

**FOUR-PISTEYTYYS TEHOHOITOPOTILAAN TAJUNNANTASON  
SEURANNASSA: ENSIMMÄISET KOKEMUKSET  
SUOMENNETUN VERSION KÄYTÖSTÄ**

Atte Sivula  
Syventävien opintojen kirjallinen työ  
Tampereen yliopisto  
Lääketieteen ja biotieteiden tiedekunta  
Maaliskuu 2017

---

Tampereen yliopisto  
Lääketieteen ja biotieteiden tiedekunta

ATTE SIVULA: FOUR-PISTEYTYYS TEHOHOITOPOTILAAN TAJUNNANTASON SEURANNASSA: ENSIMMÄISET KOKEMUKSET SUOMENNETUN VERSION KÄYTÖSTÄ

Kirjallinen työ, 19 s.

Ohjaajat: Jaakko Långsjö (LT, dosentti, el) ja Teemu Luoto (LT, dosentti, evl)

Maaliskuu 2017

Avainsanat: tajunta, Full Outline of UnResponsiveness, Glasgow Coma Scale, ennustuskyky, locked in –oireyhtymä, vegetatiivinen tila, minimal conscious state, aivorunkorefleksit

---

**Johdanto:** Tutkimuksen tarkoituksena on lisätä Full Outline of UnResponsiveness (FOUR) -tajunnantasomittarin tunnettavuutta Suomessa, julkaista sen suomenkielinen versio sekä tutkia FOUR:in käyttökelpoisuutta suomalaisilla tehohoitopotilailla.

**Menetelmät:** Analysoimme takautuvasti 1.1.–31.10.2015 TAYS:ssa hoidettujen aikuistehopotilaiden hoitajakson korkeimmat FOUR- ja Glasgow Coma Scale (GCS) -pistemäärät. Päätemuuttujina käytettiin sairaalakuolleisuutta sekä yhden kuukauden kuolleisuutta.

**Tulokset:** FOUR:in suomenkielinen käännös toimi vertailukelpoisesti aiempiin kansainvälisiin tutkimuksiin nähden. FOUR ja GCS olivat yhtä käyttökelpoisia sairaalakuolleisuuden ja 1kk kuolleisuuden ennustamisessa. Hoitajien mukaan FOUR on hieman vaikeampi mitata kuin GCS.

**Päätelmät:** FOUR näyttäisi olevan tehohoitopotilailla vähintään yhtä hyvä kuolleisuuden ennustaja kuin GCS. GCS-pisteytykseen verrattuna FOUR tuottaa kriittisesti sairaan potilaan voinnista enemmän yksiselitteistä tietoa samalla nopeudella ja toistettavuudella. Riittäväällä koulutuksella ja käytöllä FOUR voisi saavuttaa saman luonnollisen aseman kriittisesti sairaiden potilaiden tajunnantasomittarina kuin mikä GCS-pisteytyksellä on nykyään.

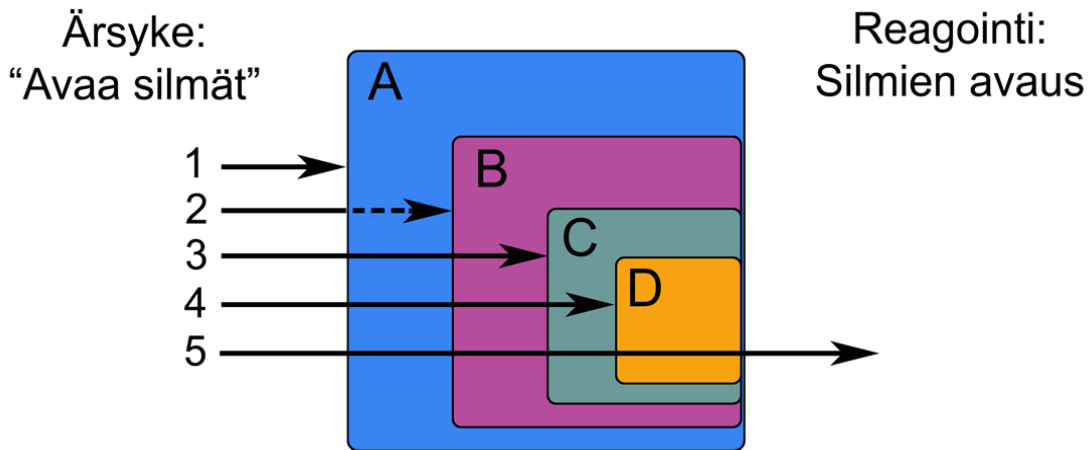
# Sisällysluettelo

|                            |    |
|----------------------------|----|
| Johdanto .....             | 1  |
| Menetelmät.....            | 5  |
| Tulokset.....              | 8  |
| Pohdinta.....              | 12 |
| Kirjallisuusluettelo ..... | 16 |

## Johdanto

Ihmisen tajunnan neurobiologinen tausta on edelleen yksi suurimmista ratkaisemattomista mysteereistä. Käytännön lääketieteessä emme voi välttyä kohtaamasta erilaisia tajunnanhäiriötiloja, joten tajunnan paremmalle ymmärtämiselle on selvä tarve potilashoidonkin kannalta. Kliinisen lääketieteen kannalta on mielekästä jakaa tajunta *heräteltävyyteen*, joka syntyy aivorungon ja talamuksen arousal-ratojen aktiivisuuden seurauksena, ja *tietoisuuteen*, jonka ajatellaan syntyvän aivokuorella sen eri osien toiminnallisen yhteistyön tuloksena (1,2). Potilasta havainnoimalla voidaan usein päätellä, kummassa tajunnan peruskivessä tajunnanhäiriön syy (enemmän) piilee. Esimerkiksi aivovamman seurauksena potilas saattaa jäädä vegetatiiviseen tilaan, jossa hän avaa silmänsä stimuluksille (esim. puhe, kova ääni, kipu), mutta silmät avattuaan potilas ei osoita minkäänlaisia merkkejä tietoisuudesta (mm. katseen kohdistus, ympäristön tapahtumien seuraaminen, kehotusten noudattaminen, kommunikaatio) (3). Tällöin potilaan heräteltävyys toimii normaalisti, mutta aivokuori on niin pahoin vaurioitunut, että ympäristöstä tulevaa informaatiota ei kyetä käsittelemään tietoisesti.

Tajuntaa itsessään ei kyetä mittaamaan. Joudummekin nojautumaan potilaan kykyyn ilmaista itseään motorisesti. Koska reagoimattomuus ei kuitenkaan takaa tajuttomuutta (**kuva 1**) (4), potilas saattaa saada todellista tajunnantilaansa synkemmän diagnoosin. Esimerkiksi harvinaisessa locked-in –tilassa, motoristen ratojen vaurioitumisen seurauksena potilas on halvaantunut ja kykenee liikuttamaan usein vain silmiään, mutta on silti täysin tajuissaan ja selvillä ympäristön tapahtumista (5). On myös todettu, että huolestuttavan suuri osa (noin 40 %) vegetatiivisiksi diagnosoiduista potilaista onkin todellisuudessa paremmassa tajunnantilassa, vaikka tämä ei tule esiin normaaleissa kliinisissä tutkimuksissa (6). Tällaisen minimaalisen tajunnan tilan (minimal conscious state, MCS) erottaminen vegetatiivisesta tilasta on ensiarvoiseen tärkeää, sillä näillä tiloilla on täysin erilainen toipumisennuste (7,8).



**Kuva 1.** Tajuiheen reagointikykyyn vaikuttavat tekijät. Sensorinen ärsyke johtaa mielekkääseen vasteeseen vain silloin, kun kaikki tajuisen prosessoinnin osatekijät (A, tajuien tila; B, tietoisuus ärsykkeestä sekä kyky sen ymmärtämiseen) ja toiminnallinen valmius (C, halu ja aikomus reagoida; D, kyky reagoida) toimivat normaalisti. Nuolet kuvaavat ärsyksen prosessointia eri tajunnantiloissa: 1, mikään ärsyke ei saavuta tajuntaa (esim. aivokuolema, erittäin syvä anestesia); 2, unennäkö normaalin unen tai anestesian aikana, jolloin ympäristön ärsykkeet voivat (mutta eivät välttämättä: katkoviiva) vaikuttaa unisisältöön (stimulusinkorporaatio); 3, haluttomuus reagoida; 4, kyvyttömyys reagoida (esim. hereilläolo anestesiassa relaksoituna); 5, ärsyke johtaa mielekkääseen reagointiin (normaali valveillaolo) (alkuperäinen kuva: Ref. 4).

Kliininen ympäristö aiheuttaa erityiset haasteensa potilaan tajunnantilan tutkimiselle. On käytettävä tarpeeksi yksinkertaisia, nopeita, luotettavasti toistettavia ja objektiivisiä mittareita. Näistä tunnetuin ja laajimpaan käyttöön levinnyt on vuonna 1974 kehitetty Glasgow Coma Scale (GCS) (9). GCS:ssa annetaan potilaalle pisteitä kolmella osa-alueella: silmien avaaminen (1–4 pistettä), puhekyky (1–5 pistettä) sekä paras liikevaste (1–6 pistettä). Täysin terve ja normaalisti tajuihseen oleva potilas saa 15 GCS-pistettä. Vaikka GCS on vakiintunut terveydenhuoltoalan ammattilaisten käyttöön, sitä on myös kritisoitu. Erityisesti GCS:n kokonaispisteiden luotettavuudessa ja arvioijien välisessä toistettavuudessa on puutteita (10). GCS:n puhekomponentin vuoksi intuboidun potilaan pisteiden määrittäminen ei onnistu luotettavasti. Näillä potilailla GCS:n käyttö on myös epäjohdonmukaista, sillä osa arvioijista antaa potilaalle minimipisteet puhekomponentista, kun taas osa arvioi pisteet muiden toimintojen perusteella (11). Puhekomponentin tarkkuutta vähentää lisäksi sen pistetulosten *orientoitunut* (5 pistettä) ja *sekava* (4 pistettä) välinen tulkinnanvaraisuus. GCS-

pisteytys painottaa lisäksi liikevasteen arviointia, sillä siitä annetaan muihin komponentteihin suhteutettuna eniten pisteitä (12).

Vuonna 2005 kehitetyn uuden tajunnantasomittarin, Full Outline of UnResponsiveness (FOUR) -pisteytyksen (13) (**kuva 2**), tavoitteena on ollut ratkaista GCS-asteikon ongelmat. FOUR-pisteytyksessä potilas saa pisteitä neljällä osa-alueella: silmät, liikevaste, aivorunkorefleksit ja hengitys. Jokaisesta osa-alueesta annetaan 0–4 pistettä, jolloin kokonaispisteet ovat 0–16 pistettä. Täydet 16 pistettä tarkoittaa normaalia tajuntaa hereillä olevalla potilaalla ja 0 pistettä aivokuolemaa. Kaikista osa-alueista annetaan yhtä paljon pisteitä, jolloin mitään osa-alueista ei painoteta toista enempää. Siinä missä GCS:ssa tutkitaan vain silmien avautumista, FOUR:issa silmien liikkeitä tutkitaan laajemmin (katseella seuraaminen ja silmien räpyttäminen pyydettyessä). Näin FOUR kykenee tunnistamaan locked-in –oireyhtymän (13) (potilas kykenee toistettusti räpyttämään silmiään pyydettyessä) (5) ja erottamaan vegetatiivisen tilan MCS-tilasta, jälkimmäisessä havaitun katseen seuraamisen perusteella (3,14-16). FOUR-pisteytys kuvaa intuboitujen potilaiden tilaa GCS:a paremmin, sillä puhekykyä ei arvioida. Aikaisemmissa tutkimuksissa FOUR-pisteytyksellä on todettu olevan hyvä arvioijien välinen toistettavuus (13,17-21). Lisäksi FOUR:in on todettu olevan yhtä tarkka tai hieman tarkempi kuin GCS ennustamaan vakavasti sairaiden potilaiden kuolleisuutta (13,15,17,19,22-28). FOUR on käännetty italian, kiinan, espanjan, ranskan sekä ruotsin kielelle. Käännösten validointitutkimuksissa FOUR:in arvioijien välinen toistettavuus ja kuolleisuuden ennustuskyky on todettu hyväksi (28-32).

Tampereen yliopistollinen sairaala (TAYS) on ensimmäisenä sairaalana Suomessa ottanut FOUR-pisteytyksen rutiininomaiseen käyttöön tehohoitopotilaiden tajunnantason seurannassa. FOUR:ista ei ole aikaisemmin julkaistu virallista suomenkielistä käännöstä. Tämän julkaisun tarkoituksena onkin lisätä FOUR-pisteytyksen tunnettavuutta Suomessa ja julkaista FOUR:in virallinen, suomenkielinen versio vapaasti käytettäväksi. Raportoimme myös ensimmäiset kokemukset FOUR:in suomenkielisen version käytöstä. Käyttökelpoisuuden arvioimiseksi vertasimme FOUR:in ja GCS:n kykyä ennustaa tehohoitopotilaiden kuolleisuutta sairaalassa sekä kuukauden kuluttua tehohoidon alusta. Hoitajien kokemuksia FOUR:in käytöstä kartoitettiin kyselylomakkeen avulla.

# FOUR (Full Outline of UnResponsiveness) -pisteytys

**Silmät (E)**

4 Silmät auki, seuraa katseella tai räpyttää silmiä pyynnöstä  
 3 Silmät auki, mutta ei seuraa katseella  
 2 Silmät kiinni, mutta kova ääni saa aukeamaan  
 1 Silmät kiinni, mutta kipu saa aukeamaan  
 0 Silmät pysyvät kiinni kipuärsykkeestä huolimatta

**Liikevaste (M)**

4 Peukalo pystyyn, käsi nyrkkiin tai rauhanmerkki pyynnöstä  
 3 Paikantaa kivun  
 2 Koukistaa kivulle  
 1 Ojentaa kivulle  
 0 Ei vastetta kivulle tai yleistynyt myokloninen status epilepticus

**Aivorunkorefleksit (B)**

4 Pupilli- ja sarveiskalvorefleksit toimivat  
 3 Toinen pupilli laaja ja valolle reagoimaton  
 2 Pupilli- tai sarveiskalvorefleksit puuttuvat  
 1 Pupilli- ja sarveiskalvorefleksit puuttuvat  
 0 Pupilli-, sarveiskalvo- ja yskänrefleksi puuttuvat

**Hengitys (R)**

4 Ei intuboitu, tasainen hengitys  
 3 Ei intuboitu, Cheyne-Stokes (tiheä/katkonainen) hengitys  
 2 Ei intuboitu, epätasainen hengitys  
 1 Intuboitu, omia hengityksiä  
 0 Intuboitu, ei omia hengityksiä

## Ohjeita asteikon yksittäisten osioiden arvioimiseksi:

### Silmät (E="Eye")

Määritä paras mahdollinen vastetaso vähintään kolmen yrityksen perusteella.  
**E4:** potilas pystyy toteuttamaan vähintään kolme motorista tehtävää (esim. "katso ylös", "katso alas", "räpytä kaksi kertaa"). Jos potilaan silmät ovat kiinni, ne tulee avata jotta voidaan arvioida katseen seuraamiskykyä. Yhden silmän tutkiminen riittää, jos potilaalla on kasvovammoja tai voimakas luomiturvotus. Jos katse ei seuraa vaakasuuntaista liikettä, testataan pystysuuntaisen liikkeen seuraamista. Vaihtoehtoisesti on kirjattava kykeneekö potilas pyynnöstä räpyttämään silmiään kahdesti. Näin voidaan tunnistaa mahdollinen "locked-in"-tila (potilas on täysin tajuissaan).  
**E3:** potilaan silmät auki, mutta katse ei seuraa liikettä.  
**E2:** kova ääni saa potilaan avaamaan silmänsä.  
**E1:** kipuärsyke saa potilaan avaamaan silmänsä.  
**E0:** edes kipuärsyke ei saa potilasta avaamaan silmiään.

### Liikevaste (M="Motor")

Määritä yläraajojen paras mahdollinen vastetaso.  
**M4:** potilas pystyy tekemään vähintään yhden kolmesta pyydetystä käsiiliikkeestä (peukalo pystyyn, käsi nyrkkiin tai rauhanmerkki) jommalla kummalla kädellä.  
**M3:** potilas koskettaa tutkijan kättä sen jälkeen kun tutkija tuottaa kipua painamalla temporo-mandibulaariveltä tai supraorbitaalihermoa (paikantaa).  
**M2:** kipuärsyke aiheuttaa yläraajojen koukistusta.  
**M1:** kipuärsyke aiheuttaa ojennusvasteen.  
**M0:** Ei liikevastetta tai myokloninen status epilepticus.

### Aivorunkorefleksit (B="Brainstem reflexes")

Määritä paras mahdollinen vastetaso. Tutki pupilli- ja sarveiskalvorefleksien toiminta. Paras tapa sarveiskalvorefleksin toiminnan testaamiseksi on tipputtaa 2-3 tippaa steriiliä keittosuolaa sarveiskalvolle 10-15 cm korkeudelta (näin voidaan välttää toistuvasta testaamisesta aiheutuva sarveiskalvovaurio). Myös pumpulipuikkoja voidaan käyttää. Henkitörvi-imun aiheuttamaa yskänrefleksiä testataan vain, jos pupilli- ja sarveiskalvorefleksit puuttuvat.  
**B4:** pupilli- ja sarveiskalvorefleksit toimivat  
**B3:** toinen pupilli on laaja ja valolle reagoimaton.  
**B2:** joko pupilli- tai sarveiskalvorefleksit puuttuvat.  
**B1:** pupilli- ja sarveiskalvorefleksit puuttuvat.  
**B0:** pupilli-, sarveiskalvo- ja yskänrefleksi (henkitörvi-imua käyttämällä) puuttuvat.

### Hengitys (R="Respiration")

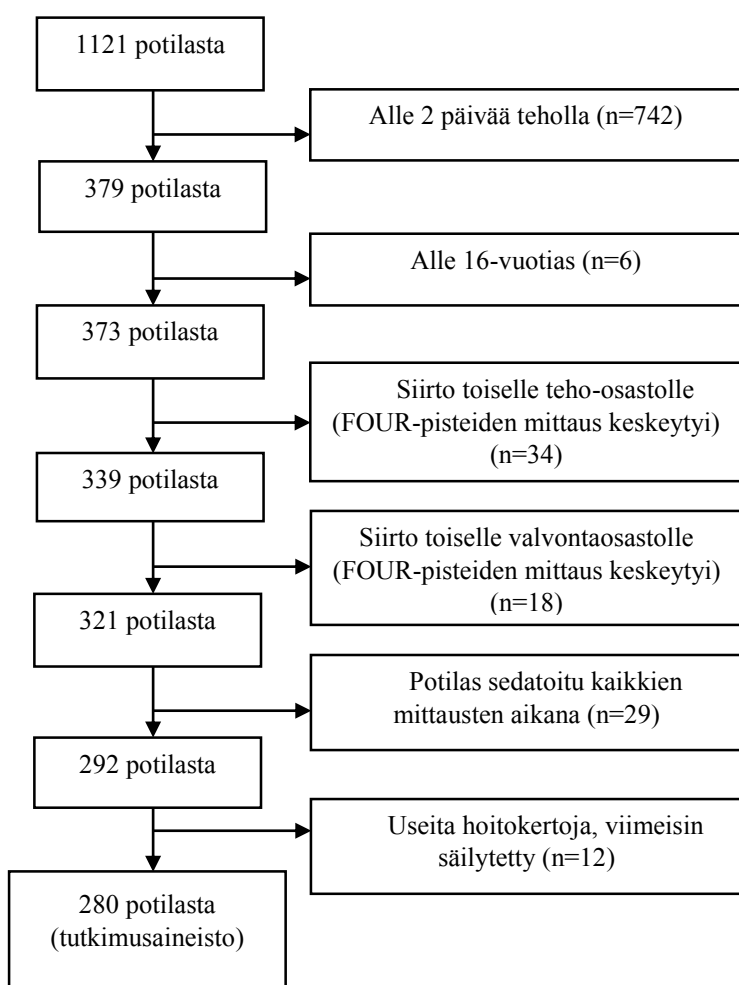
Määritä intuboitamattoman potilaan spontaani hengitys asteikolla: **R4** tasainen, **R2** epätasainen tai **R3** Cheyne-Stokes hengitys. Jos potilas on hengityskoneessa, arvioi painekäyrältä spontaanien tai potilaan laukaisemien tuettujen hengitysliikkeiden esiintymistä **R1**. Potilaan omat hengitykset hengityskoneessa määritetään hengityskoneen näytöltä. Potilaan hengitystä arvioitaessa ei säädetä hengityskonetta, vaan arviointi tehdään mieluiten PaCO<sub>2</sub>-arvon ollessa normailla viitealueella. Potilaalle saatetaan joutua tekemään hengitystestiä, kun potilaalla ei todeta omia hengityksiä **R0**.

Mayo-klinikan luvalla (2016) Tays

Kuva 2. FOUR-pisteytyksen suomennos.

## Menetelmät

Tähän takautuvaan tutkimukseen otettiin mukaan TAYS:n teho-osastolla 1.1.–31.10.2015 hoidetut potilaat, joiden tajunnantaso seurattiin sekä GCS- että FOUR-pisteiden avulla (n=1121). Tutkimusaineistoksi valikoitui poissulkukriteerien jälkeen 280 potilasta (**kuva 3**). Tutkimuksella oli Pirkanmaan sairaanhoitopiirin Tiedekeskuksen johtajan ja Tampereen yliopistollisen sairaalan tehohoidon vastualueen ylilääkärin luvat.



**Kuva 3.** Tutkimusaineisto ja poissulkukriteerit.

Teho-osastomme rutiinien mukaisesti GCS-pisteet mitattiin hoitajan toimesta tunnin välein ja FOUR-pisteet kolmen tunnin välein. Hoitajille opetettiin FOUR-pisteiden tutkimisen teoreettinen tausta luentojen avulla, jonka jälkeen heitä opastettiin pisteiden määrittämisessä potilashoidon



yhteydessä. Pisteitä määritettäessä hoitajilla oli käytössään laminoitu FOUR-pisteytysohje. FOUR-pisteytysjärjestelmän virallinen suomennos laadittiin yhteistyössä kielenkääntäjän kanssa ja FOUR:in alkuperäisen kehittäjän suostumuksella.

Pisteiden analysoinnissa sedaation vaikutus pyrittiin huolellisesti poissulkemaan. Yli vuorokauden kestäneen infuusiona toteutetun tehosedaan (propofoli, midatsolaami, fentanyl, deksmedetomidini) jälkeen tarkasteluun hyväksyttiin pisteet, jotka mitattiin aikaisintaan 24 tunnin kuluttua infuusion lopettamisesta. Jos sedaation kesto oli alle vuorokausi, otettiin mittaukset huomioon sedaation pituutta vastaavan tauon jälkeen. Fentanyylin laskimonsisäisten annosten jälkeen ensimmäiset tarkasteluun hyväksytyt GCS- ja FOUR-pisteet mitattiin aikaisintaan yhden tunnin kuluttua lääkkeen antamisesta. Varsinaiseen analyysiin valittiin potilaiden korkein GCS- ja FOUR-pistemäärä hoitojakson aikana.

Henkitorviavannepotilailla (trakeostomia) GCS-asteikon puhevasteesta tulisi antaa matalimmat pisteet (1 piste) ja FOUR:in hengitysvasteesta korkeimmat (4 pistettä), jos käytössä ei ole hengitysapulaitteita (esim. painetuki omille hengityksille). Henkitorviavannepotilailla huulilta lukeminen hyväksyttiin GCS-asteikossa täysiksi pisteiksi (5 pistettä), mutta kirjoittaminen ja aakkostaulun käyttö johtivat matalimpaan pistemäärään. Henkitorviavannepotilaiden väärin pisteytetyt arvot korjattiin ennen analyysia.

Sairauden vakavuutta arvioivat SAPS (Simplified Acute Physiology Score) -pisteet mitattiin ensimmäisen vuorokauden aikana ja APACHE II (Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation II) -pisteet heti tehohoitopotilaan saavuttua osastolle. Elinhäiriöiden vaikeusastetta kuvaavat SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) -pisteet mitattiin 24h kuluttua potilaan saapumisesta teho-osastolle ja niitä seurattiin päivittäin. SOFA-pisteiksi teholta lähtiessä huomioitiin samana tai korkeintaan edellisenä vuorokautena mitatut pisteet.

Pisteiden välistä korrelaatiota mitattiin Spearmanin korrelaatiokertoimella. FOUR- ja GCS-pisteiden kykyä ennustaa kuolleisuutta tutkittiin receiver operating characteristic –kuvaajan alle jäävän pinta-alan (AU-ROC) avulla. Lisäksi ROC-analyysi tehtiin erikseen potilasjoukolle, josta suljettiin pois ne potilaat, joilla todettiin täydet tajuntapisteet koko hoitojakson ajan. FOUR- ja GCS-pisteiden vaikutusta kuoleman riskitekijöinä tarkasteltiin logistisella regressiolla määrittelemällä pisteille ristitulo-suhte (odds ratio, OR). Analyysi tehtiin myös vakioituna käyttäen potilaan ikää, tehohoitoaikaa, hengityslaitteiden kestoja sekä SOFA-pisteitä vakioivina muuttujina. Kaikki tilastolliset analyysit tehtiin sairaalakuolleisuudelle ja yhden kuukauden kuolleisuudelle. Yhden

kuukauden kuolleisuus laskettiin alkaen tehohoidon alusta; tiedot saatiin Tehohoidon laatukonsortion tietokannasta (Tieto Healthcare & Welfare Oy). Analyysit laskettiin IBM SPSS Statistics versiolla 21.

Hoitajien kokemuksia FOUR-pisteetyksen käytöstä arvioitiin kyselylomakkeella. Lomakkeessa kysyttiin hoitajan taidosta mitata FOUR- ja GCS-pisteet, laminoidun FOUR-ohjeen hyödyllisyydestä, FOUR-mittaukseen kuluvasta ajasta, lisäopetuksen tarpeesta sekä FOUR-pisteetyksen eri osa-alueiden mittauksen vaikeudesta.

## Tulokset

Potilaiden tiedot on esitetty **taulukossa 1**. FOUR- ja GCS-kokonaispisteiden esiintyvyydet on esitetty **kuvassa 4**. Potilaista 79 % saavutti korkeimmat FOUR-pisteet (16 pistettä) ja 62 % korkeimmat GCS-pisteet (15 pistettä) hoitajaksonsa aikana. Kaikki otoksemme potilaat, joiden hoitajakson korkein FOUR-pistemäärä jäi seitsemään tai alle kuolivat kuukauden kuluttua tehohoidon alkamisesta. Kuolleisuusprosentit FOUR-pisteittäin yhden kuukauden kohdalla on esitetty **kuvassa 5**.

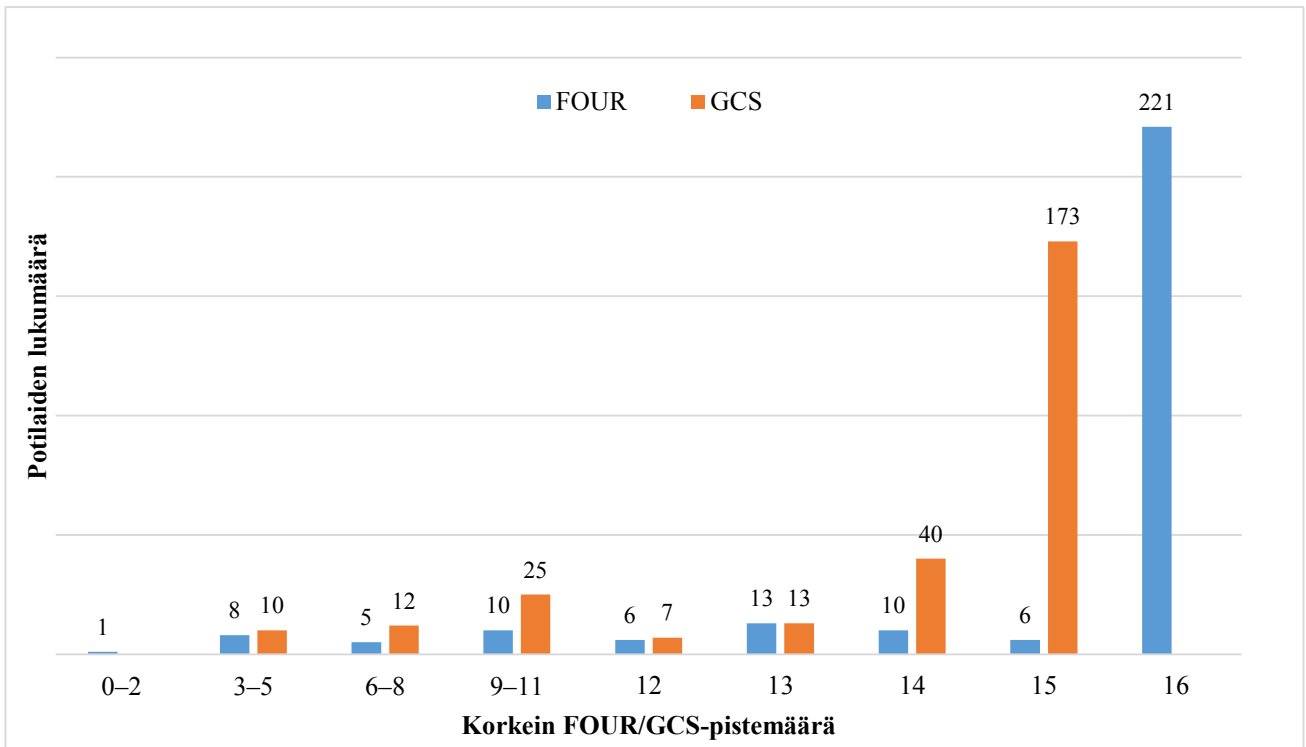
FOUR- ja GCS-kokonaispisteiden välinen Spearmanin korrelaatiokerroin oli 0,721 ( $p < 0,001$ ). FOUR- ja GCS-pisteiden AU-ROC-arvot ja 95 % spesifisyyden raja-arvot (mittari tunnistaa 95 % elossa olevista raja-arvon yläpuolelta) sensitiivisyyksineen on esitetty **taulukossa 2**. Tulokset on esitetty kaikille potilaille sekä erikseen potilasjoukolle, josta suljettiin pois koko hoitajakson täydet tajuntapisteet saaneet potilaat. AU-ROC-arvot eivät poikenneet tilastollisesti merkitsevästi toisistaan GCS:n ja FOUR:in välillä kummassakaan analyysissä.

Logististen regressioanalyysien tulokset ja ristitulosuhteet on esitetty **taulukossa 3**. Kaikissa vakioiduissa malleissa FOUR- ja GCS-pisteet olivat tilastollisesti merkitsevimmät kuolleisuuden riskitekijät.

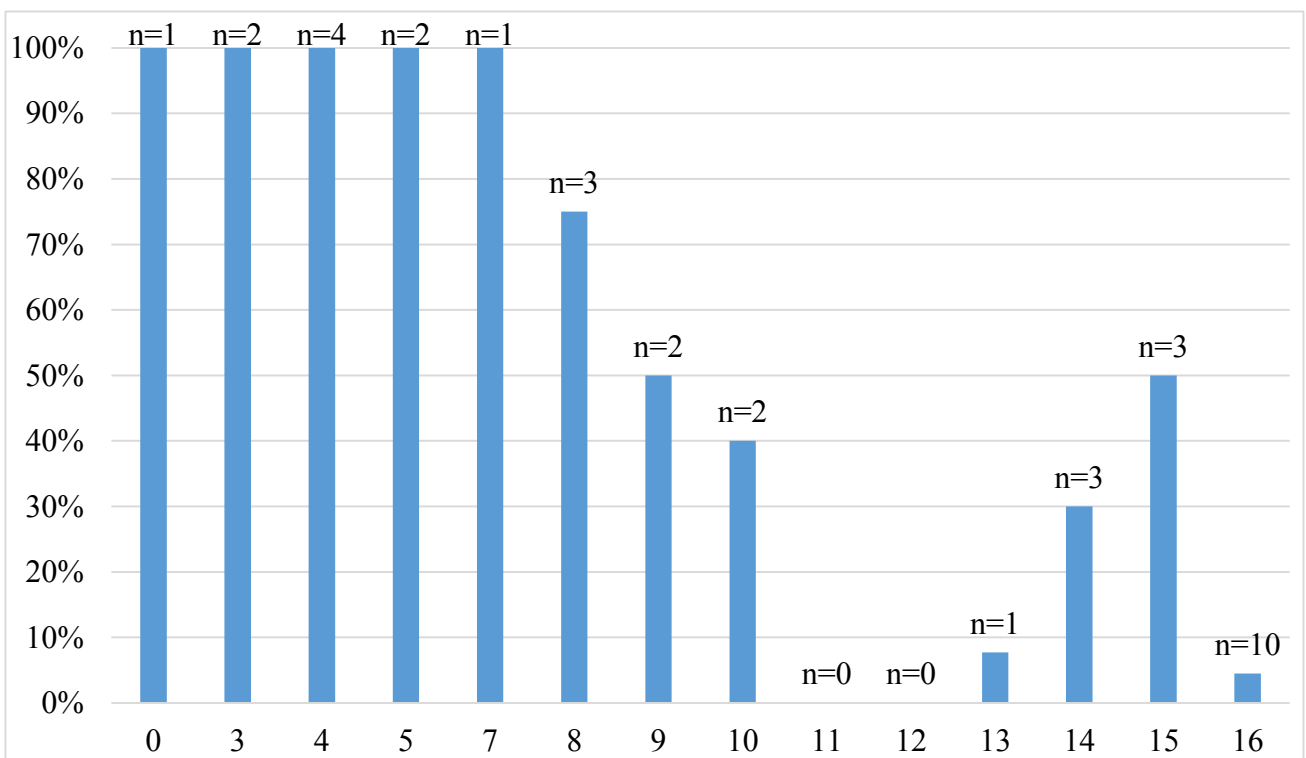
Kyselyyn vastasi 24 hoitajaa. Kaikki hoitajista kokivat osaavansa tutkia potilaan GCS-pisteet ja 22 (92 %) FOUR-pisteet. Kyselyyn vastanneista hoitajista GCS-pisteiden mittaamisen koki haastavaksi 3 (13 %) ja FOUR-pisteiden 7 (29 %). Hoitajista 19 (83 %) koki laminoidun FOUR-ohjeen hyödylliseksi apuvälineeksi ja 22 hoitajaa (96 %) riittäväksi avuksi tutkimuksen suorittamiseen. Kahdeksan hoitajista (35 %) ilmoitti tarvitsevansa lisää opetusta tai ohjausta FOUR-pisteiden mittaamisesta. Hoitajien mukaan helpoin FOUR-pisteytyksen osa-alueista mitata oli hengitys ja vaikein aivorunkorefleksit. Hoitajien arvioima FOUR-pisteiden mittaamiseen kuluvan ajan mediaani oli 2 minuuttia.

**Taulukko 1.** Potilaiden tietoja (n=280).

| <b>Ikä ja hoitoaika</b>                         | <b>Mediaani</b> | <b>Vaihteluväli</b> |
|---|-----------------|---------------------|
| Ikä (v)   | 62              | 17–92               |
| Tehohoitoaika (pv)                              | 4               | 2–36                |
| Hengityslaittehoidon aika (pv)                  | 1               | 0–19                |
| <b>Tehohoidon pisteytykset</b>                  |                 |                     |
| SOFA  | 8               | 0–18                |
| SOFA teholta lähtiessä                          | 3               | 0–23                |
| APACHE II                                       | 20              | 0–42                |
| SAPS  | 37              | 2–92                |
| <b>Sukupuoli</b>                                | <b>n</b>        | <b>%</b>            |
| Mies  | 163             | 58,2                |
| Nainen  | 117             | 41,8                |
| <b>Kuolleisuus</b>                              |                 |                     |
| Teho-osasto                                     | 8               | 2,9                 |
| Sairaala  | 20              | 7,1                 |
| 1kk   | 34              | 12,1                |
| 6kk   | 47              | 16,8                |
| <b>Hengityshoito</b>                            |                 |                     |
| Intuboitu                                       | 155             | 55,4                |
| Henkitorviavanne                                | 47              | 16,8                |
| <b>Yleisimmät perussairaudet</b>                |                 |                     |
| Verenkiertoelimet                               | 109             | 38,9                |
| Umpieritys, ravitsemus ja metabolia             | 63              | 22,5                |
| Hengityselimet                                  | 56              | 20,0                |
| <b>Yleisimmät tehoitodiagnoosit (APACHE IV)</b> |                 |                     |
| Neurologiset sairaudet                          | 115             | 41,1                |
| Traumat   | 49              | 17,5                |
| Hengityselinten sairaudet                       | 46              | 16,4                |



**Kuva 4.** Potilaiden korkeimpien FOUR- ja GCS-kokonaispisteiden jakauma.



**Kuva 5.** Yhden kuukauden kuolleisuusprosentit potilaiden korkeimpien FOUR-pisteiden mukaan. Pylväiden päällä oleva luku kertoo kuolleiden potilaiden määrät kussakin pisteryhmässä (yhteensä n=34).

**Taulukko 2.** Korkeimpien FOUR- ja GCS-pisteiden AU-ROC-arvot sekä 95 % spesifisyyden raja-arvot (mittari tunnistaa 95 % elossa olevista raja-arvon yläpuolelta) ja sensitiivisyydet kaikille potilaille sekä potilaille joilla havaittiin tajunnanhäiriö.

|                     | 1 KK KUOLLEISUUS |        |                             |                                 | SAIRAALAKUOLLEISUUS |        |                             |                                 |    |
|---------------------|------------------|--------|-----------------------------|---------------------------------|---------------------|--------|-----------------------------|---------------------------------|----|
|                     | AU-ROC           | 95% CI | 95% spesifisyys (raja-arvo) | Sensitiivisyys raja-arvolla (%) | AU-ROC              | 95% CI | 95% spesifisyys (raja-arvo) | Sensitiivisyys raja-arvolla (%) |    |
| KAIKKI POTILAAT     | FOUR             | 0,806  | 0,709–0,902                 | 12,5                            | 50                  | 0,729  | 0,593–0,865                 | 9,5                             | 40 |
|                     | GCS              | 0,796  | 0,699–0,893                 | 10,5                            | 53                  | 0,675  | 0,531–0,820                 | 8,5                             | 40 |
| TAJUNNAN-HÄIRIÖISET | FOUR             | 0,879  | 0,800–0,958                 | 10,5                            | 65                  | 0,844  | 0,727–0,960                 | 8,5                             | 54 |
|                     | GCS              | 0,830  | 0,738–0,922                 | 9,5                             | 52                  | 0,723  | 0,574–0,872                 | 7,5                             | 35 |

**Taulukko 3.** Korkeimpien FOUR- ja GCS-pisteiden ristitulosuhteet (OR) vakioimattomina ja vakioituna käyttäen potilaan ikää, tehohoitoaika, hengityslaittehoidon kestoja sekä SOFA-pisteitä vakioivina muuttujina. OR ilmoittaa kuolemanriskin vähenemän jokaista FOUR/GCS-pisteen nousua kohden.

|      | 1KK KUOLLEISUUS |             |             |             | SAIRAALAKUOLLEISUUS |             |             |             |
|------|-----------------|-------------|-------------|-------------|---------------------|-------------|-------------|-------------|
|      | Vakioimaton OR  | 95% CI      | Vakioitu OR | 95% CI      | Vakioimaton OR      | 95% CI      | Vakioitu OR | 95% CI      |
| FOUR | 0,628           | 0,544–0,725 | 0,679       | 0,579–0,796 | 0,758               | 0,678–0,847 | 0,757       | 0,660–0,868 |
| GCS  | 0,656           | 0,579–0,743 | 0,696       | 0,598–0,811 | 0,774               | 0,699–0,871 | 0,798       | 0,689–0,925 |

## Pohdinta

Tutkimuksen tarkoituksena oli lisätä FOUR-pisteytyksen tunnettavuutta Suomessa, raportoida ensimmäiset kokemukset suomenkielisen version käytöstä sekä verrata FOUR:in ja GCS:n kykyä ennustaa kuolleisuutta tehohoitopotilailla. HavaitSIMME, että GCS ja FOUR ennustivat kuolleisuutta hyvin ja yhdenvertaisesti. Molemmissa mittareissa pisteiden nousu vähensi kuolemanriskiä. Vakioiduissa malleissa FOUR ja GCS olivat tilastollisesti merkitsevimmät kuolleisuuden ennustekijät, kun vakioivina tekijöinä olivat ikä, tehohoitoaika, hengityslaittehoidon kesto ja SOFA-pisteet.

Tuloksemme ovat samansuuntaisia kuin aikaisemmissa tutkimuksissa (13,17,19,22,24,28,29). Tämän perusteella FOUR:in suomenkielinen versio suoriutui vertailukelpoisesti aikaisempiin kansainvälisiin julkaisuihin nähden. Eräessä laajassa, 1645 yleistehohoitopotilasta kattaneessa tutkimuksessa todettiin lähes samat ennusarvot sairaalakuolleisuuden suhteen FOUR:ille (AU-ROC 0,702) ja GCS:lle (AU-ROC 0,684) kuin omassa yleistehohoitopotilasaineistossamme. Myös yhdysvaltalais tutkimus totesi FOUR:in ja GCS:n sairaalakuolleisuuden ennustajina samanarvoisiksi, mutta FOUR:in merkitsevästi paremmaksi tehokuolleisuuden ennustajaksi (22).

Kun analysoimme vain tajunnanhäiriöiset potilaat, molempien mittareiden suorituskyky parani. Aikaisemmissakin valikoituun potilasmateriaaliin keskittyvissä (neurologiset tai aivovammapotilaat) tutkimuksissa FOUR ja GCS ovat osoittaneet jopa erinomaista ennusarvoa sairaalakuolleisuuden suhteen. Yleensä mittarit on todettu yhdenvertaisiksi (13,19,24,28,29), mutta on myös näyttöä FOUR:in paremmuudesta (23).

FOUR-pisteytystä kehitettäessä on pyritty korjaamaan monia GCS:n puutteita. FOUR-pisteytys huomioi potilaan aivorunkorefleksit (pupilli-, kornea- ja nieluheijaste), joita ei tutkita lainkaan GCS-pisteytyksessä. Pupillirefleksi testataan osoittamalla valoa potilaan silmään, jolloin molempien silmien pupillit supistuvat. Valovaste välittyy toista aivohermoa (näköhermo, nervus opticus) pitkin keskiaivoihin, josta pupillin supistumiseen johtava motorinen viesti välittyy silmiin kolmannen aivohermon (silmän liikehermo, nervus oculomotorius) välityksellä. Sarveiskalvo- eli korneaheijaste testataan ärsyttämällä potilaan sarveiskalvoa silmätipalla, jolloin potilas normaalisti räpäyttää silmiään. Vaihtoehtoisesti korneaheijaste voidaan tutkia koskettamalla sarveiskalvoa esim. steriilin taitoksen kulmalla, mutta tällöin on vaarana sarveiskalvon vaurioituminen toistettujen tutkimusten seurauksena. Käytännössä havaitSIMME, että joillakin potilailla silmätipa ei ole stimuluksena tarpeeksi voimakas aikaansaamaan korneaheijastetta, vaikka heijaste saadaan esiin steriilitaitoksella.

Sarveiskalvon tunto välittyy viidennen aivohermon (kolmoisherma, nervus trigeminus) silmähermohaaran (nervus ophthalmicus) kautta aivorunkoon. Reflektorisesta liikevasteesta huolehtii seitsemäs aivohermo (kasvohermo, nervus facialis), joka hermottaa silmäluomen sulkeutumista. Yskänheijaste testataan ärsyttämällä potilaan ylähengitysteitä ja sillä saadaan tietoa kymmenennen aivohermon (kiertäjähermo, nervus vagus) ja ydinjatkeen toiminnasta. Aivorungon ja hermoratojen toiminta voi häiriintyä esimerkiksi trauman, aivoverenkiertohäiriön, verenvuodon tai kasvaimen suorana tai välillisenä (lisääntynyt kallonsisäinen paine) seurauksena. FOUR-pisteytyksessä aivorunkoheijasteiden rutiininomaisella tutkimisella voidaan nopeasti havaita potilaan tilan muutokset ja määrittää aivorunkovaurion taso. Näin FOUR antaa GCS:a enemmän tärkeää ja mahdollisesti toimenpiteisiin johtavaa tietoa potilaasta.

Teho-osastolla moni potilas intuboidaan hengityksen tukihoitojen toteuttamiseksi. Omassa aineistossamme yli puolet potilaista intuboitui hoitajakson aikana (**taulukko 1**). Periaatteessa GCS ei sovellu lainkaan intuboitujen potilaiden tajunnantilan seuraamiseen, koska puhevastetta ei kyetä luotettavasti tutkimaan. FOUR-pisteytyksessä puhevaste on korvattu hengityksen arvioinnilla ja intuboitu potilas saa 0–1 pistettä riippuen siitä havaitaanko omia hengitysyrityksiä vai ei. On huomionarvoista, että henkitorviavannepotilaat muodostavat FOUR-pisteytyksessä oman erityisryhmänsä. Vieroitusta hengityslaittehoidosta voidaan nopeuttaa henkitorviavanteella, koska potilaat sietävät tämän paremmin kuin suun kautta henkitorveen kulkevan intubaatioputken. Henkitorviavanteeseen voi olla syynä myös esim. potilaalla todettu nieluhalvaus, mikä sinällään ei heijasta potilaan tajunnantilaa. Tästä syystä henkitorviavanteen kautta hengittävät potilaat pisteytetään FOUR-pisteytyksessä intuboiduiksi vain, jos he tarvitsevat hengityksensä tueksi koneellista avustusta (esim. painetukea omille hengitysyrityksille; FOUR-pisteytyksen kehittäjän Eelco Wijdicksin henkilökohtainen tiedonanto). Henkitorviavanteen kautta täysin itsenäisesti hengittävän potilaan pistemäärän määrää siis hengityksen rytmi (tasainen, epätasainen tai Cheyne-Stokes). Hengitysavun tarve ja hengityksen rytmi kertovat potilaan ydinjatkeen toiminnasta.

Locked-in –oireyhtymässä potilas on täysin tajuissaan, mutta yleensä silmänliikkeitä lukuun ottamatta halvaantunut (5). Locked-in –potilaat ovat ikään kuin vankina omassa ruumiissaan: täysin selvillä ympäristön tapahtumista, mutta kykenemättömiä osoittamaan tätä motorisesti. Oireyhtymä johtuu yleensä verenkierron estymisestä kallonpohjan valtimon (arteria basilaris) suonitusalueella, johtaen aivosillan (pons) etuosan ja sen alueella kulkevien motoristen ratojen vaurioitumiseen. Vauriosta huolimatta potilaan tajunta säilyy, sillä aivosillan takaosassa sijaitsevat aivojen heräteltävyydelle välttämättömät arousal-tumakkeet säilyttävät toimintansa (33). Oireyhtymän diagnosointi on ongelmallista ja hidasta – diagnoosiin pääsy kestää keskimäärin yli kaksi kuukautta



aivosillan vaurioitumisesta laskien (34). Koska FOUR tutkii silmien liikkeitä (mm. silmien tahdonalainen räpyttäminen), se tunnistaa locked-in –oireyhtymän (13) ja voi nopeuttaa diagnosoimista. Diagnoosin jälkeen locked-in –potilaiden elinajanodote kasvaa mielekkään hoidon myötä. Vaikka oireyhtymän aiheuttama halvaus onkin vaikea, locked-in –potilaat kokevat elämänsä laadukkaaksi ja kykenevät kommunikoimaan muun muassa puhesyntetisaattorin tai Internetin avulla (33,34).

Minimaalisen tietoisuuden tilassa olevat potilaat eivät pahimmassa tapauksessa kykene välittämään omia ajatuksiaan ja toiveitaan, mutta kykenevät alkeellisiin, tahdonalaisiin liikkeisiin ja katseella seuraamiseen (16). Vegetatiivisen tilan potilailla katseella seuraamista ei esiinny, jolloin FOUR kykenee erottamaan tilat toisistaan (14,15). Potilaan hoidon kannalta MCS:n ja vegetatiivisen tilan erottaminen on tärkeää: toisin kuin vegetatiiviset potilaat, MCS-potilaat voivat kokea kipua ja tarvita tähän lääkitystä (35). MCS-potilaat myös hyötyvät kuntoutuksesta, koska tilan ennuste on huomattavasti vegetatiivista tilaa parempi (7,8,36).

Hoitajien mukaan GCS-pisteiden tutkiminen on helpompaa kuin FOUR-pisteiden. Tämä selittynee sillä, että FOUR-pisteiden mittaamiseen ei ole kehittynyt vastaavaa kokemusta. Lähes kaikki hoitajista kokivat FOUR:in laminoidun, suomenkielisen version riittäväksi avuksi pisteiden mittaamiseen, mutta silti yli kolmasosa hoitajista koki tarvitsevansa lisäopetusta. Erityisen vaikeaksi koettiin aivorunkorefleksien tutkiminen, mikä onkin perinteisesti ollut lääkärin tehtävä. Hoitajalähtöinen ja nykyistä tarkempi potilaan neurologisen tilan seuraaminen palvelee kuitenkin sekä potilasta että lääkäriä. Tämä korostuu erityisesti kiireisenä päivystysaikana. Jo ennen FOUR-pisteytyksen käyttöönottoa TAYS:n teho-osastolla työskentelevät hoitajat ovat seuranneet rutiininomaisesti potilaiden pupillien kokoa ja heijasteiden toimivuutta. Korneaheijasteen tutkiminen ei kokemuksiemme mukaan ole ylitsepääsemätön lisätehtävä, mikäli hoitohenkilökunta suhtautuu uuden oppimiseen myönteisesti. Tästä huolimatta kyselymme osoitti, että aivorunkoheijasteiden osalta kertaus on tarpeen.

Molempien mittareiden suorituskyvyn paraneminen tajunnanhäiriöisten potilaiden alaryhmässä puoltaa näiden käyttöä erityisesti tässä potilasryhmässä. Neurologisilla ja neurokirurgisilla potilailla riski tajunnan uudesta heikkenemisestä on lisääntynyt, minkä vuoksi tutkimus on ainakin hoidon alkuvaiheessa syytä toistaa suhteellisen usein. Näin hoitohenkilökunta myös harjaantuu tutkimuksen tekoon, mikä lopulta parantaa tutkimustulosten luotettavuutta. Oman osastomme käytäntö tutkia GCS-pisteet yhden tunnin ja FOUR-pisteet kolmen tunnin välein on osoittautunut toimivaksi.

Potilaiden voinnin tasaannuttua tutkimistiheyttä voidaan harventaa esimerkiksi potilaiden yöunien turvaamiseksi.

Tutkimuksemme vahvuutena aikaisempiin verrattuna on suhteellisen suuri potilasaineisto (n=280) (13,15,17,19,23,24,27,28). Potilasaineistomme koostui lisäksi yleistehopotilaista, eikä siis rajoittunut tiettyyn erityispotilasryhmään kuten monissa aiemmissa tutkimuksissa (19,23-25,27). Tuloksemme ovatkin hyvin yleistettävissä suomalaiseseen tehohoitokulttuuriin, jossa yleisteho-osastot ovat tyypillisin osastomalli. Pyrimme noudattamaan erityistä huolellisuutta sedaation vaikutuksen poissulkemiseksi ja valitsimme tarkastelun kohteeksi vain ne ajankohdat, joissa sedaation ei enää ajateltu vaikuttavan potilaiden tajuntaan. Tämän lisäksi analyyseissa käytettiin potilaan hoitojakson korkeimpia FOUR- ja GCS-pisteitä, joihin sedaatiolla oli kaikkein vähiten (jos lainkaan) vaikutusta.

Tutkimuksellamme on myös rajoituksia. Kokemattomuus saattaa johtaa virheisiin FOUR-pisteiden määrittämisessä. FOUR-pisteitä ei mitattu yhtä usein kuin GCS-pisteitä, mikä vähentää FOUR-pisteiden validiteettia. Tutkimuksen takautuvan luonteen vuoksi emme voineet tutkia arvioijien välistä toistettavuutta. Tämä on kuitenkin todettu aiemmissa tutkimuksissa hyväksi (13,17-21).

FOUR:in suomenkielinen versio vaikutti tulostemme perusteella toimivan hyvin. FOUR näyttäisi olevan vähintään yhtä hyvä tehohoitopotilaiden kuolleisuuden ennustaja kuin GCS. GCS-pisteytykseen verrattuna FOUR tuottaa kriittisesti sairaan potilaan voinnista enemmän yksiselitteistä tietoa samalla nopeudella ja toistettavuudella. Riittäväällä koulutuksella FOUR voisi hyvin saavuttaa saman luonnollisen aseman kriittisesti sairaiden potilaiden tajunnantasomittarina kuin mikä GCS-pisteytyksellä on nykyään. GCS-pisteytyksen laaja kulttuurirajat ylittävä käyttö asettaa suuren haasteen sen kilpailijoille siitäkin huolimatta, että esimerkiksi FOUR-pisteytyksen edut ovat kiistattomat. Laajan tunnettavuutensa vuoksi GCS:n kyseenalaistaminenkin tuntuu vaikealta, mikä on johtanut sitä pätevämpien mittareiden unohtumiseen. Kertyneiden kokemusten ja tutkimustulosten perusteella FOUR edustaa todellista vaihtoehtoa GCS-pisteytykselle. GCS:n korvaaminen vaatisi kuitenkin FOUR-pisteytyksen laajempaa käyttöönottoa sekä niiden pisteytysjärjestelmien (SOFA, APACHE II, SAPS) päivittämistä, joissa GCS on mukana.

## **Kirjallisuusluettelo**

1. Laureys S, Owen AM, Schiff ND. Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *The Lancet Neurology* 2004;3:537-46.
2. Långsjö JW, Lehtimäki K, Ruohonen J, et al. Critical neural targets for (the level of) human consciousness: Arousal arrest and unconsciousness after sumatriptan administration. *Brain Injury* 2016:1-6.
3. Jennett B. *The Vegetative State : Medical Facts, Ethical and Legal Dilemmas*. Cambridge: Cambridge University Press 2002, s. 8-19.
4. Långsjö JW, Alkire MT, Kaskinoro K, et al. Returning from oblivion: Imaging the neural core of consciousness. *Journal of Neuroscience* 2012;32:4935-43.
5. American Congress of Rehabilitation Medicine,. Recommendations for use of uniform nomenclature pertinent to patients with severe alterations in consciousness. *Arch Phys Med Rehabil* 1995;76:205-9.
6. Schnakers C, Vanhaudenhuyse A, Giacino J, et al. Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: Clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. *BMC Neurology* 2009;9:35.
7. Luauté J. Long-term outcomes of chronic minimally conscious and vegetative states. *Neurology* 2010;75:246-52.
8. Giacino JT, Kalmar K. The vegetative and minimally conscious states: A comparison of clinical features and functional outcome. *J Head Trauma Rehabil* 1997;12:36-51.
9. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974;2:81-4.
10. Reith FCM, Van den Brande R, Synnot A, et al. The reliability of the Glasgow Coma Scale: a systematic review. *Intensive Care Med* 2016;42:3-15.
11. Kornbluth J, Bhardwaj A. Evaluation of Coma: A Critical Appraisal of Popular Scoring Systems. *Neurocritical Care* 2011;14:134-43.

12. Bhatta GB, Kapoor N. The Glasgow Coma Scale: a mathematical critique. *Acta Neurochir* 1993;120:132-5.
13. Wijdicks EFM, Bamlet WR, Maramattom BV, et al. Validation of a new coma scale: The FOUR score. *Ann Neurol* 2005;58:585-93.
14. Schnakers C, Giacino J, Kalmar K, et al. Does the FOUR score correctly diagnose the vegetative and minimally conscious states?. *Ann Neurol* 2006;60:744-5.
15. Bruno M, Ledoux D, Lambermont B, et al. Comparison of the Full Outline of UnResponsiveness and Glasgow Liege Scale/Glasgow Coma Scale in an intensive care unit population. *Neurocritical Care* 2011;15:447-53.
16. Giacino JT, Ashwal S, Childs N, et al. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology* 2002;58:349-53.
17. Iyer VN, Mandrekar JN, Danielson RD, et al. Validity of the FOUR score coma scale in the medical intensive care unit. *Mayo Clin Proc* 2009;84:694-701.
18. Kramer AA, Wijdicks EFM, Snavely VL, et al. A multicenter prospective study of interobserver agreement using the Full Outline of Unresponsiveness score coma scale in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2012;40:2671-6.
19. Sadaka F, Patel D, Lakshmanan R. The FOUR score predicts outcome in patients after traumatic brain injury. *Neurocritical Care* 2012;16:95-101.
20. Stead LG, Wijdicks EFM, Bhagra A, et al. Validation of a new coma scale, the FOUR score, in the emergency department. *Neurocritical Care* 2009;10:50-4.
21. Wolf CA, Wijdicks EFM, Bamlet WR, et al. Further validation of the FOUR score coma scale by intensive care nurses. *Mayo Clin Proc* 2007;82:435-8.
22. Wijdicks EFM, Kramer AA, Rohs TJ, et al. Comparison of the Full Outline of UnResponsiveness score and the Glasgow Coma Scale in predicting mortality in critically ill patients\*. *Crit Care Med* 2015;43:439-44.

23. Okasha AS, Fayed AM, Saleh AS. The FOUR score predicts mortality, endotracheal intubation and ICU length of stay after traumatic brain injury. *Neurocritical Care* 2014;21:496-504.
24. McNett M, Amato S, Gianakis A, et al. The FOUR score and GCS as predictors of outcome after traumatic brain injury. *Neurocritical Care* 2014;21:52-7.
25. Fugate JE, Rabinstein AA, Claassen DO, et al. The FOUR score predicts outcome in patients after cardiac arrest. *Neurocritical Care* 2010;13:205-10.
26. Kasprovic K, Burzynska M, Melcer T, et al. A comparison of the Full Outline of UnResponsiveness (FOUR) score and Glasgow Coma Score (GCS) in predictive modelling in traumatic brain injury. *Br J Neurosurg* 2016:1-10.
27. Nyam TE, Ao K, Hung S, et al. FOUR Score Predicts Early Outcome in Patients After Traumatic Brain Injury. *Neurocritical Care* 2016:1-7.
28. Marcati E, Ricci S, Casalena A, et al. Validation of the Italian version of a new coma scale: the FOUR score. *Internal & Emergency Medicine* 2012;7:145-52.
29. Peng J, Deng Y, Chen F, et al. Validation of the Chinese version of the FOUR score in the assessment of neurosurgical patients with different level of consciousness. *BMC Neurology* 2015;15:254.
30. Idrovo L, Fuentes B, Medina J, et al. Validation of the FOUR Score (Spanish Version) in acute stroke: an interobserver variability study. *Eur Neurol* 2010;63:364-9.
31. Weiss N, Mutlu G, Essardy F, et al. [The French version of the FOUR score: A new coma score]. *Rev Neurol* 2009;165:796-802.
32. Hickisch A, Holmefur M. Swedish Translation and Reliability of the Full Outline of Unresponsiveness Score. *Journal of Neuroscience Nursing* 2016;48:195-205.
33. Leon-Carrion J, van Eeckhout P, Dominguez-Morales MDR. The locked-in syndrome: a syndrome looking for a therapy. *Brain Injury* 2002;16:555-69.
34. Laureys S, Pellas F, Van Eeckhout P, et al. The locked-in syndrome : what is it like to be conscious but paralyzed and voiceless?. *Prog Brain Res* 2005;150:495-511.

35. Boly M. Perception of pain in the minimally conscious state with PET activation: an observational study. *Lancet Neurol* 2008;7:1013-20.

36. Bernat JL. Chronic disorders of consciousness. *Lancet* 2006;367:1181-92.