réel clivage est difficile à faire entre ceux-ci. Un patient dans le coma peut passer rapidement en état végétatif puis en état de conscience minimale pour retomber ensuite dans le coma (Majerus, Gill-Thwaites, Andrews, & Laureys, 2005).

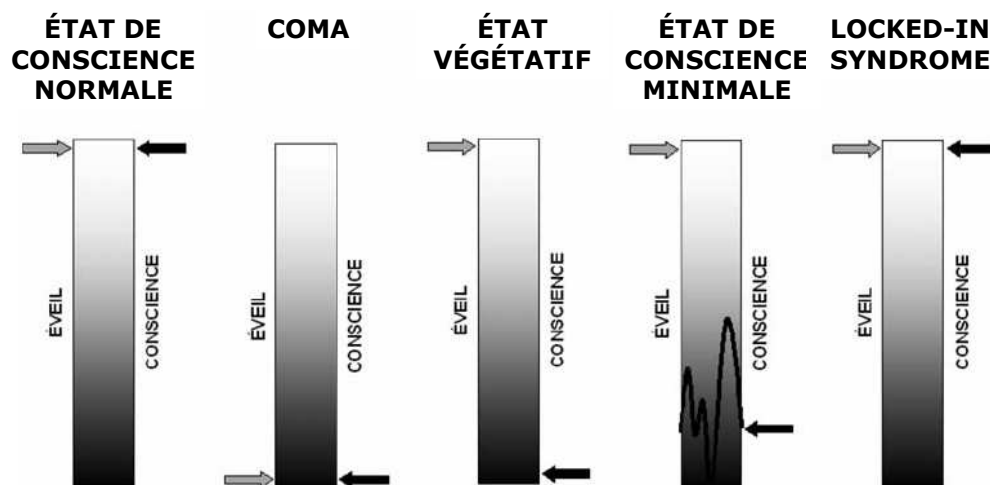


Figure 3. La conscience a deux composantes : l'éveil et la conscience de soi et du monde extérieur. Dans le coma, aucune de ces deux composantes n'est présente. Dans l'état végétatif, la personne est éveillée, mais n'a aucune conscience de soi ni de son environnement. Une personne en état de conscience minimale est éveillée et présente de manière fluctuante mais reproductible des signes de conscience. Enfin, une personne souffrant d'un Locked-in syndrome est éveillée, parfaitement consciente, mais paralysée, et ne communique avec son entourage que par des clignements des yeux.³

³ Adapté de: *Diagnosis and investigation of altered states of consciousness*. Schnakers C, Majerus S, Laureys S. *Resuscitation* 2004 13: 368-375.

2.1. L'erreur diagnostique

Comme nous l'avons dit, l'observation du comportement reste actuellement le moyen principal pour évaluer la conscience. La distinction entre l'état végétatif (ouverture des yeux en l'absence de signes de conscience) (The Multi-Society Task Force on PVS, 1994) et l'état de conscience minimale (présence de signes de conscience fluctuants mais reproductibles) (Giacino et al, 2002) constitue néanmoins un réel défi. La détection de comportements volontaires est souvent difficile et les signes de conscience peuvent être facilement manqués (Majerus, Gill-Thwaites, Andrews, & Laureys, 2005). Dans une étude rétrospective, Childs et collaborateurs ont sélectionné 49 patients chroniques diagnostiqués en coma ou en état végétatif persistant sur 193 patients hospitalisés dans un centre de neuro-revalidation. Le diagnostic posé avant l'admission a été extrait des rapports cliniques fournis avec chaque patient juste avant l'hospitalisation. Les observations recueillies par les médecins lors des 7 premiers jours d'admission ont révélé des comportements volontaires chez 18 de ces 49 patients; la réponse à la commande et les mouvements orientés des yeux étant les comportements les plus fréquemment manqués. L'erreur diagnostique était plus probable lorsque les patients étaient en état de conscience altérée depuis plus de trois mois et lorsqu'ils avaient une étiologie traumatique (Childs, Mercer, & Childs, 1993). Trois ans plus tard, l'étude d'Andrews et collaborateurs a révélé des résultats similaires. En effet, ils ont montré que sur une population de 40 patients diagnostiqués en "état végétatif", 17 (dont 7 qui avaient été diagnostiqués en "état végétatif permanent") furent capables de répondre à la commande lors des 6 semaines d'observation suivant l'hospitalisation (Andrews, Murphy, Munday, & Littlewood, 1996). Childs et Andrews ont suggéré que cette erreur diagnostique devait résulter d'une confusion terminologique, d'une évaluation comportementale peu fournie ou d'un manque d'expérience dans ce type d'évaluation.

Ainsi, ces études ont permis de mettre en évidence la difficulté de poser un diagnostic chez les patients en état végétatif sur seule base des observations comportementales. Néanmoins, elles ont été critiquées. En effet, la période d'observation utilisée avant la pose du diagnostic était relativement longue (une semaine dans l'étude de Childs et 6 semaines dans l'étude d'Andrews) et a pu biaiser les résultats; l'état de conscience des patients ayant pu évoluer durant cette période (Cranford, 1996). En outre, ces études ont été effectuées avant la publication des critères diagnostiques pour l'état de conscience minimale (Giacino et al, 2002). Elle ne discute dès lors pas de l'erreur

diagnostique chez les patients en état de conscience minimale. Enfin, en présence de la publication de critères diagnostiques pour l'état végétatif et l'état de conscience minimale, la distinction entre ces deux entités cliniques devrait être plus claire et l'erreur diagnostique devrait donc avoir diminué. Aucune autre étude ne s'est néanmoins portée sur la question du diagnostic depuis. Cette question reste cependant primordiale, particulièrement, au vu des enjeux éthiques. En effet, une erreur diagnostique peut avoir des conséquences désastreuses sur la prise en charge (particulièrement, lors du traitement de la douleur) et sur les décisions prises concernant la fin de vie du patient (Andrews, 1997).

2.2. Les échelles comportementales

De nombreux outils standardisés ont été développés afin de standardiser et faciliter l'évaluation de l'état de conscience et donc, le diagnostic (voir tableau 2). La plus connue et la plus utilisée est sans aucun doute la Glasgow Coma Scale (Teasdale & Jennett, 1974). Cependant, cette échelle n'est pas la seule et il en existe d'autres plus complètes et plus sensibles. Certaines sont une aide au diagnostic dans les premières heures, d'autres sont plus sensibles à l'évaluation des changements comportementaux tout au long du processus de récupération du patient. Le choix d'une ou plusieurs de ces échelles dépend des objectifs de l'évaluation (évaluation rapide ou détection de changements minimes et subtils) mais aussi de l'état de conscience du patient (certaines échelles sont plus sensibles pour le coma et d'autres le sont davantage pour l'état végétatif ou l'état de conscience minimale). Ces échelles peuvent se répartir en plusieurs catégories : la Glasgow Coma Scale et les échelles apparentées, les échelles issues de programmes de stimulations sensorielles, les échelles catégorielles et la Coma Recovery Scale-Revised.

2.2.1. La Glasgow Coma Scale et les échelles apparentées

La *Glasgow Coma Scale* (GCS) (Teasdale, 1975; Teasdale & Jennett, 1974) a été la première échelle comportementale standardisée à être validée afin d'évaluer l'état de conscience de patients sévèrement cérébro-lésés. Elle est l'échelle la plus connue et la plus répandue au monde. Elle est assez courte, rapidement administrable et s'intègre facilement dans les soins infirmiers. Elle permet d'évaluer le patient dès son entrée à l'hôpital et de

surveiller son évolution durant son hospitalisation. Elle comprend une partie visuelle ("E" pour "Eyes opening") permettant d'évaluer le niveau d'éveil du patient et une partie motrice ("M") et verbale ("V") permettant d'évaluer le niveau de conscience de celui-ci. Seule la meilleure réponse observée (spontanée ou en réponse à une stimulation) à chaque sous-échelle est retenue pour la cotation. La somme de ces différentes sous-échelles constitue le score total sur 15 points. La GCS est l'une des échelles qui a été la plus étudiée pour sa valeur pronostique (McNett, 2007).

Néanmoins, même si la GCS reste l'échelle la plus couramment utilisée, elle est l'objet de nombreuses critiques. La première concerne l'utilisation de la sommation des sous-échelles. Celle-ci masque souvent l'hétérogénéité observée au niveau des différentes sous-échelles et un seul score peut refléter des comportements et des états de conscience fort différents (Jagger, Jane, & Rimel, 1983; Koziol & Hacke, 1990). Une meilleure consistance entre les évaluations a également été observée lorsque les examinateurs sont expérimentés et entraînés à utiliser l'échelle (Rowley & Fielding, 1991). En outre, en cas de trachéotomie ou d'intubation, la partie verbale ne peut pas être administrée (Moskopp, Stähle, & Wassermann, 1995; Wijdicks, Kokmen, & O'Brien, 1998). On peut également ajouter d'autres critiques: la différence de poids attribuée aux différentes sous-échelles (Bhatty & Kapoor, 1993) et la quasi-absence de définitions opérationnelles. En effet, d'une part, la sous-échelle motrice a relativement plus de poids que les autres sous-échelles puisqu'elle est cotée sur un maximum de 6 points. Cette sous-échelle compte dès lors presque pour la moitié des points du score total de l'échelle (15 points). D'autre part, la GCS ne possède pas de définitions opérationnelles claires. Excepté l'article de 1975 où Teasdale procure des conseils d'utilisation (Teasdale, 1975), il n'existe aucun manuel permettant une administration standardisée de cette échelle (voir appendix 1).

Il existe une extension de la GCS appelée la *Glasgow Liège Scale* (GLS) (Born et al, 1982) qui comprend, en plus des 3 sous-échelles de la GCS, une partie sur 5 points pour l'évaluation des réflexes du tronc cérébral ("R") (tels que les réflexes fronto-orbitaires, oculo-céphaliques verticaux et horizontaux, photomoteurs et oculo-cardiaques). Cette échelle permet d'évaluer avec plus de précision la profondeur des troubles neurologiques et de leur aggravation éventuelle durant l'hospitalisation. En effet, la préservation des réflexes du tronc cérébral chez un patient comateux est de bon pronostic (Born, Albert, Hans, & Bonnal, 1985) tandis que la disparition de ces réflexes coïncide avec l'état de mort cérébrale (Pallis & Harley, 1996). La GLS permet également de mieux reconnaître les

traumas sévères (56% par rapport à 38% pour la GCS) (Born et al, 1982). L'évaluation des réflexes du tronc cérébral peut s'avérer utile pour repérer les patients nécessitant une prise en charge neurochirurgicale (Bouzarth, 1968). La GLS possède également une validité prédictive importante concernant la survie ou la sévérité du handicap dans les 24h (Born, 1988). Cependant, les critiques adressées à la GCS sont également valables pour cette échelle. De plus, l'évaluation de la sous-échelle ("R"), en particulier le réflexe oculo-vestibulaire, peut devenir problématique lorsque la tête du patient ne peut être déplacée (par exemple, après un trauma au niveau des vertèbres cervicales). A ce moment, le score ne reflète plus la sévérité du trouble neurologique. La GLS est néanmoins plus sensible que la GCS, particulièrement chez les patients en coma profond (voir appendix 2).

D'autres échelles très similaires à la GCS par leur contenu et leur structure sont l'*Edinburgh-2 Coma Scale* (Sugiura et al, 1983), la *Comprehensive of Level of Consciousness Scale* (Stanczak et al, 1984), la *Level of Cognitive Functioning* (Hagen et al, 1987) et l'*Innsbruck Coma Scale* (Benzer et al, 1991). Ces échelles sont courtes et présentent l'avantage d'être rapidement administrables par le personnel hospitalier. Cependant, même si ces échelles sont intéressantes dans les premiers jours de l'hospitalisation, elles manquent fortement de sensibilité lorsque le patient sort du coma. Elles sont, en effet, loin d'évaluer l'entière des critères diagnostiques de l'état végétatif et de l'état de conscience minimale et ne permettent donc pas de détecter de manière sensible des signes de conscience chez des patients sévèrement cérébro-lésés en état de conscience altérée.

La *Full Outline of UnResponsiveness scale* (FOUR) a été récemment développée pour remplacer la Glasgow Coma Scale lors de l'évaluation de patients sévèrement cérébro-lésés aux soins intensifs (Wijdicks, 2006a; Wijdicks et al, 2005). Elle se compose de quatre sous-échelles évaluant les réponses motrices et oculaires, les réflexes du tronc cérébral et la respiration. Le meilleur score est de 16 tandis que le moins bon est de 0. Au contraire de la GCS, la FOUR n'évalue pas les fonctions verbales vu l'importance du nombre de patients intubés dans les services de soins intensifs. En outre, chacune des sous-échelles a le même poids puisque chacune d'entre elles est cotée sur 4 points. Cette échelle n'inclut pas, comme la GLS, le réflexe oculo-céphalique; ce réflexe n'étant pas applicable en cas de traumatisme au niveau des cervicales. Elle évalue néanmoins d'autres réflexes du tronc qui ne sont pas représentés dans la GLS tels que le réflexe cornéen ou le réflexe

nauséux. La FOUR permet de poser différents diagnostics. En effet, un score nul à la FOUR suppose l'absence de réflexes du tronc et l'absence de respiration spontanée et donc, permet de diagnostiquer la mort cérébrale. Cette échelle permet également de bien contrôler la récupération des fonctions autonomes et de suivre la progression neurologique de patients en état végétatif. Les auteurs ont également introduit l'évaluation de la poursuite visuelle qui est un des critères diagnostiques pour l'état de conscience minimale (Giacino et al, 2002) ainsi que l'évaluation de fonctions cognitives relativement complexes telles que la praxie (plus particulièrement, l'imitation de gestes). Finalement, cette échelle a l'avantage de pouvoir détecter des patients Locked-in syndrome puisqu'elle utilise une commande verbale liée aux mouvements oculaires (clignements des yeux). La FOUR aurait également une valeur pronostique. En effet, le score à l'admission refléterait la récupération fonctionnelle à 3 mois (voir appendix 3).

2.2.2. Les échelles issues de programmes de stimulations sensorielles

Les programmes de stimulations sensorielles reposent sur les principes de plasticité cérébrale et de déprivation sensorielle. En effet, fournir au patient des stimulations sensorielles (principalement, auditives, verbales, visuelles, olfactives, tactiles et/ou gustatives) permettrait de stimuler les réseaux neuronaux lésés, d'activer la plasticité cérébrale et de prévenir une déprivation sensorielle ralentissant la récupération de la conscience du patient sévèrement cérébro-lésé (Wood, 1991). Les stimulations utilisées sont généralement présentées de manière structurée et les progrès évalués périodiquement (Mitchell et al, 1990 ; Wilson et al, 1991). Certaines échelles comme la *Munich Coma Scale* (Brinkmann, 1976), la *Western Neurosensory Stimulation Profile* (Ansell & Keenan, 1989), la *Sensory Stimulation Assessment Measure* (Rader & Ellis, 1994), la *Coma Exit Chart* (Freeman et al, 1996), la *Sensory Modality Assessment & Rehabilitation Technique* (Gill-Thwaites, 1997) ou la *Disorder of Consciousness Scale* (Pape et al, 2005) ont été élaborées dans cette optique. Elles sont très similaires et permettent de détecter de petits changements après stimulation chez des patients en état végétatif ou en état de conscience minimale. L'approche de la *Wessex Head Injury Matrix* (Shiel et al, 2000) est néanmoins la plus particulière et la plus intéressante.

La *Wessex Head Injury Matrix* (WHIM), récemment adaptée en français, a été conçue pour évaluer de manière sensible l'évolution du patient et ceci de la sortie du coma

jusqu'à une récupération relativement complète de la conscience et des fonctions cognitives (Majerus & Van der Linden, 2000). Shiel et collaborateurs sont partis de l'observation de patients comateux pour créer leur échelle. Ils ont observé longitudinalement des comportements spontanés ou en réponse à une stimulation chez 97 patients traumatisés crâniens admis aux soins intensifs, avec un score égal ou inférieur à 8 à la GCS et en coma depuis au moins 6 heures (Shiel et al, 2000). Les items de la WHIM ont été ordonnés en fonction d'une séquence de récupération du coma, établie à partir des patrons de récupération de 88 patients survivants de l'échantillon initial, en comparant l'ordre d'apparition de chaque comportement par rapport à tous les autres comportements selon la méthode des préférences pairées (Watson & Horn, 1992), et ce pour chaque patient. Cette échelle évalue principalement 6 composantes : l'éveil et la concentration, la conscience visuelle (c'est-à-dire la poursuite visuelle), la communication, la cognition (principalement, la mémoire et l'orientation spatio-temporelle) et les comportements sociaux. Ces composantes ont été rassemblées en une échelle principale qui se compose de 62 items ordonnés selon une séquence hiérarchisée. Des définitions opérationnelles claires et précises pour la majorité des items sont fournies. Le score représente le rang du comportement le plus évolué observé. Globalement, la WHIM a été développée afin d'évaluer tous les stades de conscience jusqu'à la résolution de l'amnésie post-traumatique. Cet outil est néanmoins plus indiqué chez les patients en état de conscience minimale qui ne semblent plus évoluer au niveau d'autres échelles telles que la GCS ou la GLS (Majerus & Van der Linden, 2000) (voir appendix 4).

Même si ces échelles semblent intéressantes pour détecter de petits changements chez les patients en état de conscience altérée, elles n'ont pas été conçues pour poser un diagnostic et, même si certaines peuvent peut-être être employées dans ce contexte (par exemple, la Sensory Modality Assessment & Rehabilitation Technique ou SMART; Gill-Thwaites, 1997), elles ne considèrent pas l'entièreté des critères de l'état de conscience minimale lors du diagnostic (par exemple, la SMART ne considère que la réponse à la commande comme comportement clairement conscient).

2.2.3. Les échelles catégorielles et la Coma Recovery Scale-Revised

Les échelles catégorielles sont assez semblables aux échelles comme la GCS et ses échelles apparentées. A la différence près que celles-ci permettent de catégoriser le patient

selon les comportements observés. Nous pouvons citer la *Disability Rating Scale* (Rappaport, Hall, Hopkins, Belleza, & Cope, 1982), la *Reaction Level Scale* (Starmark, Stalhammar, Holmgren, Eriksson, Nordstrom, Fedders, & Rosander 1988) ou la *Coma Near Coma Scale* (Rappaport, Dougherty, & Kelting, 1992). Cependant, même si les échelles catégorielles permettent de classer le sujet dans une catégorie spécifique, elles concernent l'observation d'un nombre limité de critères diagnostiques (par exemple, la *Disability Rating Scale* et la *Reaction Level Scale*), ce qui diminue fortement la sensibilité de ces échelles. De plus, elles possèdent leurs propres catégories qui ne correspondent pas forcément aux classifications internationales (par exemple, la *Coma Near Coma Scale*).

La *Coma Recovery Scale-Revised* (CRS-R) est un bon exemple d'échelles fournissant une évaluation plus sensible des signes de conscience (Giacino et al, 2004). Son ancienne version, la *Coma Recovery Scale* (CRS) (Giacino, Kezmaryski, DeLuca, & Cicerone, 1991), avait permis de mettre en évidence la valeur prédictive de certains critères comportementaux tels que la poursuite visuelle (Giacino, 1997b) ainsi que d'établir un lien entre le temps de récupération et le niveau cognitif atteint (Thompson & Sherer, 1999).

Sa nouvelle version inclut les critères de 2002 pour l'état de conscience minimale (Giacino et al, 2002). Cette échelle constitue dès lors un bon outil pour distinguer les patients en état végétatif des patients en état de conscience minimale. Elle consiste en 23 items et évalue l'éveil, la perception auditive et visuelle, les capacités motrices et oro-motrices ainsi que la communication. Les items de chacune de ces parties sont disposés hiérarchiquement du niveau le plus bas, représentant des réponses réflexes au niveau le plus haut des activités corticales. Chacun de ces items possède une définition opérationnelle précise (que ce soit au niveau de l'administration ou de la cotation) et donne une importance à la consistance des réponses. Vu la période d'observation précédant l'administration de l'échelle, les comportements volontaires observés durant l'évaluation sont plus facilement distingués d'une activité réflexe. De plus, cette échelle évalue des fonctions plus complexes telles que la communication ou l'utilisation fonctionnelle d'objet qui signent l'émergence de l'état de conscience minimale. Finalement, pour le diagnostic, la CRS-R se base sur la qualité des comportements observés durant l'évaluation et non sur le score total, ce qui augmente son efficacité (voir appendix 5).

Ainsi, il existe un certain nombre d'échelles comportementales standardisées (voir tableau 2). Néanmoins, la CRS-R est la seule échelle à intégrer les critères de 2002

(Giacino et al, 2002) et devrait dès lors constituer un outil diagnostique prometteur. Lors de l'étude de validation de cette échelle (Giacino et al, 2004), elle avait déjà permis de détecter plus de patients en état de conscience minimale que la Disability Rating Scale (Rappaport, Hall, Hopkins, Belleza, & Cope, 1982). Il n'existe néanmoins pas d'autres études ayant investigué la sensibilité diagnostique de cette échelle.

Nom de l'échelle (auteur)	Références*	Réponse à la commande	Réponse émotionnelle adéquate	Localisation et manipulation d'objets	Fixation visuelle	Poursuite visuelle	Verbalisation	Réponse orientée aux stimulations sensorielles				
								N	T	O	G	
Glasgow Coma Scale Teasdale and Jennett (1974)	4960	*					*	*				
Reaction Level Scale Starmark et al (1988)	1828	*			*	*	*	*				
Disability Rating Scale Rappaport et al (1982)	1590	*					*	*				
Innsbruck Coma Scale Benzer et al (1991)	15								*			
Western Neuro Sensory Stim-ulation Profile Ansell and Keenan (1989)	9	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Coma Recovery Scale-Revised Giacino, Kalmar and Whyte (2004)	8	*		*	*	*	*	*	*			
Glasgow-Liège Scale Born et al (1985)	6	*					*	*	*			
Full Outline of Un Responsiveness Wijdicks et al (2005)	4	*					*		*			
Sensory Modality Assessment & Rehabilitation Technique Gill-Thwaites (1997)	4	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Edinburgh-2 Coma Scale Sugiura et al (1983)	4	*					*	*	*			
Coma/Near-Coma Scale Rappaport et al (1992)	3	*			*	*	*	*	*	*	*	*
Levels of Cognitive Functioning Hagen et al (1987)	3	*					*	*	*			
Wessex Head Injury Matrix Shiel et al (2000)	2	*	*	*	*	*	*	*	*			
Disorder of Consciousness Scale Pape et al (2005)	2	*			*	*	*	*	*	*	*	*
Coma Exit Chart Freeman et al (1996)	1	*	*		*	*	*	*	*	*		
Sensory Stimulation Assessment Measure Rader and Ellis (1994)	1	*		*			*	*	*	*	*	*
Comprehensive of Level of Consciousness Scale Stanczak et al (1984)	1	*					*	*	*			
Munich Coma Scale Brinkmann (1976)	1	*					*	*	*	*	*	*

Tableau 2. Sélection de 18 échelles comportementales précisant les critères pour l'état de conscience minimale (Giacino et al, 2002) évalués par chacune d'entre elles.⁴

⁴ Remarque : *=Recherche sur Medline limitée aux articles anglais (décembre 2007); N=Nociceptif; T=Tactile; O=Olfactif; G=Gustatif

2.3. Évaluation de la cognition chez les patients Locked-in

Nous venons de voir qu'il existe un grand nombre d'échelles comportementales standardisées visant à évaluer la présence d'une cognition élémentaire chez des patients sévèrement cérébro-lésés. Néanmoins, ces échelles ne suffisent pas face à des patients souffrant d'un Locked-in syndrome (LIS). Ces patients sont tétraplégiques et anarthriques mais conservent un état de conscience normale. Selon l'American Congress of Rehabilitation Medicine (ACRM, 1995), les patients LIS possèderaient même une cognition préservée. En effet, les déficits neuropsychologiques suite à une lésion ventropontine sont peu connus. Ils n'existent néanmoins que peu d'études qui se soient portées sur le sujet chez ces patients; l'évaluation neuropsychologique étant compliquée par l'absence de réponses verbales et motrices. Cappa et collaborateurs ont évalué chez un patient LIS chronique certaines composantes cognitives telles que l'intelligence, le langage et la mémoire à court-terme à l'aide de tests adaptés au mode de communication oculaire du patient (Cappa & Vignolo, 1982) et à l'aide d'outils informatisés (Cappa, Pirovano, & Vignolo, 1985). Les auteurs n'ont observé aucun déficit cognitif conséquent chez ce patient. Des résultats similaires ont été obtenus au niveau de la mémoire à court terme et à long terme chez deux patients qui étaient capables d'utiliser un mode de réponse informatisé (Allain, Joseph, Isambert, Le Gall, & Emile, 1998). Néanmoins, si ces patients étaient capables d'utiliser quotidiennement un mode de communication aussi demandeur au niveau cognitif que les outils informatisés, il n'est pas étonnant que ces patients n'aient montré aucun déficit cognitif. D'autre part, il existe des données divergentes quant à la préservation de ces fonctions cognitives chez les patients LIS. Une étude par tomographie à émission de positons de Lévy et collaborateurs a montré une diminution de 25% du métabolisme cérébral chez ces patients comparé à un groupe de sujets sains; suggérant une diminution des capacités cérébrales de ces patients (Levy et al, 1987). D'autre part, une étude menée par L'Association Française pour le LIS (ALIS; <http://alis-asso.fr>) a montré que, chez 44 patients, 14% se plaignaient de problèmes attentionnels tandis que 19% éprouvaient des problèmes mnésiques (Leon-Carrion, van Eeckhout, & Dominguez-Morales Mdel, 2002). Une évaluation neuropsychologique complète (incluant l'évaluation de la mémoire ainsi que de l'attention) serait, dès lors, pertinente chez un plus grand nombre de patients que dans les études précédentes. Enfin, il serait intéressant de suivre leur récupération cognitive au cours de la première année. En effet, déterminer la période où le patient récupère une cognition intacte permettrait également de déterminer la période

où le patient récupère le droit de prendre des décisions concernant sa vie et l'accès à une plus grande autonomie. Une seule étude de cas a évalué la cognition chez un patient LIS à 6, 12 et 24 mois après une thrombose basilaire. Malgré une diminution de la vitesse de traitement, de bonnes performances au niveau de la mémoire à court terme, la mémoire à long terme, l'attention, les fonctions exécutives, le langage et l'intelligence ont été observées, un an après la lésion cérébrale. Cependant, lors du testing, le patient répondait de manière verbale et motrice. Il ne se trouvait donc plus en état de LIS. En outre, le mode de réponse a pu biaiser les performances du patient, puisque les capacités motrices et verbales ont été récupérées lors du testing mais n'étaient pas intactes. Des investigations supplémentaires seraient dès lors requises afin d'évaluer la période exacte de récupération cognitive chez ces patients.

Chapitre 3

Données électrophysiologiques et états de conscience altérée

Même si les échelles comportementales sont, à l'heure actuelle, le principal moyen pour évaluer l'état de conscience, nous avons vu que détecter un comportement volontaire est souvent difficile et peut déboucher sur des erreurs diagnostiques. L'utilisation d'outils standardisés et l'investigation de techniques complémentaires restent donc indispensables. Dans cette optique, les instruments d'investigation électrophysiologique pourraient constituer une piste intéressante. En effet, cette méthode ne tient pas compte de l'interprétation de réponses comportementales rapidement épuisables mais évalue directement le fonctionnement électrique cérébral, pouvant donner des informations supplémentaires quant à l'état de conscience du patient. Elle permet également de suivre le décours temporel du traitement cérébral suite à la présentation d'une stimulation précise et

donc, d'évaluer le traitement cognitif résiduel présent chez les patients récupérant du coma. Nous décrirons ici deux applications particulièrement utiles : 1) l'indice bispectral dérivé de l'électroencéphalogramme et 2) les potentiels évoqués cognitifs.

3.1. L'indice bispectral

L'intérêt de l'électroencéphalogramme (EEG) a été démontré pour prédire la récupération de patients sévèrement cérébro-lésés (Zandbergen, de Haan, Stoutenbeek, Koelman, & Hijdra, 1998; Young, 2000; Brenner, 2005; Husain, 2006; Koenig, Kaplan, & Thakor, 2006). Néanmoins, à elle seule, la lecture de l'EEG n'est pas suffisante pour déterminer le niveau de conscience de ces patients (Kulkarni, Lin & Benbadis, 2007). Elle peut être utilisée pour objectiver un tracé iso-électrique et donc, une mort cérébrale (Haupt & Rudolf, 1999). Elle ne permet, en aucun cas, de différencier un patient végétatif d'un patient en état de conscience minimale. En outre, cette technique demande une expertise et un certain temps d'interprétation.

L'indice bispectral (BIS) est un paramètre dérivé de l'EEG. Cet indice donne, toutes les 5 secondes, des informations sur l'interaction entre régions corticales et sous-corticales (Rampil, 1998). Cet indice est fourni par un algorithme qui prend en compte trois paramètres : 1) le ratio de la puissance dans les fréquences bêta (obtenu par analyse spectrale); 2) le ratio de la cohérence entre les basses et hautes fréquences (obtenu par analyse bispectrale) (Barnett, Johnson, Naitoh, Hicks, & Nute, 1971); 3) la proportion du signal iso-électrique (obtenu par analyse temps-fréquence). L'algorithme exact utilisé pour calculer le BIS n'est pas connu ce qui confère à cet indice un certain aspect de "boite noire". Néanmoins, l'étape principale dans le calcul du BIS est d'appliquer un algorithme permettant de déterminer lequel des trois paramètres considérés ci-dessus est prépondérant dans l'enregistrement EEG. L'indice est empiriquement dérivé à partir du logarithme et normalisé sur une échelle de 0 à 100. Le chiffre 0 représente un silence iso-électrique (ou suppression corticale) et le chiffre 100, une activité d'éveil (Johansen & Sebel, 2000; Rampil, 1998 ; Drummond, 2000).

En 1996, la Food and Drug Administration a validé le BIS comme instrument de surveillance durant les opérations chirurgicales sous anesthésie générale chez le sujet sain (Deogaonkar et al, 2004). Kearsse et collaborateurs se sont demandés si cet indice pouvait prédire la perte de conscience lors d'une anesthésie générale. La réponse à la commande a

été prise comme critère clinique pour savoir si le patient était conscient ou non. Les résultats ont montré que le BIS était différent lorsque le patient répondait à la commande et lorsqu'il ne répondait pas. Ainsi, l'indice pouvait descendre entre 50 et 60 lorsque le patient était inconscient. Il a été suggéré que le BIS pourrait prédire une perte de conscience chez le sujet normal (Kearse, Rosow & Zaslavsky, 1998). Riker et collaborateurs ont également montré qu'il constitue une aide au niveau du monitoring. Ils ont enregistré le BIS après une opération chirurgicale. Les auteurs ont observé que la valeur de l'indice était plus petite à l'arrivée du patient aux soins intensifs qu'au moment de l'extubation (Riker, Fraser, Simmons & Wilkins, 2001). De manière similaire, Walder et collaborateurs ont montré que, même s'il existe une variabilité interindividuelle qui diminue l'efficacité de l'indice, le BIS est significativement différent lorsque le patient est conscient et lorsqu'il ne l'est pas, lors du suivi post-chirurgical (Walder, Suter & Romand, 2001). Le BIS a également montré son intérêt dans un autre état de conscience diminuée, le sommeil naturel. Plusieurs études ont en effet remarqué un changement significatif de l'indice parallèlement à la profondeur du sommeil. Plus le sommeil était profond, plus l'indice diminuait (Nieuwenhuijs, Coleman, Douglas, Drummond, & Dahan, 2002; Sleigh, Andrzejowski, Steyn-Ross, & Steyn-Ross, 1999).

La question reste de savoir si cet outil est un outil de mesure valide pour évaluer et suivre le niveau de conscience chez des patients sévèrement cérébro-lésés. Récemment, plusieurs études de cas ont montré qu'une diminution brusque du BIS permettait de détecter l'apparition de souffrances cérébrales importantes telles qu'une ischémie (Okawa, Hirota et al, 2001; Merat, Levecque et al, 2001; Myles & Cairo, 2004 ; Kin, Konstadt et al, 2004), un coma hypoglycémique (Vivien, Langeron & Riou, 2002; Wu, Lin & Mok, 2002), une crise d'épilepsie (White, Rawal, Recart, et al, 2003; Tallach, Ball & Jefferson, 2004; Chinzei et al, 2004) ou la mort cérébrale (Barbato, 2001). Néanmoins, il n'existe que deux études qui se soient intéressées au BIS comme un outil permettant de suivre l'évolution neurologique de patients adultes sévèrement cérébro-lésés. Dans ces études, les auteurs ont suivi longitudinalement des patients sévèrement cérébro-lésés sédatisés (Gill et al, 2003) ou non (Gilbert, Wagner, Halukurike, Paz, & Garland, 2001) et ont obtenu une corrélation significative entre le BIS et le score à la Glasgow Coma Scale (Teasdale & Jennett, 1974); suggérant ainsi la possibilité d'utiliser cette technique parallèlement à l'évaluation comportementale pour suivre l'évolution de l'état de conscience de patients sévèrement cérébro-lésés. Ces études n'ont néanmoins pas permis de démontrer l'intérêt du BIS lors de la différenciation de ces états de conscience, particulièrement, lors de la

distinction entre l'état végétatif et l'état de conscience minimale. En outre, il n'existe que peu d'études qui se soient intéressées à la valeur prédictive d'un tel indice. Shibata et collaborateurs ont montré chez 10 patients comateux une relation entre les valeurs de BIS inférieures à 80 et une évolution vers l'état végétatif, 3 mois après une anoxie (Shibata, Imota, Shigeomi, Sato, & Enzan, 2005), tandis que Fabregas et collaborateurs ont montré une corrélation positive entre les valeurs du BIS enregistrées chez 25 patients sévèrement cérébro-lésés et le score à la Glasgow Outcome Scale (une mesure de récupération fonctionnelle; Jennett, Bond, 1975), 6 mois après la lésion cérébrale (Fabregas et al, 2004). Ces données mériteraient d'être confirmées auprès d'une population plus large de patients pour une récupération fonctionnelle à plus long terme (un an, par exemple).

3.2. Les potentiels évoqués

Un potentiel évoqué désigne le signal électrique produit par le système nerveux en réponse à une stimulation externe (par exemple, un son) ou interne (par exemple, une prise de décision). Contrairement à l'EEG, cette technique permet d'étudier des mécanismes neuronaux ponctuels, minimes (en voltage) et transitoires (événements de quelques millisecondes–ms) tels que se produisant lors du traitement d'un stimulus. Globalement, les potentiels évoqués (PE) de courte latence (entre 0 et 100 ms) correspondent à l'activation du cortex primaire tandis que les potentiels évoqués cognitifs (>100ms) reflètent une activation sous-corticale et corticale, incluant les aires associatives. Les PE de courte latence sont principalement influencés par les propriétés physiques du stimulus cible tandis que les PE cognitifs peuvent être influencés par la signification que la stimulation cible a pour le sujet, par son niveau d'éveil, ou par le niveau d'attention qu'il consacre ou qu'il doit consacrer à la tâche (Vanhaudenhuyse, Laureys, & Perrin, 2007).

3.2.1. Potentiels évoqués de courte latence

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

a) Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral

Les potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral (PEATC) sont obtenus par stimulations monaurales au moyen de clics sonores et permettent d'étudier la conduction du signal auditif via le nerf auditif et la protubérance. Les PEATC apparaissent endéans 10ms (Wood & Wolpaw, 1982).

L'absence de ces potentiels est associée à une pauvre récupération chez des patients sévèrement cérébro-lésés sans lésion auditive périphérique (de Sousa et al, 2007; Haupt, Pawlik, & Thiel, 2006). Néanmoins, cette composante aurait une valeur prédictive inférieure à la réponse N20 (Fischer et al, 2006).

b) Potentiels évoqués somesthésiques : N 20

Les potentiels évoqués somesthésiques (PES) sont obtenus par stimulation électrique transcutanée des nerfs médians au niveau des poignets. Les potentiels obtenus reflètent le passage de l'influx nerveux au niveau du plexus brachial, de son entrée dans la moelle cervicale, à son passage par la jonction cervicobulbaire et enfin à son arrivée au niveau du cortex somatosensoriel primaire (Guerit, 2005).

Une méta-analyse, se basant sur les résultats de 25 études, a démontré que ces PES, en particulier la réponse N20, possèdent une valeur prédictive supérieure à l'EEG, à la Glasgow Coma Scale (sous-échelle motrice), aux réflexes du tronc cérébral (réflexe photomoteur) et au scanner cérébral (CT scan) (Carter & Butt, 2005; Cant et al, 1986). Une absence bilatérale de N20 chez un patient comateux est fortement associée à une absence d'évolution vers un état de conscience supérieure (dans 99 à 100% des cas) (Amantini et al, 2005; Fischer et al, 2006; Lew et al, 2003; Robinson, Micklesen, Tirschwell, & Lew, 2003). Les PES auraient également une capacité modérée à prédire une bonne récupération (dans 91% des cas) (Amantini et al, 2005).

Les PE de courte latence sont utiles pour évaluer le traitement perceptif de l'information. Toutefois, ils n'évaluent pas le fonctionnement cognitif résiduel présent chez les patients récupérant du coma.

3.2.2. Potentiels évoqués cognitifs

Les potentiels évoqués cognitifs sont généralement obtenus au moyen d'un paradigme "oddball" consistant à appliquer une séquence constituée de deux types de

stimuli auditifs de fréquences différentes, l'un survenant fréquemment (80 %) et l'autre rarement (20 %) (Guerit, 2005). Il existe différents types de réponses qui ont été étudiées chez les patients récupérant du coma.

a) N100

La composante N100 est une déflexion négative apparaissant en réponse à un stimulus auditif aux alentours des 100 ms après la stimulation. Elle correspond à l'activation du cortex auditif (Liegeois-Chauvel, Musolino, Badier, Marquis, & Chauvel, 1994). La présence de cette composante chez les patients récupérant du coma suggère une préservation du cortex auditif primaire.

Il existe un réel débat sur sa valeur prédictive (Fischer, Luauté, Adeleine, & Morlet, 2004; Glass, Sazbon, & Groswasser, 1998; Guerit, Verougstraete, de Tourchaninoff, Debatisse, & Witdoeck, 1999; Mutschler et al, 1996). Parallèlement aux PEATC, la composante N100 aurait néanmoins une valeur prédictive inférieure à la réponse N20 pour ce qui est de l'évolution du patient comateux vers un état de conscience supérieure (Fischer et al, 2006).

b) Mismatch negativity (MMN)

La MMN est une composante négative élicitée, entre 100 et 200 ms après un stimulus cible, par un paradigme oddball classique chez des sujets même inattentifs (Naatanen et al, 1997; Kujala, Tervaniemi, & Schroger, 2007). Pour la modalité auditive, le cortex auditif primaire et également le cortex préfrontal sont impliqués (Alho, 1995). La MMN est élicitée suite à la présentation d'un stimulus déviant qui ne correspond pas à la succession de stimulations auditives dont le sujet avait automatiquement élaboré une trace mnésique (mémoire échoïque). Cette réponse reflète un traitement automatique de l'information auditive et constitue une composante pré-attentive. En effet, que le sujet porte ou non son attention sur le stimulus déviant n'a pas d'impact sur la réponse (Naatanen, 2003).

Les données recueillies sur la MMN chez les patients comateux suggèrent que cette composante possède une valeur prédictive importante quelque soit l'étiologie. Une absence de cette réponse a en effet été mis en relation avec une absence de récupération de l'éveil dans 91% à 93% des cas (Fischer et al, 2006; Naccache, Puybasset, Gaillard, Serve, & Willer, 2005). Cette composante posséderait, comme la réponse N20, une meilleure valeur

prédictive que les PEATC ou la réponse N100 (Daltrozzo, Wioland, Mutschler, & Kotchoubey, 2007; Fischer et al, 2006).

Kotchoubey et collaborateurs ont montré qu'une composante MMN pouvait être présente chez des patients en état de conscience minimale (34%) comme en état végétatif (65%) (Kotchoubey et al, 2005). Néanmoins, récemment, Wijnen et collaborateurs ont montré que, chez 10 patients végétatifs, l'amplitude de la MMN augmentait significativement lorsque les patients évoluaient vers un état de conscience minimale (Wijnen, van Boxtel, Eilander, & de Gelder, 2007).

c) P3

La composante P3 est fréquemment liée à des processus cognitifs plus complexes que les autres composantes (N100 et MMN) tels que la catégorisation, la prise de décision ou la mise à jour en mémoire de travail. Elle est présente quand les sujets détectent un stimulus cible attendu mais non prédictible parmi des stimuli auditifs monotones (Hansenne, 2000). Cette réponse à prédominance centro-pariétale représente le troisième pic positif survenant après la présentation d'un stimulus. Elle se nomme également P300 puisqu'elle se présente généralement vers 300 ms. Nous la nommerons néanmoins P3 puisque sa latence est plus importante en cas de lésion cérébrale (Münte and Heinze, 1994; Granovsky et al, 1998). Les générateurs de la P3 (modalité auditive) sont multiples: l'hippocampe, le thalamus et les cortex préfrontaux, pariétaux et temporaux (Polich & Kok, 1995; Linden, 2005). La P3 se compose de deux sous-composantes : la P3a (250ms; prédominance frontale) reflète les changements d'attention involontaires dus à un événement inattendu tandis que la P3b (350ms; prédominance pariétale) est influencée par le niveau d'attention consacré à la tâche. Plus globalement, plusieurs facteurs influent sur l'amplitude de la composante P3 comme, par exemple, la probabilité d'apparition du stimulus et la pertinence de la tâche (Donchin, 1981; Duncan-Johnson & Donchin, 1977; Pritchard, 1981; Squires, Donchin, Herning, & McCarthy, 1977). La pertinence de la tâche est habituellement définie comme la quantité d'attention mobilisée au cours de cette tâche (par exemple, attention orientée vers un stimulus particulier versus entendre ce stimulus en lisant un livre). L'impact de la probabilité d'apparition, elle, s'observe particulièrement lorsque la présentation du stimulus est rare et non prévisible. Néanmoins, une attention minimale envers le stimulus cible est requise pour observer une influence de la probabilité d'apparition. Il n'y a pas, par exemple, d'effet de la probabilité sur l'amplitude si le sujet effectue une autre tâche (Duncan-Johnson & Donchin, 1977; Squires et al, 1975; Johnson,

1988). La pertinence de la tâche considère également la complexité de celle-ci (à quel point le stimulus doit être traité lorsqu'il est reconnu). La complexité de la tâche dépend de la consigne de l'examineur. Ainsi, écouter passivement un stimulus cible donne lieu à une P3 de moindre amplitude que de compter ce stimulus (Lang et al, 1997). Les derniers facteurs pouvant influencer l'amplitude de la P3 sont la complexité (caractéristiques physiques et sémantiques) et la valeur (difficulté de détection) du stimulus pour le sujet (Picton, 1992). Il est ainsi bien connu que des stimuli possédant une valence émotionnelle (positive ou négative) et donc, présentant une complexité et une valeur plus importante, élicitent une réponse P3 plus ample que les stimuli neutres (Picton, 1992; Pritchard, 1981). Plusieurs études ont, par exemple, observé chez des sujets sains une augmentation de l'amplitude en réponse au propre prénom comparativement à des mots neutres ou des prénoms non familiers même en cas de probabilité d'apparition élevée (Berlad & Pratt, 1995; Folmer & Yingling, 1997).

Dans la plupart des études menées chez les patients récupérant du coma, un paradigme oddball classique (présentation de sons à tonalité grave ou aiguë) a été utilisé. La plupart de ces études montre la présence d'une composante P3 chez des patients sévèrement cérébro-lésés. La présence de cette composante corrèle généralement avec une récupération fonctionnelle favorable (Harris et al, 1990; Yingling et al, 1990; De Giorgio & Lew, 1991; Gott, Rabinowicz, & DeGiorgio, 1991; Mutschler et al, 1996; Guerit et al, 1999; Kane, Butler, & Simpson, 2000; Daltrozzo et al, 2007).

Néanmoins, en utilisant de simples sons, ces études ont plus évalué la capacité à détecter automatiquement des stimulations physiquement déviantes survenant dans l'environnement (impliquant la vigilance; capacité à traiter des stimulations peu fréquentes sur une période relativement longue) que la capacité à détecter et traiter un stimulus relativement complexe survenant dans l'environnement. D'autres études ont dès lors utilisé des stimulations présentant une complexité et une valeur plus élevée. Ainsi, Lew et collaborateurs ont utilisé, chez 6 patients sévèrement cérébro-lésés, un paradigme impliquant un mot à valence émotionnelle ("maman" prononcé par une voix féminine) comme stimulation rare et un son simple comme stimulation fréquente. Ils ont observé une amplitude de la réponse P3 plus importante pour la stimulation rare chez 2 patients qui, par la suite, ont eu une bonne récupération fonctionnelle (Lew et al, 1999). Signorino et collaborateurs, eux, ont présenté le propre prénom et un son simple avec la même fréquence d'apparition et ont observé une réponse P3 plus ample pour le propre prénom chez 9 sur 16 patients récupérant du coma (Signorino et al, 1995). Néanmoins, ces études

ne montrent pas que les patients en état de conscience altérée sont capables de détecter une stimulation à valence émotionnelle puisque cette stimulation n'est présentée que parmi des sons simples. La réponse observée peut dès lors refléter la même chose que les études précédentes : la détection automatique de stimulations physiquement déviantes survenant dans l'environnement. En outre, l'ensemble de ces études n'ont pas différencié les différents états de conscience altérée et ne permettent donc pas de savoir s'il y a une différence dans le traitement de ces stimulations selon l'état de conscience. Enfin, aucune étude n'a utilisé de consignes plus complexes que l'écoute passive telle que le comptage du stimulus cible. Ce type de consigne permettrait cependant d'évaluer la préservation de capacités cognitives plus complexes que la vigilance (telles que l'attention sélective ou la mémoire de travail).

Chapitre 4

Données en neuro-imagerie et états de conscience altérée

Comme nous l'avons mentionné dans l'introduction, au vu du nombre élevé d'erreurs diagnostiques, il importe d'utiliser des techniques complémentaires pour objectiver la moindre évolution dans l'état de conscience du patient. L'électrophysiologie possède une importante résolution temporelle qui permet de suivre à la milliseconde près le traitement cérébral résiduel des informations sensorielles survenant dans l'environnement du patient sévèrement cérébro-lésé. Néanmoins, cette technique ne possède que peu de résolution spatiale et ne permet pas, contrairement aux techniques d'imagerie cérébrale récemment développées (telles que la Tomographie à Émission de Positons-TEP ou l'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle-IRMf), d'objectiver une récupération même minime de régions cérébrales précises. L'imagerie cérébrale fonctionnelle permet

donc de fournir des informations complémentaires quant à la récupération de l'état de conscience du patient. Ces dernières années, plusieurs travaux ont permis de montrer son intérêt dans le domaine des états de conscience altérée.

4.1. Coma

Les patients comateux peuvent montrer, en utilisant le TEP scan, une diminution globale du métabolisme cérébral de 40 à 50 % (Laureys, Owen, & Schiff, 2004). Bergschneider et collaborateurs ont montré une diminution du métabolisme au niveau du thalamus, du tronc cérébral et du cortex cérébelleux chez des patients comateux en comparaison à des patients ayant récupéré du coma, dans les 5 jours après lésion cérébrale (Bergschneider et al, 2000). En cas de récupération, un rétablissement complet de l'activité cérébrale n'est cependant pas toujours observé. En effet, une diminution de 25% a pu être objectivée chez des patients ayant récupéré un niveau de conscience normal après un coma post-anoxique (De Volder et al, 1990). Chez les patients traumatiques, l'entièreté du métabolisme cérébral corrèle également peu avec le niveau de conscience évalué à l'aide de la Glasgow Coma Scale (Bergschneider et al, 2000; Hattori et al, 2003; Wu et al, 2004). En outre, peu d'études ont montré un lien entre le niveau de métabolisme cérébral lors du coma et la sortie d'état de conscience altérée. Une étude préliminaire sur 14 patients a néanmoins montré que le métabolisme observé au niveau de la matière grise dans les deux semaines suivant le traumatisme cérébral pouvait prédire la récupération d'un niveau de conscience normal à un an (Wu et al, 2004).

4.2. État végétatif

Chez les patients en état végétatif, la diminution du métabolisme est comparable aux patients comateux (de 50 à 60%) et semble encore s'aggraver pour les patients en état végétatif "permanent" (60 à 70%) (Tommasino, 1995). Le réseau frontopariétal est particulièrement atteint (Laureys, 2004; Laureys, Owen et al, 2004) incluant le cortex pariétal, le cortex préfrontal, les régions pariéto-temporales, le précunéus, le cortex cingulaire postérieur et les aires mesio-frontales (Laureys, Goldman et al, 1999). Ce réseau est connu pour être plus actif lors du repos chez les sujets contrôles sains (Greicius &

Menon, 2004). D'autre part, les cortex fronto-temporo-pariétaux sont connus pour être impliqués dans des processus liés à la conscience tels que l'attention, la mémoire et le langage (Laureys, Lemaire, Maquet, Phillips, & Franck, 1999). Chez des patients ayant récupéré de l'état végétatif, on observe non seulement un retour à la normale du métabolisme dans ces régions (Laureys, Faymonville, & Lamy, 2000), mais aussi et surtout un rétablissement de l'interaction de celles-ci avec le thalamus (Laureys, Faymonville, Luxen et al, 2000) (voir figure 4).

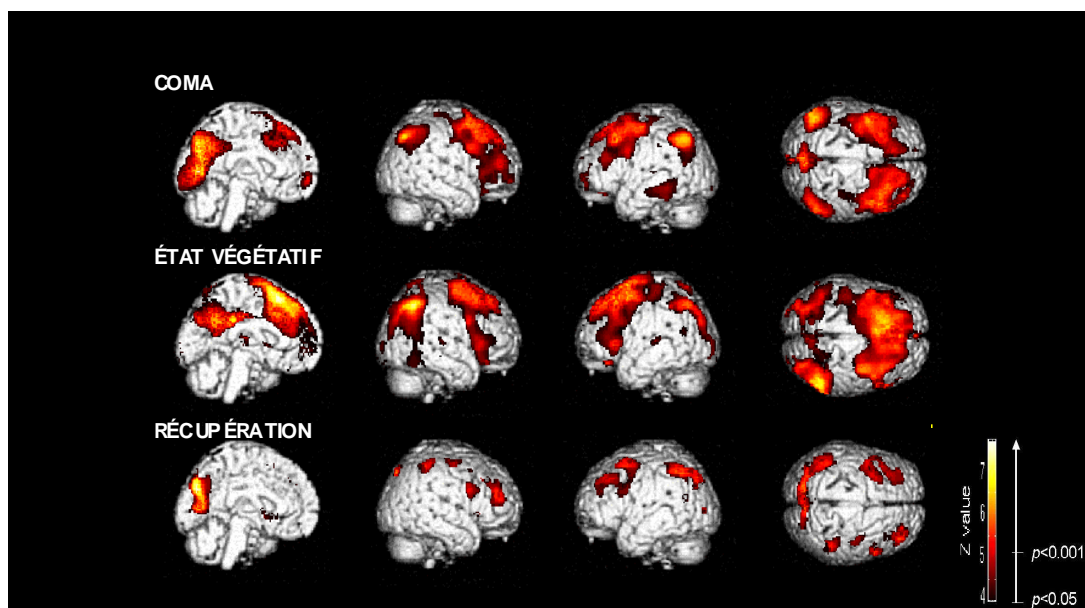


Figure 4. Aires cérébrales hypométaboliques (zones en rouge) dans le coma, en état végétatif et chez un patient qui a récupéré de l'état végétatif. Dans le coma et dans l'état végétatif, de nombreuses aires associatives présentent une diminution importante du métabolisme.⁵

Pour les patients en état végétatif, une stimulation auditive ou douloureuse entraîne en général une activation n'impliquant que les régions primaires et non les régions associatives indispensables à une interprétation plus élaborée du stimulus (Laureys, Faymonville, Degueldre et al, 2000; Laureys, Faymonville et al, 2002). Cette activité résiduelle suggère une absence d'intégration de l'information et par là, l'absence d'une perception consciente (Laureys, 2005a). Toutefois, une étude de Kassubeck a montré qu'une stimulation nociceptive n'activait pas seulement, chez les patients végétatifs, le cortex somato-sensoriel primaire, mais également le cortex insulaire bilatéral (Kassubek et

⁵ Adapté de: *Diagnosis and investigation of altered states of consciousness*. Schnakers C, Majerus S, Laureys S. *Resuscitation* 2004 13: 368-375.

al, 2003) qui est une région importante dans la perception de la douleur (Treede, Kenshalo, Gracely, & Jones, 1999). Néanmoins, une étude récente a montré une activation de cette région sous anesthésie générale chez des sujets volontaires (Hofbauer, Fiset, Plourde, Backman, & Bushnell, 2004), suggérant qu'elle n'intervient pas uniquement lors d'une perception consciente de la douleur. Une autre étude en IRMf s'est intéressée à l'aspect volontaire des réponses et a été réalisée sur un patient diagnostiqué en état végétatif. Lors du scan, il a été demandé au patient d'imaginer une action concrète telle que se balader dans sa maison ou jouer au tennis. Les résultats semblent montrer l'activation de structures cérébrales similaires aux sujets contrôles et directement en relation avec la tâche proposée (Boly et al, 2007; Owen et al, 2006), suggérant que le sujet a été capable d'obéir à une instruction verbale et donc, permettant de détecter une activité cérébrale consciente chez un patient diagnostiqué en état végétatif selon les critères du Royal College of Physicians (Working Party of the Royal College of Physicians, 2003). Remarquons, néanmoins, que ce patient manifestait une fixation visuelle; comportement inclus dans les critères d'état de conscience minimale de l'Aspen Workgroup (Giacino et al, 2002). Cette étude n'illustre dès lors pas un cas typique d'état végétatif. D'autres études ont néanmoins montré une activation atypique chez des patients végétatifs en réponse à des stimulations visuelles (Menon et al, 1998) et auditives (Di et al, 2007) à valence émotionnelle. Peu après l'étude, ces patients ont évolué vers un état de conscience minimale. Il existe une étude de cas unique montrant une activation frontale similaire aux sujets contrôles chez un patient anoxique en état végétatif persistant suite à la présentation de son prénom. Ce patient est décédé sans évoluer. Staffen et collaborateurs n'ont néanmoins pas décrit le pattern comportemental exact présenté par le patient (Staffen, Kronbichler, Aichhorn, Mair, & Ladurner, 2006).

Diagnostic différentiel : le Locked-in syndrome

Contrairement aux patients végétatifs, les patients souffrant d'un Locked-in syndrome récupèrent un niveau de conscience normale. Vu leur immobilité et l'ouverture spontanée des yeux qu'ils présentent, ces patients peuvent être facilement diagnostiqués comme patients en état végétatif. Cette erreur diagnostique est toutefois évitable. En effet, excepté un hypométabolisme au niveau du cervelet (lié au déficit moteur), les observations faites au moyen du TEPscan montrent un métabolisme des régions corticales préservé (Laureys, Faymonville et al, 2003; Laureys, Owen et al, 2004).

L'imagerie fonctionnelle peut alors avoir un intérêt diagnostique non négligeable. Notons que des observations chez des sujets se trouvant en stade aigu du Locked-in syndrome ont mis en évidence un hypermétabolisme au niveau de l'amygdale (voir figure 5). Cette région a souvent été impliquée dans des émotions à valence négative (telle que la peur) et est probablement à mettre en relation avec la situation anxiogène que vivent ces patients "bloqués" dans leur propre corps (Laureys, Pellas et al, 2005; Laureys, van Eeckhout et al, 2003).

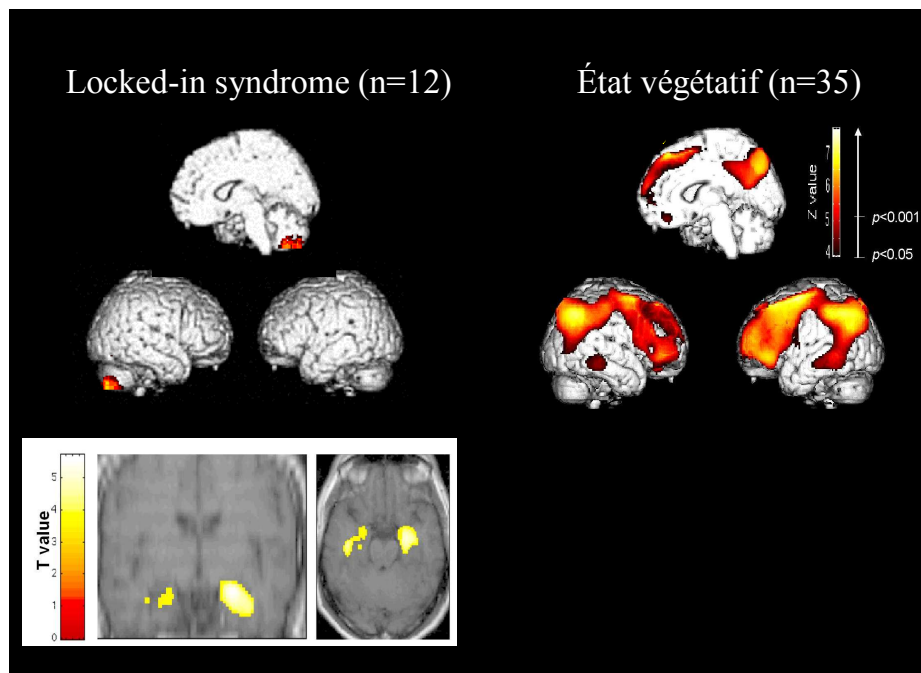


Figure 5. Contrairement aux patients végétatifs, en cas de Locked-in syndrome, seule une aire limitée du cervelet présente un métabolisme réduit. Notons, néanmoins, l'hypermétabolisme au niveau de l'amygdale en stade aigu (en bas, à gauche).⁶

4.3. État de conscience minimale

Le pattern métabolique est différent pour le patient en état de conscience minimale. Malgré une dépression métabolique globale de 20 à 40% (Schiff, 2005), l'activité du précuneus et du cortex cingulaire postérieur (les régions les plus actives à l'éveil et les moins actives sous anesthésie générale ou pendant le sommeil lent profond) est supérieure

⁶ Adapté de: *Diagnosis and investigation of altered states of consciousness*. Schnakers C, Majerus S, Laureys S. *Resuscitation* 2004 13: 368-375.

à celle observée chez des patients en état végétatif (Laureys, Perrin, Schnakers, Boly, & Majerus, 2005). Les études d'imagerie fonctionnelle utilisant des stimulations auditives ont démontré une activation corticale plus étendue que chez les patients végétatifs (Bekinschtein et al, 2004; Boly et al, 2004; Laureys, Perrin et al, 2004; Schiff et al, 2005). Le traitement de l'information se ferait donc à un niveau plus intégré. Boly et collaborateurs ont étudié 20 patients cérébro-lésés et ont rapporté une large activation temporale en réponse à une stimulation auditive simple chez les patients en état de conscience minimale comparativement aux patients végétatifs qui activaient uniquement le cortex auditif primaire (Boly et al, 2004) (voir figure 6).

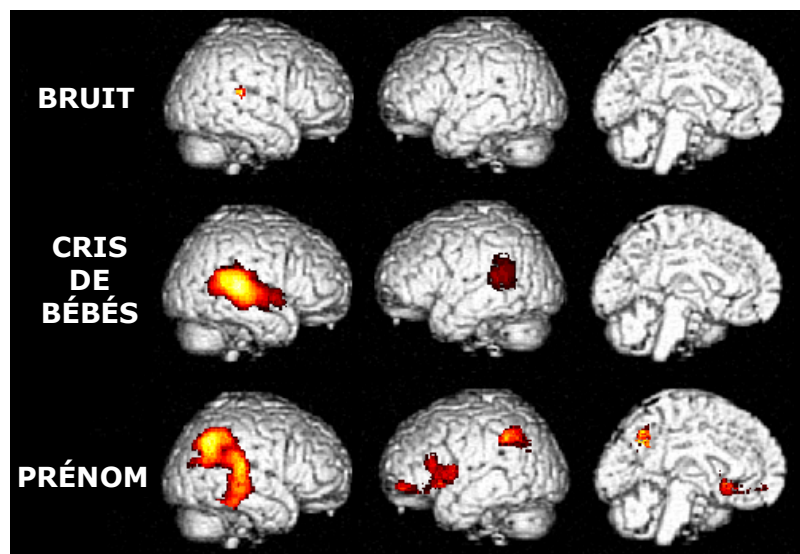


Figure 6. Activation temporelle plus large en réponse à des stimulations à valence émotionnelle (telles que le propre prénom et les cris de bébés) qu'en réponse à des stimulations auditives simples (telles qu'un bruit blanc); activation observée chez un patient anoxique en état de conscience minimale (adapté de Laureys, Perrin et al, 2004).

De manière similaire, une étude de cas longitudinale effectuée par Bekinschtein et collaborateurs a montré une activation fronto-temporo-pariétale et plus uniquement temporelle gauche suite à la présentation d'une suite de mots lorsque le patient traumatique évoluait vers un état de conscience minimale (Bekinschtein et al, 2005). Chez deux patients en état de conscience minimale, Schiff et collaborateurs ont mis en évidence une activation sélective des aires langagières durant la présentation d'un texte lu par un membre de la famille du patient (Schiff et al, 2005). Laureys et collaborateurs ont également rapporté le cas d'un patient chez qui les stimulations auditives à valence émotionnelle (les cris de bébé ou le prénom du patient) activaient une plus large partie du

cortex temporal par rapport à des stimulations sans signification (bruit blanc) (Laureys, Perrin et al, 2004). Enfin, Bekinschtein et collaborateurs ont montré une activation de l'amygdale induite par des stimuli émotionnels (une voix familière comparée à une voix non familière) chez un patient en état de conscience minimale, 5 mois après la lésion traumatique (Bekinschtein et al, 2004).

En plus d'une activation cérébrale plus conséquente, une meilleure connectivité entre le cortex auditif secondaire et les cortex associatifs préfrontaux et temporaux a été observée chez les patients en état de conscience minimale comparativement aux patients végétatifs (Boly et al, 2005). Une étude couplant l'EEG et le TEP scan a également montré une relation entre l'activité électrique et le métabolisme cérébral chez 4 patients MCS contrairement à ce qui a été observé chez 6 patients en état végétatif (Coleman, Menon, Fryer, & Pickard, 2005).

Enfin, l'imagerie cérébrale a permis de montrer que les patients en état de conscience minimale peuvent encore évoluer après deux décades. En effet, une étude de Voss et collaborateurs a révélé un changement neuronal (impliquant, principalement, le cuneus et le précuneus) chez un patient en état de conscience minimale ayant récupéré une communication verbale adéquate et une activité motrice fonctionnelle après 19 ans (Voss et al, 2006). Cette étude conforte l'idée de plasticité cérébrale chez des patients adultes sévèrement cérébro-lésés en état de conscience altérée chronique. Ces résultats encouragent également le développement de thérapies pour optimiser cette plasticité cérébrale et donc, favoriser le retour à un état de conscience normale. Néanmoins, même s'il existe de nombreuses études qui se sont penchées sur le pattern métabolique de chaque entité clinique (coma, état végétatif et état de conscience minimale), il n'existe aucune étude sérieuse en imagerie fonctionnelle qui se soit intéressée à l'efficacité des traitements, par exemple pharmacologiques, sur la récupération de la conscience chez des patients récupérant du coma.

OBJECTIFS

L'objectif principal de notre travail est de développer et valider des outils comportementaux et électrophysiologiques permettant de détecter de manière sensible des signes de conscience chez des patients récupérant du coma. Nous aurons également un objectif secondaire qui sera d'évaluer, à l'aide de l'imagerie fonctionnelle, l'efficacité de traitements médicamenteux, en particulier, l'impact de l'amantadine, un agent dopaminergique, sur la récupération de la conscience chez des patients sévèrement cérébro-lésés. Afin d'atteindre ces objectifs, nous présenterons dans la partie pratique de ce travail ("Partie expérimentale") une série d'études que nous avons effectuées et qui s'organiseront en trois parties : 1) études comportementales, 2) études électrophysiologiques et 3) étude en neuro-imagerie fonctionnelle.

En ce qui concerne **les études comportementales**, nous allons tout d'abord réévaluer l'erreur diagnostique existante chez les patients récupérant du coma. En effet, excepté deux études menées dans les années 90 (Childs, Mercer, & Childs, 1993; Andrews, Murphy, Munday, & Littlewood, 1996), aucune autre étude n'a évalué le nombre de patients diagnostiqués en état végétatif qui manifestent, en réalité, des signes de conscience. Les critères diagnostiques ayant évolué avec l'arrivée en 2002 des critères pour l'état de conscience minimale et pour l'émergence de cet état (Giacino et al, 2002), on pourrait s'attendre à une diminution de l'erreur diagnostique. Néanmoins, nous n'avons aucune donnée récente concernant l'impact de cette révision sur l'évaluation clinique de la conscience. C'est pourquoi, dans une première étude, nous explorerons le pourcentage d'erreur diagnostique chez les patients considérés en état végétatif mais également, pour la première fois, chez les patients considérés en état de conscience minimale.

En outre, nous évaluerons la sensibilité de la Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R) (Giacino, Kalmar, & Whyte, 2004). En effet, même s'il existe de nombreuses échelles comportementales pour standardiser et donc, faciliter l'évaluation de l'état de conscience des patients sévèrement cérébro-lésés, la CRS-R est la seule échelle à visée diagnostique qui intègre les critères pour l'état de conscience minimale (Giacino et al, 2002). Cependant, excepté lors de sa validation initiale (Giacino, Kalmar, & Whyte, 2004), aucune étude n'a étudié la sensibilité de cette échelle lors de la détection de signes de conscience chez des patients récupérant du coma. Ainsi, dans une deuxième étude, nous allons comparer la sensibilité de la CRS-R à celle de la Glasgow Coma Scale qui est une échelle internationalement reconnue (Teasdale & Jennett, 1974) et celle de la Full Outline of UnResponsiveness scale qui est une échelle récente intégrant certains critères pour l'état de conscience minimale (Wijdicks et al, 2005). Dans une troisième étude, nous comparerons sa sensibilité à celle d'une dernière échelle, la Wessex Head Injury Matrix, qui est connue pour évaluer les patients de la sortie du coma jusqu'à la sortie d'amnésie post-traumatique (Shiel et al, 2000; Majerus & Van der Linden, 2000). Nous validerons également, dans cette même étude, la version française de cet outil diagnostique prometteur ("l'Échelle de Récupération du Coma") en évaluant la validité concurrente et la fidélité inter-juge.

Enfin, dans une quatrième étude, nous nous intéresserons à l'évaluation de la cognition chez les patients souffrant du Locked-in syndrome (LIS) (American Congress of Rehabilitation Medicine, 1995). En effet, même si les échelles comportementales permettent d'évaluer les fonctions cognitives élémentaires préservées chez les patients en

état de conscience altérée, elles ne suffisent pas à évaluer la cognition des patients LIS. En l'absence de réponses motrices et verbales, il est difficile d'évaluer ces patients avec les tests neuropsychologiques classiques. Nous validerons dès lors une batterie de tests adaptée au mode de réponse oculaire des patients LIS et évaluant de manière relativement complète des fonctions cognitives telles que la mémoire à court terme, la mémoire à long terme, l'attention, les fonctions exécutives, le langage et l'intelligence verbale.

Dans **les études électrophysiologiques**, nous nous intéresserons à l'utilité de l'électroencéphalogramme et des potentiels évoqués cognitifs lors de la détection d'une activité cérébrale consciente. Dans les deux premières études, nous évaluerons l'intérêt d'un paramètre dérivé de l'électroencéphalogramme (EEG), l'indice bispectral (BIS) (Rampil, 1998). Plusieurs études ont montré que le BIS était un outil utile pour suivre l'état de conscience sous ou suite à une anesthésie générale (Rampil, 1998). Il n'existe néanmoins que peu d'études qui se soient intéressées à l'utilité du BIS lors du suivi de la récupération de la conscience chez des patients sévèrement cérébro-lésés (Gill et al, 2003; Gilbert, Wagner, Halukurike, Paz, & Garland, 2001). En outre, ces études n'ont pas évalué la capacité du BIS à distinguer les états de conscience altérée (surtout, l'état végétatif de l'état de conscience minimale). Nous évaluerons dès lors sa capacité à différencier les patients non conscients des patients conscients, dans une première étude préliminaire, et plus particulièrement, à distinguer l'état végétatif de l'état de conscience minimale dans une deuxième étude. En outre, vu le peu d'investigation dans le domaine (Shibata, Imota, Shigeomi, Sato, & Enzan, 2005; Fabregas et al, 2004), nous évaluerons la validité prédictive de l'indice bispectral dans la deuxième étude. Finalement, dans les deux études, nous comparerons l'intérêt du BIS à celui d'autres paramètres EEG tels que le "Spectral Edge Frequency" (SEF95; représentant la bande de fréquence en-dessous de laquelle se trouve 95% du pouvoir spectral du signal EEG), le "Total Power" (TOTPOW; représentant la somme des bandes de fréquences présentes dans le signal EEG) et l'électromyogramme (EMG; représentant le pourcentage de l'activité musculaire présente dans le signal EEG).

Afin d'évaluer les fonctions cognitives résiduelles présentes chez les patients sévèrement cérébro-lésés, nous considérerons l'intérêt des potentiels évoqués cognitifs, en particulier, de la réponse P3 qui a été fréquemment liée à des processus cognitifs relativement complexes tels que la catégorisation, la prise de décision ou la mise à jour en mémoire de travail (Picton, 1992). Les études précédentes n'ont pas montré la capacité des patients sévèrement cérébro-lésés à détecter une stimulation relativement complexe survenant dans leur environnement, en particulier, en considérant les états de conscience

altérée séparément. Dans ce contexte, dans une troisième étude, nous utiliserons le paradigme passif développé par Perrin et collaborateurs afin d'évaluer la capacité d'un sujet à détecter une stimulation à valence émotionnelle telle que le propre prénom parmi d'autres prénoms non familiers (Perrin, Garcia-Larrea, Mauguier, & Bastuji, 1999). Plusieurs études ont déjà démontré que cette stimulation évoque, à l'écoute passive, une réponse P3 chez le sujet sain (Berlad & Pratt, 1995; Folmer & Yingling, 1997). Nous montrerons dès lors les résultats que nous aurons obtenus auprès de patients sévèrement cérébro-lésés.

Nous évaluerons ensuite l'intérêt d'un paradigme actif dans la détection d'une activité cérébrale consciente. En effet, il n'existe que peu de données disponibles concernant la capacité des patients en état de conscience diminuée à réaliser, au-delà du traitement primaire de l'information, une tâche de manière active. La grande majorité des études électrophysiologiques se sont limitées pour l'instant à utiliser des paradigmes passifs, n'explorant pas l'entière des capacités cognitives des patients en état de conscience altérée. Or, ce sont les capacités du patient à effectuer volontairement une tâche cognitive suite à une instruction verbale qui pourraient nous aider à déterminer l'état de conscience réel de ces patients. Une seule étude en imagerie cérébrale par résonance magnétique fonctionnelle s'est intéressée à l'aspect volontaire des stimulations mais n'a pu réaliser l'enregistrement que sur un unique patient diagnostiqué en état végétatif (Working Party of the Royal College of Physicians, 2003). Les résultats semblent montrer l'activation de structures cérébrales directement en relation avec la tâche proposée (Owen et al, 2006). Ces résultats encouragent à un approfondissement de nos connaissances au niveau des fonctions cognitives résiduelles présentes chez les patients sévèrement cérébro-lésés, par le biais de paradigmes actifs. Ainsi, nous avons développé, à partir du paradigme passif de la troisième étude, un paradigme actif où le patient doit effectuer volontairement une tâche (compter son propre prénom ou compter un autre prénom cible). Nous montrerons les résultats que nous avons obtenus chez une patiente Locked-in syndrome totale (absence totale de mouvements incluant les mouvements oculaires) dans une quatrième étude et chez une population de patients sévèrement cérébro-lésés en état de conscience altérée dans une cinquième étude.

Dans la dernière partie de ce travail (**étude en neuro-imagerie fonctionnelle**), nous nous consacrerons au traitement médicamenteux. En effet, les possibilités de traitement sont quasi-inexistantes chez les patients récupérant du coma. Différents agents pharmacologiques ont été étudiés mais ces études sont pour la plupart des études de cas

(Richer & Tell, 2003). L'amantadine est connue pour augmenter la production de neurotransmetteurs dopaminergiques (Hummel & Cohen, 2005). Elle peut favoriser une récupération neuronale fonctionnelle plusieurs semaines après le début du traitement et même après la fin de celui-ci. Toutefois, le mode d'action précis reste mal connu chez les patients sévèrement cérébro-lésés (Parton et al, 2005). Des études cliniques pilotes ont démontré une amélioration clinique chez des patients en état de conscience minimale après un traitement par amantadine (Krimchansky, Keren, Sazbon, & Groswasser, 2004; Meythaler, Brunner, Johnson, & Novack, 2002; Nickels, Schneider, Dombovy, & Wong, 1994; Zafonte, Lexell, & Cullen, 2001; Zafonte, Watanabe, & Mann, 1998). Une étude comportementale récente a été effectuée sur une large population. Whyte et collaborateurs ont suivi 124 patients sévèrement cérébro-lésés entre 4 et 16 semaines après la lésion cérébrale (Whyte et al, 2005). Les patients qui étaient traités par amantadine présentaient un meilleur score aux échelles comportementales à la sortie de l'hôpital que les patients ayant reçu un autre traitement (par exemple, Trazodone, Méthylphénidate, Phénytoïne, Carbamazépine, Dantrolène, Clonidine,...). Néanmoins, cette étude étant uniquement comportementale, il est difficile d'affirmer que l'évolution observée est due au traitement et non à un effet placebo. Nous avons dès lors voulu utiliser un outil objectif tel que l'imagerie fonctionnelle (plus exactement, la Tomographie à Émission de Positons-TEP) afin d'objectiver une récupération cérébrale suite à un traitement par amantadine. Enfin, pour exclure l'intervention d'une récupération spontanée, nous avons opté pour une méthodologie ABAB (A= absence du traitement et B = présence du traitement). Nous nous attendons en effet à observer une fluctuation du métabolisme cérébral dans les zones récupérées objectivée par TEP scan en fonction de l'absence ou de la présence du traitement et donc, à objectiver l'impact de l'amantadine sur la récupération de la conscience chez des patients sévèrement cérébro-lésés.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Chapitre 1

Études comportementales

1.1. Misdiagnosis of the vegetative and minimally conscious state in Belgium

C.Schnakers¹, A.Vanhauzenhuyse¹, J.Giacino², M.Ventura³, M.Boly^{1,4}, S.Majerus⁵, G.Moonen⁴, S.Laureys^{1,4}

¹ Coma Science Group, Cyclotron Research Center, University of Liege, Belgium

² New Jersey Neuroscience Institute, Edison, NJ, USA

³ President of the Belgian Network of Expertise Centers on VS and MCS, CTR Neurorehabilitation Centre, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium

⁴ Department of Neurology, Centre Hospitalier Universitaire Sart Tilman, University of Liege, Belgium

⁵ Department of Cognitive Sciences, Experimental Psychology and Cognitive Neuroscience Research Unit-URPENC, University of Liege, Belgium

Archives of Neurology submitted

Abstract

Previous studies have shown a high rate of misdiagnosis in the vegetative state (VS). Since the time these studies were performed there have been a series of diagnostic guidelines published clarifying the criteria for VS and minimally conscious state (MCS). We here assessed the rate of misdiagnosis in VS and MCS.

We prospectively studied patients with a consensus-based diagnosis of VS, MCS or “unsure if VS or MCS” concluded upon by the multidisciplinary team of care-givers and compared this to a careful standardized behavioral assessment using the Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R).

We included 103 patients (55±19 years, 37 traumatic); 46 were studied in the acute setting (<28 days) and 57 in the chronic setting (>28 days). In 44 patients with a clinical consensus diagnosis of VS, CRS-R assessment showed that 18 were MCS (14 chronic patients). In the 41 patients with a clinical consensus diagnosis of MCS, CRS-R assessment showed that 4 patients were communicating functionally and hence no longer MCS (4 chronic patients). In 18 patients with an inconclusive clinical consensus diagnosis (i.e., unsure if VS or MCS), CRS-R assessment showed that 16 were MCS (8 chronic patients). The previously reported diagnostic error rate has not decreased over the last 15 years. Remarkably, the rate of misdiagnosis is much lower for MCS. Finally, diagnostic error of VS and MCS is more frequent in chronic patients.

1.1.1. Introduction

Previous studies have shown that 37 (Childs, Mercer, & Childs, 1993) to 43% (Andrews, Murphy, Munday, & Littlewood, 1996) of patients diagnosed as being in a vegetative state (VS) demonstrated signs of awareness. In 2002, criteria were proposed to characterize the minimally conscious state (MCS) and identify behaviors that signal emergence from this state (EMCS) (Giacino et al, 2002). In view of the availability of the MCS criteria, the incidence of misdiagnosis of VS should hence be lower. We studied 103 post-comatose patients aiming to identify the rate of misdiagnosis of VS and MCS.

1.1.2. Methods

Participating centers were acute care, neurology, neurorehabilitation and nursing centers, part of the Belgian federal network for care of VS and MCS. Patients were free of sedative agents or neuromuscular function blockers. Post-comatose patients were assessed once with the Coma Recovery Scale–Revised (CRS-R) (Giacino et al, 2004) by two experienced neuropsychologists who extracted the diagnosis according to the Aspen Workgroup criteria (Giacino et al, 2002). We compared the CRS-R diagnosis (which served as the “gold standard”) with the clinical consensus diagnosis (i.e., ‘VS, ‘MCS’ or ‘uncertain diagnosis’) based on the medical staff’s daily observations (including psychologists, speech therapists, occupational therapists, physiotherapists, nurses and physicians) and provided just before our assessment.

Note that ‘uncertain diagnosis’ was provided in case of disagreement among medical staff’s observations. Differences in diagnostic error relative to length of time post-injury (acute vs chronic) and etiology (traumatic vs non-traumatic) were assessed using Chi square test, thresholded for significance at $p < 0.05$.

1.1.3. Results

In this study, 103 patients were included (74 in acute care and neurology units, and 29 in neurorehabilitation centers or nursing homes). There were 71 males (69%) and mean age was 55 ± 19 years. Forty-six patients (45%) were in the acute period (mean 12 ± 7 days) and 57 in the chronic stage (55%) (mean 22 ± 52 months). The following etiologies were included: traumatic head injury ($n=39$), postanoxic-ischemic encephalopathy ($n=31$), ischemic or hemorrhagic stroke ($n=16$), aneurismal subarachnoid hemorrhage ($n=6$), metabolic encephalopathy ($n=5$) and miscellaneous acute neurological conditions ($n=6$). Of the 44 patients with a clinical consensus diagnosis of VS, the CRS-R detected signs of awareness in 18 patients (41%). Misdiagnosis was greater for chronic (14 out of 29; 48%) than for acute patients (4 out of 15; 27%) ($\chi^2=7.14$; $p < .01$). Behavioral signs of consciousness detected in misdiagnosed patients primarily included purposeful eye movements (visual fixation: $n=3$; visual pursuit: $n=5$). In patients assigned a clinical consensus diagnosis of MCS ($n=41$), 10% ($n=4$) met criteria for emergence from MCS. All four of the misdiagnosed patients were in the chronic stage. Finally, among the 18 patients with an uncertain clinical consensus diagnosis, 16 manifested signs of

consciousness (89%; 8 acute and 8 chronic). The clinical signs most often encountered in the latter patients were again purposeful eye movements (visual fixation, n=4; pursuit, n=2) (see Table). Finally, we observed no significant difference in diagnostic error when traumatic cases were compared with non-traumatic cases.

Behavior	VS	MCS	Unsure of diagnosis
1 - response to verbal order	4	*	4
2 - purposeful eye movements	8	*	6
3 – automatic motor response	1	*	1
4 - pain localization	1	*	1
5 - several criteria for MCS	4	*	4
6 – communication	*	1	*
7 - functional object use	*	1	*
8 - several criteria for EMCS	*	2	*
Total	18	4	16

Table. Behavioral signs in patients with a misdiagnosis of VS, MCS or with uncertain clinical consensus diagnosis.

Note : EMCS = emergence from MCS; * Non-appropriate; several criteria for MCS = presence of several criteria such as response to verbal order, purposeful eye movements, automatic motor response and/or pain localization; several criteria for EMCS = presence of communication and functional object use.

1.1.4. Discussion

In this geographically-diverse sample drawn from a Belgian federal network of brain injury treatment centers, the rate of misdiagnosis of VS (41%) is roughly equivalent to rates reported in the U.S. and U.K. before the criteria for MCS were published (Childs, Mercer, & Childs, 1993; Andrews, Murphy, Munday, & Littlewood, 1996). Misdiagnosis occurred most often as the result of failure to detect visual fixation and pursuit, in line with previous studies (Childs, Mercer, & Childs, 1993). Moreover, our study suggests that the majority of cases with an uncertain diagnosis are minimally conscious (89%), not in VS. Finally, a false positive diagnosis of MCS was noted in 10% of cases that had emerged from this condition.

Misdiagnosis does not appear to have been due to inadequate exposure to patients as the clinical consensus diagnosis was based on daily observations from a multi-disciplinary

medical staff. Spontaneous recovery is unlikely to explain our results as the interval between the clinical consensus and CRS-R-based diagnoses was short. It is more likely that the examiners' reliance on unstructured bedside observations contributed to the high rate of misdiagnosis of patients in MCS. Unlike traditional bedside assessment, the CRS-R guards against misdiagnosis by incorporating items that directly reflect the existing diagnostic criteria for MCS, and by operationalizing scoring criteria for the identification of behaviors associated with conscious awareness.

How can we explain the persistent high rate of misdiagnosis of VS? It has been suggested that diagnostic error is influenced by examiner knowledge and expertise in behavioral assessment (Childs, Mercer, & Childs, 1993; Andrews, Murphy, Munday, & Littlewood, 1996; Gill-Thwaites, 2006). The absence of a standardized behavioral tool might also contribute to the high rates of clinical consensus misdiagnosis and uncertainty – especially observed in the chronic setting. Indeed, behavioral scales are often used in acute care (particularly, the Glasgow Coma Scale (GCS), even though the GCS is relatively insensitive to MCS) (Schnakers et al, 2006). Additionally, among our 57 chronic patients, 30 were not usually assessed using standardized behavioral scales by the medical caregivers, 22 were evaluated using the GCS only (once a week) and only 5 were assessed using more sensitive scales such as the Wessex Head Injury Matrix (Shiel et al, 2000) (once a month) - interestingly no misdiagnosis was observed in the latter patients. Finally, another explanation could be the presence of a broader range of recovered behaviors that could be missed in the chronic as compared to the acute setting.

In conclusion, the use of a standardized behavioral scale can help avoid misdiagnosis and limit diagnostic uncertainty. An accurate diagnosis is indeed crucial not only for treatment, daily management and end-of-life decisions (Gill-Thwaites, 2006) but also has prognostic implications (Giacino, 2005). Future studies should identify if the clinical difficulties in differentiating VS from MCS patients relate to an insufficient knowledge of diagnostic criteria or suboptimal clinical assessment of signs of consciousness in non-communicative coma survivors.

1.2. Does the FOUR correctly diagnose the vegetative and minimally conscious states?

C.Schnakers¹, J.Giacino², K.Kalmar², S.Piret³, E.Lopez², M.Boly¹, R.Malone², S.Laureys¹

¹ Cyclotron Research Center and Neurology Department, CHU University of Liege, Liege, Belgium

² New Jersey Neuroscience Institute, Edison, NJ, USA

³ Intensive Care Unit, University of Liege, Liege, Belgium

Annals of Neurology 2006 60: 744-5

Abstract

Progress in intensive care has led to an increase in the number of patients who survive severe brain injury and, therefore, the number of patients with impaired consciousness. Behavioral assessment remains the gold standard to monitor level of consciousness. However, about a third of patients diagnosed with vegetative state are actually conscious (or being considered as minimally conscious state). We compared the ability of the Full Outline of UnResponsiveness scale (FOUR) and other standardized behavioral scales to correctly diagnose the vegetative state in an acute (intensive care and neurology ward) and chronic (neurorehabilitation) setting.

Sixty post-comatose patients (i.e., GCS>8) were prospectively assessed using the Glasgow Coma Scale (GCS), the FOUR and the Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R) in randomized order. Mean age was 50 years (range 18-86); 39 were men. Etiology was traumatic in 24 patients.

Overall, 29 patients (16 acute and 13 chronic patients) were considered as being in a vegetative state based on the GCS. The FOUR identified 4 out of these 29 patients (1/16 acute and 3/13 chronic patients) as not being vegetative considering the presence of visual pursuit. The CRS-R identified an additional 7 patients (4/16 acute and 3/13 chronic patients) showing visual fixation meeting the criteria for minimally conscious state set forth by the Aspen Workgroup. Therefore, the GCS diagnosed a total of 38% (11/29) of conscious patients (5/16 acute and 6/13 chronic patients) as being in a vegetative state.

Using the FOUR and the GCS can lead to misdiagnose conscious patients. This misdiagnosis can lead to major clinical, therapeutic and ethical consequences. Using additional sensitive tools such as the CRS-R can avoid this kind of situation.

1.2.1. Introduction

Wijdicks and colleagues recently presented the Full Outline of UnResponsiveness (FOUR) scale as an alternative to the Glasgow Coma Scale (GCS) (Teasdale & Jennett, 1974) in the evaluation of consciousness in severely brain-damaged patients. They studied 120 patients in an intensive care setting (mainly neuro-intensive care) and claimed that “the FOUR score detects a locked-in syndrome, as well as the presence of a vegetative

state” (Wijdicks et al, 2005). We fully agree that the FOUR is advantageous in identifying locked-in patients given that it specifically tests for eye movements or blinking on command. This is welcomed given that misdiagnosis of the locked-in syndrome has been shown to occur in more than half of the cases (Laureys, Pellas et al, 2005).

As for the diagnosis of the vegetative state, the scale explicitly tests for visual pursuit, and hence can disentangle the vegetative state from the minimally conscious state (MCS). The diagnostic criteria for MCS have been proposed only recently (Giacino et al, 2002), but Wijdicks and colleagues do not mention the existence of this clinical entity in their article (Wijdicks et al, 2005). As for the vegetative state, MCS can be encountered in the acute or subacute setting as a transitional state on the way to further recovery, or it can be a more chronic or even permanent condition. The MCS refers to patients showing inconsistent, albeit clearly discernible, minimal behavioral evidence of consciousness (e.g., localization of noxious stimuli, eye fixation or tracking, reproducible movement to command, or nonfunctional verbalization) (Giacino et al, 2002). The FOUR scale does not test for all of the behavioral criteria required to diagnose MCS (Giacino et al, 2002). It is known from the literature (Majerus, Gill-Thwaites, Andrews, & Laureys, 2005) that about a third of patients diagnosed with vegetative state are actually in MCS, and this misdiagnosis can lead to major clinical, therapeutic, and ethical consequences.

We tested the ability of the newly proposed FOUR scale to correctly diagnose the vegetative state in an acute (intensive care and neurology ward) and chronic (neurorehabilitation) setting. Patients were assessed using the GCS (Teasdale & Jennett, 1974), FOUR scale (Wijdicks et al, 2005), and Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R; Giacino et al, 2004) in randomized order. The latter scale was specifically developed to differentiate vegetative patients from MCS and to identify patients that have emerged from MCS. The basic structure of the CRS-R is similar to the GCS and the FOUR scale, but its subscales are much more detailed, targeting more subtle signs of recovery of consciousness. This increased attention to subtle but potentially important clinical signs lengthens the administration time of the CRS-R and makes it more challenging to use in the intensive care setting.

1.2.2. Methods

Sixty severely brain-injured, postcomatose (i.e., GCS₈) patients were prospectively studied (15 in New Jersey and 45 in Liege). Mean age was 50 years (range,

18–86 years); 39 patients were men. Cause was traumatic brain injury (24 patients), postanoxic-ischemic encephalopathy (14 patients), ischemic or hemorrhagic stroke (9 patients), aneurysmal subarachnoid hemorrhage (4 patients), metabolic encephalopathies (3 patients), status epilepticus (3 patients), encephalitis (2 patients), and craniotomy for brain tumor (1 patient). All patients were assessed free of sedative agents or neuromuscular function blockers, and 22 acute patients were intubated. Thirty patients were studied in the acute setting (ie, within 4 weeks after their brain insult; mean, 11 days; range, 1–24 days), and 30 patients were studied in a chronic setting (ie, more than 4 weeks after the insult; mean, 23 months; range, 1 month to 16 years).

1.2.3. Results

Overall, 29 patients (16 acute and 13 chronic patients) were considered as being in a vegetative state based on the GCS (ie, GCS subscores showed spontaneous or stimulation induced eye opening [E_1]; absence of verbalization [V_3]; and absence of localization of pain [M_5]). The FOUR scale identified 4 of these 29 patients (1/16 acute and 3/13 chronic patients) as not being vegetative given that these patients showed visual pursuit (FOUR scale subscore E_4). This finding confirms the authors' claim that the FOUR scale is superior to the GCS in detecting a vegetative state "where the eyes can spontaneously open but do not track the examiner's finger" (Wijdicks et al, 2005). However, the CRS-R identified an additional seven patients (four acute and three chronic) showing visual fixation (ie, eyes change from initial fixation point and refixate on a new target location for more than 2 seconds on at least two of four trials), and hence meeting the criteria for MCS set forth by the Aspen Workgroup (Giacino et al, 2002). Therefore, of the 25 patients identified as being in a vegetative state by the FOUR scale, 7 were diagnosed as being in a MCS by the CRS-R (4/15 acute and 3/10 chronic patients). All seven of these patients showed visual fixation, a clinical sign heralding recovery from the vegetative state,⁴ but not included in the FOUR eye response score.

1.2.4. Discussion

We welcome this new scale and its effort to more accurately and expeditiously diagnose the locked-in syndrome by specifically assessing voluntary eye movements. The

FOUR scale also adds assessment of eye tracking, which allows it to differentiate vegetative from MCS patients, but it should be noted that both acute and chronic patients may solely show visual fixation, an item not evaluated by the FOUR scale.

1.3. A French validation study of the Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R)

C.Schnakers¹, S.Majerus², J.Giacino³, A.Vanhudenhuyse¹, M.Bruno¹, M.Boly^{1,4}, G.Moonen⁴, P.Damas⁵, B.Lambermont⁵, M.Lamy⁵, F.Damas⁶, M.Ventura⁷, S.Laureys^{1,4}

¹ Coma Science Group, Cyclotron Research Centre, University of Liege, Liège, Belgium

² Department of Cognitive Sciences, University of Liege, Liège, Belgium

³ New Jersey Neuroscience Institute, Edison, NJ, USA

⁴ Department of Neurology, Centre Hospitalier Universitaire Sart Tilman, Liège, Belgium

⁵ Department of Intensive Care, Centre Hospitalier Universitaire Sart Tilman, Liège, Belgium

⁶ Department of Intensive Care, Centre Hospitalier Régional de la Citadelle, Liege, Belgium

⁷ Centre de Traumatologie et de Réadaptation, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium.

Neuropsychological Rehabilitation submitted

Abstract

The aim of the present study was to explore the concurrent validity, interrater agreement and diagnostic sensitivity of a French adaptation of the Coma Recovery Scale–Revised (CRS-R) as compared to other coma scales such as the Glasgow Coma Scale (GCS), the Full Outline of UnResponsiveness scale (FOUR) and the Wessex Head Injury Matrix (WHIM).

To test concurrent validity and diagnostic sensitivity, the four behavioural scales were administered in a randomised order in 77 vegetative and minimally conscious patients. Twenty four clinicians with different professional backgrounds, levels of expertise and CRS-R experience were recruited to assess inter-rater agreement.

We obtained good concurrent validity between the CRS-R (French version) and the three other standardized behavioural scales. Interrater reliability for the CRS-R total score and subscores was good indicating that the scale yields reproducible findings across examiners, and does not appear to be systematically biased by profession, level of expertise or CRS-R experience. Finally, the French version of the CRS-R demonstrated a significantly higher sensitivity to detect MCS patients, as compared to the GCS, the FOUR and the WHIM.

Our results show that the French version of the CRS-R is a valid and sensitive scale which can be used in severely brain damaged patients by all members of the medical staff.

1.3.1. Introduction

Progress in intensive care has led to an increase in the number of patients who survive severe acute brain injury. Whereas some recover quickly, others take more time and pass through different states of unconsciousness (i.e., coma, vegetative state) before partially (i.e., minimally conscious state) or fully recovering awareness. Distinguishing between the vegetative (i.e., eyes opening without signs of awareness) (The Multi-Society Task Force on PVS, 1994) and the minimally conscious state (i.e., inconsistent but reproducible signs of awareness) (Giacino et al, 2002) is a real challenge. Detection of voluntary behaviour is often difficult and subtle signs of consciousness can easily be missed (Majerus, Gill-Thwaites, Andrews, & Laureys, 2005). According to previous studies, 37 to 43% of patients diagnosed with the vegetative state have been found to manifest goal-directed behaviours (Andrews, Murphy, Munday, & Littlewood, 1996;

Childs, Mercer, & Childs, 1993). In this context, sensitive tools are needed. Numerous coma scales have been developed to assess level of consciousness. The Glasgow Coma Scale (GCS) is the most widely used and was developed to monitor severely brain injured patients in the acute care (Teasdale & Jennett, 1974). However, there are significant limitations associated with use of this scale (Jagger, Jane, & Rimel, 1983; Moskopp, Stähle, & Wassermann, 1995; Rowley & Fielding, 1991) and, recently, the Full Outline of UnResponsiveness scale (FOUR) was validated to replace the GCS. The FOUR is a more recent adaptation of the GCS but avoids assessing verbal function given that tracheostomy is frequent in the acute care setting and makes accurate assessment of verbal responses difficult (Wijdicks et al, 2005). The FOUR was developed to detect vegetative state, locked-in syndrome (American Congress of Rehabilitation Medicine, 1995) or brain death (Wijdicks, 2001). In addition to the GCS, the FOUR assesses the MCS criteria of visual pursuit (Giacino et al, 2002). The Wessex Head Injury Matrix (WHIM) is most frequently used in neurorehabilitation centers. The WHIM is an ordinal scale reflecting an empirically derived sequence of recovery, based on the observation of the recovery pattern of 80 severely brain injured patients (Shiel et al, 2000). This scale is reported to be sensitive from exit of the coma period to complete recovery of awareness (Majerus & Van der Linden, 2000). Finally, the Coma Recovery Scale–Revised (CRS-R) is based on the Aspen workgroup criteria for the minimally conscious state and is a reliable tool that can distinguish patients in the minimally conscious state from those in a vegetative state (Giacino et al, 2004). Recently, by means of this scale, we detected signs of awareness in 11 out of 29 patients diagnosed with vegetative state using the Glasgow Coma Scale. In this context, the present study was aimed at exploring concurrent validity, interrater agreement and diagnostic sensitivity of a French adaptation of the CRS-R with comparison to other coma scales such as the GCS, the FOUR and the WHIM.

1.3.2. Methods

a) Translation

The original version of the CRS-R was directly translated to French, and then backtranslated to English, allowing the author (JG) of the original scale to check translation accuracy (see Appendix 5).

b) Participants

Participating centers were acute care, neurology, neurorehabilitation and nursing centers, part of the Belgian federal network for care of vegetative and minimally conscious patients. 77 post-comatose patients (60±17 years) were included. Inclusion criteria were the absence of centrally acting drugs, neuromuscular function blockers or sedation within the prior 24 hours and a diagnosis established according to international criteria as consistent with: (1) vegetative state (VS) (The Multi-Society Task Force on PVS, 1994); (2) minimally conscious state (MCS) (Giacino et al, 2002). Etiology was traumatic (n=26), post-anoxic (n=22), stroke (n=12), encephalitis (n=7), hemorrhagic (n=5), metabolic (n=3) and status epilepticus (n=2). There were 58 males. Forty three patients were in the acute stage (one to 27 days post-insult) and 34 in the chronic stage (28 days to 24 years post-insult). The study was approved by the ethics committee of the Medical Faculty of our University and written informed consent was obtained by the patients' family.

c) Procedure

Concurrent validity. Four behavioural scales were administered in a randomised order by an experienced neuropsychologist (CS) to assess the patients' level of consciousness: the Glasgow Coma Scale (GCS) (Teasdale & Jennett, 1974), the Full Outline of UnResponsiveness scale (FOUR) (Wijdicks et al, 2005), the Wessex Head Injury Matrix (WHIM) (Majerus & Van der Linden, 2000; Shiel et al, 2000) and the French version of the CRS-R. In order to ensure sufficient arousal level, each behavioural scale was administered while the patients showed eye opening. The GCS score represents the sum of three subscores (eye opening subscale, motor subscale and verbal response subscale) and is scored from 3 (worst) to 15 (best) (Teasdale & Jennett, 1974). The FOUR includes four subscales (eye and motor responses, brainstem reflexes and respiration) scored from 0 (worst) to 16 (best) (Wijdicks et al, 2005). We used the French version of the WHIM validated by Majerus and co-workers (Majerus & Van der Linden, 2000). This scale includes a hierarchical sequence of 62 items. The score represents the highest complex behaviour observed in this sequence. Finally, the CRS-R assesses auditory, visual, verbal and motor functions as well as communication and arousal level. The total score ranges between 0 (worst) and 23 (best).

Concurrent validity was determined by comparing CRS-R total scores to total scores on the other scales (GCS, FOUR and WHIM). Intercorrelation between scores on the four scales was calculated using Spearman rank correlation.

Inter-rater agreement. Twenty four professionals from 4 rehabilitation centers and one nursing home in Belgium (part of the Belgian federal network for care of vegetative and minimally conscious patients) were recruited to assess inter-rater agreement. These professionals were all potential or actual caretakers of patients in altered states of consciousness (Andrews, 2005) and had trained as a nurse (n=4), a physician (n=3), a physiotherapist (n=2), a psychologist (n=4), an occupational therapist (n=7), or a speech therapist (n=4). Participants had different levels of expertise in this field (6 months to 24 years). For the purpose of this study, the participants were trained in the use of CRS-R scale using a videotape presenting the administration procedures for each item, as well as illustrations with real patients. For the patients appearing in the videotape, written informed consent had been obtained from each patient's legal surrogate. After the training, a scoring exercise was presented that showed two patients being administered each item successively. The videotape was stopped after each item administered and the participants scored the item.

To investigate interrater reliability, we used Cohen's kappa (K) tests to determine the reproducibility of CRS-R total and subscale scores between the different raters. K values of 0.4 or less are considered poor, values between 0.4 and 0.6 are considered fair to moderate, values between 0.6 and 0.8 are considered good interobserver agreement, and values greater than 0.8 suggest excellent agreement (Landis & Koch, 1977). We also determined the percentage of diagnostic agreement between the different raters in order to test the reproducibility of CRS-R diagnosis. In another analysis, we performed an ANOVA on CRS-R total scores as a function of the profession or level of expertise of the rater (less than 5 years vs. more than 5 years of experience). The analysis allowed us to determine whether there were significant differences in scoring as a function of profession or level of expertise. As eleven participants reported prior experience in the use of the CRS-R, we also decided to perform an ANOVA on CRS-R total scores with CRS-R practice as independent variable in order to test the impact of experience on scoring.

Diagnostic sensitivity. We explored the capacity of the CRS-R and the three other coma scales (GCS, FOUR and WHIM) to identify patients in MCS, relative to VS. Relying on the Aspen criteria, operational definitions of VS and MCS were developed using the items represented on each scale.

CRS-R criteria were: a) VS: Auditory ≤ 2 AND Visual ≤ 1 AND Motor ≤ 2 AND Oromotor/Verbal ≤ 2 AND Communication = 0 AND Arousal ≤ 2 ; b) MCS: Auditory = 3-4 OR Visual = 2-5 OR Motor = 3-5 OR Oromotor/Verbal = 3 OR Communication = 1.

GCS criteria were: a) VS: Eyes opening = 2-4 AND Verbal Response = 1-2 AND Motor Response = 1-4; b) MCS: Verbal Response = 3-5 OR Motor Response = 5-6.

FOUR criteria were: a) VS: Eyes opening = 1-3 AND Motor Response = 0-2 AND Brainstem Reflexes = 2-4 AND Respiration = 1-4; b) MCS: Verbal Response = 3-5 OR Motor Response = 5-6.

WHIM criteria were: a) VS: the presence of the item 1 and one of the following items 2-7, 11, 14, 16, 19-22, 26, 30, 43; b) MCS: the presence of one of the following items 8-10, 12-13, 15, 17-18, 23-25, 27-29, 31-42,44-61. We excluded the item 62 as it suggests the emergence from post-traumatic amnesia and therefore from MCS.

For each patient, diagnosis was derived using the operationally-defined cutoff scores for VS and MCS described earlier and the number of diagnostic agreement / disagreement between the scales was calculated. Chi² analyses were performed to compare the proportion of MCS diagnoses between scales as well as between CRS-R subscales. We also used Chi² analyses to compare the proportion of MCS diagnosis in the acute and chronic stages for each scale and CRS-R subscales.

1.3.3. Results

a) Concurrent validity

Total scores on the CRS-R were correlated with total scores on the GCS, FOUR and WHIM to establish concurrent validity (n=77). Spearman coefficients were significant between the CRS-R and the three other scales. The best correlation was observed with the WHIM. In the acute stage (n=43), the best correlation was observed between the CRS-R and the GCS whereas, in the chronic stage (n=34), this was true between the CRS-R and the WHIM. Finally, we did not observe significant correlations between the CRS-R and the GCS in the chronic stage (see Table 1).

CRS-R	GCS	FOUR	WHIM
Both stages	.59*	.63*	.76*
Acute stage	.72*	.61*	.68*
Chronic stage	.46	.69*	.87*

Table 1. Correlation coefficients between CRS-R total scores and total scores in other behavioural scales (GCS, FOUR and WHIM) in acute stage, in chronic stage and in both stages.

Note : * $P < .001$

b) Inter-rater agreement

Interrater reliability for the CRS-R total score was good (K=.80). For the interrater reliability analysis of each subscale, mean kappa values were good to excellent for the auditory (K=.82), visual (K=.85), motor (K=.93), oromotor (K=.92), communication (K=.98) and arousal (K=.74) subscales (see Table 2). In regard to diagnosis, 100% agreement was observed among raters (n=24) for both exercises indicating that examiners can make diagnoses without errors using the CRS-R. The ANOVA did not show a significant difference in scoring according to profession (F=2.43; P=.07), level of expertise (F=.62; P=.44) or CRS-R experience (F=1.21; P=.28).

	Cohen's Kappa	95% CI Lower limit	95% CI Upper limit	Rater Agreement	Standard Error
Total score	.80	.60	.97	77%	.25
Auditory	.82	.83	.85	91%	.07
Visual	.85	.81	.89	90%	.09
Motor	.93	.92	.95	93%	.06
Oromotor/Verbal	.92	.89	.97	94%	.03
Communication	.98	.96	1	97%	.01
Arousal	.78	.70	.92	74%	.17

Table 2. Interrater reliability of dichotomized CRS-R total and subscale scores

c) Diagnostic sensitivity

Each patient was assigned a diagnosis of VS or MCS following completion of the CRS-R, GCS, FOUR and WHIM. The frequency of agreement between the CRS-R diagnosis and those derived from the other scales is shown in table 3. In 45 out of 77 patients assessed, the CRS-R produced a diagnosis of MCS. The other patients received a diagnosis of VS on this scale. For patients where observation with the GCS, FOUR and WHIM scales indicated a diagnosis of VS, there were respectively 21, 13 and 10 cases in which the CRS-R profile supported a diagnosis of MCS. Chi² analysis showed that the proportion of patients diagnosed with MCS by the CRS-R was significantly higher as compared to the GCS (Chi²=21; P<.05), the FOUR (Chi²=5.4; P<.05) and the WHIM

($\text{Chi}^2=7.36$; $P<.05$). There was no significant difference in the proportion of MCS diagnoses obtained during the acute and the chronic stages.

	GCS	FOUR	WHIM	CRS-R
MCS	24	32	36	45
VS	53	45	41	32

Table 3. Frequency of diagnosis of VS and MCS between CRS-R and GCS, FOUR, WHIM-derived diagnoses (n=77).

Visual pursuit was the most frequent undetected behaviour on the GCS while visual fixation was the most frequent undetected sign on the FOUR and WHIM scales (see Table 4). There were no cases in which the GCS and the FOUR found evidence of MCS while the CRS-R did not. However, there was one case where visual fixation was detected by the WHIM (i.e., following the presentation of an auditory stimulus such as the patient's first name) but not by the CRS.R.

Missed behaviours	GCS	FOUR	WHIM
Visual pursuit	11	3	2
Visual Fixation	8	7	6
Automatic motor response	5	3	2
Response to verbal order	2	3	3

Table 4. Description of all the behaviours missed by the GCS, the FOUR and the WHIM in the 45 patients diagnosed as MCS by the CRS-R.

Regarding the diagnostic sensitivity of specific CRS-R subscales, we observed that the visual subscale detected significantly more behaviors associated with MCS patients relative to auditory ($\text{Chi}^2=13$; $P<.001$), motor ($\text{Chi}^2=15$; $P<.001$), oromotor ($\text{Chi}^2=34$; $P<.001$) or communication ($\text{Chi}^2=24$; $P<.001$) subscales (see Table 5). No significant difference of proportion between the acute and the chronic stages was observed for each subscale.

CRS-R subscales	MCS	VS
AF	23	22
VF	36	9
MF	21	24
OF	2	43
C	12	33

Table 5. Frequency of diagnosis of VS and MCS between CRS-R subscales-derived diagnoses in the 45 patients diagnosed as MCS

Note : AF = Auditory Function, VF = Visual Function, MF = Motor Function, OF = Oromotor Function, C = Communication

1.3.4. Discussion

In this study, we obtained good concurrent validity between the CRS-R (French version) and three other standardized behavioural scales (i.e., the GCS, the FOUR and the WHIM). This supports previous findings (Giacino et al, 2004) showing high correlation with the Disability Rating Scale (Rappaport, Hall, Hopkins, Belleza, & Cope, 1982) and the Coma Recovery Scale (Giacino, Kezmarsky, DeLuca, & Cicerone, 1991). However, our study also showed that the CRS-R was most strongly correlated with the WHIM which is recognized as being a sensitive tool to monitor patients recovering from coma (Majerus & Van der Linden, 2000). It is also interesting to note that, whereas the CRS-R showed good correlation with the WHIM for chronic stage patients, the CRS-R scale showed higher correlation with the GCS for acute stage patients. These results suggest that the CRS-R can be used effectively in the acute and chronic stages of recovery.

Interrater reliability for the CRS-R total score was good ($K=.80$) indicating that the scale yields reproducible findings across examiners. This result is in line with previous findings which also showed very good interrater agreement ($K=.82$) (Giacino et al, 2004). We found good to excellent interrater reliability in each subscale, even for the visual subscale ($K=.85$) which was not the case in a previous study ($K=.58$) (Giacino et al, 2004). In that study, two raters independently assessed patients on the same day. In the present study we used videotape assessments to be scored. This may have suppressed scoring differences between raters given that variance in test scores is due, in part, to errors associated with actual administration of the test items. With respect to the influence of profession, level of

expertise and CRS-R experience, we did not find any significant differences in scoring on any of these variables. Overall, no diagnostic disagreement was observed among the participants. These results suggest that all the professionals (with and without high expertise) were able to use the CRS-R to make an accurate diagnosis. However, this does not mean that practice is not beneficial for accurately administering the CRS-R. Further investigation is needed to determine whether videotape training is sufficient to perform a behavioural assessment.

The French version of the CRS-R demonstrated significantly higher sensitivity in detecting MCS patients, as compared to the GCS, the FOUR and, even, the WHIM. These scales most often failed to detect visual pursuit (GCS) and fixation (FOUR and WHIM). Visual pursuit is not included in the GCS and visual fixation is not assessed by the FOUR. Recently, we showed that the omission of visual fixation and pursuit led to a misdiagnosis rate of 24% for the FOUR and of 38% for the GCS, respectively (Schnakers et al, 2006). A study by Giacino and co-workers showed that the CRS-R diagnosed 10 out of 61 patients with MCS who were otherwise diagnosed with VS by the Disability Rating Scale (Giacino et al, 2004). Notably, visual pursuit is not assessed by the DRS. Moreover, Childs previously observed that purposeful eye movements are frequently present in cases of misdiagnosis (Childs et al, 1993). Finally, we observed that the CRS-R subscale with the highest diagnostic sensitivity was the visual subscale. These results suggest that visual pursuit and fixation should be assessed during behavioural assessment as in the CRS-R. However, the inclusion of these criteria is not sufficient. The administration procedure also plays a role. Although visual pursuit and fixation are represented in the WHIM, we did not observe this behaviour in 6 patients using the procedure described in the WHIM (i.e., presentation of a self-referential auditory stimulus such as the patient's first name). In contrast, this behavior was triggered using the CRS-R administration procedure (i.e., rapidly moving a brightly colored object in front of the patient's face). Similarly, we did not observe visual pursuit in response to a moving person (as assessed by the WHIM) but it was observed in two patients by using a mirror (as assessed by the CRS-R). The CRS-R administration procedure therefore appears to be more sensitive in detecting visual fixation and pursuit in patients with disorders of consciousness. Other behaviours indicative of MCS were also detected more frequently by the CRS-R. The CRS-R detected responses to verbal order in two patients as compared to the GCS and in three patients as compared to the WHIM and the FOUR. This might be explained by the fact that only the CRS-R requires use of several different verbal orders during the assessment. Finally, while the

CRS-R assesses automatic motor responses, these behaviors are not assessed by the GCS and the FOUR. Although this behaviour is represented in item 24 of the WHIM (i.e., the patient removes the fabric placed on his face), according to administration guidelines, the WHIM assessment should be discontinued when no response is detected after 10 successive items. In all the patients (n=2) where automatic motor responses were not detected by the WHIM, the assessment was stopped before item 24.

To conclude, our results suggest that the French version of the CRS-R is a valid scale for use in the acute and chronic stages of recovery and it can be used reliably by all the members of the medical staff. Furthermore, the CRS-R identifies a higher rate of MCS patients compared to other behavioural scales, presumably because it is based on the precise diagnostic criteria developed by the Aspen workgroup (Giacino et al, 2002) and uses effective administration methods to assess these criteria. Therefore, the CRS-R is a useful tool for differential diagnosis and avoids false positive diagnoses of vegetative state (Andrews et al, 1996; Childs et al, 1993; Schnakers et al, 2006). An accurate diagnosis is indeed crucial not only for treatment but also for end-of-life decisions (Gill-Thwaites, 2006). In this context, future studies should investigate the diagnostic sensitivity of the CRS-R as compared to other coma scales such as the SMART which is also recognized to be very sensitive in detecting MCS patients (Gill-Thwaites, 1997; Gill-Thwaites & Munday, 2004).

1.4. Cognitive function in the locked-in syndrome

C.Schnakers¹, S.Majerus², S.Goldman³, M.Boly^{1,8}, Ph.Van Eeckhout⁴, S.Gay⁵, F.Pellas⁶, V.Bartsch⁷, Ph.Peigneux¹, G.Moonen⁸, S.Laureys^{1,8}

¹ Cyclotron Research Center, University of Liege, Belgium

² Department of Cognitive Sciences, Experimental Psychology and Cognitive Neuroscience Research Unit-URPENC, University of Liege, Belgium

³ PET/Biomedical Cyclotron Unit, Hôpital Erasme, Université Libre de Bruxelles, Belgium

⁴ Department of Speech Therapy, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière and “Association du locked-in syndrome” (ALIS), France

⁵ Department of Neurorehabilitation, Centre Hospitalier Spécialisé de l'Arche, Saint-Saturnin-Le Mans, France

⁶ Department of Neurorehabilitation, University Hospital of Nîmes, France

⁷ Department of Physical Medicine, Centre Hospitalier Universitaire Sart Tilman, University of Liege, Belgium

⁸ Department of Neurology, Centre Hospitalier Universitaire Sart Tilman, University of Liege, Belgium;

Journal of Neurology in press

Abstract

The locked-in syndrome (LIS) originates from a ventro-pontine lesion resulting in a complete quadraplegia and anarthria. Classically, communication remains possible by means of spared vertical eye movements and/or blinking. To allow assessing cognitive functions in LIS patients, we propose here a neuropsychological testing based on eye-coded communication.

Ten chronic LIS survivors were assessed 1 to 6 years after their brain insult. One patient was evaluated subacutely (at 2 months) and re-tested at 6 and 16 months. Neuropsychological testing encompassed short- and long-term memory, attention, executive functioning, phonological and semantic processing and verbal intelligence.

None of the patients showed alterations in verbal intelligence. Impairments in one or several tests were found in five patients. In three of these patients, neuropsychological deficits could be related to additional cortical or thalamic structural brain lesions. In the other 2 patients, weakness or signs of fatigue only were observed in one or two cognitive tasks. Repeated measures in a subacute patient with pure brainstem lesion indicate the recovery of good levels of cognition 6 months after injury.

Results indicate that LIS patients can recover intact cognitive levels in cases of pure brainstem lesions, and that additional brain injuries are most likely responsible for associated cognitive deficits in the LIS. Furthermore, a systematic neuropsychological assessment in LIS patients would allow detecting their cognitive deficits, which will contribute to improve their quality of life and of communication with family and medical caretakers.

1.4.1. Introduction

The locked-in syndrome (LIS) is characterized by a motor de-efferentation producing paralysis of all four limbs and anarthria, most often resulting from a brainstem lesion. In about 60% of cases, LIS is caused by a basilar artery occlusion or pontine hemorrhage, but it can also be caused by traumatic brain injury (Patterson & Grabois, 1986). The classical LIS patient cannot move any part of his or her body (even if sensations are spared) except for vertical eye movements and/or blinking which permit communication (Plum & Posner, 1966). Two variants are (a) the incomplete LIS where the patient has recovered remnants of voluntary motion and (b) the total LIS where there is a

complete immobility including even eye movements (Bauer, Gerstenbrand, & Rimpl, 1979). In classical and incomplete LIS, an elementary code of communication can be established early after the acute brain insult by means of preserved voluntary eye movements (e.g., looking up for 'yes' or closing the eyes for 'no'). Cognitive function of these patients is supposed to be spared because of the localization of the brain lesion, in principle limited to the ventral pons. However, a PET study by Levy et al reported a 25% reduction in cerebral metabolism in LIS patients as compared to healthy controls (Levy et al, 1987). On the other hand, a survey conducted by the French Association for LIS (ALIS; <http://alis-asso.fr>) in 44 patients showed that six patients (14%) self-reported experiencing attentional problems and eight (19%) reported having memory problems (Leon-Carrion, van Eeckhout, & Dominguez-Morales Mdel, 2002). Still, an extensive evaluation of cognitive functioning (including the assessment of short- and long-term memory and attention) in a cohort of LIS survivors remained to be conducted. This task is made very difficult due to the impossibility to use standard verbal or motor response modalities.

In this report, we propose a comprehensive battery of standardized neuropsychological tests adapted to a response mode limited to simple eye movements, a technique that can be employed at the LIS patient's bedside. This battery aimed at testing the major cognitive functions including short- and long-term memory, attention, executive function, language and verbal intelligence. It was administered to 10 chronic LIS survivors, 1 to 6 years after their acute brain insult. In one patient, assessment was made subacutely (2 months after admission) and then again at 6 and 16 months. We aim here at providing a useful and validated bedside tool to assess cognitive functioning in LIS without external aids of communication, hence operational in the acute setting.

1.4.2. Methods

a) Patients

Ten chronic LIS survivors (age range: 24-57 years; 4 females) participated in this study. In all patients, LIS resulted from an ischemic brainstem lesion except for patient 10 who suffered a traumatic brain injury and patient 6 who had a mixed traumatic/hypoxic brain insult (see Table 1). Nine patients were assessed on a single occasion on average 4 years post-injury (range 1-6 years) and one patient (patient 1) was assessed at 2, 6 and 16 months post-injury. All patient presented spontaneous breathing, bilateral spastic quadriparalysis, bilateral Babinski's sign and aphonia. The patients had sustained eyes

opening and movements (i.e. vertical consistent tracking and fixation) with response to visual threat. Clinical and structural imaging data are shown in table 1.

b) Healthy controls

For the tasks that needed structural adaptation to the ocular response mode used in this study, control data were obtained in a group of 40 healthy adults (i.e., forward digit span, backward digit span, auditory sustained attention task and Wisconsin Card Sorting Test; see below). Healthy volunteers were matched according to the age and the level of education (see Table 1) and had no significant neurological or psychiatric history. In order to equate the response mode between LIS patients and controls, control participants had to imagine being in a LIS. They were instructed not to move nor speak but to perform the testing exclusively using the ocular response mode used by the LIS patients. For the other neuropsychological tasks requiring no special change in task design or procedure, published standardized normative data were used.

The study was approved by the Ethics Committee of the University of Liège. Healthy controls gave written informed consent and LIS patients' eye-coded informed consent was videotaped. In addition, written informed consent was obtained from each patient's family.

c) Neuropsychological testing

Short-term memory. This component was assessed using an adaptation of the standard forward and backward digit span task (Wechsler, 2001) to a yes-no recognition response mode. This test assesses the capacity to maintain (forward digit span) and manipulate (backward digit span) verbal information in memory during a short period of time. For the forward digit span, sequences ranging from 5 to 9 digits were orally presented by the experimenter to the subject, at a rate of 1 item per second. After the target sequence, a recognition sequence was presented including the same items in identical order or in a different order resulting from the reversal of two adjacent item positions. The participant had to recognize whether the two sequences were the same or different. There were 8 trials for each sequence length. The procedure for backward digit span was exactly the same, except that the participant had to recognize whether the second sequence was exactly the reverse of the first sequence. For backward digit span, there were six trials per sequence length ranging from 3 to 8 digits. For both forward and backward digit span, testing was stopped when response accuracy decreased to 50% or less for trials on two

consecutive sequence lengths. The longest sequence length at which response accuracy was higher than 50% represented the short-term memory span.

Long-term memory. We used the Doors test in order to assess non-verbal episodic memory, a recognition memory test from the “Doors and People” test battery (Baddeley, Emslie, & Nimmo-Smith, 1994). Episodic long-term memory defines the capacity to retain and retrieve information and its spatio-temporal presentation context over a long period of time. The Doors test consists in learning two lists of twelve photographs depicting different doors (lists A and B). The learning phase for each list is followed by a recognition phase where 12 sheets are presented, containing one previously presented picture and three distractor pictures. The distractor pictures for the second list are more difficult to reject as they are more closely matched to the target picture. The maximum possible score is 24. For this study, the examiner pointed out each picture of the recognition sheets during several seconds. Using his/her own communication code, the LIS patient only reacted when he/she recognized the picture that was being pointed to as one of the pictures shown during the learning phase. We calculated the number of correct recognitions for list A and list B separately, and the total score summing correct recognitions over parts A and B.

Attention. An auditory attention task was specifically designed for the purpose of this study, based on the sustained attention task from the computerized attention test battery developed by Zimmermann and Fimm (Zimmermann & Fimm, 1994). Sustained attention is the capacity to maintain focused attention during a relatively long period of time. Using an audio-CD, we presented a continuous sequence containing low-frequency (450Hz), medium-frequency (1000Hz) or high-frequency (2000Hz) sine wave tones appearing at regular intervals (inter-stimulus interval 1 s). Each sound had a duration of 250 ms and the task had a total duration of 8 min 20 s. The subject had to respond via pre-arranged eye-movements each time he/she detected two consecutive sounds that were identical (low-low, medium-medium or high-high). The score represented the number of items correctly detected.

Executive functioning. This component was assessed by measuring the capacity to develop and adapt cognitive strategies to a new situation where automated reactions are not valid anymore. This was done by administering the Wisconsin Card Sorting Test (WCST) measuring planning, categorization, strategy change and inhibition abilities (Berg, 1948). A shortened version was used here in order to prevent fatigue effects due to the eye-movement response mode. According to the standard procedure of the WCST, a set of cards (here, 64 cards) as well as four target cards were placed before the subject on a

board. Each of these cards had several characteristics as determined by the color, the shape or the number of the printed symbols. The participant had to guess which of these dimensions would be used to match the first card of the set with one of the four target cards. The examiner showed each of the four cards and the participant answered with an eye sign for “yes” when the examiner showed the card where the participant wanted to place the first card of the set. A feedback was given for each response and, after 10 consecutive correct responses, the examiner changed the classification criterion without informing the subject. In the present study, the task was stopped when the patient had correctly sorted the cards along each of the three dimensions. The score was represented as the percentage of erroneous responses relative to the total number of responses.

Language. Phonological and semantic language processing was assessed using an oral word–picture matching task (LEXIS) (De Partz, Bilocq, De Wilde, Seron, & Pillon, 2001). For each spoken word, five pictures were presented, including the target picture as well as neutral, phonologically related or semantically related distractor pictures. The patient had to respond by pre-arranged eye movements only when the picture being pointed to match the word pronounced by the examiner. The score was expressed as the number of correct responses over a total of 80 target items.

Verbal intelligence. The French adaptation of the Peabody Picture Vocabulary Test (“Echelle de Vocabulaire en Images Peabody” ou EVIP) was used to estimate of verbal intelligence (Dunn, Thériault-Whalen, & Dunn, 1993). The test consists of 170 nouns, verbs or adjectives spoken by the examiner, organized as a function of level of difficulty. For each item, four pictures are presented, one being the target and the others being distractors. The subject has to determine which one of the four pictures corresponds to the target word. As we exclusively assessed adult patients in this study, we started at the item 120. Testing was stopped according to published stop criterion (i.e., after 6 erroneous responses for 8 consecutive trials). The patient had to respond by eye movements when the picture being pointed to by the examiner provided the best match with the pronounced target word. The raw score (i.e., the number of the last item performed minus the number of incorrect responses) was converted to a normalized score based on a previously published French-speaking normative reference group (Dunn et al, 1993).

d) General procedure

Each patient was assessed at the bedside in hospital (n=9) or at home (n=1). Each patient used his/her personal communication code for yes/no responses, as summarized in table 1. Note that patients 3 and 7 had partially recovered from their LIS given that they communicated using small head movements at the time of testing. In order to increase the reliability of responses, patients and healthy controls had to respond twice for each test item. The testing was performed in the following order: forward digit span, backward digit span, Doors test, auditory sustained attention task, LEXIS, WCST and EVIP. Each task was preceded by a series of practice items in order to ensure correct understanding of the task.

e) Statistical analysis

In order to reflect as much as possible standard clinical neuropsychological assessment procedures, results were analyzed at the individual level by determining whether each patient's performance level for a given task was outside the control population range using either performances 2 standard deviations below control mean (forward and backward digit span, auditory sustained attention task, WCST and LEXIS) or performances below percentile 2.5 relative to the control population (Doors test; EVIP). For the criterion of 2 standard deviations below performance of the collected control data, the significance was further checked by performing modified t-tests, as recently proposed by Crawford and Garthwaite (Crawford & Garthwaite, 2002) in order to determine whether an individual patient's score is significantly different from control performance ($p < 0.05$). The t-test was not performed for the other tasks (Doors test and EVIP) which use percentile as normative value.

Patients	1	2	3	4	5
Sex (age, years)	female (21)	female (24)	female (49)	male (36)	male (57)
Level of education	2	2	2	3	3
Cause of LIS	basilar thrombosis	basilar thrombosis	basilar thrombosis	basilar thrombosis	basilar thrombosis
Time since acute brain insult prior to testing (years)	0.2, 0.5 and 1.3	6.4	3.4	6.7	1.4
GCS on admission (score on 15)	8	6	3	4	8
Primary mode of communication	Yes: look up No: look down	Yes: one blink No: two blinks	Yes-No with small head movements	Yes: eyes open No: eyes shut	Yes: look up No: look down
Tracheostomy	removed	removed	present	removed	removed
Gastrostomy / jejunostomy	present	removed	present	present	present
MRI examination (T2 contrast)	ventral pons / left cerebellum	centro-pontine, (cerebellar atrophy)	pons / left cerebellum	pons/ mesencephalic / left thalamus (cerebellar atrophy)	pons /left cerebellar peduncle

Patients	6	7	8	9	10
Sex (age, years)	male (57)	male(57)	female (42)	male (47)	male (51)
Level of education	3	3	3	3	3
Cause of LIS	traumatic basilar dissection	basilar thrombosis	basilar thrombosis	basilar thrombosis	trauma
Time since acute brain insult prior to testing (years)	3.4	5	2.6	6.9	1.5
GCS on admission (score on 15)	3	6	8	8	5
Primary mode of communication	Yes: look up No: look down	Yes-No with small head movements	Yes: look down No: look up	Yes: one blink No: look up	Yes: look down No: look up
Tracheostomy	removed	removed	present	removed	present
Gastrostomy / jejunostomy	removed	present	present	present	present
MRI examination (T2 contrast)	pons (central / left) / bilateral cerebellar	pontine / diffuse peri- ventricular	pons / cerebellar (bilateral)/ thalamic	pons / mesencephalic	left temporal extradural hematoma / diffuse bifrontal / left parietal / left thalamus

Table 1. Clinical and structural imaging data of LIS patients

Note: Level of education 2 represents formal education until age 18 and level 3 represents formal education after age 18

1.4.3. Results

Table 2 shows neuropsychological results in the LIS patients and the corresponding normative reference values. Four patients (patients 1, 2, 3 and 9) were within normal range for all tasks. As compared to the 40 matched healthy controls, patients 4, 6, 7 and 10 showed impaired storage in short-term memory as evaluated by the forward digit span task. Patients 4 and 10 also showed impaired performance for the backward digit span (evaluating the capacity to store and to manipulate information in short-term memory). Patients 4 and 8 showed subnormal results (i.e., just below the threshold) on the Doors test (evaluating long-term memory). Patient 8 showed impairments in the auditory sustained attention task. Patients 4, 5 and 10 showed subnormal performance on language function as measured by the LEXIS. Note however that patients 4 and 5 committed all errors in the last part of the test. The LEXIS could not be finished in patient 6 for due to fatigue. Patients 7 and 10 showed impairment on the WCST assessing executive functioning. No impairment was observed for vocabulary knowledge and verbal intelligence, as measured by the EVIP test.

In patient 1, tested on 3 separate occasions (2 months, 6 months and 1.3 year after her brainstem infarction), attentional dysfunction (auditory sustained attention task) was evidenced but resumed at 6 months. It should be noted that the testing at month 2 was divided into four sessions because of the patient's fatigability. At 6 months, patient 1 only showed language related difficulties as scored by the LEXIS (the EVIP was not administered at that time). As mentioned above, at 1.3 years the patient no longer showed significant dysfunction on any task.

Patients	1		2	3	4	
Time since brain injury	2 months	6 months	16 months	6.5 years	3.5 years	7 years
Short memory						
<i>Digit span</i>	7 (7±1.2)	6 (7±1.2)	9 (7±1.2)	9 (7±1.2)	8 (7±1.2)	3 [#] (8.5±0.8)
<i>Backward span</i>	6 (4.2±0.9)	5 (4.2±0.9)	7 (4.2±0.9)	4 (4.2±0.9)	3 (4.2±0.9)	2 [#] (6.9±1.3)
Long term memory						
<i>Doors test</i>	16 (P10)	20 (P50-75)	17 (P10-25)	22 (P75-90)	16 (P10-25)	12 [†] (P1)

Attention						
<i>Auditory sustained attention task</i>	35 [#] (39.3±1.6)	40 (39.3±1.6)	39 (39.3±1.6)	37 (39.3±1.6)	39 (39.3±1.6)	39 (39.1±2.0)
Executive function						
<i>Wisconsin Card Sorting Test</i>	10 (21±7)	21 (21±7)	14 (21±7)	30 (21±7)	33 (21±7)	21 (16±8)
Language						
<i>LEXIS</i>	79 (79.1±0.7)	73 [#] (79.1±0.7)	79 (79.1±0.7)	78 (79.3±0.9)	78 (79.3±0.8)	76 [#] (79.3±0.8)
Verbal intelligence						
<i>EVIP</i>	86 (P15)	NA	86 (P15)	>128 (P97)	119 (P90)	101 (P50)
Patients						
	5	6	7	8	9	10
Time since brain injury	1.5 years	3.5 years	5 years	2.5 years	7 years	1.5 years
Short memory						
<i>Digit span</i>	6 (8±1.3)	5 [#] (8±1.3)	5 [#] (8±1.3)	9 (8±1.3)	8 (8±1.3)	4 [#] (8±1.3)
<i>Backward span</i>	8 (5.1±1.7)	4 (5.1±1.7)	5 (5.1±1.7)	8 (5.1±1.7)	8 (5.1±1.7)	2 [#] (5.1±1.7)
Long term memory						
<i>Doors test</i>	14 (P10)	17 (P25)	21 (P75-90)	12 ^γ (P1)	20 (P50)	19 (P50-75)
Attention						
<i>Auditory sustained attention task</i>	42 (38.2±2.2)	36 (38.2±2.2)	40 (38.2±2.2)	34 [#] (38.2±2.2)	41 (38.2±2.2)	42 (38.2±2.2)
Executive function						
<i>Wisconsin Card Sorting Test</i>	2 (16±8)	15 (16±8)	41 [#] (16±8)	13 (16±8)	9 (16±8)	42 [#] (16±8)
Language						
<i>LEXIS</i>	77 [#] (79.3±0.5)	NA	79 (79.3±0.5)	78 (79.3±0.8)	79 (79.3±0.8)	63 [#] (79.3±0.5)
Verbal intelligence						
<i>EVIP</i>	120 (P90)	>128 (P97)	>128 (P97)	119 (P90)	>128 (P97)	87 (P19)

Table 2. Neuropsychological tests results in LIS patients

Note : performances 2.5 percent (P) or less below published normative control data; [#] 2 standard deviations below control means and significant difference at $p < .05$ using modified t-test for single-subject analysis. NA : not administered.

1.4.4. Discussion

Our comprehensive neuropsychological testing indicates the absence of extensive cognitive deficits in LIS patients following an acute brainstem lesion. Four LIS patients showed normal cognitive levels in all tested domains, whereas the others exhibited impairment on one or more tests. However, it is likely that a part of these patients' additional supra-tentorial brain damage may explain their observed cognitive deficits. Patients 4 and 8 were suffering from additional thalamic lesions, known to impair recognition memory (Edelstyn, Ellis, Jenkinson, & Sawyer, 2002; Kishiyama et al, 2005; Zoppelt, Koch, Schwarz, & Daum, 2003), short-term memory (Constantinidis & Procyk, 2004) and attention (Gitelman, 2003; Shipp, 2004). In patient 10, the dorsolateral prefrontal cortical lesion could account for the observed alteration in executive functioning (Goldstein, Obrzut, John, Ledakis, & Armstrong, 2004; Romine & Reynolds, 2004; Stuss et al, 2000) and short-term memory (Muller & Knight, 2006), whereas the temporal lesion might be related to the impaired language comprehension (Dronkers, Wilkins, Van Valin, Redfern, & Jaeger, 2004). Likewise, some deficits might be attributable to higher fatigability in LIS patients. Patients 4 and 5 produced errors in the LEXIS solely in the last part of the testing, which seemingly reflects exhaustion rather than a true language deficit. In the absence of difficulties on any other task, patient 5 should in our view not be considered as cognitively impaired. Finally, other patients' testing results appeared to reflect a subnormal weakness rather than a factual cognitive deficit. Although impairment in short-term memory was statistically significant in patients 6 and 7 (both showing no documented structural cortical brain lesion), it should be emphasized that their performance (digit span of 5 in both patients) was close to the inferior limit of the normal range (i.e., 5.4 for healthy controls). Similarly, the high percentage of errors made by patient 7 in the WCST was encountered only after the first change of category. In case of genuine perseverative errors (i.e., when the patient cannot inhibit the answer even if he knows this is wrong), patient 7 should have continued to persevere in the third category, which was not observed. On the contrary, the patient showed a 20% decrease of errors between the second and third category, indicating that he was able to detect categories changes and to maintain the chosen strategy. Hence, it is not likely this patient really presented major executive dysfunction. Finally, we argue that the performances of all these patients (patients 4, 5, 6 and 7) are maybe underestimated due to the cortico bulbar

involvement as the presence of uncontrolled motor activity can increase the difficulty to observe volitional and accurate responses.

To sum up, 5 out of 10 LIS survivors studied in the chronic phase (i.e., one year after acute brain injury) showed intact short- and long-term memory, attention, executive functioning, phonological and semantic processing and verbal intelligence. Among patients showing low performances in one or more tasks, 3 showed neuropsychological deficits most likely related to additional thalamic or cortical structural brain lesion (patients 4, 8 and 10). Two other patients with no associated supratentorial brain lesion showed a weakness (maybe due to pseudo bulbar palsy) for some cognitive tasks rather than genuine cognitive deficits (patients 6 and 7). Regarding the longitudinal data obtained in patient 1 (suffering from a pure brainstem lesion), attentional functioning normalized after 6 months, where only language related difficulties persisted. However, the language difficulties presented at this stage could also have been related to the fact that the battery had been presented in a single session. Indeed, for the first assessment, exceptionally divided in several sessions, a good performance had been observed. Therefore, we are inclined to consider that a full resumption of cognition was observed 6 and 16 months post-injury in patient 1.

We observed no significant deficits in LIS without additional supratentorial or mesencephalic lesions. Nevertheless, the ventral pontine lesions causing LIS could have an impact on both the cognitive functions tested and the patient's behavior during the testing. The frontal lobes receive an important afferent input from ascending modulation systems (e.g., mono-aminergic systems). These modulatory neurotransmitter systems are thought to influence cortical plasticity (Hummel & Cohen, 2005) subserving long-term memory (Parton, Coulthard, & Husain, 2005; Schott et al, 2006; Sterpenich et al, 2006), executive functioning (Cropley, Fujita, Innis, & Nathan, 2006; Kraus et al, 2005) and attention (Cropley et al, 2006; Nieoullon, 2002). In other part, motivation is considered an essential feature defining success rate (and inhibition of errors) in neuropsychological testing. The role of dopaminergic (and probably other ascending aminergic systems) on motivation is well known (Dreher, Kohn, & Berman, 2006). In LIS, the lesion usually is located below the mesencephalon and therefore should not have an influence on the ascending dopaminergic system. This may be a reason for the observed absence of cognitive dysfunction, except in patients with supratentorial (patient 10) or mesencephalic (patients 4 and 8) lesions.

Finally, we did not observe a clear relationship between patients' cognitive (dys)function and the presence of cerebellar lesions. Previous studies have also shown that patients with

lesioned cerebellum may show normal cognitive functioning (Piguet et al, 2006). It might be that the frontal cortex (which was intact in our patients showing cerebellar lesions) plays a compensatory role in the cognitive functions (e.g., working memory and executive functioning) previously associated with the cerebellum (Collette, Hogge, Salmon, & Van der Linden, 2006; Muller & Knight, 2006). Nevertheless, further investigation could be provided to assess more accurately the executive function (i.e., inhibition, planning, shifting, etc.) or the working memory (i.e., central executive) to confirm this result. In the other hand, the role of emotion in the patients' performances could be controlled as dysfunction following cerebellar lesion (particularly, when lesions encroach upon the vermis) is well-known (Schmahmann & Caplan, 2006).

The observation of intact intellectual abilities in LIS patients without additional supratentorial or mesencephalic lesions is in line with a prior case study (Cappa & Vignolo, 1982). Our results also corroborate two case reports (Allain, Joseph, Isambert, Le Gall, & Emile, 1998; Cappa, Pirovano, & Vignolo, 1985) having investigated short- and long-term memory, language and general intelligence in LIS. However, the latter responded to the test using a sophisticated, cognitively demanding computerized communication aid. It is therefore not surprising that these patients showed no cognitive impairment as they were already selected based on their ability to comply with the cognitive requirements of the implemented communication device. Finally, one study (New & Thomas, 2005) longitudinally assessed cognition 6, 12 and 24 months after a basilar thrombosis. Full recovery of performance was observed only after 1 year, but at this time the patient had regained motor and articulatory abilities and actually was no longer in a LIS state.

In conclusion, the presented neuropsychological testing was designed to be both of acceptable completeness and duration to be clinically pertinent and to be operational at the patient's bedside as early as possible after the acute phase of the LIS. Our results illustrate that the new testing battery adapted to eye-coded communication is feasible as early as 2 months after an acute brainstem lesion. However, in our experience, it is not recommendable to administer the complete battery within the first days or weeks after the injury since vigilance and global attention often remain fluctuating and easily exhausted at this stage. Future longitudinal investigations are required to identify the time when full cognitive capacity resumes in LIS survivors recovering from coma caused by a pure brainstem lesion.

The assessment of neuropsychological and cognitive functions is of primary importance for LIS patients whose quality of life is entirely dependent on their arduous communication with the environment. Indeed, it is crucial for LIS survivors to be able to emit their thoughts and feelings unambiguously (Laureys et al, 2005). Any cognitive deficit that alters the efficiency of the communication processes should be identified as soon as possible. Preserved cognition is also necessary for using the sophisticated patient-computer interfaces developed by experts in rehabilitation engineering and speech-language pathology (e.g. Quick Glance www.eyetechds.com or Eye gaze Communication System www.eyegaze.com/indexdis.htm) permitting LIS patients to communicate more expeditiously and to control their environment (e.g. operate a telephone or fax, or access the world wide web and use e-mail). Erroneous underestimation of cognitive function in LIS survivors may prevent access to such technology and significantly decrease their decision making capacities and quality of life. In this context, this neuropsychological battery could also be validated for other neurological motor diseases such as amyotrophic lateral sclerosis (ALS) where neuropsychological deficits are known (Strong et al, 1999). Indeed, in detecting as soon as possible true neuropsychological deficits in patients with motor disease, a tailored rehabilitation program can be provided in order to improve communication between patients and family or caregivers, thus permitting LIS patients to resume a role in society.

Chapitre 2

Études électrophysiologiques

2.1. Bispectral analysis of electroencephalogram signals during recovery from coma: preliminary findings

Caroline Schnakers^{1,2}, Steve Majerus², Steven Laureys¹

1 Centre de Recherches du Cyclotron, University of Liège, Belgium

2 Département de Sciences Cognitives, University of Liège, Belgium

Neuropsychological Rehabilitation, 15 (2005) 381-388

Abstract

The aim of this study was to investigate the accuracy of bispectral index (BIS), spectral edge frequency (SEF 95%), total power (TOTPOW) and frontal spontaneous electromyography (F-EMG) in monitoring consciousness in severely brain damaged patients.

In 29 patients a total of 106 sedation-free and good quality EEG epochs were correlated with the level of consciousness as assessed by means of the Glasgow Liège Scale (GLS) and the Wessex Head Injury Matrix (WHIM).

The strongest correlation with behavioural measures of consciousness was observed with BIS recordings. An empirically defined BIS cut-off value of 50 differentiated unconscious patients (coma or vegetative state) from conscious patients (minimally conscious state or emergence from minimally conscious state) with a sensitivity of 75% and specificity of 75%.

These preliminary findings are encouraging in the search for electrophysiological correlates of consciousness in severe acute brain damage.

2.1.1. Introduction

Although the bedside examination is the standard method of measuring neurological function, the electroencephalogram (EEG) is an objective tool that permits continuous and online monitoring of brain function. Traditional EEG measures have also shown their efficacy in predicting outcome after anoxic or traumatic brain damage (Zandbergen, de Haan, Stoutenbeek, Koelman, & Hijdra, 1998; Young, 2000; Brenner, 2005; Husain, 2006; Koenig, Kaplan, & Thakor, 2006). Because interpretation of the raw EEG signal requires considerable expertise and specialized training, simpler, more standardized measures of brain function are desired. The bispectral index (BIS) of the EEG is an empirical, statistically derived variable that provides information about the interaction of brain cortical and subcortical regions (Rampil, 1998). The BIS was designed as a measure of depth of anaesthesia and sedation. During the development of the monitor, the algorithm used to calculate the BIS was empirically derived and “normalized” on a scale of 0 to 100. A large number of EEG parameters were examined using statistical (discriminant) analysis to determine which of them provided useful information. Three main parameters were identified, and the BIS is calculated from the weighted sum of these 3 parameters:

BetaRatio (the ratio of the power in the high and low beta ranges; i.e., frequency analysis), SynchFastSlow (calculated from the ratio of the bicoherence in fast and slower frequencies; i.e., bispectral analysis) (Barnett, Johnson, Naitoh, Hicks, & Nute, 1971) and the BSR (burst suppression ratio - the proportion of each minute that the EEG is isoelectric; i.e., time domain analysis). Aside from amplifying, digitising and filtering the data, the main precursor step in calculation of the BIS is to apply a pattern recognition algorithm to determine the raw, time domain appearance of the EEG waveform. The weighting for the parameters are determined by this pattern recognition algorithm. In essence if the EEG has an activation appearance, the BIS is mostly determined by the BetaRatio. If the EEG shows signs of burst suppression, then the BIS is mostly determined by the BSR, whereas if the EEG looks compatible with that found during “surgical anaesthesia”, then the BIS is mostly determined by SynchFastSlow. The exact weightings used have been determined by correlating the EEG pattern with anaesthetists’ clinical impressions of anaesthetic depth. It is important to stress that the BIS has thus only been calibrated for normal, anaesthetised patients, and not for patients with injured brains.

Increasing depth of anaesthesia results in decreasing BIS score. Typically, BIS values range from 40 to 55 during general anaesthesia (for a recent review see Drummond, 2000). It has also been shown to be an index of the degree of sedation during induction and recovery from anaesthesia (Glass et al, 1997) and a measure of the depth of natural sleep (Nieuwenhuijs, Coleman, Douglas, Drummond, & Dahan, 2002; Sleigh, Andrzejowski, Steyn-Ross, & Steyn-Ross, 1999). Recently, attempts have been made to assess the usefulness of BIS monitoring in sedated (Gill et al, 2003) and unsedated (Gilbert, Wagner, Halukurike, Paz, & Garland, 2001) patients in the intensive care unit (ICU). The purpose of the present study is to test the utility of the BIS as an objective index of cerebral function in severely brain damaged patients recovering from coma. Thus, EEG parameters were measured in a population of unsedated ICU patients and correlated with behavioural measures of consciousness. Given the small number of observations, this paper should be viewed as a preliminary record of ongoing research.

2.1.2. Methods

This study was prospectively performed in 29 patients who were comatose on admission at our ICU unit. Only evaluations made when patients had not received sedation were included for analysis. Each data set comprised of an EEG measurement and clinical assessments of consciousness. Datasets were generated periodically, two times a week, in test patients during the time from admission at the ICU until hospital discharge. Patients were classified according to internationally established criteria as being in: 1) coma (Plum & Posner, 1983); 2) vegetative state (VS) (The Multi-Society Task Force on PVS, 1994); 3) minimally conscious state (MCS) or 4) exit from MCS (Giacino et al, 2002). The study was approved by the Ethics Committee of the Medical Faculty of our University and written informed consent was obtained by the patients' family.

a) Clinical measurements

In this study, we used the Glasgow Liège Scale (GLS) (Born et al, 1982) and the Wessex Head Injury Matrix (WHIM) (Shiel et al, 2000) as behavioral measurements of consciousness. The GLS combines the Glasgow Coma Scale (GCS) (Teasdale & Jennett, 1974) with a quantified analysis of five brain stem reflexes: fronto-orbicular, vertical oculo-cephalic, pupillary, horizontal oculo-cephalic and oculo-cardiac (Born et al, 1982). The GLS is calculated as the sum of eye opening, motor response, verbal response, and brainstem reflex subscores and is scored from 3 (worst) to 20 (best) (Laureys, Majerus, & Moonen, 2002). The WHIM score represents the rank order of the most advanced behavior observed and was designed for the assessment of patients in and emerging from coma and in the vegetative and minimally conscious states. It has been shown to be superior to the GCS and GLS scales for detecting subtle changes for patients emerging from vegetative state and for patients being in a minimally conscious state (Majerus & Van der Linden, 2000) and is scored from 1 (worst) to 62 (best) (Schnakers, Majerus, & Laureys, 2004).

b) EEG measurements

EEG pads were placed in a two-channel referential standard frontal montage after a skin preparation with isopropyl alcohol. Measurement electrodes were placed on the temple and on the center of the forehead. All leads were connected to a portable EEG monitor (A-2000, Aspect Medical Systems, Newton, USA). Data were sampled at 256 Hz, and high-frequency (70 Hz) and low-frequency (0.3 Hz) filters were used for EEG

measurements. The A-2000 monitor provides a continuous output of the raw EEG pattern and divides the raw EEG data, sampled at 256 Hz, into 2 sec epochs. At least 8 epochs of “clean” EEG data are required to calculate the BIS (the minimum “smoothing period” is 15 s.). Because sleep is associated with reduced BIS values (Nieuwenhuijs et al, 2002; Sleight et al, 1999), the EEG monitoring was designed to begin at least 5 minutes after stimulating activities (such as intense auditory and somatosensory stimulation) and lasted 10-45 minutes for each measurement. The following EEG parameters were collected via the RS232 port every 5 seconds and saved on a portable computer for subsequent offline analysis: BIS; spectral edge frequency (SEF; the frequency below which 95% of the total EEG power resides); total EEG power (TOTPOW); and frontal spontaneous electromyography (F-EMG; defined as the power in the frequency range 70-110 Hz, assuming that it is not contaminated by external electrical noise, the changes in the power in this waveband probably reflect changes in frontalis muscle activity). Data points were excluded from further analysis under the following circumstances: 1) the electrode impedances were >10.000 ohm; 2) the A-2000 EEG monitor software indicated that the data were contaminated by gross artefact, such as that caused by eye movement; 3) the F-EMG was ≥ 45 decibels (Db); 4) the signal quality index (SQI), quantified as the percentage of the prior 60 s of data that was usable for calculation of EEG spectral variables, was $\leq 80\%$.

c) Data analysis

All variables were expressed as mean \pm SD of the mean. The two behavioural measures were plotted against each of the EEG variables and the Pearson univariate correlation coefficient calculated. Results were considered significant at $p < 0.001$.

2.1.3. Results

The demographic characteristics of the 29 patients enrolled in this study are shown in table 1. A total of 193 datasets comprising EEG measurements and behavioural evaluations were collected; 38 were excluded because patients had received intravenous sedation within the prior 24 hrs; 49 were excluded because EEG data were of sub-optimal quality (see above). Hence, 106 datasets were used for further study.

No. of patients	29
Age (yrs)	61 ± 18
Gender (% female)	38
Non-traumatic aetiology (%)	76
Traumatic aetiology (%)	24
Died (%)	52
First evaluation after admission (days)	5 ± 3
Follow-up (days)	22 ± 16
Number of evaluations per patient	7 ± 4

Table 1. Patients' demographic data (mean ± standard deviation)

Note: non-traumatic cases included anoxic encephalopathy (n=9); cerebrovascular accidents (n=10); encephalitis (n=2) and metabolic encephalopathy (n=1).

Table 2 summarizes the obtained mean behavioural and EEG data. Correlation coefficients between behavioural and EEG assessments are shown in table 3. BIS most strongly correlated with both GLS and WHIM measurements (see Figure).

Clinical entity	NoE	GLS	WHIM	BIS	BIS within-patient variability	SEF	TOTPOW	F-EMG
Coma	11	8.6 ± 1.6	5.5 ± 2.3	44.4 ± 12.4	8.0 ± 4.6	6.7 ± 1.6	62.6 ± 4.6	37.2 ± 3.4
VS	32	11.0 ± 1.6	6.7 ± 1.9	63.0 ± 14.7	10.6 ± 4.3	10.0 ± 4.1	60.2 ± 5.0	41.6 ± 6.4
MCS	42	14.7 ± 2.3	23.3 ± 15.8	80.4 ± 14.7	9.0 ± 4.5	11.8 ± 5.3	62.3 ± 4.7	47.3 ± 5.1
Exit from MCS	21	19.2 ± 0.5	57.8 ± 4.0	88.7 ± 13.1	2.8 ± 3.8	25.6 ± 24	58.0 ± 3.4	52.7 ± 12.2

Table 2. EEG and behavioural measurements in the different clinical entities

Note: VS = vegetative state; MCS = minimally conscious state; NoE= number of evaluations; GLS = Glasgow Liège Scale; WHIM = Wessex Head Injury Matrix; BIS = bispectral index (arbitrary values); SEF = 95% spectral edge frequency (in decibels) ; TOTPOW = total EEG power; F-EMG = frontal spontaneous electromyography (power in the low EMG waveband; 70-110 Hz)

	BIS	SEF	TOTPOW	F-EMG
GLS score	0.60*	0.41 [§]	-0.13 [#]	0.49*
WHIM score	0.57*	0.44 [§]	-0.14 [#]	0.49*
WHIM number of behaviours	0.54*	0.49*	-0.17 [#]	0.54*

Table 3. Univariate correlation coefficients between behavioural and EEG measurements.

Note : * <0.001 ; [§] <0.05 ; [#]non-significant

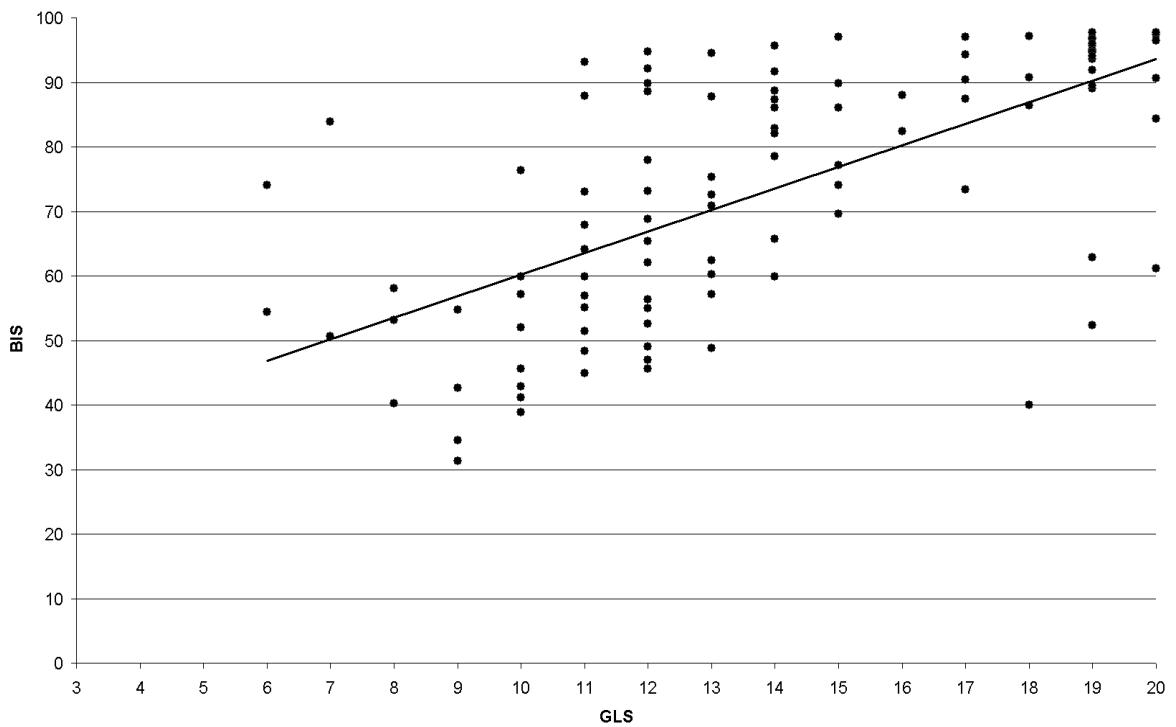


Figure. Scatter plot and linear regression between Glasgow Liège Scale (GLS) [scores from 3 (brain death) to 20 (best)] and bispectral EEG index (BIS) [scores from 0 (iso-electrical) to 100 ('fully conscious')] ($r=0.60$; $p<0.001$).

A post-hoc Receiver Operating Characteristic (ROC) analysis (Zweig & Campbell, 1993) showed that at a BIS cut-off value of 50 the sensitivity (i.e., the proportion of unconscious patients who have a BIS below cut-off) was 75% and the specificity (i.e., the proportion of conscious patients who have a BIS above cut-off) also was 75%.

2.1.4. Discussion

The major finding of this study is that BIS significantly correlates with the behavioural evaluation of consciousness as assessed by the GLS or WHIM in brain damaged patients. The easy accessibility of continuous EEG-BIS monitoring makes it a promising alternative to the interpretation of the raw EEG signal, which requires considerable expertise. The use of EEG parameters in general and of BIS in particular for evaluating levels of consciousness has been a subject of intense investigation in recent years. In several studies, BIS has been shown to significantly correlate with the level of consciousness in anaesthetized patients (for review see Glass et al, 1997). However, many exceptions exist as ketamine and nitrous oxide do not seem to show these correlations with EEG parameters. In a study that examined the relationship between BIS and consciousness in patients receiving propofol, midazolam, or isoflurane anaesthesia, 50% of patients lost consciousness at a BIS of 65 and 95% were unconscious at a BIS of 50 (Glass et al, 1997). When we empirically defined a mean BIS value >50 during the evaluation period as a marker of consciousness, a clinically acceptable sensitivity and specificity of 75% was achieved in the present data sample (i.e., differentiation between *unconscious* comatose or vegetative patients and *conscious* MCS or “exit from MCS” patients).

Our findings highlight the EEG similarities (i.e., gross cortical desynchronisation) of unconscious states such as general anaesthesia, normal deep sleep (stage 3 and 4) and coma or vegetative state. Our data suggest that the BIS is, to a certain degree, a non-specific measure of consciousness, independent of how the loss of consciousness is caused (i.e., respectively pharmacologically, physiologically or pathologically). We observed a progressive increase in BIS values (and to a lesser degree of SEF and EMG values) when brain damaged patients go from coma to VS to MCS and finally exit MCS. Although these preliminary findings suggest that BIS is useful to discriminate these different clinical entities encountered at the ICU, the spread of values measured in each clinical entity clearly confirms the importance of expert clinical behavioural evaluation and precludes the use of BIS as an independent infallible “consciousness-meter”.

In conclusion, EEG-BIS monitoring obtained from frontal leads seems a useful reflection of consciousness in unsedated severely brain-damaged patients and thus may have a role in the objective monitoring of such patients in the acute and subacute setting. Further research is warranted to better understand the not infrequent false positives and false negative findings and to evaluate whether BIS or related EEG measures (e.g., quantification of

complexity or approximate entropy) contain independent prognostic information for comatose and vegetative patients.

2.2. The use of bispectral index in coma, vegetative state, and related disorders

C. Schnakers ¹, D. Ledoux ², S. Majerus ³, P. Damas ², F. Damas ⁴, B. Lambermont ², M. Lamy ⁵, M. Boly ^{1,6}, A. Vanhaudenhuyse ¹, G. Moonen ⁶ and S. Laureys ^{1,6}

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

² Department of Intensive Care, Centre Hospitalier Universitaire Sart Tilman, Liège, Belgium

³ Department of Cognitive Sciences, University of Liège, Belgium

⁴ Department of Intensive Care, Centre Hospitalier Régional de la Citadelle, Liège, Belgium

⁵ Department of Anesthesiology, Centre Hospitalier Universitaire Sart Tilman, Liège, Belgium

⁶ Department of Neurology, Centre Hospitalier Universitaire Sart Tilman, Liège, Belgium

Brain injury submitted

Abstract

This study investigates the utility of the bispectral index (BIS) to distinguish levels of consciousness in brain damaged patients (coma, vegetative state [VS], minimally conscious state [MCS], and exit from MCS [EMCS]) as compared to other electroencephalographic (EEG) parameters and assesses its predictive value.

Unsedated patients were followed until death or transferal. Behavioral and automated electrophysiological assessments were carried out two times a week. EEG recordings were categorized according to level of consciousness (coma, VS, MCS and EMCS). Outcome was assessed at one year post-insult using the Glasgow Outcome Scale (GOS).

We collected 156 EEG epochs obtained in 43 brain damaged patients and included in our analyses. BIS showed a higher correlation with behavioral scales as compared to other EEG parameters such as spectral edge frequency, total power and frontal electromyography. BIS values differentiated VS from MCS while other parameters did not. However, we did not find a correlation between the first BIS recording and the GOS score. Even if we found no prognostic value, BIS seems useful as compared to other EEG parameters as it permits to differentiate levels of consciousness and, particularly, VS from MCS.

2.2.1. Introduction

The bedside evaluation of signs of consciousness in severely brain damaged patients remains challenging. We here study the potential usefulness of EEG bispectral index monitoring in disentangling disorders of consciousness (i.e., coma, vegetative state [VS], minimally conscious state [MCS] and exit from MCS [EMCS]). As opposed to coma, patients in a VS open their eyes, indicating restoration of sleep-wake cycles, and recover other autonomous functions such as spontaneous breathing. As in coma, VS patients fail to show any voluntary motor activity (The Multi-Society Task Force on PVS, 1994). Patients in a MCS show limited but reproducible signs of voluntary movements such as orientated responses to noxious stimulation, visual fixation or pursuit, response to verbal command or context specific emotional behavior (Giacino et al, 2002). In contrast to VS, recent functional neuroimaging evidence shows that MCS patients consciously perceive external stimuli (Laureys, Owen, & Schiff, 2004). Emergence from MCS is defined by the return of functional communication or object use (Giacino et al, 2002). The

distinction between conscious and unconscious states is based on bedside behavioral examination. Numerous standardized behavioral scales have been developed to detect signs of consciousness (Majerus, Gill-Thwaites, Andrews, & Laureys, 2005). The Glasgow Coma Scale (GCS) (Teasdale & Jennett, 1974) is generally used in intensive care units for monitoring comatose patients. The GCS is not sensitive for detecting subtle signs of consciousness (Majerus & Van der Linden, 2000). The Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R) (Giacino, Kalmar, & Whyte, 2004) is a recently validated scale permitting to reliably disentangle VS from MCS (Schnakers et al, 2006). Tracheotomy and artificial ventilation, severe motor disability, fluctuations in level of arousal and reduced attentional capacities make the use of behavioral scales for identifying voluntary movements and verbal or non-verbal communication often very difficult. The high percentage of misdiagnoses reported in several studies (about 30% of VS actually are conscious or minimally conscious) (Andrews, Murphy, Munday, & Littlewood, 1996; Childs & Mercer, 1996; Schnakers et al, 2006) may have major consequences on patient management and therapeutic decisions (Andrews, 1997).

In this respect, electrophysiological measures present an advantage, given that they permit objective, continuous and online monitoring of brain function without requiring any behavioral response by the patient. Traditional electroencephalographic (EEG) measures have shown their efficacy in predicting outcome after anoxic or traumatic brain damage (Zandbergen, de Haan, Stoutenbeek, Koelman, & Hijdra, 1998; Young, 2000; Brenner, 2005; Husain, 2006; Koenig, Kaplan, & Thakor, 2006). However, disentangling the altered states of consciousness solely based on EEG recording is currently not possible, and analysis requires considerable expertise and time. The EEG bispectral index (BIS) (Johansen & Sebel, 2000) could be an interesting alternative for use in the acute and chronic setting. The BIS is a statistically and automatically derived variable from the EEG, originally designed and validated as a measure of depth of anesthesia and sedation. The BIS is normalized on a scale of 0 (isoelectric signal) to 100 (fully aroused). Typically, values range from 40 to 55 during general anesthesia (Rampil, 1998). The set of algorithms used to calculate the BIS is empirically derived from three main EEG parameters: 1) the ratio of the power in the beta ranges provided by frequency analysis), 2) the ratio of the bicoherence in fast and slower frequencies provided by bispectral analysis (Barnett, Johnson, Naitoh, Hicks, & Nute, 1971) and 3) the burst suppression ratio—the proportion of each minute that the EEG is isoelectric provided by time domain analysis.

Recently, attempts have been made to assess the usefulness of BIS monitoring (Deogaonkar et al, 2004; Gilbert, Wagner, Halukurike, Paz, & Garland, 2001; Gill, Green, & Krauss, 2003) in sedated and unsedated brain injured patients. However, these studies did not directly investigate the ability of the BIS to determine the level of consciousness. The aim of the present study was 1) to investigate the capacity of the BIS to disentangle different altered states of consciousness (with a special focus on the differentiation between VS and MCS) as compared to other EEG parameters and 2) to assess its predictive value at one year.

2.2.2. Methods

Severely brain damaged adult patients were assessed by an experienced neuropsychologist (CS) by means of GCS and CRS-R assessments and EEG-BIS measurements. Patients were followed two times a week until death or hospital discharge. All etiology was included in this study. Patients were free of neuromuscular function blockers. Recordings started 24 hours after the sedation was stopped. At each session, patients were classified according to internationally established behavioral criteria as being in coma (Plum & Posner, 1983), VS (The Multi-Society Task Force on PVS, 1994), MCS or exit from MCS (EMCS) (Giacino et al, 2002). Outcome was assessed at one year post-insult using the Glasgow Outcome Scale (GOS) (Jennett & Bond, 1975). The study was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medicine of the University of Liege and written informed consent was obtained by the patients' legal surrogates.

a) EEG measurements

After skin preparation, EEG-BIS pads were placed in a standard montage on the temple and on the center of the forehead and connected to the A-2000 BIS monitor (Aspect Medical Systems, Newton, USA). Data were band-pass filtered with cut-off frequencies of < 0.3 Hz and > 70 Hz. Given that drowsiness is associated with reduced BIS values (Sleigh, Andrzejowski, Steyn-Ross, & Steyn-Ross, 1999), recording began 5 minutes after intense auditory and noxious stimulation (as employed in the GCS) (Teasdale & Jennett, 1974) and lasted 20 minutes for each measurement. The following EEG parameters were automatically derived by the A-2000 BIS monitor (Aspect Medical Systems, Newton, USA) and collected on a portable computer for subsequent offline analysis: BIS; spectral edge frequency (SEF95; the frequency below which 95% of the total EEG power resides);

total EEG power (TOTPOW; the sum of the different frequency ranges obtained during the EEG recording); frontal spontaneous electromyography (F-EMG; the percentage of changes in frontal muscle activity). Data were excluded if (1) electrode impedances were >7.5 kOhm; (2) contaminated by gross artifact, such as that caused by eye movements; (3) contaminated by major EMG activity (i.e., F-EMG \geq 45 Db); (4) signal quality index was < 80% (SQI; quantified as the percentage of the prior 60 s of data usable for calculation of EEG spectral variables).

b) Clinical measurements

In parallel to EEG measurements, we performed behavioral measurements of consciousness using the GCS (Teasdale & Jennett, 1974) and the CRS-R (Giacino et al, 2004). We here employed our French adaptation (Schnakers, Majerus, & Laureys, 2004) of the CRS-R. Whereas the GCS is useful for monitoring comatose patients, the CRS-R had been specifically developed to differentiate VS from MCS but also to determine the exit from MCS. It consists of 23 hierarchically arranged items that comprise six subscales addressing arousal, auditory, visual, motor, oromotor/verbal and communication functions. The lowest item on each subscale represents reflexive activity while the highest item represents cognitively-mediated behaviors.

c) Statistical analysis

We assessed EEG parameters (BIS, SEF95, TOTPOW, F-EMG) according to consciousness status (coma, VS, MCS, EMCS) using an ANOVA for repeated measures with a mixed model approach. We also assessed correlation between the behavioral scores (GCS and CRS-R) and the EEG variables (BIS, SEF95, TOTPOW, F-EMG). Since these variables were repeated measures, we performed the analysis by using the method described by Hamlett et al (Hamlett, Ryan, & Wolfinger, 2004). This method employs the mixed model approach of SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) to estimate the correlation between variables. Finally, initial BIS recordings were correlated with GOS scores by means of Spearman rank correlation. *P* values lower than 0.05 were considered statistically significant.

2.2.3. Results

Forty three patients (mean age of 58 ± 19) were enrolled in this study. The etiology was traumatic in 16 patients; non-traumatic cases included postanoxic-ischemic encephalopathy (n=10), ischemic or hemorrhagic stroke (n=8), aneurismal subarachnoid hemorrhage (n=2), metabolic encephalopathies (n=2), status epilepticus (n=2), encephalitis (n=3). Among all these patients, twenty three died. Patients were followed from one to 11 weeks (i.e., 6 ± 5 evaluations per patient) and assessments were carried out 9 ± 10 days after onset. A total of 274 observations comprising EEG measurements and behavioral evaluations were made in 43 patients. Our statistical analysis was however restricted to the first 6 consecutive weeks post-insult in order to limit variability in the total observation periods. Additionally, 38 recordings were excluded because patients had received sedation within the prior 24 hrs and 44 were excluded because EEG data were of sub-optimal quality (SQI < 80%). Hence, 156 observations were used for further analysis. Table 1 summarizes behavioral and EEG measures in the four groups (i.e., coma, VS, MCS, EMCS). The correlation analysis showed that the BIS parameter had the highest correlation with both behavioral scales (see Table 2).

Clinical entity	Number of evaluations	GCS	CRS-R	BIS	SEF95	TOTPOW	F-EMG
COMA	22	4±1	2±1	54±23	10±6	60±5	39±7
VS	32	6±1	6±2	63±15	10±4	60±5	42±6
MCS	81	10±2	12±4	80±16	13±6	60±4	45±6
EMCS	21	14±1	21±2	90±11	21±17	48±3	50±10

Table 1. EEG and behavioral measurements in the different clinical entities (mean ± standard deviation).

Note : VS = vegetative state; MCS = minimally conscious state; EMCS= exit from MCS; GCS = Glasgow Coma Scale; CRS-R = Coma Recovery Scale-Revised; BIS = bispectral index (arbitrary values); SEF95 = 95% spectral edge frequency (in decibels) ; TOTPOW = total EEG power; F-EMG = frontal spontaneous electromyography (power in the low EMG waveband; 70-110 Hz).

	BIS	SEF95	TOTPOW	F-EMG
GCS score	0.60	0.41	-0.05	0.49
CRS-R score	0.57	0.45	-0.12	0.46

Table 2. Correlation coefficients between behavioral and EEG measurements.

The mixed model ANOVA revealed significant differences for BIS ($F = 15.9$; $p < 0.001$), SEF95 ($F = 6.6$; $p < 0.001$) and F-EMG ($F = 9$; $p < 0.001$) across the different level of consciousness state (Coma, VS, MCS and EMCS). Post-hoc analysis revealed that the BIS differentiates VS from MCS groups ($t = 3.6$; $p < 0.001$) (see Figure) whereas SEF95 and F-EMG failed to do so. Finally, we found no significant correlation between the first BIS recording and the GOS score at one year.

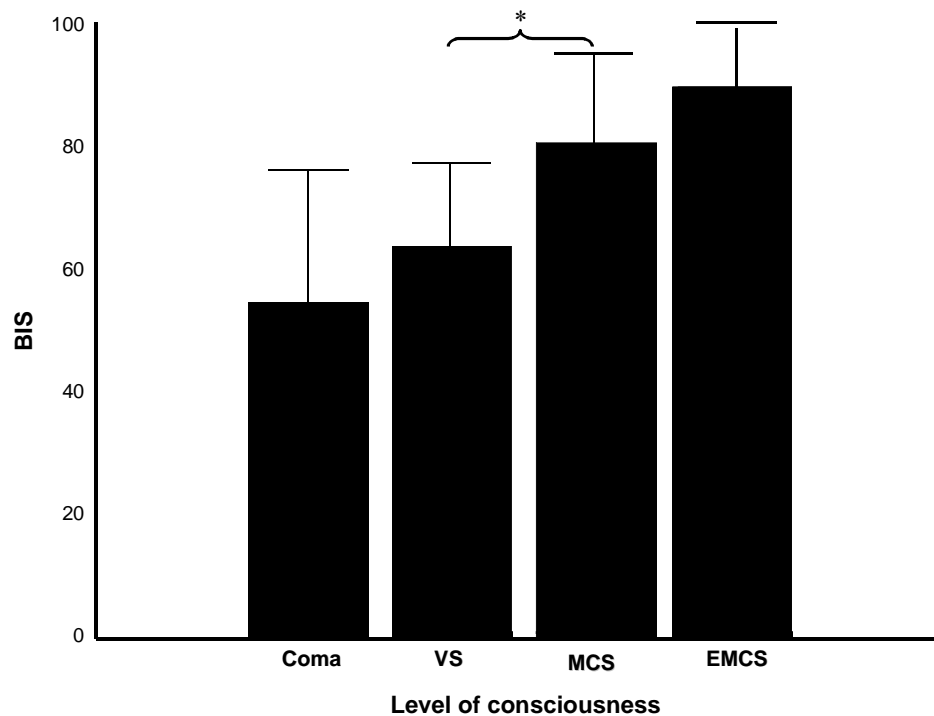


Figure. Mean (and standard deviation) of BIS values in comatose, vegetative (VS), minimally conscious (MCS) and exit from MCS (EMCS) patients. Asterisk marks significant difference between groups ($p < 0.05$).

2.2.4. Discussion

The use of automated EEG analysis such as the bispectral index for monitoring impaired consciousness has been a subject of investigation in recent years (Deogaonkar et al, 2004). Recently, our preliminary data showed that a BIS value of 50 could globally differentiate conscious (MCS and EMCS) from unconscious patients (coma and VS) (Schnakers, Majerus, & Laureys, 2005). To the best of our knowledge, the present study is the first to show the interest of EEG-BIS measurements in disentangling the different level of consciousness, particularly, to demonstrate its capacity to disentangle VS from MCS. Moreover, other parameters such as variables provided by frequency analyses (i.e., SEF95,

TOTPOW) or frontal muscle activity (i.e., F-EMG) were not found to be helpful in this distinction.

Indeed, on the contrary to these parameters, vegetative patients showed significant lower BIS values than MCS patients. This finding is consistent with previous studies in sleep (Nieuwenhuijs, Coleman, Douglas, Drummond, & Dahan, 2002; Sleight et al, 1999) and case reports showing a decrease of BIS values in transitory cerebral ischemia (Myles & Cairo, 2004), hypoglycemic coma (Vivien, Langeron, & Riou, 2002; Wu, Lin, & Mok, 2002) and epileptic loss of consciousness (Chinzei et al, 2004; Tallach, Ball, & Jefferson, 2004).

In another part, we here also demonstrate a stronger correlation between the BIS and the behavioral scales as compared to other EEG parameters. More particularly, the EEG-BIS values were stronger correlated with the CRS-R total scores as compared to other parameters. The CRS-R (Giacino et al, 2004) is a sensitive behavioral scale which was recently showed to better differentiate VS from MCS as opposed to the GCS (Schnakers et al, 2006). Previous studies having mainly showed a correlation with the GCS (Gilbert et al, 2001; Gill et al, 2003), this study is therefore the first to show a correlation between the BIS and a diagnosis sensitive scale such as the CRS-R.

However, our data did not show that EEG-BIS reliably predict outcome measured at one year post-insult. A previous study by Shibata reported 10 post-anoxic comatose patients showing a relation between BIS values on admission below 80 and vegetative outcome at 3 months (Shibata, Imota, Shigeomi, Sato, & Enzan, 2005). Fabregas et al found a positive correlation between BIS values of 25 brain-injured patients on admission and outcome after 6 months (Fabregas et al, 2004). This study shows, in 43 patients, that there is no predictive value for a more long term functional outcome.

In conclusion, even if this technique does not seem to have prognostic value, EEG bispectral index measurements seem to be the most useful EEG parameter for assessing levels of consciousness and disentangling vegetative from the minimally conscious patients as compared to EEG parameters derived from frequency analysis (such as total power or spectral edge frequency) or frontal muscle activity. Therefore, in our view, EEG-BIS recording is an interesting additional method to help in the diagnosis of severely brain injured patients recovering from coma.

2.3. Brain response to one's own name in vegetative state, minimally conscious state and locked-in syndrome

F.Perrin^{1,2}, C.Schnakers¹, M.Schabus^{1,3}, C.Degueldre¹, S.Goldman⁴, S.Brédart⁵, M-E Faymonville⁶, M.Lamy⁶, G.Moonen⁷, A.Luxen¹, P.Maquet¹, S.Laureys^{1,7}

¹ Centre de Recherches du Cyclotron, Université de Liège (Belgique)

² UMR 5020, Université Claude Bernard Lyon 1 – CNRS, Lyon (France)

³ Department of Physiological Psychology, University of Salzburg (Austria)

⁴ Unité TEP/Cyclotron Biomédical, CUB-Hôpital Erasme, Université Libre de Bruxelles (Belgique)

⁵ Département des Sciences Cognitives, Université de Liège (Belgique)

⁶ Département d'Anesthésiologie et des Soins Intensifs, CHU de Liège (Belgique)

⁷ Département de Neurologie, CHU de Liège (Belgique)

Archives of Neurology 2006 63: 1-8

Abstract

A major challenge in the management of severely brain injured patients with altered states of consciousness is to estimate their residual perception of the environment. To investigate the integrity of detection of one's own name in behaviorally well-documented vegetative state (VS), minimally conscious state (MCS) and locked-in syndrome (LIS).

We recorded the auditory evoked potentials to the patient's own name and to seven other equiprobable first names, in 15 brain damaged patients.

A P3 component was observed in response to the patient's name in all LIS patients, in all MCS patients and in 3 out of 5 patients in a VS. P3 latency was significantly delayed for MCS and VS patients as compared to healthy volunteers.

These results suggest that partially preserved semantic processing could be observed in non-communicative brain damaged patients, notably for the detection of very salient stimuli, such as the subject's own name. This function appears delayed in MCS and (if present) in VS patients. Importantly, a P3 response does not necessarily reflect conscious perception and cannot be used to differentiate VS from MCS patients.

2.3.1. Introduction

One of the most important clinical challenges in patients with severe brain damage is to estimate different aspects of their actual state of consciousness and, in particular, their residual conscious perception of the environment. Different methodologies have been developed to quantify the preservation of responses in the ascending sensory systems (especially the auditory and the somesthetic ways) and in the projection areas. Some of them appeared to be valuable clinical tools for prognostic evaluation. For example, analyses of short-latency event-related potentials (ERPs) revealed that somatosensory evoked potentials have a better sensitivity than the brainstem auditory evoked potentials for the detection of brain dysfunction, shortly after severe head trauma (Cant et al, 1986). Also, N1 and mismatch-negativity (MMN) of the long-latency auditory evoked components, which particularly explore the response of the primary auditory cortex, have appeared useful aids in coma assessment and recovery prediction (Fischer et al, 1999). The preservation of the primary auditory processing by cortical structures has been also observed by a functional neuroimaging study of patients in a vegetative state (VS) (Laureys et al, 2000). This study showed that while the resting metabolism of these

patients was decreased, the auditory primary cortices (BA 41 and BA 42) were still responding to the presentation of tones.

While previous studies suggest a relative preservation of the primary sensory processing, very few have investigated the integrity of language comprehension in patients with severe brain damage. Long-latency ERPs to words offer the opportunity to explore semantic processing, at the patients' bedside. First, N400 potential is evoked in response to words that are semantically anomalous relative to a given context (Kutas & Hillyard, 1980). However, this waveform is known to be of low amplitude and hence is not as easily identified in the electroencephalogram of severely brain-damaged patients usually characterized by high-amplitude slow-frequency oscillations (in contrast to N400 ERP studies in conscious brain-damaged patients with, for example, aphasia post-TBI (Connolly et al, 1999) or stroke (D'Arcy et al, 2003)) Second, P3 (or P300) potential can be evoked in response to unexpected target words (presented in a sequence of multiple occurrences of a single word), notably when they are very pertinent such as for the subject's own first name (Berlad & Pratt, 1995). However, the presence of a P3 wave in such paradigms could either reflect the recognition of the target' intrinsic meaning or the detection of its acoustic salience (i.e., the fact of being rare relative to a monotonous series) since the P3 amplitude is sensitive to both task relevance and stimulus probability (for a review see Polich & Kok, 1995). To avoid this ambiguity, it has been proposed (Perrin et al, 1999) to remove the physical rarity of the target stimuli by using as sensory input a series of equiprobable first names among which is included the subject's own name (SON). In these conditions, P3 presence becomes a valid neurophysiologic correlate of word semantic categorization.

The purpose of this study was to explore the integrity of SON discrimination (independently of target occurrence probability) in severely brain damaged coma survivors (vegetative, minimally conscious and locked-in patients). Furthermore, we aimed to objectively assess, individually and at the bedside, the possible preservation of residual linguistic processing differentiating unconscious VS from minimally conscious or locked-in patients by means of an objective electrophysiological measurement.

2.3.2. Methods

a) Subjects

This study was prospectively performed in eighteen right-handed severely brain-damaged patients classified according to internationally established criteria as being: 1) in a VS (The Multi-Society Task Force on PVS, 1994), 2) in minimally conscious state (MCS) (Giacino et al, 2002), or 3) in a locked-in syndrome (LIS) (Ethics and Humanities Subcommittee of the AAN, 1993). Only patients studied during awake periods, free of centrally acting drugs and without diagnostic ambiguity were included for further analysis. Each data set comprised cognitive ERP measurements and standardized clinical assessments of consciousness.

Fifteen patients (54.9 ± 17.2 years) were included for further analysis (three patients were excluded because of technical problems): five were in VS (aged 51.8 ± 13 years; 4 non-traumatic, 1 traumatic), six in MCS (58.5 ± 19.5 years; 4 non-traumatic, 2 traumatic) and four were in LIS (53.3 ± 21.9 years; all non traumatic) (see Table 1). All patients were right-handed, as evaluated by hetero-anamnesis. None had a history of impaired auditory acuity. All patients were right-handed, based on hetero-anamnesis. Somatosensory evoked potentials obtained by stimulation of the median nerve (SEPs) showed the presence of primary somatosensory cortex potentials (N20) in all patients. Five age-matched right-handed (Edinburgh Inventory)¹³ healthy volunteers (2 females, 3 males, aged 54.6 ± 11.3 years) participated to the experiment. None of them had a history of audiological nor neurological disease. The experiment was conducted in agreement with the guidelines of the “Declaration of Helsinki” and was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medicine of the University of Liège. Written/eye-coded informed consent was obtained from all subjects or LIS patients or from a member of the patient’s family.

patient	sex	age (years)	clinical diagnosis	etiology	GCS on admission (/15)	MRI	EEG (background activity)	Time spent before evaluation	CRS-R (/23)	GLS (/20)	GOS (1 year post- ERP) (/5)	presence P300
XM	M	29	VS	trauma	3	mesencephalic lesion, right frontal and left cerebellar hemorrhages,	disorganized theta	14 days	3	11	2	yes
AM	M	55	VS	cardio-respiratory arrest	5	periventricular white matter lesions	diffuse delta	3 months	6	12	1	yes
MD	M	57	VS	viral encephalitis	6	normal	diffuse theta and delta	19 days	5	12	2	no
RL	M	62	VS	cardio-respiratory arrest	6	bilateral periventricular lesions, hydrocephalus, diffuse cortical atrophy	diffuse delta	8.5 months	6	11	2	no
AP	F	56	VS	intracerebral hemorrhage	5	left frontal and intraventricular hemorrhage	disorganized theta, left predominant delta	1.5 months	7	13	1	yes
AD	F	83	MCS	intracerebral hemorrhage	9	Bilateral frontal hemorrhages, perilesional edema	theta, right predominant delta	18 days	12	14	1	yes
HM	M	72	MCS	respiratory insufficiency	9	diffuse periventricular and right caudate lesions	low voltage delta	2 months	10	15	1	yes

PD	M	34	MCS	trauma	4	bifrontal contusion, pontine lesion, normotensive hydrocephalus	disorganized theta	10 months	11	16	3	yes
RT	M	49	MCS	trauma	5	left temporo-parietal extradural hematoma, right temporal and frontal contusions	theta, left predominant delta	20 days	15	15	5	yes
PE	M	71	MCS	trauma	7	right temporo-parietal hematoma, periventricular edema	theta, right frontal delta	13 days	12	15	1	yes
JH	M	42	MCS	intracerebral hemorrhage	3	left frontal hemorrhage (drained) multifocal bifrontal lesions	disorganized theta, diffuse delta.	2.5 months	16	17	1	yes
GD	M	77	LIS	basilar artery thrombosis	3	pontomesencephalic lesion	disorganized theta	1 month	16	11	3	yes
CJ	F	24	LIS	basilar artery thrombosis	6	ventral pontine lesion	alpha	5 years	16	12	3	yes
DT	M	57	LIS	basilar artery thrombosis	6	pontomesencephalic lesion	alpha	7 years	16	12	3	yes
JB	M	55	LIS	traumatic basilar artery dissection	4	pontomesencephalic lesion	alpha, moderate diffuse theta	3 years	16	12	3	yes

Table 1. Demographic, clinical and ERP data.

Note : M, male; F, female; VS, vegetative state; MCS, minimally conscious state; LIS, locked-in syndrome; GCS, Glasgow Coma Scale; CRS-R, Coma Recovery Scale-Revised; GLS, Glasgow-Liège Score; GOS, Glasgow outcome scale (1 = dead, 2 = VS, 3 = severely disabled, 4 = moderately disabled, 5 = good recovery)

b) Standardized behavioral evaluation

Prior to ERP measurements, an experienced neuropsychologist performed behavioral testing by means of the Glasgow-Liège Scale (GLS) (Born et al, 1982) and Revised Coma Recovery Scale (CRS-R) (Giacino et al, 2004). The GLS combines the Glasgow Coma Scale (GCS) (Teasdale & Jennett, 1974) with a quantified analysis of brain stem reflexes: fronto-orbicular, vertical oculo-cephalic, pupillary, horizontal oculo-cephalic and oculo-cardiac. The GLS is calculated as the sum of eye opening, motor response, verbal response, and brainstem reflex subscores and is scored from 3 (worst) to 20 (best). The CRS-R is a recently validated behavioral scale which explicitly incorporates the current diagnostic criteria for VS and MCS into its administration and scoring scheme, and is unique in allowing to derive a diagnosis directly from the examination findings (Giacino et al, 2004). It includes auditory, visual, motor, oromotor/verbal, communication, and arousal subscales and ranges from 0 (worst) to 23 (best). Following ERP recordings, VS and MCS patients continued to be neurobehaviorally evaluated twice a month in order to increase diagnostic certainty.

c) Stimulations

We elaborated 6 sequences of 80 stimulations containing 8 first names, one of them being always the own name of the subject recorded (SON). Only this name changed for every subject, the 7 other first names (OFN) being the same for all participants. OFN have been selected from a previous study as a series of first names of similar high frequency of use in French language (Perrin et al, 2005). For each sequence, each name was presented 10 times in random order, thus making a complete series of 80 equiprobable first-names (probability: 12.5 % for each name), with an interstimulus interval varying between 1,300 and 1,400 ms. After each recording session, the subject or the subject's family was asked whether one of the other names had no particular emotional importance (i.e., they did not correspond to names of close relatives). If it was the case, the name was excluded from the ERP analysis. All first names were disyllabic, were recorded by the same neutral male voice and were digitized and replayed binaurally at 90 dB SPL maximal intensity.

d) ERPs acquisition

For patients, data were acquired at their bedside. Preceding each electroencephalographic (EEG) recording, the behavioral status was evaluated by means of the CRS-R (Giacino et al, 2004) and of the GLS (Born et al, 1982). Controls subjects were

studied while laying in bed with minimal ambient noise. Electrodes and mini-earphones were put in place. EEG signals from 3 electrodes, Fz, Cz and Pz (placed according to the International 10-20 system) (Klem et al, 1999) referenced to the nose, electro-oculogram from 2 electrodes diagonally above and below the right eye, and electromyogram (EMG) from two electrodes on the chin, were amplified (x 150,000) and sampled at 500 Hz by a NuAmps acquisition system (NeuroSoft, Sterling, VA, USA), with an analog bandpass of 0.1-70 Hz (except EMG: 10-100 Hz). A ground electrode was placed near Fz and impedances were kept below 5 k Ω . The subjects heard, eyes closed, 6 series of 80 equiprobable first-names, without any specific task (i.e., passive condition).

e) ERPs analysis

Event-related potentials (ERPs) were averaged according to the type of first name (SON vs. OFN) and the electrode position (Fz vs. Cz vs. Pz). Prior to averaging, single epochs with amplitude ≥ 50 μ V, or containing eye movements or EMG artifacts were excluded from averaging. Different number of trials between SON and OFN may bias our obtained results due to S/N ratio differences. To address this concern, separate OFN averages were constituted, each containing a similar number of trials than the SON average. Comparisons between separate OFN and SON averages confirmed results obtained with grand averages of OFN data, validating our reported results. For illustrative purposes, grand-averaged ERPs were constructed for all control subjects and for each clinical entity (VS, MCS and LIS).

Statistical calculations were performed on averaged traces from each individual: amplitudes (from baseline) and latencies of the 4 predominant components, labeled N1, P2, N2 and P3, were calculated for each individual average. If the P3 component was not well-defined (this being the case after OFN or after SON for certain patients), we choose the maximum amplitude (and its associated latency) in a temporal window predefined on grand-averaged ERPs. Amplitude values were tested with a MANOVA with repeated measures on *component* (N1 vs. P2 vs. N2 vs. P3), *name* (SON vs. OFN), and *electrode position* (Fz vs. Cz vs. Pz). Latency values were tested with a MANOVA with repeated measures on *component* (N1 vs. P2 vs. N2 vs. P3) and *name* (SON vs. OFN). The independent variable was the *group* (controls, MCS, VS and LIS). MANOVA were subjected to a Greenhouse-Geisser conservative degrees of freedom correction. Tukey Honestly Significant Difference post-hoc comparisons thresholded at $P < 0.05$ and corrected

for multiple comparisons were performed when significant interactions emerged on MANOVA.

In addition to the visual inspection and interpretation of the data, a statistical analysis tested in each individual subject the significance of the P300 to the SON as compared to the OFN. Adopting a similar approach as Marchand et al (2002), individual waveforms were analyzed on a point-by-point basis using serial t-scores which take into account the variance of the individual EEG trials comprising the grand-average ERP. T-scores were computed for all subjects in a temporal window of 50 ms around the peak latency of the P300. Results were considered significant at $p < 0.05$.

2.3.3. Results

In healthy controls, the SON evoked the classical N1, P2, N2 and P3 components, respectively at about 150, 230, 305 and 460 ms (see Table 2 and Figure 1). ERPs latencies were delayed as compared to those reported in the literature (see, for example, Perrin et al, 2005) because the population of our study was older, this effect being previously well-documented (Goodin et al, 1978).

In patients, in all but two cases (patients MD and RL, both in a VS), well-defined ERP components were obtained in individual averages (see Figure 2). Notably, a P3 component was clearly observed after the SON in all patients in LIS and MCS, and in 3 out of 5 patients in a VS (see Figures 1 and 2). The individual statistical P300 analysis (Marchand et al, 2002) showed significant t-scores ($P < 0.05$) for all subjects, except for VS patients MD, and RL and for LIS patient CJ. CJ failed to show a significant P300 ($P = 0.06$) probably due to the highly artifacted recording and ensuing insufficient statistical power (due to uncontrollable cervico-facial muscle contractures only 13 valid trials could be obtained for the SON in this case).

MANOVA did not show any significant group effect on ERP amplitudes. In contrast, the analysis demonstrated that the interaction between component and name had a significant effect on ERP amplitudes ($F = 26.53$, $P = 0.0000$). Post-hoc analyses revealed, as expected, that P3 amplitude was significantly higher in response to SON than to other first names for all groups ($P < 0.05$, see Table 3). No significant differences were observed for the other components.

With regard to latencies, MANOVA showed a significant group by component interaction ($F = 3.5$, $P = 0.01$). Post-hoc analyses revealed that P3 latency was significantly delayed for the VS group as compared to LIS and controls, and for MCS as compared to controls ($P < 0.05$, see Table 2). No significant differences were observed for the other components.

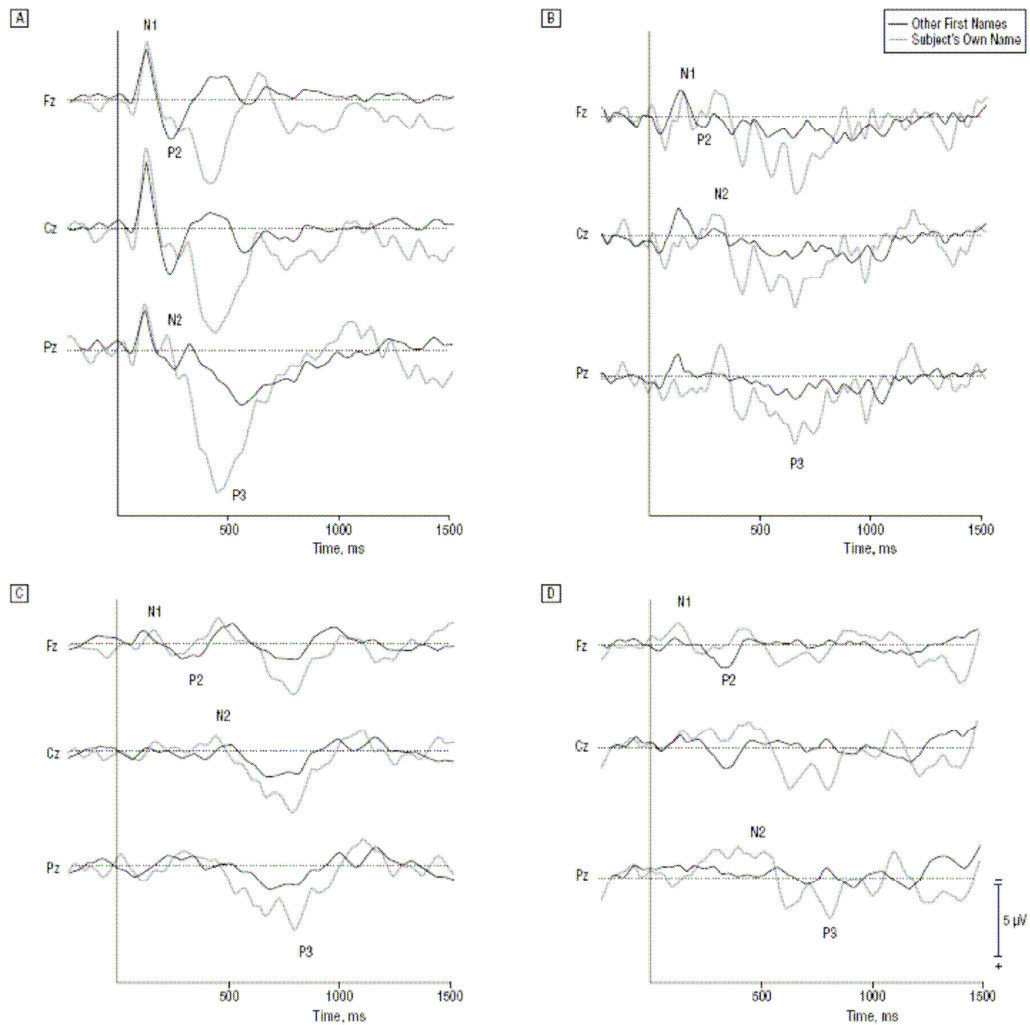


Figure 1. Event-related potentials (ERPs) to the subject's own name (thick traces) and to other first names (thin traces) in controls (n=5), locked-in syndrome (n=4), minimally conscious state (n=6) and vegetative state (n=5) patients.

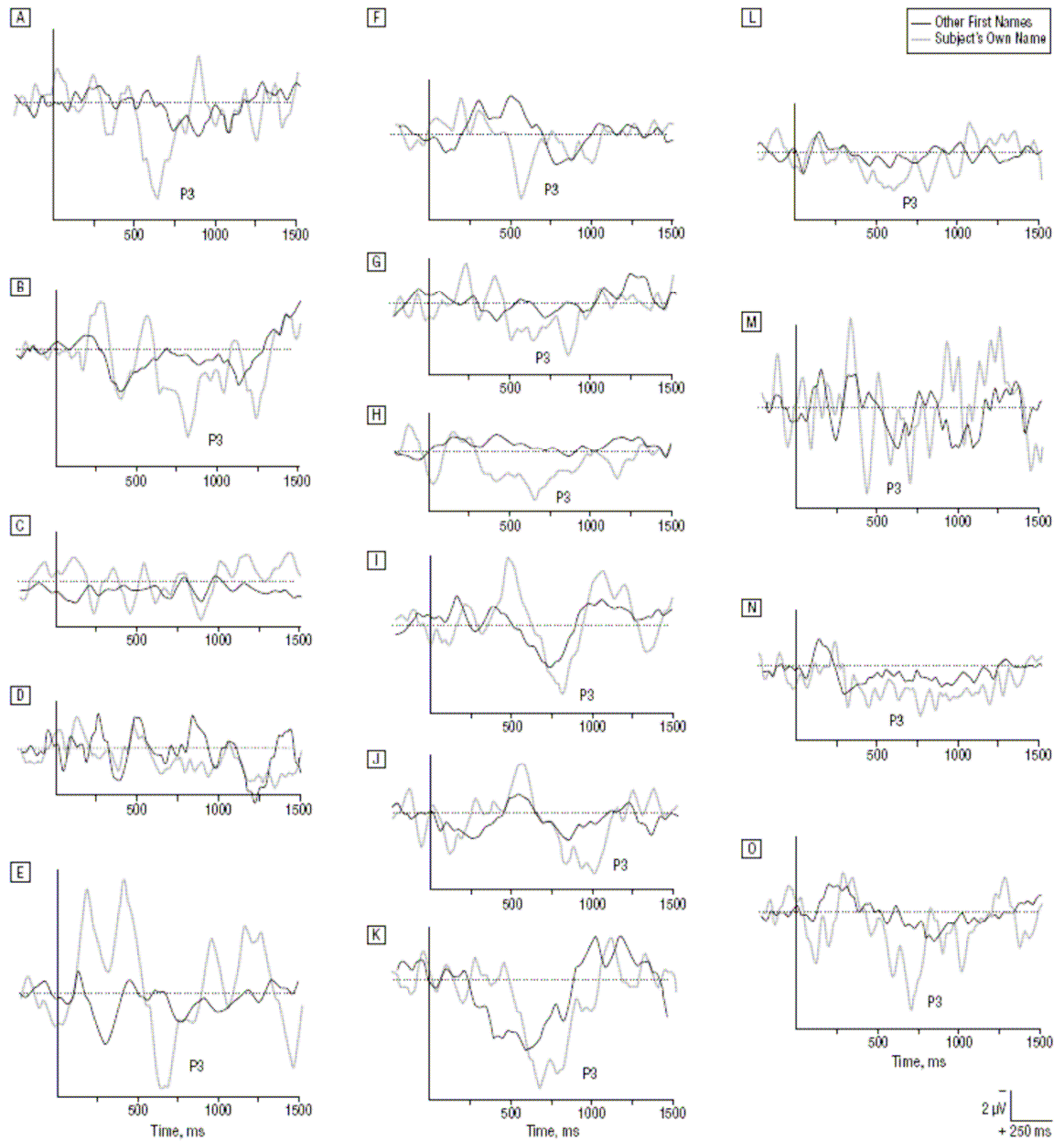


Figure 2. Individual event-related potentials to the subject's own name (thick traces) and to other first names (thin traces) in controls, locked-in syndrome, minimally conscious state and vegetative state patients. Traces at Cz are represented. Initials correspond to patients in table 1.

	N1	P2	N2	P3
VS	191.2 ± 33.7	332.8 ± 30.2	475.6 ± 26.5	762.4 ± 35.2*
MCS	178.4 ± 14.4	286.4 ± 29.6	423.6 ± 36.2	711.2 ± 57.8*
LIS	151.0 ± 9.7	202.5 ± 9.1	296.5 ± 16.7	531.0 ± 52.7
Controls	148.4 ± 5.0	232.4 ± 19.3	306.8 ± 27.0	460.6 ± 33.7

Table 2. N1, P2, N2 and P3 latencies (mean ± standard error) in response to the subject's own name for each clinical entity.

Note : * $P < 0.05$ compared to controls

	N1 (at Cz)	P2 (at Fz)	N2 (at Pz)	P3 (at Pz)
VS	-4.7 ± 1.3	1.7 ± 0.3	-4.3 ± 1.8	5.1 ± 1.1
MCS	-2.1 ± 1.0	1.4 ± 0.4	-4.1 ± 1.2	7.3 ± 1.6
LIS	-1.3 ± 0.7	1.7 ± 0.6	-3.9 ± 1.8	6.3 ± 1.9
Controls	-6.0 ± 0.6	2.0 ± 0.9	-2.2 ± 1.5	9.9 ± 3.7

Table 3. N1, P2, N2 and P3 amplitudes (mean ± standard error) in response to the subject's own name for each clinical entity.

2.3.4. Discussion

It is not surprising to observe a differential P3 wave in LIS patients since it can be expected that their cognitive functions, and notably their linguistic comprehension, remain preserved (Cappa & Vignolo, 1982; Onofrij et al, 1997), even if their bedside cognitive neuropsychological testing remains challenging (Allain et al, 1998).

For MCS patients, our results extend those of Boly et al (2004) and Schiff et al (2005) who suggested that the auditory system of these patients was relatively well preserved in response to passive tones and language stimulation, respectively. The emergence of a P3 wave to the SON (as compared to other first names) suggests that MCS patients are able to detect salient words. However, the significant difference in P3 latency as compared to controls shows that this word processing is delayed in the MCS.

The high number of behaviorally well-documented VS patients emitting a differential P3 was somehow unexpected. Previous studies have reported a smaller proportion of unconscious patients emitting a P3 to deviant (and rare) tones. Yingling et al (1990), Harris et al (1990), Gott et al (1991) and Mutschler et al (1996) were able to record P3 components in 20-30 % (respectively 2/9, 2/8, 6/20 and 6/20) of comatose patients. Similarly, Glass et al (1998) have recorded a P3 response using an ordinary oddball

paradigm in 38 % (3/8) of patients thought to be in a VS. The presence of a P3 response in 3 out of 5 of our VS patients might be due to the quality of the implicitly targeted stimuli (i.e. the SON), which was highly salient because of its obvious emotional dimension and its familiarity. Accordingly, Signorino et al (1995) have shown that emotional stimuli increase the chances of obtaining a P3 response in comatose patients. These authors used both a conventional oddball paradigm and an oddball paradigm in which the tones were coupled to emotional verbal stimuli (i.e., a short phrase spoken by a member of the family or the patient's name) and obtained a P3 in 38 % (6/16) of comatose patients in the first condition and in 56 % (9/16) in the second condition. Our study further suggests that very salient stimuli, such as the SON, can induce a linguistic processing in some clinically well-documented VS patients, although delayed as compared to age-matched controls. However, the absence of significant differences between VS and MCS indicate that the P3 response cannot be used to differentiate VS from MCS or LIS patients. At last, these data emphasize the importance of complementary (non-behavioral) investigations in the assessment of residual cognition in non-communicative brain damaged patients. Vegetative patients are not "apallic" (Ingvar et al, 1978) or in "neocortical death" (Brierley et al, 1971). The VS is a more heterogeneous clinical entity than previously thought and vegetative patients may show preserved islands of functional "pallium" or neocortex. Our findings are also concordant with recent functional neuroimaging work of Schiff et al (2005) and Owen et al (2005) showing that islands of cerebral function may be preserved in some –but not all– VS patients (Laureys et al, 2004).

Our results raise several questions. First, which characteristic of the SON stimulus accounts for the brain's P3 response? Is it familiarity (high frequency of exposure during the entire lifetime) or emotional value? Indeed, the SON is a piece of information that we often process since infancy (Mandel et al, 1995) and it is usually considered to be emotionally charged. Recent work suggests that in healthy subjects the emotional charge of the SON per se may not be sufficient to grab attention (Harris et al, 2004). Thus, it would be useful to evaluate whether a differential P3 component is also recorded when emotional words, rather than the SON, are presented to LIS, MCS and VS patients.

A second question relates to the conscious perception of the SON. Since the elicitation of a P3 wave is not necessarily concomitant to a phenomenal consciousness (it is also evoked during unconscious, subliminal, perception) (Brazdil et al, 2001), we would rather limit the current interpretation of the observed P3 response in some of our VS patients as an index of partially preserved, albeit restricted, cerebral processing for "automatic" speech

comprehension. As suggested by Dehaene and Naccache (2001), phenomenal consciousness is probably the consequence of a coherent activity involving structures distributed throughout the brain. Thus, one way of assessing if non-communicative patients are aware of external stimuli would be to search for stimulus-induced neural synchronizations using adapted electrophysiological measures.

A last question involves the prognostic significance of a P3 response to presentation of the SON. The small number of patients evaluated in the present work leaves this question open. None of our five VS patients subsequently recovered consciousness and only one of the six MCS patients showed good recovery one year after brain injury. Future investigations in an extended population of patients would help to determine whether this differential P3 response indicates a higher probability of recovery.

In conclusion, this study is the first to show that a differential P3 component could be recorded in response to the SON, as compared to other first names, in a small but behaviorally well-documented group of MCS and LIS patients (respectively 6/6 and 4/4), and in some (3/5) patients in a VS. As we have used stimuli which were equiprobable words, the obtained P3 responses can be interpreted as an index of some preserved semantic processing, independently of the probability of occurrence of the stimuli. Our data demonstrate that a P3 response does not necessarily reflect conscious perception and cannot be used to reliably differentiate individuals in a VS from a MCS.

2.4. Detecting consciousness in a total Locked-in syndrome: an active event related paradigm

C.Schnakers¹, F.Perrin², M.Schabus³, R.Hustinx⁴, S.Majerus⁵, M.L. Cuvelier⁶, G.Moonen⁶, M.Boly^{1,6}, A.Vanhaudenhuyse¹, M.Bruno¹, S.Laureys^{1,6}

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

² UMR 5020, Université Claude Bernard Lyon 1 - CNRS, Lyon, France

³ Division of Physiological Psychology, University of Salzburg, Austria

⁴ Department of Nuclear Medicine, CHU Sart Tilman, Liège, Belgium

⁵ Department of Cognitive Sciences, University of Liège, Belgium

⁶ Department of Neurology, CHU Sart Tilman, Liège, Belgium

Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry submitted

Abstract

The Locked-in syndrome is characterized by tetraplegia, anarthria and eye-coded communication. Total Locked-in syndrome includes paralysis of eye motility. The detection of consciousness in these cases may be possible by means of electrophysiological tools. Here, a new ERP paradigm was developed to assess voluntary brain activity in non-communicative coma survivors.

A 21-year-old woman presented a total Locked-in syndrome and was investigated using an active ERP paradigm in which the patient was instructed to count either her own first name or another unfamiliar first name. Similar to age-matched healthy controls, a significant higher P3 amplitude was observed when the patient was instructed to count her own first name in comparison to an unfamiliar name. Moreover, the P3 was larger in active than in passive listening condition, suggesting allowed attention to the stimulus. In contrast, we did not find a higher P3 when the patient had to count another unfamiliar first name.

Our active auditory ERP paradigm allows identifying voluntary brain activity in a patient that, at the behavioural level, would be diagnosed as comatose.

2.4.1. Introduction

The locked-in syndrome is mainly characterized by tetraplegia and anarthria (Plum & Posner, 1983). These patients are fully conscious of their environment and are most often able to communicate via preserved vertical eye movements and eye blinking (American Congress of Rehabilitation Medicine, 1995). However, in the case of a total Locked-in syndrome, complete immobility including all eye movements is observed (Bauer, Gerstenbrand, & Rimpl, 1979). In this case, signs of consciousness could be estimated using electrophysiological tools. We present a total Locked-in patient where voluntary brain responses were detected using an active event-related potentials paradigm.

2.4.2. Methods

a) Patient history

After an intense headache, a 21-year-old woman was referred to our unit with quadriparalysis. Brain MRI indicated brainstem as well as bilateral cerebellar and thalamic

lesions. EEG was characterized by diffuse theta activity and preserved somatosensory evoked potentials (N20). (¹⁸F)fluorodeoxyglucose-PET scanning performed 14 days after brain insult revealed an hypometabolism involving the brainstem, the cerebellum and the left thalamus but a preservation of supra-tentorial areas. Cognitive auditory event related potentials (ERP) were performed to determine the existence of voluntary brain responses in this patient. The patient was free of centrally acting drugs. Our study was approved by the Ethics Committee of the University of Liège and written informed consent was obtained from the patient's legal surrogate.

b) ERP paradigm

A passive ERP own name paradigm was performed as explained elsewhere (Perrin et al, 2006). Nine sequences (3 per condition) of 120 auditory stimulations each were presented. Each sequence included 8 first names, the subject's own name (SON) and 7 unfamiliar names (UN) repeated 15 times in randomised order. Inter-stimulus interval time was 1500ms. Two active conditions were added in this study, in which the patient was instructed 1) to count one of the 7 UN: the TUN (target unfamiliar name) active condition, or 2) to count her own first name: the SON active condition. The passive condition was presented in first followed by the active conditions.

To minimize artefact sources, ERP recordings were performed with the eyes closed and minimal ambient noise. ERPs were recorded at Fz, Cz and Pz (Klem, Luders, Jasper, & Elger, 1999) and referenced to the nose. Electro-oculogram was also acquired. Data were collected at a sampling rate of 500 Hz using a NuAmp EEG amplifier (NeuroSoft, Sterling, VA, USA) with analog bandpass filtering of 0.1-200 Hz. Standardized stimulation (i.e., deep pressure and auditory stimuli) was performed prior to each sequence to improve arousal (Giacino, Kalmar, & Whyte, 2004). Additionally, ERP was performed when bispectral monitoring (Aspect Medical Systems, Newton, USA) showed BIS index values above 90 (Sleigh, Andrzejowski, Steyn-Ross, & Steyn-Ross, 1999). A five minute break separated each condition of the ERP paradigm.

Assessments were performed on the 25th, 39th and 49th day after brain insult. Before each ERP assessment, the behavioural status was determined by means of the Coma Recovery Scale-Revised (Giacino et al, 2004). During the different sessions of assessment, the patient showed no eye opening, no response-to-command related eye movements (following manual eye opening), no visual fixation or tracking, no visual or auditory startle, but bilateral Babinski signs with hyper-reflexive quadriplegia, abnormal posturing

to pain and oral reflexive movement. Significant task related P3 changes were observed in the last assessment session (i.e., 49th day post-insult). The results presented here are based only on this last ERP assessment session.

Using Neuroscan software (NeuroSoft, Sterling, VA, USA), single epochs (-200 to 1300ms) with an amplitude $\geq \pm 75\mu\text{v}$ on EOG electrodes were discarded from further analysis. ERPs were averaged as a function of target (i.e., SON or TUN) and non-target (i.e., average of the 6 not-to-be-counted UN) events in each condition. In order to study only responses with a same signal-noise ratio, the same number of trials was used for non-target and target averages (i.e., non-targets preceding the targets were selected). For illustrative propose, the averaged data were digitally filtered from 1-40 Hz (6db). Four age-matched healthy control subjects (3 women; 25 years old) were also recorded. Grand-averaged ERPs were constructed for control subjects.

The maximum amplitude and its associated latency were calculated for the N1, P2, N2 and P3 components for each subject individually, in a temporal window predefined on grand-averaged ERPs. Amplitudes for target vs. non-target in passive or active conditions, and for target in passive vs. active condition were tested for statistical significance for each component at Fz, Cz and Pz on a point-by-point basis using serial *t* scores. This analysis takes into account the variance of the EEG recordings composing the averaged ERP (Perrin et al, 2006). *t* scores were computed for control subjects and patient in a temporal window of 50 milliseconds around the peak latency of each component. Results were considered significant when P values were below .05 within the temporal window of 50 milliseconds. Additionally, in order to determine whether the patient's amplitudes and latencies were significantly different ($P < .05$) from control performance, modified t-tests were performed (Crawford & Garthwaite, 2002).

2.4.3. Results

For healthy controls, amplitude changes were observed only for the P3 component. We obtained a greater P3 amplitude difference for SON as compared to UN during the passive condition (at Fz, Cz and Pz) and the SON active condition (at Fz, Cz and Pz). A larger P3 amplitude was observed for TUN as compared to UN in the TUN active condition (at Cz and Pz). Finally, larger amplitude was observed for SON comparing passive vs. active conditions (at Fz, Cz and Pz) and for TUN comparing passive vs. active

conditions (at Fz, Cz and Pz). The results presented here are grand averages over the four control participants. The results were identical when considering each control subject individually.

For the patient, we obtained a significant larger P3 amplitude for SON than for UN during the passive condition (at Cz) and the SON active condition (at Fz and Pz). No P3 amplitude differences were observed for TUN and UN in the TUN active condition. Larger amplitude was observed for SON comparing passive vs. active conditions (at Cz and Pz) (see Table 1 and Figure).

No P3 amplitude differences were found between the patient and controls for SON in passive and active conditions. However, P3 latency differences were found between the patient and controls for SON in the SON active condition (Fz, $t=6.1$, $P<.01$; Cz, $t=4.9$, $P<.01$; Pz, $t=4.5$, $P=.01$). Indeed, considering the table, the patient's latencies are later than the controls' ones for SON in the SON active condition (at Fz, Cz and Pz) (see Table 2).

Electrodes	Patient				Controls			
	active		active		active		active	
	SON	SON	TUN	TUN	SON	SON	TUN	TUN
Fz	1,3	5,6 \$	9,9	2,1	3,8 ± 1,1 (range: 2,3-5,1) * ¹	7,8 ± 2,8 (range: 4,8-11,6) \$	1,7 ± 1,3 (range: 0,2-3,1)	5,1 ± 4,1 (range: 2,1-9,3)
Cz	9,9 * ¹	12	4,8	5,1	4,7 ± 1,1 (range: 3,7-6,3) * ¹	10,9 ± 4,9 (range: 4,6-16,3) \$	2,3 ± 1,1 (range: 1,2-3,3)	7,7 ± 1,7 (range: 5,1-9) # ²
Pz	11,7 ¹	12,6 \$	5,1	5,7	5,5 ± 1,9 (range: 3,7-7,2) * ¹	14,6 ± 5,1 (range: 7,1-17,9) \$	3,1 ± 1,8 (range: 1,8-5,7)	10,9 ± 2,1 (range: 8,2-12,7) # ²

Table 1. Amplitude (μv) of P3 response for the patient and controls (means, standard deviation, and range) for the subject's own name (SON) and the target unfamiliar name (TUN) in passive and active conditions at Fz, Cz and Pz.

Note : We marked significant difference ($p<.05$) in patient's and controls' P3 amplitude comparing: (*) SON vs. unfamiliar names during the passive condition; (\$) SON vs. unfamiliar names in the SON active condition; (#) TUN vs. unfamiliar names in the UNFAM active condition; (¹) SON in passive vs. active conditions; (²) TUN in passive vs. active conditions.

Electrodes	Patient				Controls			
	active		active		active		active	
	SON	SON	TUN	TUN	SON	SON	TUN	TUN
Fz	582	710	558	568	418 ± 85 (range: 350-534)	402 ± 45 (range: 350-440)	471 ± 44 (range: 425-528)	461 ± 46 (range: 399-499)
Cz	602	626	668	550	426 ± 85 (range: 360-549)	400 ± 41 (range: 350-434)	472 ± 44 (range: 425-528)	461 ± 44 (range: 404-499)
Pz	602	626	668	550	455 ± 78 (range: 359-549)	418 ± 41 (range: 385-476)	473 ± 58 (range: 385-546)	473 ± 58 (range: 403-539)

Table 2. Latency (ms) of P3 response for the patient and controls (means, standard deviation, and range) for the subject's own name (SON) and the target unfamiliar name (TUN) in passive and active conditions at electrodes Fz, Cz and Pz.

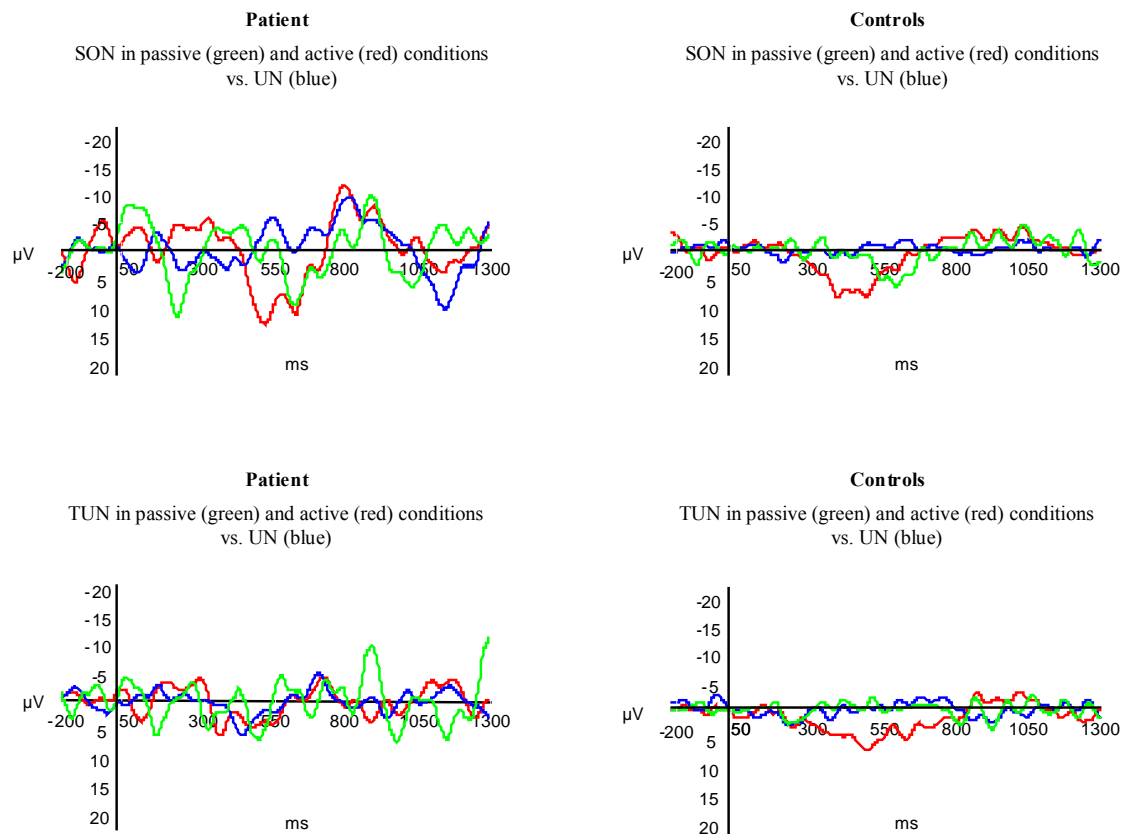


Figure. The left panels depict controls' grand-averaged ERPs (n=4) and right panels patient's averaged ERPs at Pz. Upper panels depict the response to the subject's own name (SON) in the passive condition (in green) and in the SON active conditions (in red) vs. unfamiliar names (UN) (in the SON active condition; in blue). Lower panels depict the response to the target unfamiliar name (TUN) in the passive condition (in green) and in the TUN active condition (in red) vs. unfamiliar names (UN) (in the TUN active condition; in blue).

2.4.4. Discussion

While no differential brain response was observed between target and non-target stimuli during the first and the second assessment, a higher P3 response was observed to the subject's own name (SON) as compared to unfamiliar names (UN), both in passive and active conditions, during the third assessment. Moreover, our result shows that P3 amplitude was significantly enhanced when the patient was instructed to count her own name, as compared to the passive listening condition. An enhanced P3 amplitude is commonly observed when attention is actively turned towards a stimulus of interest and might thus represent a voluntary brain response (Lang et al, 1997). This increase of P3 amplitude is furthermore similar to that observed in the four control participants. It is interesting to note here that this voluntary brain activity was detected 14 days before the first behavioural signs of consciousness (i.e., a reproducible response to verbal order – “move your finger”, appearing with the recovery of few motor activity).

The presence of a P3 response in passive condition (without instruction) suggests that the patient is able to detect her own first name. However, it has been proposed that this response is an automatic discrimination since it is also obtained in sleep (Perrin, Garcia-Larrea, Mauguiere, & Bastuji, 1999) or in a vegetative state (Perrin et al, 2006). Thus, this response cannot infer the existence of conscious activity. In contrast, the fact that the P3 response is, as in matched controls, enhanced when it is instructed to count the SON could be interpreted as a sign of voluntary brain response. Indeed this response suggests that the patient is able to understand and respond to verbal instructions, i.e. that she can allow attention to the target stimulus. Nevertheless, if the patient is probably conscious of the stimuli, our result also show that her cerebral processes are diminished, as the P3 latency is delayed in the active condition, in comparison to controls.

We did not observe higher P3 amplitudes to the target UN for the patient. One might argue that actively counting the own name is easier to perform than counting an unfamiliar name. Indeed, it is well documented that the own name is a powerful attention grabbing stimulus that elicits an automatic increase of vigilance (e.g., “cocktail party phenomenon”) (Laureys, Perrin, & Bredart, 2007). Drawing attention to an already salient stimulus such as the subjects own name might thus be more easily achieved (for patient) than scanning all other names for the one to-be-counted. Additionally, the patient presented a lesion in the thalamus which is known to be part of attentional and short-term memory networks

necessary in maintaining and updating information during a counting task (Constantinidis & Procyk, 2004).

In conclusion, this active auditory ERP paradigm - requiring explicit comprehension of auditory-verbal instructions – provides an interesting tool for detecting voluntary brain activity in patients that behaviourally would be diagnosed as comatose. This paradigm nevertheless also needs to be validated in larger groups of severely brain-injured patients.

2.5. Voluntary brain processing in disorders of consciousness

C.Schnakers¹, F.Perrin², M.Schabus³, S.Majerus⁴, D.Ledoux⁵, P.Damas⁵, M.Boly^{1,6},
A.Vanhaudenhuyse¹, M.Bruno¹, G.Moonen⁶, S.Laureys^{1,6}

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

² UMR 5020, CNRS - Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France

³ Division of Physiological Psychology, University of Salzburg, Austria

⁴ Department of Cognitive Sciences, University of Liège, Belgium

⁵ Department of Intensive Care, CHU Sart Tilman, Liège, Belgium

⁶ Department of Neurology, CHU Sart Tilman, Liège, Belgium

Neurology submitted

Abstract

Disentangling vegetative from minimally conscious patients is often difficult when relying only on behavioral observation. In this study, we explored a new active ERP paradigm as an alternative method for the detection of voluntary brain activity. The participants were twenty-two right-handed patients (10 traumatic) diagnosed as being in a vegetative (VS) (n=8) or in a minimally conscious state (MCS) (n=14). They were presented sequences of names containing the patient's own name or other names, in both passive and active conditions. In the active condition, the patients were instructed to count her/his own name or to count another target name. Like controls, MCS patients presented a larger P3 to the patient's own name, in the passive and in the active conditions. Moreover, the P3 to target stimuli was higher in the active than in the passive condition, suggesting voluntary compliance to task instructions like controls. These responses were even observed in patients with low behavioral responses (e.g., visual fixation and pursuit). In contrast, no P3 differences between passive and active conditions were observed for VS patients. The presents results suggest that active ERP paradigms may permit detection of voluntary brain function in severely brain damaged patients, and this in cases with very limited external behavioral responses.

2.5.1. Introduction

Behavioral assessment is currently one of the main methods used to detect signs of awareness in severely brain injured patients recovering from coma (Majerus, Gill-Thwaites, Andrews, & Laureys, 2005). However, disentangling vegetative from minimally conscious patients is often difficult when relying only on behavioral observation (Gill-Thwaites, 2006). Whereas the vegetative state (VS) (The Multi-Society Task Force on PVS, 1994) is characterized by preserved autonomous functioning (e.g., preserved sleep-wake cycles) without awareness of oneself or of the environment, patients in the minimally conscious state (MCS) (Giacino et al, 2002) present reproducible signs of awareness such as purposeful eye movements or response to verbal order. However, these behaviors are often fluctuating and their detection can be unreliable. The rate of misdiagnosis is quite high, as recent studies have observed that 37% to 43% of patients diagnosed as being in a VS actually show signs of awareness (Andrews, Murphy, Munday, & Littlewood, 1996; Childs, Mercer, & Childs, 1993; Schnakers et al, 2006). This high rate of misdiagnosis can

be explained by several factors such as arousal fluctuation, motor disabilities, poor expertise in behavioral assessment or the use of insensitive behavioral assessment scales. As misdiagnosis has consequences on treatment and end-of-life decisions (Andrews, 2004), developing additional methods in order to improve the detection of signs of consciousness is therefore crucial.

Cognitive evoked-related potentials (ERP) assess electrical brain responses to stimulations across time and can be performed at the patient's bedside. Recently, we elaborated a passive ERP paradigm in which participants passively listened to their own first name and to unfamiliar first names. A P3 component was observed in response to the participant's name in all healthy volunteers, in all MCS patients, but also in 3 out of 5 VS patients (Perrin et al, 2006). This suggested that automatic processes for speech are preserved in a great number of patients in altered states of consciousness. The use of a passive ERP paradigm is nevertheless not sufficient to reliably disentangle VS from MCS patients. Indeed, even if passive ERP paradigms are able to highlight ongoing brain processing for a given stimulus input, they do not differentiate between voluntary and automatic cognitive processes and, therefore, between conscious and unconscious brain processing. For this reason we developed a new active ERP paradigm where the participant is instructed to voluntarily direct his attention to a target stimulus and to ignore other stimuli. The present study validates this paradigm for application in severely brain injured patients with altered states of consciousness.

2.5.2. Methods

a) Participants

This study was conducted in 29 severely brain injured patients recovering from coma. Inclusion criteria were (1) no centrally acting drugs, (2) no neuromuscular function blockers and no sedation within the prior 24 hours, (3) periods of eye opening (indicating preserved sleep-wake cycles), (4) a diagnosis of VS or MCS, established according to internationally established criteria (The Multi-Society Task Force on PVS, 1994; Giacino et al, 2002). Twenty-two right-handed patients (49 ± 15 years; 15 men) were retained for the analyses reported here (the data of 7 patients had to be excluded due to technical problems or low quality recordings with respect to ocular, muscle or/and noise artifacts). The aetiology of brain injury was traumatic ($n=10$), post-anoxic ($n=8$), stroke ($n=1$), hemorrhagic ($n=1$), metabolic ($n=1$) or encephalitis ($n=1$). Eighteen patients were in a

chronic stage (from 1.1 month to 23.7 years post-insult) and 4 in the acute stage (from 12 to 22 days post-insult). Eight patients were diagnosed as being in a VS (47±16 years; 3 traumatic; 7 chronic patients) and 14 in MCS (50±15 years; 7 traumatic; 11 chronic patients) (see Table 1). All patients were right-handed as assessed by heteroanamnesis. None had a history of impaired auditory acuity. Twelve age-matched right-handed healthy volunteers (8 men; 53±9 years) also participated to the experiment. The study was approved by the ethics committee of the Medical Faculty of the University of Liege and written informed consent was obtained by the patients' family.

b) ERP paradigm

Nine sequences of 120 auditory stimuli were developed. Each sequence included 8 first names (the subject's own name —SON— and 7 other unfamiliar first names —UN) repeated 15 times and presented in a randomised order. The UN were selected from previous studies (Perrin, Garcia-Larrea, Mauguiere, & Bastuji, 1999; Perrin et al, 2006) and were all of high frequency of use in the French language. The inter-stimulus interval time was of 1500 ms. Each patient's family was asked whether some of the unfamiliar names had an emotional importance for the patient (e.g., close relatives' name). All having some familiarity were excluded from the analysis. All stimuli had been recorded by the same female voice with a neutral intonation, digitised and were then replayed binaurally during the experiment (at maximum 90 dB sound pressure level).

The ERP paradigm included one passive and two active conditions (3 sequences per condition). The passive listening condition was first presented to the subject. Then, two active conditions presented in randomised order followed. In the active conditions, the patient was asked to either count one specified target unfamiliar name (TUN active condition), or to count her/his own first name (SON active condition)

Patient	Age (years)	Gender	Etiology	Time since onset	CRS-R (total score)	CRS-R AF	CRS-R VF	CRS-R MF	CRS-R OF	CRS-R C	CRS-R Ar	active		
												SON (P3)	SON (P3)	TUN (P3)
VS 1	79	M	Trauma	12d	4	Auditory Startle	Visual Startle	None/Flaccid	Oral Reflexive Movement	None	Eye Opening with Stimulation	-	-	-
VS 2	49	M	Anoxia	2.6y	6	Auditory Startle	Visual Startle	Flexion Withdrawal	Oral Reflexive Movement	None	Eye Opening with Stimulation	-	-	-
VS 3	53	M	Stroke	2mo	4	Auditory Startle	None	Flexion Withdrawal	None	None	Eye Opening with Stimulation	-	-	-
VS 4	36	F	Anoxia	2.6y	7	Auditory Startle	Visual Startle	Flexion Withdrawal	Oral Reflexive Movement	None	Eye Opening w/o Stimulation	-	-	-
VS 5	25	M	Trauma	1.7mo	4	None	None	Flexion Withdrawal	Oral Reflexive Movement	None	Eye Opening with Stimulation	-	-	-
VS 6	42	F	Anoxia	5.8mo	5	Auditory Startle	None	Abnormal Posturing	Vocalization/Oral Movement	None	Eye Opening with Stimulation	-	-	-
VS 7	36	M	Trauma	7.6y	6	Auditory Startle	Visual Startle	Flexion Withdrawal	Oral Reflexive Movement	None	Eye Opening with Stimulation	-	-	-
VS 8	55	M	Encephalitis	1.8mo	4	Auditory Startle	Visual Startle	None/Flaccid	None	None	Eye Opening w/o Stimulation	-	-	-
MCS 1	35	M	Trauma	23.7y	10	Localization to Sound	Visual Pursuit	Flexion Withdrawal	Vocalization/Oral Movement	None	Eye Opening with Stimulation	+	+	-
MCS 2	47	F	Hemorrhage	7.2mo	8	None	Visual Pursuit	Localization to Noxious Stimulation	Oral Reflexive Movement	None	Eye Opening with Stimulation	+	-	-
MCS 3	26	M	Trauma	4.3y	11	Reproducible Movement to Command	Visual Pursuit	Flexion Withdrawal	Oral Reflexive Movement	None	Eye Opening w/o Stimulation	+	+	-
MCS 4	63	F	Trauma	3.6mo	17	Reproducible Movement to Command	Object Localization: Reaching	Automatic Motor Response	Vocalization/Oral Movement	Non-Functional: Intentional	Eye Opening w/o Stimulation	+	+	-

						Reproducible	Object			Non-				
MCS 5	56	M	Anoxia	1.1mo	16	Movement to Command	Localization: Reaching	Automatic Motor Response	Vocalization/Oral Movement	Functional: Intentional	Eye Opening with Stimulation	+	-	+
MCS 6	26	M	Anoxia	3.1y	9	Auditory Startle	Visual Pursuit	Flexion Withdrawal	Vocalization/Oral Movement	None	Eye Opening with Stimulation	+	-	-
MCS 7	59	M	Trauma	8.8mo	9	Localization to Sound	Visual Pursuit	Flexion Withdrawal	Oral Reflexive Movement	None	Eye Opening with Stimulation	+	-	+
MCS 8	50	F	Anoxia	1.9mo	8	Auditory Startle	Fixation	Flexion Withdrawal	Oral Reflexive Movement	None	Eye Opening w/o Stimulation	+	-	-
MCS 9	36	F	Trauma	22.3y	13	Reproducible Movement to Command	Visual Pursuit	Automatic Motor Response	None	None	Eye Opening w/o Stimulation	+	-	-
MCS 10	55	M	Anoxia	22d	8	Reproducible Movement to Command	Visual Startle	Flexion Withdrawal	Oral Reflexive Movement	None	Eye Opening with Stimulation	+	+	-
MCS 11	54	M	Trauma	22d	7	Auditory Startle	Fixation	Flexion Withdrawal	Oral Reflexive Movement	None	Eye Opening with Stimulation	+	+	-
MCS 12	50	F	Anoxia	6.9y	14	Reproducible Movement to Command	Object Localization: Reaching	Automatic Motor Response	None	Non- Functional: Intentional	Eye Opening with Stimulation	+	-	+
MCS 13	70	M	Metabolic	16d	11	Reproducible Movement to Command	Visual Pursuit	None/Flaccid	Vocalization/Oral Movement	Functional: Intentional	Eye Opening w/o Stimulation	+	-	+
MCS 14	74	M	Trauma	1.1mo	14	Reproducible Movement to Command	Visual Pursuit	Automatic Motor Response	Vocalization/Oral Movement	None	Eye Opening with Stimulation	+	-	-

Table 1. Demographic, clinical and ERP data in vegetative (VS) and minimally conscious (MCS) patients.

Note: M/F = male/female; CRS-R = Coma Recovery Scale-Revised; CRS-R subscales: AF = auditory function; VF = visual function; MF = motor function; OF = oromotor function; C = communication; Ar = arousal; SON = subject's own name; active SON = counting own name; active TUN = counting target unfamiliar name.

c) ERP acquisition

Stimuli were presented via earphones and data were acquired at the bedside. ERP recordings were performed with the subjects' eyes open (i.e., patient being awake) and minimal ambient noise. Electro-encephalographic (EEG) activity was recorded from 3 central electrodes (Fz, Cz and Pz) (Klem, Luders, Jasper, & Elger, 1999) and referenced to the nose. Electro-oculogram (EOG) was acquired using 2 electrodes placed diagonally above and below the right eye; the electromyogram (EMG) was recorded using 2 electrodes placed on the chin. A ground electrode was placed near Fz and impedances were kept below 5 k Ω . EEG acquisition was performed with a sampling rate of 500 Hz by means of a NuAmp EEG amplifier (NeuroSoft, Sterling, VA, USA) with analog bandpass filtering of 0.1-200 Hz. The patient was briefly stimulated (i.e. deep pressure stimulation and/or auditory stimuli) (Giacino, Kalmar, & Whyte, 2004) just before each sequence in order to ensure sufficient arousal level. A five minute break separated each condition of the ERP paradigm.

d) ERP analyses

Using Neuroscan software (NeuroSoft, Sterling, VA, USA), single epochs (-200 to 1300ms) with an amplitude $\geq \pm 75\mu\text{v}$ on EOG electrodes or with electromyographic artefacts were discarded from further analysis. ERP were averaged as a function of target (i.e., SON or TUN) and non-target (i.e., average of the 6 not-to-be-counted UN) events in each condition. In order to ensure equivalent signal-to-noise ratios, we compared ERP to targets and non-targets obtained with a same number of trials (the non-targets stimuli preceding the targets were selected). The averaged data were digitally filtered from 1–40 Hz (roll off: 6db/oct). Grand-averaged ERP were constructed for all control subjects and for all VS and MCS patients.

e) Statistical analysis

Amplitudes and latencies of the N1, P2, N2 and P3 components were calculated for individual averages (see Table 2 and 3). For each component, we chose the maximum amplitude and its associated latency (in a temporal window predefined on grand-averaged ERP). Amplitude and latency values were tested with mixed repeated measures ANOVAs on component (N1 vs. P2 vs. N2 vs. P3), stimulus (*target*: SON in passive and in SON active conditions or TUN in TUN active condition *vs. non-target*: not-to-be-counted UN in each condition), and electrode position (Fz vs. Cz vs. Pz) as within-subject factors, and

group as between-subject factor (control vs. VS vs. MCS). Significant interactions were further explored using Tukey post-hoc analyses. Individual analyses were conducted when significant post-hoc differences were observed : amplitude differences between targets and non-targets in each of the 3 conditions, and between targets in passive and targets in active conditions were tested at an individual level at Fz, Cz and Pz using *T* scores. This analysis takes into account the variance of the EEG recordings composing the averaged ERP (Perrin et al, 2006). *T* scores were computed for each participant in a temporal window of 50 milliseconds around the peak latency of each component. Results were considered significant when *P* values were below .05 within the temporal window of 50 milliseconds.

Group	Target	N1 (Cz)	P2 (Fz)	N2 (Pz)	P3 (Pz)	P value (P3)
VS	SON	1±3,4	6,4±5,6	3,3±4,1	3,1±4,3	NS
	active SON	3,1±2,3	5,1±3,4	3,9±1,9	3,7±2,5	
	TUN	2,5±2,4	7,3±6,4	3,9±4	2,7±5,1	NS
	active TUN	3,1±2,9	4,8±5,2	5,2±1,9	2,7±3,6	
MCS	SON	3,2±3,3	5,9±3,8	6,1±4,8	8,4±4,7	NS
	active SON	3,5±2,4	5,1±3,5	5,2±5,4	8,4±6,7	
	TUN	2,7±3	5,3±4,9	5,8±4,8	4,6±3,1	<.05
	active TUN	1,4±3,7	3,2±3	7±5	8,1±5,5	
Control	SON	4,4±3,1	4,8±3	3,9±2,5	8,9±4,5	<.05
	active SON	6,2±3,8	3,9±3	5,4±3,9	12,1±4,6	
	TUN	4,3±2,8	5,4±2,8	1,8±2	4,3±2,6	<.001
	active TUN	6,3±4,1	5,3±2,4	3,9±2,9	10,4±4,4	

Table 2. ERP amplitudes (in μv) for N1, P2, N2 and P3 components in response to targets in both passive (SON, TUN) and active (active SON, active TUN) conditions for controls, vegetative (VS) and minimally conscious (MCS) patients. P values indicate differences in P3 amplitudes obtained in passive vs. active conditions at the group's level and corrected for multiple comparisons.

Note : SON = subject's own name; active SON = counting own name; TUN = target unfamiliar name; active TUN = counting target unfamiliar name; NS = non-significant.

Group	Target	N1 (Cz)	P2 (Fz)	N2 (Pz)	P3 (Pz)
VS	SON	134±15	244±47	345±27	454±43
	active SON	118±17	215±54	341±33	467±58
	TUN	110±9	240±49	367±31	449±58
	active TUN	121±17	234±45	355±37	492±43
MCS	SON	124±18	241±35	405±83	594±178
	active SON	117±31	233±35	460±52	653±122
	TUN	127±18	244±34	439±74	659±62
	active TUN	129±14	250±38	390±60	650±109
Control	SON	118±18	200±35	283±28	457±64
	active SON	126±11	202±33	296±23	423±46
	TUN	116±10	210±34	312±25	431±54
	active TUN	113±11	204±36	304±30	485±64

Table 3. ERP latencies (in ms) for N1, P2, N2 and P3 components in response to targets in both passive (SON, TUN) and active (active SON, active TUN) conditions for controls, vegetative (VS) and minimally conscious (MCS) patients.

Note : SON = subject's own name; active SON = counting own name; TUN = target unfamiliar name; active TUN = counting target unfamiliar name; NS = non-significant.

f) Behavioral assessment

The Coma Recovery Scale–Revised (CRS-R) (Giacino et al, 2004) was administered after the ERP measurements in order to avoid fatigue during the ERP recordings. The CRS-R has been designed to differentiate VS from MCS (Schnakers et al, 2006) and consists of 23 hierarchically arranged items that comprise six subscales addressing arousal, auditory, visual, motor, oromotor/verbal and communication functions. The lowest item on each subscale represents reflexive activity while the highest item represents cognitively-mediated behaviors. A second behavioral assessment was performed during the week following the ERP recordings session in order to increase diagnosis reliability.

2.5.2. Results

ANOVAs showed no main group effect ($F=.58$; $P=.56$) on ERP amplitudes (between controls, VS and MCS patients). However, the analysis demonstrated a strong interaction effect between group, component and target ($F=40.6$; $P<.01$). Post-hoc analyses did not show any significant amplitude difference between stimuli for N1, P2 and N2 components, in either the control or the patient groups (VS and MCS). Differences

between stimuli were only observed for the P3 wave in the control and MCS groups (see details below). No differences were obtained for this P3 wave in the VS group (see Figure).

In controls, a larger P3 response was observed for SON vs. UN in the passive condition ($F=18.54$; $P<.001$). A significantly higher P3 was also obtained, in the 2 active conditions, for the SON ($F=25.52$; $P<.001$) and for the TUN ($F=20.26$; $P<.001$) as compared to UN. Moreover, a larger P3 was observed for SON ($F=5.97$; $P<.05$) and for TUN ($F=18.74$; $P<.001$) in active vs. passive condition. The results were identical when considering each control subject individually.

For the MCS group, a larger P3 response was observed for SON vs. UN in the passive condition ($F=7.97$; $P=.01$). A significantly higher P3 was also obtained, in the 2 active conditions, for SON ($F=9.30$; $P<.01$) and for TUN ($F=6.94$; $P=.01$) as compared to UN. Moreover, larger P3 was observed for UN in active vs. passive condition ($F=4.15$; $P<.05$), but not for SON in active vs. passive conditions ($F=0.84$; $P>.05$). According to individual statistical analyses, larger P3 amplitude for SON vs. UN was observed in all MCS patients, in the passive condition. On the contrary, only 5 out of 14 patients showed larger P3 amplitude for 1) SON as compared to UN in the SON active condition and 2) SON in active vs. passive condition. Additionally, 4 out of 14 patients showed larger P3 amplitude for 1) TUN as compared to UN in the TUN active condition and 2) TUN in active vs. passive condition. This means that the P3 response was higher in 9 out 14 MCS patients for the counted target in at least one of the 2 active conditions. The amplitude of these responses was not significantly different from controls. Chi² analyses allowed us to determine whether there were significant differences in responses as a function of the task difficulty (i.e., counting SON vs. TUN) or the order of presentation (i.e., performing the first vs. the second task presented). We observed a significant difference according to the order of presentation (Chi²=4.5; $P=.05$) but not according to the task difficulty (Chi²=0.45; $P>.05$).

As regards to latencies, ANOVA showed a significant interaction between group and component ($F=125.21$; $P<.001$). Post-hoc analyses revealed that the P3 latency was significantly delayed in MCS as compared to controls for the SON in the passive ($F=9.80$; $P<.01$) and active ($F=50.78$; $P<.001$) conditions and for the TUN in the active condition ($F=31.26$; $P<.001$). No significant results were observed for any other component (i.e., N1, P2 or N2).

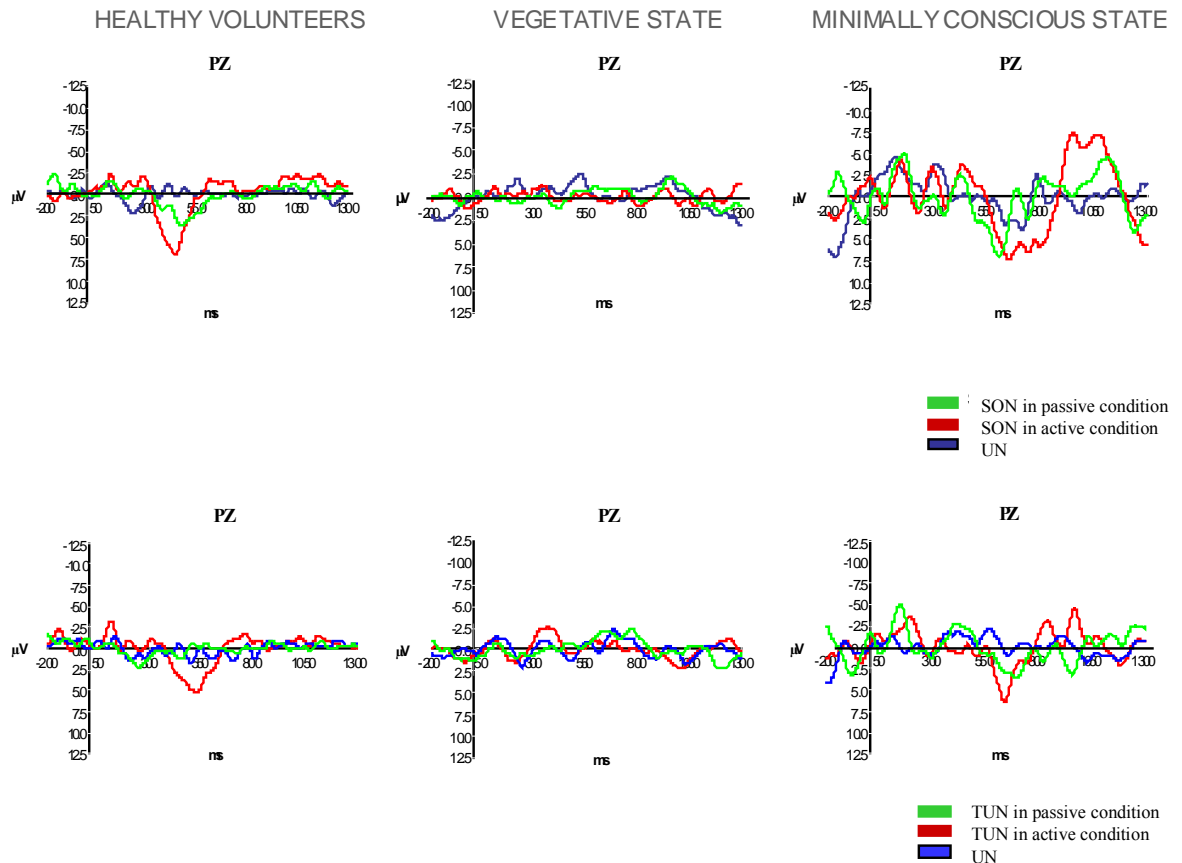


Figure. Grand-averaged ERP in healthy volunteers (n=12), vegetative patients (n=8) and minimally conscious patients (n=14) at Pz. Upper panels depict the response to the subject's own name (SON) in the passive condition (in green) and in the SON active conditions (in red) vs. unfamiliar names (UN) (in the SON active condition; in blue). Lower panels depict the response to the target unfamiliar name (TUN) in the passive condition (in green) and in the TUN active condition (in red) vs. unfamiliar names (UN) (in the TUN active condition; in blue).

2.5.4. Discussion

In all healthy controls and MCS patients, we found a larger P3 response following the presentation of the own name in the passive condition. This replicates previous findings showing that MCS patients have preserved automatic speech processing (Perrin et al, 2006). Moreover, using an active ERP paradigm, we observed in MCS patients a larger P3 response in at least one active condition. We observed this result for the group but also individually. Despite a larger latency (possibly reflecting reduced processing speed) (Perrin et al, 2006), the P3 amplitude observed in MCS was otherwise equivalent to that observed in controls. Furthermore, the individual analyses revealed that 9 MCS patients had a larger P3 response for the counted target as compared to the not-to-be counted

unfamiliar names and as compared to passive listening. This suggest that the patients were able to focalize their attention on the target as a function of task requirements. Importantly, a task-related P3 response was observed in 3 MCS patients who, at the behavioral level, showed solely visual fixation or/and pursuit (without response to verbal command on repeated behavioral testing). These results can be related to those observed in an fMRI study using active event-related paradigm. Owen et al, instructing participants to perform mental imagery, showed that brain activation patterns similar to controls were observed in one patient diagnosed as VS but showing visual fixation, suggesting that this patient was actually able to voluntarily follow task instructions, and hence conscious to some extent (Owen et al, 2006). According to the Aspen workgroup criteria, visual fixation is considered as a clinical sign defining MCS (Giacino et al, 2002). In contrast, the Royal College of Physicians guidelines considers fixation and tracking as compatible with the diagnosis of the vegetative state (Working Party of the Royal College of Physicians, 2003). Our ERP study, as well as the fMRI study by Owen et co-workers, suggests that at least some patients showing solely visual fixation or tracking are capable of command following – and consequently are not vegetative.

The P3 response observed in 9 of our MCS patients was obtained in only one of the two active conditions (i.e., counting SON or TUN). Fatigue effects are a likely partial explanatory factor of this observation. The number of patients who solely responded to the first active condition (n=6) was higher than the number of patients who solely responded to the second active condition (n=3). This effect is to be expected as MCS is characterized by easily exhausted behavioral responses (Giacino et al, 2002). We can nevertheless not exclude the presence of fluctuations in vigilance as three patients only responded to the second active condition. However, the fundamental finding here is that all MCS patients were able to respond as a function of task requirements in at least one of the conditions, suggesting that they are able to voluntarily follow relatively complex task demands, even if only inconsistently so.

Passive P3 responses to the own name were not observed in our VS patients, although such findings had been previously reported (Perrin et al, 2006). We also observed no task related P3 changes in patients diagnosed as being in a vegetative state. This is in line with international diagnostic criteria of VS (The Multi-Society Task Force on PVS, 1994) considering this state as reflecting reflexive activity but not consciousness. However, negative findings do not necessarily proof absence of consciousness. We should note that no task related P3 response was observed also in 5 out of our 14 MCS patients. As a an

ERP response was observed in MCS patients showing solely visual fixation or pursuit at the behavioral level, there is no reason that other MCS patients, showing more complex signs of voluntary behavior (e.g., behavioral response to command), would not be able to do this task. False negatives might in part be due to the fact that only one ERP measurement was obtained here for each condition. Multiple ERP assessments (performed on the same day or on different days) would permit to decrease such possible false negative findings.

Until now, few studies have investigated the interest of active paradigms in severely brain damaged patients. Most of previous ERP (Kotchoubey et al, 2005; Perrin et al, 2006) and functional neuroimaging (Bekinschtein et al, 2004; Boly et al, 2004; Laureys et al, 2004; Schiff et al, 2005) studies have merely employed passive paradigms. These studies have shown more widespread and integrated brain activation in MCS as compared to VS patients. However, no previous ERP study employed 'active paradigms' (i.e., patients being asked to actively perform a task) in MCS. Our data lead us to strongly believe that such paradigms permit to explore residual cognitive functioning in these patients in a more reliable and valid manner. Most importantly, our results suggest that we most likely underestimate the cognitive capacities of MCS patients and encourage further investigation in this field (Giacino & Whyte, 2005; Schiff, 2005).

Chapitre 3

Étude en neuro-imagerie fonctionnelle

3.1. Measuring the effect of amantadine in chronic anoxic minimally conscious state

C.Schnakers¹, R.Hustincx², G.Vanderwalle¹, S.Majerus³, G.Moonen⁴, M.Boly^{1,4},
A.Vanhaudenhuisen¹, S.Laureys^{1,4}

¹ Cyclotron Research Centre, University of Liège, Belgium

² Department of Nuclear Medicine, CHU Sart Tilman, Liège, Belgium

³ Department of Cognitive Sciences, University of Liège, Belgium

⁴ Department of Neurology, CHU Sart Tilman, Liège, Belgium

Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry in press

Abstract

The effect of pharmacological agents on recovery in chronic disorders of consciousness remains unsatisfactory. Amantadine, a dopaminergic agonist, has been suggested to behaviorally improve recovery from vegetative (VS) and minimally conscious states (MCS). Here, we report the effect of amantadine in a chronic anoxic MCS patient (i.e., presence of visual pursuit).

An ABAB design was proposed in conjunction with weekly CRS-R (Coma Recovery Scale-Revised) assessment, actimetry monitoring and serial (18F)fluorodeoxyglucose-PET (3 weeks baseline period, amantadine administered during 6 weeks, stopped during 6 weeks and again resumed for 6 weeks).

After 3 weeks of amantadine treatment, the patient showed reproducible movement to command and consistent automatic motor responses permitting mouth feeding. Similarly, actimetry monitoring showed a significant increase in limb movements during treatment periods. Finally, serial FDG-PET scanning objectively measured treatment-related metabolic changes in a widespread fronto-temporo-parietal network and in the sensori-motor area.

These data suggest a modulation of polymodal associative cortical metabolism and motor function by amantadine. Large scale studies on the efficiency of amantadine in this challenging patient population are warranted.

3.1.1. Introduction

The effect of pharmacological agents on recovery in chronic disorders of consciousness remains unsatisfactory (Laureys et al, 2006). Amantadine, a dopaminergic agonist, has been suggested to behaviorally improve recovery from vegetative (VS) and minimally conscious states (MCS) (Whyte et al, 2005; Zafonte et al, 2000). Here, we report the effect of amantadine in a chronic anoxic MCS patient using standardized behavioral evaluations, actigraphy and serial positron emission tomography (PET).

3.1.2. Methods

a) Patient

A 23-year-old man was found comatose after ventricular fibrillation. Brain CT was normal and electroencephalography (EEG) showed an alpha-coma pattern. Somatosensory evoked potentials detected no cortical (N20) responses. After three weeks, the patient evolved to VS and was transferred to a rehabilitation centre (where no cognitive-enhancing interventions were given). He returned home after 6 months diagnosed as VS. After two years, the family contacted us for re-evaluation. Using the Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R; Giacino et al, 2004), the patient was recognized as minimally conscious (i.e., presence of visual pursuit). After written informed consent of the patient's legal representative, amantadine treatment (200 mg per day) in an ABAB design was proposed in conjunction with weekly CRS-R assessment, actimetry monitoring and serial (¹⁸F)fluorodeoxyglucose-PET (3 weeks baseline period, amantadine administrated during 6 weeks, stopped during 6 weeks and again resumed for 6 weeks). Throughout the observational period the patient remained free of other centrally acting drugs. The study was approved by the Ethics Committee of the University of Liège.

b) Neuropsychological assessment, actimetry and PET

Behavioral changes were assessed unblinded during 21 CRS-R evaluations by an experienced neuropsychologist (CS). The patient was tested at home, once a week (on the same day and hour).

An actiwatch (Cambridge Neurotechnology Ltd, UK) was placed on the extremity showing the best motor response. The device measures movements by means of a piezoelectric accelerometer integrating intensity, amount and duration of movements (1-min epochs; movements above 0.05g counted; filters from 3 to 11 Hz). Three recording sessions were performed (each lasting 4 weeks): a) 2 weeks after beginning of treatment (B1), for technical reasons baseline data (A1) could not be obtained; b) 2 weeks after stopping amantadine (A2); c) 2 weeks after re-instauraton of amantadine (B2). Mean data of motor activity were computed for each acquisition week. Treatment periods (B1 and B2) were compared to the period without amantadine (A2) using non-parametric Friedman ANOVA on paired samples.

Cerebral metabolic rates for glucose metabolism (CMRGlu) were measured in wakeful resting conditions using FDG-PET (Laureys et al, 2000). Four CMRGlu-PET acquisitions

were performed: a first baseline scan (A1); a second 5 weeks after beginning of treatment (B1); a third 5 weeks after stopping amantadine (A2) and a final scan 6 weeks after starting a second period of treatment (B2). PET data were analyzed using statistical parametric mapping (SPM2; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>). The design matrix separately modeled each patient's scan (A1, B1, A2, B2) and 40 control subjects' scans (20 men, mean age 46 ± 16). Global uptake normalization was performed by proportional scaling. A conjunction analysis identified brain regions where glucose metabolism was significantly lower in the patient (A1) as compared to controls and where glucose metabolism showed amantadine related CMRGlu changes ($A1 < B1 > A2 < B2$). The resulting set of voxel values for each contrast, constituting a T statistics map [SPM{t}], was transformed to the unit normal distribution SPM{Z} and thresholded at $p < 0.001$ ($Z = 3.09$).

3.1.3. Results

Compared to the baseline (A1), CRS-R total scores increased during the first period of treatment (B1) (mean scores of 9.0 ± 0.6 vs 12.5 ± 2.4 , respectively). During the second treatment period (B2), there was no substantial improvement but an increase in the frequency of the patient's best CRS-R score (13.0 ± 1.5 vs 14.0 ± 0.0) (Figure, lower panel). Changes were observed during B1 after one week of treatment in the motor function scale (i.e., apparition of automatic motor response) and after 3 weeks in the auditory function scale (i.e., emergence of responses to verbal order) (Supplemental file). These behaviors did not disappear during washout (A2); explaining the high scores observed.

Mean motor activity increased following the first amantadine administration (B1) as compared the subsequent recording sessions without treatment (A2) ($p < 0.05$) and following the second amantadine treatment (B2) as compared to A2 ($p < 0.05$) (Figure, lower panel).

Prior to amantadine administration (A1), a significant hypometabolism (as compared to controls) was observed in the bilateral dorsolateral prefrontal, temporo-parietal and mesiofrontal cortices and in right-sided sensori-motor areas. A conjunction analysis showed that this cortical network showed significant ($p < 0.001$) amantadine-related increases in metabolic activity, approaching the normal range (Figure, upper panel).

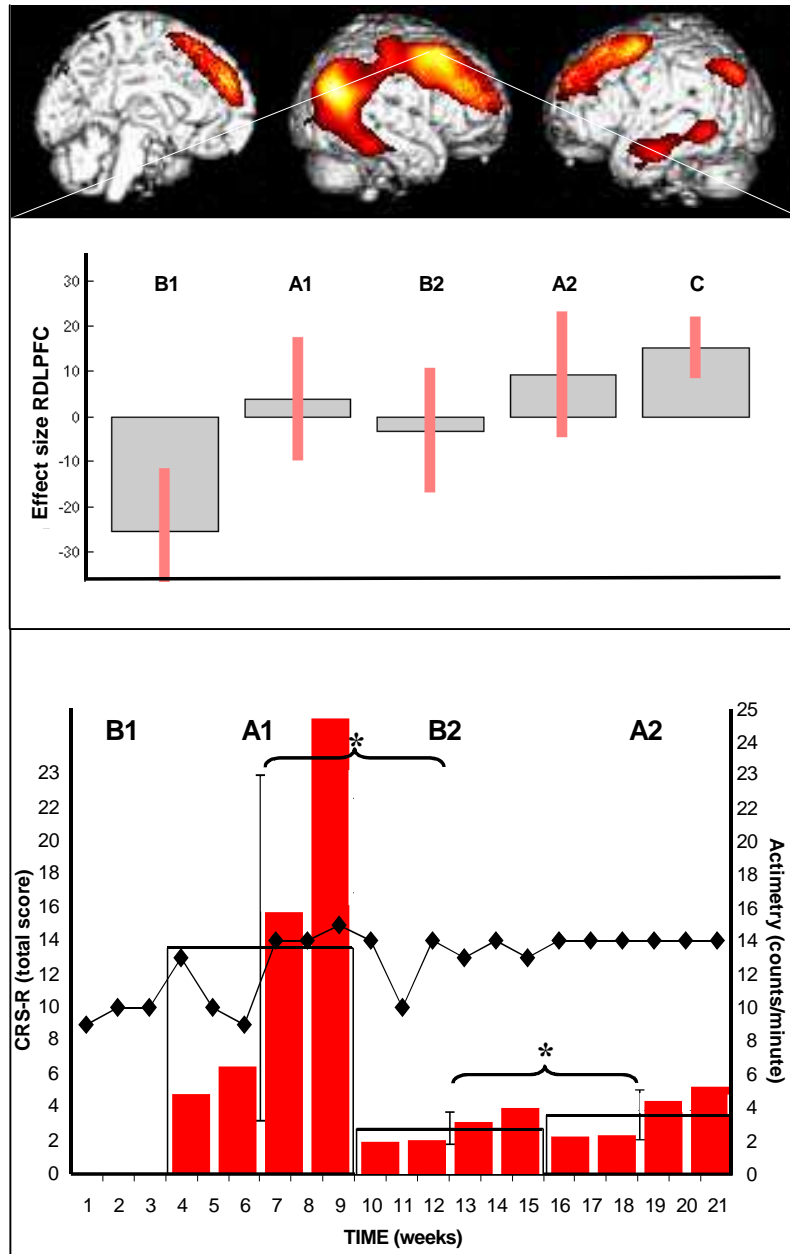


Figure. Upper panel: ABAB design illustrating treatment-related metabolic changes as compared to controls (C) in widespread bilateral fronto-temporo-parietal associative and right-sided sensori-motor areas. Note that metabolic dysfunction, as compared to controls (C), prior to amantadine administration (A1) increases after 5 weeks of treatment (B1), decreases after withdrawal (A2) and resumes near-normal values after amantadine reintroduction (B2). Lower panel : Behavioral changes as assessed by Coma Recovery Scale-Revised during 21 weeks (CRS-R total scores ranging from 0 to 23 shown as black diamonds). Actimetry monitoring represented as mean motor activity counted per week (red bars) or per month (white bars). Asterisks represent the significant difference of motor activity between conditions (B1>A2<B2).

JFK COMA RECOVERY SCALE - REVISED																					
	A1			B1						A2						B2					
Time of assessment (weeks)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
AUDITORY FUNCTION SCALE																					
4. Consistent Movement to Command *																					
3. Reproducible Movement to Command *							X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
2. Localization to Sound																					
1. Auditory Startle	X	X	X	X	X	X															
0. None																					
VISUAL FUNCTION SCALE																					
5. Object Recognition *																					
4. Object Localization: Reaching *																					
3. Pursuit Eye Movements *	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
2. Fixation *																					
1. Visual Startle																					
0. None																					
MOTOR FUNCTION SCALE																					
6. Functional Object Use ⁺																					
5. Automatic Motor Response *				X			X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
4. Object Manipulation *																					
3. Localization to Noxious Stimulation *																					
2. Flexion Withdrawal	X	X	X		X	X					X										
1. Abnormal Posturing																					
0. None/Flaccid																					
OROMOTOR/VERBAL FUNCTION SCALE																					
3. Intelligible Verbalization *																					
2. Vocalization/Oral Movement	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				X		X	X	X	X	X	X
1. Oral Reflexive Movement											X	X	X		X						
0. None																					
COMMUNICATION SCALE																					
2. Functional: Accurate ⁺																					
1. Non-Functional: Intentional *																					
0. None	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
AROUSAL SCALE																					
3. Attention *																					
2. Eye Opening w/o Stimulation		X	X	X	X				X			X									
1. Eye Opening with Stimulation	X					X	X	X		X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
2. Unarousable																					
Total score	9	10	10	13	10	9	14	14	15	14	10	14	13	14	13	14	14	14	14	14	14

Supplemental file. Neurological evolution before amantadine (A1), during both periods of treatment (B1, B2) and the period without treatment (A2) illustrated on the Coma Recovery Scale-Revised subscores.

Note : *Denotes MCS; ⁺Denotes emergence from MCS

3.1.4. Discussion

Two years after the brain insult, our patient recovered consciousness and remained in a MCS (i.e., presence of visual pursuit) but failed to obey commands as assessed by standardized testing (Giacino et al, 2004). After 3 weeks of amantadine treatment, the patient showed reproducible movement to command and consistent automatic motor responses (i.e. opening of the mouth following the presentation of a spoon) permitting mouth feeding. The figure (lower panel) illustrates the increase in the frequency of the patient's best CRS-R score. Similarly, actimetry monitoring showed a significant increase in limb movements during treatment periods. Discontinuation of amantadine resulted in a reduction of motor activity and treatment reintroduction induced a small but significant increase in actigraphic activity. Surprisingly, we have not observed amantadine-related increases in arousal as previously described (Whyte et al, 2005).

Even after 2 years post-anoxia, natural recovery cannot be excluded. However, serial FDG-PET scanning and the employed ABAB design objectively measured treatment-related metabolic changes in a widespread fronto-temporo-parietal network and in the sensorimotor area. These data suggest a modulation of polymodal associative cortical metabolism and motor function by amantadine. The metabolic decrease after cessation of the drug did not return to baseline level (A1), possibly reflecting persisting long-term effects. This is conferred by the consistently higher CRS-R scores observed after treatment reintroduction.

In conclusion, using serial behavioral assessments, actigraphy and PET scanning, we here showed that pharmacological intervention in chronic anoxic MCS can result in cognitive and motor improvement. Large scale studies on the efficiency of amantadine in this challenging patient population are warranted.

CONCLUSIONS

Section 1

Synthèse des résultats

L'objectif principal de notre travail était de développer et valider des outils comportementaux et électrophysiologiques permettant de détecter de manière sensible des signes de conscience chez des patients récupérant du coma. Nous avons également un objectif secondaire : évaluer, à l'aide de l'imagerie fonctionnelle, l'efficacité du traitement médicamenteux, en particulier, l'impact de l'amantadine, un agent dopaminergique, sur la récupération de la conscience chez des patients sévèrement cérébro-lésés. Afin d'atteindre ces objectifs, nous avons effectué plusieurs études à l'aide de différentes approches: comportementale, électrophysiologique et en neuro-imagerie fonctionnelle.

Au niveau des études comportementales, nous nous sommes tout d'abord intéressés à la difficulté de détecter, à partir des comportements observés, des signes de conscience chez des patients sévèrement cérébro-lésés. Comme nous l'avons constaté précédemment, l'évaluation comportementale représente le principal moyen d'évaluer l'état de conscience de ces patients. Néanmoins, dans les années 90, plusieurs études ont observé des signes de conscience chez 37 à 43% des patients cliniquement diagnostiqués en état végétatif; suggérant qu'il existe une erreur diagnostique importante chez ces patients (Childs, Mercer, & Childs, 1993; Andrews, Murphy, Munday, & Littlewood, 1996). Depuis la publication en 2002 des critères diagnostiques pour l'état de conscience minimale et donc, de critères définissant plus clairement ce qu'est un comportement conscient (Giacino et al, 2002), aucune étude n'a réévalué l'erreur diagnostique. Cette question est pourtant primordiale; une erreur diagnostique pouvant avoir de graves conséquences, particulièrement, quant aux décisions de fin de vie chez un patient erronément diagnostiqué en état végétatif (Andrews, 2004).

Lors de notre première étude, nous avons dès lors décidé de réestimer le pourcentage d'erreur diagnostique chez les patients en état végétatif, mais également, pour la première fois, chez les patients en état de conscience minimale. Nous avons montré que, sur les 44 patients cliniquement diagnostiqués en état végétatif, 41% (n=18) manifestaient des signes de conscience. Ce pourcentage d'erreur diagnostique est donc similaire aux résultats obtenus avant la publication des critères pour l'état de conscience minimale (Childs, Mercer, & Childs, 1993; Andrews, Murphy, Munday, & Littlewood, 1996). Par contre, le pourcentage d'erreur pour l'état de conscience minimale est très inférieur. Il n'y a eu, en effet, que 10% (n=4) des 41 patients cliniquement diagnostiqués en état de conscience minimale qui étaient, en réalité, sortis de cet état. L'erreur diagnostique chez les patients végétatifs reste donc la plus conséquente.

Il existe un grand nombre d'échelles comportementales standardisées permettant de faciliter l'évaluation de la conscience chez des patients sévèrement cérébro-lésés. Néanmoins, la Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R) (Giacino et al, 2004) est la seule échelle à intégrer les critères diagnostiques pour l'état de conscience minimale (Giacino et al, 2002) et représente, dès lors, l'outil le plus intéressant pour distinguer l'état végétatif de l'état de conscience minimale. Toutefois, excepté lors de la validation anglaise de la CRS-R (Giacino et al, 2004), aucune étude n'a évalué sa capacité à détecter des signes de conscience et donc, sa sensibilité diagnostique.

Dans une deuxième étude, nous nous sommes dès lors intéressés à la capacité de cette échelle à objectiver la présence de comportements volontaires comparativement à deux autres échelles : la Glasgow Coma Scale (GCS), qui est l'échelle la plus répandue au monde (Teasdale & Jennett, 1974) et la Full Outline of UnResponsiveness scale (FOUR) qui est une échelle récente intégrant certains critères diagnostiques pour l'état de conscience minimale (Giacino et al, 2002) qui ne sont pas présents dans la GCS (Wijdicks et al, 2005). Sur les 29 patients considérés en état végétatif par la GCS, la FOUR a détecté des signes de conscience chez 4 de ces patients (présence d'une poursuite visuelle). Cependant, la CRS-R a diagnostiqué 7 autres patients en état de conscience minimale (présence d'une fixation visuelle soutenue). Dès lors, en incluant la poursuite visuelle, la FOUR est un outil plus sensible que la GCS. Cependant, elle est moins sensible que la CRS-R qui, dans cette étude, détecte un critère supplémentaire, la fixation visuelle; critère qui n'est pas inclus dans la FOUR.

Ces résultats ont été répliqués lors de notre étude de la validation de la version française de la CRS-R (l'"Échelle de Récupération du Coma") (troisième étude). En effet, parmi les 45 patients diagnostiqués en état de conscience minimale par la version française de la CRS-R, la GCS et la FOUR n'ont pas détecté des signes de conscience chez, respectivement, 21 et 13 patients qui ont dès lors été erronément diagnostiqués en état végétatif. En outre, nous avons voulu comparer la sensibilité diagnostique de la CRS-R à celle de la Wessex Head Injury Matrix (WHIM) qui est connue pour être une échelle sensible de la sortie du coma jusqu'à la récupération d'amnésie post-traumatique (Shiel et al, 2000). Selon nos résultats, la WHIM n'a cependant pas permis d'objectiver des signes de conscience chez 10 patients diagnostiqués en état de conscience minimale par notre échelle. Enfin, les résultats que nous avons obtenus au niveau de la validité concourante et de la fidélité inter-juge ont montré que la CRS-R peut être utilisée en stade aigu et chronique par tous les membres de l'équipe soignante, quelque soit sa formation, son expertise au niveau de l'évaluation clinique de la conscience ou son expérience dans la pratique de cette échelle. La CRS-R constitue dès lors un outil efficace lors de la détection de signes de conscience et donc, lors de la distinction entre état végétatif et état de conscience minimale.

Les échelles comportementales dont nous venons de parler permettent d'évaluer de manière élémentaire les fonctions cognitives préservées chez les patients non communicants souffrant d'une altération de la conscience. Ces échelles ne sont néanmoins plus efficaces lorsqu'il s'agit d'évaluer la cognition de patients présentant un Locked-in

syndrome (LIS). En effet, ces patients sont tétraplégiques et anarthriques, mais possèdent un niveau de conscience préservée. Selon l'American Congress of Rehabilitation Medicine, ils présenteraient même une cognition intacte (American Congress of Rehabilitation Medicine, 1995). Cependant, il n'existe que peu d'études ayant investigué la question; l'évaluation neuropsychologique étant compliquée par l'absence de réponses verbales et motrices (Cappa & Vignolo, 1982; Cappa, Pirovano, & Vignolo, 1985; Allain, Joseph, Isambert, Le Gall, & Emile, 1998). En outre, les données recueillies à ce sujet sont contradictoires; certains patients se plaignant de troubles attentionnels et mnésiques (Leon-Carrion, van Eeckhout, & Dominguez-Morales Mdel, 2002).

Vu qu'il n'existe aucune batterie de tests neuropsychologiques adaptée au mode de communication oculaire des patients LIS et permettant d'évaluer de manière relativement complète la cognition chez ces patients, nous avons validé, dans une quatrième étude, une batterie de tests auprès de 10 patients LIS. Grâce à cette échelle, nous avons ainsi montré qu'utiliser une batterie de tests adaptée à un mode de communication oculaire est possible même en stade sub-aigu (2 mois après la lésion cérébrale). Nous avons également montré que les patients souffrant uniquement d'une lésion du tronc cérébral ne présentent aucun déficit cognitif. Toutefois, en cas de lésion additionnelle, la batterie que nous avons développée a permis de détecter d'éventuels déficits. Enfin, le suivi longitudinal d'une patiente LIS a permis de montrer qu'une récupération complète des fonctions cognitives peut être observée 6 mois après la lésion cérébrale.

Au niveau des études électrophysiologiques, nous avons investigué l'intérêt de plusieurs aspects de l'électrophysiologie, l'électroencéphalogramme (EEG) et les potentiels évoqués cognitifs, lors de la détection d'une activité cérébrale consciente chez des patients récupérant du coma.

Nous avons tout d'abord investigué l'intérêt d'un paramètre dérivé de l'électroencéphalogramme : l'indice bispectral (BIS). En effet, cet indice entre 0 (silence iso-électrique) et 100 (éveil) est habituellement utilisé pour suivre l'état de conscience sous ou suite à une anesthésie générale chez des sujets sains (Johansen & Sebel, 2000; Rampil, 1998; Drummond, 2000). Deux études ont montré l'intérêt du BIS pour suivre la récupération de la conscience chez des patients sévèrement cérébro-lésés (Gill et al, 2003; Gilbert, Wagner, Halukurike, Paz, & Garland, 2001). Aucune n'a néanmoins permis de montrer son utilité quant à la différenciation des différents états de conscience altérée et,

plus particulièrement, quant à la distinction entre état végétatif et état de conscience minimale.

Ainsi, dans une première étude préliminaire, nous avons pu estimer une valeur seuil du BIS de 50 pour distinguer les patients conscients (en état de conscience minimale et sortis de cet état) des patients non conscients (en coma et en état végétatif) avec une spécificité et une sensibilité de 75%. Dès lors, dans une deuxième étude, nous avons voulu valider le BIS auprès d'une population plus importante et, plus particulièrement, tester sa capacité à distinguer l'état végétatif de l'état de conscience minimale, comparativement à d'autres paramètres EEG tels que le "Spectral Edge Frequency" (SEF95; représentant la bande de fréquence en-dessous de laquelle se trouve 95% du pouvoir spectral du signal EEG), le "Total Power" (TOTPOW; représentant la somme des bandes de fréquence présentes dans le signal EEG) et l'électromyogramme (EMG; représentant le pourcentage de l'activité musculaire présente dans le signal EEG). Selon nos résultats, le BIS semble être le seul paramètre à pouvoir distinguer l'état végétatif de l'état de conscience minimale. Ainsi, les paramètres basés sur les bandes de fréquence présentes dans le signal EEG (tels que le SEF95 ou le TOTPOW) ou basés sur l'activité musculaire présente dans ce signal (l'EMG) ne permettent pas de distinguer l'état végétatif de l'état de conscience minimale. En outre, ces deux études ont montré que le BIS corrèle plus fortement que les trois autres paramètres EEG avec plusieurs échelles comportementales telles que la Glasgow Coma Scale (Teasdale & Jennett, 1974), la Glasgow Liège Scale (Born et al, 1982), la Wessex Head Injury Matrix (Shiel et al, 2000; Majerus & Van der Linden, 2000) ainsi qu'avec l'échelle la plus sensible, selon nous, au niveau du diagnostic, la Coma Recovery Scale-Revised (Giacino et al, 2004).

Nos résultats ont donc permis de montrer que le BIS peut être utilisé parallèlement à un outil comportemental sensible et qu'il est plus utile que d'autres paramètres EEG pour distinguer l'état de conscience minimale de l'état végétatif. Cette technique ne nous permet néanmoins pas d'évaluer les capacités cognitives résiduelles présentes chez les patients récupérant du coma. C'est pourquoi nous nous sommes tournés vers les potentiels évoqués cognitifs.

Dans une troisième étude, nous avons décidé d'évaluer la capacité des patients en état de conscience altérée à détecter une stimulation à valence émotionnelle, le propre prénom, parmi d'autres prénoms non familiers. Nous avons observé une amplitude de la réponse P3, plus importante pour le propre prénom que pour d'autres prénoms non familiers, et cela chez tous les patients en état de conscience minimale ou présentant un

Locked-in syndrome, mais également chez plusieurs patients en état végétatif (3 sur 5); suggérant que certains patients végétatifs restent capables de détecter et de traiter des stimulations verbales relativement complexes survenant dans leur environnement.

L'utilisation de paradigmes passifs ne permet néanmoins pas de s'assurer de la présence d'une activité cérébrale consciente. En effet, ce type de paradigme évalue principalement le traitement cognitif de l'information verbale et ne permet pas d'évaluer la capacité qu'à un patient sévèrement cérébro-lésé à exécuter volontairement une tâche cognitive et donc, de détecter une activité cérébrale consciente. C'est pourquoi nous avons développé un paradigme actif où, contrairement au paradigme passif, le patient doit effectuer une tâche sur instruction verbale.

Dans une quatrième étude, nous avons eu l'opportunité de tester ce paradigme chez une patiente présentant un Locked-in syndrome total. Rappelons que ces patients présentent une quadriplégie, une anarthrie ainsi qu'une paralysie oculaire et palpébrale (Bauer et al, 1979). Ces patients n'ont donc aucun moyen de communication et semblent comateux. En effet, aucune réponse consciente n'a été observée au niveau comportemental chez notre patiente. Selon la Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R) (Giacino et al, 2004), celle-ci ne présentait qu'une activité réflexe sans ouverture des yeux. Un PETscan, réalisé 14 jours après la thrombose basilaire, a néanmoins révélé une activité cérébrale préservée au niveau cortical. Nous avons dès lors utilisé notre paradigme actif afin de détecter une activité cérébrale volontaire chez cette patiente. Quarante neuf jours après la lésion, nous avons observé une réponse P3 significativement plus large chez la patiente lorsqu'elle comptait son prénom comparativement à l'écoute passive du propre prénom. L'amplitude de la réponse était en outre similaire à 4 sujets contrôles appariés selon l'âge. Nous avons détecté cette réponse volontaire 14 jours avant l'apparition d'une réponse comportementale consciente (réponse inconsistante à une commande verbale) qui a émergé suite à une récupération motrice minimale (mouvement du pouce). A l'aide de ce paradigme actif, nous avons donc réussi à détecter une activité cérébrale volontaire chez une patiente sévèrement lésée au niveau moteur qui, comportementalement, semblait dans le coma. Nous avons dès lors décidé de valider ce paradigme chez un plus grand nombre de patients sévèrement cérébro-lésés.

En utilisant ce paradigme actif chez 22 patients se trouvant en état de conscience altérée, nous avons observé, dans une cinquième étude, une réponse P3 plus large dans une des conditions actives chez 9 patients en état de conscience minimale. Malgré une latence plus grande (suggérant une diminution de la vitesse de traitement), l'amplitude de la

réponse était équivalente à celle des sujets contrôles. En outre, une réponse a été constatée chez 3 patients montrant uniquement une fixation et/ou une poursuite visuelle (sans réponse à la commande documentée). Nous n'avons, par contre, pas observé de réponses lors des tâches actives chez les patients diagnostiqués en état végétatif. Nous pourrions envisager que ce paradigme n'est pas suffisamment sensible pour détecter une activité cérébrale volontaire. Toutefois, il a permis d'objectiver des signes de conscience chez une patiente sévèrement lésée au niveau moteur et diagnostiquée comateuse selon les critères comportementaux ainsi que chez des patients ne montrant aucune apparente compréhension du langage (sans réponse à la commande documentée); suggérant que ce paradigme dès lors est relativement efficace.

Lors de notre étude en neuro-imagerie fonctionnelle, nous nous sommes intéressés au traitement des patients récupérant du coma. En effet, il existe peu d'études évaluant l'impact des traitements pharmacologiques sur la récupération de la conscience chez des patients sévèrement cérébro-lésés. Une seule étude comportementale s'est portée sur un échantillon à grande échelle et a montré l'intérêt de l'amantadine (Whyte et al, 2005). Néanmoins, l'évolution observée au niveau des échelles comportementales suite au traitement ne peut être attribuée avec certitude à l'amantadine mais pourrait être attribuée à un effet placebo. En outre, les auteurs n'ont pas pu exclure l'intervention d'une récupération spontanée. Dans ce contexte, nous avons évalué, à l'aide de la neuro-imagerie fonctionnelle et d'une méthodologie ABAB (A = absence du traitement et B = présence du traitement), l'impact d'un traitement par amantadine sur la récupération de la conscience chez un patient anoxique chronique en état de conscience minimale manifestant uniquement une poursuite visuelle. Nous avons également utilisé la Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R) (Giacino et al, 2004) afin de suivre l'évolution des réponses comportementales et l'actimétrie afin d'objectiver l'impact de l'amantadine sur l'activité motrice. Après 3 semaines de traitement, nous avons observé une récupération cognitive chez ce patient. En effet, nous avons observé l'apparition de réponses à la commande et de mouvements orientés permettant une alimentation per os. Nous avons également observé une augmentation de l'activité motrice et cérébrale (incluant le réseau fronto-temporo-pariétal et le cortex sensori-moteur), lors du traitement. Le paradigme ABAB nous a, enfin, permis d'objectiver une modulation de l'activité des régions cérébrales récupérées en fonction de la présence ou de l'absence de l'amantadine. Notre étude a dès lors permis de

montrer l'impact de l'amantadine au niveau de la récupération de la conscience chez un patient sévèrement cérébro-lésé.

Section 2

Discussion

et conclusion générale

2.1. L'erreur diagnostique et les facteurs explicatifs

2.1.1. L'absence d'utilisation d'une échelle comportementale standardisée et sensible

Plusieurs facteurs pourraient expliquer l'erreur diagnostique observée dans notre première étude comportementale (Gill-Thwaites, 2006). La présence d'une trachéotomie ou d'un déficit moteur pourrait compliquer la détection de signes de conscience. Néanmoins, les critères les plus fréquemment omis ne sont ni verbaux, ni moteurs, mais visuels (fixation et poursuite visuelles). L'importante fatigabilité et la fluctuation de vigilance observées habituellement chez les patients en état de conscience altérée

pourraient également compliquer la détection de signes de conscience. Le diagnostic clinique s'est cependant basé sur l'observation quotidienne des patients par une équipe multi-disciplinaire qui a dès lors observé les comportements de ces patients à différents moments de la journée ce qui aurait dû augmenter les chances de détecter un signe de conscience. Ces deux explications ne sont dès lors pas suffisantes. En réalité, selon nos résultats, le facteur explicatif le plus probant pour l'erreur diagnostique serait l'absence de l'utilisation d'une échelle comportementale standardisée. Dans notre étude, un pourcentage d'erreur diagnostique significativement plus important a été détecté chez les patients chroniques en état végétatif; patients qui n'ont pour la plupart (30 sur 57) pas été évalués à l'aide d'outils standardisés. Ainsi, la moitié des erreurs commises en stade chronique (n=7) ont été observées chez des patients qui n'ont été diagnostiqués à l'aide d'aucune échelle comportementale. Néanmoins, nos résultats montrent également que le type d'échelle utilisée est important pour éviter l'erreur diagnostique. En effet, le reste des erreurs a été détecté chez les patients aigus et chroniques évalués à l'aide de la Glasgow Coma Scale (GCS) (Jennett & Teasdale, 1974). Aucune erreur n'a, par contre, été décelée chez les patients évalués à l'aide de la Wessex Head Injury Matrix (Shiel et al, 2000); échelle connue pour être, effectivement, plus sensible que la GCS lors de la détection de signes de conscience (Majerus & Van der Linden, 2000). Nos résultats suggèrent donc que l'utilisation d'échelles comportementales standardisées et sensibles est essentielle et permettrait probablement de diminuer le pourcentage d'erreur diagnostique.

2.1.2. La connaissance des critères diagnostiques

Un autre point important doit être pris en considération: la connaissance des critères diagnostiques (Gill-Thwaites, 2006). En effet, dans une étude de Payne, parmi 169 neurologues, 14% ont déclaré qu'un patient en état végétatif peut être conscient de lui-même et de son environnement (Payne, Taylor, Stocking, & Sachs, 1996). Ce résultat montre dès lors qu'il existe une confusion entre ce qui doit être considéré comme comportement conscient et ce qui doit être considéré comme comportement réflexe. Cette confusion pourrait avoir un impact au niveau du diagnostic. Néanmoins, jusqu'à présent, aucune étude ne s'est portée sur ce sujet.

2.1.3. Les débats concernant les critères diagnostiques

a) la fixation visuelle

A la connaissance des critères diagnostiques s'ajoute les débats se focalisant autour de ces critères. En effet, nous avons vu qu'il existe un désaccord entre l' "Aspen Workgroup" (Giacino et al, 2002) et le "Royal College of Physicians" (Working Party of the Royal College of Physicians, 2003) se portant principalement sur la fixation visuelle; les uns considérant ce critère comme comportement conscient, les autres le considérant comme comportement réflexe. Nos investigations électrophysiologiques suggèrent néanmoins que ce comportement devrait être considéré comme un comportement conscient. En effet, une réponse P3 plus large a été constatée pour le stimulus-cible chez 3 patients montrant uniquement une fixation et/ou une poursuite visuelle (sans réponse à la commande documentée) lors d'une tâche de comptage qui devait être effectuée volontairement par ces patients. Nos résultats suggèrent que les patients présentant une fixation visuelle sont capables de répondre de manière adéquate à une instruction verbale et peuvent dès lors être considérés conscients. Une étude d'Owen a également montré qu'un patient ne présentant qu'une fixation visuelle, activait les mêmes régions cérébrales que les sujets contrôles lors d'une tâche d'imagerie mentale que le sujet devait accomplir volontairement (Owen et al, 2006). Même si nos résultats doivent être répliqués chez un plus grand nombre de patients, ils suggèrent que la fixation visuelle pourrait sous-tendre une activité consciente et non réflexe. Selon nos investigations comportementales, ce comportement est néanmoins l'un des critères les plus fréquemment omis et devrait donc, selon nous, faire partie intégrante de l'évaluation comportementale.

b) les réponses aux stimulations nociceptives

La fixation visuelle n'est pas le seul comportement à être débattu. D'autres comportements posent problème tels que les réponses aux stimulations nociceptives. La grimace à la douleur n'est, par exemple, pas considérée comme comportement conscient (The Multi-Society Task Force on PVS, 1994; Working Party of the Royal College of Physicians, 2003). Etant présente chez les enfants anencéphales, ce comportement sous-tendrait principalement une activation sous-corticale. Cependant, nous n'avons aucune information quant à la fréquence de ce comportement chez les patients végétatifs. Plus globalement, aucune échelle n'évalue le pattern de comportements présentés par ces patients suite à une stimulation nociceptive (Schnakers & Zasler, 2007). Il apparaîtrait

donc nécessaire de développer et de valider un outil pour décrire ces comportements et en étudier ensuite les corrélats neuronaux à l'aide de l'imagerie cérébrale et de l'électrophysiologie. En effet, cette question possède un réel enjeu éthique. Déterminer s'il est possible que les patients végétatifs manifestant des comportements débattus (tels que la grimace) perçoivent la douleur est indispensable, en particulier quant aux questions de fin de vie.

Plus globalement, mettre fin au débat qui existe actuellement quant aux critères diagnostiques reste primordial. Clarifier ce qu'est un comportement conscient reste le premier pas vers une unicité dans l'évaluation neurologique et dès lors dans la formulation du diagnostic.

2.2. La sensibilité diagnostique de la Coma Recovery Scale-Revised

2.2.1. L'intégration des critères diagnostiques pour l'état de conscience minimale

Nous avons montré que la CRS-R (Giacino et al, 2004) est, actuellement, l'échelle la plus sensible pour distinguer l'état végétatif de l'état de conscience minimale. Les raisons d'une telle sensibilité sont multiples. Tout d'abord cette échelle intègre les critères pour l'état de conscience minimale de 2002 (Giacino et al, 2002), en particulier la fixation et/ou la poursuite visuelle. En effet, dans notre première étude comportementale, nous avons observé que l'erreur diagnostique se portait souvent sur l'omission des mouvements orientés des yeux. Parallèlement, nous avons observé que les comportements les plus fréquemment détectés par la CRS-R, contrairement à la GCS, la Full Outline of UnResponsiveness scale (Wijdicks et al, 2005) et la WHIM, sont la poursuite et la fixation visuelles. La sous-échelle visuelle de la CRS-R semble dès lors très utile lors du diagnostic ce qui a été confirmé par nos analyses puisqu'elles ont révélé que la sous-échelle visuelle de la CRS-R permet de diagnostiquer significativement plus de patients en état de conscience minimale que ses autres sous-échelles.

2.2.2. Un mode d'administration et de cotation particulièrement efficace

L'évaluation de la poursuite et de la fixation visuelles permet donc à la CRS-R de diagnostiquer plus de patients conscients. Néanmoins, la présence de ces critères diagnostiques au niveau de la CRS-R ne suffit pas à expliquer sa sensibilité diagnostique. La manière dont les critères diagnostiques présents dans la CRS-R sont administrés joue également un rôle dans la détection de signes de conscience. Le mode d'administration de la CRS-R a ainsi permis de détecter, contrairement aux trois autres échelles, plusieurs comportements volontaires tels qu'une fixation visuelle soutenue exclusivement observée à l'aide d'un miroir ou la réponse à la commande objectivée suite à la présentation de plusieurs ordres verbaux. Enfin, la cotation de l'échelle permet également de détecter des comportements volontaires supplémentaires tels que les mouvements corporels orientés (par exemple, se frotter le nez), contrairement à la WHIM dont le système de cotation ne permet pas d'administrer l'entièreté des items et donc, d'observer la présence ou l'absence de chacun des critères diagnostiques pour l'état de conscience minimale (Giacino et al, 2002). Enfin, le système de cotation de la CRS-R n'est pas seulement quantitatif mais également qualitatif ce qui ne réduit pas le diagnostic à un nombre masquant l'hétérogénéité des comportements observés mais définit celui-ci par la présence ou l'absence de certaines réponses comportementales.

2.2.3. Intérêt de confronter la CRS-R à d'autres échelles comportementales

Selon nos résultats, la CRS-R constitue un outil diagnostique particulièrement intéressant. Il reste cependant à la confronter à d'autres échelles afin de vérifier si son mode d'administration et de cotation reste le plus efficace pour évaluer chacun des critères diagnostiques pour l'état de conscience minimale (Giacino et al, 2002). D'autre part, certains comportements considérés comme conscients ne sont pas repris dans cette échelle tels que les réponses orientées aux stimulations olfactives, gustatives et tactiles ou les réponses émotionnelles adaptées (sourires, rires ou pleurs). Ces réponses sont évaluées dans plusieurs autres échelles (voir tableau 2). Il serait dès lors intéressant de tester l'utilité diagnostique de ces comportements. L'ensemble de ces investigations permettrait d'optimiser les chances d'observer un signe de conscience et d'encore diminuer l'erreur diagnostique.

2.3. Une évaluation complémentaire de la cognition chez les patients LIS

2.3.1. Les dysfonctions cognitives et émotionnelles relatives à une atteinte cérébelleuse

La batterie de tests neuropsychologiques que nous avons développée nous a permis d'évaluer la cognition de patients présentant un Locked-in syndrome (LIS) de manière relativement complète sur base du mode de communication oculaire de ces patients. La validation de tests complémentaires serait toutefois utile. Nous n'avons en effet pas trouvé de déficits en cas de lésion cérébelleuse. Il est vrai qu'une lésion cérébrale ne découle pas forcément sur un déficit cognitif. Cependant, vu l'hypométabolisme généralement observé au niveau du cervelet chez ces patients (Laureys, Faymonville et al, 2003; Laureys, Owen et al, 2004), des investigations supplémentaires seraient utiles pour évaluer plus précisément les fonctions exécutives (l'inhibition, la planification, etc.) et la mémoire de travail qui peuvent être atteintes en cas de lésion cérébelleuse (Collette et al, 2006; Muller & Knight, 2006). L'impact des émotions sur les performances des patients devrait également être contrôlé; des dysfonctions émotionnelles suivant une lésion cérébelleuse (particulièrement, quand les lésions touchent le vermis) étant bien connues (Schmahmann & Caplan, 2006).

2.3.2. La récupération cognitive chez les patients LIS

D'autres investigations seraient requises pour identifier le temps exact nécessaire à une récupération complète des capacités cognitives chez les patients LIS. En effet, il n'y a pas eu d'évaluation neuropsychologique entre le moment où nous avons observé des déficits attentionnels et mnésiques (2 mois après la lésion cérébrale) et le moment où nous n'avons plus observé de déficits (6 mois après la lésion cérébrale). Nous ne pouvons dès lors pas affirmer qu'une récupération cognitive s'observe après 6 mois et non avant. Il serait dès lors utile d'objectiver la période exacte à laquelle apparaît cette récupération cognitive totale (en particulier, entre 2 et 6 mois), et cela chez un plus grand nombre de patients LIS. Cette question est, en effet, primordiale. Une sous-estimation des fonctions cognitives chez ces patients peut empêcher l'accès à des outils de communication plus complexes et ainsi diminuer leur autonomie, leur pouvoir de décision et donc, leur qualité de vie. D'autre part, en détectant dès que possible tout déficit chez les patients avec lésion additionnelle, un programme de révalidation pourrait être fourni afin d'augmenter la

communication entre les patients, leur famille et l'équipe médicale et donc, permettre aux patients LIS de reprendre un rôle dans la société.

2.4. L'intérêt diagnostique des différentes techniques électrophysiologiques

2.4.1. L'électroencéphalogramme et l'indice bispectral

Nous avons montré que cet indice dérivé de l'électroencéphalogramme (EEG) permet de distinguer l'état végétatif de l'état de conscience minimale, contrairement à d'autres paramètres EEG. Néanmoins, si cette technique est intéressante au niveau d'un groupe, elle l'est beaucoup moins au niveau individuel. En effet, dans la deuxième étude, même s'il existe une différence significative entre le groupe de patients végétatifs et le groupe de patients en état de conscience minimale, il existe également une variance importante du BIS dans ces deux groupes. La présence d'une telle variation diminue l'efficacité de cette technique (Walder, Suter & Romand, 2001); cette variation sous-tendant l'existence de faux négatifs (valeurs de BIS peu élevées présentées par un patient conscient) ainsi que de faux positifs (valeurs de BIS élevées présentées par un patient non-conscient). L'existence de valeurs élevées chez des patients diagnostiqués en état végétatif ainsi que de valeurs peu élevées chez des patients diagnostiqués en état de conscience minimale pourrait être mise en relation avec la formulation d'un pronostic positif ou négatif. Néanmoins, dans notre deuxième étude électrophysiologique, nous n'avons pas observé de corrélation significative entre la valeur du BIS lors du premier enregistrement et la récupération fonctionnelle de 43 patients récupérant du coma, un an après la lésion cérébrale. Un BIS élevé chez un patient végétatif ne sous-tend dès lors pas forcément une prochaine récupération. Ainsi, selon nos résultats, même si l'indice bispectral permet globalement de différencier l'état végétatif de l'état de conscience minimale, il n'est pas suffisant pour poser un diagnostic sans qu'il y ait erreur.

2.4.2. Potentiels évoqués cognitifs et paradigme passif "propre prénom"

En utilisant ce paradigme, nous avons observé une réponse P3 plus large uniquement suite à la présentation du propre prénom chez des patients présentant un Locked-in syndrome, chez des patients en état de conscience minimale mais également

chez certains patients végétatifs; suggérant que ces patients ont été capables de détecter et de traiter des informations verbales relativement complexes survenant dans leur environnement. Ce paradigme pourrait néanmoins avoir une valeur pronostique. En effet, récemment, Di et collaborateurs ont évalué 7 patients en état végétatif à l'aide de notre paradigme passif "propre prénom" adapté à l'IRMf (Imagerie à Résonance Magnétique fonctionnelle). Ils ont observé une large activation au niveau du cortex temporal chez 2 des 7 patients végétatifs; ces 2 patients ont évolué vers un état de conscience minimale dans les 3 mois (Di et al, 2007). La valeur pronostique d'un tel paradigme reste néanmoins encore à déterminer auprès d'une population plus large.

2.4.3. Potentiels évoqués cognitifs et paradigme actif "prénom"

Ce paradigme nous a permis de montrer une activité cérébrale consciente même chez des patients en état de conscience minimale qui manifestaient des réponses comportementales volontaires limitées. Nous n'avons néanmoins pas trouvé de réponse chez 5 patients en état de conscience minimale. Comme une réponse a été observée chez des patients montrant uniquement une fixation et/ou une poursuite visuelle, il n'y a pas de raison que des patients manifestant des comportements plus complexes (tels qu'une réponse à la commande) ne soient pas capables de faire cette tâche. La présence de faux négatifs pourrait être due au fait que, dans cette étude, un seul enregistrement a été effectué auprès des patients. En effet, vu la fluctuation de vigilance présente habituellement chez les patients en état de conscience minimale, il est probable que l'unique enregistrement ait été effectué au moment où le niveau de vigilance du patient était relativement peu élevé; ne lui permettant pas d'effectuer la tâche demandée. Plusieurs évaluations permettraient selon nous de diminuer la présence de faux négatifs et de détecter une activité consciente chez l'ensemble des patients en état de conscience minimale.

2.4.4. Sous-estimation des fonctions cognitives des patients en état de conscience minimale.

Outre le fait que l'utilisation d'un paradigme actif permet la détection d'une activité cérébrale consciente, il permet d'évaluer les capacités cognitives résiduelles présentes chez des patients sévèrement cérébro-lésés. Nos résultats suggèrent ainsi que nous sous-estimons les capacités cognitives préservées chez ces patients. En effet, le paradigme que

nous avons employé demandait l'intervention de différentes fonctions cognitives complexes telles qu'une attention soutenue, une attention sélective pour le stimulus-cible, une inhibition des stimuli inadéquats, une intervention de la mémoire de travail pour le comptage et de la mémoire à long terme pour retenir les consignes. Néanmoins, l'observation d'une réponse P3 ne sous-tend pas forcément l'intervention des mêmes processus neuronaux et cognitifs que les sujets sains. De futures investigations devraient dès lors déterminer, à l'aide de paradigmes actifs, les composantes cognitives exactes préservées chez ces patients.

2.4.5. L'efficacité des traitements chez les patients en état de conscience altérée

Vu les enjeux sociaux et économiques, l'évaluation de l'efficacité de traitements potentiels chez les patients en état de conscience altérée reste primordiale. Nous avons montré l'impact de l'amantadine sur la récupération des capacités cognitives, motrices et cérébrales d'un patient sévèrement cérébro-lésé anoxique chronique. Cette étude reste néanmoins une analyse de cas et devrait dès lors être répliquée auprès d'un plus grand nombre de patients en état de conscience altérée. Elle montre néanmoins que des patients chroniques peuvent encore évoluer et que l'amantadine permet de stimuler la plasticité cérébrale et donc, d'optimiser la récupération de la conscience chez ces patients.

Néanmoins, l'efficacité d'autres traitements pourrait être étudiée comme, par exemple, le Zolpidem, un agent hypnotique. Clauss et collaborateurs suggèrent, en effet, qu'il y aurait un impact favorable de ce traitement pharmacologique sur l'évolution cognitive de patients sévèrement cérébro-lésés (Clauss & Nel, 2006). Cette étude n'était néanmoins que comportementale et soulève donc les mêmes problèmes que pour l'étude de Whyte et collaborateurs qui montrait l'intérêt de l'amantadine sans pourtant avoir pu exclure l'intervention d'un effet placebo ou d'une récupération spontanée (Whyte et al, 2005). Enfin, au-delà des traitements pharmacologiques, il est important de considérer l'efficacité de thérapeutiques non invasives telles que les programmes de stimulations sensorielles. Ces programmes visent à favoriser la plasticité cérébrale à l'aide de stimulations sensorielles diverses (auditives, visuelles, tactiles, gustatives, olfactives, etc.) afin d'optimiser la récupération de patients récupérant du coma (Wood, 1991). Même si ces programmes sont largement répandus dans les centres de révalidation, leur efficacité n'est pas encore reconnue par la communauté scientifique. Récemment, une méta-analyse de Lombardi a ainsi montré que la majorité des études menées sur ces programmes

comportaient de sérieuses lacunes méthodologiques (Lombardi, 2002). Une méthodologie utilisant une approche multi-modale et un paradigme ABAB tel que nous l'avons utilisée lors notre étude en neuro-imagerie fonctionnelle permettrait dès lors d'objectiver l'efficacité de thérapeutiques invasives ou non sur la récupération de la conscience de patients sévèrement cérébro-lésés.

2.5. Conclusion générale

Les états de conscience altérée représentent un réel problème au niveau social, économique et éthique et constituent un défi au niveau diagnostique et thérapeutique. Nos résultats ont permis de montrer que l'utilisation d'une échelle comportementale standardisée reste indispensable pour éviter l'erreur diagnostique et que la Coma Recovery Scale-Revised (Giacino et al, 2004) représente l'outil diagnostique le plus efficace pour détecter des signes de conscience et donc, distinguer les patients végétatifs des patients en état de conscience minimale. Nos résultats suggèrent également que l'utilisation de paradigmes actifs électrophysiologiques permet d'évaluer les capacités cognitives résiduelles de patients sévèrement cérébro-lésés et de détecter une activité cérébrale consciente, même en présence, au niveau de l'évaluation comportementale, de comportements peu complexes tels qu'une fixation et/ou une poursuite visuelle. Enfin, au niveau du traitement, nous avons pu démontrer, à l'aide de l'imagerie fonctionnelle, l'efficacité de l'amantadine sur la récupération de la conscience chez un patient anoxique chronique en état de conscience minimale.

Ainsi, nous pensons que l'utilisation combinée de techniques comportementales et de techniques objectives telles que l'électrophysiologie et la neuro-imagerie est primordiale et permettra à l'avenir, d'une part, de clarifier ce qu'est un comportement conscient et donc, de mieux caractériser les états de conscience altérée et, d'autre part, d'investiguer l'efficacité de thérapeutiques invasives ou non et donc, de mieux traiter les patients sévèrement cérébro-lésés récupérant du coma.

Si seulement c'était aussi facile...



BIBLIOGRAPHIE

- Alho, K. (1995). Cerebral generators of mismatch negativity (MMN) and its magnetic counterpart (MMNm) elicited by sound changes. *Ear Hear*, *16*(1), 38-51.
- Allain, P., Joseph, P. A., Isambert, J. L., Le Gall, D., & Emile, J. (1998). Cognitive functions in chronic locked-in syndrome: a report of two cases. *Cortex*, *34*(4), 629-634.
- Amantini, A., Grippo, A., Fossi, S., Cesaretti, C., Piccioli, A., Peris, A., et al. (2005). Prediction of 'awakening' and outcome in prolonged acute coma from severe traumatic brain injury: evidence for validity of short latency SEPs. *Clin Neurophysiol*, *116*(1), 229-235.
- American Congress of Rehabilitation Medicine (1995). Recommendations for use of uniform nomenclature pertinent to patients with severe alterations of consciousness. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, *76*, 205-209.
- ANA Committee on Ethical Affairs (1993). Persistent vegetative state: report of the American Neurological Association Committee on Ethical Affairs. *Ann. Neurol.*, *33*(4), 386-390.
- Andrews, K. (2004). Medical decision making in the vegetative state: withdrawal of nutrition and hydration. *NeuroRehabilitation*, *19*(4), 299-304.
- Andrews, K. (2005). Rehabilitation practice following profound brain damage. *Neuropsychol Rehabil*, *15*(3-4), 461-472.
- Andrews, K., Murphy, L., Munday, R., & Littlewood, C. (1996). Misdiagnosis of the vegetative state: retrospective study in a rehabilitation unit. *BMJ*, *313*(7048), 13-16.
- Andrews, K. (1997). Vegetative state--background and ethics. *J R Soc Med*, *90*(11), 593-596.
- Ansell, B. J., & Keenan, J. E. (1989). The Western Neuro Sensory Stimulation Profile: a tool for assessing slow-to-recover head-injured patients. *Arch Phys Med Rehabil*, *70*(2), 104-108.
- An appraisal of the criteria of cerebral death. A summary statement. A collaborative study. (1977). *Jama*, *237*(10), 982-986.
- Asai, A., Maekawa, M., Akiguchi, I., Fukui, T., Miura, Y., Tanabe, N., et al. (1999). Survey of Japanese physicians' attitudes towards the care of adult patients in persistent vegetative state [In Process Citation]. *J Med Ethics*, *25*(4), 302-308.
- Attia, J., & Cook, D. J. (1998). Prognosis in anoxic and traumatic coma. *Crit Care Clin*, *14*(3), 497-511.

- Baddeley, A.D., Emslie, H., & Nimmo-Smith, I. (1994). Doors and people: a test of visual and verbal recall and recognition. *Thames Valley Test Company, Flempton, Bury St. Edmunds*.
- Barbato, M. (2001). Bispectral index monitoring in unconscious palliative care patients. *J Palliat Care, 17*(2), 102-8.
- Barnett, T. P., Johnson, L. C., Naitoh, P., Hicks, N., & Nute, C. (1971). Bispectrum analysis of electroencephalogram signals during waking and sleeping. *Science, 172*(981), 401-402.
- Bauer, G., Gerstenbrand, F., & Rimpl, E. (1979). Varieties of the locked-in syndrome. *J Neurol, 221*(2), 77-91.
- Bekinschtein, T., Niklison, J., Sigman, L., Manes, F., Leiguarda, R., Armony, J., et al. (2004). Emotion processing in the minimally conscious state. *J Neurol Neurosurg Psychiatry, 75*(5), 788.
- Bekinschtein, T., Tiberti, C., Niklison, J., Tamashiro, M., Carpintiero, S., Villarreal, M., et al. (2005). Assessing level of consciousness and cognitive changes from vegetative state to full recovery. *Neuropsychological Rehabilitation, 15*(3/4), 307-322.
- Benzer, A., Mitterschiffthaler, G., Marosi, M., Luef, G., Puhlinger, F., De La Renotiere, K., Lehner, H., & Schmutzhard, E. (1991). Prediction of non-survival after trauma: Innsbruck Coma Scale. *Lancet* 338, 977-978.
- Berg, E.A. (1948). A simple objective technique for measuring flexibility in thinking. *J Gen Psychol, 39*, 15-22.
- Bergsneider, M., Hovda, D. A., Lee, S. M., Kelly, D. F., McArthur, D. L., Vespa, P. M., et al. (2000). Dissociation of cerebral glucose metabolism and level of consciousness during the period of metabolic depression following human traumatic brain injury. *J Neurotrauma, 17*(5), 389-401.
- Berlad, I., & Pratt, H. (1995). P300 in response to the subject's own name. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 96*(5), 472-474.
- Bernat, J. L. (1998). A defense of the whole-brain concept of death. *Hastings Cent Rep, 28*(2), 14-23.
- Bhatty, G. B., & Kapoor, N. (1993). The Glasgow Coma Scale: a mathematical critique. *Acta Neurochir, 120*(3-4), 132-135.
- Boly, M., Coleman, M. R., Davis, M. H., Hampshire, A., Bor, D., Moonen, G., et al. (2007). When thoughts become action: an fMRI paradigm to study volitional brain activity in non-communicative brain injured patients. *Neuroimage, 36*(3), 979-992.

- Boly, M., Faymonville, M. E., Peigneux, P., Lambermont, B., Damas, F., Luxen, A., et al. (2005). Cerebral processing of auditory and noxious stimuli in severely brain injured patients: differences between VS and MCS. *Neuropsychol Rehabil*, 15(3-4), 283-289.
- Boly, M., Faymonville, M. E., Peigneux, P., Lambermont, B., Damas, P., Del Fiore, G., et al. (2004). Auditory processing in severely brain injured patients: differences between the minimally conscious state and the persistent vegetative state. *Arch Neurol*, 61(2), 233-238.
- Born, J. D. (1988). The Glasgow-Liège Scale. Prognostic value and evaluation of motor response and brain stem reflexes after severe head injury. *Acta Neurochir*, 95, 49-52.
- Born, J. D., Albert, A., Hans, P., & Bonnal, J. (1985). Relative prognostic value of best motor response and brain stem reflexes in patients with severe head injury. *Neurosurgery*, 16(5), 595-601.
- Born, J. D., Hans, P., Dexters, G., Kalangu, K., Lenelle, J., Milbouw, G., et al. (1982). Practical assessment of brain dysfunction in severe head trauma. *Neurochirurgie*, 28(1), 1-7.
- Bouzarth, W. F. (1968). Neurosurgical watch sheet for craniocerebral trauma. *J Trauma*, 8(1), 29-31.
- Brazdil M., Rektor I., Daniel P., Dufek M., & Jurak P. (2001). Intracerebral event-related potentials to subthreshold target stimuli. *Clin Neurophysiol*, 112, 650-661.
- Brenner, R. P. (2005). The interpretation of the EEG in stupor and coma. *Neurologist*, 11(5), 271-284.
- Brierley J.B., Graham D.I., Adams J.H., & Simpsom J.A. (1971). Neocortical death after cardiac arrest. A clinical, neurophysiological, and neuropathological report of two cases. *Lancet*, 2, 560-565.
- Brinkmann, R., Von Cramon, D., & Schulz, H. (1976). The Munich Coma Scale (MCS). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 39(8), 788-793.
- Brunetti, L. L., Carperos, S. D., & Westlund, R. E. (1991). Physicians' attitudes towards living wills and cardiopulmonary resuscitation. *J Gen Intern Med*, 6(4), 323-329.
- Cairns, H., Oldfield, R. C., Pennybacker, J. B., & Whitteridge, D. (1941). Akinetic mutism with an epidermoid cyst of the third ventricle. *Brain*, 64, 273-290.
- Cant, B. R., Hume, A. L., Judson, J. A., & Shaw, N. A. (1986). The assessment of severe head injury by short-latency somatosensory and brain-stem auditory evoked potentials. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology*, 65(3), 188-195.

- Cappa, S. F., Pirovano, C., & Vignolo, L. A. (1985). Chronic 'locked-in' syndrome: psychological study of a case. *Eur Neurol*, 24(2), 107-111.
- Cappa, S. F., & Vignolo, L. A. (1982). Locked-in syndrome for 12 years with preserved intelligence. *Ann Neurol*, 11(5), 545.
- Carter, B. G., & Butt, W. (2005). Are somatosensory evoked potentials the best predictor of outcome after severe brain injury? A systematic review. *Intensive Care Med*, 31(6), 765-775.
- Childs, N. L., Mercer, W. N., & Childs, H. W. (1993). Accuracy of diagnosis of persistent vegetative state. *Neurology*, 43(8), 1465-1467.
- Chinzei, M., Sawamura, S., Hayashida, M., Kitamura, T., Tamai, H., & Hanaoka, K. (2004). Change in bispectral index during epileptiform electrical activity under sevoflurane anesthesia in a patient with epilepsy. *Anesth Analg*, 98(6), 1734-1736.
- Choi, S. C., Marmarou, A., Bullock, R., Nichols, J. S., Wei, X., & Pitts, L. H. (1998). Primary end points in phase III clinical trials of severe head trauma: DRS versus GOS. The American Brain Injury Consortium Study Group. *Journal of Neurotrauma*, 15 (10), 771-776.
- Clauss, R., & Nel, W. (2006). Drug induced arousal from the permanent vegetative state. *NeuroRehabilitation*, 21(1), 23-28.
- Coleman, M. R., Menon, D. K., Fryer, T. D., & Pickard, J. D. (2005). Neurometabolic coupling in the vegetative and minimally conscious states: preliminary findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76(3), 432-434.
- Collette, F., Hogge, M., Salmon, E., & Van der Linden, M. (2006). Exploration of the neural substrates of executive functioning by functional neuroimaging. *Neuroscience*, 139(1), 209-221.
- Constantinidis, C., & Procyk, E. (2004). The primate working memory networks. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 4(4), 444-465.
- Connolly, J. F., Mate-Kole, C. C., & Joyce, B. M. (1999). Global aphasia: an innovative assessment approach. *Arch Phys Med Rehabil*, 80, 1309-1315.
- Cranford, R. (1996). Misdiagnosing the persistent vegetative state. *Bmj*, 313(7048), 5-6.
- Crawford, J.R., & Garthwaite, P.H. (2002). Investigation of the single case in neuropsychology: confidence limits on the abnormality of test scores and test score differences. *Neuropsychologia* 40, 1196–1208.

- Cropley, V. L., Fujita, M., Innis, R. B., & Nathan, P. J. (2006). Molecular imaging of the dopaminergic system and its association with human cognitive function. *Biol Psychiatry*, 59(10), 898-907.
- Daltrozzo, J., Wioland, N., Mutschler, V., & Kotchoubey, B. (2007). Predicting coma and other low responsive patients outcome using event-related brain potentials: a meta-analysis. *Clin Neurophysiol*, 118(3), 606-614.
- D'Arcy R.C., Marchand Y., Eskes G.A. et al. (2003). Electrophysiological assessment of language function following stroke. *Clin Neurophysiol*, 114:662-672.
- De Deyne, C., Struys, M., Decruyenaere, J., Creupelandt, J., Hoste, E., & Colardyn, F. (1998). Use of continuous bispectral EEG monitoring to assess depth of sedation in ICU patients. *Intensive Care Med*, 24(12), 1294-1298.
- De Giorgio, C. M., & Lew, M. F. (1991). Consciousness, coma, and the vegetative state: physical basis and definitional character. *Issues Law Med*, 6(4), 361-371.
- Dehaene S., & Naccache L. (2001). Towards a cognitive neuroscience of consciousness: basic evidence and a workspace framework. *Cognition*, 79:1-37.
- Deogaonkar, A., Gupta, R., DeGeorgia, M., Sabharwal, V., Gopakumaran, B., Schubert, A., et al. (2004). Bispectral Index monitoring correlates with sedation scales in brain-injured patients. *Crit Care Med*, 32(12), 2403-2406.
- De Partz, M.P., Bilocq, V., De Wilde, V., Seron, X., & Pillon, A. (2001). LEXIS: Tests pour le diagnostic des troubles lexicaux chez le patient aphasique.
- De Sousa, L. C., Colli, B. O., Piza, M. R., da Costa, S. S., Ferez, M., & Lavrador, M. (2007). Auditory brainstem response: prognostic value in patients with a score of 3 on the Glasgow Coma Scale. *Otol Neurotol*, 28(3), 426-428.
- De Volder, A. G., Goffinet, A. M., Bol, A., Michel, C., de, B. T., & Laterre, C. (1990). Brain glucose metabolism in postanoxic syndrome. Positron emission tomographic study. *Arch. Neurol.*, 47(2), 197-204.
- Definition of Brain Death (1968). *JAMA*, 205(6), 337-340.
- Di, H. B., Yu, S. M., Weng, X. C., Laureys, S., Yu, D., Li, J. Q., et al. (2007). Cerebral response to patient's own name in the vegetative and minimally conscious states. *Neurology*, 68(12), 895-899.
- Dierickx, K., Schotsmans, P., Grubb, A., Walsh, P., & Lambe, N. (1998). Belgian doctors' attitudes on the management of patients in persistent vegetative state (PVS): ethical and regulatory aspects. *Acta Neurochir (Wien)*, 140(5), 481-489.
- Donchin, E. (1981). Surprise! . . . Surprise? *Psychophysiology*, 18, 493-513.

- Duncan-Johnson, C. C. & Donchin, E. (1977). On quantifying surprise: The variation of event-related potentials with subjective probability. *Psychophysiology*, *14*, 456–467.
- Dreher, J. C., Kohn, P., & Berman, K. F. (2006). Neural coding of distinct statistical properties of reward information in humans. *Cereb Cortex*, *16*(4), 561-573.
- Dronkers, N. F., Wilkins, D. P., Van Valin, R. D., Jr., Redfern, B. B., & Jaeger, J. J. (2004). Lesion analysis of the brain areas involved in language comprehension. *Cognition*, *92*(1-2), 145-177.
- Drummond, J. C. (2000). Monitoring depth of anesthesia: with emphasis on the application of the bispectral index and the middle latency auditory evoked response to the prevention of recall. *Anesthesiology*, *93*(3), 876-882.
- Dunn, L.M., Thériault-Whalen, C.M., & Dunn, L.M. (1993). Echelles de vocabulaire en images Peabody. Adaptation française du Peabody Picture Vocabulary Test-Revised. Toronto (Ontario).
- Edelstyn, N. M., Ellis, S. J., Jenkinson, P., & Sawyer, A. (2002). Contribution of the left dorsomedial thalamus to recognition memory: a neuropsychological case study. *Neurocase*, *8*(6), 442-452.
- Emanuel, L. L., Barry, M. J., Stoeckle, J. D., Ettelson, L. M., & Emanuel, E. J. (1991). Advance directives for medical care--a case for greater use. *N Engl J Med*, *324*(13), 889-895.
- Ethics and Humanities Subcommittee of the AAN (1993). Position statement: certain aspects of the care and management of profoundly and irreversibly paralyzed patients with retained consciousness and cognition. Report of the Ethics and Humanities Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, *43*:222-223.
- Fabregas, N., Gambus, P. L., Valero, R., Carrero, E. J., Salvador, L., Zavala, E., et al. (2004). Can bispectral index monitoring predict recovery of consciousness in patients with severe brain injury? *Anesthesiology*, *101*(1), 43-51.
- Faran, S., Vatine, J. J., Lazary, A., Ohry, A., Birbaumer, N., & Kotchoubey, B. (2006). Late recovery from permanent traumatic vegetative state heralded by event-related potentials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *77*(8), 998-1000.
- Fins, J. J., Schiff, N. D., & Foley, K. M. (2007). Late recovery from the minimally conscious state: ethical and policy implications. *Neurology*, *68*(4), 304-307.
- Fischer, C., Morlet, D., Bouchet, P., Luaute, J., Jourdan, C., & Salord, F. (1999). Mismatch negativity and late auditory evoked potentials in comatose patients. *Clin Neurophysiol*, *110*, 1601-1610.

- Fischer, C., Luaute, J., Adeleine, P., & Morlet, D. (2004). Predictive value of sensory and cognitive evoked potentials for awakening from coma. *Neurology*, *63*(4), 669-673.
- Fischer, C., Luaute, J., Nemoz, C., Morlet, D., Kirkorian, G., & Mauguiere, F. (2006). Improved prediction of awakening or nonawakening from severe anoxic coma using tree-based classification analysis. *Crit Care Med*, *34*(5), 1520-1524.
- Folmer, R. L., & Yingling, C. D. (1997). Auditory P3 responses to name stimuli. *Brain Lang*, *56*(2), 306-311.
- Frankl, D., Oye, R. K., & Bellamy, P. E. (1989). Attitudes of hospitalized patients toward life support: a survey of 200 medical inpatients. *Am J Med*, *86*(6), 645-648.
- Freeman, E. A. (1996). The Coma Exit Chart: assessing the patient in prolonged coma and the vegetative state. *Brain Inj*, *10*(8), 615-624.
- Ghorbel, S. (2002). *Statut fonctionnel et qualité de vie chez le locked-in syndrome a domicile*. Université Jean Monnet Saint-Etienne, Montpellier, France.
- Giacino, J., Ashwal, S., Childs, N., Cranford, R., Jennett, B., Katz, D. I., et al. (2002). The minimally conscious state: Definition and diagnostic criteria. *Neurology*, *58*(3), 349-353.
- Giacino, J., Kalmar, K., & Whyte, J. (2004). The JFK Coma Recovery Scale-Revised: measurement characteristics and diagnostic utility. *Arch Phys Med Rehabil*, *85*(12), 2020-2029.
- Giacino, J., & Whyte, J. (2005). The vegetative and minimally conscious States: current knowledge and remaining questions. *J Head Trauma Rehabil*, *20*(1), 30-50.
- Giacino, J., & Zasler, N. D. (1995). Outcome after severe traumatic brain injury : coma, the vegetative state, and the minimally responsive state. *J Head Trauma Rehabil*, *10*, 40-56.
- Giacino, J. (1997a). Disorders of consciousness: differential diagnosis and neuropathologic features. *Semin. Neurol.*, *17*(2), 105-111.
- Giacino, J., Kezmarsky, M. A., DeLuca, J., & Cicerone, K. D. (1991). Monitoring rate of recovery to predict outcome in minimally responsive patients. *Arch Phys Med Rehabil*, *72*(11), 897-901.
- Giacino, J. (1997b). The vegetative and minimally conscious states: a comparison of clinical features and functional outcome. *J Head Trauma Rehabil*, *12*, 36-51.
- Gilbert, T. T., Wagner, M. R., Halukurike, V., Paz, H. L., & Garland, A. (2001). Use of bispectral electroencephalogram monitoring to assess neurologic status in unsedated, critically ill patients. *Crit Care Med*, *29*(10), 1996-2000.

- Gill, M., Green, S. M., & Krauss, B. (2003). Can the bispectral index monitor quantify altered level of consciousness in emergency department patients? *Acad Emerg Med*, 10(2), 175-179.
- Gill-Thwaites, H. (2006). Lotteries, loopholes and luck: misdiagnosis in the vegetative state patient. *Brain Inj*, 20(13-14), 1321-1328.
- Gill-Thwaites, H. (1997). The Sensory Modality Assessment Rehabilitation Technique--a tool for assessment and treatment of patients with severe brain injury in a vegetative state. *Brain Inj* 11, 723-734.
- Gitelman, D. R. (2003). Attention and its disorders. *Br Med Bull*, 65, 21-34.
- Glass, I., Sazbon, L., & Groswasser, Z. (1998). Mapping "cognitive" event-related potentials in prolonged postcoma unawareness state. *Clin Electroencephalogr*, 29(1), 19-30.
- Goldstein, B., Obrzut, J. E., John, C., Ledakis, G., & Armstrong, C. L. (2004). The impact of frontal and non-frontal brain tumor lesions on Wisconsin Card Sorting Test performance. *Brain Cogn.*, 54(2), 110-116.
- Goodin D.S., Squires K.C., Henderson B.H., & Starr A. (1978). Age-related variations in evoked potentials to auditory stimuli in normal human subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 44, 447-458.
- Gott, P. S., Rabinowicz, A. L., & DeGiorgio, C. M. (1991). P300 auditory event-related potentials in nontraumatic coma. Association with Glasgow Coma Score and awakening. *Archives of Neurology*, 48(12), 1267-1270.
- Granovsky, Y., Sprecher, E., Hemli, J., & Yarnitsky, D. (1998). P300 and stress in mild head injury patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 108(6), 554-9.
- Greicius, M. D., & Menon, V. (2004). Default-mode activity during a passive sensory task: uncoupled from deactivation but impacting activation. *J Cogn Neurosci*, 16(9), 1484-1492.
- Grubb, A., Walsh, P., Lambe, N., Murrells, T., & Robinson, S. (1996). Survey of British clinicians' views on management of patients in persistent vegetative state. *Lancet*, 348(9019), 35-40.
- Grubb, A., Walsh, P., Lambe, N., Murrells, T., & Robinson, S. (1997). The moral and legal issues surrounding the treatment and care of patients in persistent vegetative state.
- Guerit, J. M. (2005). Evoked potentials in severe brain injury. *Prog Brain Res*, 150, 415-426.

- Guerit, J. M., Verougstraete, D., de Tourtchaninoff, M., Debatisse, D., & Witdoeck, C. (1999). ERPs obtained with the auditory oddball paradigm in coma and altered states of consciousness: clinical relationships, prognostic value, and origin of components. *Clin Neurophysiol*, *110*(7), 1260-1269.
- Hagen, C., Malkmus, D., & Durham, P. (1987). Levels of cognitive functioning. In: Downey, C.A., editor. *Professional Staff Association of Rancho Los Amigos Hospital eds. Rehabilitation of the head injured adult: comprehensive physical management: Rancho Los Amigos Hospital Inc.*
- Hamlett, A., Ryan, L., & Wolfinger, R. (2004). On the use of PROC MIXED to Estimate Correlation in the Presence of Repeated Measures. *Proceedings of the Twenty-Ninth Annual SAS® Users Group International Conference. SAS Institute Inc*, 198.
- Hansenne, M. (2000). [The p300 cognitive event-related potential. I. Theoretical and psychobiologic perspectives]. *Neurophysiol Clin*, *30*(4), 191-210.
- Harris, D. P., & Hall, J. W. (1990). Feasibility of auditory event-related potential measurement in brain injury rehabilitation. *Ear Hear*, *11*(5)(340-50).
- Harris C.R., Pashler H.E., & Coburn N. (2004). Moray revisited: high-priority affective stimuli and visual search. *Q J Exp Psychol A*, *57*:1-31.
- Hattori, N., Huang, S. C., Wu, H. M., Yeh, E., Glenn, T. C., Vespa, P. M., et al. (2003). Correlation of regional metabolic rates of glucose with glasgow coma scale after traumatic brain injury. *J Nucl Med*, *44*(11), 1709-1716.
- Haupt, W. F., Pawlik, G., & Thiel, A. (2006). Initial and serial evoked potentials in cerebrovascular critical care patients. *J Clin Neurophysiol*, *23*(5), 389-394.
- Haupt, W. F., & Rudolf, J. (1999). European brain death codes: a comparison of national guidelines. *J Neurol*, *246*(6), 432-437.
- Hofbauer, R. K., Fiset, P., Plourde, G., Backman, S. B., & Bushnell, M. C. (2004). Dose-dependent effects of propofol on the central processing of thermal pain. *Anesthesiology*, *100*(2), 386-394.
- Hummel, F. C., & Cohen, L. G. (2005). Drivers of brain plasticity. *Curr Opin Neurol*, *18*(6), 667-674.
- Husain, A. M. (2006). Electroencephalographic assessment of coma. *J Clin Neurophysiol*, *23*(3), 208-220.
- Ingvar D.H., Brun A., Johansson L., & Samuelsson S.M. (1978). Survival after severe cerebral anoxia with destruction of the cerebral cortex: the apallic syndrome. *Ann N Y Acad Sci*, *315*, 184-214.

- Jagger, J., Jane, J. A., & Rimel, R. (1983). The Glasgow coma scale: to sum or not to sum? *Lancet*, 2(8341), 97.
- Jennett, B. (2002). *The vegetative state. Medical facts, ethical and legal dilemmas*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Jennett, B. (2005). 30 years of the vegetative state: clinical, ethical and legal problems. In S. Laureys (Ed.), *The boundaries of consciousness: neurobiology and neuropathology* (Vol. 150, pp. 541-548). Amsterdam: Elsevier.
- Jennett, B., & Plum, F. (1972). Persistent vegetative state after brain damage. A syndrome in search of a name. *Lancet*, 1(7753), 734-737.
- Jennett, B., & Bond, M. (1975). Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet*, 1(7905):480-484.
- Jennett, B., Snoek, J., Bond, M.R., & Brooks, N. (1981). Disability after severe head injury: observations on the use of the Glasgow Outcome Scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 44, 285-293.
- Johansen, J. W., & Sebel, P. S. (2000). Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology*, 93(5), 1336-1344.
- Johnson, R. (1988). The amplitude of the P300 component of the event-related potential: Review and synthesis. In P. K. Ackles, J. R. Jennings, & M. G. H. Coles (Eds.), *Advances in psychophysiology*, 3, 69-137. Greenwich, CT: JAI Press, Inc.
- Kane, N. M., Butler, S. R., & Simpson, T. (2000). Coma outcome prediction using event-related potentials: P(3) and mismatch negativity. *Audiol Neurootol*, 5(3-4), 186-191.
- Kassubek, J., Juengling, F. D., Els, T., Spreer, J., Herpers, M., Krause, T., et al. (2003). Activation of a residual cortical network during painful stimulation in long-term postanoxic vegetative state: a 15O-H₂O PET study. *J Neurol Sci*, 212(1-2), 85-91.
- Katz, R. T., Haig, A. J., Clark, B. B., & DiPaola, R. J. (1992). Long-term survival, prognosis, and life-care planning for 29 patients with chronic locked-in syndrome. *Arch Phys Med Rehabil*, 73(5), 403-408.
- Kearse, L.A., Rosow, C., Zaslavsky, A., Connors, P., Dershwitz, M., & Denman, W. (1998). Bispectral analysis of the electroencephalogram predicts conscious processing of information during propofol sedation and hypnosis. *Anesthesiology*, 88(1), 25-34.
- Kin, N., Konstadt, S.N., Sato, K., & Hanaoka, K.(2004). Reduction of bispectral index value associated with clinically significant cerebral air embolism. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 18(1), 82-4.

- Kinney, H. C., & Samuels, M. A. (1994). Neuropathology of the persistent vegetative state. A review. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, *53*, 548-558.
- Kishiyama, M. M., Yonelinas, A. P., Kroll, N. E., Lazzara, M. M., Nolan, E. C., Jones, E. G., et al. (2005). Bilateral thalamic lesions affect recollection- and familiarity-based recognition memory judgments. *Cortex*, *41*(6), 778-788.
- Klem G.H., Lüders H.O., Jasper H.H., & Elger C. (1999). The ten-twenty electrode of the international federation. In: Deuschl G., Eisen A., eds. *Recommendations for the practice of clinical neurophysiology: guidelines of the international federation of clinical neurophysiology*. EEG suppl 52 vol. Amsterdam: Elsevier, 3-6.
- Koenig, M. A., Kaplan, P. W., & Thakor, N. V. (2006). Clinical neurophysiologic monitoring and brain injury from cardiac arrest. *Neurol Clin*, *24*(1), 89-106.
- Kotchoubey, B., & Lang, S. (2001). Event-related potentials in an auditory semantic oddball task in humans. *Neurosci Lett*, *310*(2-3), 93-96.
- Kotchoubey, B., Lang, S., Bostanov, V., & Birbaumer, N. (2002). Is there a mind? Electrophysiology of unconscious patients. *News Physiol Sci*, *17*, 38-42.
- Kotchoubey, B., Lang, S., Mezger, G., Schmalohr, D., Schneck, M., Semmler, A., et al. (2005). Information processing in severe disorders of consciousness: vegetative state and minimally conscious state. *Clin Neurophysiol*, *116*(10), 2441-2453.
- Koziol, J. A., & Hacke, W. (1990). Multivariate data reduction by principal components, with application to neurological scoring instruments., *237*(8), 461-464.
- Kraus, M. F., Smith, G. S., Butters, M., Donnell, A. J., Dixon, E., Yilong, C., et al. (2005). Effects of the dopaminergic agent and NMDA receptor antagonist amantadine on cognitive function, cerebral glucose metabolism and D2 receptor availability in chronic traumatic brain injury: A study using positron emission tomography (PET). *Brain Injury*, *19*(7), 471-479.
- Krimchansky, B. Z., Keren, O., Sazbon, L., & Groswasser, Z. (2004). Differential time and related appearance of signs, indicating improvement in the state of consciousness in vegetative state traumatic brain injury (VS-TBI) patients after initiation of dopamine treatment. *Brain Inj*, *18*(11), 1099-1105.
- Kujala, T., Tervaniemi, M., & Schroger, E. (2007). The mismatch negativity in cognitive and clinical neuroscience: theoretical and methodological considerations. *Biol Psychol*, *74*(1), 1-19.
- Kulkarni, V.P., Lin, K., & Benbadis, S.R. (2007). EEG findings in the persistent vegetative state. *J Clin Neurophysiol*, *24*(6), 433-7.

- Kutas, M., & Hillyard, S. A. (1980). Reading senseless sentences: brain potentials reflect semantic incongruity. *Science*, 207(4427), 203-205.
- Lammi, M. H., Smith, V. H., Tate, R. L., & Taylor, C. M. (2005). The minimally conscious state and recovery potential: a follow-up study 2 to 5 years after traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*, 86(4), 746-754.
- Lang, S., Kotchoubey, B., Lutz, A., & Birbaumer, N. (1997). [What are you doing when you are doing nothing? ERP components without a cognitive task]. *Z Exp Psychol*, 44(1), 138-62.
- Laureys, S. (2004). Functional neuroimaging in the vegetative state. *NeuroRehabilitation*, 19(4), 335-341.
- Laureys, S. (2005a). The neural correlate of (un)awareness: lessons from the vegetative state. *Trends Cogn Sci*, 9(12), 556-559.
- Laureys, S. (2005b). Science and society: death, unconsciousness and the brain. *Nat Rev Neurosci*, 6(11), 899-909.
- Laureys, S., Berré, J., & Goldman, S. (2001). Cerebral function in coma, vegetative state, minimally conscious state, locked-in syndrome and brain death. In J. L. Vincent (Ed.), *2001 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine* (pp. 386-396). Berlin: Springer-Verlag.
- Laureys, S., Faymonville, M., Ferring, M., Schnakers, C., Elinx, S., Ligot, N., et al. (2003). Differences in brain metabolism between patients in coma, vegetative state, minimally conscious state and locked-in syndrome. *7th Congress of the European Federation of Neurological Societies (FENS), 30 August-2 September, 2003, Helsinki, Finland, European Journal of Neurology 10 (2003) 224, Suppl. 1*.
- Laureys, S., Faymonville, M. E., Degueldre, C., Fiore, G. D., Damas, P., Lambermont, B., et al. (2000). Auditory processing in the vegetative state. *Brain*, 123(Pt 8), 1589-1601.
- Laureys, S., Faymonville, M. E., & Lamy, M. (2000). Cerebral function in vegetative state studied by positron emission tomography. In J. L. Vincent (Ed.), *2000 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine* (pp. 588-597). Berlin: Springer-Verlag.
- Laureys, S., Faymonville, M. E., Luxen, A., Lamy, M., Franck, G., & Maquet, P. (2000). Restoration of thalamocortical connectivity after recovery from persistent vegetative state. *Lancet*, 355(9217), 1790-1791.

- Laureys, S., Faymonville, M. E., Peigneux, P., Damas, P., Lambermont, B., Del Fiore, G., et al. (2002). Cortical processing of noxious somatosensory stimuli in the persistent vegetative state. *Neuroimage*, *17*(2), 732-741.
- Laureys, S., Goldman, S., Phillips, C., Van Bogaert, P., Aerts, J., Luxen, A., et al. (1999). Impaired effective cortical connectivity in vegetative state: preliminary investigation using PET. *Neuroimage*, *9*(4), 377-382.
- Laureys, S., Lemaire, C., Maquet, P., Phillips, C., & Franck, G. (1999). Cerebral metabolism during vegetative state and after recovery to consciousness. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, *67*, 121.
- Laureys, S., Majerus, S., & Moonen, G. (2002). Assessing consciousness in critically ill patients. In J. L. Vincent (Ed.), *2002 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine* (pp. 715-727). Heidelberg: Springer-Verlag.
- Laureys, S., Owen, A. M., & Schiff, N. D. (2004). Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *Lancet Neurol*, *3*(9), 537-546.
- Laureys, S., Pellas, F., Van Eeckhout, P., Ghorbel, S., Schnakers, C., Perrin, F., et al. (2005). The locked-in syndrome : what is it like to be conscious but paralyzed and voiceless? *Prog Brain Res*, *150*, 495-511.
- Laureys, S., Perrin, F., Faymonville, M. E., Schnakers, C., Boly, M., Bartsch, V., et al. (2004). Cerebral processing in the minimally conscious state. *Neurology*, *63*(5), 916-918.
- Laureys, S., Perrin, F., Schnakers, C., Boly, M., & Majerus, S. (2005). Residual cognitive function in comatose, vegetative and minimally conscious states. *Curr Opin Neurol*, *18*(6), 726-733.
- Laureys, S., van Eeckhout, P., Ferring, M., Faymonville, M., Mavrouidakis, N., Berre, J., et al. (2003). Brain function in acute and chronic locked-in syndrome. *Presented at the 9th Annual Meeting of the Organisation for Human Brain Mapping (OHBM), June 18-22, 2003, NY, USA, NeuroImage CD ROM Volume 19, Issue 2, Supplement 1.*
- Leon-Carrion, J., van Eeckhout, P., Dominguez-Morales Mdel, R., & Perez-Santamaria, F. J. (2002). The locked-in syndrome: a syndrome looking for a therapy. *Brain Inj*, *16*(7), 571-582.
- Levy, D. E., Sidtis, J. J., Rottenberg, D. A., Jarden, J. O., Strother, S. C., Dhawan, V., et al. (1987). Differences in cerebral blood flow and glucose utilization in vegetative versus locked-in patients. *Ann. Neurol.*, *22*(6), 673-682.

- Lew, H. L., Dikmen, S., Slimp, J., Temkin, N., Lee, E. H., Newell, D., et al. (2003). Use of somatosensory-evoked potentials and cognitive event-related potentials in predicting outcomes of patients with severe traumatic brain injury. *Am J Phys Med Rehabil*, 82(1), 53-61; quiz 62-54, 80.
- Liegeois-Chauvel, C., Musolino, A., Badier, J. M., Marquis, P., & Chauvel, P. (1994). Evoked potentials recorded from the auditory cortex in man: evaluation and topography of the middle latency components. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 92(3), 204-214.
- Linden, D. E. (2005). The p300: where in the brain is it produced and what does it tell us? *Neuroscientist*, 11(6), 563-576.
- Lombardi, F. (2002). Sensory stimulation of brain-injured individuals in coma or vegetative state: results of a Cochrane systematic review. *Clinical Rehabilitation*, 16, 465-473.
- Majerus, S., Gill-Thwaites, H., Andrews, K., & Laureys, S. (2005). Behavioral evaluation of consciousness in severe brain damage. In S. Laureys (Ed.), *The boundaries of consciousness: neurobiology and neuropathology* (Vol. 150, pp. 397-413). Amsterdam: Elsevier.
- Majerus, S., & Van der Linden, M. (2000). Wessex Head Injury Matrix and Glasgow/Glasgow-Liège Coma Scale: A validation and comparison study. *Neuropsychological Rehabilitation*, 10(2), 167-184.
- Mandel, D.R., Jusczyk, P.W., & Pisoni, D.B. (1995). Infants' recognition of the sound patterns of their own names. *Psychological Science*, 6, 314-317.
- Marchand, Y., D'Arcy, R.C., & Connolly, J.F. (2002). Linking neurophysiological and neuropsychological measures for aphasia assessment. *Clin Neurophysiol*, 113, 1715-1722.
- McNett, M. (2007). A review of the predictive ability of Glasgow Coma Scale scores in head-injured patients. *J Neurosci Nurs*, 39(2), 68-75.
- Medical Consultants on the Diagnosis of Death (1981). Guidelines for the determination of death. Report of the medical consultants on the diagnosis of death to the President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research. *JAMA*, 246(19), 2184-2186.
- Medical Disability Society. Report of a working party on the management of traumatic brain injury. (1988). London: *The Development Trust for the Young Disabled*.

- Menon, D. K., Owen, A. M., Williams, E. J., Minhas, P. S., Allen, C. M., Boniface, S. J., et al. (1998). Cortical processing in persistent vegetative state. *Lancet*, 352(9123), 200.
- Merat, S., Levecque, J.P., Le Gulluche, Y., Diraison, Y., Brinquin, L., & Hoffmann, J.J.(2001). [BIS monitoring may allow the detection of severe cerebral ischemia]. *Can J Anaesth*, 48(11), 1066-9.
- Merker, B. (2007). Consciousness without a cerebral cortex: A challenge for neuroscience and medicine. *Behav Brain Sci*, 30, 63-81.
- Meythaler, J. M., Brunner, R. C., Johnson, A., & Novack, T. A. (2002). Amantadine to improve neurorecovery in traumatic brain injury-associated diffuse axonal injury: a pilot double-blind randomized trial. *J Head Trauma Rehabil*, 17(4), 300-313.
- Mitchell, S., Bradley, V.A., Welch, J.L., & Britton, P.G. (1990). Coma arousal procedure: a therapeutic intervention in the treatment of head injury. *Brain Injury*, 4, 273-79.
- Mollaret, P., & Goulon, M. (1959). Le coma dépassé. *Rev Neurol*, 101, 3-15.
- Moniteur Belge (2004). Politique de la santé à mener à l'égard des patients en état végétatif persistant ou en état pauci-relationnel, 69334-69340.
- Moskopp, D., Stähle, C., & Wassermann, H. D. (1995). Problems of the Glasgow Coma Scale with early intubated patients. *Neurosurgical Review*, 18, 253-257.
- Muller, N. G., & Knight, R. T. (2006). The functional neuroanatomy of working memory: contributions of human brain lesion studies. *Neuroscience*, 139(1), 51-58.
- Munte, T.F. & Heinze, H.J. (1994). Brain potentials reveal deficits of language processing after closed head injury. *Arch Neurol*, 51(5), 482-93.
- Mutschler, V., Chaumeil, C. G., Marcoux, L., Wioland, N., Tempe, J. D., & Kurtz, D. (1996). [Auditory P300 in subjects in a post-anoxic coma. Preliminary data] Etude du P300 auditif chez des sujets en coma post-anoxique. Données préliminaires. *Neurophysiologie Clinique*, 26(3), 158-163.
- Myles, P.S., & Cairo, S. (2004). Artifact in the bispectral index in a patient with severe ischemic brain injury. *Anesth Analg*, 98(3), 706-7.
- Naatanen, R., Lehtokoski, A., Lennes, M., Cheour, M., Huottilainen, M., Iivonen, A., et al. (1997). Language-specific phoneme representations revealed by electric and magnetic brain responses. *Nature*, 385(6615), 432-434.
- Naatanen, R. (2003). Mismatch negativity: clinical research and possible applications. *Int J Psychophysiol*, 48(2), 179-188.

- Naccache, L., Puybasset, L., Gaillard, R., Serve, E., & Willer, J. C. (2005). Auditory mismatch negativity is a good predictor of awakening in comatose patients: a fast and reliable procedure. *Clinical Neurophysiology*, *116*, 988–990.
- New, P. W., & Thomas, S. J. (2005). Cognitive impairments in the locked-in syndrome: A case report. *Arch Phys Med Rehabil*, *86*(2), 338-343.
- Nickels, J. L., Schneider, W. N., Dombovy, M. L., & Wong, T. M. (1994). Clinical use of amantadine in brain injury rehabilitation. *Brain Inj*, *8*(8), 709-718.
- Nieoullon, A. (2002). Dopamine and the regulation of cognition and attention. *Prog Neurobiol*, *67*(1), 53-83.
- Nieuwenhuijs, D., Coleman, E. L., Douglas, N. J., Drummond, G. B., & Dahan, A. (2002). Bispectral index values and spectral edge frequency at different stages of physiologic sleep. *Anesth Analg*, *94*(1), 125-129.
- NIH Consensus Development Panel on Rehabilitation of Persons with Traumatic Brain Injury. (1999). *JAMA*, *282*, 974–983.
- Okawa, H., Hirota, K., Sakai, I., Tsubo, T., Ishihara, H., & Matuki, A. (2001). [Early detection of hypoxia with BIS monitoring during percutaneous cardiopulmonary support]. *Masui*, *50*(4), 429-32.
- Oldfield, R.C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, *9*, 97-113.
- Onofrj, M., Thomas, A., Paci, C., Scesi, M., & Tombari, R. (1997). Event related potentials recorded in patients with locked-in syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *63*, 759-764.
- Owen A.M., Coleman M.R., Menon D.K. et al. (2005). Using a hierarchical approach to investigate residual auditory cognition in persistent vegetative state. *Prog Brain Res*, *150*, 457-471.
- Owen, A., Coleman, M., Boly, M., Davis, M. H., Laureys, S., & Pickard, J. (2006). Detecting awareness in the vegetative state. *Science*, *313*(5792), 1402.
- Pallis, C., & Harley, D. H. (1996). *ABC of brainstem death* (Second Edition ed.). London: BMJ Publishing Group.
- Pape, T. L., Heinemann, A. W., Kelly, J. P., Hurder, A. G., & Lundgren, S. (2005). A measure of neurobehavioral functioning after coma. Part I: Theory, reliability, and validity of Disorders of Consciousness Scale. *J Rehabil Res Dev*, *42*(1), 1-18.
- Parton, A., Coulthard, E., & Husain, M. (2005). Neuropharmacological modulation of cognitive deficits after brain damage. *Curr Opin Neurol*, *18*(6), 675-680.

- Patterson, J.R., & Grabis, M. (1986). Locked-in syndrome: a review of 139 cases. *Stroke*, 17(4), 758-64.
- Payne, K., Taylor, R. M., Stocking, C., & Sachs, G. A. (1996). Physicians' attitudes about the care of patients in the persistent vegetative state: a national survey. *Ann Intern Med*, 125(2), 104-110.
- Pernick, M. S. (1988). Back from the grave: recurring controversies over defining and diagnosing death in history. In R. M. Zaner (Ed.), *Death: Beyond whole-brain criteria* (pp. 17-74). Dordrecht, the Netherlands: Kluwer Academic Publishers.
- Perrin, F., Garcia-Larrea, L., Mauguiere, F., & Bastuji, H. (1999). A differential brain response to the subject's own name persists during sleep. *Clin Neurophysiol*, 110(12), 2153-2164.
- Perrin, F., Maquet, P., Peigneux, P. et al. (2005). Neural mechanisms involved in the detection of our first name: a combined ERPs and PET study. *Neuropsychologia*, 43, 12-19.
- Perrin, F., Schnakers, C., Degueldre, C., Schabus, M., Goldman, S., Brédart, S., et al. (2006). Brain response to one's own name in vegetative state, minimally conscious state and locked-in syndrome. *Archives of Neurology*, 63(4), 562-9.
- Picton, T.W. (1992). The P300 wave of the human event-related potential. *J Clin Neurophysiol*, 9(4), 456-79.
- Piguet, O., Bennett, H. P., Waite, L. M., Kril, J. J., Creasey, H., Anthony Broe, G., et al. (2006). Preserved cognition and functional independence after a large right posterior cerebral artery infarct: longitudinal clinical and neuropathological findings. *Neurocase*, 12(2), 81-90.
- Plum, F., & Posner, J. B. (1966). *The diagnosis of stupor and coma*. (1st ed.). Philadelphia: Davis, F.A.
- Polich, J., & Kok, A. (1995). Cognitive and biological determinants of P300: an integrative review. *Biol Psychol*, 41, 103-146.
- Pritchard, W. S. (1981). Psychophysiology of P300. *Psychological Bulletin*, 89, 506-540.
- Rader, M. A., & Ellis, D. W. (1994). The Sensory Stimulation Assessment Measure (SSAM): a tool for early evaluation of severely brain-injured patients. *Brain Injury*, 8(4), 309-321.
- Rampil, I. J. (1998). A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology*, 89(4), 980-1002.

- Rappaport, M., Hall, K. M., Hopkins, K., Belleza, T., & Cope, D. N. (1982). Disability rating scale for severe head trauma: coma to community. *Arch Phys Med Rehabil*, 63(3), 118-123.
- Rappaport, M., A. M. Dougherty, et al. (1992). "Evaluation of coma and vegetative states." *Arch Phys Med Rehabil*, 73(7), 628-34.
- Richer, E., & Tell, L. (2003). [Indications, efficacy and tolerance of drug therapy in view of improving recovery of consciousness following a traumatic brain injury]. *Ann Readapt Med Phys*, 46(4), 177-183.
- Riker, R.R., Fraser, G.L., Simmons, L.E., & Wilkins, M.L. (2001). Validating the Sedation-Agitation Scale with the Bispectral Index and Visual Analog Scale in adult ICU patients after cardiac surgery. *Intensive Care Med*, 27(5), 853-8.
- Robinson, L. R., Micklesen, P. J., Tirschwell, D. L., & Lew, H. L. (2003). Predictive value of somatosensory evoked potentials for awakening from coma. *Crit Care Med*, 31(3), 960-967.
- Romine, C. B., & Reynolds, C. R. (2004). Sequential memory: a developmental perspective on its relation to frontal lobe functioning. *Neuropsychol Rev*, 14(1), 43-64.
- Rowley, G., & Fielding, K. (1991). Reliability and accuracy of the Glasgow Coma Scale with experienced and inexperienced users. *Lancet*, 337(8740), 535-538.
- Schiff, N. (2005). Modeling the minimally conscious state: measurements of brain function and therapeutic possibilities. In S. Laureys (Ed.), *The boundaries of consciousness: neurobiology and neuropathology* (Vol. 150, pp. 477-498). Amsterdam: Elsevier.
- Schiff, N., Ribary, U., Plum, F., & Llinás, R. (1999). Words without mind. *J. Cogn. Neurosci.*, 11(6), 650-656.
- Schiff, N. D., Rodriguez-Moreno, D., Kamal, A., Kim, K. H., Giacino, J. T., Plum, F., et al. (2005). fMRI reveals large-scale network activation in minimally conscious patients. *Neurology*, 64(3), 514-523.
- Schiff ND, Ribary U, Moreno DR et al. Residual cerebral activity and behavioural fragments can remain in the persistently vegetative brain. *Brain*. 2002;125:1210-34.
- Schmahmann, J. D., & Caplan, D. (2006). Cognition, emotion and the cerebellum. *Brain*, 129, 288-292.
- Schoenle, P. W., & Witzke, W. (2004). How vegetative is the vegetative state? Preserved semantic processing in VS patients--evidence from N 400 event-related potentials. *NeuroRehabilitation*, 19(4), 329-334.

- Schott, B. H., Seidenbecher, C. I., Fenker, D. B., Lauer, C. J., Bunzeck, N., Bernstein, H. G., et al. (2006). The dopaminergic midbrain participates in human episodic memory formation: evidence from genetic imaging. *J Neurosci*, *26*(5), 1407-1417.
- Schnakers, C., Giacino, J., Kalmar, K., Piret, S., Lopez, E., Boly, M., et al. (2006). Does the FOUR correctly diagnose the vegetative and minimally conscious states? *Ann Neurol*, *17*.
- Schnakers, C., Majerus, S., & Laureys, S. (2004). Diagnosis and investigation of altered states of consciousness. *Resuscitation*, *13*, 368-375.
- Schnakers, C., Majerus, S., & Laureys, S. (2005). A comparison of behavioural assessment tools and electrophysiological measures of recovery from coma. *Neuropsychological Rehabilitation*, *15*, 381-388.
- Schnakers, C., & Zasler, N. D. (2007). Pain assessment and management in disorders of consciousness. *Curr Opin Neurol*, *20*(6), 620-626.
- Shibata, S., Imota, T., Shigeomi, S., Sato, W., & Enzan, K. (2005). Use of the bispectral index during the early postresuscitative phase after out-of-hospital cardiac arrest. *J Anesth*, *19*(3), 243-246.
- Shiel, A., Horn, S. A., Wilson, B. A., Watson, M. J., Campbell, M. J., & McLellan, D. L. (2000). The Wessex Head Injury Matrix (WHIM) main scale: a preliminary report on a scale to assess and monitor patient recovery after severe head injury. *Clin Rehabil*, *14*(4), 408-416.
- Shiel, A., & Wilson, B. A. (1998). Assessment after extremely severe head injury in a case of life or death: further support for McMillan. *Brain Inj*, *12*(10), 809-816.
- Shipp, S. (2004). The brain circuitry of attention. *Trends Cogn Sci*, *8*(5), 223-230.
- Signorino, M., D'Acunto, S., Angeleri, F., & Pietropaoli, P. (1995). Eliciting P300 in comatose patients. *Lancet*, *345*(8944), 255-256.
- Squires, N. K., Donchin, E., Herning, R. L., & McCarthy, G. (1977). On the influence of task relevance and stimulus probability on event-related potential components. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *42*, 1-14.
- Squires, N. K., Squires, K. C., & Hillyard, S. A. (1975). Two varieties of long-latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man. *Electroencephalography and Clinical neurophysiology*, *38*, 387-401.
- Sugiura, K., Muraoka, K., Chishiki, T., & Baba, M. (1983). The Edinburgh-2 coma scale: a new scale for assessing impaired consciousness. *Neurosurgery* *12*, 411-415.

- Sleigh, J. W., Andrzejowski, J., Steyn-Ross, A., & Steyn-Ross, M. (1999). The bispectral index: a measure of depth of sleep? *Anesth Analg*, *88*(3), 659-661.
- Staffen, W., Kronbichler, M., Aichhorn, M., Mair, A., & Ladurner, G. (2006). Selective brain activity in response to one's own name in the persistent vegetative state. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *77*(12), 1383-1384.
- Stanczak, D.E., White, J.G., 3rd, Gouview, W.D., Moehle, K.A., Daniel, M., Novack, T., & Long, C.J. (1984) Assessment of level of consciousness following severe neurological insult. A comparison of the psychometric qualities of the Glasgow Coma Scale and the Comprehensive Level of Consciousness Scale. *J Neurosurg* *60*, 955-960.
- Starmark, J.E., Stalhammar, D., Holmgren, E., & Rosander, B. (1988) A comparison of the Glasgow Coma Scale and the Reaction Level Scale (RLS85). *J Neurosurg* *69*, 699-706.
- Sterpenich, V., D'Argembeau, A., Desseilles, M., Balteau, E., Albouy, G., Vandewalle, G., et al. (2006). The locus ceruleus is involved in the successful retrieval of emotional memories in humans. *J Neurosci*, *26*(28), 7416-7423.
- Strauss, E. (1983). Perception of emotional words. *Neuropsychologia*, *21*(1), 99-103.
- Strong, M. J., Grace, G. M., Orange, J. B., Leeper, H. A., Menon, R. S., & Aere, C. (1999). A prospective study of cognitive impairment in ALS. *Neurology*, *53*, 1665-1670.
- Stuss, D. T., Levine, B., Alexander, M. P., Hong, J., Palumbo, C., Hamer, L., et al. (2000). Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with focal frontal and posterior brain damage: effects of lesion location and test structure on separable cognitive processes. *Neuropsychologia*, *38*(4), 388-402.
- Tallach, R.E., Ball, D.R., & Jefferson, P. (2004). Monitoring seizures with the Bispectral index. *Anaesthesia*, *59*(10), 1033-4.
- Taylor, C. M., Aird, V. H., Tate, R. L., & Lammi, M. H. (2007). Sequence of recovery during the course of emergence from the minimally conscious state. *Arch Phys Med Rehabil*, *88*(4), 521-525.
- Teasdale, G. (1975). Acute impairment of brain function-1. Assessing 'conscious level'. *Nurs Times*, *71*(24), 914-917.
- Teasdale, G., & Jennett, B. (1974). Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*, *2*(7872), 81-84.
- The Multi-Society Task Force on PVS. (1994). Medical aspects of the persistent vegetative state (1). *N. Engl. J. Med.*, *330*(21), 1499-1508.









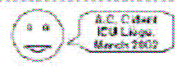
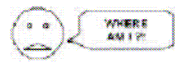

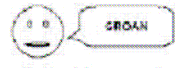
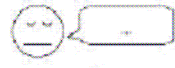

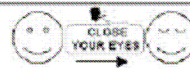

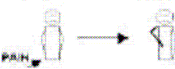
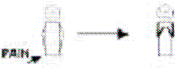


- Thompson N, Sherer M, N. T., Yablon S, Hoyer W, Gaines C, et al. (1999). Predicting change in functional outcomes in minimally responsive patients using the Coma Recovery Scale. *Arch Clin Neuropsychol*, 14, 790-791.
- Tommasino, C. (1995). Coma and vegetative state are not interchangeable terms. *Anesthesiology*, 83(4), 888-889.
- Treede, R. D., Kenshalo, D. R., Gracely, R. H., & Jones, A. K. (1999). The cortical representation of pain. *Pain*, 79(2-3), 105-111.
- Vanhaudenhuyse, A., Laureys, S., & Perrin, F. (2007). Cognitive Event-Related Potentials in Comatose and Post-Comatose States. *Neurocrit Care*.
- Vivien, B., Langeron, O., & Riou, B. (2002). Increase in bispectral index (BIS) while correcting a severe hypoglycemia. *Anesth Analg*, 95(6), 1824-5.
- Voss, H. U., Uluc, A. M., Dyke, J. P., Watts, R., Kobylarz, E. J., McCandliss, B. D., et al. (2006). Possible axonal regrowth in late recovery from the minimally conscious state. *J Clin Invest*, 116(7), 2005-2011.
- Walder, B., Suter, P.M., & Romand, J.A. (2001). Evaluation of two processed EEG analyzers for assessment of sedation after coronary artery bypass grafting. *Intensive Care Med*, 27(1), 107-114.
- Watson, M., Horn, S., Shiel, A., & McLellan, D.L. (1997). The application of a paired comparisons technique to identify sequence of recovery after severe head injury. *Neuropsychol Rehabil*, 7(4), 441-458.
- Wechsler, D. (2001). MEM-III: Echelle clinique de mémoire de Wechsler. Paris.
- White, P.F., Rawal, S., Recart, A., et al. (2003). Can the bispectral index be used to predict seizure time and awakening after electroconvulsive therapy? *Anesthesia and Analgesia*, 96, 1636-1639.
- Whyte, J., Katz, D., Long, D., DiPasquale, M. C., Polansky, M., Kalmar, K., et al. (2005). Predictors of outcome in prolonged posttraumatic disorders of consciousness and assessment of medication effects: A multicenter study. *Arch Phys Med Rehabil*, 86(3), 453-462.
- Wijdicks, E. F. (2006a). Clinical scales for comatose patients: the Glasgow Coma Scale in historical context and the new FOUR Score. *Rev Neurol Dis*, 3(3), 109-117.
- Wijdicks, E. F. (2006b). Minimally conscious state vs. persistent vegetative state: the case of Terry (Wallis) vs. the case of Terri (Schiavo). *Mayo Clin Proc*, 81(9), 1155-1158.

- Wijdicks, E. F., Bamlet, W. R., Maramattom, B. V., Manno, E. M., & McClelland, R. L. (2005). Validation of a new coma scale: The FOUR score. *Ann Neurol*, *58*(4), 585-593.
- Wijdicks, E. F., Kokmen, E., & O'Brien, P. C. (1998). Measurement of impaired consciousness in the neurological intensive care unit: a new test. *Journal of Neurological Neurosurgery Psychiatry*, *64*, 117-119.
- Wijnen, V. J., van Boxtel, G. J., Eilander, H. J., & de Gelder, B. (2007). Mismatch negativity predicts recovery from the vegetative state. *Clin Neurophysiol*, *118*(3), 597-605.
- Wilson, S.L., Powell, G.E., Elliott, K., & Thwaites, H. (1991). Sensory stimulation in prolonged coma: four single case studies. *Brain Inj*, *5*(4), 393-400.
- Wood, N., & Cowan, N. (1995). The cocktail party phenomenon revisited: How frequent are attention shifts to one's own name in an irrelevant auditory channel. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, *21*, 255-260.
- Wood, R. L. (1991). Critical analysis of the concept of sensory stimulation for patients in vegetative states. *Brain Inj*, *5*(4), 401-409.
- Wood, C.C., & Wolpaw, J.R. (1982). Scalp distribution of human auditory evoked potentials. II Evidence for overlapping sources and involvement of auditory cortex. *Electroenceph clin Neurophysiol*, *54*, 25-38.
- Working Party of the Royal College of Physicians. (2003). The vegetative state: guidance on diagnosis and management. *Clin Med*, *3*(3), 249-254.
- Wu, C.C., Lin, C.S., & Mok, M.S.(2002). Bispectral index monitoring during hypoglycemic coma. *J Clin Anesth*, *14*(4), 305-6.
- Wu, H. M., Huang, S. C., Hattori, N., Glenn, T. C., Vespa, P. M., Yu, C. L., et al. (2004). Selective metabolic reduction in gray matter acutely following human traumatic brain injury. *J Neurotrauma*, *21*(2), 149-161.
- Yingling, C.D., Hosobuchi, Y., & Harrington, M. (1990). P300 as a predictor of recovery from coma. *Lancet*, *336*, 873.
- Young, G.B. (2000). The EEG in coma. *J Clin Neurophysiol*, *17*(5), 473-485.
- Zafonte, R. D., Lexell, J., & Cullen, N. (2001). Possible applications for dopaminergic agents following traumatic brain injury: part 2. *J Head Trauma Rehabil*, *16*(1), 112-116.
- Zafonte, R. D., Watanabe, T., & Mann, N. R. (1998). Amantadine: a potential treatment for the minimally conscious state. *Brain Inj*, *12*(7), 617-621.

- Zandbergen, E. G., de Haan, R. J., Stoutenbeek, C. P., Koelman, J. H., & Hijdra, A. (1998). Systematic review of early prediction of poor outcome in anoxic-ischaemic coma. *Lancet*, 352(9143), 1808–1812.
- Zeman, A. (2005). What in the world is consciousness? *Prog Brain Res*, 150, 1-10.
- Zimmermann, P., & Fimm, B. (1994) Tests d'évaluation de l'attention (TEA). Würselen.
- Zoppelt, D., Koch, B., Schwarz, M., & Daum, I. (2003). Involvement of the mediodorsal thalamic nucleus in mediating recollection and familiarity. *Neuropsychologia*, 41(9), 1160-1170.
- Zweig, M. H., & Campbell, G. (1993). Receiver-operating characteristic (ROC) plots: A fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clinical Chemistry*, 39(4), 561–577.

APPENDIX.
ÉCHELLES
COMPORTEMENTALES

Appendix 1. La Glasgow Coma Scale (GCS)

E – eye opening		C. Not assessable	
		4. Spontaneous	
		3. To speech	
		2. To pain	
		1. None	
V – verbal response		T. Not assessable	
		5. Oriented conversation	
		4. Confused speech	
		3. Inappropriate words	
		2. Incomprehensible sounds	
		1. None	
M – motor response		6. Obeys simple commands	
		5. Localizes pain	
		4. Withdraws (normal flexion)	
		3. Stereotyped flexion	
		2. Stereotyped extension	
		1. None	

Appendix 2. La Glasgow Liège Scale (GLS)

E – eye opening		C. Not assessable	
		4. Spontaneous	
		3. To speech	
		2. To pain	
		1. None	
V – verbal response		T. Not assessable	
		5. Oriented conversation	
		4. Confused speech	
		3. Inappropriate words	
		2. Incomprehensible sounds	
		1. None	
M – motor response		6. Obeys simple commands	
		5. Localizes pain	
		4. Withdraws (normal flexion)	
		3. Stereotyped flexion	
		2. Stereotyped extension	
		1. None	

R – brainstem reflexes

5. Fronto-orbicular	
4. Vertical oculovestibular	
3. Pupillary light	
2. Horizontal oculovestibular	
1. Oculocardiac	
0. None	BRAINDEAD

Appendix 3. La Full Outline of Unresponsiveness scale (FOUR)

FOUR Score

Eye Response

- 4 Eyelids open or opened, tracking or blinking to command
- 3 Eyelids open but not tracking
- 2 Eyelids closed but opens to loud voice
- 1 Eyelids closed but opens to pain
- 0 Eyelids remain closed with pain

Motor Response

- 4 Thumbs up, fist, or peace sign to command
- 3 Localizing to pain
- 2 Flexion response to pain
- 1 Extensor posturing
- 0 No response to pain or generalized myoclonus status epilepticus

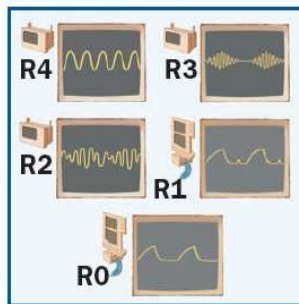
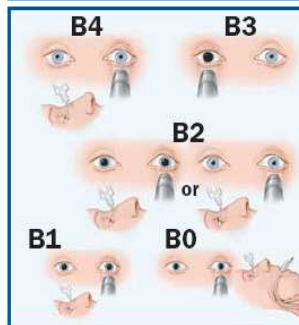
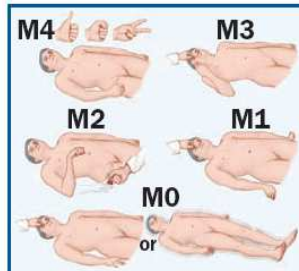
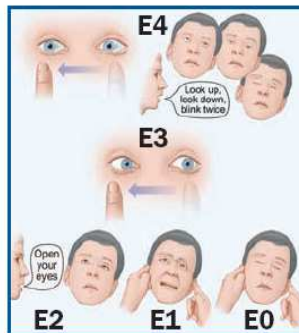
Brainstem Reflexes

- 4 Pupil and corneal reflexes present
- 3 One pupil wide and fixed
- 2 Pupil or corneal reflexes absent
- 1 Pupil and corneal reflexes absent
- 0 Absent pupil, corneal, and cough reflex

Respiration

- 4 Not intubated, regular breathing pattern
- 3 Not intubated, Cheyne-Stokes breathing pattern
- 2 Not intubated, irregular breathing pattern
- 1 Breathes above ventilator rate
- 0 Breathes at ventilator rate or apnea

Wijdicks EPM, Bamlet WR, Marambaom BV, Manno EM, McClelland RL. Validation of a new Coma Scale: the FOUR score. *Annals of Neurology*. 2005; 58:585-593



Instructions for the Assessment of the Individual Categories of the FOUR Score

Eye Response (E)

Grade the best possible response after at least 3 trials in an attempt to elicit the best level of alertness. A score of **E4** indicates at least 3 voluntary excursions. If eyes are closed, the examiner should open them and examine tracking of a finger or object. Tracking with the opening of 1 eyelid will suffice in cases of eyelid edema or facial trauma. If tracking is absent horizontally, examine vertical tracking. Alternatively, 2 blinks on command should be documented. This will recognize a locked-in syndrome (patient is fully aware). A score of **E3** indicates the absence of voluntary tracking with open eyes. A score of **E2** indicates eyelids opening to loud voice. A score of **E1** indicates eyelids open to pain stimulus. A score of **E0** indicates no eyelids opening to pain.

Motor response (M)

Grade the best possible response of the arms. A score of **M4** indicates that the patient demonstrated at least 1 of 3 hand positions (thumbs-up, fist, or peace sign) with either hand. A score of **M3** indicates that the patient touched the examiner's hand after a painful stimulus compressing the temporomandibular joint or supraorbital nerve (localization). A score of **M2** indicates any flexion movement of the upper limbs. A score of **M1** indicates extensor posturing. A score of **M0** indicates no motor response or myoclonus status epilepticus.

Brainstem reflexes (B)

Grade the best possible response. Examine pupillary and corneal reflexes. Preferably, corneal reflexes are tested by instilling 2-3 drops of sterile saline on the cornea from a distance of 4-6 inches (this minimizes corneal trauma from repeated examinations). Cotton swabs can also be used. The cough reflex to tracheal suctioning is tested only when both of these reflexes are absent. A score of **B4** indicates pupil and cornea reflexes are present. A score of **B3** indicates one pupil wide and fixed. A score of **B2** indicates either pupil or cornea reflexes are absent, **B1** indicates both pupil and cornea reflexes are absent and a score of **B0** indicates pupil, cornea and cough reflex (using tracheal suctioning) are absent.

Respiration (R)

Determine spontaneous breathing pattern in a nonintubated patient, and grade simply as regular **R4**, irregular **R2**, or Cheyne-Stokes **R3** breathing. In mechanically ventilated patients, assess the pressure waveform of spontaneous respiratory pattern or the patient triggering of the ventilator **R1**. The ventilator monitor displaying respiratory patterns is used to identify the patient generated breaths on the ventilator. No adjustments are made to the ventilator while the patient is graded, but grading is done preferably with PaCO₂ within normal limits. A standard apnea (oxygen-diffusion) test may be needed when patient breathes at ventilator rate **R0**.



200 First Street SW
Rochester, Minnesota 55905
www.mayoclinic.org

MCXXX-0905-XXXX

© 2015, Mayo Foundation for Medical Education and Research (MFMER). All rights reserved.
MAYO, MAYO CLINIC and the triple-shield Mayo logo are trademarks and service marks of MFMER.

Appendix 4. La Wessex Head Injury Matrix (WHIM)

Nom:	_____
Date de naissance:	_____
Hôpital:	_____
Unité:	_____

Wessex Head Injury Matrix (62 Items)

Adaptation française avec l'autorisation de A. Shiel, auteur, en collaboration par:
S. Majerus, & M. Van der Linden, Service de Neuropsychologie, Université de Liège (Belgique);
A. Fontaine, A.C. Tissier, N. Marlier, & P. Azouvi, Hôpital R. Poincaré, Garches (France).

Commencez à l'item 1. Mettez une barre pour tout item observé et une croix pour tout comportement non-observé. Arrêtez la cotation après 10 croix consécutives. Le rang du comportement le plus avancé constitue le score.

		DATE											
Score WHIM												Rang du comportement le plus avancé	
No	COMPORTEMENTS OBSERVES											DEFINITIONS OPERATIONNELLES	
1	Ouverture brève des yeux											Moins de 30 secondes	
2	Ouverture prolongée des yeux											Plus de 30 secondes	
3	Les yeux sont ouverts et bougent mais ne se fixent pas sur une personne ou un objet											Les yeux bougent de manière aléatoire, sans signe de poursuite et ils ne s'arrêtent pas sur un objet ou une personne.	
4	Attention momentanément captée par un stimulus dominant											Momentanément = 2 secondes ou plus; stimulus dominant = bruyant/grand/vivement coloré/douloureux entraînant un changement identifiable du comportement bien que momentané, p.ex. agité > calme, yeux fermés > ouverts, immobile > mouvement, etc.	
5	Regarde brièvement une personne											Le regard se déplace sans but à travers la chambre... lorsqu'un objet ou une personne est remarqué, les yeux se fixent sur celui-ci. Brièvement = momentanément- Impression qu'il regarde quelqu'un ou quelque chose.	
6	Vocalisation volontaire, pour exprimer ses sensations											Gémissements comme pour exprimer un malaise, soit spontanément soit lors de manipulations passives des membres contractés, d'injections ou de prises de sang.	
7	Grince ou serre les dents											Les dents grincent spontanément ou se serrent lorsqu'un tampon de mousse est placé dans la bouche.	
7a	Détresse lorsqu'une pièce d'étoffe est mise sur le visage											Étoffe sur visage = gant de toilette humidifié avec de l'eau chaude et placé sur le visage, couvrant les yeux, le nez et la bouche. Détresse = mouvement de la tête, mouvement des bras ou des jambes vocalisation ou ouverture et fermeture de la bouche.	
8	Contact visuel											Le patient réagit à l'appel de son nom par une personne située en dehors de son champ visuel, en dirigeant son regard sur cette personne et en le maintenant pendant au moins 3 secondes.	
9	Le patient regarde la personne qui lui parle											Il déplace son regard vers la personne qui lui parle et continue à la regarder pendant au moins 3 secondes.	
10	Exclamation de jurons (vas-t-en, etc..)											Vas-t-en, etc.	
11	Éveil marqué et agitation avant les mictions ou les selles											Le patient devient extrêmement nerveux et agité avant d'uriner ou de déféquer. Il se calme immédiatement après.	
12	Les yeux suivent une personne se déplaçant dans son champ visuel											Les yeux du patient suivent une personne qui se déplace du milieu à la droite ou du milieu à la gauche. Le patient n'a pas besoin de suivre dans son champ visuel entier.	
13	Regarde une personne qui s'occupe de lui											Son regard s'arrête pendant au moins 3 secondes sur une personne qui s'occupe de lui, p.ex. en rangeant le lit ou en mobilisant les membres du patient.	
13a	Ferme les yeux et devient calme lorsque une pièce d'étoffe est mise sur son visage											Étoffe = comme auparavant = couvrant la bouche, les yeux et le nez. Ferme les yeux = les yeux sont ouverts lorsque le gant est placé sur visage et sont fermés lorsque le gant est enlevé. Devient calme = arrête de bouger, ferme les yeux.	
14	Vocalisation mécanique (au cours d'un soupir ou d'un bâillement, etc.)											Un son doit être produit, les bâillements silencieux ne comptent pas. Il doit être capable de produire un son normal en toussant.	
15	Exécute un mouvement physique sur requête verbale											Obéit à une commande verbale, comprenant un seul élément... (p.ex. : Levez le bras!)	
16	Tourne la tête ou les yeux pour regarder quelqu'un qui parle											Son regard est initialement dirigé ailleurs. Il bouge les yeux ou tourne la tête pour regarder la personne qui parle. La personne ne lui parle pas nécessairement.	
17	Regarde une personne se déplaçant dans son champ visuel											La personne se déplace d'un côté à l'autre du lit, en le contourant. Le patient la suit des yeux du bout du lit vers la gauche ou la droite ou les deux.	
18	Poursuite visuelle pendant 3 à 5 secondes											Attire l'attention du patient avec un grand objet vivement coloré et le bouge dans son champ visuel. Coter lorsque le patient peut suivre l'objet sur un angle de 90° au moins.	
19	Parle en chuchotant											Le patient vocalise en chuchotant.	

Appendix 5. La version française de la Coma Recovery Scale-Revised : L'Échelle de Récupération du Coma (ERC)

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

Indique l'émergence de l'état de conscience minimale ⁺

Indique un état de conscience minimale *

