

Sluttrapport

Prosjektnummer 2009/3/0301

“Redusert bevissthet etter hjerneskade.

**Pasienter med redusert bevissthetsnivå
delstudie II**

**– Utprøving av klinisk nytteverdi ved funksjonelle
hjerneavbildningsmetoder.”**

Landsforeningen for Trafikkskadde i Norge



Prosjektet er støttet av ExtraStiftelsen Helse og Rehabilitering med Extramidler.

Forord

I denne rapporten beskrives bakgrunnen for og gjennomføringen av utviklingsprosjektet ”Pasienter med redusert bevissthetsnivå, delstudie II -Utpøving av klinisk nytteverdi ved funksjonelle hjerneavbildningsmetoder”. Prosjektleder har vært Anne- Kristine Schanke, dr. Philos, sjefpsykolog ved Sunnaas sykehus HF og professor II Psykologisk Institutt, UiO. Prosjektmedarbeider Solveig L. Hauger, psykologspesialist ved Sunnaas sykehus HF har stått for den daglige driften av prosjektet. Andre prosjektmedarbeidere som har bidratt har vært Marianne Løvstad, Ph.d. psykologspesialist Sunnaas sykehus HF, Frank Becker, dr. med. 1. amanuensis, Medisinsk Fakultet, UiO, Tor Endestad, 1. amanuensis, Psykologisk Institutt, UiO og Anne- Kristin Solbakk, Ph.d., psykologspesialist, Avdeling for nevropsykiatri og psykosomatisk medisin, Rikshospitalet. Prosjektet har vært gjennomført i samarbeid med internasjonale aktører innenfor fagfeltet, henholdsvis Dr. Giacino ved Spaulding Rehabilitation Hospital, Massachusetts, USA, Dr. Schnakers ved Coma Science Group, Université de Liège, Belgia, samt Dr. Owen ved University of Western Ontario, Canada. Prosjektet ble tildelt midler over en toårsperiode i 2010 og 2011. Søknad om utsatt sluttdato til 31.12.2012 ble innvilget, og prosjektet har således strukket seg over en tre års periode. Etter vår vurdering har prosjektet vært gjennomført i tråd med intensjonen og vurderes som vellykket. Med dette takkes alle som har deltatt på ulike måter, og en særlig takk til de pårørende som har vist stort engasjement og åpenhet gjennom sin deltakelse. Vi takker videre for godt samarbeid med Landsforeningen for Trafikkskadde i Norge og Extrastiftelsen Helse- og Rehabilitering som valgte å støtte prosjektet økonomisk.

Anne-Kristine Schanke
Professor II, dr. philos, sjefpsykolog Sunnaas sykehus
Prosjektleder

Sammendrag

Noen pasienter med alvorlig ervervet hjerneskade vil etter koma befinne seg i tilstander hvor det er usikkert om det foreligger sikre tegn til bevissthet. De fleste gjenvinner full bevissthet i spontanbedringsfasen, men et mindretall forblir i en vedvarende tilstand med redusert bevissthet. Personer med alvorlig bevissthetsforstyrrelse vil være i henholdsvis en vegetativ eller en minimalt bevisst tilstand. Korrekt diagnostikk av redusert bevissthet er krevende og fordrer bruk av adekvate kartleggingsverktøy, klinikere med erfaring med pasientgruppen og gjentatte vurderinger. De siste årene har man sett fremveksten av nye metoder for funksjonell hjerneavbildning som muliggjør undersøkelse av pågående hjerneaktivitet under oppgaveløsning, uten krav til motorisk respons, i motsetning til strukturerte atferdsbaserte diagnostiske verktøy, så som Coma Recovery Scale-Revised; CRS-R. Hensikten med dette prosjektet var å prøve ut klinisk nytteverdi av funksjonelle avbildningsmetoder, henholdsvis eeg-baserte (Event Related Potentials - ERP) og MRI- baserte (functional Magnetic Resonance Imaging - fMRI) funksjonelle mål. Man ønsket å dokumentere erfaringer på en systematisk måte for å kunne ta stilling til både om metodene bør anbefales implementert klinisk og om det er grunnlag til å videreutvikle prosjektet vitenskapelig. Prosjektet har bidratt til etablering av design innenfor metodene ERP og fMRI for undersøkelse av kognitiv restkapasitet hos pasienter med bevissthetsforstyrrelser etter alvorlig hjerneskade. Man har gjort seg erfaringer og oppnådd resultater som har lagt grunnlaget for at Extrastiftelsen nå finansierer et PhD. prosjekt med hovedvekt på ERP-metoden. fMRI er en metodologisk og vitenskapelig krevende metode der dette prosjektet har etablert noe erfaring, men det gjenstår mer arbeid før man er i stand til å gjennomføre forskningsstudier.

Innholdsfortegnelse

Forord	s. 1
Sammendrag	s. 2
Innholdsfortegnelse	s. 2
Kap. 1. Bakgrunn for prosjektet og målsetting	s. 3
Kap 2. Prosjektgjennomføring og metode	s. 4
Kap 3. Resultater og resultatvurdering	s. 6
Kap 4. Oppsummering med konklusjon/videre planer	s. 7
Referanser	s. 8
Vedlegg	s. 9

Kap. 1 Bakgrunn for prosjektet og målsetting

Bakgrunn

Hvert år vil et mindretall av pasienter med ervervet hjerneskade ikke gjenvinne normal bevissthet. Etter koma vil disse pasientene være enten i en vegetativ tilstand (VT) eller en minimalt bevisst tilstand (MBT). For mange er den reduserte bevisstheten forbigående, mens noen vil ikke gjenoppnå normal bevissthet og vil kunne leve med sin svært alvorlige tilstand i mange år.

VT kjennetegnes ved at pasienten ikke fremviser sikre tegn bevissthet, mens det ved MBT, observeres sikre atferdsmessige manifestasjoner på bevissthet. Tegnene på bevissthet vil ofte være lavfrekvente og inkonsistente, men kan skilles klart fra refleksiv og tilfeldig spontan atferd (Giacino et al., 2002; Giacino & Whyte, 2005). For en norsk gjennomgang av diagnosekriterier og kliniske karakteristika, se Løvstad, Anke & Schanke, 2012.

Diagnosekriteriene for MBT ble først publisert i 2002, og i det siste tiåret er det oppnådd internasjonal enighet om klassifikasjonen av pasienter med nedsatt bevissthet, noe som har bidratt til betydelig økt forskningsaktivitet. Den amerikanske kongressen for rehabiliteringsmedisin (The American Congress of Rehabilitation Medicine) (Seel et al., 2010) anbefaler at man benytter Coma Recovery Scale – Revised (CRS-R; Giacino, Kalmar, & Whyte, 2004) ved diagnostikk av bevissthet. CRS-R er oversatt til norsk, og en norsk studie har vist god reliabilitet over tid og på tvers av undersøkere, selv om man også fant at undersøkerens grad av erfaring med utredning av bevissthet har betydning (Løvstad et al. 2010).

Studier har vist at det i 30-40 % av vurderingene overses tegn til bevissthet slik at andelen av pasienter i VT overestimeres (Andrews, Murphy, Munday, & Littlewood, 1996; Childs, Mercer, & Childs, 1993; Schnakers et al., 2009). De vanligste kilder til feildiagnostikk er at det ikke benyttes standardiserte kartleggingsverktøy med veldokumenterte psykometriske egenskaper, at det ikke foreligger tilstrekkelig kunnskap til diagnosekriteriene og/eller at man baserer seg på enkeltstående vurderinger uten å ta hensyn til store fluktuasjoner i pasientens tilstand gjennom døgnet. Videre vanskeliggjør omfattende motoriske dysfunksjoner, sansetap, nedsatt våkenhet på dagtid og medisinske komplikasjoner slutninger om bevissthetsgrad basert på atferdsmessige responser.

De siste årene har man sett fremveksten av nye metoder for funksjonell hjerneavbildning som muliggjør undersøkelse av pågående hjerneaktivitet under oppgaveløsning uten at det stilles krav til motorisk respons hos pasienten. Det er fremhevet at oppgavedesign bør inneha en hierarkisk oppbygning fra å kreve lite kognitiv prosessering til mer komplekse oppgaver som stiller krav til aktiv mental handling, samt inneholde stimuli med personlig relevans (Laureys, Giacino, Schiff, Schabus & Owen, 2006); Owen et al., 2006; Schnakers et al., 2008).

Prosjektets målsetting

Prosjektet har tatt sikte på å etablere design for å utprøve metoder for funksjonell hjerneavbildning i undersøkelse av personer med nedsatt bevissthet. Man ønsket å etablere kompetanse i bruk av etablerte metoder så som Event Related Potentials (ERP), en metode basert på electroencephalogram (EEG), og funksjonell MRI (functional Magnetic Resonance Imaging - fMRI). Man ville dokumentere erfaringer på en systematisk måte slik at man på et senere tidspunkt kunne ta stilling til både om metodene bør anbefales implementert klinisk i større skala, og om det er grunnlag for å gå videre med forskningsprosjekter. Problemstillingen for utviklingsprosjektet var:

- *Hvilken klinisk tilleggs kunnskap oppnås når CRS-R suppleres med funksjonelle hjerneavbildningsmetoder for pasienter i VT og MBT?*

Utifra erfaringene som er gjort gjennom prosjektet, systematisk utprøving av metodene og vurdering av resultatoppnåelse, ville man ta stilling til videre søknad om forskningsmidler i form av et PhD.-prosjekt.

Økonomi

Det ble opprinnelig søkt om 726 000 kroner over en toårs periode. Med den omtalte utsatte sluttdato er summen fordelt på prosjektets 3 år. Revidert regnskap er levert for 2010, 2011 og revidert regnskap for 2012 vil bli levert innen 01.02.13.

Kap. 2 Prosjektgjennomføring og metode

Prosjektet er i all hovedsak gjennomført etter planen og prosjektets hovedintensjon anses som oppfylt. I det følgende beskrives gjennomførte aktiviteter i prosjektperioden:

Etablering av metode og design

Informert samtykke ble avgitt fra pårørende til samtlige pasienter inkludert i studien. Prosjektet ble videre fremlagt for og tilrådd av personvernombudet ved Ullevål sykehus og Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk Sør-Øst. Nødvendige tillatelser forelå før prosjektets oppstart i 2010.

Event Related Potentials - ERP

ERP måler elektrofysiologiske endringer knyttet til ulike mentale oppgaver. I nært samarbeid med dr. Schnakers fra Coma Science Group i Belgia har man etablert et design sammensatt av ulike oppgavebetingelser med varierte krav til tankemessig kompleksitet. Etableringen av både oppgavedesign og teknisk utstyr har vært tidkrevende, men vellykket. EEG opptak gjøres ved pasientens sengekant eller i sittende i stol, med en portabel forsterker. Det er installert teknisk utstyr og software for opptak og analyse av data (Neurocan software, Scan 4.5) og det benyttes hetter som består av 32 elektroder (Quik-cap, Compumedics).

Det er etablert to oppgavebetingelser der den ene sikter mot å utløse den såkalte MMN-responsen, og den andre P300 komponenten. Man er interessert i å se om MMN avviker mellom pasienter i en VT og lavtfungerende pasienter i MBT, dvs. mulig nytteverdi mht. å skille lavtfungerende pasienter med bevissthetsforstyrrelser fra hverandre. Når det gjelder P300 ønsker man å undersøke om oppgaver ment å utløse P300 bidrar til å skille mellom pasienter i MBTs øvre og nedre sjikt. Følgende eksperimentelle design benyttes:

Mismatch negativity (MMN). MMN indikerer automatisk auditiv diskriminering og MMN- oppgaven består av harmoniske toner, hvor tonene varierer i lengde (75 og 25 millisekunder). Oppgaven er i tråd med anbefalinger av MMN-design i studier av redusert bevissthet etter hjerneskade (Duncan et al., 2009; Kotchoubey, Lang, Mezger, Schmalohr & Schneck, 2005).

P300. P300 er en positiv bølgeform som reflekterer allokering av oppmerksomhetsressurser. P300 blir undersøkt i både aktive og passive oppgavebetingelser, og med bruk av både pasientens eget navn og et fremmed navn. Oppgavene beskrevet under gis etter hverandre og er hierarkisk oppbygd mht. krav til mental kompleksitet, fra passive oppgaver der pasienten lytter til eget navn alene (vedvarende oppmerksomhet) eller eget navn presentert innimellom et fremmed navn (passiv selektiv oppmerksomhet), og i den mest komplekse betingelsen; til aktivt å telle eget navn når dette presenteres sammen med et fremmed navn (arbeidsminne).

I ERP- studien ble det i prosjektperioden totalt inkludert 20 pasienter (VT= 4, MBT+ = 8, MBT- = 8), samt 9 friske kontrollpersoner for sammenligning med pasientdata.

Funksjonell MRI - fMRI

Undersøkelsene er gjennomført på Intervensjonssenteret på Rikshospitalet sin 3 tesla MR-skanner. Utvikling av fMRI-oppgaver, i nært samarbeid med Tor Endestad ved UiO. Det ble i tillegg innleid hjelp til dataanalyse av forskningsassistent innenfor fMRI, psykologistudent Knut Kolskår. Oppgavene er designet med en hierarkisk oppbygning og med utgangspunkt i tidligere studier. Pasienten gis mentale forestillingsoppgaver som stiller krav til aktive mentale operasjoner (Monti et al., 2010; Owen et al, 2006). Det er etablert tre ulike oppgaver med forskjellige krav til kognitiv prosessering, fra passiv lytting til auditive stimuli med ulik grad av meningsfullt innhold (fra ord med semantisk innhold til ikke-meningsbærende lyder) til å krav til å mental forestillingsevne.

I tillegg til de funksjonelle MRI målene er det etablert protokoll for strukturell hjerneavbildning. Pasientenes strukturelle skade registreres ved hjelp av tradisjonelle strukturelle bilder i tillegg til diffusjonsopptak (DTI), som benyttes for å kartlegge integriteten av hvit substans. Det siste kan korreleres med atferds- og observasjonsmål for å utforske metodens diagnostiske potensiale.

I fMRI- studien ble det inkludert 1 pasient i MBT og 5 friske kontroller til sammenligning med pasientdata.

CRS-R ble gjennomført samme undersøkelsesdag for både ERP og fMRI undersøkelsen for diagnostisk beskrivelse av bevissthetsgrad.

Endringer fra opprinnelig plan

Etableringen av metodene innenfor ERP og fMRI med ferdigstilling av oppgavedesign sammen med teknisk utstyr var mer krevende enn forutsatt og tok således lengre tid å få på plass enn først antatt. Når det gjelder ERP, har man i prosjektperioden oppnådd betydelig kompetanseutvikling, og medlemmer av prosjektgruppen håndterer i dag både innsamling og analyse av data. Oppbygningen av eksperiment og rekrutteringen av pasienter til fMRI undersøkelse har vært mer krevende av ulike årsaker. fMRI som metode har begrenset tilgjengelighet, da pasienten må fraktes fysisk til Intervensjonssenteret ved OUS for gjennomføring, mens EEG-undersøkelsene gjennomføres ambulant der pasienten befinner seg. Pasienter med bevissthetsforstyrrelse lar seg ikke lett transportere, noe som gjør at logistikkutfordringene ved fMRI undersøkelse er betydelige. fMRI stiller videre store kompetansekrav i drift, gjennomføring av undersøkelse, samt ved analyse av data. Det har vært krevende å rekruttere pasienter med hensyn til transport, medisinsk ivaretagelse og praktisk gjennomføring. Til tross for massiv planlegging ble flere planlagte pasientundersøkelser kansellert enten pga. vansker med transport, for mye motorisk aktivitet hos pasient eller feil på teknisk utstyr. Andre pasienter lot seg ikke inkludere i fMRI studien ut ifra medisinske avveininger knyttet til den belastning det vil innebære å transporteres over lengre avstand. Disse erfaringene med gjennomføring av ERP- og fMRI registreringer utgjør en verdifull erfaring man har fått anledning til å gjøre gjennom prosjektet, og vil igjen legge føringer for fremtidig klinisk bruk av metodene, der ERP vurderes som mer aktuelt å prioritere på kort sikt.

Det var i utgangspunktet planlagt rekruttering av 2 pasienter i hver subgruppe for fMRI- delen av prosjektet. Dette lyktes det ikke å komme i mål med pga. overnevnte forsinkelser og utfordringer. Til gjengjeld oppnådde man en større rekruttering av pasienter til ERP delen av prosjektet enn opprinnelig estimert.

Kompetanseutvikling

Internasjonalt og inter-institusjonelt samarbeid

I gjennomføringen av prosjektet har man etablert et nært samarbeid med tunge internasjonale aktører innenfor forskning på redusert bevissthet etter alvorlig hjerneskade. Det har vært gjennomført samarbeidsmøter med diskusjon av design. I etableringsfasen av ERP- designet ble det gjennomført studietur til Belgia og møte med dr. Schnakers og teknisk personell ved Coma Science

Group, Universitetet i Liège. Studieturen var sentral for å få på plass endelige avgjørelser rundt oppgavestimuli og bistand på tekniske utfordringer vedrørende portabelt EEG- utstyr. Det har også vært gjennomført veiledningsmøte i Norge med dr. Schnakers ved Sunnaas sykehus november 2011, for endelig drøfting av design og kvalitetssikring av data. Når det gjelder fMRI delstudien, ble det i november 2009 gjennomført et samarbeidsmøte mellom de ulike prosjektmedarbeiderne fra Sunnaas, Psykologisk Institutt og Rikshospitalet sammen med dr. Owen i Oslo. Møtet fant sted i forbindelse med en arrangert work-shop på Sunnaas, der dr. Owen presenterte forskningsresultater fra "The impaired consciousness research group" ved Cambridge University.

Work- shop om redusert bevissthet og kunnskapsbasert rehabilitering

I juni 2012 ble det arrangert work-shop om redusert bevissthet og kunnskapsbasert rehabilitering ved Sunnaas sykehus. Seminaret var åpent for både eksterne og interne fagpersoner med interesse for denne pasientgruppen. Dr. Schnakers, fra Coma Science Group i Belgia, dr. Giacino fra Spaulding Rehabilitation Hospital i USA og Prof. Fins fra Weill Cornell Medical College i USA var inviterte foredragsholdere. Work-shopen var således et bidrag til nasjonal kompetanseutbygging og styrking av det internasjonale samarbeidet vedrørende de alvorligste utfallene etter ervervet hjerneskade.

Foredragsvirksomhet

I tillegg til jevnlig internundervisning på Sunnaas sykehus har medlemmer i prosjektgruppen holdt en rekke foredrag om redusert bevissthet i prosjektperioden, for eksempel:

- 27.11.2011: Norsk Nevrofysiologisk Forening
- 07.06.2012: Nevrologisk Avdeling OUS Rikshospitalet
- 13.06.2012: Undervisning på spesialistkurs for psykologer (Klinisk Nevropsykologi)
- 25.09.2012: Undervisning på spesialistkurs for leger (Fysiskalsk Medisin og Rehabilitering)
- 23.11.2012: Nasjonalt høstseminar for kliniske etikk-komiteer i spesialisthelsetjenesten.

Kap. 3 Resultater og resultatvurdering

ERP-prosjekt

Prosjektet har medført betydelig økt erfaring med bruk av metoder innenfor funksjonell hjerneavbildning i undersøkelse av pasienter med bevissthetsforstyrrelse. Foreløpige resultater har vært fremlagt ved to internasjonale konferanser; den 9. verdenskonferansen i hjerneskade, IBIA (Edinburgh, mars 2012) og den årlige midtårskonferansen til den internasjonale nevropsykologiske foreningen, INS (Oslo, juni 2012).

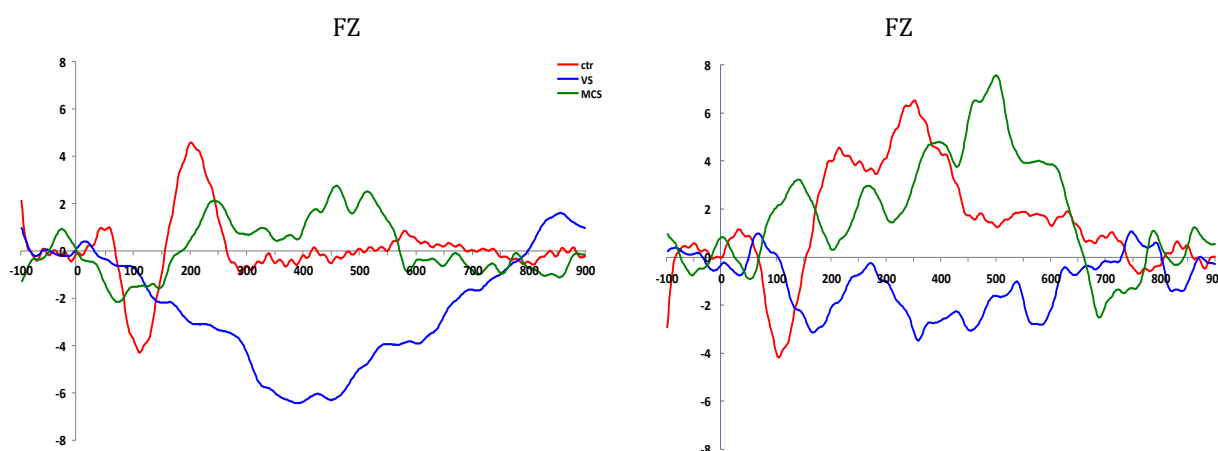


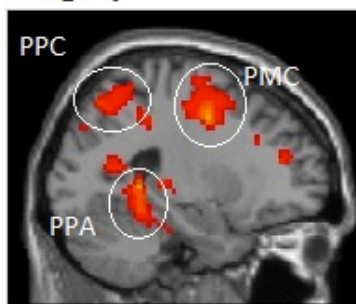
Fig. 1: Frontosentral ERP i en MBT og en VT pasient sammenlignet med 9 friske kontrollere. MBT pasient viste både normale tidlige bølger med N1-P2 komponenter i passiv lytteoppgave (figur til høyre) og P300 i aktiv oppgave med å telle eget navn. VT pasient viste ikke tidlige perseptuelle eller sene kognitivt medierte ERP- komponenter. Resultatene demonstrerer potensiell bruk av ERP hos individuelle pasienter.

I ERP studien indikerer resultatene at metoden har potensiale for å gi viktig supplerende informasjon om kognitiv prosessering, og at dette kan utfylle data som fremkommer ved atferdsbasert kartlegging. Se figur 1, samt vedleggene poster 1 og 2. Det er gjort foreløpige analyser på alle innsamlede data. Det gjenstår fortsatt å etablere bedre rutiner for analyse av EEG-data, og dette vil blir gjort i den planlagte PhD studien, som er tildelt finansiering fra Exstrastiftelsen med oppstart januar 2013 (prosjektnr: 2012/2/0084).

fMRI-prosjekt

I fMRI- delen av prosjektet, har man etablert et design som er pilotert på en frisk kontrollgruppe, og det er gjennomført registrering av en minimalt bevisst pasient, der noe analysearbeid fortsatt gjenstår. Man lyktes med å replikere aktive forestillingsoppgaver som i internasjonale studier har vist å kunne avdekke kognitiv restkapasitet (Monti et al, 2010; Owen et al, 2006), indikerende at man har lyktes i å pilotere en oppgave som kan benyttes på pasienter.

Spatial navigation imagery



$x=-24$ $p<0.05$ FDR=0.05

Tennis imagery



$x=-11$ $p<0.02$ FDR=0.05

SMA: Supplementary motor area
PPA: Parahippocampal gyrus
PPC: Posterior parietal-lobe
PMC: Lateral premotor cortex

Fig. 2: Aktivisering hos 5 friske personer ved to forestillingsoppgaver hvor deltakere bes om å forestille seg henholdsvis at de beveger seg rundt og finner ting i hjemmet sitt, og en der de bes forestille seg at de spiller tennis. I likhet med Owen et al. (2009), ses at visuell oppgave aktiverer motoriske, parietale og hippokampale kortikale områder, mens tennisoppgaven aktiverte supplementær motorisk korteks.

Kap. 4 Oppsummering med konklusjon/videre planer

Dette pilotprosjektet har hatt som siktemål å utprøve metoder for funksjonell hjerneavbildning på en systematisk måte for å se på deres kliniske nytteverdi hos pasienter med bevissthetsforstyrrelse etter alvorlig ervervet hjerneskade. Man ønsket å etablere kompetanse og eksperimentelle oppgaver innenfor fMRI og ERP, da forskningslitteraturen viser at metodene kan ha potensiale til å undersøke pågående hjerneaktivitet uten krav til motorisk respons. Det konkluderes at prosjektet har vært vellykket, da det har lagt til rette for at man i fremtiden kan gjennomføre både ERP og fMRI undersøkelse av pasienter der atferdsbaserte metoder gir usikkert resultat. Man har oppnådd økt metode- og forskningskompetanse knyttet til en lavfrekvent pasientgruppe der utredning utgjør en betydelig utfordring. Den metodologiske, kliniske og vitenskapelige erfaringene som er etablert, muliggjorde at man ble i stand til å etablere et PhD prosjekt på dette området, noe som var et uttalt mål med pilotstudien. Således har Exstrastiftelsen bidratt økonomisk til en langsiktig kompetanseutvikling vedrørende pasienter med de alvorligste følgevirkningene etter ervervet hjerneskade. Man har også knyttet og videreutviklet samarbeidsrelasjoner med sentrale internasjonale aktører. Det videre PhD-prosjektet vil undersøke diagnostisk og prognostisk

nytteverdi av ERP hos pasienter med bevissthetsforstyrrelser etter ervervet hjerneskade. I prosjektet inngår samarbeid både internasjonalt, inter-regionalt og inter-institusjonelt, som også vil bidra til ytterligere økt kompetanseutvikling vedrørende pasientgruppen.

Referanser

- Andrews, K., Murphy, L., Munday, Ros., Littlewood, C. (1996). Misdiagnosis of the vegetative state: Retrospective study in a rehabilitation unit. *British Medical Journal* 313, 13-16.
- Childs, N. L., Mercer, W. N., & Childs, H. W. (1993). Accuracy of diagnosis of persistent vegetative state 6. *Neurology*, 43(8), 1465-1467.
- Duncan, C. C., Barry, R. J., Connolly, J. F., Fischer, C., Michie, P. T., Naatanen, R., et al. (2009). Event-related potentials in clinical research: guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400. *Clin Neurophysiol*, 120(11), 1883-1908.
- 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.T., Ashwal, S., Childs, N., Cranford, R., Jennett, B., Katz, D.I., Kelly, J.P., Rosenberg, J.H., Whyte, J., Zafonte, R.D., Zasler, N.D. (2002). The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology.*, 12;58(3), 349-53.
- Giacino, J.T., Kalmar, K., Whyte, J. (2004). The JFK Coma Recovery Scale-Revised: measurement characteristics and diagnostic utility. *Arch Phys Med Rehabil.*, 85(12), 2020-2029.
- Kotchoubey, B., Lang, S., Mezger, G., Schmalohr, D., Schneck, M., Semmler, A., Bostanov, V., Birbaumer, N. (2005). Information processing in severe disorders of consciousness: vegetative state and minimally conscious state. *Clin Neurophysiol.* 116 (10):2441-53.
- Laureys, S., Giacino, J. T., Schiff, N. D., Schabus, M., & Owen, A. M. (2006). How should functional imaging of patients with disorders of consciousness contribute to their clinical rehabilitation needs? *Curr Opin Neurol*, 19(6), 520-527
- Løvstad, M., Psychol, C., Frøslie, K. F., Scient, C., Giacino, J. T., Skandsen, T., et al. (2010). Reliability and Diagnostic Characteristics of the JFK Coma Recovery Scale-Revised: Exploring the Influence of Rater's Level of Experience. *J.Head Trauma Rehabil*, 25(5), 349-356.
- Løvstad, M., Anke, A. & Schanke, A-K. (2012). *Alvorlig redusert bevissthet etter ervervet hjerneskade: Nevrobiologiske mekanismer og forutsetninger for korrekt diagnostikk*. I T. Fladby, S. Andersson, & Gjerstad, L. (Eds.), *Nevropsykiatri. Metoder og kliniske perspektiver* (s. 175-183). Oslo: Gyldendal Norsk Forlag.
- Monti, M. M., Vanhaudenhuyse, A., Coleman, M. R., Boly, M., Pickard, J. D., Tshibanda, L., et al. (2010). Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness. *N.Engl.J.Med.*, 362(7), 579-589.
- Owen A.M., Coleman, M.R., Boly, M., Davis, M.H., Laureys, S., Pickard, J.D. (2006). Detecting awareness in the vegetative state. *Science*. 8 (313), 1402.
- Seel, R. T., Sherer, M., Whyte, J., Katz, D. I., Giacino, J. T., Rosenbaum, A. M., et al. (2010). Assessment scales for disorders of consciousness: evidence-based recommendations for clinical practice and research. *Arch Phys Med Rehabil*, 91(12), 1795-1813.
- Schnakers, C., Perrin, F., Schabus, M., Majerus, S., Ledoux, D., Damas, P., Vanhaudenhuyse, A., Bruno, M.-A., Moonen, G., Laureys, S. (2008). Voluntary brain processing in disorders of consciousness. *Neurology*. 71, 1614-20.
- Schnakers, C., Vanhaudenhuyse, A., Giacino, J., Ventura, M., Boly, M., Majerus, S., Moonen, G., Laureys, S. (2009). Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. *BMC Neurol*. 21;9:35

Vedlegg

Vedlegg 1: Poster presentert ved den 9. verdenskonferansen i hjerneskade, IBIA (Edinburgh, mars 2012)

- Hauger SL, Schnakers C, Becker F, Schanke AK, Løvstad M. (2012). Electrophysiological Indications of Working Memory Processes in High- but not Low- Level Minimally Conscious Patients -A Pilot Study. International Neuropsychological Society mid-year meeting, 27.-30. juni, Oslo, Norway.

Vedlegg 2: Poster presentert ved den årlige midtårskonferansen til den internasjonale nevropsykologiske foreningen, INS (Oslo, juni 2012).

- Hauger SL, Løvstad M, Becker F, Schanke AK, Schnakers C. (2012). Event Related Potentials (ERP) indicators of cognitive processing in one vegetative and one minimally conscious patient – a pilot study. Poster presentert ved 9. World Congress of Brain Injury, 21.-25. mars, Edinburgh, Scotland.