

CİDDİ TRAVMATİK BEYİN HASARINDA AMANTADİN ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ: OLGU SERİSİ VE LİTERATÜR DERLEMESİ

EFFECTIVENESS OF AMANTADINE FOR SEVERE TRAUMATIC BRAIN INJURY: CASE SERIES AND LITERATURE REVIEW

Pınar KARABACAK¹, Özlem POLAT²

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

² İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı, İstanbul, TÜRKİYE

Cite this article as: Karabacak P, Polat Ö. Ciddi Travmatik Beyin Hasarında Amantadin Etkinliğinin Değerlendirilmesi: Olgu Serisi ve Literatür Derlemesi. Med J SDU 2022; 29(3): 510-514.

Öz

Travmatik beyin hasarı (TBH) genç nüfus arasında sık görülen bir ölüm sebebidir. Bu hastaların yaklaşık % 10-15'nde ciddi komorbiditeler görülmektedir ve vegetatif bir hayat ile taburcu edilmektedirler. Amantadin, NMDA (N-metil-D-aspartat) reseptör antagonisti ve indirekt dopamin agonisti gibi davranmaktadır. Fakat etki mekanizması net değildir. TBH olan hastalarda uyanıklığı artırmak için hala kullanılmaktadır. Bu olgu serisinde, TBH ile yoğun bakımda takip edilen ve tedavilerinde amantadin kullanılan 8 hasta sunulmuştur. Olguların özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Travmatik beyin hasarı olan tüm hastalar geldiklerinde bilinçsizdi ve entübe edildiler. Tüm hastalara sedasyon için tiyopental sodyum 3 mg/kg yükleme sonrası 3-5 mg/ kg / saat infüzyon dozlarında kullanıldı. Amantadin sülfat tedavisine ilk saatte 200 mg / gün olarak başlandı ve tedaviye en az 10 gün devam edildi. Travmatik beyin hasarı (TBI), sosyal ve ekonomik sonuçları olan ciddi bir sağlık problemidir. Nörolojik iyileşmeyi artırmak için pek çok yöntem bulunmasına rağmen hala spesifik bir tedavisi yoktur. Amantadin, TBH'li hastaların nörolojik iyileşmesi için güvenilir ve sıklıkla kullanılan bir ilaçtır. Literatürde TBH'li hastalarda amantadin kullanımına ilişkin çalışmalar kontrol grubu ve çeşit-

li parametreler ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmalar, amantadin grubunda nörolojik iyileşmenin daha iyi olduğunu göstermiştir. Glasgow Koma Ölçeği (GKS), Full Outline of Unresponsiveness (FOUR) skalası ve yoğun bakım ve hastanede kalış süresi gibi bazı değişkenler kullandık. FOUR skalası entübe hastalarda nörolojik durumu daha iyi yansıtır. Etkinliği gösteren sınırlı sayıda makale olmasına rağmen TBH'li hastalarda amantadin kullanımı, dozu, süresi ile ilgili yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Amantadin, Nörolojik İyileşme, Şiddetli Travmatik Beyin Hasarı

Abstract

Traumatic brain injury (TBI) is the most common cause of death among young population. Approximately 10-15% of these patients, are associated with many severe comorbid conditions, are discharged in vegetative state. Amantadine acts as both a NMDA receptor antagonist and an indirect dopamine agonist. But its exact mechanism of action is still unknown. It is frequently use to increase alertness in patients with TBI. In this presentation, we aimed to present the eight cases with TBI which were treated with Amantadine

Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address: P.K. / drpinara@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 13.01.2022 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 18.04.2022

ORCID IDs of the authors: P.K: 0000-0002-6210-5962; Ö.P: 0000-0003-3806-5574

in Intensive Care Unit (ICU). The characteristics of the cases are given in Table 1. All of patients with traumatic brain injury were intubated and unconscious upon arrival. We used Thiopental sodium for sedation to all patients. Amantadine sulfate treatment was started in the first hour as 200 mg / day and treatment was continued for at least 10 days.

Traumatic brain injury (TBI) are serious health problems with social and economic consequences. Although there are many methods for to increase neurological recovery, there is still no specific treatment. Amantadine is a reliable and frequently used drug for to improve the neurological recovery of the patients with TBI. In the literature, the

studies on the use of amantadine in patients with TBI was compared with the control group and various parameters. These studies were shown that neurological recovery was better in the amantadine group. We used some variables such as Glasgow Coma Scale (GKS), Full Outline of Unresponsiveness (FOUR) scale and duration of stay at ICU and hospital. FOUR scale are better reflects the neurological status in intubated patients. Although there are a limited number of articles indicating efficacy, new studies on amantadine use, dose, and duration are needed in patients with TBI.

Keywords: Amantadine, Neurological Recovery, Severe Traumatic Brain Injury

Giriş

Travmatik beyin hasarı (TBH) genç nüfus arasında sık görülen bir ölüm sebebidir. Ölümle sonuçlanmayan hastalarda ise ciddi komorbiditeler görülmekte ve vejetatif bir hayat ile yaşamlarına devam etmektedirler. Ekonomik ve sosyal açıdan kötü sonuçları olabilen TBH olan hastalar için son günlerde pek çok tedavi denenmekle birlikte günümüzde etkinliği net olarak kanıtlanmış bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır. NMDA (N-metil-D-aspartat) reseptör antogonisti ve indirekt dopamin agonisti olan amantadin, TBH olan hastalarda nörolojik durumu iyileştirmek için kullanılan tedavi seçeneklerinden biri olarak son yıllarda kullanılmaktadır. Amantadinin TBH'li hastalardaki nörolojik durumu iyileştirme mekanizması henüz tam olarak bilinmemekle birlikte bu hastalarda nörolojik durumu iyileştirebileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ve TBH olan hastalarda uyanıklığı artırmak için hala kullanılmaktadır.

Bu olgu serisinde, Isparta Şehir Hastanesi genel yoğun bakımda TBH ile takip ettiğimiz, amantadin kullanılan 8 olgu; hastane, yoğun bakım yatış süreleri ve nörolojik durumları GKS, FOUR gibi skalalar ile değerlendirilerek literatürden elde edilen yeni bilgiler ile sunulmuştur. Olgu sunumunda sunulan tüm hastaların yazılı ve sözlü onamları alınmıştır.

Olgu Sunumu

Yaşları 19-63 arasında değişen çeşitli nedenlerle (4 hastada epidural kanama, 2 hastada yaygın subaraknoid kanama, 1 hastada subdural hematoma ve subaraknoid kanama ve 1 hastada intraparaknoid

kanama mevcuttu) beyin hasarı gelişen ve yoğun bakımda takip edilen 8 olgunun özellikleri tablo 1 de gösterilmiştir. Tüm olgular geliş GKS düşük (≤ 8) olması nedeniyle entübe edildi. Tüm hastalar 3 gün, 3mg/ kg yükleme sonrası 3-5 mg/ kg infüzyon dozlarında tiyopental sodyum ile sedatize edildi. Richmond ajitasyon skalası (RASS) ile sedasyon düzeyi takip edildi ve RASS değeri -4 olarak hedeflendi. Tüm hastalara analjezi amaçlı remifentanil infüzyonu uygulandı. Tüm hastalara antiödem tedavi amacıyla mannitol 1 gram/kg dozunda başlandı.

Tüm olgularımıza amantadin sülfat tedavisi ilk 1 saat içerisinde intravenöz olarak 200 mg/gün 6 saat infüzyon olacak şekilde başlandı. 10 gün intravenöz tedavi sonrası 100 mg/ gün olacak şekilde oral forma geçildi ve tedavi azaltılarak 20 güne tamamlandı. Hastalara yoğun bakım yatış süresinde sedasyonları kesildikten sonra fizyoterapi uygulandı. Hastaların GKS değerinde, 7. Gün artış gözlemlendi fakat bu artış klinikle uyumlu değildi. FOUR skalasında ise 7. Gün klinik düzelme ile uyumlu olarak artış gözlemlendi.

Amantadin kullanımına bağlı olgu 3 de tedavinin 9. Gününde gözde kuruluk ve hiperemi olması üzerine göz hastalıkları tarafından korneal ülserasyon düşünüldü ve tedavisi düzenlendi. Amantadin tedavisi kesildi. Hastanın semptomları 2 haftada düzeldi. 2 olguda karaciğer fonksiyon testlerinde (KCFT) yükselme saptandı. Fakat normal değerlerin 2 katından daha azdı bu nedenle günlük KCFT takibi yapıldı fakat amantadin tedavisi kesilmedi. Takiplerinde KCFT değerleri normal seviyelere döndü. Bunun dışında tüm hastalarımızda amantadin iyi tolere edildi ve her hangi bir yan etki görülmedi.

Tablo 1 Olguların Verileri

	Yaş	Neden	APACHE 2	GKS 1. gün	GKS 7. gün	FOUR 1. gün	FOUR 7. gün	Yoğun Bakım Kalış Süresi	Hastane Kalış Süresi	Yan etkiler	Sonuç
Olgu 1	18	Trafik Kazası	18	5	7	4	10	23	50	Yok	Taburcu
Olgu 2	35	Trafik Kazası	21	5	5	1	2	36	52	KCFT yüksekliği	Taburcu
Olgu 3	27	Trafik Kazası	20	5	5	3	6	38	64	Korneal ülserasyon	Taburcu
Olgu 4	23	Yüksekten Düşme	14	7	8	4	10	26	34	KCFT yüksekliği	Taburcu
Olgu 5	22	Trafik Kazası	16	7	8	8	12	33	60	Yok	Taburcu
Olgu 6	19	Yüksekten Düşme	17	6	15	9	16	10	15	Yok	Taburcu
Olgu 7	63	Trafik Kazası	19	8	7	7	7	16	16	Yok	Eksitus
Olgu 8	24	Trafik Kazası	17	8	3	9	0	11	11	Yok	Eksitus

Tartışma

TBH, her yıl milyonlarca insanı etkileyen ciddi bir sağlık problemidir. Mortalitesi ve morbiditesi oldukça yüksek bir klinik durumdur (1, 2). TBH olan hastalarda travmanın etkisi ile doğrudan doku ve beyin metabolizmasında bir hasar oluşumu söz konusudur. NMDA reseptörleri, glutamat, aspartat gibi eksitator nörotransmitterlerin aşırı salınımı sonrasında aktive olmakta ve sonrasında hücre içine giren sodyum ve kalsiyum nedeniyle hücre ölümü meydana gelmektedir. Bunun sonucunda kan beyin bariyeri bozulmakta ve çoğu zaman geri dönüşümsüz olan nöron hasarı gelişmektedir. Günümüzde tedaviler bu patofizyoloji üzerinde etkili ilaçlar kullanılarak denetlenmektedir. NMDA reseptör antagonisti bir ilaç olan amantadinin etkinliği net olarak aydınlatılmasa da TBH olan hastalarda faydalı olabileceği çalışmalarda gösterilmiştir (3, 4).

Amantadin ilk olarak 1966 yılında İnfluenza A tedavisi için keşfedilmiş, 3 yıl sonra Parkinson hastalığının tedavisinde özellikle parkinsonizm, diskinezi gibi klinik semptomları azalttığı için kullanılmaya başlanmış bir ilaçtır. Dopaminerjik etkinliği nedeniyle inhibitör nörotransmitterlerin baskılanması gibi etkileri nedeniyle TBH olan olgularda kullanılabileceği farkedilmiştir. İlk olarak 1988 yılında kullanıma girmiş ve bu amaçla en çok kullanılan ilaç olmuştur (5-7). Ülkemizde 200 mg

ve 100 mg amantadin sülfat içeren oral ve intravenöz kullanıma uygun preparatları mevcuttur. Biz tedavide hastalarımıza intravenöz formu kullandıktan sonra oral forma geçerek tedavi dozunu azaltarak sonlandırdık.

Amantadin, glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyon ile idrardan değişmeden atılmaktadır. Bu nedenle böbrek yetmezliği olan hastalarda doz azaltılması gerekmektedir. Bu hastalarda amantadin klirensi önemli derecede azalır (7, 8). Hastalarımızda böbrek yetersizliği gibi bir komplikasyona rastlamadık. Amantadin, NMDA reseptör antagonisti ve indirekt dopamin agonisti olarak etki etmektedir. Etki mekanizması net olmasa da dopamin geri alımını azaltarak ve dopamin düzeyini artırarak beyinde duygu durum üzerine etkinliğinin olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda NMDA antagonisti etkisi ile glutamat aktivasyonunu azaltarak uyanıklığı artırmaktadır. Yine NMDA antagonistlerinin beyin ödemi ve aşırı glukoz kullanımını azalttığı, enerji dengesi ve nörolojik durumu düzelttiği gösterilmiştir (3, 9, 10). Amantadin yan etkileri arasında, ekstrapiramidal yan etkiler az olarak görülebilmektedir. Periferik ödem, nöbet aktivitesinde artış, ajitasyon, deliryum, kalp yetmezliği, korneal ödem ve korneal hücre kaybı bildirilen az sayıda olgu bulunmaktadır (11-14). Yine mekanizması net olmasa da karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik görülebilmektedir. Olgularımızdan ikisinde KCFT yüksekliği

görülmüş fakat artış normal üst sınırın iki katını geçmediği için hastalar takip edilmiştir, Tedaviyi kesmeye gerek kalmadan takiplerinde normal düzeye dönmüştür (11). Bunun yanında amantadin yan etkileri az olan ve hastalar tarafından iyi tolere edilen bir ilaçtır. Literatürde amantadin kullanımına bağlı korneal ülserasyon bildirilen olgu sunumları bulunmaktadır. Korneal ülserasyon tedavi edilmediğinde körlük ile sonuçlanan ciddi bir komplikasyondur (14-16). Olgularımızdan birinde, tedavinin 9. Gününde korneal ülserasyon gelişti ve semptomatik tedavi ve ilaç kesildikten sonra düzeldi. Korneal ülserasyon için tanının erken konulması önemlidir. Bu nedenle amantadin kullanan hastalar günlük olarak bu açıdan değerlendirilmelidir. Amantadin kullanımı sırasında görülebilen bir diğer durum ise kardiyak yan etkilerdir. Amantadin, kalp yetmezliği yapabilen ilaçlar arasında olmasına rağmen kardiyak yan etki olgularımızın hiçbirinde görülmemiştir (17). Literatürde; intihar amaçlı yüksek doz amantadin alımı sonrası EKG (elektrokardiyografi) değişiklikleri, disritmilerin olabileceği bildirilmiştir (18).

TBH olan, 184 hastanın dahil edildiği plasebo kontrollü bir çalışmada, amantadin alan grupta iyileşmenin plasebo grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha hızlı olduğu ve iki grup arasında yan etkiler açısından fark olmadığı gösterilmiştir (19). Bu hasta grubunda 200 mg/ gün şeklinde başlanan tedavi dozu hastaların durumlarına göre artırılmıştır. Biz de çalışmamızda 200 mg/ gün dozunu kullandık.

Literatürde; TBH olan hastalarda amantadin kullanımı ile yapılan çalışmalarda amantadin etkisi kontrol grubu ile çeşitli parametreler kullanılarak karşılaştırılmıştır. Bu parametreler nörolojik iyileşmeyi veya nörolojik sonucu gösteren skalalar veya mortalite gibi değişkenlerdir. Amantadin alan grupta nörolojik sonuçların daha iyi olduğu değerlendirilmiştir (20-24). Biz de hastalarımızı değerlendirirken GKS, FOUR (Full Outline of Unresponsiveness) skalası ve yoğun bakım çıkış süresi, hastane çıkış süresi gibi değişkenler kullandık. FOUR skalası, 2005 yılında kullanıma girmiş GKS ile kıyaslandığında nörolojik durumu daha iyi yansıtması nedeniyle önerilen fakat kullanımı yaygınlık kazanmamış bir ölçektir. GKS ile kıyaslandığında entübe hastada kullanımı daha kolay ve uygundur. FOUR skalası; göz cevabı, motor cevap, beyin sapı refleksleri ve solunum olmak üzere dört parametreden oluşmaktadır. Her bölümden en fazla dört puan alınabilir ve toplamda en fazla 16 puan alınabilir. Bu da tam uyanıklık ve farkındalığın olduğunu göstermektedir. 0 puan ise derin koma halini göstermektedir. İki skalayı karşılaştıran çalışmalarda FOUR skalası özellikle yoğun bakımda ve entübe hastalarda etkin ve güvenilir bir skala olarak kabul edilmektedir (25,26). Kullanımı ko-

lay bir skala olması ve hastalarımızın gelişlerinde entübe olmaları nedeniyle çalışmamızda GKS yanında FOUR skalası kullandık. Çalışmamızda hastalarımızı, yoğun bakım yatışının 1. Gününü ve 7. gününde GKS ve FOUR skalası ile değerlendirdik. Hastalarımızda nörolojik ve klinik iyileşme hali olmasına rağmen GKS değerlerinde anlamlı artış olmamıştır. FOUR skalasında, klinik ile uyumlu olarak 7. gün artış gözlenmiştir. Sonuç olarak; TBH, sosyal ve ekonomik açıdan ciddi sonuçları olabilen önemli bir sağlık sorunudur. Nörolojik iyileşmeyi artıran pek çok tedavi denense de spesifik bir tedavisi yoktur. Mortalite ve morbiditesi oldukça yüksek olan bu hasta grubunda amantadin nörolojik iyileşmeyi hızlandırdığı düşünülen, sık kullanılan ve güvenilir bir ilaçtır. Etkinliğini gösteren sınırlı sayıda makale olsa da, TBH olan hastalarda amantadin kullanımı, dozu, süresi üzerine yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Etik Kurul Onayı

Çalışma olgu sunumu olduğundan dolayı etik kurul onayına ihtiyaç bulunmamaktadır.

Bilgilendirilmiş Onam

Bu olgu sunumunda yer alan tüm bireylerden bilgilendirilmiş onam ve verilerin yayınlaması için yazılı izin alınmıştır.

Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

Verilerin Ulaşılabilirliği

Veriler üçüncü parti kısıtlamalar sebebi ile paylaşılamamaktadır.

Yazar Katkıları

PK: Çalışmanın planlanması; Verilerin işlenmesi; Araştırma, Metodoloji; Proje Yönetimi; Kaynakların Sağlanması; Makalenin yazımı; Makalenin düzenlenmesi

ÖP: Çalışmanın planlanması; Verilerin işlenmesi; Denetim; Makalenin yazımı; Makalenin düzenlenmesi

Kaynaklar

1. Daugherty J, Waltzman D, Sarmiento K, Xu L. Traumatic Brain Injury-Related Deaths by Race/Ethnicity, Sex, Intent, and Mechanism of Injury - United States, 2000-2017. MMWR. Morb Mortal Wkly Rep 2019; 68(46): 1050-6.
2. Peterson AB, Xu L, Daugherty J, Breiding MJ. Surveillance

- report of traumatic brain injury-related emergency department visits, hospitalizations, and deaths, United States; Centers for Disease Control and Prevention National Center for Injury Prevention and Control; 2019.
3. Ng Si Yun, Alan Yiu Wah Lee. Traumatic Brain Injuries: Pathophysiology and Potential Therapeutic Targets. *Front Cell Neurosci* 2019; 13: 528.
 4. Whyte J, Katz D, Long D, et al. Predictors of outcome in prolonged posttraumatic disorders of consciousness and assessment of medication effects: a multicenter study. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86: 453-62.
 5. Wendel HA, Snyder MT, Pell S. Trial of amantadine in epidemic influenza. *Clin Pharmacol Ther* 1966; 7(1): 38-43.
 6. Chandler MC, Barnhill JL, Gualtieri CT. Amantadine for the agitated head-injury patient. *Brain inj* 1988; 2(4): 309-11.
 7. Hughes S, Colantonio A, Santaguida PL, Paton T. Amantadine to enhance readiness for rehabilitation following severe traumatic brain injury. *Brain Inj* 2005; 19(14): 1197-206.
 8. Miller KS, Miller JM. Toxic effects of amantadine in patients with renal failure. *Chest* 1994; 105(5): 1630.
 9. Aksu NM, Şenlikçi H, Akkaş M, Özmen MÖ. The Neurological Improvement of a Patient After Amantadine Infusion. *JAMCR* 2013; 4: 161-3.
 10. Stelmaschuk S, Will MC, Meyers T. Amantadine to Treat Cognitive Dysfunction in Moderate to Severe Traumatic Brain Injury. *J Trauma Nurs* 2015; 22(4): 194-203.
 11. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012.
 12. Stelmaschuk S, Will MC, Meyers T. Amantadine to Treat Cognitive Dysfunction in Moderate to Severe Traumatic Brain Injury. *J Trauma Nurs* 2015; 22(4):194-203.
 13. Yang Y, Teja S, Baig K. Bilateral corneal edema associated with amantadine. *CAMJ* 2015; 20: 187(15):1155-8.
 14. Lin CC, Cheng CY, Hu PS, Lin CP, Hsu SL. Amantadine-related corneal edema and endothelial cell loss: Four case reports. *Taiwan J Ophthalmol* 2014;4: 137-40
 15. Hughes B, Feiz V, Flynn SB, Brodsky MC. Reversible amantadine-induced corneal edema in an adolescent. *Cornea* 2004; 23(8): 823-4.
 16. Deogaonkar M, Wilson K, Vitek J. Amantadine induced reversible corneal edema. *J Clin Neurosci* 2011; 18: 298-9.
 17. Maxwell CB, Jenkins AT. Drug-induced heart failure. *Am J Health Syst Pharm* 2011; 68: 1791-804.
 18. Schwartz M, Patel M, Kazzi Z, Morgan B. Cardiotoxicity after massive amantadine overdose. *J Med Toxicol* 2008; 4(3): 173-9.
 19. Giacino JT, Whyte J, Bagiella E, et al. Placebo-controlled trial of amantadine for severe traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2012; 366(9): 819-26.
 20. Wheaton P, Mathias JL, Vink R. Impact of Early Pharmacological Treatment on Cognitive and Behavioral Outcome After Traumatic Brain Injury in Adult: a Meta-Analysis. *Jclin Psychopharmacol* 2009; 29: 468-77.
 21. Abbasivash R, Valizade Hasanloei MA, Kazempour A, Mahdkeh A, Shaaf Ghoreishi MM, Akhavan Masoumi G. The Effect of Oral Administration of Amantadine on Neurological Outcome of Patients With Diffuse Axonal Injury in ICU. *J Exp Neurosci* 2019; 27: 13.
 22. Saniova B, Drobny M, Kneslova L, Minarik M. The outcome of patients with severe head injuries treated with amantadine sulphate. *J Neural Transm* 2004; 111: 511-4.
 23. Hughes S, Colantonio A, Santaguida PL, Paton T. Amantadine to enhance readiness for rehabilitation following severe traumatic brain injury. *Brain Inj* 2005; 19: 1197-1206.
 24. Hammond FM, Bickett AK, Norton JH, Pershad M. Effectiveness of amantadine hydrochloride in reduction of chronic traumatic brain injury irritability and aggression. *J Head Trauma Rehabil* 2014; 29: 391-9.
 25. Şahin AS, Şahin M, Öztürk NK, Kızılateş E, Karlı B. Comparison Of GCS And FOUR Scores Used In The Evaluation Of Neurological Status In Intensive Care Units. *J Contemp Med* 2015; 5(3): 167-72.
 26. Wijdicks EF, Bamlet WR, Maramattom BV, Manno EM, McClelland RL. Validation of a new coma scale: The FOUR score. *Annals of neurology* 2005; 58(4): 585-93.