

Making Every Word Count for Nonresponsive Patients

Lorisa Naci, PhD; Adrian M. Owen, PhD

JAMA Neurol. 2013;70(10):1235-1241. doi:10.1001/jamaneurol.2013.3686

Published online August 12, 2013.

OBIETTIVI:

Valutare se l'**attenzione selettiva uditiva** possa essere utilizzata per rilevare:

- La presenza di una consapevolezza cosciente

- La capacità di comunicare

con pazienti non responsivi dal punto di vista comportamentale

PAZIENTI STUDIATI:

3 pz con danno cerebrale severo:

- 2 con diagnosi di minimo stato di coscienza

- 1 con diagnosi di stato vegetativo

STRUMENTI DI ANALISI:

RM funzionale

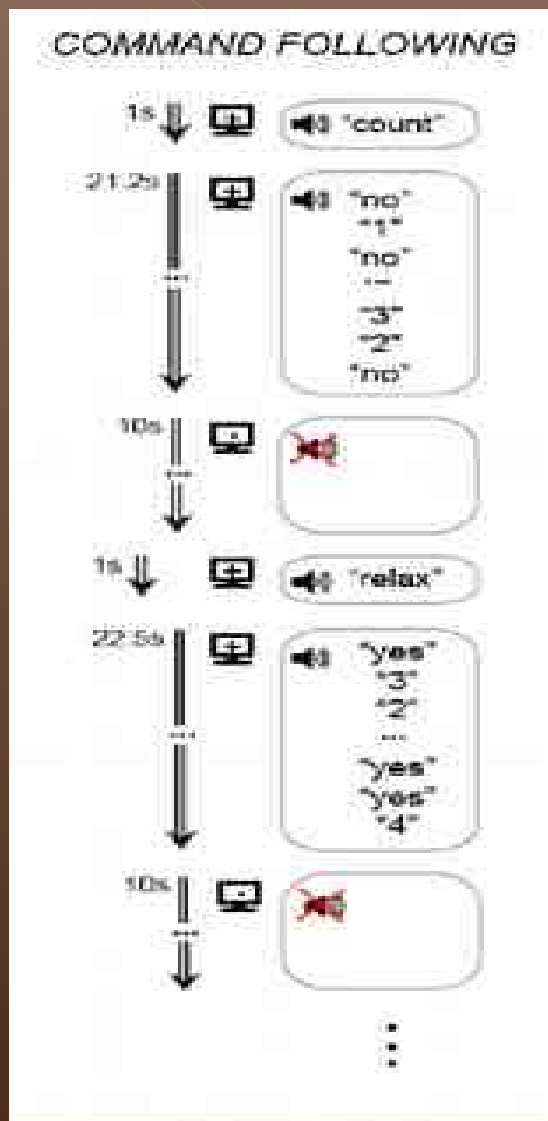
ATTENZIONE

- ◉ In questo studio si vuole dimostrare che una piccola percentuale significativa di pazienti non responsivi dal punto di vista comportamentale e con disordini della coscienza possono rispondere a delle domande modulando volontariamente la loro attività cerebrale in accordo con le istruzioni loro fornite.
- ◉ Una capacità mentale fondamentale è la **capacità di prestare attenzione**

ATTENZIONE

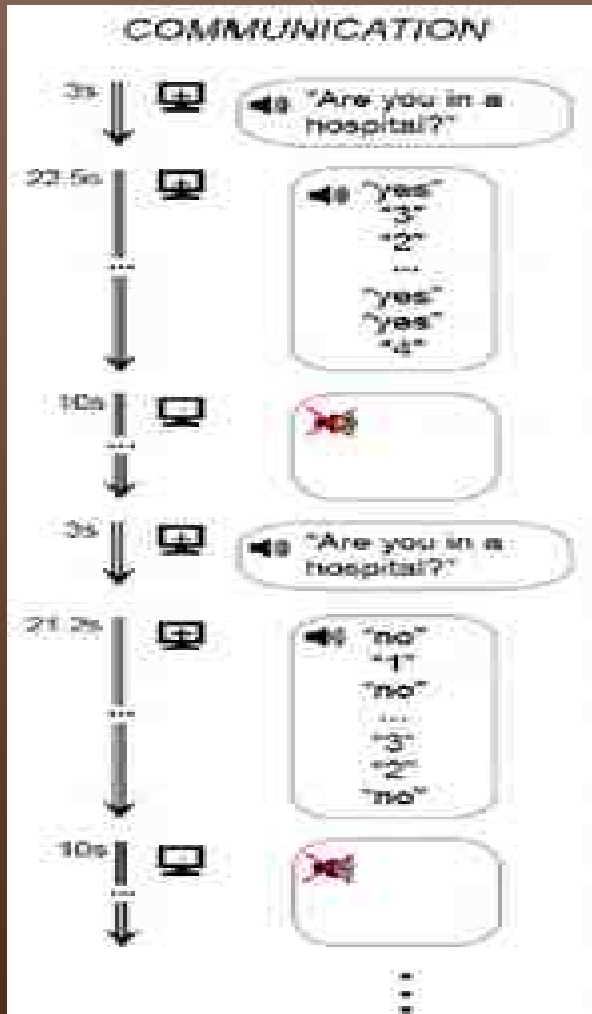
- ◉ Possiamo distinguere due tipi di attenzione:
 - **ATTENZIONE SELETTIVA** : la capacità di prestare attenzione ad uno stimolo ignorando altri potenzialmente irrilevanti
 - **ATTENZIONE SOSTENUTA** : la capacità di mantenere l'attenzione per un periodo prolungato
- ◉ Questi due tipi di attenzione non sono mai state studiate con la fMRI in singoli pazienti

COMMAND FOLLOWING



- Al paziente veniva dato l'ordine di **CONTARE** o **RILASSARSI**
- **COUNT**: il pz doveva contare la ricorrenza di **parole target (sì/no)**
- **RELAX**: il pz doveva semplicemente rilassarsi e non prestare attenzione alla sequenza di suoni
- **DISTRATTORI**: la sequenza di suoni consiste in una ripetizione random di parole target (sì/no) intervallate dalla ripetizione di **numeri da 1 a 9** che servono come distrattori per il pz che sta contando

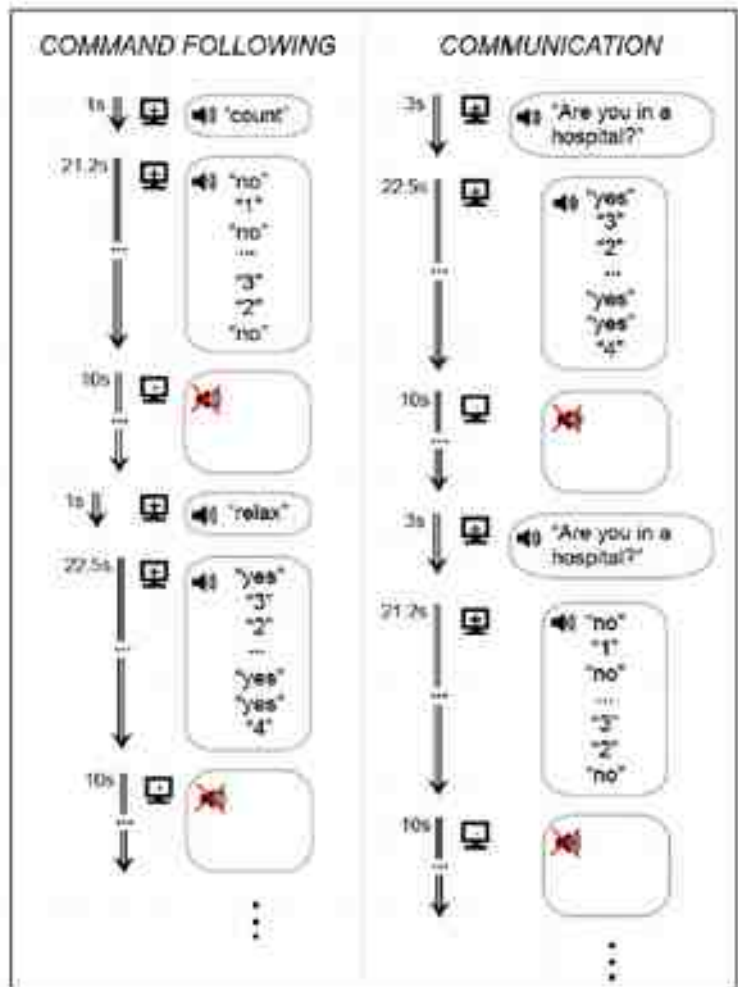
COMMUNICATION



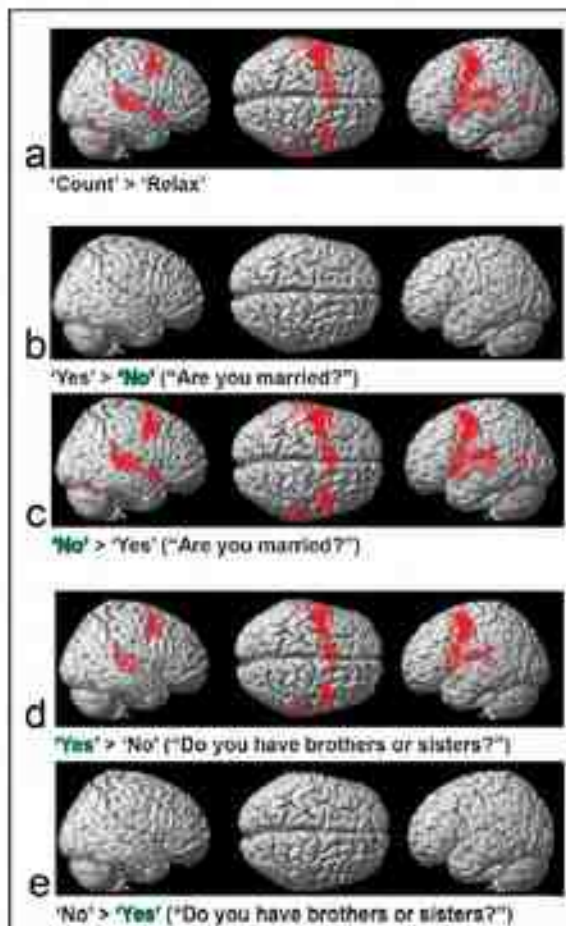
- Invece di un comando (count/relax) una **domanda binario** precede ogni sequenza di suoni
- Ogni paziente può volontariamente decidere quale parola contare e quale ignorare in base alla risposta che vuole dare ad ogni singola domanda

fmRI PARADIGM

eFigure 1. fmRI Assessment Paradigm



eFigure 2. Attention and Communication Scans in 1 Representative Healthy Control



Significant brain activation maps from a representative healthy control in three scanning sessions from the fmRI attention paradigm: (a) command-following; (b-e) communication, question 1; (d-e) communication, question 2. The correct answer to each question: (b), (d) (in green) could be deduced from the direction of significant activation ('Yes' - 'No' contrast), based on the activation pattern from the command-following session (a) ('Count' > 'Relax' contrast).

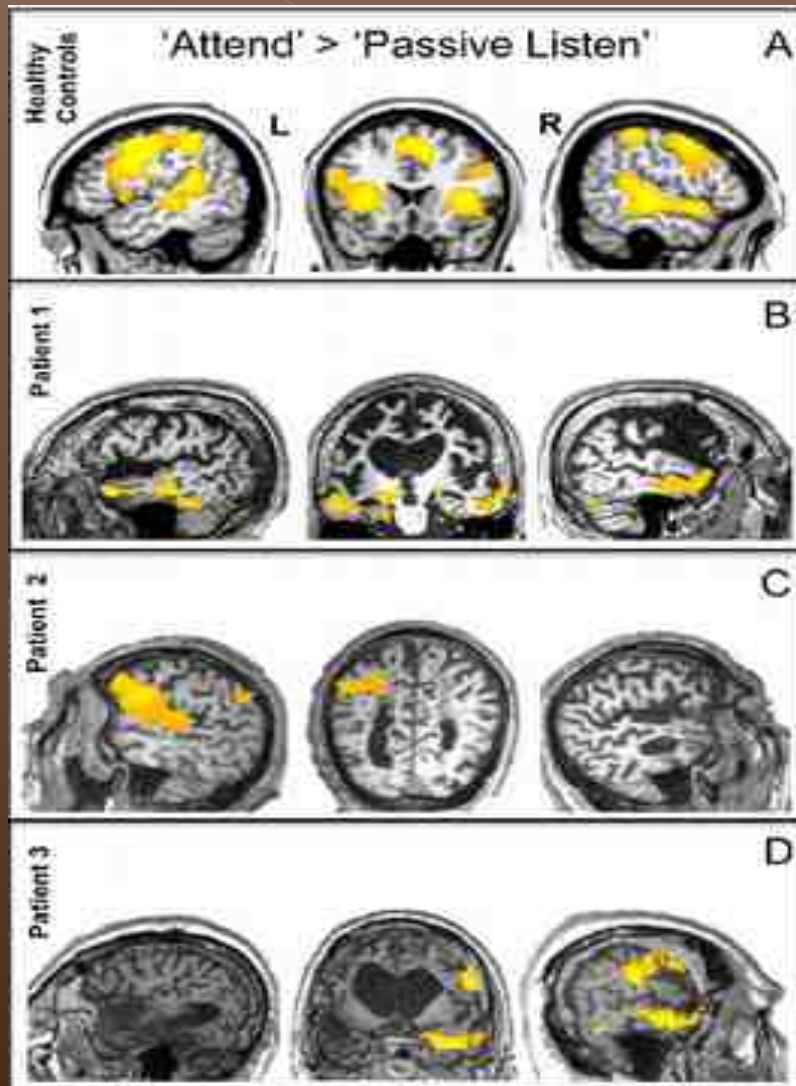
PAZIENTI ANALIZZATI

Table. Patients' Demographic, Clinical, and fMRI Assessment Data

Patient No./ Sex/Age, y	Diagnosis	Interval Since Ictus, mo	Score on Coma Recovery Scale-Revised	Etiology	Behavior		Imaging	
					Communication and Following	Communication	Communication and Following	Communication
1/M/34	Minimally conscious state	184	9	Hypoxic brain injury	No	No	Yes	Not tested
2/M/25	Minimally conscious state	67	7	TBI	Yes	No	Yes	Yes
3/M/38								
Visit 1	Vegetative state	147	7	TBI	No	No	Yes	Yes
Visit 2	Vegetative state	152	6		No	No	Yes	Yes

Abbreviations: fMRI, functional magnetic resonance imaging; TBI, traumatic brain injury.

COMMAND FOLLOWING



- Pz n.1 mostra una maggiore attivazione cerebrale a livello della **corteccia temporale bilateralmente**

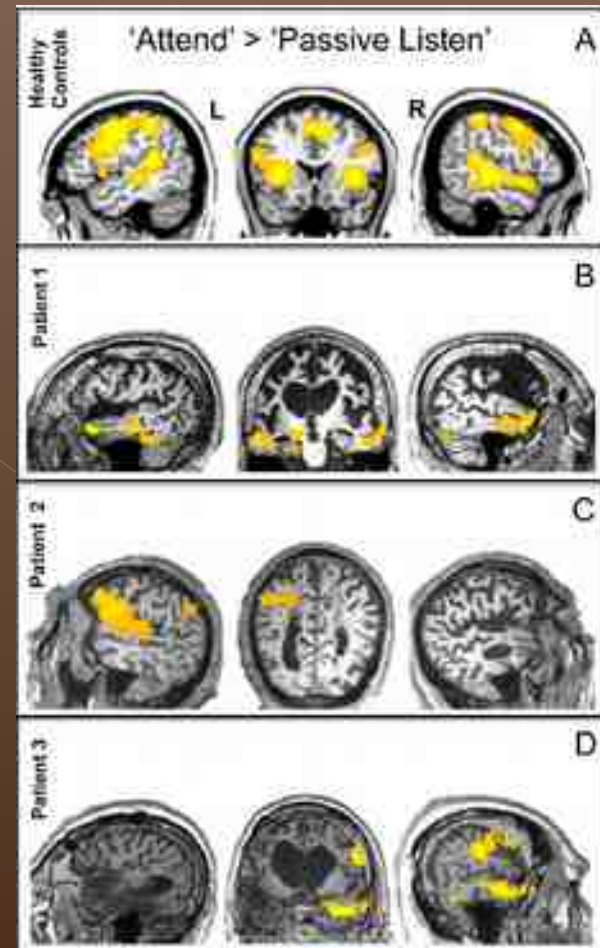
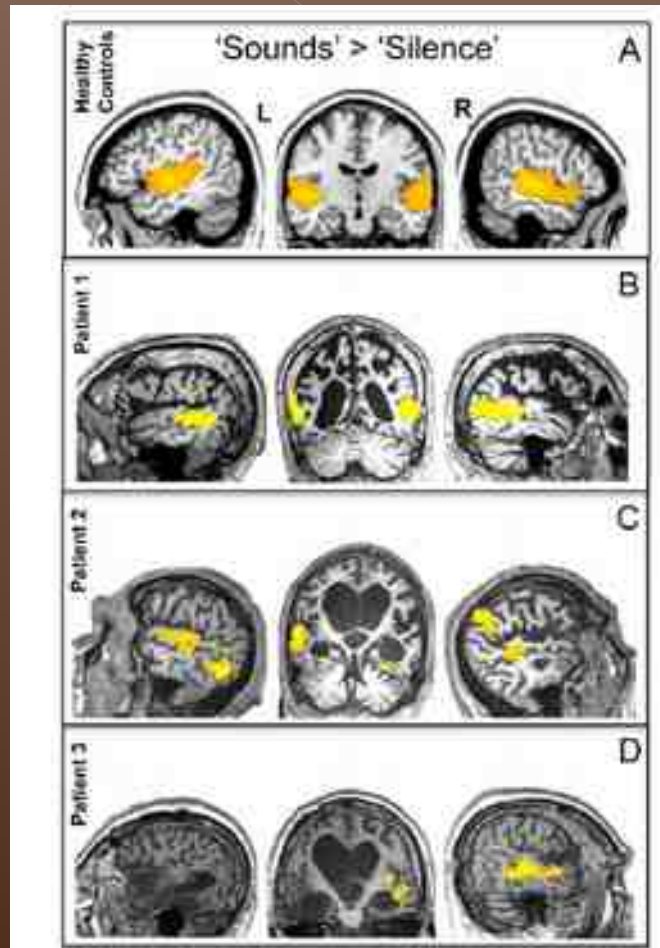
- Pz n.2 mostra attivazione della **corteccia frontotemporale sinistra e parietale**

- Pz n.3 mostra attivazione della **corteccia temporale dx, precentrale o premotoria.**

La lateralizzazione osservata in questo pz riflette l'importante atrofia corticale emisfero sx.

utes). The significant brain activity observed for each patient during the command-following task confirmed that he understood and followed the commands and was able to pay attention to some words while ignoring others that were irrelevant for the task.

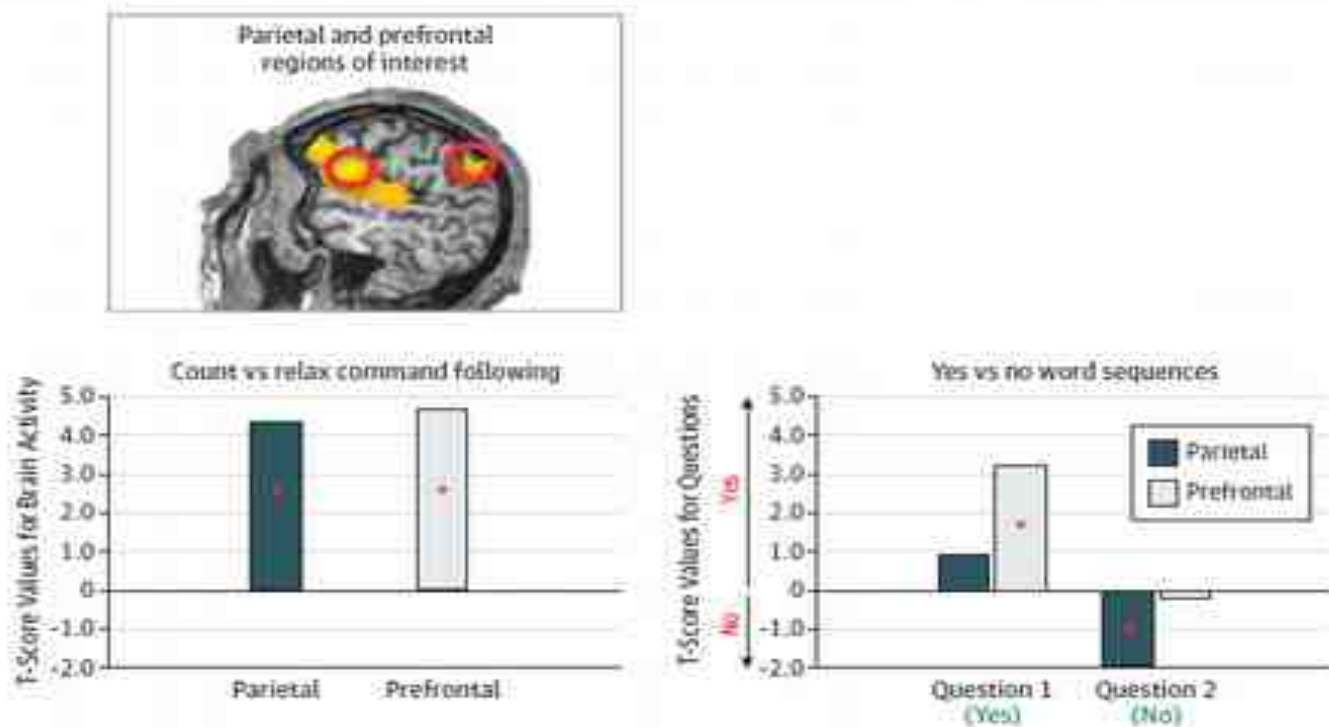
AREE DI ATTIVAZIONE A CONFRONTO



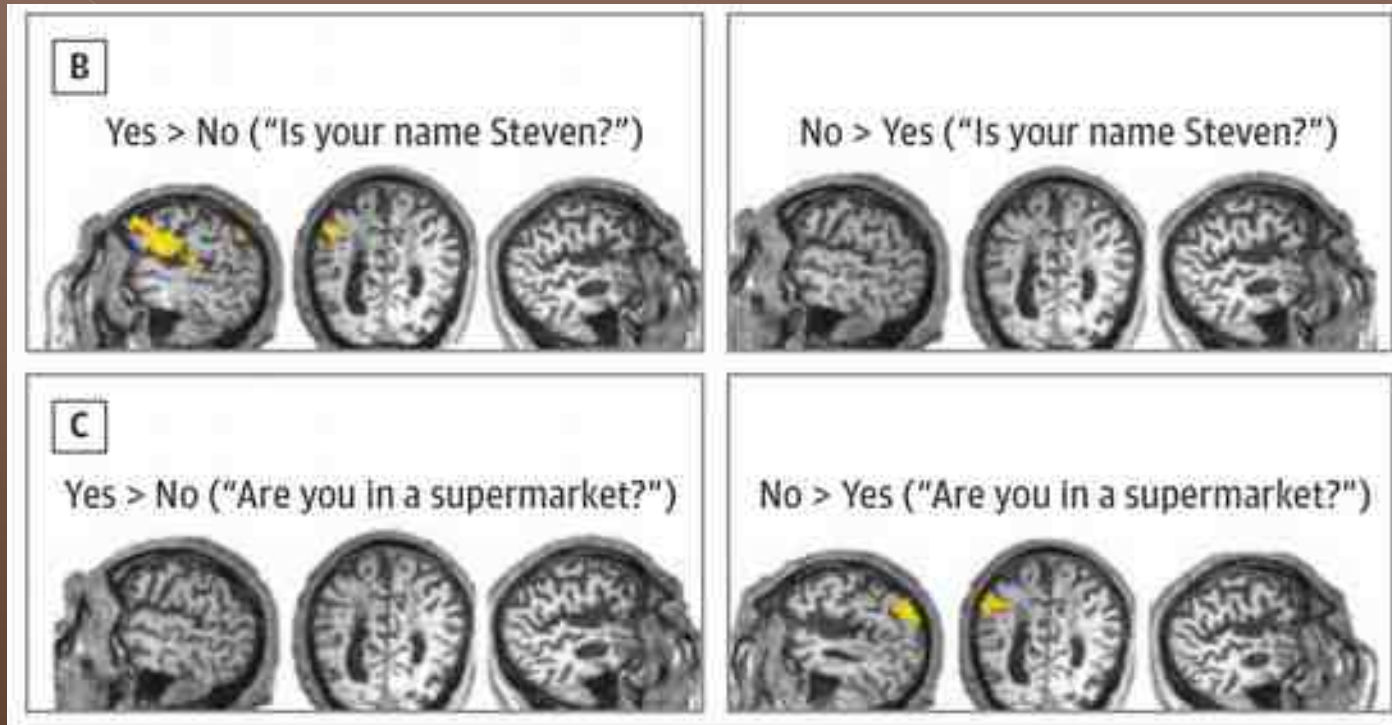
Paziente n.1 MCS

Durante il command-following scan si è riusciti a capire quali aree si attivavano quando il pz si concentrava sui **sì** e quali sui **no**

Figure 1. Region-of-Interest Data for 1 Patient in a Minimally Conscious State



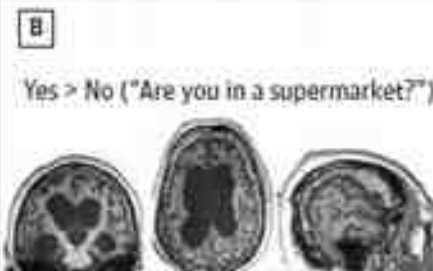
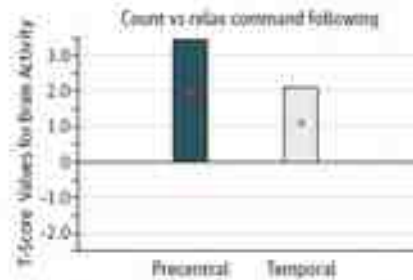
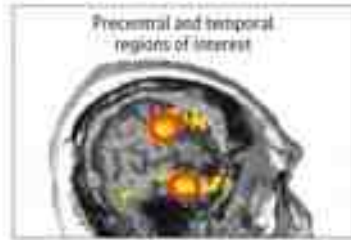
Paziente n.2 MCS



1° domanda: *il tuo nome è Steven?* Il pz risponde sì mostrando una maggiore attivazione per le **sequenze del sì** nella **regione prefrontale di interesse**

2° domanda: *sei in un supermercato?* Il pz risponde no mostrando una maggiore attivazione per le **sequenze del no** nella **regione parietale di interesse**

Paziente n.3 in stato vegetativo



CONCLUSIONI

- ◉ Questo studio dimostra che pz che si pensava in parte o interamente privi di capacità cognitive possono avere **pensieri coerenti circa l'ambiente che li circonda**.
- ◉ 2 pz totalmente non responsivi dal punto di vista comportamentale, al momento dell'esame sono stati in grado di utilizzare **l'attenzione selettiva per fornire la giusta risposta** alla domanda.
- ◉ E' stato dimostrato che un pz in stato vegetativo da 12 anni è stato in grado di **prestare attenzione a stimoli esterni ed ignorarne altri**.
- ◉ I risultati di questo articoli suggeriscono che la fMRI può offrire nuove opportunità ai pazienti che non responsivi che non possono usare i normali mezzi di comunicazione.
- ◉ fMRI può essere utilizzata per **testare la presenza di consapevolezza in pz con disordini dello stato di coscienza** e ciò comporta implicazioni etiche e mediche.

Detecting Awareness in the Vegetative State

Adrian M. Owen,^{1*} Martin R. Coleman,² Melanie Boly,³ Matthew H. Davis,¹
Steven Laureys,³ John D. Pickard²

19 May 2006; accepted 17 July 2006
10.1126/science.1130197

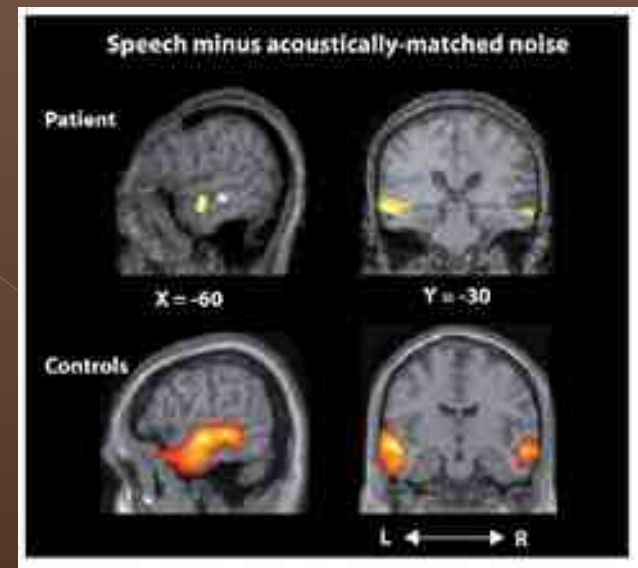
- Recenti studi di neuroimaging hanno suggerito che nei pz in stato vegetativo esistano delle **isole cerebrali funzionanti**.
- In questo studio si è ipotizzato che l'fMRI possa essere un mezzo per rilevare consapevolezza in pazienti che si presume essere in stato vegetativo ma che ancora mantiene capacità cognitive non identificabili con l'utilizzo di metodi clinici standard

Caso Clinico

- Donna 23 anni vittima di incidente stradale 2005 con severo trauma cranico
- 5 mesi dopo: diagnosi di stato vegetativo

1° fase

Tramite l'fMRI si è andati a confrontare quali aree si attivavano in risposta a **frasi di senso compiuto** rispetto a **sequenze di rumori**



Superior and middle temporal gyri response to hearing sentence versus signal correlated noise in the patient and in a group of healthy volunteers

2° fase

- Alla pz sono state date delle istruzioni per la rappresentazione di due immagini mentali:
 - > **giocare a tennis**
 - > **visitare tutte le stanze della sua casa**
- La paziente non solo ha un'attività elaborativa complessa, ma è **consapevole della sua coscienza** perché sceglie di aderire all'esperimento

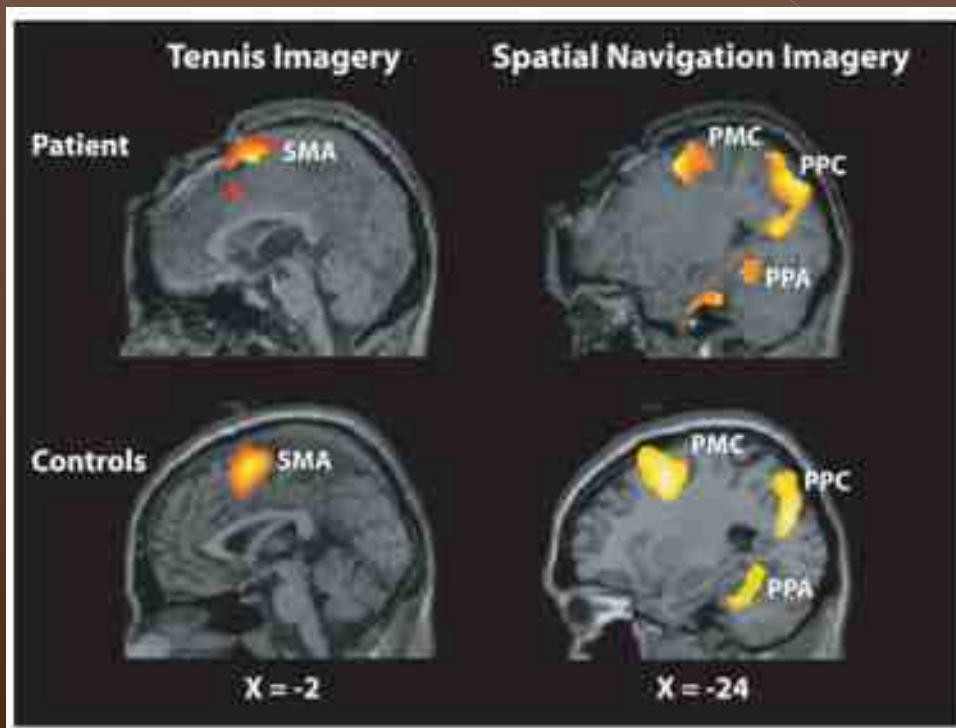


Fig. 1. We observed supplementary motor area (SMA) activity during tennis imagery in the patient and a group of 12 healthy volunteers (controls). We detected parahippocampal gyrus (PPA), posterior parietal-lobe (PPC), and lateral premotor cortex (PMC) activity while the patient and the same group of volunteers imagined moving around a house. All results are thresholded at $P < 0.05$ corrected for multiple comparisons. X values refer to distance in mm from the midline in stereotaxic space (SOM text).

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ISSN 0028-7754

FEBRUARY 19, 2010

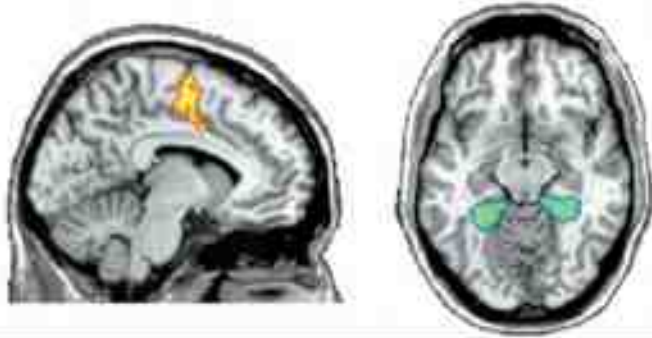
VOL 362 NO 8

Willful Modulation of Brain Activity in Disorders of Consciousness

Marcel M. Muench, Ph.D., Audrey Vanhaudenhuyse, M.Sc., Martin R. Cohen, Ph.D., Melissa Boly, M.D.,
Julien D. Reder, Ph.D., S. F. Mead, Sc.D., Lucille T. Finkbeiner, M.D., Adrian M. Owen, Ph.D., and Steven Laureys, M.D., Ph.D.

- **54 pz arruolati:** 23 VS 31 MSC sottoposti a fMRI
- **Obiettivo:** valutare la capacità di ogni pz di generare volontariamente una risposta durante la raffigurazione di **due immagini mentali richieste**
- E' stato poi studiato se tali compiti potessero esser usati per rispondere a semplici domande con un **sì/no**
- **Risultati:** 5 pz sono stati in grado di modulare volontariamente la loro attività cerebrale
1 pz è stato in grado di rispondere sì/no a delle domande
- **Conclusioni:** questa tecnica può essere utilizzata per individuare contenuti di **consapevolezza in pz con disordini dello stato di coscienza**; permette di **stabilire una comunicazione di base con pazienti apparentemente non responsivi**

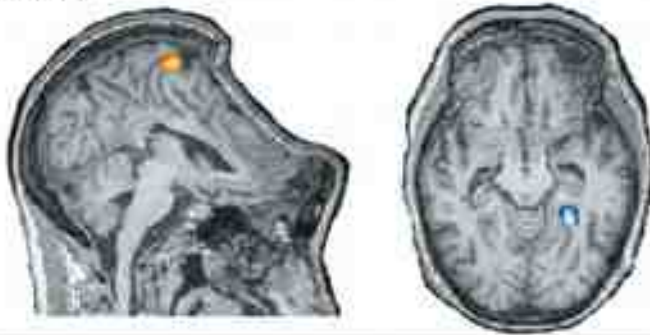
A Healthy Controls



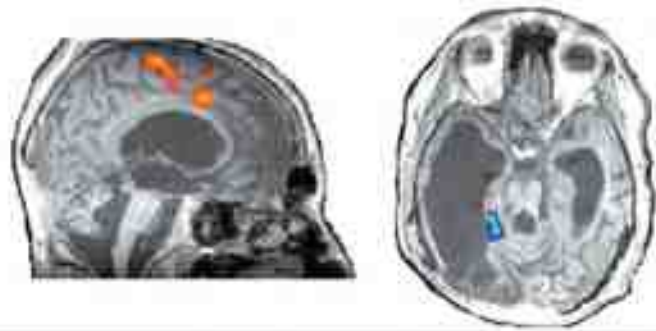
B Patient 54



C Patient 4



D Patient 23



E Patient 6



F Patient 22

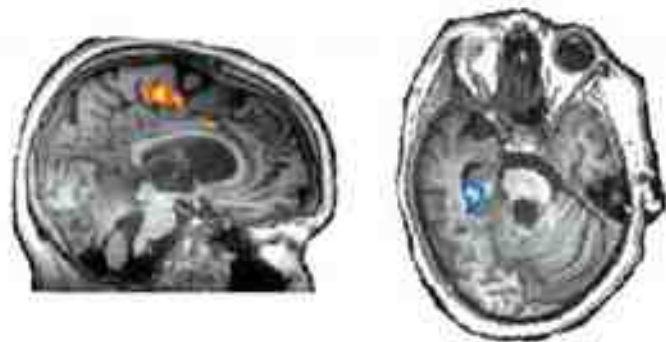


Figure 1. Mental-Imagery Tasks.

Functional MRI scans show activations associated with the motor imagery as compared with spatial imagery tasks (yellow and red) and the spatial imagery as compared with motor imagery tasks (blue and green). These scans were obtained from a group of healthy control subjects and five patients with traumatic brain injury.

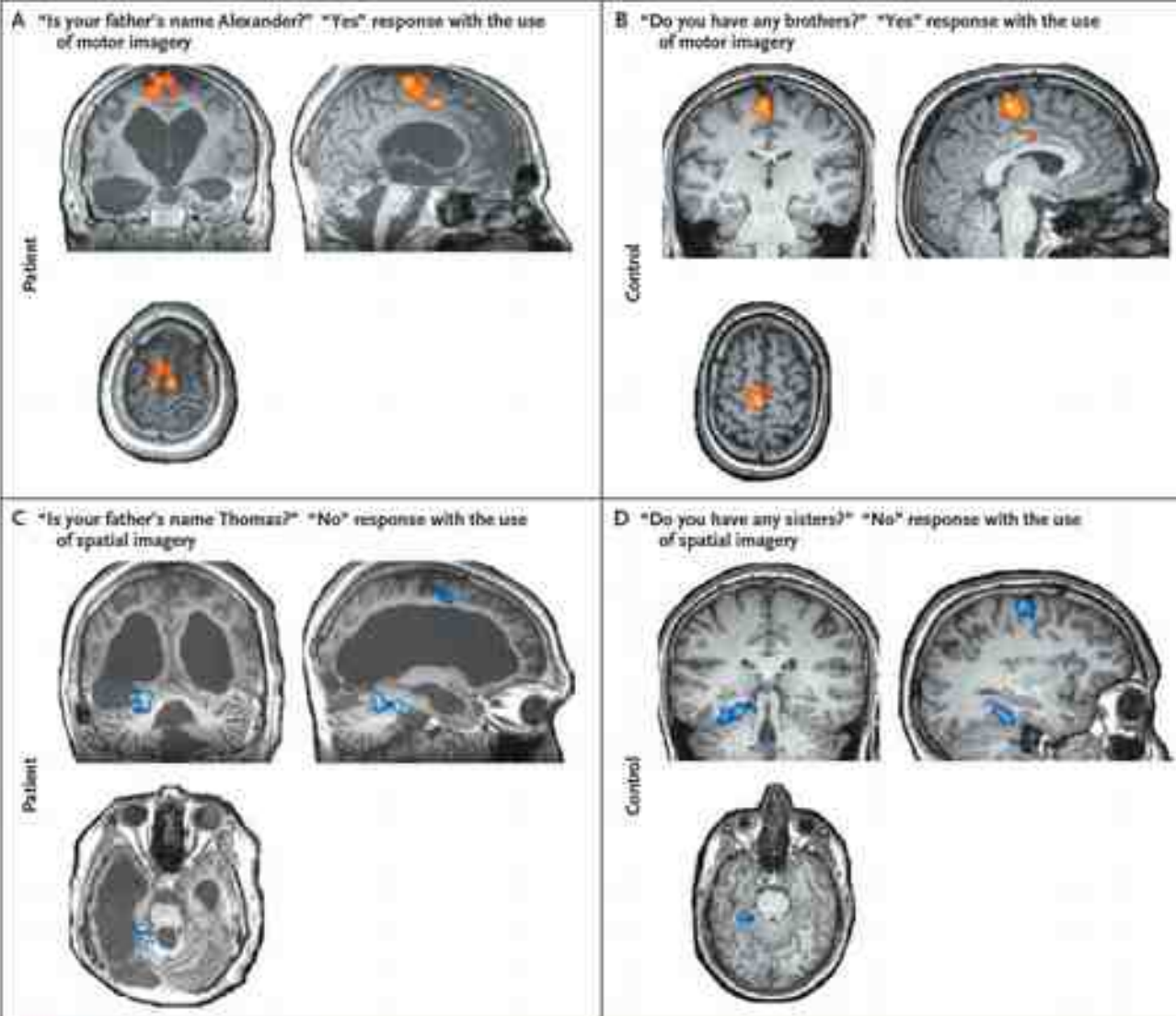


Figure 3. Communication Scans.

Results of two sample communication scans obtained from Patient 23 (Panels A and C) and a healthy control subject (Panels B and D) during functional MRI are shown. In Panels A and B, the observed activity pattern (orange) was very similar to that observed in the motor-imagery localizer scan (i.e., activity in the supplementary motor area alone), indicating a "yes" response. In Panels C and D, the observed activity pattern (blue) was very similar to that observed in the spatial-imagery localizer scan (i.e., activity in both the parahippocampal gyrus and the supplementary motor area), indicating a "no" response. In Panels A and C, the names used in the questions have been changed to protect the privacy of the patient.

Behavioral/Cognitive

The Brain's Silent Messenger: Using Selective Attention to Decode Human Thought for Brain-Based Communication

Lorina Naci, Rhodri Cusack, Vivian Z. Jia, and Adrian M. Owen

The Brain and Mind Institute, Department of Psychology, Western University, London, Ontario N6A 5B7, Canada

Il **Paradigma** finora utilizzato in fMRI si basava sul dare al pz compiti:

- **motori**: giocare a tennis
- **spaziali**: camminare per le stanze della propria casa

Limiti:

-metodo altamente affidabile nei controlli sani ma nei pz con disordini di coscienza pone **dubbi sulla capacità di utilizzo della memoria a breve termine**

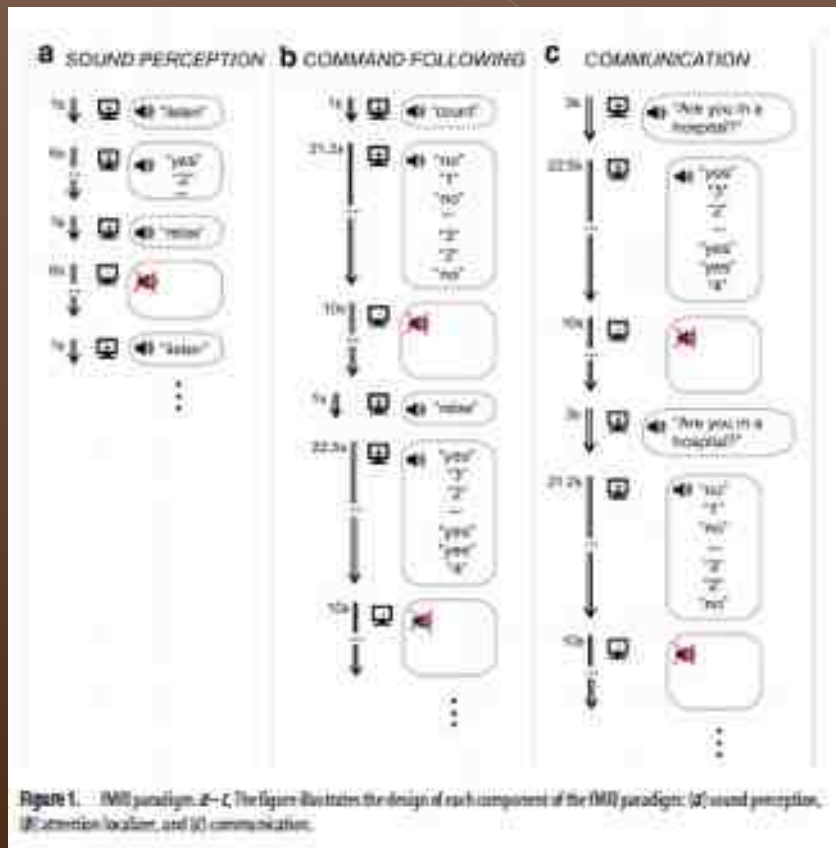
-richiede **intervalli di scansione relativamente lunghi**

Obiettivo:

proporre un **nuovo più affidabile paradigma da utilizzare in fMRI**

A NEW PARADIGM

- ◉ Gli autori hanno investigato l'**attenzione uditiva selettiva** come modalità più intuitiva tuttavia non ancora testata per la comunicazione



- Per la prima volta hanno dimostrato che l'utilizzo dell'attenzione uditiva selettiva possa essere un metodo affidabile di comunicazione per pazienti con disordini dello stato di coscienza
- Tecnica più accurata e di più rapida esecuzione

Functional MRI and Outcome in Traumatic Coma

Brian L. Edlow • Joseph T. Giacino • Ona Wu

Published online: 24 July 2013

Springer Science+Business Media New York 2013

Table 1 Functional MRI (fMRI) studies using “passive” sensory stimuli or active tasks in patients recovering from traumatic coma

Author(s) (year)	No. of patients	Diagnosis	Time to fMRI	Stimulus or task	Main findings
Passive stimulus fMRI studies					
Bokilashvili et al. [46] (2004)	1	MCS	1 month	Auditory (third bar voice)	High-level activation
Bokilashvili et al. [47] (2005)	1	VS	2 months	Auditory (words)	Low-level activation
Schiff et al. [48] (2005)*	2	MCS	10–24 months	Auditory (speech, tactile)	High-level activation
Di et al. [49] (2007)*	11	3 VS, 4 MCS	1–48 months	Auditory (familiar voice, own name)	High-level (MCS and VS) and low-level (VS) activation
Coleman et al. [44] (2007)*	12	3 VS, 3 MCS	4–108 months	Auditory (forward/backward speech, ambiguity)	High-level (VS and MCS) and low-level (VS and MCS) activation
Fernandez-Segura et al. [43] (2008)	7	3 VS, 4 MCS	1–11 months	Auditory (forward/backward speech)	High-level (VS and MCS) and low-level (VS and MCS) activation
Coleman et al. [45] (2009)*	41	22 VS, 19 MCS	2–220 months	Auditory (forward/backward speech, ambiguity)	High-level (VS and MCS) and low-level (VS and MCS) activation
Zhu et al. [49] (2009)*	8	MCS	1–2 months	Visual (fractional pattern)	High-level activation
Neuwirth et al. [50] (2010)*	12	VS	3 months to 4 years	Auditory (forward/backward speech, ambiguity)	Level of activation correlated with DIT measures of white matter integrity
Qui et al. [50] (2010)*	11	3 VS, 4 MCS	2–48 months	Auditory (familiar voice, own name)	High-level (MCS) and low-level (VS) activation
Fernandez-Segura et al. [51] (2010)	1	VS	1 month, 12 months	Auditory (speech, forward/backward)	High-level activation
Hutchinson et al. [52] (2010)	6	3 VS, 3 MCS	<2 months, 6–34 months	Visual (flash)	High-level (MCS) and low-level (VS) activation
Active task fMRI studies					
Owen et al. [53] (2006)	4	VS	1 month	Motor and spatial mental imagery	Activation of SMA for motor task. Activation of PFG, PPC, and PMc for spatial task
Matt et al. [53**] (2007)	34	23 VS, 11 MCS	1 month to 27 years	Motor and spatial mental imagery	Activation of SMA for motor task in 8 VS patients and 1 MCS patient. Activation of PFG for spatial task in 3 VS patients and 1 MCS patient. Also, 1 MCS patient provided correct responses to yes/no motor imagery or no spatial imagery in expected brain regions in 7 of 8 questions
Rodríguez-Moreno et al. [40] (2010)*	10	3 VS, 3 MCS, 1 EMCS, 1 LIS	2 months to 7 years	Street picture naming	Activation of left superior temporal, inferior frontal and pre-SMA in 1 VS patient, 2 MCS patients, 1 LIS patient, and 1 EMCS patient
Bokilashvili et al. [54] (2011)*	2	VS	5–20 months	Motor task	Activation of contralateral dorsal PMc in 2 VS patients
Harbo et al. [55] (2011)*	7	6 MCS, 1 LIS	6 months to 3 years	Motor mental imagery of subjects, binary and multiple choice tasks (4 subjects)	Activation of SMA in 2 MCS patients and 1 LIS patient during motor imagery task. Potentially correct responses that occurred outside the defined response time window in expected brain regions in 1 MCS patient during binary/visually choice tasks
Matt et al. [42] (2013)	1	MCS	18 months	Visual (light, color, motion, shape, objects, voluntary visual attention)	Activation in the right OFA when instructed to look at a face. Activation in PFG when instructed to focus on a flower

Table 2 **Resting-state fMRI** studies in patients recovering from traumatic coma

Authors (year)	No. of patients	Diagnosis	Time to fMRI	Main findings
Cauda et al. [75] (2009) ^a	3	VS	20 months	DMN disconnections
Vaufaudenhuyne et al. [76•] (2010) ^a	14	5 coma, 4 VS, 4 MCS, 1 LIS	<1 month to 5 years	<u>DMN connectivity correlates with level of consciousness (LIS > MCS > VS > coma)</u>
Sharp et al. [71] (2011) ^a	20	Prior severe TBI	6 months to 6 years	DMN connectivity increased in TBI patients versus controls. Higher DMN connectivity correlated with better neurocognitive test performance and less white matter injury on DTI
Hillary et al. [72] (2011)	10	Prior severe TBI	3 and 6 months after emerging from PTA	Increased DMN connectivity in TBI patients versus controls during the first 6 months of recovery after emergence from PTA
Bonnelle et al. [73] (2011)	28	Prior severe TBI	3 months to 6 years	Decreased resting DMN functional connectivity, and increased DMN activation during an attention task, both correlate with sustained attention impairment and with DMN white matter injury detected by DTI
Bonnelle et al. [74] (2012)	57	Prior severe TBI	2 months to 8 years	Decreased deactivation in nodes of the DMN (e.g., precuneus, posterior cingulate cortex) during a stop-signal task. Resting-state fMRI analysis was not performed; rather deactivation of the DMN during an active task was analyzed
Seddu et al. [77] (2012) ^a	11	8 VS, 1 MCS, 2 LIS	1 month to 4 years	Decreased DMN connectivity in the VS compared with the LIS and controls. Unilateral DMN connectivity present in the MCS patient, which correlated with PET measurements of metabolic activity
Ovadia-Caro et al. [100] (2012) ^a	8	1 BD, 2 coma, 2 VS, 2 MCS, 1 LIS	1 week to 4 years	Resting connectivity in the extrinsic "task-positive" network decreased in patients versus controls. Interhemispheric functional connectivity correlated with the level of consciousness

- Rs-fMRI si basa sul fatto che **fluttuazioni spontanee nell'attività cerebrale sono temporaneamente correlate alle aree del cervello che regolano le funzioni a riposo**
- Si parla di **modalità di reti predefinite DMN**

Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients

Audrey Vanhaudenhuyse,^{1,*} Quentin Noirhomme,^{1,*} Luaba J.-F. Tshibanda,^{1,2} Marie-Aurelie Bruno,¹ Pierre Boveroux,^{1,3} Caroline Schnakers,¹ Andrea Soddu,¹ Vincent Perlbarg,⁴ Didier Ledoux,^{1,3} Jean-François Brichant,³ Gustave Moonen,⁵ Pierre Maquet,¹ Michael D. Greicius,⁶ Steven Laureys^{1,5} and Melanie Boly^{1,5}

Default network: sono un insieme di aree cerebrali che mostrano una **maggiore attività a riposo** che non durante la richiesta di porre attenzione per attività più impegnative

Obiettivo:

Testare se l'integrità di questo pattern di connessioni a riposo in reti predefinite differisce in pz con alterazioni dello stato di coscienza

Pazienti studiati:

◉ 14 PZ CON DANNO CEREBRALE

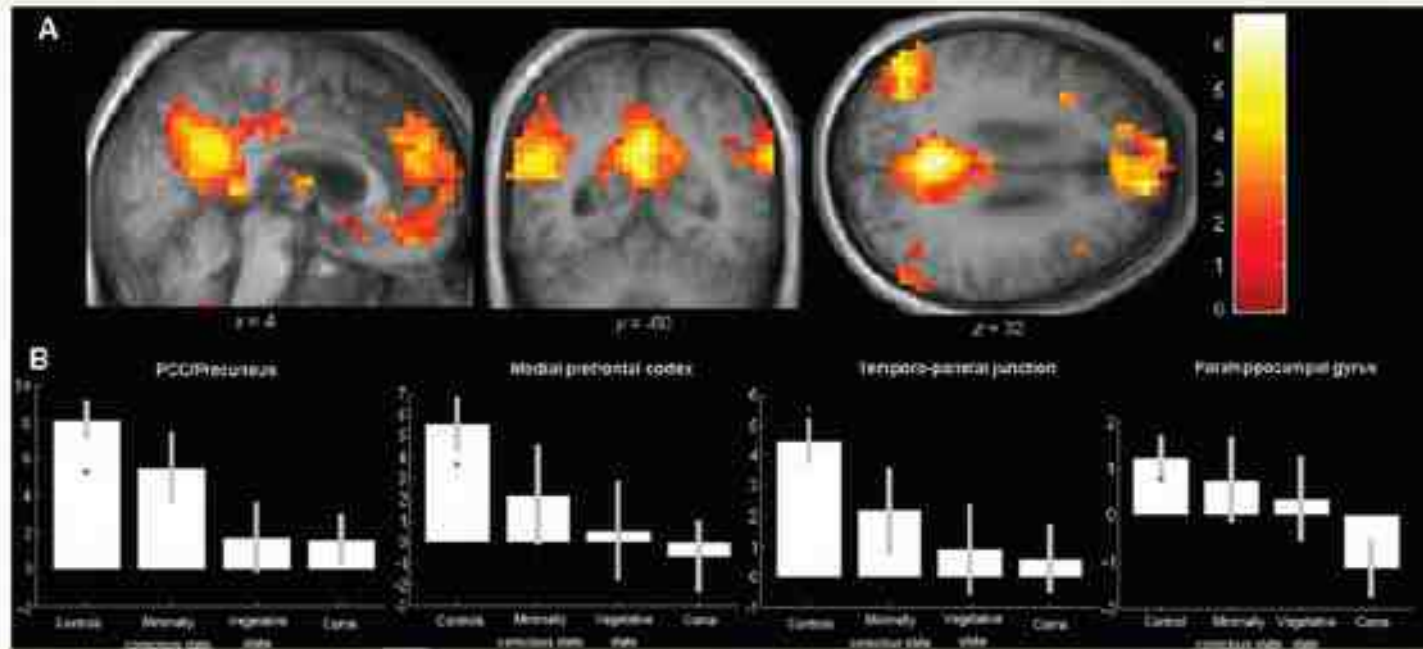
- 1 pz con locked-in syndrome
- 4 pz MCS
- 4 pz in stato vegetativo
- 5 pz in coma

◉ 14 CONTROLLI SANI

◉ I pz non erano sedati durante l'esecuzione dell'esame

Pazienti in coma

	COMA1	COMA2	COMA3	COMA4	COMA5
Clinical Features					
Sex (age, years)	Female (49)	Male (34)	Male (40)	Male (48)	Female (77)
Cause	Meningeal coma post-surgery	Anoxia	CRA	Haemorrhage	Stroke
Time of fMRI (days after admission)	14	7	7	5	13
Outcome at 12 months	GOS 1	GOS 4	GOS 1	GOS 1	GOS 1
Breathing	Spontaneous	Spontaneous	Spontaneous with tube	Spontaneous	Spontaneous with tube
Paralysis/parisis	Tetraparesis	Tetraparesis	Tetraparesis	Tetraparesis	Tetraparesis
CRS-R					
Diagnosis at time of fMRI	Coma	Coma	Coma	Coma	Coma
Auditory function	None	None	None	None	Startle reflex
Visual function	None	Blink to threat	None	None	None
Motor function	Abnormal posturing	Flexion to pain	Abnormal posturing	None	Flexion to pain
Oral/Verbal function	None	None	None	None	Oral reflexes
Communication	None	None	None	None	None
Arousal	None	None	None	None	None
Total score	1	3	1	0	4
EEG					
Background activity	Theta-delta bilateral	Intermittent theta-delta Abundant spike-wakes and spikes	Generalized status epilepticus	Bilateral posterior theta	Generalized status epilepticus
MRI					
Increased intensity on T2	Petroclival tumour with cavernous sinus and bulbomedullar junction invasion	None	Diffuse cortical basal basal ganglia oedema and right capsulo-thalamic lesions	Left temporo-occipital and cerebral peduncles, tegmentum and vermis lesions	Left pulvinar and ascending reticular formation



Default network connectivity correlates with the level of consciousness, ranging from healthy controls, to minimally conscious, vegetative then comatose patients



Il danno delle DMN ovvero delle modalità di reti predefinite correla con il grado di coscienza del pz

CONCLUSIONI

- ◉ Non esistono studi sull'utilizzo della fMRI in pz in coma
- ◉ Impostare uno studio con la collaborazione dei Neuroradiologi
- ◉ Sottoporre pazienti ricoverati da noi con importante trauma cranico in coma a una fMRI per valutare la presenza di contenuti di coscienza
- ◉ Nuovo strumento per comunicare con pz con disordini dello stato di coscienza
- ◉ Utilità nel prevedere l'outcome di questi pazienti