

# OKVARE ZAVEDANJA IN ODZIVNOSTI PO MOŽGANSKI POŠKODBI – KAKŠNE MOŽNOSTI PONUJA METODA STIMULACIJE GLOBOKIH MOŽGANSKIH JEDER? *DISORDERS OF CONSCIOUSNESS AFTER BRAIN INJURY – A REVIEW OF POSSIBILITIES WITH THE DEEP BRAIN STIMULATION METHOD*

asist. mag. Klemen Grabljevec, dr. med.

Univerzitetni rehabilitacijski inštitut Republike Slovenije – Soča, Ljubljana

## Izvleček

Napredek na področju intenzivne medicine vedno več bolnikom omogoča, da preživijo stanje kome po težki možganski poškodbi. Pri nekaterih bolnikih po preživelih težki možganski poškodbi ali hipoksični možganski okvari ob izhodu iz stanja kome lahko opazimo redko, vendar skrajno obliko prizadetosti, ki se kaže kot stanje povrnjene zavesti, a brez zavedanja in hotenega odzivanja na dražljaje iz okolja – kar imenujemo vegetativno stanje (VS). Razlog za to je v žariščni, običajno obojestranski poškodbi talamičnih in subtalamičnih jeder ter rostrakavdalnega področja. Nekateri od teh bolnikov po določenem času pričnejo kazati različno intenzivne, vendar ponovljive in kognitivno pogojene odzive na zunanje dražljaje, ki jih je mogoče zanesljivo ločiti od refleksno pogojenih odzivov – kar imenujemo stanje minimalne odzivnosti

Metoda stimulacije globokih možganskih jeder (angl. deep brain stimulation), in sicer retikularne formacije in centromedianega-parafascikularnega kompleksa dominantne hemisfere, se je v redkih primerih izkazala za učinkovito pri izboljšanju odzivnosti bolnikov v vegetativnem stanju do te mere, da so se bolniki lahko smiselno sporazumevali in kazali, da navodila razumejo, niso pa se bili sposobni samostojno premikati. Pri bolnikih v stanju minimalne odzivnosti pa je pri večini opisanih primerov prišlo tudi do izboljšanja in osamosvojitve pri gibanju.

## Ključne besede:

možganska poškodba, vegetativno stanje, stanje minimalne odzivnosti, stimulacija globokih možganskih jeder, rehabilitacija

## Abstract

Improvements of emergency medicine enable a major part of comatose patients after severe brain injury to survive. After evolving from coma, some of them show no evidence of awareness of self and environment and give no meaningful response for the external stimuli; such condition is called a vegetative state. The reason lies in focal or widespread unilateral or bilateral injury of the central thalamic and parathalamic nuclei and rostrocaudal regions. In some patients, an inconsistent but cognitively mediated response to external stimuli can be observed, which is reproducible or sustained long enough to be differentiated from reflexive behaviour; such condition is called a minimally conscious state.

With the deep brain stimulation method, usually the region of centromedian-parafascicular complex in dominant hemisphere is stimulated with implantable electrodes. The method showed to be effective in rare cases of patients in vegetative state to improve awareness and responsiveness to external stimuli and ability to communicate, but no improvement of motoric control was observed. There was more remarkable improvement in the group of patients in the minimally conscious state, who were able of independent ambulation and reached some degree of independence in daily activities.

## Key words:

brain injury, vegetative state, minimally conscious state, deep brain stimulation, rehabilitation

## VEGETATIVNO STANJE – DEFINICIJA IN DIAGNOSTIČNI KRITERIJI

Pri nekaterih bolnikih po nezgodni ali anoksični možganski poškodbi lahko opazimo cikel budnosti in spanja brez zanesljivih znakov samozavedanja ali odzivanja na okolje ob popolno ali delno ohranjenih avtonomnih funkcijah hipotalamusa in možganskega debla (1). Razlog za to je v žariščni, običajno obojestranski poškodbi talamičnih in subtalamičnih jeder ter rostrakavdalnega področja. Nevroni v tem področju so anatomsko in fiziološko specifični za vzdrževanje in reguliranje mehanizma budnosti in pozornosti. Doslej je znano tudi, da so nevroni centralno talamičnega področja bolj kot v drugih področjih občutljivi na mehanizem difuzne aksonske okvare in hipoksije oz. anoksije (2, 3).

Opisano stanje sta leta 1972 prvič poimenovala Jennet in Plum (4) kot *perzistentno vegetativno stanje* in ga opisala kot *stanje budnosti brez zavedanja*. Leta 1994 je delovna skupina Ameriške akademije za nevrologijo opisano stanje definirala z naslednjimi kriteriji (5):

- bolnik se ne zaveda samega sebe in okolja in se ni sposoben sporazumevati ali kakorkoli sodelovati z okolico;
- bolnikovi odzivi na vidne, zvočne, taktilne ali bolečinske dražljaje in njegovo vedenje niso vzdrževani, ponovljivi, namenski in hoteni;
- ni znakov razumevanja ali sporočanja govornih informacij;
- občasna budnost, ki se kaže kot ohranjeni cikel budnosti in spanja;
- ohranjene avtonomne funkcije hipotalamusa in možganskega debla, ki omogočajo ohranjanje življenjskih znakov ob podpori medicinske nege;
- inkontinenca za urin in blato;
- delno ohranjeni refleksi možganskih živcev (npr. zenični, okulocefalni, kornealni, vestibulo-okularni, žrelni ...) in spinalni refleksi.

Kljub opisanim kriterijem lahko ocenjevalcu nekateri odzivi bolnika vzbudijo sum, da je njegova odzivnost boljša, kot jo opredeljuje pojem vegetativnega stanja. Tako imenovani cikel budnosti in spanja, ki pomeni osnovno ločnico med stanjem kome in vegetativnim stanjem, bi lahko nakazoval ohranjene višje kortikalne funkcije, zato nekateri strokovnjaki stanje opišejo le kot odpiranje in zapiranje oči. Vsekakor pa bolnik lahko daje vtis, da je podnevi »buden«, ponoči pa »spi«. Bolnik v vegetativnem stanju pogosto mežika, včasih tudi daje vtis, da to počne zaradi premikanja ali približevanja predmetov. Zato nekateri opozarjajo (6), naj bomo pri razglasitvi vegetativnega stanja previdni, kadar pri bolniku opazimo mežikalni refleks, saj zanesljivo izziven refleks pomeni, da so ohranjene kortikalne povezave. Znak »plavajočih zrkel«, ki ga opazimo pri bolniku, lahko daje vtis, da bolnik sledi premikajočim se objektom. Izključitev naključnega spontanega premikanja

zrkel je izredno pomebna, saj je sposobnost zavednega sledenja objektu (»fiksacija pogleda«) eden osnovnih znakov za izhod iz vegetativnega stanja. Ob izraženem nehotnem refleksu prijemanja svojci zelo pogosto dobijo občutek, da jih bolnik pozdravlja oz. jim želi nekaj sporočiti. Enak vtis lahko imamo ob fragmentarnih gibih v smeri bolečega dražljaja ali celo gibov, ki bi lahko posnemali praskanje po koži. Bolečinski dražljaj pri bolnikih pogosto sproži premikanje ustnic, jezika in celo tvorbo grlenih zvokov, vsekakor pa ne smiselnega govora. Svojci ob bolniku pri tem pogosto dobijo vtis, da se je bolnik začel govorno sporazumevati. Nekateri bolniki v vegetativnem stanju lahko celo pogoltnejo tekočino in hrano, večina pa seveda potrebuje parenteralno hranjenje (7-11).

Tako imenovano *perzistentno oz. trenutno vegetativno stanje* pri odraslih in otrocih lahko razglasimo, če stanje, ki ustreza zgoraj opisanim kriterijem, traja najmanj en mesec po okvari možganov, ki je posledica poškodbe. Če opisano stanje traja vsaj 12 mesecev po poškodbi, ga lahko razglasimo za *permanentno oz. trajno vegetativno stanje*. Če okvara možganov ni posledica poškodbe, lahko stanje razglasimo za *permanentno* že po treh mesecih po nastali okvari (5).

Pričakovani čas življenja oseb v permanentnem vegetativnem stanju je 2-5 let, preživetje po desetih letih je malo verjetno, verjetnost preživetja po petnajstih letih pa je 1/15.000 do 1/75.000 bolnikov (7).

Pojavnost in razširjenost bolnikov v vegetativnem stanju sta v različnih državah zelo različni, predvsem zaradi nepopolnih kliničnih kriterijev in različnih izkušenj opazovalcev. V Sloveniji ne zbiramo podatkov o pojavnosti in razširjenosti bolnikov v vegetativnem stanju. Pojavnost bolnikov v vegetativnem stanju v različnih državah je prikazana v tabeli 1 (7).

**Tabela 1:** Pojavnost in razširjenost bolnikov v vegetativnem stanju (VS) in stanju minimalne odzivnosti (SMO) v nekaterih evropskih državah in ZDA.

Država	Pojavnost oz. razširjenost
Velika Britanija	Pojavnost: 14/milijon prebivalcev (en mesec po okvari – vsi vzroki);
Izrael	Pojavnost: 4,5/milijon prebivalcev (en mesec po poškodbi – samo možganska poškodba);
Danska	Razširjenost: 1,3/milijon prebivalcev (pet let po poškodbi – samo možganska poškodba);
Francija	Pojavnost: 67/milijon prebivalcev (en mesec po okvari – vsi vzroki);
Avstrija	Razširjenost: 19/milijon prebivalcev (vsi vzroki);
Severna Irska	Razširjenost VS + SMO: 19/milijon prebivalcev (vsi vzroki);
ZDA	Pojavnost: 46/milijon prebivalcev (en mesec po okvari – vsi vzroki); Razširjenost: 40-168/milijon prebivalcev (vsi vzroki).

Zaradi negativnega prizvoka izraza "vegetativno stanje" je leta 2010 Evropska delovna skupina za motnje zavedanja predlagala zamenjavo izraza "vegetativno stanje" z angl. izrazom "unresponsive wakefulness syndrome", ki ga doslej še nismo poslovenili (12). Avtorji predlaganega izraza strokovnjake s področja medicine pozivajo, naj raje uporabljajo ta izraz, ki je bolj nevtralen in opisen ter tudi klinično opiše stanje bolnika, ki se na dražljaje iz okolja ne odziva z gibanjem, čeprav so očitni znaki budnosti oz. odpiranja oči v ciklusu budnosti in spanja.

## STANJE MINIMALNE ODZIVNOSTI – DEFINICIJA IN DIAGNOSTIČNI KRITERIJI

Nekateri bolniki z okvaro zavedanja lahko kažejo določeno mero odzivnosti kljub stanju, ki posnema vegetativno stanje. Kljub temu da so ti odzivi različno intenzivni, so ponovljivi, kažejo, da je odzivnost na zunanje dražljaje kognitivno pogojena, in jih je mogoče zanesljivo ločiti od refleksno pogojenih odzivov. Delovna skupina Ameriške Akademije za nevrologijo (14) je leta 2002 takšno stanje definirala kot stanje minimalne odzivnosti (angl. *minimally conscious state*).

Za potrditev ponovljivosti in zanesljivega zaključka, da so motorični odzivi dejansko odzivi na zunanji dražljaj ali verbalno navodilo, je potrebno daljše opazovalno obdobje. Potrditev te razlike je ključna zaradi določanja prognoze, načina in količine obravnave oz. namestitve bolnika in tudi medicinsko-pravnih vprašanj (13). Osnovne razlike med stanjem kome, vegetativnim stanjem in stanjem minimalne odzivnosti prikazuje tabela 2 (14).

Za postavitev diagnoze stanja minimalne odzivnosti moramo zanesljivo dokazati oz. potrditi, da se bolnik zaveda samega sebe ali okolja na ponovljiv in zanesljivo prepoznaven način z enim od odzivov (14):

- izvajanje aktivnosti po preprostih navodilih;
- odziv z odgovoroma da in ne, ki je lahko izrazni ali besedni, ni pa nujno, da bolnik pravilno odgovori na zastavljeno vprašanje;
- razumljivo glasovno izražanje;
- namensko vedenje, ki vključuje dejanske motorične spremembe ali le spremembe vedenja, ki pa so v skladu z značilnostjo dražljaja ali informacije iz okolja in niso refleksni odzivi. Primeri namenskega vedenja so:
  - ♦ ustrezní odziv z jokom ali smehom na verbalno ali slikovno sporočilo, ki ni nevtralnega značaja;
  - ♦ vokalizacija ali gestikuliranje, ki je ustrezen in neposreden odziv na verbalno sporočilo ali vprašanje;
  - ♦ seganje po predmetih v ustrezni smeri na način, ki nedvomno nakazuje pravilno oceno smeri in razdalje do predmeta;
  - ♦ dotikanje ali prijemanje predmetov na način, ki nedvomno ustreza velikosti, obliki in uporabnosti tega predmeta;

- ♦ namenska gibljivost zrkel in vzdrževana fiksacija pogleda na premikajoče se predmete v vidnem polju.

Bolniki v stanju minimalne odzivnosti pogosto izpolnjujejo več zgoraj naštetih kriterijev, mnogi pa le enega od omejenih. Pri kliničnem odločanju in ocenjevanju bolnikovega zavedanja pa moramo vedno upoštevati tudi omejitve, ki izhajajo iz okvare senzoričnega ali motoričnega sistema, in znižano iniciativnost bolnika.

Potek in dolgoročni izid stanja minimalnega zavedanja nista dovolj raziskana, stanje je lahko prehodno ali trajno. Večji odstotek bolnikov v stanju minimalne odzivnosti preide v stanje višjega zavedanja in funkcijskega stanja kot tistih v vegetativnem stanju (15).

Izboljšanje bolnikovega zavedanja in izhod iz stanja minimalne odzivnosti je postopno in zanesljivih mej ni mogoče postaviti oz. opaziti. Da gre za izhod iz stanja minimalne odzivnosti, lahko ugotovimo takrat, ko se pri bolniku ponovljivo in zanesljivo kaže eno ali oboje (14):

- funkcionalno dvosmerno sporazumevanje;
- funkcionalna raba dveh različnih predmetov.

Funkcionalno dvosmerno sporazumevanje se lahko kaže kot glasovni govor, pisanje, odziv z odgovoroma da in ne ali uporaba katerekoli zanesljive oblike nadomestne komunikacije. Bolnik naj bi zanesljivo in pravilno odgovoril dvakrat v krajšem časovnem obdobju na šest zaporednih nedvoumnih osnovnih situacijskih vprašanj, kot so npr.: »Ali zdaj sedite?« in »Ali zdaj kažem s prstom na vas?« (14).

Da gre za funkcionalno rabo predmetov, lahko opredelimo, če bolnik ob najmanj dveh priložnostih prikaže ali nakaže ustrezno uporabo dveh splošnih predmetov – npr. če prime glavnik in naredi kretnjo k svoji glavi, ko glavnik drži v svoji roki, ali če prime pisalo in poskusi z njim pisati po papirju.

V zadnjem času v Evropi kot orodje za splošno oceno bolnikovega zavedanja uporabljajo lestvico PALOC (angl. *Post Acute Level of Consciousness Scale*; slov. Lestvico postakutne ravni odzivanja). Lestvica bolnikovo odzivnost razmeji na štiri stopnje: koma, vegetativno stanje, stanje minimalne odzivnosti in zavedanje ter opiše tudi vmesna prehodna stanja glede na bolnikovo odzivnost na dražljaje in njegovo sodelovanje z okoljem (16).

Ob ocenjevanju bolnikovega zavedanja in odzivnosti moramo zanesljivo izključiti morebitne okvare senzorično-motoričnega sistema, ki bi tudi lahko vplivale na vtis o bolnikovem odzivanju na dražljaje. Pogoste okvare senzoričnega sistema pri bolnikih po možganski poškodbi so: okvara vidne proge, afonija, afazija, agnozija, apraksija ter okvare povrhnje in globoke senzibilnosti.

Nadaljnje raziskave na področju obravnave bolnikov z okvaro zavedanja in odzivnosti bodo morale pojasniti (7):

**Tabela 2:** Primerjava kliničnih slik pri bolnikih v komi, vegetativnem stanju (VS) in stanju minimalne odzivnosti (SMO).

	Zavedanje	Ciklus buden/spi	Motorične funkcije	Odziv na slušni dražljaj	Odziv na vidni dražljaj	Sporazumevanje	Čustvovanje
<b>Koma</b>	Ni	Odsoten	Refleksi in posturalni odzivi	Ni	Ni	Ni	Ni
<b>VS</b>	Ni	Prisoten	Umaknitveni refleks na bolečino	Kot dražljaj	Kot dražljaj	Ni	Ni
			Občasni nesmiselni gibi	Kratkotrajno odzivanje na zvok	Kratkotrajna fiksacija vidnega dražljaja		
<b>SMO</b>	Delno	Prisoten	Locira boleč dražljaj	Locira položaj zvoka	Vzdržuje fiksiran vidni dražljaj	Pogojno vokalizira	Pogojno se smeji ali joka
			Sega po predmetih	Občasno sledi navodilom	Zdržema sledi vidnemu dražljaju	Nekonsistentna, vendar razumljiva verbalizacija ali gestikulacija	
			Drži predmete ali se jih dotika, tako da se prilagaja velikosti in obliki predmeta				
			Avtomatizirani gibi (npr. praskanje)				

- realno incidenco in prevalenco bolnikov v stanju minimalne odzivnosti;
- značilnosti nastanka, potek okrevanja in verjetnost izida, zanesljivost, ponovljivost in veljavnost kriterijev za posamezna stanja okvarjene odzivnosti kot tudi za opis sprememb odzivanja;
- razlike v stopnji okrevanja med odraslimi, mladostniki in otroci;
- povezanost med etiologijo okvare (poškodba, anoksija, prirojena malformacija) in prognozo;
- napovedne dejavnike za okrevanje, učinkovitost in stroške metod zdravljenja, ki jih uporabljamo ter
- vpliv bolnikovega stanja na kakovost življenja svojcev in skrbnikov ter njihovo razumevanje bolnikovega stanja in pričakovani pri njegovem okrevanju.

## STIMULACIJA GLOBOKIH MOŽGANSKIH JEDER – VLOGA PRI ZDRAVLJENJU BOLNIKOV Z OKVARO ZAVEDANJA IN ODZIVNOSTI

Uporaba stimulacije globokih možganskih jeder se je v zadnjih desetletjih razširila na mnoga področja nevroloških, psihiatričnih in nevrokirurških stanj. Terapija se je izkazala kot zelo uspešna na področju motenj gibanja pri ekstrapiramidnih okvarah in pri zdravljenju obsesivno-kompulzivnih motenj (17, 27). Eno manj raziskanih in pojasnjenih področij je zdravljenje bolnikov v vegetativnem stanju in stanju minimalne odzivnosti po možganski poškodbi. Poročila o uspešnosti takšne terapije so različna, od zmerne pesimiističnih (18, 19) do evforičnih (20), predvsem pa temeljijo na posamičnih primerih ali majhnih vzorcih bolnikov.

Zgodnjo teorijo o možnosti spodbujanja zavedanja in odzivnosti s pomočjo stimulacije subtalamičnih področij in retikularne substance sta opisala Hassler (21) in Moruzzi

(22). Z nadaljnimi raziskavami so odkrili, kakšna je vloga intralaminarnih jeder pri vzdrževanju pozornosti in tvorbi kratkoročnega spomina (23). Tudi odkritje talamično-kortikalnih povezav je prispevalo k razkritju pomena talamičnih centrolateralnih jeder pri vzdrževanju budnosti in pozornosti (24).

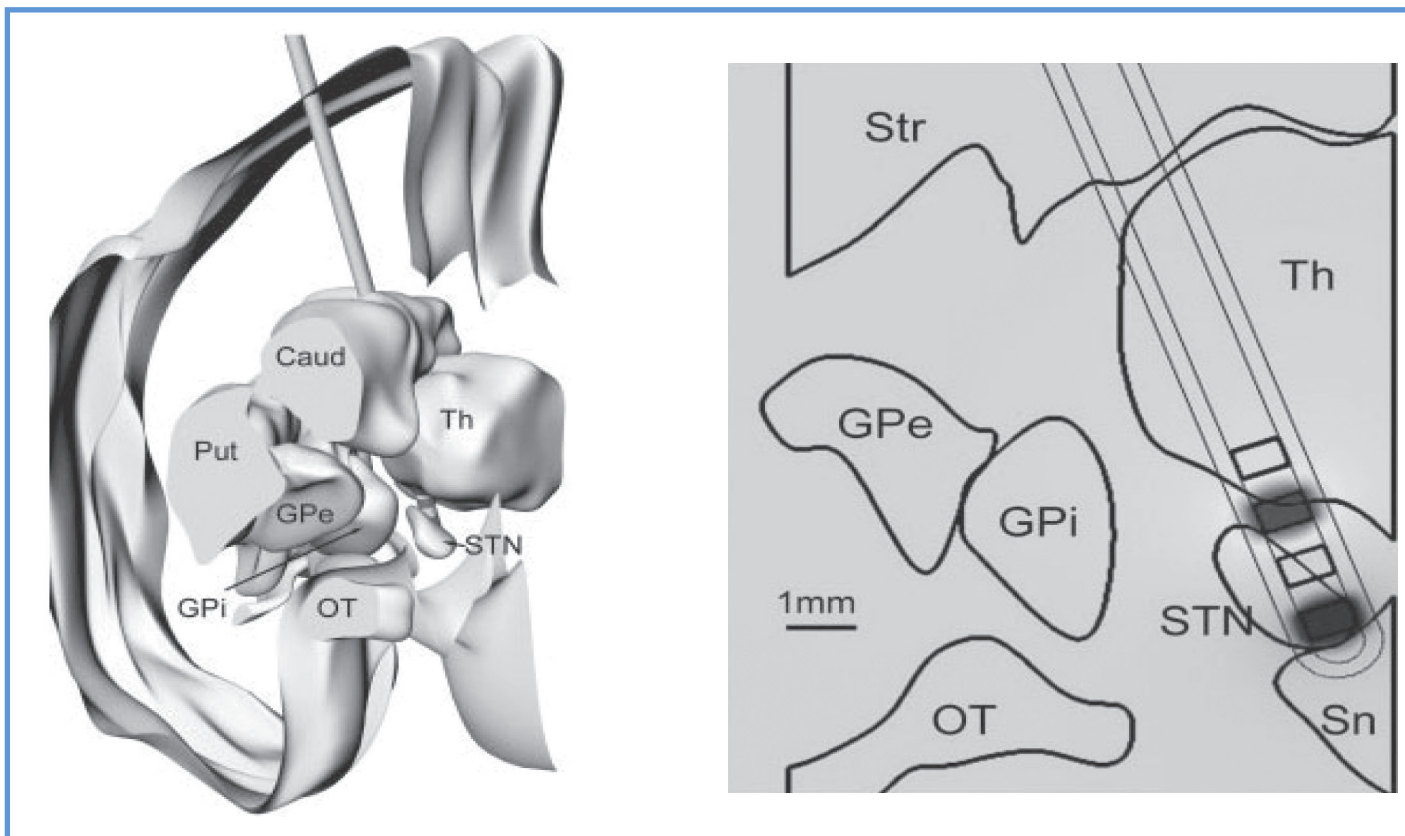
Mnoga talamična jedra imajo pomembno vlogo pri prenosu senzoričnih in motoričnih informacij. Izboljšanje biokemičnega zaznavanja nevronskega karaktera je pripomoglo k identifikaciji specifičnih tipov kalbindin pozitivnih talamičnih nevronov, ki v primerjavi z običajnimi interneuroni svoje aksone razpršeno podaljšujejo v kortikalna področja, vključno s frontalnim režnjem in drugimi področji, ki niso vključena v prenos motoričnih ali senzoričnih informacij (25, 26).

Trajni implantabilni sistem za stimulacijo globokih možganskih jeder v rutinski klinični praksi uporabljajo od sedemdesetih let prejšnjega stoletja (27). Nevrokirurški poseg s pomočjo 3D-stereotaktične kirurgije obsega vsaditev dveh žičnih elektrod s po štirimi stimulacijskimi terminalnimi elektrodami v področje subtalamičnih jeder (sliki 1 in 2). Žične elektrode so pod kožo povezane s stimulatorjem, ki je vsajen v področje pod ključnico. Postopek vsaditve stimulatorja in položaj elektrod je opisan v ustrezni literaturi (28-30) in bi opisovanje le-tega presegalo zastavljeni okvir tega prispevka.

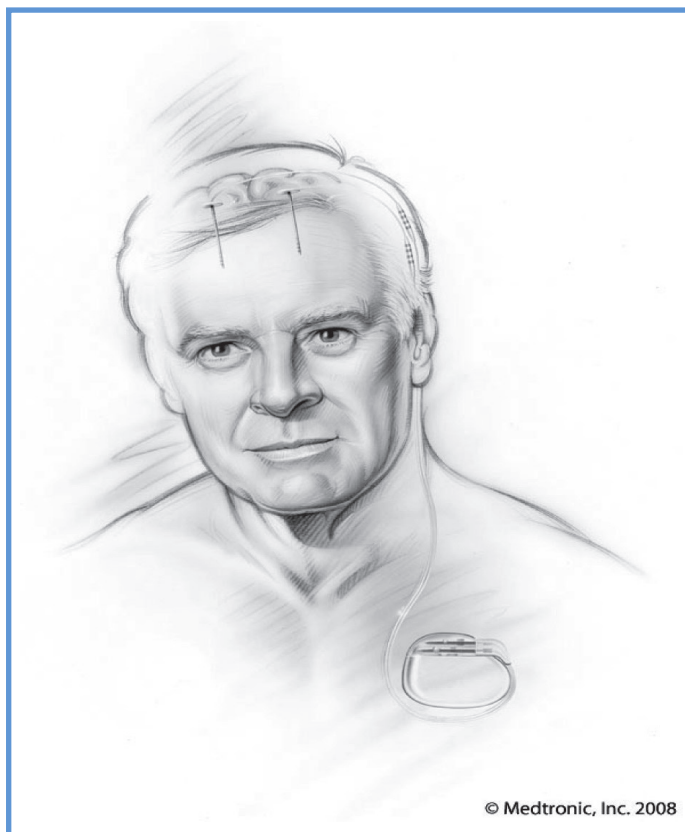
## PREGLED LITERATURE IN SLOVENSKE IZKUŠNJE Z UPORABO STIMULACIJE GLOBOKIH MOŽGANSKIH JEDER PO POŠKODBI

Hassler s sodelavci (21) je prvi poročal o bolj izraženi budnosti, spontanem gibanju levih udov, obračanju k predmetom





**Slika 1:** Položaj stimulacijskih elektrod v talamičnem področju (32). Legenda: Caud: caudatum; Put: putamen; Str: striatum; GPe: globus pallidus externum; GPi: globus pallidus internum; OT: optična pot; Th: talamus z retikularnim talamičnim jedrom; STN: subtalamično jedro; Sn: substantia nigra.



**Slika 2:** Položaj stimulatorja v podkožju in potek žičnih ter stimulacijskih elektrod.

in osebam ter o nefunkcionalni vokalizaciji pri bolniku po petih mesecih vegetativnega stanja po možganski poškodbi, pri katerem so 19 dni izvajali stimulacijo desnega paliduma in levega latero-polarnega talamičnega jedra. Ob tem je prišlo tudi do elektroencefalografskih sprememb v smislu izginotja delta aktivnosti levo temporalno, prišlo je do redukcije asimetrije in delne vzpostavitve ritma alfa. Po ukinitvi stimulacije je večina opisanih učinkov izzvenela.

Sturm s sodelavci (31) je poročal, da je stimulacija polarnega retikularnega subtalamičnega jedra pri bolniku po infarktu v področju mezencefalona pripeljala do bolnikove daljše budnosti, govornega sporazumevanja in zanesljivejšega vnosa hrane ter do tega, da je bolnik zanesljiveje sledil navodilom. Stanje bolnika pred kirurškim posegom so sicer opisali kot vmesno stanje med komo in tipičnim apaličnim sindromom, kar je bil v tedanjih časih izraz za stanje, ki ga sedaj imenujemo z izrazom vegetativno stanje. Bolnik je umrl dva meseca po vsaditvi sistema za trajno stimulacijo.

Tsubokawa s sodelavci (18) je opisal osem bolnikov v vegetativnem stanju, ki je trajalo vsaj šest mesecev in ki so jim vsadili sistem za trajno stimulacijo retikularne formacije in nespecifičnih subtalamičnih jeder. Trije bolniki so imeli okvaro možganov po poškodbi, dva anoksično okvaro, pri treh bolnikih pa je prišlo do spontane intracerebralne in/ali subarahnoidne krvavitve. Nevrofiziološka ocena

bolnikov pred stimulacijo je obsegala EEG preiskavo, oceno somatosenzoričnih evociranih potencialov (SEP in SSEP) ter oceno akustičnih potencialov možganskega debla (APMD). Nevrološka ocena je povzela točkovanje po nestandardizirani lestvici in je ocenjevala odzivanje na bolečino, spontano odpiranje oči, spontane gibe udov, gibanje zrkel, čustveni odziv, oralni vnos hrane, vokaliziranje, upoštevanje navodil in verbalni odziv. Šest mesecev po uvedbi trajne stimulacije sta se dva bolnika zanesljivo verbalno sporazumevala, izpolnjevala navodila, dosegla sta ustrezen čustveni odziv in lahko uživala hrano skozi usta. Oba bolnika sta doživela spontano intracerebralno krvavitev. En bolnik po spontani intracerebralni krvavitvi je delno in neskladno izpolnjeval navodila, sledil je predmetom z gibanjem zrkel in spontano gibal z udi. Pri drugih petih bolnikih – vključno z vsemi po možganski poškodbi – ni prišlo do pomembnega izboljšanja kliničnega stanja oz. stanja izboljšane odzivnosti. Avtorji so zaključili, da je za prvo oceno učinka trajne stimulacije globokih možganskih jeder potrebno počakati najmanj tri do štiri mesece. Učinek stimulacije naj ne bi bil le v zgodnjem odzivu aktivacije ascendentnega aktivacijskega sistema v retikularni substanci, ampak predvsem v povečanju možganskega krvnega pretoka in presnove glukoze v možganski skorji in talamusu. Le-to naj bi induciralo nevoplastičnost v teh področjih in tudi okoli njih in pripomoglo k povrnitvi zavedanja bolnikov v vegetativnem stanju.

Schiff s sodelavci (20) je po vsaditvi trajnega sistema za stimulacijo subtalamičnega parafascikularnega jedra bolniku šest let po možganski poškodbi opazoval parametre lestvice JFK Coma Recovery Scale – Revised (JFKCRSR) med obdobji dvojno slepe vklopljene in izklopljene stimulacije, ki je trajala šest mesecev. Pred začetkom opazovalnega obdobja so izvedli t. i. titracijsko dobo stimulacije, ki so jo začeli 50 dni po vsaditvi sistema za stimulacijo in je trajala pet mesecev. Med titracijsko dobo so določili optimalne parametre in kombinacije frekvence ter intenzivnosti stimulacije. Poleg primarnih opazovanih parametrov, zajetih v lestvici JFKCRSR, so določili tudi sekundarne opazovane parametre, in sicer: poimenovanje predmetov, premikanje udov na povelje in uživanje hrane skozi usta. Avtorji opisujejo, da je prišlo do zanesljive korelacije med obdobjem vklopljene stimulacije in kvalitativnih sprememb v vedenju bolnika, in sicer: daljših obdobji odprtih oči, izpolnjevanja navodil za gibanje, poskusa funkcionalne uporabe predmetov in smiselne verbalizacije, česar pred začetkom stimulacije ni bilo.

Največjo skupino bolnikov po vsaditvi sistema za stimulacijo globokih možganskih jeder je opisal Yamamoto s sodelavci (32). Ta študija predstavlja podaljšano opazovalno obdobje skupine bolnikov, ki jo je opisal že Tsubokawa. Poseg so opravili pri enaindvajsetih bolnikih v vegetativnem stanju, ki so ustrezali kriterijem Delovne skupine za vegetativno stanje, ki traja od štiri do osem mesecev po poškodbi oz. akutnem dogodku. V kontrolni skupini je

bilo 86 bolnikov, ki so ravno tako ustrezali kriterijem za vegetativno stanje. Povprečna starost bolnikov v skupini, ki je imela vstavljen stimulator, je bila 44 let (od 19 do 72 let). Vzrok za okvaro možganov je bila pri devetih bolnikih možganskožilni dogodek, pri drugih devetih poškodba možganovine in pri treh bolnikih anoksija. Dvema bolnikoma so elektrode vstavili na področje mezencefalne retikularne formacije, devetnajstim pa v področje subtalamičnega centromedianega – parafascikularnega (CMpf) kompleksa dominantne hemisfere. Pred odločitvijo o vstavitvi stimulatorja so pri vseh bolnikih ocenili akustične potenciale možganskega debla (APMD) za oceno funkcije možganskega debla, somatosenzorične potenciale (SEP) nad primarno somatosenzorično skorjo za oceno talamično-kortikalne povezave in spremljali komponento P250 za oceno višjih živčnih dejavnosti, opravili so kontinuirano EEG snemanje in frekvenčno analizo za oceno povezave med možganskim deblom in možgansko skorjo. Bolnike v študijski skupini so spremljali najmanj 10 let po vstavitvi stimulatorja ali do smrti, če je ta nastopila prej. Bolnike v kontrolni skupini so spremljali dve leti.

V študijski skupini so pri vseh enaindvajsetih bolnikih neposredno po vklopu stimulacije opazili zgodnji odziv (angl. arousal effect), in sicer: odpiranje oči z dilatiranimi zenicami, spremembo arterijskega tlaka in srčne frekvence ter odpiranje ust. Bolnikom so stimulacijo aktivirali za 30 minut, vsaki dve do tri ure na dan. Od 21 bolnikov v študijski skupini jih je osem začelo kazati znake razumevanja, govornega sporazumevanja ali sporočanja s kimanjem ter izpolnjevalo navodila za gibanje v obdobju štirih do 12 mesecev po vklopu stimulacije. Od teh osmih bolnikov jih je sedem ostalo popolnoma nesamostojnih in negibnih, en bolnik pa se je lahko premikal s pomočjo vozička. Drugih 13 bolnikov v študijski skupini je ostalo v vegetativnem stanju. V dveh letih spremljanja je vseh 86 bolnikov v kontrolni skupini ostalo v vegetativnem stanju. Ista skupina raziskovalcev je spremljala tudi učinek stimulacije globokih možganskih jeder na bolnike v stanju minimalne odzivnosti. Vseh pet bolnikov se je po vsaditvi sistema za stimulacijo zanesljivo sporazumevalo z ljudmi v okolju, štirje od petih so se lahko premikali z vozičkom ali z drugimi pripomočki in so bili odpuščeni v domače okolje. En bolnik v tej skupini je ostal nepomičen. Avtorji študije zaključujejo, da je metoda s stimulacijo globokih možganskih jeder primerna za bolnike, pri katerih z nevrofiziološkimi preiskavami ugotovijo ohranjeno povezanost med možganskim deblom in možgansko skorjo ter ohranjene talamokortikalne povezave. Takojšen učinek zburjanja bolnika, kot je odpiranje oči in nihanje arterijskega tlaka in srčne frekvence, je ugoden napovedni dejavnik za dolgoročni učinek stimulacije. Vsi bolniki v študiji, ki so se spet začeli odzivati, so imeli elektrode vstavljene v področje centromedianega parafascikularnega kompleksa, zato avtorji to področje priporočajo kot ustrezno za vsaditev. Pomemben zaključek študije je, da v kontrolni skupini ni prišlo do spontane povrnitve zavedanja pri nobenem bolniku, če jo primerjamo s študijsko skupino.

V letu 2011 je bila po priporočilu Oddelka za rehabilitacijo po možganskih poškodbah URI-Soča in ob pozitivnem mnenju konzilija KO za nevrokirurgijo, UKC Ljubljana na vsaditev stimulatorja za stimulacijo globokih možganskih jeder v tujino napotena ena bolnica na stroške ZZZS. Druga bolnica je odšla na zdravljenje na pobudo svojcev in brez predhodnega zdravniškega mnenja. Prva bolnica je imela hipoksično možgansko okvaro po srčnem zastoju pol leta pred vsaditvijo sistema za stimulacijo, druga bolnica pa difuzno aksonsko poškodbo leto in pol pred posegom. Pri obeh bolnicah je bil po vklopu stimulatorja učinek stimulacije takojšen, saj sta pogosteje odpirali oči, nihal je tudi arterijski tlak, do spremembe odzivnosti pa ni prišlo pri nobeni. Žal je pri obeh bolnicah po posegu prišlo do kliničnih zapletov, in sicer do sistemskih okužb, zaradi katerih so ju morali zdraviti na KO za infekcijske bolezni oz. KO za pljučne bolezni. Bolnica s hipoksično možgansko okvaro je umrla pet mesecev po posegu zaradi septičnega stanja, ki je bil zaplet okužbe cistostomskega katetra.

## ZAKLJUČEK

Kljub objavljenim kriterijem za razglasitev vegetativnega stanja in stanja minimalne odzivnosti po možganski poškodbi je na tem področju še mnogo nedoslednosti in neznanja. Potrditev diagnoze in predvsem razlike med obema stanjema je ključnega pomena zaradi določanja bolnikove prognoze, načina in količine nadaljnje terapijske obravnave oz. namestitve bolnika in seveda tudi medicinsko-pravnih vprašanj. Obe stanji sta na skrajnem koncu izida akutnega zdravljenja po možganski poškodbi. Za človeški um je grozljivo spoznanje, da je bolnik buden, a se ne zaveda in se ne odziva na okolje. Ravno zato to stanje med strokovnjaki in laično javnostjo vzbuja ambivalenten odnos.

Terapija s stimulacijo globokih možganskih jeder ni primerna metoda za splošno uporabo pri bolnikih v vegetativnem stanju ali stanju minimalne odzivnosti, saj je tudi v primerih, ko je klinično stanje bolnikov videti enako – bazalna možganska aktivnost zelo različna od bolnika do bolnika. Za oceno le-te avtorji priporočajo, naj bi pred tem ocenili talamo-kortikalne in mezencefalo-kortikalne povezave z nevrofiziološkimi metodami, predvsem somatosenzorične evocirane potenciale, akustične potenciale možganskega debla in kontinuirano snemanja EEG ter, če je mogoče, tudi slikanje s pozitronsko tomografijo (PET) ali funkcionalno magnetno resonanco (f-MRI). Prognostični dejavniki, ki bi lahko nakazovali uspešnost metode, niso znani. Pred odločitvijo o uporabi stimulacije globokih možganskih jeder je torej potrebno najprej zanesljivo določiti stanje bolnikove zavesti in odzivnosti po kliničnih kriterijih in nato opraviti opisane diagnostične preiskave, predvsem pa presoditi o smiselnosti posega na individualni ravni oz. glede na specifičnost posameznega bolnika.

## Zahvala

Zahvaljujem se prof. dr. Jožetu Trontlju z Inštituta za klinično nevrofiziologijo UKC Ljubljana in prof. dr. Darku Chudyu z Oddelka za nevrokirurgijo KB Dubrava v Zagrebu za njun čas in nasvete pri pisanju prispevka.

## Literatura:

1. Grosseries O, Bruno MA, Chatelle C, Vanhauzenhuysse A, Schnakers C, Soddu A, et al. Disorders of consciousness: what's in the name? *NeuroRehabilitation* 2011; 28(1): 3-14.
2. Adams JH, Graham DI, Jennett B. The neuropathology of the vegetative state after an acute brain insult. *Brain* 2000; 123(Pt 7): 1327-38.
3. Jennett B, Adams JH, Murray LS, Graham DI. Neuropathology in vegetative and severely disabled patients after head injury. *Neurology* 2001; 56(4): 486-90.
4. Jennett B, Plum F. Persistent vegetative state after brain damage: a syndrome in search for a name. *Lancet* 1972; 1(7753): 734-7.
5. The Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameters: assessment and management of patients in the persistent vegetative state (summary statement). *Neurology* 1995; 45(5): 1015-8.
6. Andrews K. The vegetative state – clinical diagnosis (editorials). *Postgrad Med J* 1999; 75(884): 321-4.
7. von Wild K, Gerstenbrand F, Dolce G, Binder H, Vos PE, Saltuari L, et al. Guidelines for Quality Management of Apallic syndrome/Vegetative state. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2007; 3: 268-92.
8. Andrews K, Murphy L, Munday R, Littlewood C. Misdiagnosis of the vegetative state: retrospective study in a rehabilitation unit. *BMJ* 1996; 313(7048): 13-6.
9. Strens LH, Mazibrada G, Duncan JS, Greenwood R. Misdiagnosing the vegetative state after severe brain injury: the influence of medication. *Brain Inj* 2004; 18(2): 213-8.
10. Childs NL, Mercer WN. Misdiagnosing the persistent vegetative state: misdiagnosis certainly occurs. *BMJ* 1996; 313(7062): 944.
11. Prigatano GP, Johnson SC. The three vectors of consciousness and their disturbances after brain injury. *Neuropsychol Rehabil* 2003; 13(1-2): 13-29.



12. Laureys S, Celesia GG, Cohadon F, Lavrijsen J, Leon-Carrion J, Sannita WG, et al. Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome. *BMC Med* 2010; 8: 68-71.
13. Fins JJ, Master MG, Gerber LM, Giacino JT. The minimally conscious state: a diagnosis in search of an epidemiology. *Arch Neurol* 2007; 64(10): 1400-5.
14. Giacino JT, Ashwal S, Childs N, Cranford R, Jennett B, Katz DI, et al. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology* 2002; 58(3): 349-53.
15. Fins JJ, Schiff ND, Foley KM. Late recovery from the minimally conscious state: ethical and policy implications. *Neurology* 2007; 68(4): 304-7.
16. Eilander HJ, van de Wiel M, Wijers M, van Heugten CM, Buljevac D, Lavrijsen JC, et al. The reliability and validity of the PALOC-s: a Post-Acute Level of Consciousness Scale for assessment of young patients with prolonged disturbed consciousness after brain injury. *Neuropsychol Rehabil* 2009; 19(1): 1-27.
17. Hariz MI, Blomstedt P, Zrinzo L. Deep brain stimulation between 1947 and 1987: the untold story. *Neurosurg Focus* 2010; 29(2): E1.
18. Tsubokawa T, Yamamoto T, Katayama Y, Hirayama T, Maejima S, Moriya T. Deep-brain stimulation in a persistent vegetative state: follow-up results and criteria for selection of candidates. *Brain Inj* 1990; 4(4): 315-27.
19. Yamamoto T, Katayama Y. Deep brain stimulation therapy for the vegetative state. *Neuropsychol Rehabil* 2005; 15(3-4): 406-13.
20. Schiff ND, Giacino JT, Kalmar K, Victor JD, Baker K, Gerber M, et al. Behavioural improvements with thalamic stimulation after severe traumatic brain injury. *Nature* 2007; 448(7153): 600-3.
21. Hassler R, Ore GD, Dieckmann G, Bricolo A, Dolce G. Behavioural and EEG arousal induced by stimulation of unspecific projection systems in patient with post-traumatic apallic syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1969; 27(3): 306-10.
22. Moruzzi G, Magoun HW. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1995; 7(2): 251-67.
23. Kinomura S, Larsson J, Gulyas B, Roland PE. Activation by attention of the human reticular formation and thalamic intralaminar nuclei. *Science* 1996; 271(5248): 512-5.
24. van der Werf YD, Witter MP, Groenewegen HJ. The intralaminar and midline nuclei of the thalamus. Anatomical and functional evidence for participation in processes of arousal and awareness. *Brain Res Rev* 2002; 39(2-3): 107-40.
25. Sen AN, Campbell PG, Yadla S, Jallo J, Sharan AD. Deep brain stimulation in the management of disorders of consciousness: a review of physiology, previous reports and ethical considerations. *Neurosurg Focus* 2010; 29(2): E14.
26. Schiff ND, Giacino JT, Fins JJ. Deep brain stimulation, neuroethics, and the minimally conscious state: moving beyond proof of principle. *Arch Neurol* 2009; 66(6): 697-702.
27. Kuehn BM. Scientists probe deep brain stimulation: some promise for brain injury, psychiatric illness. *JAMA* 2007; 298(19): 2249-51.
28. Starr PA, Christine CW, Theodosopoulos PV, Lindsey N, Byrd D, Mosley A, et al. Implantation of deep brain stimulators into the subthalamic nucleus: technical approach and magnetic resonance imaging-verified electrode locations. *J Neurosurg* 2002; 97(2): 370-87.
29. Medtronic, Inc. Deep Brain Stimulation for Movement Disorders. Dostopno na <http://professional.medtronic.com/pt/neuro/dbs-md/index.htm>, 29.2.2012
30. Miocinovic S, Parent M, Butson CR, Hahn PJ, Russo GS, Vitek JL et al. Computational analysis of subthalamic nucleus and lenticular fasciculus activation during therapeutic deep brain stimulation. *J Neurophysiol* 2006; 96(3): 1569-80.
31. Sturm V, Kuehner A, Schmitt HP, Assmus H, Stock G. Chronic electrical stimulation of the thalamic unspecific activating system in a patient with coma due to midbrain and upper brain stem infarction. *Acta Neurochir (Wien)* 1979; 47(3-4): 235-44.
32. Yamamoto T, Katayama Y, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C, Tsubokawa T. Deep brain stimulation for the treatment of vegetative state. *Eur J Neurosci* 2010; 32(7): 1145-51.