

Coma, état végétatif/non répondant, état de conscience minimale et locked-in syndrome

Audrey Vanhauzenhuyse
Neuropsychologue

Steven Laureys

Coma Science Group
Centre de Recherches du Cyclotron
CHU Sart-Tilman
Liège, Belgique



James S. McDonnell Foundation



www.comascience.org



Terry Schiavo °1963, vegetative 1990, † 2005



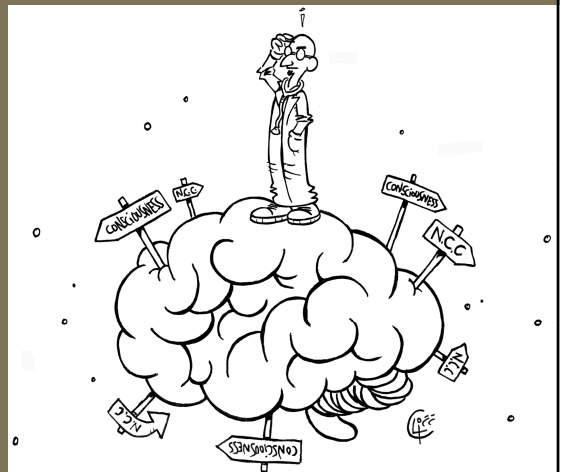
Eluana Englaro °1970, vegetative 1992, † 2009



Rom Houben °1969, LIS 1983

- Conscience
- États de conscience altérée
- Diagnostic clinique
- Diagnostic paraclinique
- Douleur & émotions
- Pronostic
- Traitement
- Locked-In Syndrome - Éthique et qualité de vie
- Conclusion

Conscience

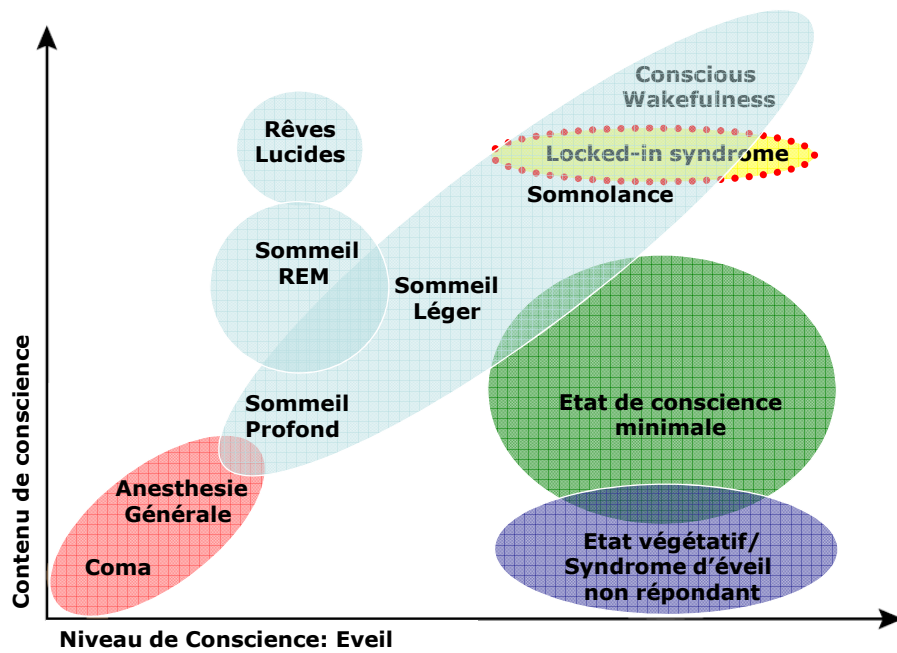


COMA

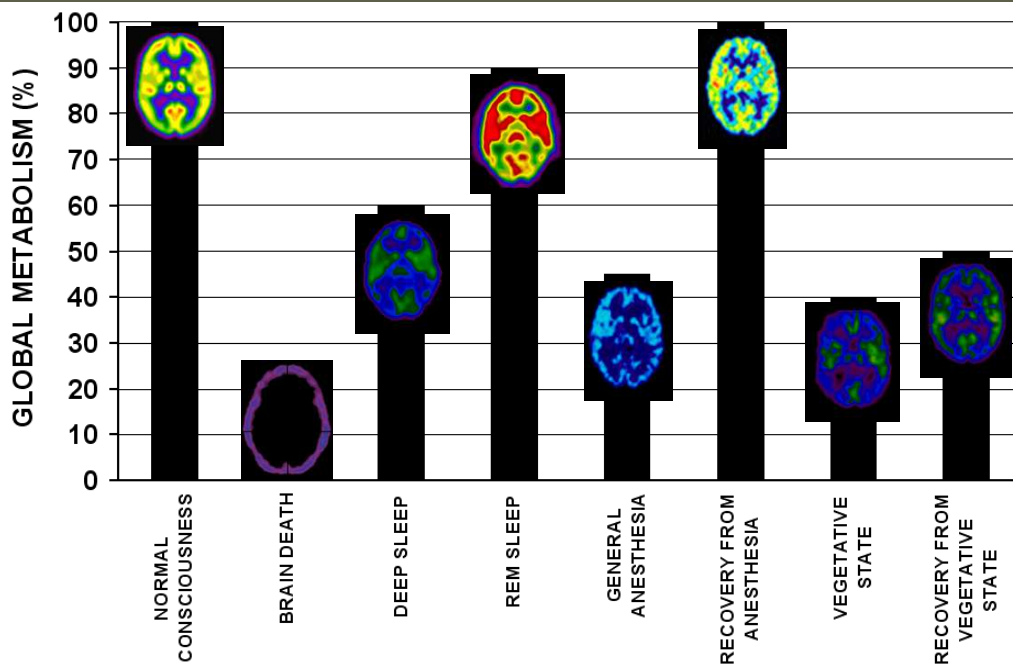
SCIENCE GROUP

www.comascience.org

Conscience: 2 composantes



Conscience \neq cerveau entier

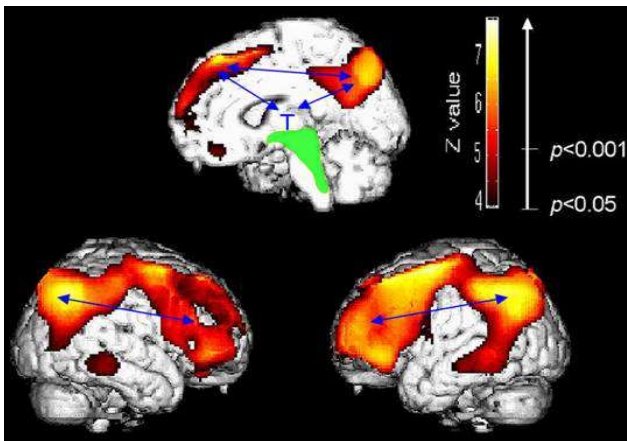


Laureys et al, *Lancet Neurology*, 2004

www.comascience.org

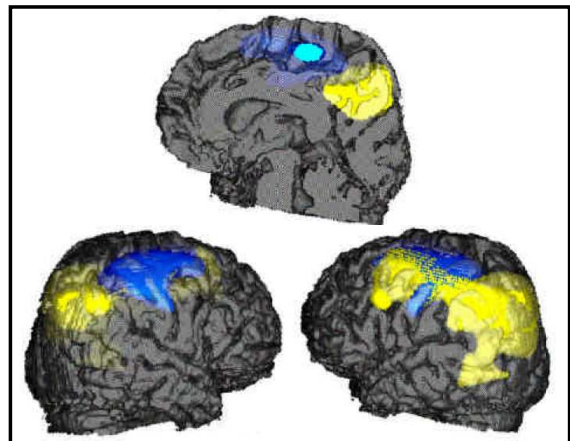
Conscience \approx frontopariétal

Régions systématiquement dysfonctionnelles en état végétatif/non répondant



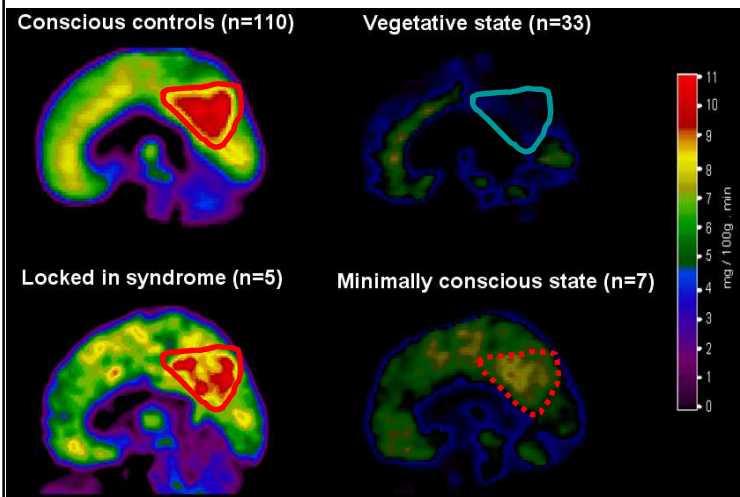
Laureys et al, Neuroimage 1999

Récupération d'activité lors d'une émergence de l'état végétatif/non répondant



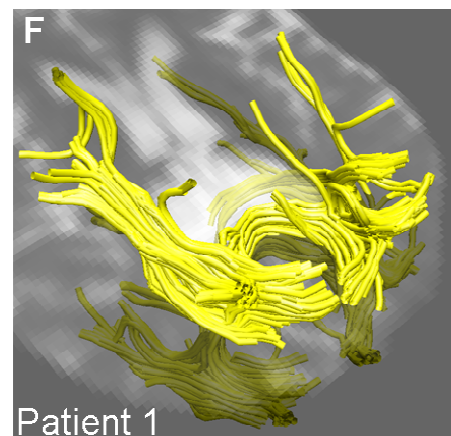
Laureys et al, J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1999

Conscience & Précunéus



Laureys et al, Lancet Neurology, 2004

Reconstruction axonale – Terry Wallis



Voss et al, J Clin Invest, 2006

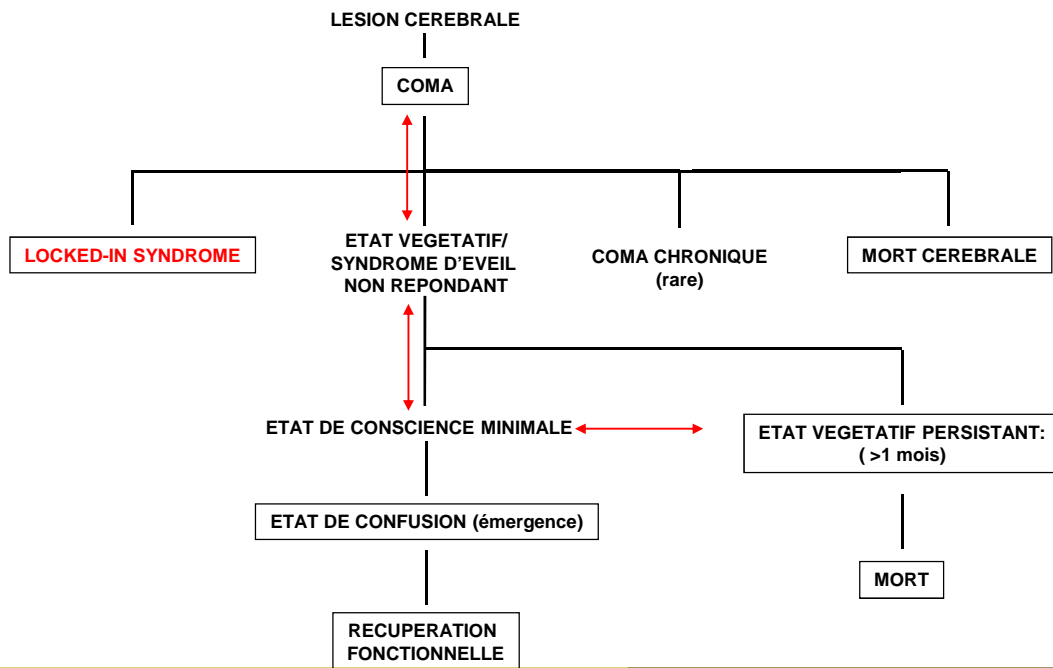
Entités cliniques

COMA

SCIENCE GROUP

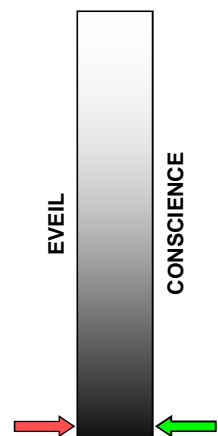
www.comascience.org

Entités cliniques



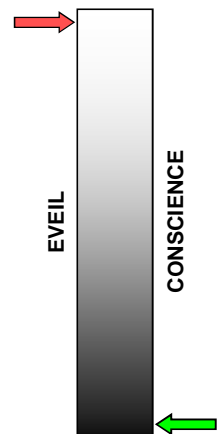
Coma: critères diagnostiques

- Aucune ouverture des yeux même lors de stimulations
- Aucun signe de conscience de soi et de l'environnement
- Durée: au moins 1 heure



État Végétatif: critères diagnostiques

- Aucun signe de conscience de soi et de l'environnement
- Incapacité à interagir avec l'environnement
- Absence de réponses cohérentes et volontaires aux stimulations visuelles, auditives, tactiles et nociceptives
- Aucune compréhension/expression langagière
- Cycle veille-sommeil
- Fonctions hypothalamiques et du tronc cérébral



Nouvelle terminologie: « syndrome d'éveil non répondant »

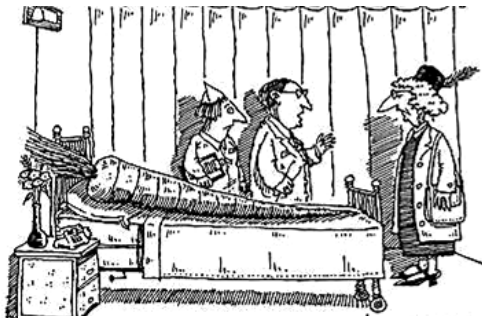
BMC Medicine

Highly accessed Open Access

Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome

Steven Laureys¹, Gastone G Celesia², Francois Cohadon³, Jan Lavrijsen⁴, José León-Carrión⁵, Walter G Sannita^{6,7}, Leon Szabon⁸, Erich Schmutzhard⁹, Klaus R von Wild^{10,11}, Adam Zeman¹² and Giuliano Dolce¹³ for the European Task Force on Disorders of Consciousness¹

<http://www.biomedcentral.com/1741-7015/8/68>



"There's nothing we can do... he'll always be a vegetable."

PERSISTENT VEGETATIVE STATE



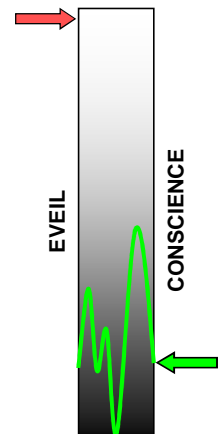
VEGETABLE MAN



Etat de conscience minimale: critères diagnostiques

- Evidence claire d'une conscience :
 - Poursuite et /ou fixation visuelles
 - Sourire ou pleurs appropriés
 - Localisation d'objets
 - Localisation de stimulations nociceptives
 - Manipulation d'objets
 - Réponse à la commande
 - Communication non fonctionnelle
 - Verbalisations intelligibles

L'émergence de l'ECM est caractérisée par le retour d'une communication ou d'une utilisation fonctionnelle d'objets



Aspen Workgroup, 2002;

Bruno & Vanhauzenhuysse et al., 2011

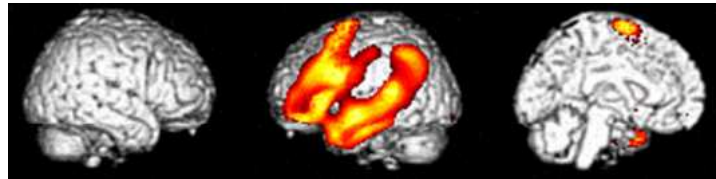
www.comascience.org

Etat de conscience minimale: nouvelle terminologie

Etat de
conscience
minimale

→ **Etat de conscience minimale +**
Réponse à la commande

ECM+ > ECM-



→ **Etat de conscience minimale -**
Localisation de stimulations nociceptives
Poursuite visuelle
Sourire ou pleurs appropriés

Diagnostic clinique



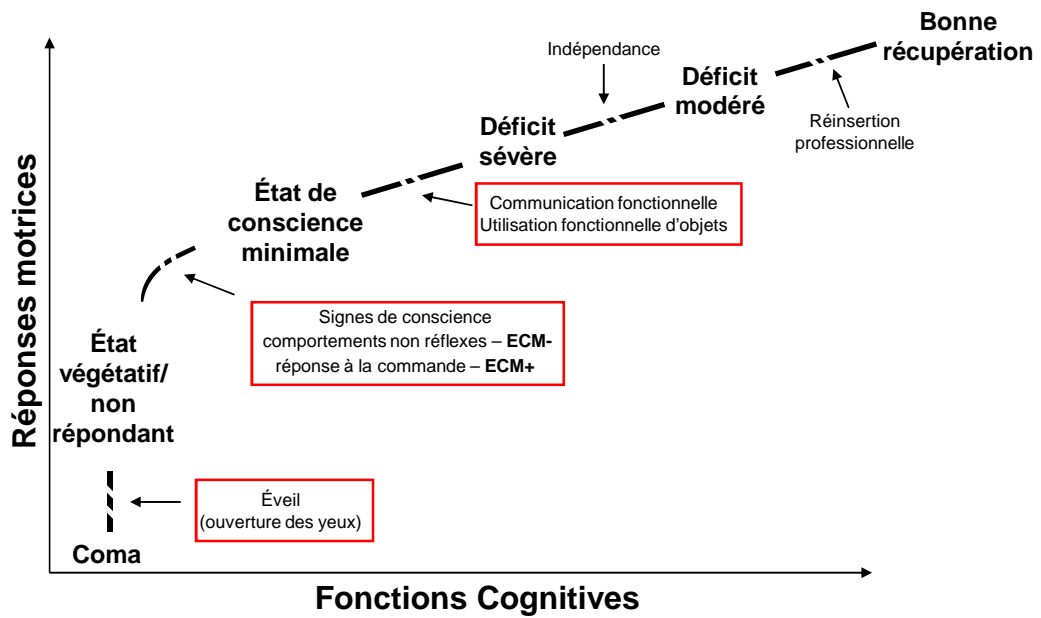
COMA

SCIENCE GROUP

www.comascience.org

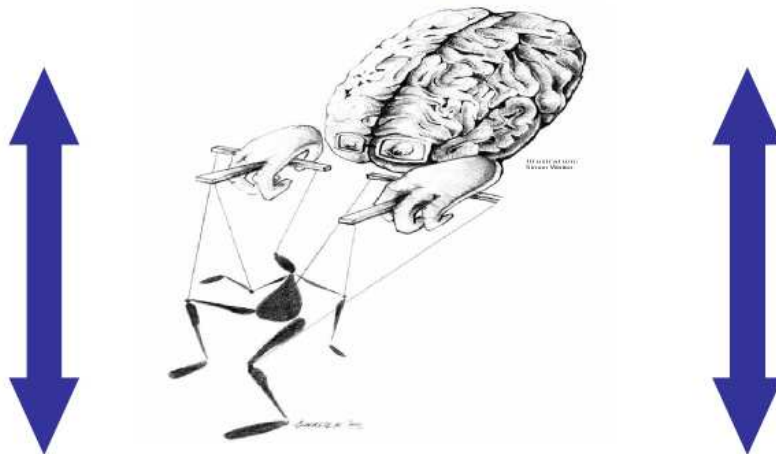


Évaluations cliniques



“Réflexe” versus “Volontaire”

“VOLUNTARY” / “WILLED”



“REFLEX” / “AUTOMATIC”

Erreur Diagnostique

n=103 patients post-coma

- 45 diagnostics cliniques donnés par le corps médical d'EV
- 27 réellement en EV (CRS-R)

↪ 40% d'erreurs diagnostiques

Évaluation clinique

GLASGOW LIEGE SCALE (Born, 1985)

E - eye opening

C. Not assessable

4. Spontaneous

3. To speech (HELLO)

2. To pain (PAIN)

1. None (PAIN)

V - verbal response

T. Not assessable

5. Oriented conversation (HELLO, WHERE ARE YOU?)

4. Confused speech (WHERE AM I?)

3. Inappropriate words (HELLO)

2. Incomprehensible sounds (HELLO)

1. None

M - motor response

6. Obeys simple commands (CLOSE YOUR EYES)

5. Localizes pain (PAIN)

4. Withdraws (normal flexion) (PAIN)

3. Stereotyped flexion (PAIN)

2. Stereotyped extension (PAIN)

1. None (PAIN)

R - brainstem reflexes

5. Fronto-orbicular (PAIN)

4. Vertical oculo-vestibular (COLD/HOT FLG)

3. Pupillary light (LIGHT)

2. Horizontal oculo-vestibular (COLD/HOT FLG)

1. Oculocardiac (PRESSURE)

0. None

BRAINDEAD

FOUR (Wijdicks, 2005)

E4

E3

E2

E1

E0

M4

M3

M2

M1

M0

B4

B3

B2

B1

B0

R4

R3

R2

R1

R0

Western Neuro Sensory Stimulation Programme (Ansell, 1989)

- I. Attention / Eveil
- II. Réponses auditives
- III. Communication
- IV. Réponses visuelles
- V. Réponses tactiles
- VI. Réponses olfactives

SMART (Gill-Thwaites et Munday, 2004)

- I. Attention / Eveil
- II. Réponses auditives
- III. Communication
- IV. Réponses visuelles
- V. Réponses tactiles
- VI. Réponses olfactives
- VII. Réponses gustatives

www.comascience.org

Évaluation clinique

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. Maysun, & M. Van der Linden, Service de Neuropsychologie, Université de Liège (Belgique);
 A. Fontaine, A.C. Tissier, N. Marlier, & P. Azouvi, Hôpital R. Pomcaré, 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.

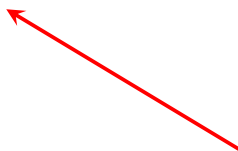
| | | DATE | | | | | | | | | | | |
|------------|---|------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| Score WHIM | | | | | | | | | | | | Rang du comportement le plus avancé | |
| No | COMPORTEMENTS OBSERVÉS | | | | | | | | | | | DEFINITIONS OPERATIONNELLES | |
| 1 | Ouverture brève des yeux | | | | | | | | | | | 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 = 3 secondes ou plus; stimulus dominant = bruit/rafal/grand/ vivesseur coloré/douleur/autres entraînant un changement identifiable du comportement (hors que momentanément p ex. agité > calme, yeux fermés > ouverts, immobile > agissement, 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. Brevement = momentanément- impressions qu'il regarde quelque chose ou quelque chose. | |
| 6 | Vocalisation volontaire, pour exprimer ses sensations | | | | | | | | | | | Gémissements comme pour exprimer une malaise, soit spontanément soit lors de manipulations passives des membres contractés, d'injections ou de prises de sang. | |

| ÉCHELLE DE RÉCUPÉRATION DU COMA VERSION REVUE FRANÇAISE 42004 Formulaire de rapport | |
|---|---------------------------|
| Patient : | Date atteinte cérébrale : |
| Étiologie : | Date admission : |
| Diagnostic initial : | Date : |
| Examineur : | |
| FONCTION AUDITIVE | |
| 4 - Mouvement systématique sur demande* | |
| 3 - Mouvement reproductible sur demande* | |
| 2 - Localisation des sons | |
| 1 - Réflexe de sursaut au bruit | |
| 0 - Néant | |
| FONCTION VISUELLE | |
| 5 - Reconnaissance des objets* | |
| 4 - Localisation des objets : atteinte* | |
| 3 - Poursuite visuelle* | |
| 2 - Fixation* | |
| 1 - Réflexe de clignement à la menace | |
| 0 - Néant | |
| FONCTION MOTRICE | |
| 6 - Utilisation fonctionnelle des objets* | |
| 5 - Réaction motrice automatique* | |
| 4 - Manipulation d'objets* | |
| 3 - Localisation des stimulations nociceptives* | |
| 2 - Flexion en retrait | |
| 1 - Posture anormale stéréotypée | |
| 0 - Néant / Flaccidité | |
| FONCTION OROMOTRICE/VERBALE | |
| 3 - Production verbale intelligible* | |
| 2 - Production vocale / Mouvements oraux | |
| 1 - Réflexes oraux | |
| 0 - Néant | |
| COMMUNICATION | |
| 2 - Fonctionnelle : exacte* | |
| 1 - Non fonctionnelle : intentionnelle* | |
| 0 - Néant | |
| ÉVEIL | |
| 3 - Attention | |
| 2 - Ouverture des yeux sans stimulation | |
| 1 - Ouverture des yeux avec stimulation | |
| 0 - Aucun éveil | |
| SCORE TOTAL | |

Évaluation clinique

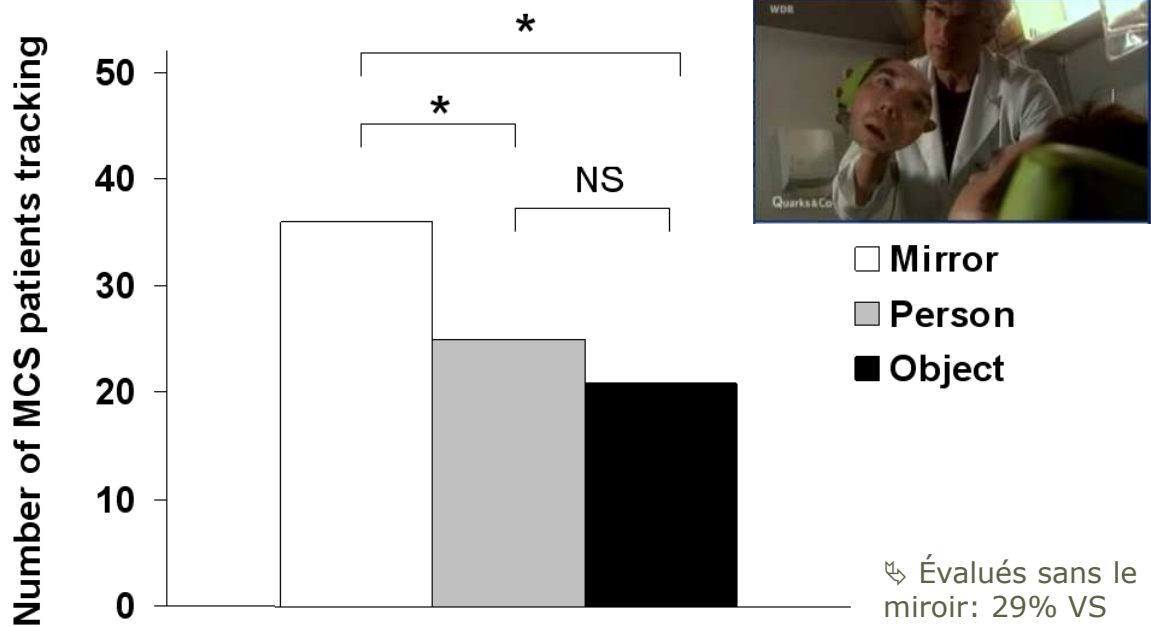


Vanhauenhuyse et al., 2008



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

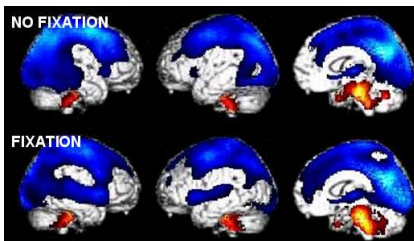
Poursuite visuelle



Évaluation clinique



Vanhauenhuyse et al., 2008

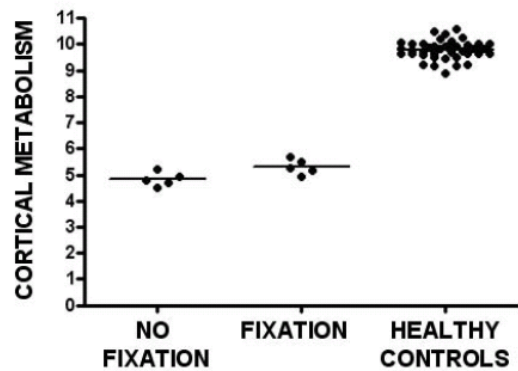
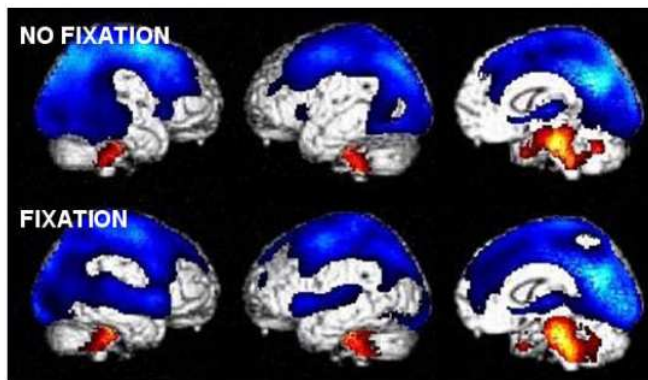


Bruno et al., 2010

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

Fixation visuelle

Fixation



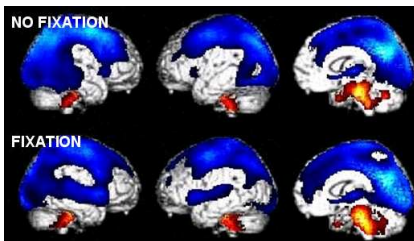
Bruno et al., BMC Neurology 2010

www.comascience.org

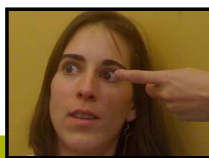
Évaluation clinique



Vanhaudenhuyse et al., 2008



Bruno et al., 2010



Vanhaudenhuyse et al., 2008

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

Réflexe de clignement à la menace



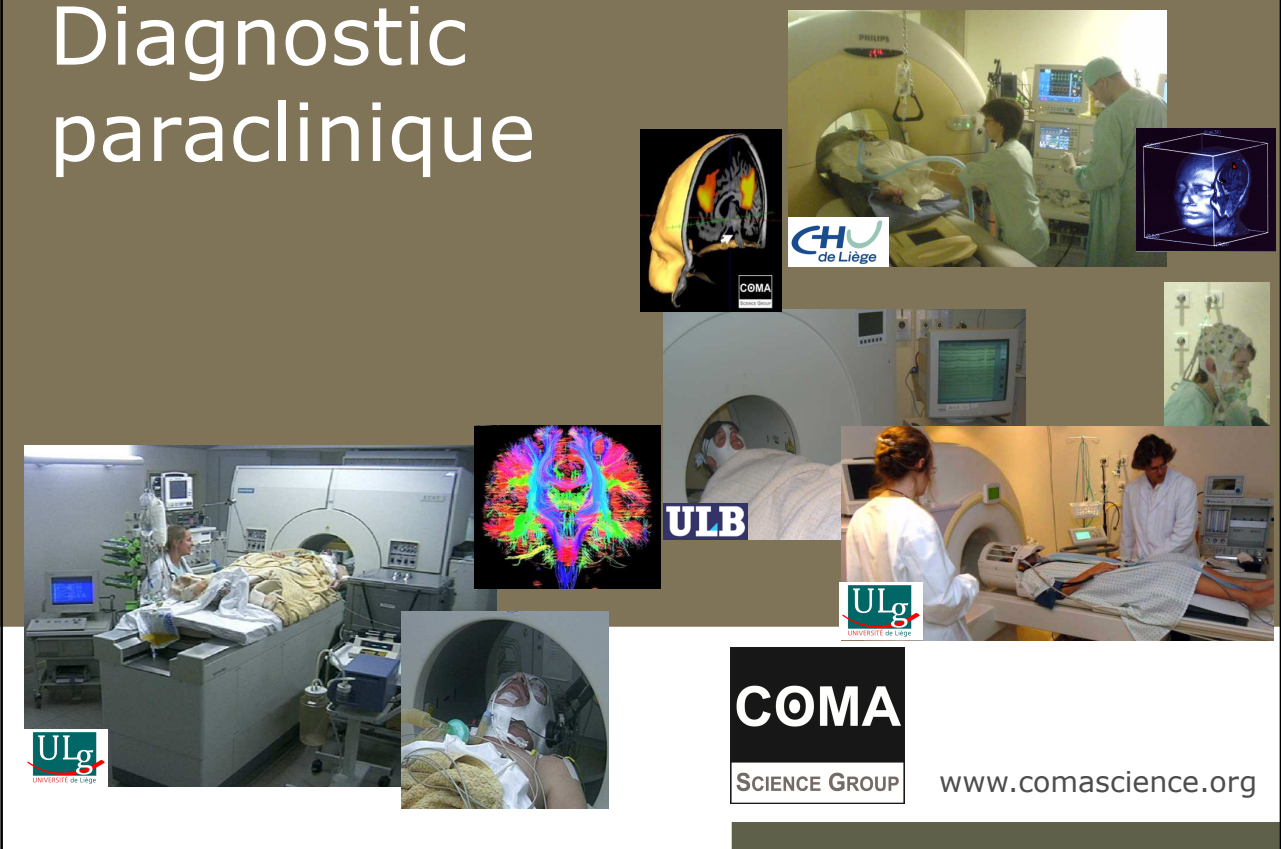
91 Patients végétatifs/non répondants

51% avec réflexe de clignement à la menace

Récupération et réflexe de clignement : 37%

Récupération sans réflexe de clignement : 24%

Diagnostic paraclinique



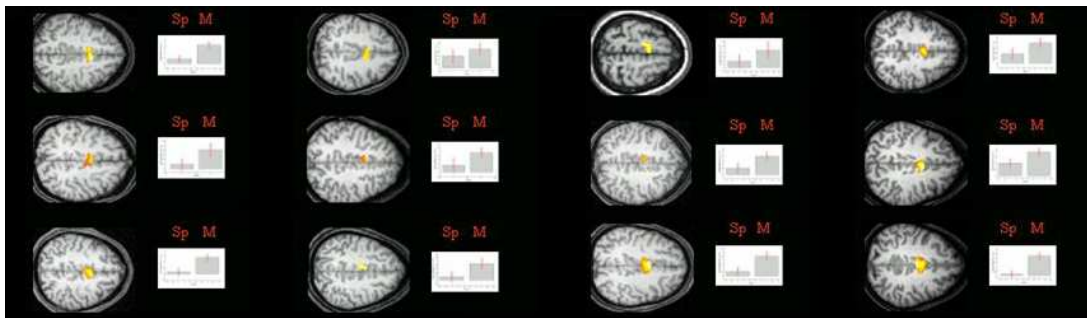
COMA

SCIENCE GROUP

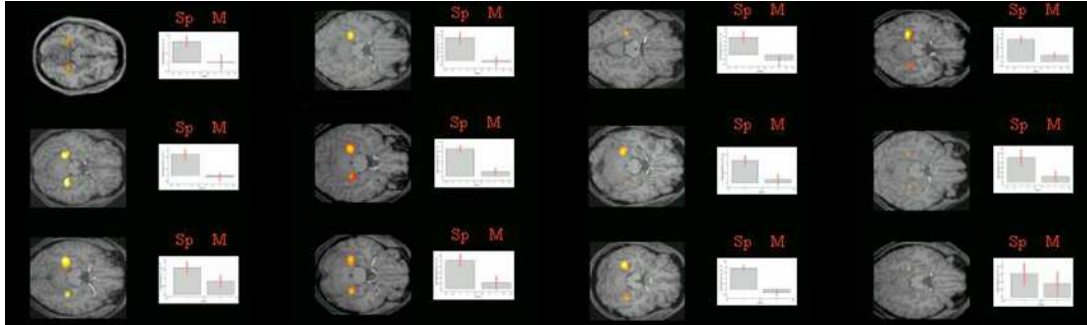
www.comascience.org

Détecter des signes de conscience en IRMf

TENNIS



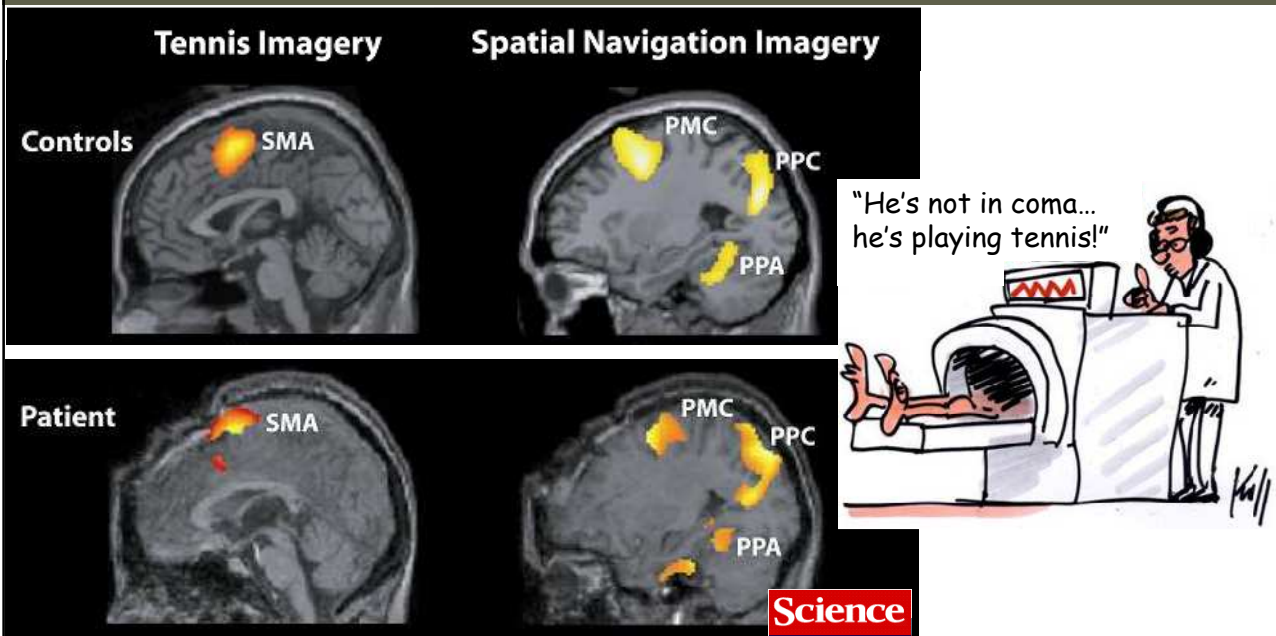
NAVIGATION



Boly et al, *NeuroImage*, 2007

www.comascience.org

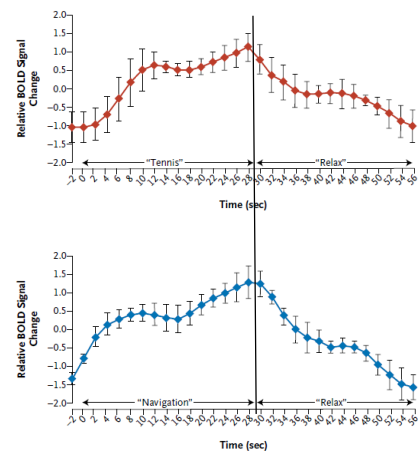
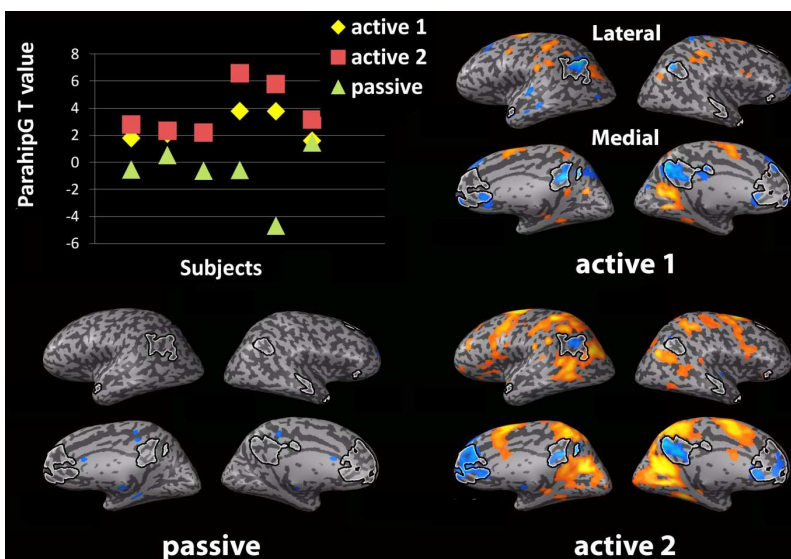
Détecter des signes de conscience en IRMf



Owen, Coleman, Boly, Davis, Laureys & Pickard, *Science*, 2006

www.comascience.org

≠ activité cérébrale automatique



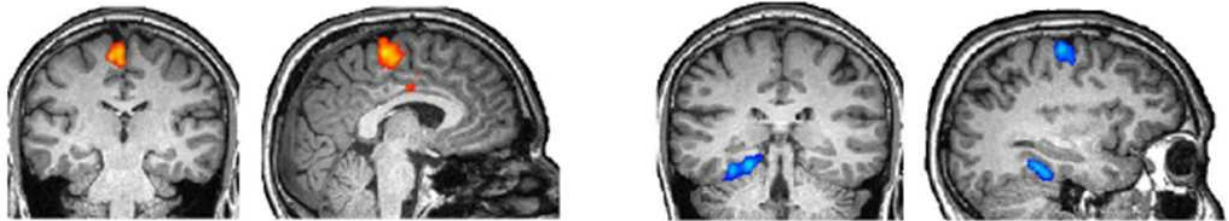
Soddu et al, *Prog Brain Res* 2009

www.comascience.org

Communication oui-non en IRMf

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

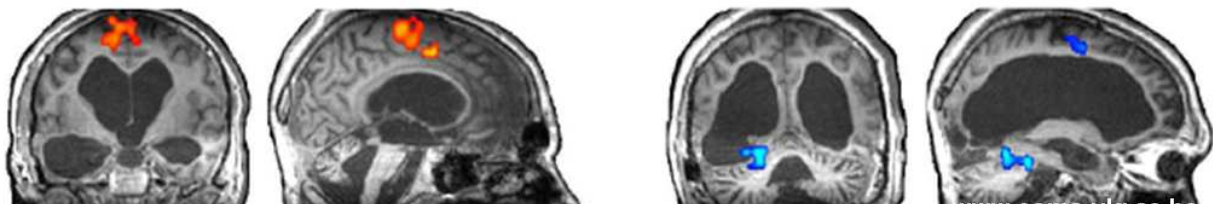
HEALTHY SUBJECT



Answers « YES »

Answers « NO »

« VEGETATIVE STATE »



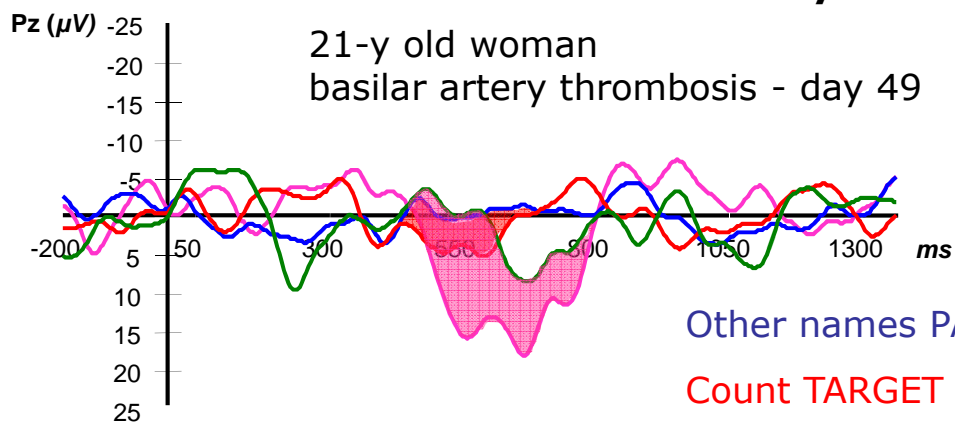
Monti & Vanhaudenhuyse, Coleman, Boly, Pickard, Tshibanda, Owen, Laureys
New England J Med 2010

www.comascience.org

Interfaces cerveau-ordinateur – EEG

Coma or total locked-in syndrome?

21-y old woman
basilar artery thrombosis - day 49



Other names PASSIVE

Count TARGET (other name)

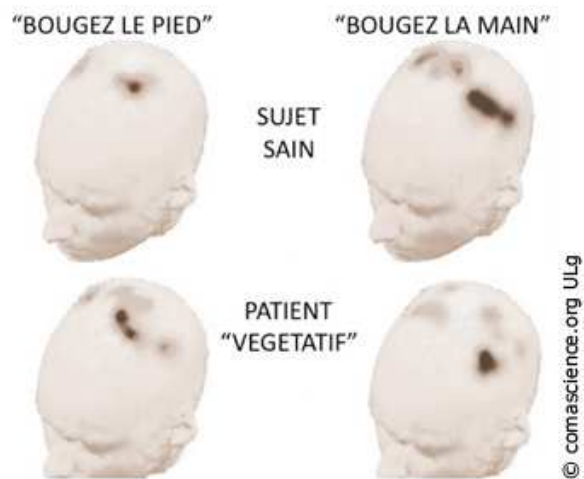
Own name PASSIVE

Count TARGET (own name)

Schnakers et al, *Neurology*, 2008
Schnakers et al, *Neurocase*, 2009

www.comascience.org

Interface cerveau-ordinateur – EEG

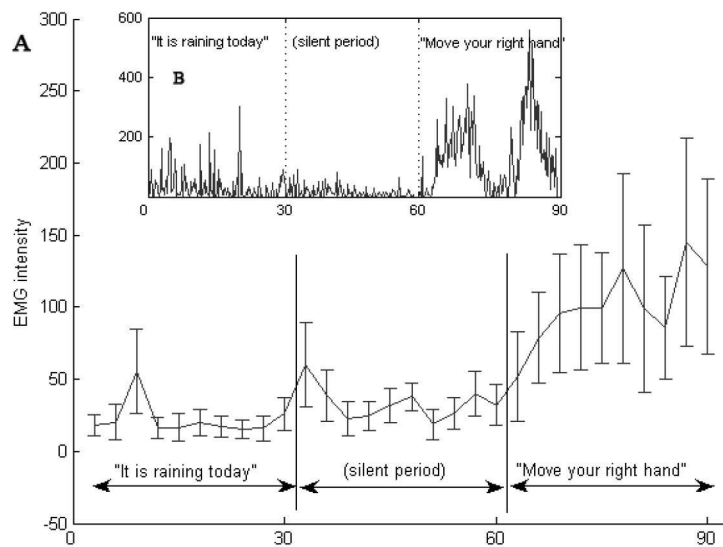


Cruse D, Cennu S, Chatelle C, et al., 2011

www.comascience.org

Interface cerveau-ordinateur – EMG

« Bougez votre main droite »

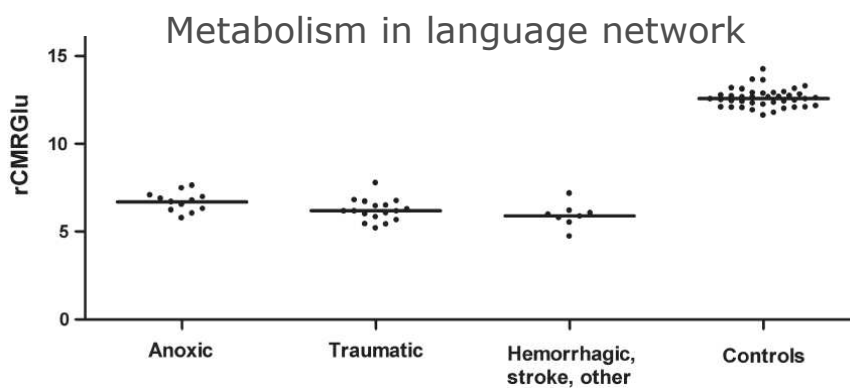


Réponses à la commande & aphasie

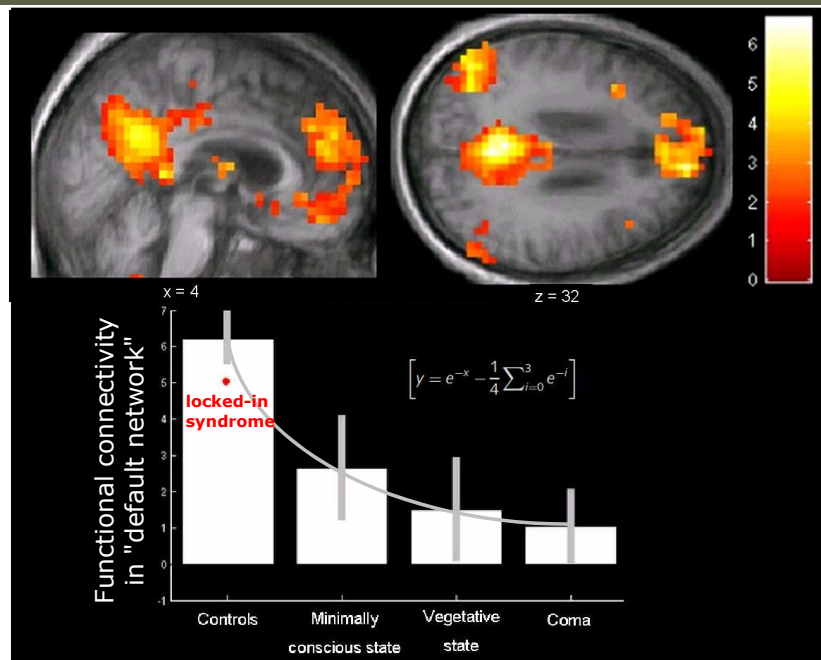
The problem of aphasia in the assessment of consciousness in brain-damaged patients ☆

Steve Majerus^{1,3}, Marie-Aurélie Bruno^{2,3}, Caroline Schnakers²,
Joseph T. Giacino⁴ and Steven Laureys^{2,3,*}

Progress in Brain Research, Vol. 177
Copyright © 2009 Elsevier



Activité cérébrale au repos – IRMf

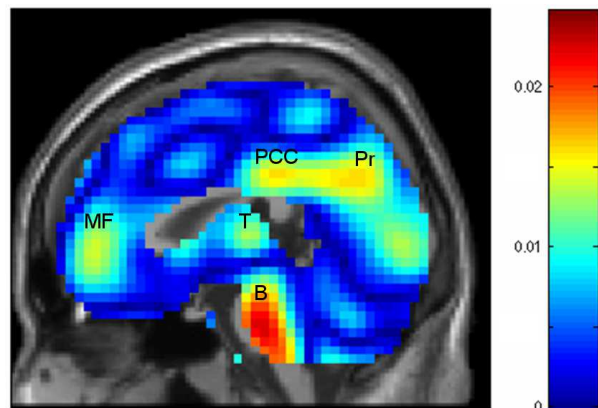
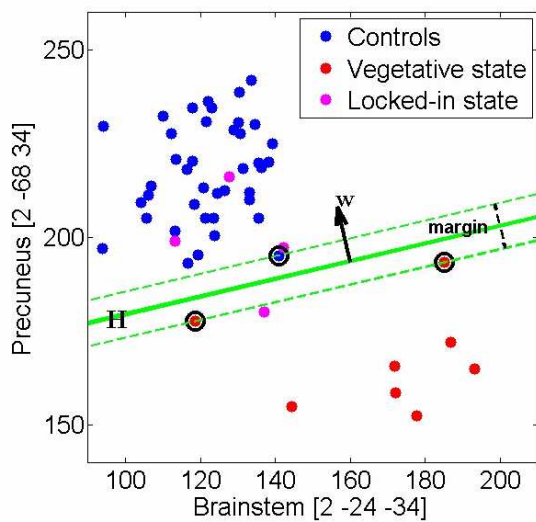


Vanhaudenhuyse et al, *Brain*, 2010

www.comascience.org

Classificateur automatique – TEP

linear “Support Vector Machine” classifiers



Phillips et al, NeuroImage, 2010

www.comascience.org

Douleur & émotions



NO RESPONSE



AWAKENING



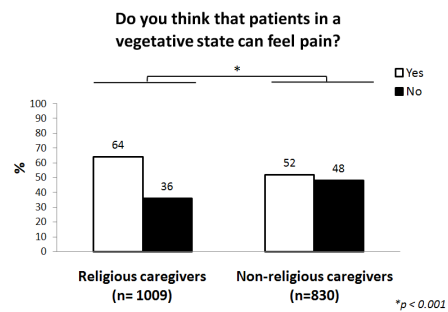
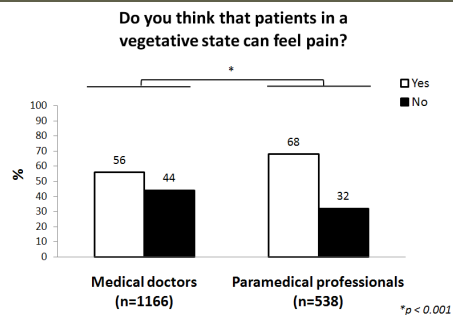
GRIMACING

COMA

SCIENCE GROUP

www.comascience.org

Douleur & Nociception



Demertzi et al, *Prog Brain Res*, 2009

Nociception Coma Scale

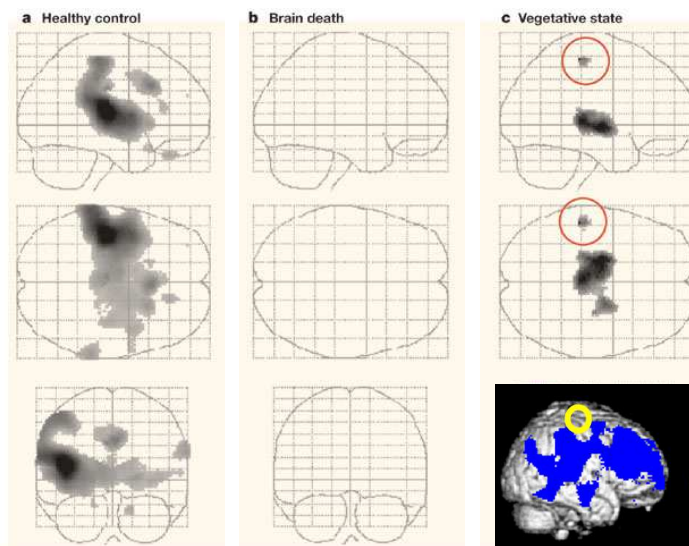
| Score | Item | Response |
|--------------------------|--|--|
| MOTOR RESPONSE | | |
| 3 | Localization to Noxious Stimulation | The non-stimulated limb must locate and make contact with the stimulated body part at the point of stimulation. |
| 2 | Flexion Withdrawal | There is isolated flexion withdrawal of at least one limb. The limb must move away from the point of stimulation. |
| 1 | Abnormal Posturing | Slow, stereotyped flexion or extension of the upper and/or lower extremities occurs immediately after the stimulus is applied. |
| 0 | None/Flaccid | There is no discernible movement following application of noxious stimulation, secondary to hypertonic or flaccid muscle tone. |
| VERBAL RESPONSE | | |
| 3 | Intelligible Verbalization | Production of words in response to noxious stimulation. Each verbalization must consist of at least 1 consonant-vowel-consonant (CVC) triad. For |
| 2 | Focalization / Oral Movement | Production of sounds in response to noxious stimulation. Focalization in |
| 1 | Groans | Production of sounds in response to noxious stimulation. Focalization in |
| 0 | None | Production of sounds in response to noxious stimulation. Focalization in |
| VISUAL RESPONSE | | |
| 3 | Fixation | Fixation point |
| 2 | Eye movements | Fixation point |
| 1 | Startle | AWAKENING GRIMACING |
| 0 | No change | There are no discernible changes in response to noxious stimulation. |
| FACIAL EXPRESSION | | |
| 3 | Cry | Cries are observed not spontaneously but in response to noxious stimulation. |
| 2 | Grimace | Grimaces are observed not spontaneously but in response to noxious stimulation. |
| 1 | Oral reflexive movement/Startle response | Clamping of jaws, tongue pumping, yawning, chewing movement. |
| 0 | None | There is no discernible facial expression following application of noxious stimulation. |

Schnakers et al, *Pain*, in press

www.comascience.org

État végétatif/non répondant

Stimulation douloureuse

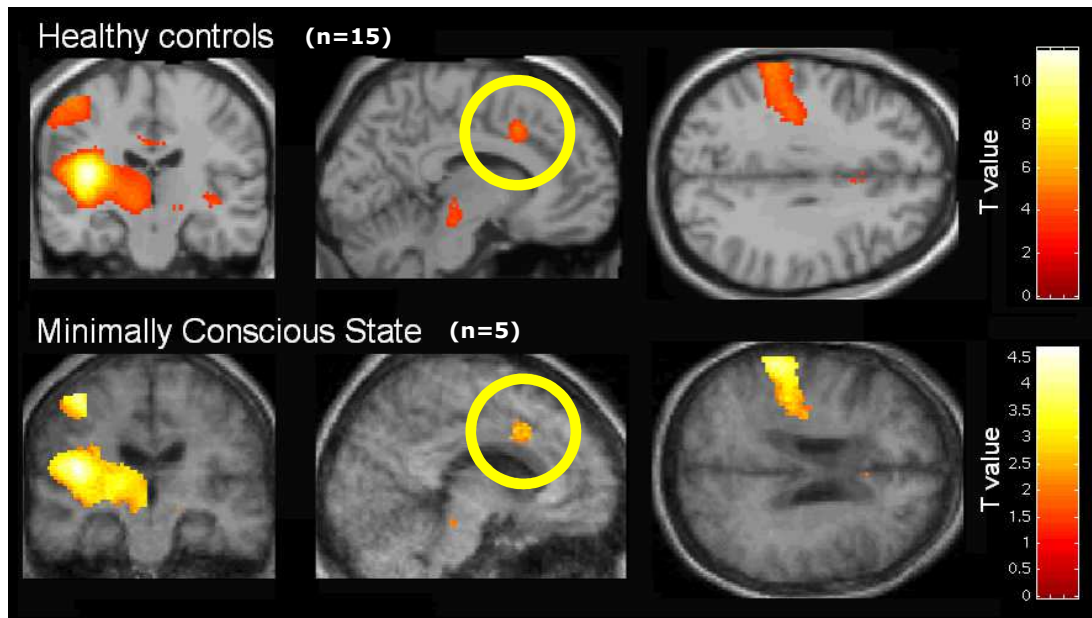


Activation corticale
de bas niveau,
déconnectée

Laureys et al., *Neuroimage*, 2002
Laureys, *Nature Reviews Neuroscience*, 2006

www.comascience.org

État de conscience minimale



Boly et al, *Lancet Neurology*, 7 (2008) 1013-1020

www.comascience.org

Nous entendent-ils?



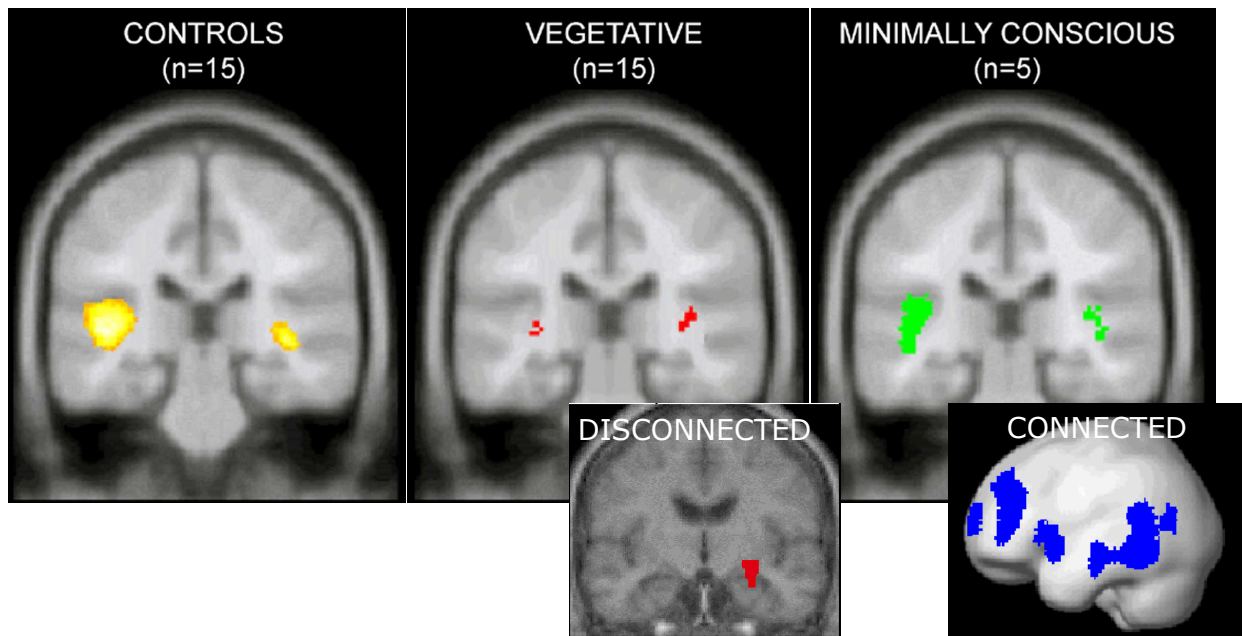
“Parle avec elle” (Hable con Ella)
Pedro Almodóvar

"...a (wo)men's brain is a mystery...
and even more so in this state."



www.comascience.org

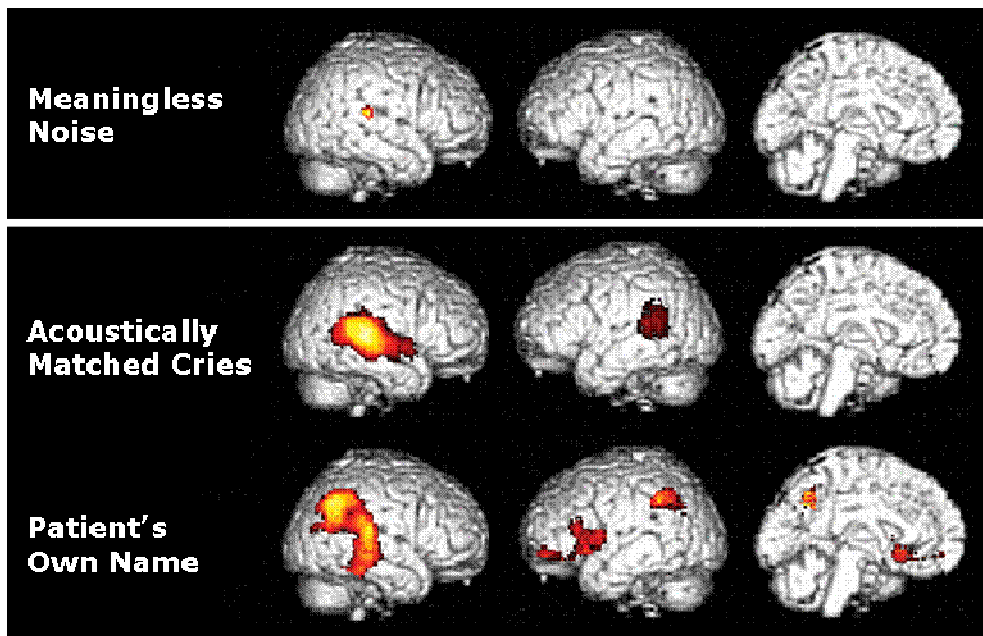
Perception auditive



Laureys et al., *Brain*, 2000
Boly et al., *Archives of Neurology*, 2004

www.comascience.org

Emotions chez les patients ECM



Quel pronostic?



Laureys & Boly
What is it like to be vegetative or minimally conscious?
Curr Opin Neurol 20 (2007) 609-13

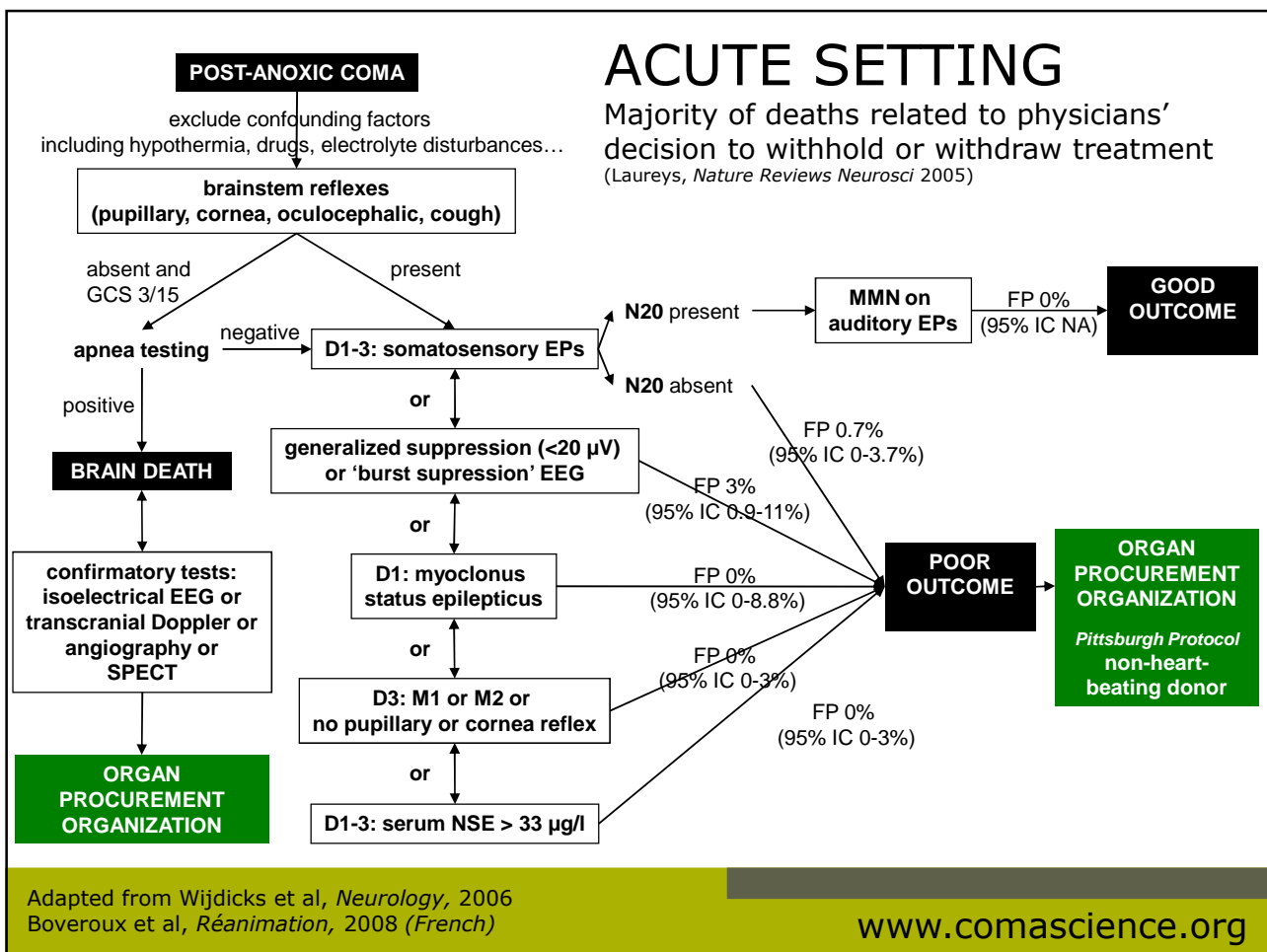
COMA

SCIENCE GROUP

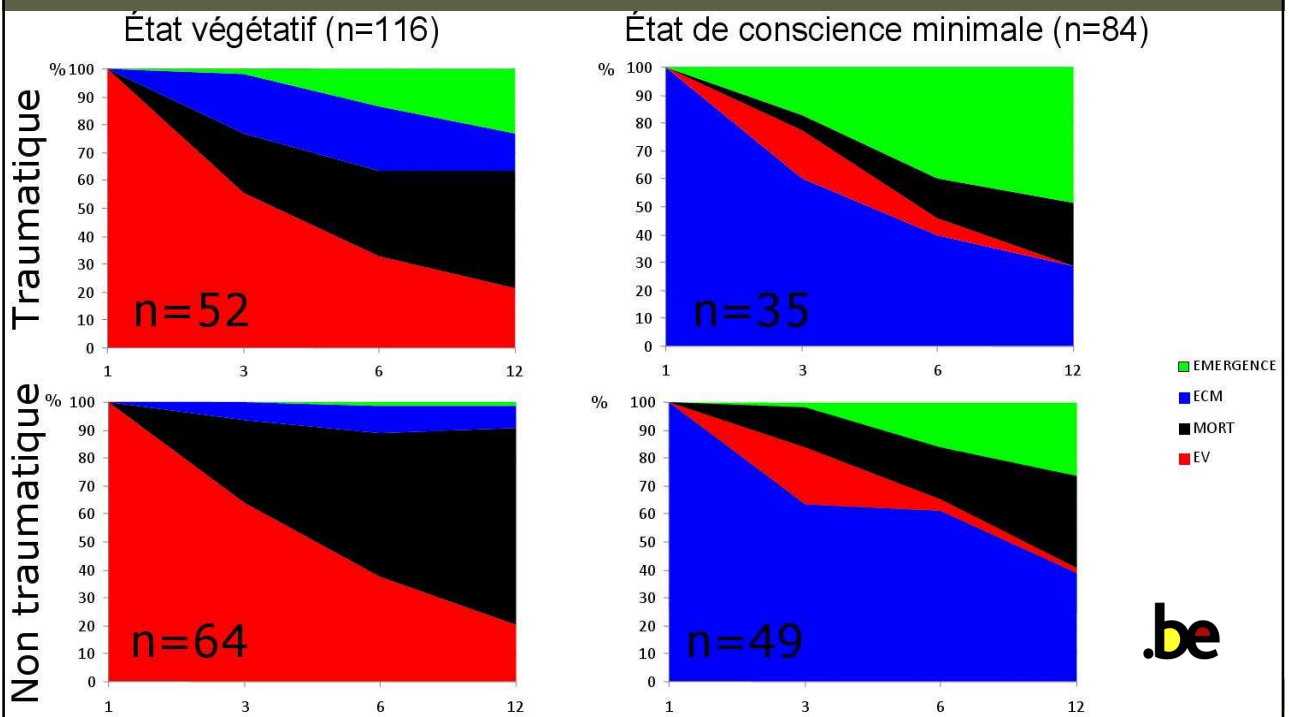
www.comascience.org

ACUTE SETTING

Majority of deaths related to physicians' decision to withhold or withdraw treatment
(Laureys, *Nature Reviews Neurosci* 2005)



Pronostic (Projet fédéral Belge)



Bruno et al., 2011

www.comascience.org



IRM: DTI & spectroscopie

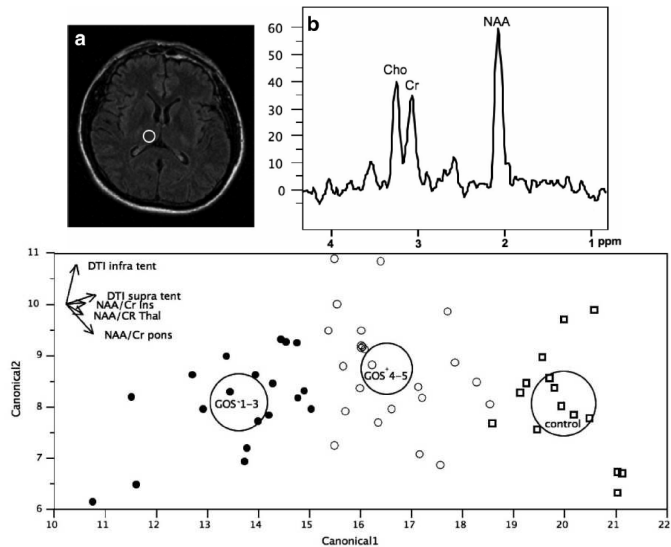
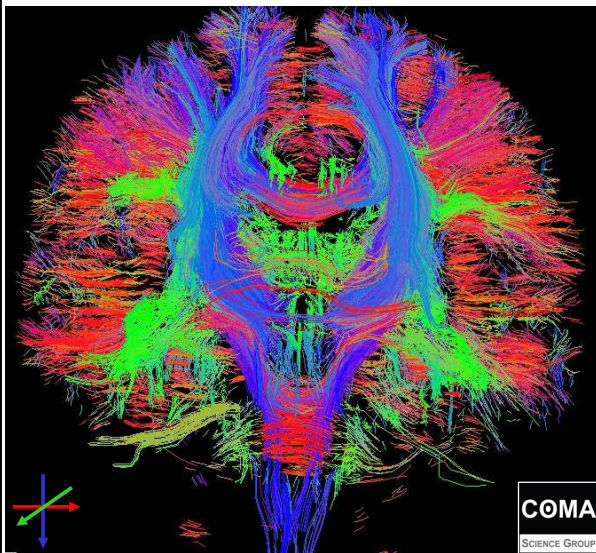
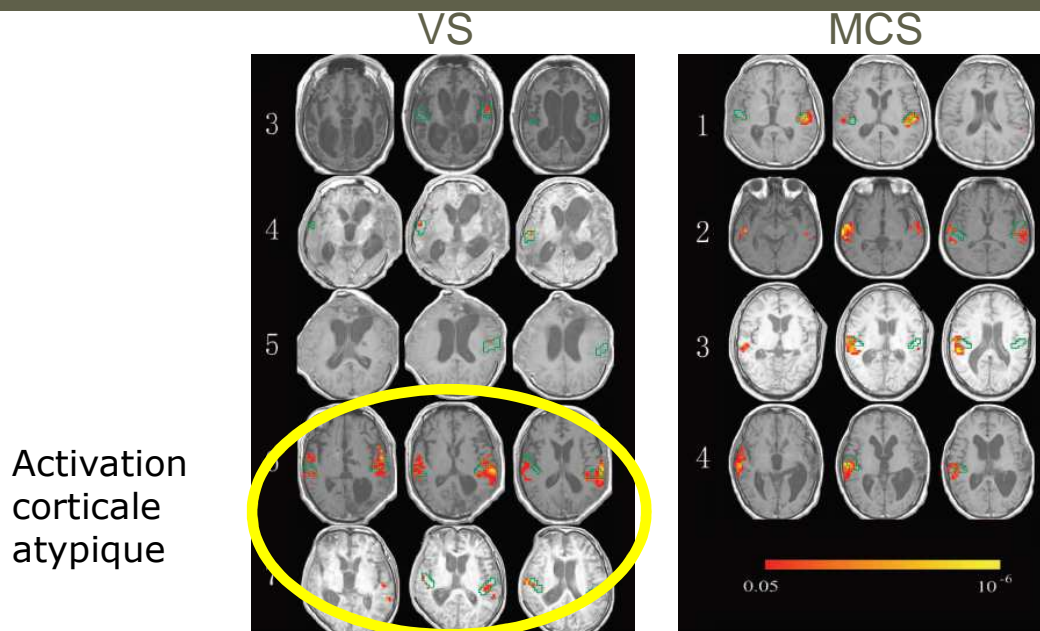


Figure 5. Linear discriminant analysis. Plotting the two discriminant functions (or canonical roots) against each other separated the GOS 1–3 group (unfavorable outcome, *closed circles*), the GOS 4–5 group (favorable outcome, *open circles*), and the control group (*open squares*). NAA, *N*-acetyl aspartate; *Cr*, creatine; *GOS*, Glasgow Coma Scale; *DTI*, diffusion tensor imaging.

Tshibanda *et al*, *Prog Brain Res*, 2009
 Tshibanda *et al*, *Neuroradiology*, 2010

www.comascience.org

Valeur pronostique de l'IRMf



Di, Yu, Weng, Laureys et al, *Neurology*, 2007
Di & Laureys, *Clin Med*, 2008

www.comascience.org

Valeur pronostique de l'IRMf

n=48 patients

6 études IRMf (n=17) & 8 TEP(n=32)
32 non-traumatiques

38% activation de "haut niveau" (n=18)

- 7 traumatiques
- 82% (9/11) **récupération de conscience** (6 traumatiques)

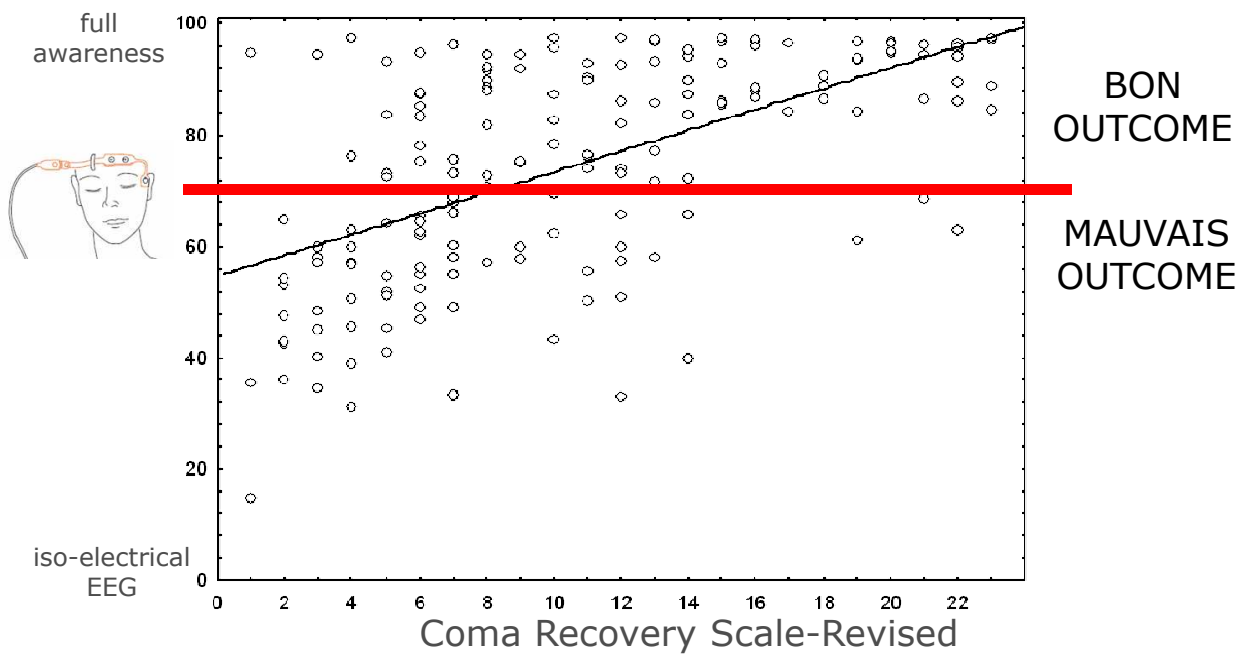
- 93% spécificité
- 69% sensibilité

62% aucune activation ou activation "primaire" (n=30)

- Pattern d'activation typique (n=25; 52%; 8 traumatiques)
- 84% (21/25) **aucune récupération** (7 traumatiques)

- Aucune activation corticale (n=5; 10%; 1 traumatique)
- 100% (4/4) **aucune récupération** (1 traumatique)

EEG : bi-spectral index



Schnakers et al, *Brain Injury*, 2008

www.comascience.org

Traitement

COMA

SCIENCE GROUP

www.comascience.org

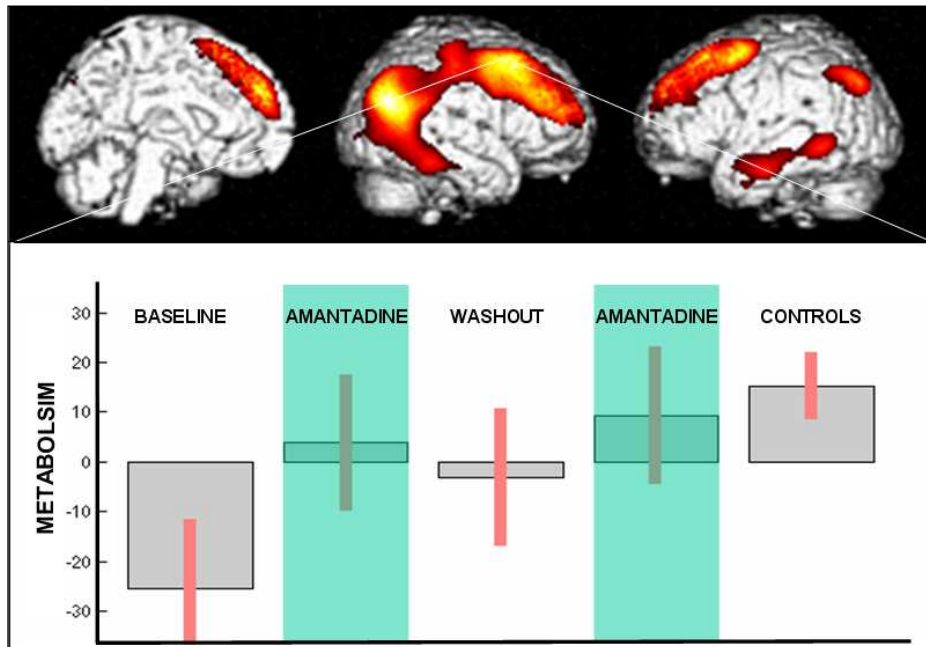
Traitement curatif?

| Drugs | Study (first author, year) | Number of patients and etiology | Diagnosis | Placebo control | Reported functional outcome |
|-----------------------------------|----------------------------|---------------------------------|------------------------------|-----------------|-----------------------------|
| <i>Dopaminergic agents</i> | | | | | |
| Amantadine | Schnakers (2008) | 1 anoxic | MCS | No | Positive |
| | Patrick (2006) | 10 TBI | Low responsive level | No | No effect |
| | Hughes (2005) | 123 TBI | Coma | NA | No effect |
| | Saniova (2004) | 41 TBI | 'Persistent unconsciousness' | NA | Positive |
| | Meythaler (2002) | 35 TBI | MCS | Yes | Positive |
| Bromocriptine | Brahmi (2004) | 4 intoxication | Coma | No | Positive |
| Levodopa | Matsuda (2003) | 3 TBI | VS | No | Positive |
| <i>Nonbenzodiazepine sedative</i> | | | | | |
| Zolpidem | Cohen (2008) | 1 anoxic | Lethargic | No | Positive |
| | Shames (2008) | 1 anoxic | MCS | No | Positive |
| | Singh (2008) | 1 TBI | MCS | No | No effect |
| | Brefel-Courbon (2007) | 1 hypoxic | Akinetic mutism | Yes | Positive |
| | Clauss (2006) | 2 TBI, 1 anoxic | VS | No | Positive |
| | Clauss (2000) | 1 TBI | Semi-comatose | No | Positive |
| <i>GABA agonist</i> | | | | | |
| Baclofen | Sarà (2007) | 1 non-TBI | VS | No | Positive |

Demertzi et al *Expert Rev Neurotherapeutics* 2008

www.comascience.org

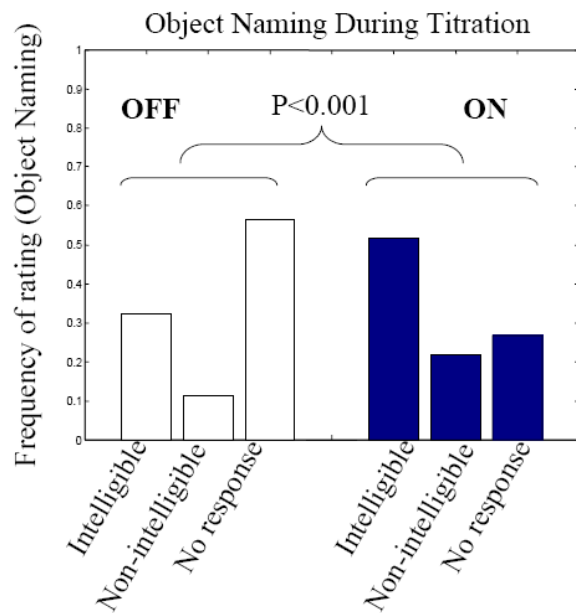
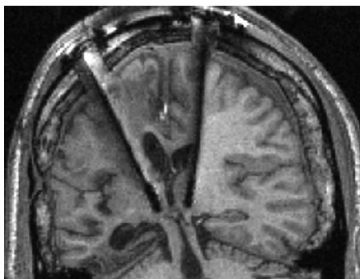
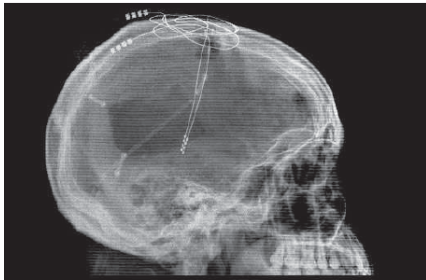
Traitement curatif?



Schnakers et al *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008

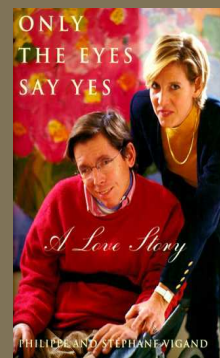
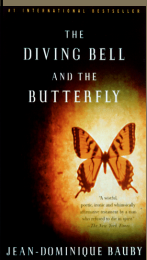
www.comascience.org

Traitement curatif: stimulation intra-crânienne?

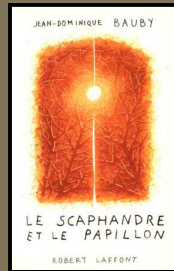
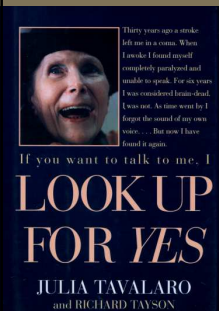


Schiff et al, *Nature*, 2007

www.comascience.org



Locked-In Syndrome



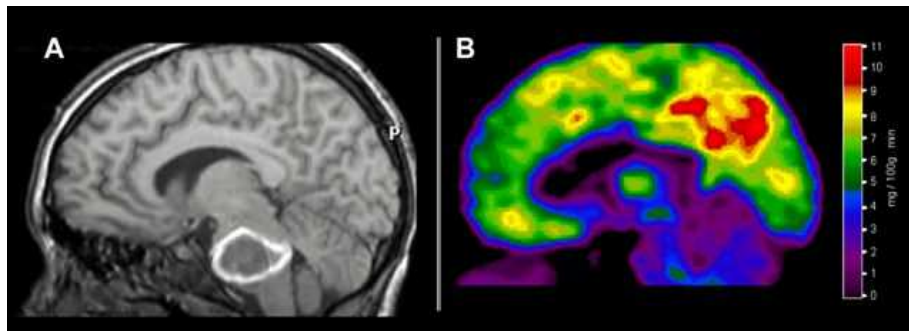
www.comascience.org

Je cligne donc je suis...



www.comascience.org

Diagnostiquer le LIS

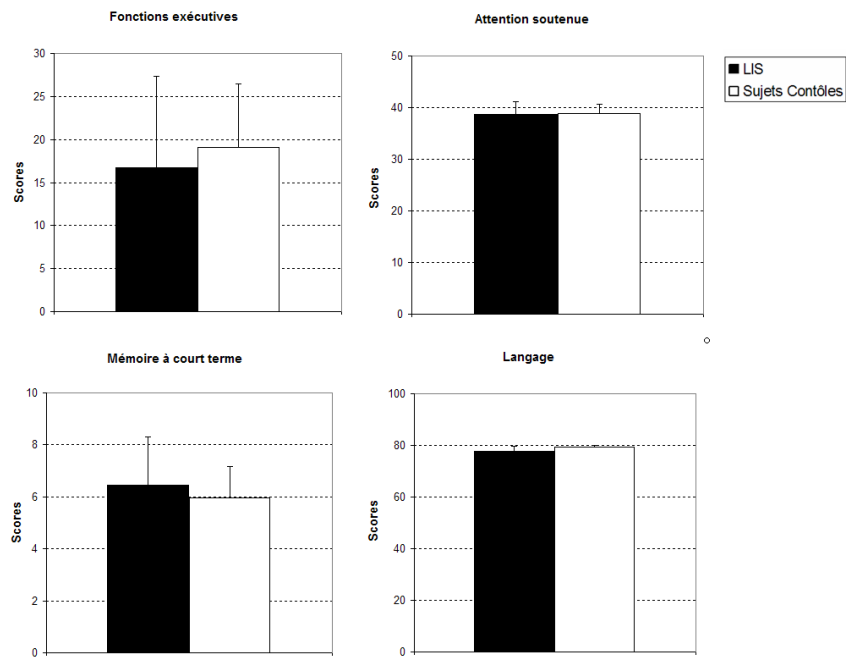


| Personne qui a réalisé le diagnostic | Nombre de patients (n=84) (% du total) |
|--------------------------------------|--|
| Médecin | 52 (62%) |
| Membre de la famille | 28 (33%) |
| Autre | 4 (5%) |

Laureys, Pellas et al., *Progress in Brain Research*, 2005
 Questionnaire ALIS 2007 ; Bruno et al., 2010

www.comascience.org

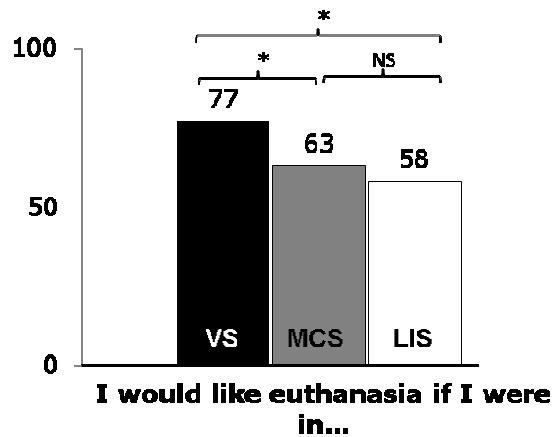
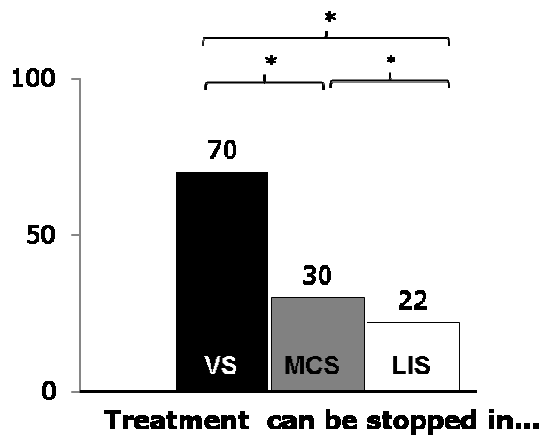
Fonctions cognitives



Schnakers et al., *Journal of Neurology*, 2008

www.comascience.org

Questions éthiques



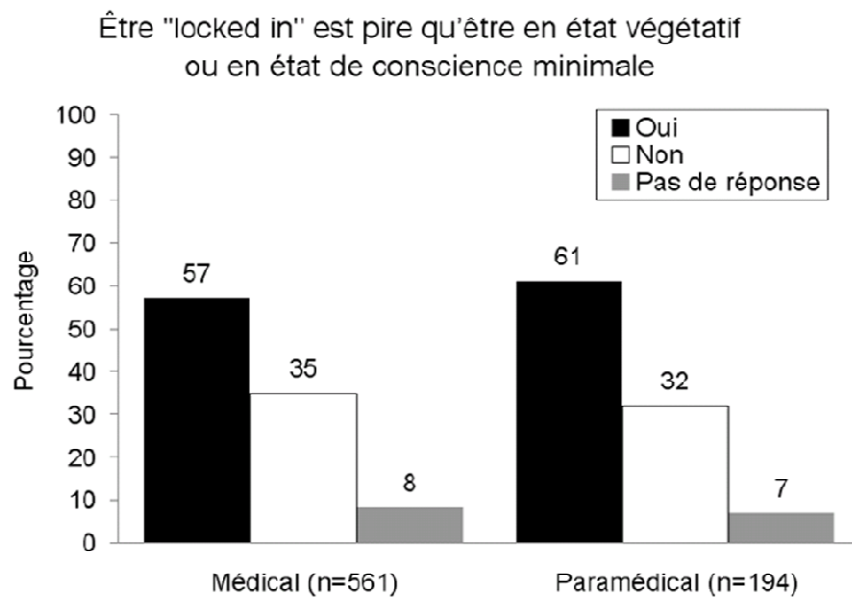
Age 38 ± 16 years (range 16-83)

Profession: medical = 310 (41%), paramedical = 141 (19%), other = 247 (33%), missing n = 51 (7%)

Demertzi et al, *J Neurology* 2011
Bruno et al, *in preparation*

www.comascience.org

Questions éthiques



Qualité de vie

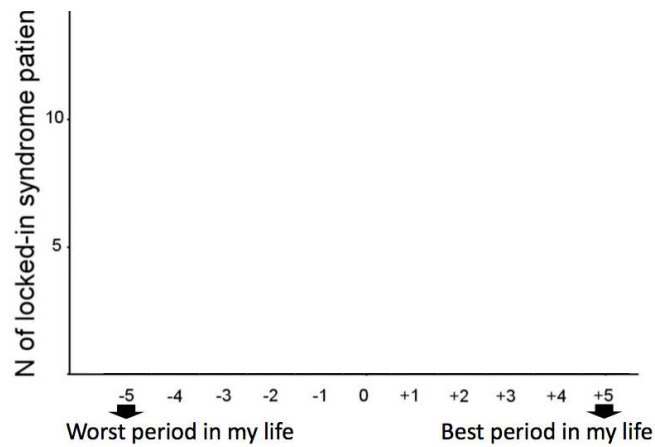
Open Access

Research



A survey on self-assessed well-being in a cohort of chronic locked-in syndrome patients: happy majority, miserable minority

Marie-Aurélié Bruno,¹ Jan L. Bernheim,² Didier Ledoux,¹ Frédéric Pellas,³ Athena Demertzi,¹ Steven Laureys¹



Bruno et al, *BMJ Open*, 2011

www.comascience.org

Qualité de vie

Open Access

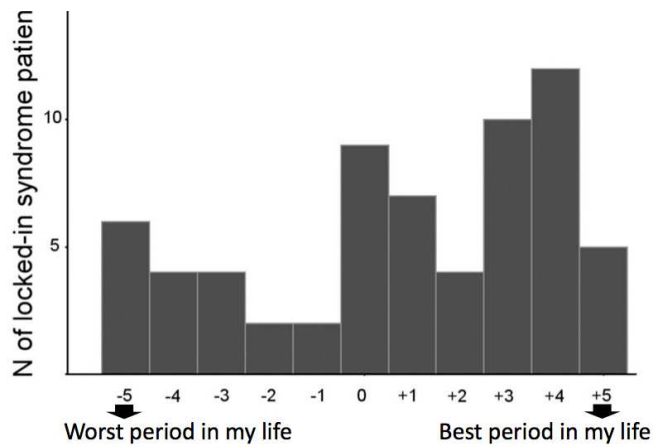
Research



A survey on self-assessed well-being in a cohort of chronic locked-in syndrome patients: happy majority, miserable minority



Marie-Aurélié Bruno,¹ Jan L. Bernheim,² Didier Ledoux,¹ Frédéric Pellas,³ Athena Demertzi,¹ Steven Laureys¹



Bruno et al, *BMJ Open*, 2011

www.comascience.org

LIS chez les enfants

| Reference | Age/Sex | Etiology | Outcome | Follow-Up | | | |
|-------------------------------|-------------|-----------------------|--|-------------|--|--|-------|
| Latchaw et al., 1974 [7] | 7 yr/M | Thrombosis | Locked-in syndrome | 4 yr | | | |
| Golden et al., 1976 [8] | 13 yr/M | Thrombosis | Locked-in syndrome | 1 yr | | | |
| Golden et al., 1976 [8] | 5 yr/M | Thrombosis | Vocalizations and left arm movements | 4 mo | | | |
| Ackerman et al., 1977 [9] | 10 yr/M | Thrombosis | Mild quadriparesis and dysarthria | 3 days | | | |
| Marés et al., 1987 [10] | 7 yr/M | Thrombosis | Died due to tracheal bleeding | 4 wk | | | |
| Chakraborty et al., 1987 [11] | 8 yr/M | Thrombosis | Locked-in syndrome | 3 wk | | | |
| Nakatomi et al., 1999 [14] | 7 yr/M | Thrombosis | Mild paraparesis | 10 mo | | | |
| Verdú et al., 2001 [15] | 9 yr/M | Thrombosis | Left hemiparesis | 2 yr | | | |
| Larner, 1998 [13] | 18 yr/F | Thrombosis | Walks with supervision; mild dysarthria; normal affect | 18 mo | | | |
| Rosman et al., 2003 [16] | 6 yr/M | Thrombosis | Spastic left hemiparesis | 4 yr | | | |
| Grigoriadis et al., 2007 [19] | 6 yr/M | Thrombosis | Good outcome after 12 hours (oriented, restored speech, right hemiparesis that recovered completely after 1 month) | 1 mo | | | |
| Rosman et al., 2003 [16] | 18 yr/F | Thrombosis | Left hemiparesis, non verbal communication | 2 yr | | | |
| Rosman et al., 2003 [16] | 4 yr 9 mo/M | Thrombosis | Mild left hemiparesis, ataxia | 2 yr | | | |
| Kirton et al., 2003 [17] | 15 yr/M | Thrombosis | Good outcome, left hand dysidiadochokinesia | 6 mo | | | |
| Zaidat et al., 2005 [18] | 16 yr/M | Thrombosis | Good outcome, complete neurologic recovery | 3 mo | | | |
| Present study, case 2 | 18 yr/M | Thrombosis | Died | 2 mo | | | |
| Present study, case 3 | 18 yr/F | Thrombosis | | | | | |
| Present study, case 4 | 13 yr/M | Thrombosis | Golden et al., 1976 [8] | 13 yr/F | Brainstem tumor | Died | 10 mo |
| Present study, case 5 | 16 yr/F | Thrombosis | Masuzawa et al., 1993 [21] | 17 years/NA | Brainstem tumor | Died due to pontine glioma | 4 mo |
| Present study, case 1 | 13 yr/F | Ventral pontine hemor | Ockey et al., 1995 [22] | 11 yr/M | Brainstem tumor | Good outcome, return of independent living. | 14 mo |
| | | | Tabarki et al., 1997 [12] | 8 yr/M | Post-traumatic vertebral artery dissection | Good outcome, full neurologic recovery | 6 mo |
| | | | Landrieu et al., 1984 [23] | 8 yr/M | Trauma | Good outcome, return of independent living, full motor recovery | 4 mo |
| | | | Lilje et al., 2002 [26] | 15 yr/F | Central pontine myelinolysis | Good outcome, Full neurologic recovery | 18 mo |
| | | | Brito et al., 2006 [25] | 15 yr/F | Central pontine myelinolysis | Died. Cause unclear ("metabolic stress") | NA |
| | | | Kotagal et al., 1984 [29] | 12 yr/M | Reye's syndrome | Remained locked-in | 10 mo |
| | | | Habre et al., 1996 [27] | 15 yr/NA | Meningitis | NA | |
| | | | Belhadj et al., 1995 [28] | 6 yr/M | Post-infection | Spastic gait, right facial paralysis | 14 mo |
| | | | Ortiz-Corredor et al., 2007 [32] | NA | Guillain-Barré syndrome | NA | |
| | | | Echenberg, 1992 [31] | 2 mo/F | Spinal muscular atrophy type I | Died due to cardiac arrest (resuscitation not attempted) | NA |
| | | | Biyani et al., 2007 [30] | 18 yr/F | Postoperative pneumocephalus | Good outcome, return of independent living, no significant neurologic deficits | 1 day |

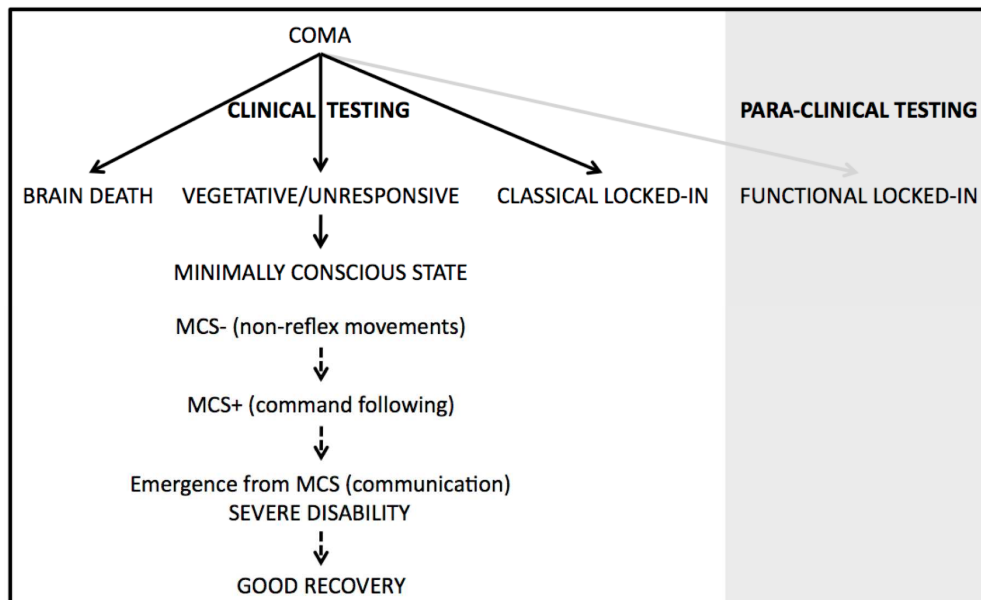
Conclusion

COMA

SCIENCE GROUP

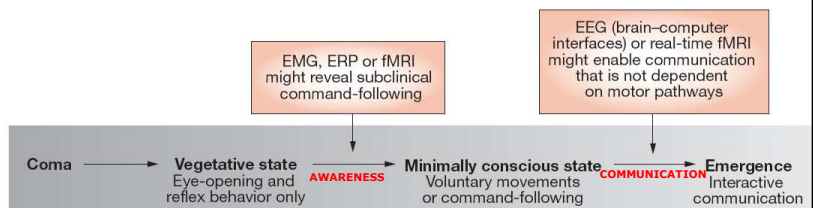
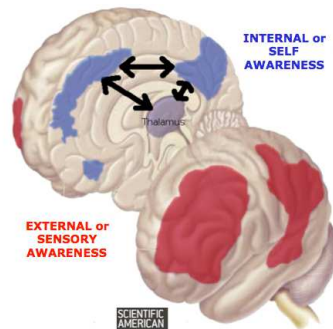
www.comascience.org

Nouvelles connaissances – nouvelles terminologie



Recherche translationnelle

- Corrélatés neuronaux de conscience
 - ≈ réseau fronto-pariétal
- Diagnostic clinique
 - ≈ 40% d'erreurs diagnostiques
 - Utilisation d'outils et d'échelles sensibles (CRS-R - miroir)
 - Redéfinition des critères cliniques (fixation visuelle, clignement à la menace)
- Diagnostic paraclinique
 - Intérêt des techniques de neuroimagerie
- Prognostic
 - Trauma vs non trauma
 - Neuroimagerie
- Traitement
 - Médication
 - Stimulation intra-crânienne



Laureys & Boly, *Nature Clinical Practice*, 2008
 Owen, Schiff & Laureys, *Prog Brain Res*, 2009

www.nature.com/clinicalpractice/neuro

www.comascience.org

The collage features a central group photo of approximately 20 people, mostly in white lab coats, posing in a laboratory setting. Surrounding this central image are numerous smaller photographs and graphics, including:

- Logos for **Université de Liège** and **CHU de Liège**.
- A sign for **Centre de Recherches du Cyclotron**.
- Logos for **.be** and the **European Union**.
- Medical equipment, including an MRI scanner and a patient in a treatment bed.
- Scientific visualizations, such as brain scans and a colorful molecular structure.
- Individual portraits of team members.
- A man with a dog, a man with a crane, and a man with a glowing cube.
- Other smaller photos showing people in lab coats and various scientific contexts.

www.comascience.org

MERCI!

slides can be downloaded on website
EU funded positions open

The Neurology of Consciousness

Cognitive Neuroscience and Neuropathology

PhD candidates:

Olivia Gosseries
Athena Demertzi
Camille Chatelle
Marie Thonnard
Victor Cologan
Jean-Floris Tshibanda MD
Pierre Boveroux MD
Muriel Kirsch MD
Audrey Maudoux MD
Isabelle Lutte MD

Collaborations:

NY N Schiff, J Fins, J Giacino
Cambridge A Owen et al
Milano M Massimini et al
Wisconsin G Tononi et al
Tubingen & Wurzburg A Kübler
Paris L Puybasset et al
Hangzhou China H Di
Salzburg M Schabus
Lyon F Perrin
Weizmann R Malach et al
Naples M Papa



Steven Laureys • Giulio Tononi 

PhDs:

Marie-Aurélié Bruno
Audrey Vanhauzenhuysse
Melanie Boly MD
Didier Ledoux MD
Caroline Schnakers
Quentin Noirhomme Engineering
Andrea Soddu Physics
Betina Sorger Maastricht
Dorothee Lulé Tubingen

Visiting fellows: Natalia Lapitskaia, Remy
Lehembre, Jonathan Orban,
Francisco Gomez...



Université
de Liège



www.comascience.org

Questions éthiques

Attitudes towards end-of-life issues in disorders of consciousness: a European survey

2,475 medical professionals

A. Demertzi · D. Ledoux · M.-A. Bruno ·
A. Vanhaudenhuyse · O. Gosseries · A. Soddu ·
C. Schnakers · G. Moonen · S. Laureys

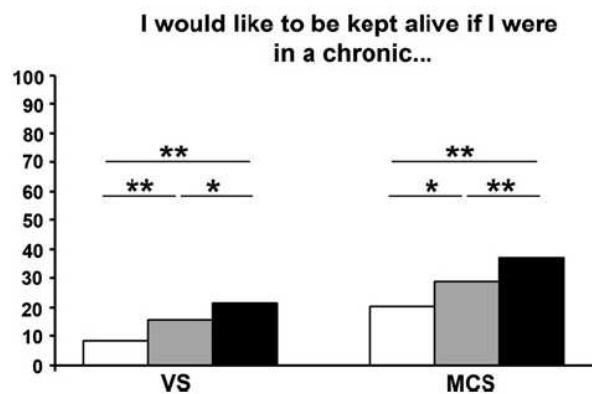


Fig. 2 End-of-life attitudes towards the vegetative state (VS) and minimally conscious states (MCS) depending on geographic region. Bars represent % agreement (white: Northern, grey: Central, black: Southern Europe; * $P < 0.05$, ** $P < 0.001$)