

**GHIDUL ACADEMIEI EUROPENE DE NEUROLOGIE DE DIAGNOSTIC AL COMEI ȘI
ALTOR TULBURĂRI DE CONȘTIENȚĂ**

***European Academy of Neurology guideline on the diagnosis of coma
and other disorders of consciousness***

European Journal of Neurology 2020, 27: 741–756, doi:10.1111/ene.14151

*D. Kondziella^{a, b, c}, A. Bender^{d, e}, K. Diserens^f, W. van Erp^{g, h}, A. Estraneo^{i, j}, R. Formisano^k, S. Laureys^g, L. Naccache^{l, m}, S. Ozturkⁿ, B. Rohaut^{l, m, o}, J. D. Sitt^m, J. Stender^p, M. Tiainen^q, A. O. Rossetti^{f, *}, O. Gosseries^{g, *}, and C. Chatelle^{g, r, *} on behalf of the EAN Panel on Coma, Disorders of Consciousness,[†]*

^aDepartment of Neurology, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Copenhagen; ^bDepartment of Clinical Medicine, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; ^cDepartment of Neurosciences, Norwegian University of Science and Technology, Trondheim, Norway; ^d Department of Neurology, Ludwig-Maximilians-Universität at Munchen, Munich; ^e Therapiezentrum Burgau, Burgau, Germany; ^f Department of Clinical Neurosciences, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois and University of Lausanne, Lausanne, Switzerland; ^g Coma Science Group, GIGA Consciousness, University and University Hospital of Liege, Liege, Belgium; ^h Department of Primary Care, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands; ⁱ Neurology Unit, Santa Maria della Pieta General Hospital, Nola; ^j IRCCS Fondazione don Carlo Gnocchi ONLUS, Florence; ^k Post-Coma Unit, Neurorehabilitation Hospital and Research Institution, Santa Lucia Foundation, Rome, Italy; ^l Department of Neurology, AP-HP, Groupe hospitalier Pitie-Salpetriere, Paris; ^m Sorbonne Universite, UPMC Univ Paris 06, Faculte de Medecine Pitie-Salpetriere, Paris, France; ⁿ Department of Neurology, Faculty of Medicine, Selcuk University, Konya, Turkey; ^o Neuro-ICU, Department of Neurology, Columbia University, New York, NY, USA; ^p Department of Neurosurgery, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark; ^q Department of Neurology, Helsinki University Hospital, Helsinki, Finland; and ^r Laboratory for NeuroImaging of Coma and Consciousness – Department of Neurology, Harvard Medical School, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA

Abstract

Introducere: pacienții cu afectare cerebrală dobândită și tulburare acută sau prelungită a stării de conștiență sunt o provocare. Dovezile de suport pentru diagnosticul tulburărilor de conștiență sunt limitate, dar în proces de acumulare. Acest ghid prezintă evidențele bazate pe dovezi referitor la diagnosticul tulburărilor de conștiență, prin tehnici de examinare clinică, neuroimagică funcțională și electroencefalografie.

Metode: A fost efectuată o analiză detaliată a surselor existente de către 16 membri ai panelului științific respectiv al Academiei Europene de Neurologie. Recomandațiile au fost elaborate utilizând sistemul GRADE. Ghidul a fost aprobat de Academia Europeană de Neurologie.

Rezultate: Pe lângă examenul neurologic desfășurat se recomandă examinarea mișcărilor oculare cu utilizarea oglinzii, se repetă examinarea în stări acute și cronice utilizând Scala de Recuperare din Comă, utilizarea scorului FOUR în locul scalei Glasgow în situații acute: efectuarea EEG

standard, căutarea paternelor de somn pe EEG, în special în somnul REM și Non – REM, când este posibil efectuarea PET – CT, fMRI și EEG pentru a suplimenta evaluarea comportamentală la pacienții care nu execută ordine la examenul clinic.

Concluzii: Evaluare clinică standardizată, tehnici bazate pe EEG și neuroimagică funcțională trebuie să fie integrate în evaluarea multimodală a pacienților cu tulburări de conștiență. Nivelul de conștiență trebuie să fie clasificat conform celui mai înalt rezultat obținut prin oricare din aceste tehnici utilizate.

Introducerea: Evaluarea conștienței la pacienții inconștienți prin intermediul examenului clinic este dificil, pentru că pacienții trebuie să fie alerți, trebuie să posede intenția voluntară de a iniția activitatea motorie și ultima trebuie să fie păstrată la un nivel ușor măsurabil. Mai mult ca atât, toate aceste cerințe trebuie îndeplinite în timpul examinării [1–4].

Alte aspecte complicate rezidă în faptul că originea multor semne clinice și comportamente la pacienții cu dereglări de conștiență nu sunt pe deplin elucidate și semnificația lor chiar la pacientul conștient este și mai puțin sigură [2,5,6]. Mai mult ca atât, conștiența poate fluctua într-un termen scurt (de la secunde la ore) sau lung (zile). De exemplu, chiar dacă urmărirea vizuală sugerează o stare de conștiență minimă [7], prezența acesteia poate varia spontan pe parcursul zilei [3] și poate fi elucidată doar prin anumiți stimuli siguri (de exemplu fața proprie a pacientului reflectată în oglindă) sau în situații specifice (de exemplu când prezența rudelor poate crește stimularea) [4,8–14]. În pofida fluctuării zilnice, conștiența adesea se îmbunătățește peste luni și uneori ani după lezarea cerebrală [3,15–18]. Astfel, nu e surprinzător faptul că 40% din pacienții necomunicativi cu dereglări de conștiență pot fi greșit clasificați ca fiind în stare vegetativă/ sindrom de veghe inconștientă [5,6,19,20]. Aceasta prezintă implicări majore etice și practice pentru pacienți și îngrijitorii lor, incluzând pronosticul, tratamentul, alocarea de resurse și decizii privind sfârșitul vieții [21–30].

Cunoștințele reduse despre dereglările de conștiență contribuie la această dilemă. Sindromul clasic *Locked-in*, în care mișcările oculare parțial păstrate permit comunicarea pacienților cognitiv intacti dar paralizați, este bine cunoscut de neurologi [31]. Cu toate acestea, este mult mai puțin recunoscut faptul că unii pacienți ar fi incapabili să interacționeze cu mediul extern din cauza paraliziei complete sau a tulburărilor de limbaj în pofida faptului că sunt conștienți. Această stare de conștiință ascunsă a fost prima dată documentată de Owen și colaboratorii în 2006 într-o lucrare de referință [32]. În această lucrare autorii au arătat că o victimă tânără a unui accident rutier care întrunea criteriile clinice pentru stare vegetativă/ sindrom de veghe inconștientă era capabilă să răspundă la comenzi prin modularea activității metabolice cerebrale măsurată la rezonanță magnetică cerebrală funcțională (fMRI) [32].

Paradigmele (metodele) de detectare a conștienței prin tomografia cu emisie de pozitroni (PET), fMRI și electroencefalografie (EEG) au fost dezvoltate în ultimele două decade ca supliment al evaluării clinice a stărilor de dereglare a conștienței [1,33,34]). Acestea includ tehnici active în care pacienții sunt rugați să execute diferite comenzi cognitive [20,35–39]; tehnici pasive ce constau în evaluarea conexiunii funcționale ca răspuns la stimuli externi [40]; și evaluarea activității cerebrale spontane în timpul odihnei [20,41–45]. Un număr de studii a tehnicilor active au arătat că, deși pacienții cu leziuni severe nu au prezentat nicio manifestare a conștienței la examenul clinic, unii din ei au fost capabili să moduleze activitatea cerebrală intenționat la comandă, chiar ocazional răspunzând la întrebări da/nu, la comenzile prin imaginerie mentală [36]. Într-adevăr, aproximativ 15% din pacienții în stare vegetativă/ sindrom de veghe inconștientă sunt capabili să execute comenzi (răspundă, interacționeze) prin modificarea activității cerebrale la EEG și/sau fMRI, ceea ce sugerează că pacienții prezintă abilități cognitive ascunse [1].

Deși multe provocări rămân, în special cu privire la definițiile diagnostice ale stărilor de dereglare a conștienței și sensibilitatea și specificitatea tehnicilor utilizate de detectare a conștienței [1,46], aceste date au pavat calea spre o mai bună înțelegere a dereglărilor de conștiență. Ca consecință, noile concepte au scos la iveală provocările stabilite de practica neurologică, inclusiv disocierea cognitivă motorie (de exemplu, executarea comenzii la fMRI sau EEG în timp ce răspunsul lipsește la examenul clinic [47]) și disocierea motorie corticală la nivel mai înalt (de exemplu, evidența asocierii activității corticale la stimuli pasivi detectată prin fMRI sau EEG la pacienții fără răspuns sau cu răspuns slab în timpul examinării clinice [48]).

În concluzie, evaluarea multimodală utilizând PET, fMRI, EEG concomitent cu scalele comportamentale clinice standardizate oferă o evaluare mai solidă a nivelului de conștiență și a funcțiilor corticale comparativ cu examinarea de rutină la patul pacientului, dar aceste date nu sunt încă implementate pe larg în practica clinică. Se impune necesitatea elaborării unui ghid european comprehensiv pentru diagnosticul comei și altor dereglări de conștiență bazat pe cele mai bune date științifice și clinice disponibile.

Definiții

Termenul de dereglări ale conștienței include pacienții în comă, stare vegetativă/ sindrom de veghe inconștientă și stare de conștiență minimă. Coma poate fi definită drept o stare de inconștiență profundă din care pacientul nu poate fi trezit. În mod esențial, ochii sunt închiși și ciclul normal de somn-veghe este absent. De obicei, această stare durează câteva zile sau săptămâni după suportarea unei leziuni cerebrale acute [49]. Termenul de stare vegetativă/ sindrom de veghe inconștientă denotă o condiție de veghe fără (semne clinice de) conștiență [19]. Așa pacienți pot deschide ochii dar prezintă doar comportamente reflexe (neintenționate) și sunt

inconștienți de ei înșiși și lumea din jur. Dimpotrivă, pacienții cu stare de conștiință minimă demonstrează comportamente mediate cortical, non-reflexe [50], care apar drept răspuns la stimuli din mediul înconjurător [7]. Deși unii pacienți cu stare de conștiință minimă pot executa comenzi într-un anumit grad, comunicarea funcțională cu ei este imposibilă. Diferențierea dintre stare vegetativă/ sindrom de veghe inconștientă și stare de conștiință minimă este mai degrabă graduală (continuă) decât binară (totul sau nimic) [51], iar unii supraviețuitori cu stare vegetativă/ sindrom de veghe inconștientă pot trece în stare de conștiință minimă sau în una mai bună, chiar și peste ani după leziunea cerebrală [3,15–18]. Heterogenitatea stării de conștiință minimă este acum bine recunoscută și, prin urmare, pacienții pot fi clasificați conform gradului de răspuns comportamental în stare de conștiință minimă plus (de exemplu, dacă sunt capabili să execute comenzi, să pronunțe cuvinte inteligibile și/sau să dispună de comunicare intenționată) sau minus (de exemplu, dacă prezintă doar semne voluntare de conștiință, ca localizarea durerii sau urmărirea vizuală dar nu și comportament sugestiv pentru procesarea limbajului) [52]. Pacienții care reobțin comunicarea funcțională sau utilizarea obiectelor se consideră că au depășit starea de conștiință minimă [7]. Dereglările de conștiință trebuie diferențiate de condițiile care mimează lipsa de răspuns, dar în care conștiința este intactă. După cum a fost menționat, în sindromul Locked-in pacientul este conștient, dar, fiind anartric și tetraplegic, poate comunica prin mișcări oculare parțial păstrate [31]. Important este faptul că pacienții care nu execută comenzile la patul pacientului, dar la care activitatea cerebrală se modifică în cadrul paradigmatelor active din cadrul fMRI sau EEG se încadrează în disociația motorie cognitivă [47]. Aceasta este cunoscută ca o stare de conștiință minimă non-comportamentală, Locked-in funcțional sau conștiință ascunsă. [16,20,53–55].

Metodologia: protocolul a fost elaborat conform metodologiei Academiei Europene de Neurologie în scopul asigurării comunității medicale neurologice cu recomandări referitor la diagnosticul și clasificarea comelor și altor tulburări de conștiință bazate pe dovezi. Au fost incluse examenul clinic, examinări de laborator, neuroimagistice, electroencefalografice, stimulare transcraniană și potențiale evocate. În conformitate cu metodologia de elaborare a protocoalelor au fost elaborate întrebările clinice la care trebuie să răspundă protocolul (conform principiului PICO care definesc: P – populația studiată, I – intervenția, C – control sau comparator și O (outcome) – rezultatul obținut). Aceste întrebări au fost grupate în categorii: diagnostic clinic, diagnostic neuroimagic funcțional și tehnici bazate pe EEG. A fost efectuată o analiză a studiilor existente și analizate și interpretate conform sistemului GRADE (Grading of recommendations Assessment, Development and Evaluation). Calitatea evidențelor a fost clasificată drept înaltă, moderată, joasă și foarte joasă iar recomandările au fost clasificate drept puternice și slabe. Toate recomandările au fost aprobate de panelul de experți.

REZULTATE

EXAMINAREA CLINICĂ

Întrebările 1-3 se referă la semne clinice, 4-8 la scale de măsurare. Au fost incluse 13 publicații pentru analiza finală [4-6, 9,11, 20, 58, 60-65]

ÎNTREBAREA CLINICĂ 1 (PICO) - Trebuie să fie pleoapele deschise de către examinator pentru a diagnostica mișcări oculare voluntare la pacienții cu dereglări de conștiență fără deschiderea spontană a ochilor ?

Nu au fost găsite studii eligibile.

Recomandare de bună practică - în pofida lipsei studiilor eligibile, pentru a depista semnele mișcării voluntare a ochilor este crucial a deschide pasiv ochii pacientului care nu îi deschide spontan sau la stimuli (*evidență foarte joasă, recomandare puternică*). Din experiența membrilor grupului de lucru este evident că omiterea acestei simple recomandări este una din cauzele de ce sindromul Locked-in poate fi omis. Înainte de a evalua semnele conștienței, pacientul trebuie să fie trezit corespunzător. Examinatorul trebuie să memorigeze să testeze atât mișcarea globilor oculari în plan orizontal, cât și în plan vertical, deoarece pacientul cu sindrom Locked-in clasic are păstrate doar mișcările oculare verticale [31,66]. Dacă pacientul nu execută mișcări oculare la comandă, examinatorul trebuie să testeze urmărirea vizuală (de exemplu, utilizând oglinda). Deschiderea pleoapelor permite diagnosticarea sindromului Locked-in, stării de conștiență minimă și a pacienților cu mișcări oculare afectate (de exemplu, ptoză) [67]. Rezistența la deschiderea pasivă a ochilor poate fi un semn de conștiență păstrată [68].

ÎNTREBAREA CLINICĂ 2: Ar trebui să fie utilizată o oglindă pentru a diagnostica urmărirea vizuală la pacienții cu dereglări de conștiență?

Trei studii au fost eligibile pentru includere [9,11,64]. Un studiu a fost exclus din cauza suprapunerii pacienților [11], rezultând două studii cu un număr total de 272 de pacienți. Riscul relativ de detectare a urmării vizuale cu oglinda, comparativ cu alți stimuli (de exemplu, imagini sau fețe) era de 1.47 [95% CI 1.29– 1.66; P < 0.0001], sugerând că oglinda este oportună pentru detectarea urmării vizuale.

Recomandare: ținând cont că oglinda este un obiect disponibil la patul pacientului, se recomandă de a o utiliza mereu în stările de dereglare de conștiență pentru a diagnostica urmărirea vizuală (*evidență foarte joasă, recomandare puternică*). Examinând urmărirea vizuală, trebuie exclusă cecitatea corticală, lezarea structurilor nervoase optice și paraliziiile centrale sau periferice ale nervilor oculomotori [69]. Evaluarea sistematizată este necesară deoarece conștiența poate varia rapid [3]. Dacă cu oglinda nu se depistează urmărirea vizuală, se pot utiliza alți stimuli ca imagini cu rudele pacientului sau obiecte personale.

ÎNTREBAREA CLINICĂ 3 : *Ar trebui să fie observate comportamentele motorii la pacienții cu dereglări de conștiență pentru diagnosticarea semnelor de conștiență ?*

Nu au fost depistate studii eligibile.

Recomandare de bună practică: În pofida lipsei studiilor eligibile, comportamentele motorii spontane și răspunsul motor automat pot fi observate și documentate în fișa pacientului, inclusiv tragerea tubului, scărpinarea nasului, apucarea cearșafului, încrucișarea picioarelor și localizarea, acestea fiind capabile a reflecta un anumit nivel de conștiență reziduală [70] (*evidență foarte joasă, recomandare puternică*). Într-adevăr, unele comportamente spontane au fost sugerate ca fiind indicatori ai abilităților mediate cortical, cum ar fi răspunsurile motorii automate (care este inclus în scala CRS-R [58]) sau agitație psihomotorie [71]. Observarea comportamentelor motorii automate (care pot fi intenționate sau nu) pot ajuta descoperirea conștienței ascunse, de exemplu utilizând abordări analitice ca Motor Behavior Tool [70,72] sau abordări subiective bazate pe inteligența colectivă a îngrijitorilor ca ‘DoC feeling’ [28]. Examinatorul trebuie să fie vigilent privind factorii ce pot induce confuzie, cum ar fi paralizii ale nervilor cranieni, cvadriplegie centrală sau periferică, spasticitate severă, hipokinezie și bradikinezie, hipertonus sau hipotonus [69].

ÎNTREBAREA CLINICĂ 4 : *Trebuie să fie utilizată scala CRS-R (Coma Recovery Scale - Revised) pentru a diagnostica nivelul de conștiență la pacienții cu dereglări de conștiență ?*

Opt studii, care s-au desfășurat în centre și țări diferite, incluzând 925 pacienți, au fost eligibile [5,6,20,58,60,61,65,73]. Riscul relativ de a depista conștiență cu scala CRS-R comparativ cu alte metode de evaluare comportamentală, inclusiv examinarea neurologică nestructurată la patul pacientului, a fost de 1.45 (95% CI 1.32–1.60; $P < 0.0001$), sugerând că scala CRS-R este mai sensibilă decât alte scale pentru depistarea conștienței [5,20,58,60,61,63,74,75]. CRS-R este singura scală care include toate criteriile pentru starea de conștiență minimă (cu excepția faptului că scala CRS-R nu include evaluarea standardizată a răspunsului emoțional adecvat ca semn de conștiență) [7].

Recomandare: deoarece scala CRS-R este ușor disponibilă, se recomandă utilizarea ei pentru a clasifica nivelul de conștiență (*evidență moderată, recomandare puternică*). Această recomandare se referă la pacienții cu tulburări de conștiență atât în perioada subacută, care se află în unitățile de terapie intensivă și cărora li s-a stopat (sau redus maximal posibil) sedarea medicamentoasă, cât și la cei care se află în secțiile de recuperare și îngrijiri de lungă durată. Grupul de lucru al ghidului recunoaște că scala CRS-R poate impune provocări logistice, consumă timp (15-60 de minute) și necesită personal experimentat.

Alte metode de evaluare pot fi utilizate atunci când timpul de monitorizare a pacientului este limitat, ținând cont de sensibilitatea lor redusă pentru depistarea stării de conștiență minimă

(vezi PICO 6). Examinatorul trebuie să raporteze scorurile subscalei CRS-R sau să utilizeze scoruri modificate [76] pentru diagnostic, deoarece scorul total este limitat în diferențierea stării vegetative/ sindromului de veghe inconștientă de starea de conștiență minimă [76,77].

Trebuie luați în considerație factorii ce pot induce confuzie [69], cum ar fi dereglările motorii, vizuale, auditive și/sau cognitive (de exemplu, memorie, limbaj, flexibilitate, atenție) [78], intubare, sedare și mediul (de exemplu, prezența sau absența rudelor) [13,14]. Un studiu sugerează că prezența membrilor familiei poate crește șansa de depistare a răspunsului vizual [13].

ÎNTREBAREA CLINICĂ 5: *Trebuie să fie repetată evaluarea nivelului de conștiență (și, dacă da, cât de frecvent), pentru a diagnostica nivelul de conștiență la pacienții cu dereglări de conștiență?*

Un studiu cu 123 de pacienți a vizat această întrebare [4]. Riscul relativ de evidență a conștienței prin evaluare repetată comparativ cu o singură evaluare era de 1.36 (95% CI 1.10–1.69; P = 0.005). Cinci evaluări în decurs de câteva zile (de exemplu, în decurs de 10 zile) par necesare pentru a aprecia nivelul de conștiență la pacienții cu dereglări de conștiență îndelungate (diagnosticare greșită în 36% de cazuri cu o singură evaluare versus 5% în caz de evaluări repetate) [4]. Nu sunt disponibile date despre pacienții în stare acută. Chiar dacă variabilitatea zilnică a fost rar studiată sistematic [2], răspunsul necorespunzător al pacienților cu dereglări de conștiență este bine cunoscut și face parte din criteriile de diagnostic pentru starea de conștiență minimă [2,3,7].

Recomandare: Clasificarea nivelului de conștiență nu trebuie niciodată făcută în baza unei singure evaluări (*evidență joasă, recomandare puternică*).

ÎNTREBAREA CLINICĂ 6: *Trebuie utilizat scorul FOUR (Full Outline of Unresponsiveness) pentru diagnosticarea nivelului de conștiență la pacienții cu dereglări de conștiență în unitatea de terapie intensivă?*

Trei studii au comparat FOUR [67] cu scala Glasgow (GCS) [79] pentru clasificarea stării de dereglare a conștienței în secția de terapie intensivă (n = 313) [61–63]. Riscul relativ de depistare a conștienței prin scala FOUR comparativ cu scala Glasgow a fost de 1.46 (95% CI 1.04–2.05; P = 0.03).

Recomandare: Membrii grupului de lucru recomandă utilizarea scorului FOUR în loc de Glasgow pentru diagnosticarea nivelului de conștiență la pacienții cu dereglări de conștiență în secția de terapie intensivă (*evidență moderată, recomandare puternică*). Deși e mai puțin sensibil decât scala CRS-R, scorul FOUR este mai convenabil pentru evaluarea frecventă de către clinicieni în secția de terapie intensivă, unde timpul este limitat și pacienții sunt intubați [61,63]. Spre deosebire de scala Glasgow, scala FOUR include evaluarea mișcării ochilor, ceea ce reduce diagnosticarea greșită a sindromului Locked-in și stării de conștiență minimă [67] și permite distincția mai precisă între pacientul comatos și cel care se recuperează [61–63].

ÎNTREBAREA CLINICĂ 7: Trebuie să fie utilizată scala NCS (Nociception Coma Scale – Revised_ scala revizuită de nocicepție în comă) pentru a diagnostica semnele de posibil disconfort sau durere la pacienții cu dereglări de conștiență ?

Nu au fost găsite studii eligibile (de exemplu, studii care ar compara scala NCS-R cu alte scale în ceea ce privește numărul de pacienți detectați cu durere) în pofida unor studii din diferite centre și țări, care indică utilitatea scalei pentru a depista semne de durere la pacienții cu dereglări de conștiență [80–87].

Recomandare de bună practică: Se recomandă utilizarea scalei NCS-R pentru monitorizarea sistematizată a semnelor de disconfort (*evidență foarte slabă, recomandare slabă*). Personalul medical trebuie să evidențieze semne de disconfort în timpul manipulărilor/ îngrijirilor zilnice și în timpul odihnei [84,88]. Trebuie de ținut cont că scala NCS-R este dependentă de abilitățile motorii, funcția senzitivă păstrată și atunci când pacientul este intubat [86].

ÎNTREBAREA CLINICĂ 8: Trebuie utilizată metoda (scala) de evaluare a confuziei în unitatea de terapie intensivă (CAM-ICU = Confusion Assessment Method for the ICU) pentru a diagnostica delirul la pacienții cu dereglare de conștiență ?

Nu au fost depistate studii eligibile. Scala CAM-ICU pare a fi nepotrivită pentru diagnosticul delirului la pacienți în comă, stare vegetativă/ sindrom de veghe inconștientă și stare de conștiență minimă, deoarece acești pacienți vor fi automat catalogați cu delir, ceea ce poate duce la un tratament incorect. Scalele de delir cum sunt CAM-ICU [89], Protocolul de Evaluare a Confuziei [89] și Protocolul de Evaluare a Delirului în secția de terapie intensivă [90] pot fi utile pentru diagnosticarea și monitorizarea delirului la pacienți conștienți și comunicativi (ieșiți din starea de conștiență minimă sau cei cu conștiență minimă+ care comunică intenționat). Totodată, la pacienții cu leziuni cerebrale severe, datele despre metodele de screening ale delirului sunt insuficiente [92] și pot fi confundate cu sedarea, dereglări de conștiență și cognitive.

Recomandare de bună practică: nu este recomandată utilizarea CAM-ICU la pacienții cu dereglări de conștiență în secția de terapie intensivă (*evidență foarte joasă, recomandare slabă*). Mai curând, se recomandă pentru pacienții cu leziuni cerebrale severe care sunt clasificați ca fiind cu delir, să fie examinați neurologic mai detaliat, inclusiv cu scala CRS-R. Este important de avut în vedere importanța simplificării excesive când pacienții sunt evaluați (incluzând toți pacienții în categoria de conștienți, cu delir sau comatoși)

Neuroimagnostică funcțională

Întrebările PICO 1-3 se referă la PET și fMRI în stare de odihnă, iar PICO 4-6 se referă la paradigme pasive și active de fMRI. 44 de publicații au fost incluse pentru analize finale [20,36,40–42,48,54,93–128].

ÎNTREBAREA CLINICĂ (PICO 1): *Ar trebui să fie utilizat PET în repaos pentru a depista conștiență ascunsă la pacienții cu dereglări de conștiență?*

Cinci publicații cu un număr total de 341 de pacienți au fost incluse [20,41,54,93,94]. Riscul relativ de a detecta activitate corticală intrinsecă în stare de conștiență minimă comparativ cu coma sau stare vegetativă/ sindrom de veghe inconștientă a fost de 3.14 (95% CI 2.40–4.12; $P < 0.0001$). Efectul absolut a fost mare (clasificarea tabelului de evidență, informație de suport).

Recomandare: PET cu fluorodeoxiglucoză în stare de repaos poate fi considerat ca parte componentă a evaluării multimodale la pacienții cu lipsă de răspuns (*evidență joasă, recomandare slabă*). Datele curente sugerează că PET în stare de repaos are o sensibilitate și specificitate înaltă pentru diferențierea între stare vegetativă/ sindrom de veghe inconștientă și stare de conștiență minimă [20,41,54,93,94]. Trebuie asigurate standarde tehnice înalte, pentru a exclude factori de confuzie (de exemplu, diabet, epilepsie) și a asigura excitarea suficientă a pacientului în timpul injectării traserului.

ÎNTREBAREA CLINICĂ (PICO 2): *Ar trebui să fie utilizat fMRI în stare de repaos pentru a diagnostica semnele de conștiență la pacienții cu dereglări de conștiență?*

Au fost identificate șase publicații cu 218 pacienți pentru analize finale [42,95–99]. Riscul relativ de a detecta activitate corticală intrinsecă prin fMRI în stare de repaos la pacienții cu stare de conștiență minimă comparativ cu coma sau stare vegetativă/ sindrom de veghe inconștientă a fost de 2.45 (95% CI 1.81–3.33; $P < 0.0001$).

Recomandare: Dacă se indică RMN standard clinic (structural), se sugerează efectuarea fMRI în stare de repaos ca parte componentă a evaluării multimodale (*evidență joasă, recomandare slabă*). fMRI în stare de repaos poate oferi informație valoroasă și despre pacienții sedați, dar sedarea și artefactele de mișcare pot influența rezultatele [129].

ÎNTREBAREA CLINICĂ 3: *Ar trebui utilizată tehnica de „default mode network” pentru a diagnostica semne de conștiență ascunsă la pacienții cu dereglări de conștiență?*

Șase articole incluzând 236 pacienți au evaluat această tehnică [42,95–97,99,100]. Riscul relativ de a detecta activitate corticală intrinsecă la pacienții cu stare de conștiență minimă comparativ cu coma sau stare vegetativă/ sindrom de veghe inconștientă a fost de 2.28 (95% CI 1.70–3.07; $P < 0.0001$).

Recomandare: Cum s-a menționat în întrebarea anterioară, este sugerat de a adăuga fMRI în stare de repaos ca parte componentă a evaluării multimodale, chiar dacă un RMN standard (structural) este deja indicat. În orice caz, *tehnica de „default mode network”* este doar una din câteva tipuri incluse în fMRI și poate fi utilizată ca un supliment la evaluarea pacienților cu dereglări de conștiență (*evidență joasă, recomandare slabă*). Pot fi considerate și alte tehnici de evaluare a rețelelor neuronale cum ar fi cele auditive, executive și fronto-temporale.

ÎNTREBAREA CLINICĂ 4: *Ar trebui paradigmele pasive ale fMRI să fie utilizate pentru a diagnostica semne de conștiență la pacienții cu dereglări de conștiență?*

Șaisprezece studii au fost identificate, incluzând 313 pacienți examinați prin paradigme pasive ale fMRI [40,48,100–113]. Riscul relativ de depistare a conectivității păstrate în stare de conștiență minimă comparativ cu coma sau stare vegetativă/ sindrom de veghe inconștientă a fost de 1.69 (95% CI 1.38–2.07; P = 0.0001).

Recomandare de cercetare: Ținând cont de efectul mic și heterogenitatea paradigmelor utilizate, se sugerează a utiliza doar paradigmele pasive ale fMRI în cadrul protocolului (*evidență joasă, recomandare slabă*).

ÎNTREBAREA CLINICĂ 5: *Ar trebui utilizate paradigme active ale fMRI pentru a diagnostica semne de conștiență ascunsă la pacienții cu dereglări de conștiență?*

Douăzeci de publicații, incluzând 343 pacienți, au fost disponibile pentru analiză [20,35,36,48,101,112,114–127]. Riscul relativ de efectuare a comenzii în stare de conștiență minimă comparativ cu coma sau stare vegetativă/ sindrom de veghe inconștientă a fost de 1.60 (95% CI 1.16–2.20; P = 0.0037).

Recomandare: Se recomandă utilizarea paradigmelor active ca parte a evaluării multimodale în cazul în care pacientul nu efectuează comenzile la examinarea clinică (*evidență moderată, recomandare slabă*). Paradigmele active fMRI permit identificarea unui grup specific și important de pacienți care pot executa comenzi, în pofida lipsei aparent totale de răspuns la examinarea clinică (de exemplu, disociație cognitivă motorie). Trebuie de ținut cont de faptul că sedarea și tulburarea cognitivă, cum ar fi afectarea limbajului, poate distorsiona rezultatele și, un lucru important, că absența efectuării comenzii nu este o dovadă a lipsei conștienței. Rezultă că paradigmele active fMRI au o specificitate înaltă, dar o sensibilitate joasă în depistarea conștienței ascunse.

ÎNTREBAREA CLINICĂ 6: *Ar trebui utilizați stimuli tipici și/sau activități familiare pentru a diagnostica semne de conștiență ascunsă la pacienți cu dereglări de conștiență în cadrul fMRI?*

Nouă studii cu 167 de pacienți au fost incluse [40,48,103,109–113,116]. Riscul relativ de a depista activitate intrinsecă sau efectuarea comenzii la pacientul cu stare de conștiență minimă în urma stimulilor tipici comparativ cu coma sau stare vegetativă/ sindrom de veghe inconștientă a fost de 1.69 (95% CI 1.23–2.32; P < 0.0011). Mai mult ca atât, chiar dacă datele au fost insuficiente pentru meta-analiză, studiile comportamentale și neuropsihologice sugerează că stimulii tipici și/sau activitățile familiare pot crește sensibilitatea paradigmelor active și pasive ale fMRI comparativ cu stimulii non - tipici [111,112].

Recomandare: Se sugerează utilizarea stimulilor tipici pentru examinarea pacienților cu dereglări de conștiență prin fMRI (*evidență foarte joasă, recomandare slabă*).

Tehnici bazate pe EEG, inclusiv TMS-EEG și potențiale evocate

Întrebările 1-3 se referă la EEG standard clinic (în stare de somn), 4-6 se referă la paradigme de conștiență, incluzând EEG de înaltă densitate, TMS-EEG și potențiale evocate. Treizeci de publicații au fost incluse pentru analize finale [37–39,41,43,54,119,127,130–151].

ÎNTREBAREA CLINICĂ 1: *Poate analiza vizuală a unui EEG clinic standard să diferențieze coma și stare vegetativă/ sindromul de veghe inconștientă de starea de conștiență minimă?*

Două studii cu 117 pacienți au fost disponibile pentru analiză [119,130]. Analiza vizuală a EEG include, printre altele, activitatea electrică de bază, reactivitatea la stimuli și prezența elementelor de somn. Riscul relativ de a determina semne de conștiență ascunsă, sugerând starea de conștiență minimă sau alte forme de tulburare de conștiență, comparativ cu examinarea clinică a fost de 11.25 ori (95% CI 2.85–44.46; P = 0.0006). De notat că această valoare a fost cea mai înaltă din toate întrebările clinice (PICO).

Recomandare: Analiza vizuală a EEG clinic standard pare să detecteze pacienții cu conștiența păstrată cu o specificitate mare, dar sensibilitate mică [119,130] (*evidență joasă, recomandare puternică*). EEG standard completează evaluarea comportamentală și neuroimagică a pacienților cu dereglări de conștiență. Este primordial de a exclude statusul epileptic non-convulsiv. Accentul trebuie pus pe analiza activității de bază și a reactivității la stimuli externi. Ritmul Alpha posterior, reactiv, la pacient fără sedare, cel mai probabil exclude starea vegetativă/ sindromul de veghe inconștientă și e asociat cu un pronostic mai favorabil [152]. Izolinie la EEG la un pacient care nu este sedat este incompatibilă cu o conștiență păstrată.

ÎNTREBAREA CLINICĂ 2: *Poate analiza non-vizuală (de exemplu, numerică) a EEG standard (<32 de electrozi) să diferențieze coma și starea vegetativă/ sindromul de veghe inconștientă de starea de conștiență minimă?*

Nu au fost depistate studii eligibile. Analiza cantitativă a EEG standard a fost insuficient studiată.

Recomandare: Analiza non-vizuală a EEG standard (de exemplu, numerică) nu poate să fie încă recomandată pentru diferențierea dintre starea vegetativă/ sindromul de veghe inconștientă și starea de conștiență minimă (*evidență foarte joasă, recomandare slabă*). Totuși, un studiu recent utilizând tehnici de citire automate a arătat performanțe de diagnostic similare obținute chiar prin reducerea numărului de electrozi de la densitate mare (256 de electrozi) la densitate joasă (16 electrozi) [45].

ÎNTREBAREA CLINICĂ 3: *Poate EEG în timpul somnului, comparativ examinării clinice, să ajute la diferențierea între comă și starea vegetativă/ sindromul de veghe inconștientă de starea de conștiență minimă?*

Șase studii cu 153 de pacienți au fost incluse [119,131–134,153]. Riscul relativ (probabilitatea) de a determina semne de conștiență ascunsă sugerând starea de conștiență minimă cu EEG în timpul somnului comparativ cu examinarea clinică a fost de 1.55 ori (95% CI 1.24 to 1.94; P = 0.0001).

Recomandare: Se sugerează EEG în timpul somnului pentru a diferenția starea vegetativă/ sindromul de veghe inconștientă și starea de conștiență minimă ca parte a evaluării multimodale (*evidență joasă, recomandare slabă*). Prezența somnului cu unde lente (non-REM stagiul 3) pe EEG [riscul relativ de 5.90 (95% CI 2.32–15.01)] sau somn REM [riscul relativ 4.34 (95% CI 2.11–8.90)] este probabil mai precis în diferențierea dintre starea vegetativă/ sindromul de veghe inconștientă și starea de conștiență minimă decât prezența fuzurilor de somn pe EEG [RR 1.78 (95% CI 1.33–2.39)]. Analiza EEG în timpul somnului prin tehnici automate de citire poate oferi date diagnostice mai precise [154].

ÎNTREBAREA CLINICĂ 4: Poate oare EEG de înaltă densitate (de exemplu, cu ≥ 32 de electrozi) cu tehnici computerizate să diferențieze mai bine coma și starea vegetativă/ sindromul de veghe inconștientă de starea de conștiență minimă, comparativ cu examinarea clinică?

Șase studii cu 337 de pacienți au fost disponibile pentru analiză [38,41,43,127,134,135]. Riscul relativ de depistare a semnelor ascunse de conștiență sugerând starea de conștiență minimă, prin utilizarea EEG de înaltă densitate comparativ cu examinarea clinică a fost de 2.21 (95% CI 1.72–2.82; P < 0.0001).

Recomandare: Se sugerează utilizarea analizei cantitative a EEG de înaltă densitate pentru diferențierea stării vegetative/ sindromului de veghe inconștientă de starea de conștiență minimă, ca parte componentă a evaluării multimodale (*evidență moderată, recomandare slabă*). EEG de înaltă densitate pare a avea un rol mai important în diferențierea ulterioară între starea vegetativă/ sindromul de veghe inconștientă de starea de conștiență minimă. Citirea automată și algoritmele similare de analiză par să fie promițătoare [155,156]. Paradigmele active ale EEG de înaltă densitate (și de densitate joasă [38,48]) permit identificarea unui grup de pacienți specific și important care pot urma comenzile în pofida lipsei răspunsului la examenul clinic (de exemplu, în caz de disociere cognitivă motorie). Paradigmele EEG de înaltă densitate par să aibă o specificitate înaltă, dar sensibilitate joasă pentru depistarea conștiinței ascunse. Totuși, analizele statistice sunt o provocare și demonstrarea validității este crucială [157,158]. Pentru cercetări ulterioare ale EEG de înaltă densitate se recomandă perfecționarea paradigmelor și tehnicilor de analiză, inclusiv optimizarea analizei statistice, dar nu mărirea numărului de electrozi.

ÎNTREBAREA CLINICĂ 5 : Pot potențialele evocate cognitive, comparativ cu examinarea clinică, să diferențieze coma și starea vegetativă/ sindromul de veghe inconștientă de starea de conștiență minimă?

Paisprezece studii cu 1298 de pacienți au fost disponibile pentru analiză [37,39,136–145,158,159]. Probabilitatea (RR) de depistare a conștienței ascunse prin utilizarea potențialelor evocate cognitive comparativ cu examinarea clinică a fost de 1.49 (95% CI 1.27–1.75; $P < 0.0001$).

Recomandare: Potențialele evocate cognitive ar putea fi utilizate ca parte componentă a evaluării multimodale pentru diferențierea între starea vegetativă/ sindromul de veghe inconștientă de starea de conștiență minimă (*evidență joasă, recomandare slabă*). Prezența undei P300 pare să diferențieze mai bine între starea vegetativă/ sindromul de veghe inconștientă și starea de conștiență minimă decât absența ei. Sensibilitatea pentru potențialele evocate motorii este mică, chiar și la subiecții sănătoși [37,39,136–145,158,159]. Pe lângă analiza vizuală, evaluarea acestor potențiale trebuie să includă analiză statistică, posibilă citire automată și algoritme similare.

ÎNTREBAREA CLINICĂ 6: *Pot oare paradigmele EEG utilizând TMS să ajute la diferențierea între comă și starea vegetativă/ sindromul de veghe inconștientă de starea de conștiență minimă, în opoziție cu examinarea clinică?*

Șase studii cu 173 de pacienți au fost disponibile pentru analiză [54,147–151]. Probabilitatea (RR) de depistare a conștienței ascunse prin TMS-EEG comparativ cu examinarea clinică a fost de 5.40 (95% CI 3.29–8.87; $P < 0.0001$).

Recomandare: TMS-EEG ar putea fi utilizat ca parte componentă a evaluării multimodale pentru diferențierea între starea vegetativă/ sindromul de veghe inconștientă de starea de conștiență minimă (*evidență joasă, recomandare slabă*). Datele curente sugerează că TMS-EEG are o înaltă sensibilitate și specificitate în diferențierea dintre starea vegetativă/ sindromul de veghe inconștientă de starea de conștiență minimă [54,147–151] și pare să joace un rol mai important în viitor.

Discuții

Dovezile pentru a susține clasificarea între comă și stările de dereglare îndelungată a conștienței sunt limitate, dar se acumulează treptat. Este important, că măsurile ieftine și ușor de implementat la patul pacientului pot avea un impact clinic imediat. Unele din acestea au fost menționate, inclusiv importanța evaluării mișcării oculare utilizând oglinda (la necesitate după o deschidere pasivă a ochilor de către examinator); bazată pe evaluare clinică repetată în loc de una singură (preferențial utilizând scala CRS-R); acordând privilegiu scorului FOUR în loc de GCS în faza acută; și analiza vizuală a EEG standard, incluzând căutarea patternului specific pentru REM și somnului cu unde lente. Nu au fost incluse în acest ghid multe semne clinice evaluate la patul pacientului din cauza lipsei evidențelor suficiente dar, oricum, situația pare promițătoare. Acestea includ examinarea rezistenței la deschiderea ochilor [68], urmărirea la comandă utilizând pupilometria automată [160,161], evaluarea cantitativă a urmării vizuale [12,162], clasificarea standardizată a comportamentului motor spontan [70], posibilitatea alimentării orale [163],

evidențierea ritmurilor circadiene [164], evaluarea răspunsurilor vegetative cum ar fi salivarea crescută cu stimuli excitatori [165] sau modulările ciclului cardiac [166,167], înregistrarea observațiilor efectuate de către asistente [28]. În contrast cu metodele de evaluare clinică, aplicate la patul pacientului, evaluarea paradigmei de conștiință prin EEG de înaltă densitate, PET, fMRI sunt logistic provocătoare și necesită expertiză tehnologică și computerizată semnificativă. Oricum, ele facilitează evaluarea mai bună a conștiinței și funcțiilor corticale superioare. Evaluarea multimodală bazată pe EEG (inclusive TMS-EEG) și neuroimagică este utilă pentru depistarea semnelor ascunse de conștiință și pentru a diminua diagnosticarea greșită în cazul pacienților care nu execută comenzi la evaluarea clinică sau nu prezintă alte semne de conștiință. Aproape toate datele vin din studii observaționale, unice, ce prezintă erorile bine cunoscute, cum ar fi putere slabă, eșantionare convențională și suprapunerea pacienților între studiile incluse. Astfel, sunt necesare colaborări multicentrice, un aspect - cheie fiind validarea externă a paradigmei de conștiință bazate pe fMRI, PET și EEG dintr-un singur centru [42,44,45]. În absența unui standard de aur pentru clasificarea conștiinței, este imposibil de a stabili sensibilitatea și specificitatea paradigmei active, pasive și în stare de repaus ale EEG și neuroimagică. Aceasta este o problemă semnificativă a studierii conștiinței. Pentru moment, un pacient care nu răspunde la examenul clinic, dar care poate efectua comenzile la fMRI, trebuie considerat conștient și nu fals pozitiv. Evaluarea în serie poate crește randamentul diagnostic și descoperi semne de conștiință prin fMRI/PET și EEG la pacienții care nu prezintă astfel de semne la examenul clinic [138,146,149].

Recent, protocolul Academiei Americane de Neurologie din 2018 vizând dereglările de conștiință, s-a focusat pe diagnostic, istoric natural, pronostic și tratament al dereglărilor de conștiință (minim 28 de zile după leziunea cerebrală) [168]. Ca și omologul său american, acest protocol subliniază necesitatea evaluărilor multimodale amănunțite și repetate pentru evidențierea semnelor de conștiință păstrată la pacienții cu dereglări de conștiință. În plus, recomandările au fost incluse pentru comă și dereglări acute de conștiință (<28 de zile) și un grup de lucru internațional, (reprezentând 10 state europene) a fost unit pentru a reflecta faptul că procedurile de diagnostic și standardele științifice diferă semnificativ în diferite state [169]. Totuși, trebuie de ținut cont că publicațiile cu referire la dereglările de conștiință derivă dintr-un număr foarte mic de studii clinice, de aceea suprapunerea datelor pacienților este deseori inevitabilă. Chiar dacă autori relevanți au fost contactați, în majoritatea cazurilor nu era posibil de a prelua datele originale și, astfel, nu pot fi excluse suprapunerile pacienților în datele noastre, ceea ce este o limitare severă. În plus, studii multicentrice independente și ferme din punct de vedere metodologic sunt cu siguranță necesare. Este o speranță ca acest ghid să servească drept punct de pornire pentru a crește și a distribui metode de diagnostic și practică printre statele europene. De notat că colaborarea în

rețea trebuie încurajată pentru a susține și a distribui aplicarea tehnologiilor importante (analizele centralizate ale datelor EEG, fMRI, PET), atât cu scop clinic, cât și de cercetare.

În concluzie, scalele clinice standard cum sunt CRS-R și FOUR, care includ inspecția mișcării voluntare a ochilor, tehnici bazate pe EEG și neuroimagică funcțională (fMRI, PET) trebuie integrate într-un standard de referință. Aceasta semnifică că un pacient trebuie diagnosticat cu cel mai înalt nivel de conștiență conform datelor oferite de oricare din abordări (clinic, EEG, neuroimagic).

Traducerea realizată:

Dr. Irina Rusu – medic rezident, Catedra Neurologie nr 1., Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Redactarea științifică:

Conf. univ., Dr. Elena Manole - Catedra Neurologie nr 1., Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Coordonare:

Dr. Oxana Grosu – șef laborator Boli Cerebrovasculare și Neuroreabilitare, Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”.