

Postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne w przewlekłych zaburzeniach świadomości

Diagnostic and therapeutic procedures in chronic disorders of consciousness

Roman Kotas¹, Marta Nowakowska-Kotas², Anna Pokryszko-Dragan², Ryszard Józef Podemski²

¹Oddział Psychiatryczny Dzienny Rehabilitacyjny, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Legnicy

²Katedra i Klinika Neurologii, Wrocławski Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Postęp badań nad stanami przewlekłych zaburzeń świadomości, z wykorzystaniem metod neuroobrazowych i elektrofizjologicznych, umożliwia dokładniejszą ocenę i różnicowanie tych zaburzeń. Sprzyja również podejmowaniu prób leczenia obejmujących metody farmakologiczne, zabiegowe oraz rehabilitację. Obiecujące wstępne wyniki wybranych strategii terapeutycznych wymagają dalszej obserwacji i oceny ich skuteczności.

Słowa kluczowe: stan wegetatywny, stan minimalnej świadomości, postępowanie.

Abstract

The advance in the studies on patients with chronic disorders of consciousness, including neuroimaging and electrophysiological techniques, enables more precise assessment and differential diagnosis of these conditions. It encourages also undertaking therapeutic attempts, comprising pharmacological treatment, surgical procedures and rehabilitation. Promising initial results of presented therapeutic strategies require further investigation and verified evaluation of their effectiveness.

Key words: vegetative state, minimally conscious state, procedures.

Adres do korespondencji:

dr Marta Nowakowska-Kotas, Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, ul. Borowska 213, 50-566 Wrocław, e-mail: marta.nowakowska-kotas@umed.wroc.pl

WSTĘP

Świadomość można zdefiniować jako stan psychiczny, w którym jednostka zdaje sobie sprawę zarówno ze zjawisk wewnętrznych (takich jak myśli i uczucia), jak i z bodźców pochodzących ze środowiska zewnętrznego. Do zachowania świadomości (*awareness*) niezbędny jest odpowiedni poziom przytomności, czyli stanu czuwania (*arousal, wakefulness*). Zaburzenia świadomości można klasyfikować jako ilościowe (z obniżonym w różnym stopniu poziomem przytomności, np. somnolencja, sopor i śpiączka) lub jakościowe (z zachowaną przytomnością, a ograniczonym lub zmienionym funkcjonowaniem świadomości i procesów poznawczych, np. stan splątania, majaczenie).

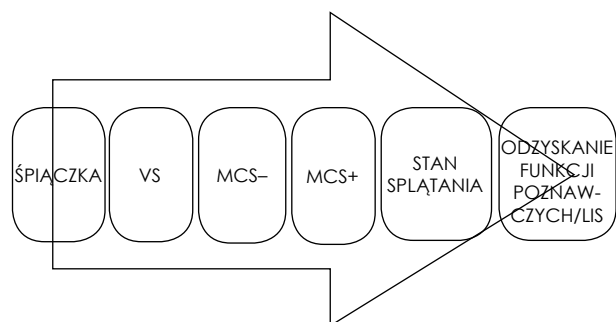
Szczególne miejsce w spektrum zaburzeń świadomości zajmują stan wegetatywny (*vegetative state – VS, unresponsive wakefulness state – UWS*) oraz stan minimalnej świadomości (*minimal conscious state – MCS*). W stanie wegetatywnym pacjent ma zachowane reakcje odruchowe, ale nie jest zdolny do świadomych reakcji i nawiązywania kontaktu z otoczeniem. W stanie minimalnej świadomości istnieje możliwość prostego kontaktu wzrokowego, gestowego lub mimicznego z chorym (*MCS–*), a nawet jego reakcji na proste polecenia słowne (*MCS+*) [1]. Badania przeprowadzone w ostatnich latach, zwłaszcza z wykorzystaniem czynnościowych metod neuroobrazowania [funkcjonalny rezonans magnetyczny (*functional magnetic resonance imaging – fMRI*), pozytonowa tomografia emisyjna (*positron*

emission tomography – PET], pozwoliły na uzyskanie lepszego wglądu w funkcjonowanie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w obu wymienionych stanach. Zweryfikowany został m.in. pogląd o nieodwracalności tzw. przetrwałego stanu wegetatywnego. Obecnie uważa się, że u części chorych może on przejść w stan minimalnej świadomości (MCS–, a następnie MCS+) i rokować dalszą poprawę w zakresie uzależnionym od zachowanej integralności struktur OUN odpowiedzialnych za funkcje ruchowe i poznawcze (ryc. 1.) [1]. W świetle aktualnej wiedzy szczególnym wyzwaniem staje się właściwa klasyfikacja zaburzeń świadomości, monitorowanie ich głębokości i ocena rokowania.

OCENA STANU CHORYCH Z ZABURZENIAMI ŚWIADOMOŚCI

W klinicznej ocenie głębokości zaburzeń świadomości (np. z zastosowaniem powszechnie znanej skali Glasgow – *Glasgow Coma Scale* (GCS) [2]) uwzględniane są takie elementy, jak: kontakt słowny, otwieranie oczu przez chorego i aktywność ruchowa, odbywające się spontanicznie i w odpowiedzi na bodźce zewnętrzne. Minimalny zakres ruchów, wyczerpywanie się reakcji odruchowych oraz upośledzenie funkcji poznawczych u chorych z zaburzeniami świadomości mogą jednak wpłynąć na nieadekwatną ocenę ich stanu, co wg niektórych opracowań dotyczy nawet do 40% przypadków [3]. Większą czułość i specyficzność ma wykazywać w tym zakresie zmodyfikowana wersja skali *Coma Recovery Scale-Revised* (CRS-R) opracowana i udoskonalona przez amerykańskich autorów z Centrum Rehabilitacji Johnsona [4, 5].

W ocenie głębokości zaburzeń świadomości i ich różnicowaniu dużą przydatność wykazują czynnościowe metody neuroobrazowania. Pozytonowa tomografia emisyjna u chorych w stanie wegetatywnym wykazuje zazwyczaj obniżenie aktywności metabolicznej i ograniczenie przepływu mózgowego

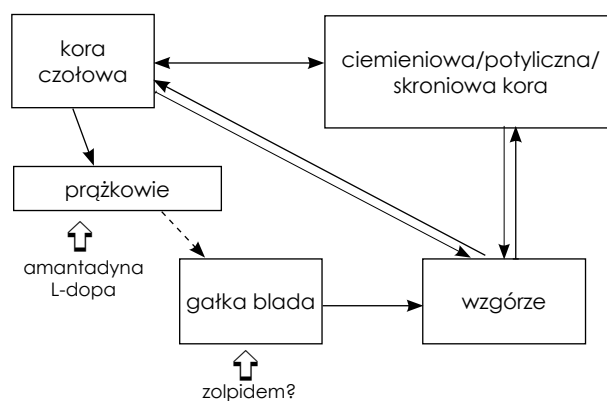


VS – stan wegetatywny, MSC – stan minimalnej świadomości

Ryc. 1. Schemat wychodzenia ze stanu śpiączki (wg Laureys i Schiff, 2012 w modyfikacji własnej [1])

(o 40–50%) w obrębie kory mózgowej, choć w pojedynczych doniesieniach opisano poziom metabolizmu zbliżony do prawidłowego [6, 7]. W ocenie rokowania co do odzyskania świadomości u chorych w stanie wegetatywnym kluczową rolę odgrywa poziom aktywności metabolicznej polimodalnych obszarów kojarzeniowych kory mózgowej (okolica przedczołowa, ciemieniowo-skroniowa i potyliczna), a także połączeń pomiędzy wymienionymi obszarami a strukturami podkorowymi, zwłaszcza wzgórzem (ryc. 2.) [8–10]. Badanie PET polega na zobrazowaniu spoczynkowej aktywności metabolicznej mózgu, nie jest zatem wystarczające do odróżnienia stanu wegetatywnego od stanu minimalnej świadomości [9]. Z kolei badanie fMRI umożliwia ocenę zmian aktywności struktur mózgu pod wpływem różnych bodźców (np. bodziec bólowy, polecenie słowne, imię badanego, dźwięki o zabarwieniu emocjonalnym – płacz dziecka), co pozwala wnioskować o stopniu ich świadomej percepcji. U chorych w stanie wegetatywnym w fMRI obserwuje się pod wpływem bodźców bólowych pobudzenie wyłącznie pierwszorzędowej kory somatosensorycznej [8], podczas gdy u chorych w minimalnym stanie świadomości dochodzi do aktywacji całej sieci neuronalnej związanej z percepcją bólu (z zachowaniem połączeń między poszczególnymi strukturami: wzgórze, kora czuciowa pierwszo- i drugorzędowa, kora czołowo-ciemieniowa i przednia część zakrętu obręczy) [11]. Przy użyciu fMRI można zobrazować aktywność struktur mózgu w odpowiedzi na polecenia słowne powiązane z zadaniami przestrzenno-wizualizacyjnymi i wykazać w ten sposób funkcjonowanie minimalnej świadomości u chorych niezdolnych do komunikowania się z otoczeniem [12].

Wobec ograniczonej dostępności czynnościowych metod neuroobrazowania, u chorych z zaburzeniami świadomości służą one głównie celom



Ryc. 2. Schemat modelu tłumaczącego dysfunkcję kory czołowej i potencjalnych miejsc działania środków farmakologicznych. Strzałka przerywana – hamowanie, strzałka ciągła – pobudzanie (wg Schiff i wsp., 2010, modyfikacja własna [10])

poznawczym. W celu bardziej precyzyjnej i obiektywnej oceny funkcjonowania OUN coraz częściej przeprowadzane są w tej grupie chorych badania elektrofizjologiczne. Zapis elektroencefalograficzny (EEG) odzwierciedla spontaniczną czynność bioelektryczną mózgu. W jego interpretacji u chorych z zaburzeniami świadomości należy jednak uwzględnić ich etiologię (zwłaszcza w przypadku procesu zapalnego lub zaburzeń metabolicznych) oraz wpływ leków sedatywnych. Do niekorzystnych rokowniczo elementów zapisu EEG zalicza się: całkowitą lub częściową supresję czynności podstawowej, wzorzec „wyładowanie – supresja” (*“burst – suppression”*), zapis niskonapięciowy ($< 10\mu\text{V}$), wzorzec „alfa – theta”, uogólnione okresowe kompleksy (*generalized periodic complexes*), okresowa lub ciągła czynność napadowa oraz tzw. indukowane przez bodźce wyładowania napadowe o charakterze rytmicznym lub okresowym (*stimulus-induced rhythmic, periodic or ictal discharges – SIRPIDs*) [13, 14]. Oprócz wizualnej oceny zapisu EEG, można przy użyciu oprogramowania komputerowego przeprowadzić jego analizę ilościową (*quantitative EEG – qEEG*), uzyskując obiektywne parametry liczbowe w formie wykresu lub mapy. Metoda ta pozwala na określenie m.in. mocy widma zapisu EEG w poszczególnych zakresach częstotliwości, stopnia złożoności zapisu (entropii) oraz synchronizacji i koherencji (spójności) czynności bioelektrycznej pomiędzy poszczególnymi obszarami mózgu. Wykazano, że stopień złożoności zapisu EEG ulega znacznemu obniżeniu (o ok. 50%) u chorych w stanie wegetatywnym oraz w mniejszym stopniu (o ok. 20%) u chorych z minimalnym stanem świadomości, a także wykazuje znamiennej korelację z kliniczną oceną stanu świadomości w skali GCS [15, 16]. Wysoka specyficzność i czułość tej metody przemawia za jej przydatnością w ocenie głębokości zaburzeń świadomości. Badanie potencjałów wywołanych pozwala zarejestrować zmiany zachodzące w czynności bioelektrycznej OUN pod wpływem bodźców zewnętrznych. Uśrednione odpowiedzi wywołane bodźcem o określonej modalności (słuchowy, czuciowy, wzrokowy) odzwierciedlają proces jego przetwarzania od poziomu receptora do ośrodków korowych wyższego rzędu. Metoda ta znajduje zastosowanie w określaniu głębokości zaburzeń świadomości, a także w ocenie rokowania [17]. Kształt i parametry poszczególnych składowych słuchowej pniowej odpowiedzi wywołanej (*brainstem auditory evoked potentials – BAEP*) stanowią wskaźniki integralności pnia mózgu [18]. Brak korowej składowej somatosensorycznych potencjałów wywołanych (*somatosensory evoked potentials – SSEP*) u chorych w śpiączce (zwłaszcza w wyniku niedotlenieniowo-niedokrwiennej uszkodzenia mózgu) wiąże się z niekorzystnym rokowaniem (zgon lub przejście

w przetrwały stan wegetatywny) [19], choć dane na ten temat są niejednoznaczne [20, 21]. Zastosowanie przezczaszkowej stymulacji magnetycznej z rejestracją ruchowych odpowiedzi wywołanych (*motor evoked potentials – MEP*) z mięśni lub desynchronizacji zapisu EEG pozwala na wykazanie funkcjonowania efektywnych połączeń w obrębie kory mózgowej i umożliwia różnicowanie stanu wegetatywnego i stanu minimalnej świadomości [22]. Nieinwazyjność i powtarzalność metod elektrofizjologicznych zwiększają ich przydatność w monitorowaniu stanu chorych z zaburzeniami świadomości.

MOŻLIWOŚCI POSTĘPOWANIA TERAPEUTYCZNEGO

Pogłębienie wiedzy na temat funkcjonowania poszczególnych struktur OUN w różnych stanach zaburzeń świadomości sprzyja podejmowaniu prób postępowania terapeutycznego, zwiększającego szansę na uzyskanie poprawy funkcjonowania tych chorych. Szczególnie istotne wydaje się wdrożenie takiego postępowania we wczesnym okresie zaburzeń świadomości. Niektóre z proponowanych metod wymagają konsekwentnej kontynuacji stosowania w stanach przewlekłych. Omawiane strategie terapeutyczne obejmują leczenie farmakologiczne, rehabilitację oraz metody zabiegowe.

LECZENIE FARMAKOLOGICZNE

Zachowanie przytomności oraz fizjologiczny cykl snu i czuwania uwarunkowane są prawidłowym funkcjonowaniem połączeń korowo-podkorowych (tzw. *mesocircuit* obejmujący korę czołową, prążkowie, gałkę bladą i wzgórze) [10]. Struktury wzgórza wywierają silne działanie pobudzające zarówno na korę czołową, jak i na prążkowie. Z kolei neurony prążkowie (wymagające do utrzymania podstawowej częstotliwości wyładowań silnej aktywacji dopaminergicznej) wpływają hamująco na wewnętrzną część gałki bladej [23]. Brak tych oddziaływań powoduje, że wewnętrzna część gałki bladej hamuje aktywność wzgórza, co prowadzi do czynnościowego wyłączenia kory czołowej, w tym przedruchowej. Próby farmakologicznej modulacji aktywności wymienionych struktur u chorych z zaburzeniami świadomości podejmowane są głównie przy użyciu leków wpływających na transmisję dopaminergiczną (np. amantadyna, L-dopa) oraz GABA-ergiczną (np. zolpidem) (ryc. 2.) [10].

Amantadyna jest lekiem dość powszechnie stosowanym u pacjentów z zaburzeniami świadomości (głównie po urazach głowy), przebywających na oddziałach neurorehabilitacyjnych [24]. Jej mecha-

nizm działania nie został dokładnie poznany, ale uważa się, że oddziałuje jako antagonist receptoru N-metylo-D-asparginianu (NMDA) oraz pośredni agonista dopaminowy, przywracając dzięki temu równowagę między wzmożoną stymulacją a ograniczonym hamowaniem w układzie glutaminergicznym [25]. Kazuistyczne badania z użyciem PET wykazały u chorych w minimalnym stanie świadomości leczonych amantadyną istotny wzrost aktywności w obrębie grzbietowo-bocznej kory przedczołowej [26]. U chorych w stanie wegetatywnym lub w stanie minimalnej świadomości w następstwie ciężkiego urazu mózgu, otrzymujących amantadynę podczas rehabilitacji, wykazano szybszą rekonwalescencję niż u chorych niestosujących środków farmakologicznych. Różnic tych nie obserwowano już po 2 tygodniach od zaprzestania stosowania leku [27]. Podobne wyniki odnotowano także u chorych z zaburzeniami świadomości o podłożu niedotlenieniowo-niedokrwiennym [28].

Efekt kliniczny lewodopy u chorych z zaburzeniami świadomości jest stosunkowo słabo udokumentowany. Opisano pojedyncze przypadki pacjentów po urazie głowy, pozostających w stanie wegetatywnym lub minimalnej świadomości przez co najmniej 6 miesięcy, u których długotrwale stosowano lewodopę ze względu na cechy zespołu pozapiramidowego [29, 30]. Zaobserwowano u nich poprawę stanu klinicznego, a w niektórych przypadkach także zwiększenie częstotliwości czynności podstawowej w zapisie EEG (zmniejszenie udziału w niej fal wolnych, pojawienie się fal α) [29].

W ostatnich latach duże zainteresowanie, ale i kontrowersje wywołały próby stosowania u chorych z zaburzeniami świadomości zolpidemu. Lek ten wykazuje działanie agonistyczne na receptory ośrodkowe należące do kompleksu wielkocząsteczkowego receptora GABA typu A, modulującego otwieranie kanału chlorkowego [31]. Podjednostki α -1 receptora GABA-A ulegają intensywnej ekspresji w gałce bladej wewnętrznej [32]. Zolpidem stosowany jest powszechnie jako lek nasenny. Pierwsze doniesienie o jego paradoksalnym efekcie pochodzi z 2007 r., kiedy to opisano chorą w minimalnym stanie świadomości po ciężkim urazie głowy, która po jednorazowym podaniu zolpidemu przejściowo odzyskała zdolność mówienia, połykania i wykonywania ruchów czynnych. Badanie PET z użyciem fluorodeoksyglukozy wykazało u tej pacjentki obustronny wzrost metabolizmu w obrębie kory przedczołowej, wzgórza i prążkowie [33]. W kolejnych latach opublikowano podobne doniesienia kliniczne, dotyczące chorych z pourazowym stanem wegetatywnym lub minimalnym stanem świadomości [34, 35]. Kilka prac wskazywało na przemijający pozytywny efekt zolpidemu w zakresie funkcjonowania chorych z zaburzeniami świadomości na podłożu

encefalopatii niedotlenieniowej, zwłaszcza tych, u których doszło do niedotlenienia prążkowie [36–39]. Ocena skuteczności zolpidemu w najliczniejszej dotychczas grupie chorych w stanie wegetatywnym (165 osób po urazach głowy lub z procesem rozrostowym w obrębie OUN) przeprowadzili Du i wsp. w 2013 r. [40]. Zwrócili oni uwagę na zróżnicowany efekt leku (wyrażony poprawą stanu klinicznego i wzrostem perfuzji OUN w badaniu obrazowym) u badanych chorych w zależności od stopnia uszkodzenia pnia mózgu. Różnice te stwierdzano już po pierwszej dawce zolpidemu. Za pozytywnym wpływem zolpidemu na funkcję OUN u chorych z zaburzeniami świadomości przemawiają wyniki czynnościowych badań obrazowych, wykazujących wzrost metabolizmu kory przedczołowej, wzgórza i prążkowie [41], a także parametry ilościowej analizy EEG. Po zastosowaniu zolpidemu obserwowano wzrost mocy widma w zakresie wyższych częstotliwości (15–30 Hz) przy obniżeniu mocy i redukcji koherencji (spójności i zgodności faz aktywności bioelektrycznej) w zakresie częstotliwości niższych (6–10 Hz) [41]. Lepszą reakcją na lek wykazywali pacjenci, u których wyjściowo stwierdzano wysokie wartości mocy widma w zakresie 6–10 Hz, co może sugerować istnienie rezerwy sieci neuronalnych o zachowanej aktywności [10]. Skuteczność zolpidemu w powyższych pracach oceniana jest na 0–7%, przy czym porównanie ich wyników utrudnia mała liczebność grup badanych oraz znaczne zróżnicowanie etiologii i czasu trwania zaburzeń świadomości [34, 42]. Paradoksalny, stymulujący wpływ na OUN leku o działaniu pierwotnie nasennym można wiązać z jego hamującym oddziaływaniem na wewnętrzną część gałki bladej, która w fizjologicznych warunkach hamuje z kolei aktywność struktur wzgórza. Zróżnicowanie reakcji na zolpidem u chorych z zaburzeniami świadomości można odnieść, oprócz lokalizacji i stopnia uszkodzenia OUN, również do znacznej zmienności populacyjnej receptorów GABA-A [43].

W pojedynczych doniesieniach zaobserwowano, że stosowanie w celu zmniejszenia spastyczności dokanałowych wlewów baklofenu, agonisty receptorów GABA-B, poprawia również poziom czuwania i świadomości u chorych w stanie wegetatywnym o mieszanej etiologii [44, 45].

Ze względu na niewielką liczebność i znaczne zróżnicowanie badanych grup chorych z zaburzeniami świadomości, żadne z opisywanych badań obserwacyjnych z zastosowaniem poszczególnych leków nie spełnia wymogów *evidence-based medicine*. Dostosowanie do nich protokołu badania może być szczególnie utrudnione, biorąc pod uwagę specyfikę tej grupy chorych i związane z nią względy etyczne. W celu obiektywnej i miarodajnej oceny skuteczności działania leków wskazane byłoby jej przeprowa-

dzenie w jednorodnych grupach chorych i z wykorzystaniem ujednoczonych metod i kryteriów.

REHABILITACJA

Specjalistyczna rehabilitacja u chorych z zaburzeniami świadomości obejmuje elementy usprawniania ruchowego, profilaktykę ograniczenia ruchomości w stawach, obrzęków i odleżyn poprzez ćwiczenia bierne i metody wspomagające (fizykoterapia, hydroterapia), jak również oddziaływanie na funkcje poznawcze (ekspozycja na bodźce o różnej modalności, np. muzykoterapia, aromaterapia lub stymulacja polisensoryczna) oraz kształtowanie pozawerbalnych i werbalnych form komunikacji. Wieloczynnikowa stymulacja prowadzona jest najczęściej z zastosowaniem protokołu *Coma Recovery Program* lub *Coma Arousal Therapy*, a mechanizm jej działania ma być związany ze stymulacją tworzenia siatkowatego i pobudzaniem procesów neuroplastyczności [46]. Próby umożliwienia chorym z ograniczoną świadomością komunikacji z otoczeniem są podejmowane przy zastosowaniu endogennych potencjałów wywołanych (np. odpowiedzi P300, potencjału gotowości – *Bereitschaft potential*) oraz zmienności zapisu EEG pod wpływem określonych bodźców (*event-related EEG desynchronization*, np. rytmu „mu”, czynności szybkiej związanej z planowaniem ruchu dowolnego). Coraz szersze zastosowanie znajduje w tej dziedzinie technologia *brain-computer interface* (BCI), oparta na możliwości interakcji z odpowiednim programem komputerowym bez udziału funkcji manualnych lub głosu (np. poprzez śledzenie wzrokiem odpowiednich elementów lub koncentrowanie na nich uwagi) [47].

Skuteczność rehabilitacji zwiększa jej wcześnie wprowadzenie i odpowiednio szeroki zakres. W przypadku chorych w stanie wegetatywnym postuluje się stosowanie intensywnej neurorehabilitacji już w ramach oddziału intensywnej terapii w wymiarze min. 90 minut dziennie, z uzupełnieniem zabiegów prowadzonych przez wyspecjalizowany personel wybranymi elementami wykonywanymi np. przez przeszkolonych członków rodziny [48]. Doniesienia na temat prób leczenia farmakologicznego podkreślają fakt synergistycznego pozytywnego wpływu na stan chorych stosowanych leków i rehabilitacji, co przemawia za wskazaniem do łączenia obu tych metod [27].

METODY ZABIEGOWE

Wobec ograniczonej skuteczności metod farmakologicznych oraz znacznych rozbieżności danych na ich temat, podjęto badania nad zastosowaniem

u chorych z zaburzeniami świadomości metod zabiegowych, polegających głównie na stymulacji poszczególnych struktur OUN. W 1997 r. Schiff i wsp. [49] po raz pierwszy wysunęli koncepcję stymulowania środkowych obszarów wzgórza u wybranych pacjentów w minimalnym stanie świadomości. W 2000 r. Laureys i wsp. [50] udowodnili na podstawie wyników czynnościowych badań obrazowych, że spontaniczna poprawa ze stanu wegetatywnego do stanu minimalnej świadomości wiąże się ze wzrostem aktywności jąder śródblaszkowych wzgórza i ich niespecyficznych projekcji do kory przedczołowej. Autorzy japońscy [51] opisali wyniki ponad 20 zabiegów polegających na umieszczeniu w mózgowiu elektrod stymulujących twór siatkowaty w śródmózgowiu oraz elementy jąder śródblaszkowych wzgórza: jądro środkowo-pośrodkowe (*nucleus centromedianus*) i jądro przypęczkowe (*nucleus parafascicularis*). W ocenie pozytywnego efektu tych zabiegów (8 spośród 21 chorych w stanie wegetatywnym po zabiegu mogło wykonywać niektóre polecenia słowne, a u 4 z 5 chorych w stanie minimalnej świadomości uzyskano poprawę funkcjonowania pozwalającą na ich wypisanie ze szpitala) należy jednak uwzględnić stosunkowo krótki czas (3 miesiące) utrzymywania się u zakwalifikowanych do zabiegu pacjentów głębokich zaburzeń świadomości. Do poprawy ich stanu mogły się przyczynić także naturalne procesy regeneracji. W 2007 r. Schiff i wsp. opisali pierwszy zabieg stymulacji jąder śródblaszkowych obu wzgórz, przeprowadzony u pacjenta pozostającego od 6 lat w stanie minimalnej świadomości po urazie czaszkowo-mózgowym. Zabieg ten pozwolił na przywrócenie choremu wielu świadomie kontrolowanych funkcji [52].

Podejmowano również w tej grupie chorych próby stymulacji innych struktur OUN. W pojedynczych przypadkach zastosowano dwuogniskową zewnątrzwardówkową stymulację kory okolicy ciemieniowej lewej i grzbietowo-bocznej kory przedczołowej, osiągając u pacjentów w stanie wegetatywnym poprawę kliniczną ocenioną w skali CRS-R [53]. Kanno i wsp. [54] opisali poprawę stanu klinicznego u ponad połowy z 214 pacjentów w stanie wegetatywnym o różnej etiologii (pourazowym, po udarze mózgu lub w przebiegu encefalopatii niedotlenieniowej), poddanych stymulacji rdzenia kręgowego na poziomie C2–C4. Pozytywny wpływ tej metody obserwowano głównie u pacjentów młodszych (poniżej 35. roku życia), z pourazowym podłożem zaburzeń świadomości i z względnie zachowanymi parametrami przepływu mózgowego krwi. Mechanizm działania tej metody wydaje się związany ze zwiększeniem przepływu mózgowego, wzrostem stężenia neurotransmiterów i wzmocnioną aktywnością układu współczulnego w wyniku stymulacji neuronów rdzeniowych. Pojedyncze doniesienie

dotyczyło umieszczenia elektrody stymulującej nerw pośrodkowy w okolicy nadgarstka u pacjenta w stanie wegetatywnym na podłożu niedotlenienia mózgu, u którego w ciągu 3 miesięcy po zabiegu stwierdzono poprawę fiksacji wzroku, połykania i fonacji [55].

PODSUMOWANIE

Postęp badań nad stanami przewlekłych zaburzeń świadomości, zwłaszcza z wykorzystaniem metod czynnościowego neuroobrazowania i elektrofizjologicznych, rzuca nowe światło na funkcjonowanie OUN w tych stanach. Najnowsze techniki diagnostyczne umożliwiają lepszy wgląd w stan świadomości pacjenta, a zwłaszcza wykrycie percepcji bodźców zewnętrznych i reaktywności na nie pomimo braku zewnętrznych jej oznak i bariery komunikacyjnej. Pozwalają także na obiektywne monitorowanie stanu funkcjonalnego mózgu w tej grupie chorych, stanowiące przesłankę do oceny rokowania.

Rozwój wiedzy na temat zaburzeń świadomości sprzyja również podejmowaniu prób leczenia obejmujących metody farmakologiczne, zabiegowe oraz rehabilitację. Leczenie farmakologiczne opiera się na koncepcji utrzymania równowagi pomiędzy poszczególnymi układami neuroprzekazników (dopaminergicznym, glutaminergicznym i GABA-ergicznym) w obrębie jąder podstawy, kory przedmózgowej i wzgórza. Równoległe zalecana jest wczesna i systematycznie prowadzona kompleksowa rehabilitacja, angażująca w szerokim zakresie sieci neuronalne, także z wykorzystaniem nowoczesnych technologii. Dynamicznie rozwijające się metody zabiegowe, obejmujące stymulację wzgórza, obszarów korowych lub rdzenia szyjnego, mają na celu poprawę integralności funkcjonalnej połączeń między korą a strukturami podkorowymi.

Obiecujące wstępne wyniki wybranych strategii terapeutycznych, wymagających jednak dalszej wnikliwej obserwacji i oceny ich skuteczności, zwiększają szansę na bardziej pomyślny przebieg przewlekłych stanów zaburzeń świadomości.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Laureys S, Schiff ND. Coma and consciousness: paradigms (re)framed by neuroimaging. *Neuroimage* 2012; 61: 478-491.
2. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974; 2: 81-84.
3. Schnakers C, Vanhaudenhuyse A, Giacino J, et al. Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. *BMC Neurol* 2009; 9: 35.
4. Giacino J, Kezmarys M, DeLuca J, et al. Monitoring rate of recovery to predict outcome in minimally responsive patients. *Arch Phys Med Rehabil* 1991; 72: 897-901.
5. Giacino J, Kalmar K, Whyte J. The JFK Coma Recovery Scale-Revised: measurement characteristics and diagnostic utility. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85: 2020-2029.
6. Laureys S, Owen A, Schiff N. Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *Lancet Neurol* 2004; 3: 537-546.
7. Schiff ND, Ribary U, Moreno DR, et al. Residual cerebral activity and behavioural fragments can remain in the persistently vegetative brain. *Brain* 2002; 125: 1210-1234.
8. Laureys S, Boly M, Maquet P. Tracking the recovery of consciousness from coma. *J Clin Invest* 2006; 116: 1823-1825.
9. Schiff N, Rodriguez-Moreno D, Kamal A, et al. fMRI reveals large-scale network activation in minimally conscious patients. *Neurology* 2005; 64: 514-523.
10. Schiff ND. Recovery of consciousness after brain injury: a mesocircuit hypothesis. *Trends Neurosci* 2010; 33: 1-9.
11. Boly M, Faymonville ME, Schnakers C, et al. Perception of pain in the minimally conscious state with PET activation: an observational study. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1013-1020.
12. Monti M, Vanhaudenhuyse A, Coleman M, et al. Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness. *N Engl J Med* 2010; 362: 579-589.
13. Rossetti AO, Logroscino G, Liaudet L, et al. Status epilepticus: an independent outcome predictor after cerebral anoxia. *Neurology* 2007; 69: 255-260.
14. Hirsch L, Claassen J, Mayer S, et al. Stimulus-induced rhythmic, periodic, or ictal discharges (SIRPIDs): a common EEG phenomenon in the critically ill. *Epilepsia* 2004; 45: 109-123.
15. Gill M, Green SM, Krauss B. Can the bispectral index monitor quantify altered level of consciousness in emergency department patients? *Acad Emerg Med* 2003; 10: 175-179.
16. Gosseries O, Schnakers C, Ledoux D, et al. Automated EEG entropy measurements in coma, vegetative state/unresponsive wakefulness syndrome and minimally conscious state. *Funct Neurol* 2011; 26: 25-30.
17. Fischer C, Luaute J, Morlet D. Event-related potentials (MMN and novelty P3) in permanent vegetative or minimally conscious states. *Clin Neurophysiol* 2010; 121: 1032-1042.
18. Szelenberger W. Potencjały wywołane. Wydawnictwo Elmiko, Warszawa 2001.
19. Zandbergen E, Hijdra A, Koelman J, et al. Prediction of poor outcome within the first 3 days of postanoxic coma. *Neurology* 2006; 66: 62-68.
20. Wijndicks E, Hijdra A, Young G, et al. Practice parameter: prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review). report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006; 67: 203-210.
21. Amantini A, Grippo A, Fossi S, et al. Prediction of 'awakening' and outcome in prolonged acute coma from severe traumatic brain injury: evidence for validity of short latency SEPs. *Clin Neurophysiol* 2005; 116: 229-235.
22. Rosanova M, Gosseries O, Casarotto S, et al. Recovery of cortical effective connectivity and recovery of consciousness in vegetative patients. *Brain* 2012; 135: 1308-1320.
23. Grillner S, Hellgren J, Menard A, et al. Mechanisms for selection of basic motor programs – roles for the striatum and pallidum. *Trends Neurosci* 2005; 28: 364-370.
24. Whyte J, Katz D, Long D, et al. Predictors of outcome and effect of psychoactive medications in prolonged posttraumatic disorders of consciousness: a multicenter study. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86: 453-462.
25. Peeters M, Page G, Maloteaux J i wsp. Hypersensitivity of dopamine transmission in the rat striatum after treatment with

- the NMDA receptor antagonist amantadine. *Brain Res* 2002; 949: 32-41.
26. Schnakers C, Hustinx R, Vandewalle G, et al. Measuring the effect of amantadine in chronic anoxic minimally conscious state. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 225-227.
 27. Giacino J, Whyte J, Bagiella E, et al. Placebo-controlled trial of amantadine for severe traumatic brain injury. *NEJM* 2012; 366: 819-826.
 28. Michalska-Krzanowska G. Dożylne wlewy siarczanu amantadyny u chorych z uszkodzeniem mózgu i zaburzeniami świadomości. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2009; 5: 151-155.
 29. Matsuda W, Komatsu Y, Yanaka K, et al. Levodopa treatment for patients in persistent vegetative or minimally conscious states. *Neuropsychol Rehabil* 2005; 15: 414-427.
 30. Haig A, Ruess J. Recovery from vegetative state of six months' duration associated with Sinemet (levodopa/carbidopa). *Arch Phys Med Rehabil* 1990; 71: 1081-1083.
 31. Crestani F, Martin JR, Möhler H, et al. Mechanism of action of the hypnotic zolpidem in vivo. *BJP* 2000; 131: 1251-1254.
 32. Kang H, Kawasawa Y, Cheng F, et al. Spatio-temporal transcriptome of the human brain. *Nature* 2011; 478: 483-489.
 33. Brefel-Courbon C, Payoux P, Ory F, et al. Clinical and imaging evidence of zolpidem effect in hypoxic encephalopathy. *Ann Neurol* 2007; 62: 102-105.
 34. Whyte J, Myers R. Incidence of clinically significant responses to zolpidem among patients with disorders of consciousness: a preliminary placebo controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2009; 88: 410-418.
 35. Du B, Shan A, Yang D, Xiang W. Induced arousal following zolpidem treatment in a vegetative state after brain injury in 7 cases: Analysis using visual single photon emission computerized tomography and digitized cerebral state monitor. *Neural Regen Res* 2008; 3: 94-96.
 36. Nyakale N, Clauss R, Nel H, et al. Clinical and brain SPECT changes in stroke patients on zolpidem therapy. *Funct Neurol Rehabil Ergon* 2011; 1: 435-442.
 37. Shames J, Ring H. Transient reversal of anoxic brain injury-related Minimally Conscious State after zolpidem administration: A case report. *Arch Phys Med Rehabil* 2008; 89: 386-388.
 38. Adamiak G, Stetkiewicz A, Lewandowska A, et al. An extraordinary improvement of neurological condition following zolpidem administration to a patient with ischemic cerebellar stroke, secondary hydrocephalus and brain stem damage: a case report. *Postępy Psychiatrii Neurologii* 2009; 18: 303-306.
 39. Cohen SI, Duong TT. Increased arousal in a patient with anoxic brain injury after administration of zolpidem. *Am J Phys Med Rehabil* 2008; 87: 229-231.
 40. Du B, Shan A, Zhang Y, et al. Zolpidem arouses patients in vegetative state after brain injury: quantitative evaluation and indications. *Am J Med Sci* 2014; 347: 178-182.
 41. Williams S, Conte M, Goldfine A, et al. Common resting brain dynamics indicate a possible mechanism underlying zolpidem response in severe brain injury. *eLife* 2013; 2: e01157.
 42. Snyman N, Egan J, London K, i wsp. Zolpidem for persistent vegetative state – a placebo-controlled trial in pediatrics. *Neuropediatrics* 2010; 41: 223-227.
 43. Kang HJ, Kawasawa YI, Cheng F, et al. Spatio-temporal transcriptome of the human brain. *Nature* 2011; 478: 483-489.
 44. Sara M, Pistoia F, Mura E, et al. Intrathecal baclofen in patients with persistent vegetative state: 2 hypotheses. *Arch Phys Med Rehabil* 2009; 90: 1245-1249.
 45. Shrestha P, Malla H, Pant B, et al. Intrathecal baclofen therapy in severe head injury, first time in Nepal, a technique suitable for underdeveloped countries. *Asian J Neurosurg* 2011; 6: 49-51.
 46. Tölle P, Reimer M. Do we need stimulation programs as a part of nursing care for patients in "persistent vegetative state"? A conceptual analysis. *Axone* 2003; 25: 20-26.
 47. McFarland D, Wolpaw J. Brain-computer interfaces for communication and control. *Commun ACM* 2011; 54: 60-66.
 48. Seel R, Douglas J, Dennison A, et al. Specialized early treatment for persons with disorders of consciousness: program components and outcomes. *Arch Phys Med Rehabil* 2013; 94: 1908-1923.
 49. Schiff N. Deep brain stimulation method. #5,938,688 US Patent and Trademarks Office. 1997.
 50. Laureys S, Faymonville ME, Luxen A, et al. Restoration of thalamocortical connectivity after recovery from persistent vegetative state. *Lancet* 2000; 355: 1790-1791.
 51. Yamamoto T, Kobayashi K, Kasai M, et al. DBS therapy for the vegetative state and minimally conscious state. *Acta Neurochir Suppl* 2005; 93: 101-104.
 52. Schiff N, Giacino J, Kalmar K, et al. Behavioural improvements with thalamic stimulation after severe traumatic brain injury. *Nature* 2007; 448: 600-603.
 53. Canavero S, Massa-Micon B, Cauda F, et al. Bifocal extradural cortical stimulation-induced recovery of consciousness in the permanent post-traumatic vegetative state. *J Neurol* 2009; 256: 834-836.
 54. Kanno T, Morita I, Yamaguchi S, et al. Dorsal column stimulation in persistent vegetative state. *Neuromodulation* 2009; 12: 33-38.
 55. Cooper E, Scherder E, Cooper J. Electrical treatment of reduced consciousness: experience with coma and Alzheimer's disease. *Neuropsychol Rehabil* 2005; 15: 389-405.