

Vegetativní stav z pohledu přístrojových vyšetřovacích metod

Mgr. Lucie Augustini¹, MUDr. Tomáš Gabrhelík, Ph.D.²

¹Rehabilitační oddělení NsP Nový Jičín

²Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, LF UP a FN Olomouc

Přístrojové vyšetřovací metody jako pozitronová emisní tomografie, funkční magnetická rezonance, elektroencefalografie a měření evokovaných potenciálů přináší mnohé informace, prospěšné pro diferenciální diagnostiku a stanovení prognózy pacientů ve vegetativním stavu. Zároveň tak umožňují lépe porozumět způsobu fungování mozku pacientů ve vegetativním stavu.

Klíčová slova: vegetativní stav, cerebrální metabolismus, funkční magnetická rezonance.

Vegetative state in relation to instrumental methods of investigation

Instrumental methods of investigation, such as positron emission tomography, functional magnetic resonance imaging, electroencephalography and evoked potential measurement, yield a lot of information useful for differential diagnosis and for determining the prognosis of patients in a vegetative state. Consequently, they also allow for a better understanding of how the brain of a patient in a vegetative state works.

Key words: vegetative state, cerebral metabolism, functional magnetic resonance imaging.

Neurol. praxi 2012; 13(1): 38–43

Seznam zkratek:

VS – vegetativní stav

PVS – perzistentní vegetativní stav

PET – pozitronová emisní tomografie

fMRI – funkční magnetická rezonance

EEG – elektroencefalografie

EP – evokované potenciály

SEP – somatosenzorické evokované potenciály

ERP – endogenní evokované potenciály

MMN – mismatch negativity

MSTF – The Multi-Society Task Force on PVS

MCS – minimální stav vědomí

Úvod

Vegetativní stav je klinický stav kompletního neuvědomování si sebe sama a svého okolí, provázený cykly spánku a bdění s částečně nebo úplně zachovalou autonomní funkcí hypotalamu a mozkového kmene. Tento stav může být buď přechodný, znamenající zotavování z těžkého akutního nebo chronického poškození mozku, nebo trvalý, jako následek nezdárného zotavení z těchto poruch. Vegetativní stav může nastat rovněž v důsledku progresu degenerativních nebo metabolických neurologických onemocnění či v důsledku vrozených malformací nervového systému (MSTF, 1994).

Klinicky musí vegetativní stav splňovat (dle MSTF, 1994) následující kritéria:

- nepřítomnost známek uvědomování si sebe sama a svého okolí a neschopnost jakékoli interakce s okolím
- absence zachovalé, reprodukovatelné, smysluplné nebo úmyslné odpovědi na zrakové, sluchové, taktilní a jiné podněty

- nepřítomnost známek porozumění řeči nebo řečového projevu
- přerušovaná bdělost, projevující se přítomností cyklu spánku a bdění
- dostatečně zachovalé autonomní funkce hypotalamu a mozkového kmene, umožňující přežití s lékařskou a ošetrovatelskou péčí
- inkontinence moči a stolice
- variabilně zachovalé reflexy spinální a hlavových nervů

Anatomicko-patologická podstata vegetativního stavu (VS) se z mnoha důvodů u jednotlivých případů liší. Mezi tyto důvody patří nejen samotná příčina vzniku VS, ale také věk pacienta, přidružené choroby (zejména cévní a metabolické) a v neposlední řadě také doba od vzniku poškození mozku, protože charakter a závažnost patofyziologických změn se s časem mění (MSTF, 1994). Přesto však má poškození mozku pacientů ve VS vesměs společné základní rysy. Obdobně je tomu i s následnou obnovou, či reorganizací mozkových funkcí. Pomocí různých přístrojových vyšetřovacích metod lze objektivizovat úroveň funkce mozku pacienta ve VS a získané výsledky využít při stanovování prognózy a s tím související úrovně léčby, intenzity rehabilitace atp.

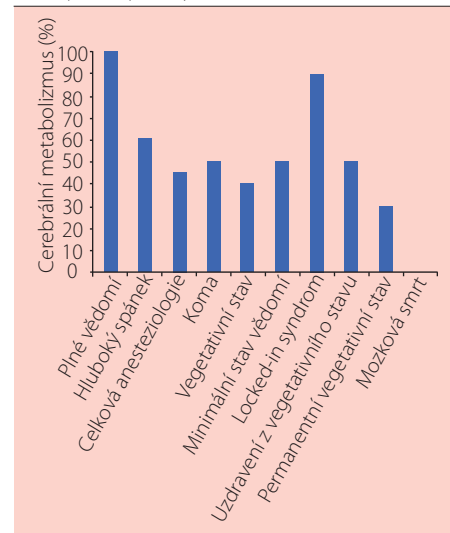
Výsledky a závěry získané prostřednictvím zobrazovacích metod

Hodnocení cerebrálního metabolismu pozitronovou emisní tomografií

U dospělých pacientů ve vegetativním stavu je možné sledovat podstatné snížení úrovně

cerebrálního metabolismu. Většina studií, využívajících vyšetření pozitronovou emisní tomografií (PET), poukazují na 50–60 % snížení úrovně celkového glukózového metabolismu mozku (MSTF, 1994; Laureys, 2004; Owen, Coleman, 2007). Srovnání úrovně metabolismu mozku při různých stavech vědomí je znázorněno na obrázku 1. Klíčovou roli v nízké úrovni mozkové aktivity pacientů ve VS může hrát fenomén tzv. „disfacilitace“, jehož podkladem je absence excitačního synaptického přenosu vzruchu z poškozených neuronů na neurony intaktní, spojená s trvalou hyperpolarizací membrán původně intaktních neuronů. Multifokální poranění mozku mohou tedy vést k široké pasivní inhibici neuronových sítí a ztrátě jejich původní aktivity,

Obrázek 1. Cerebrální metabolismus glukózy při různých stavech vědomí (upraveno dle Laureys, Owen, Schiff, 2004)



zvláště pak, byly-li poškozeny rozhodující subkortikální struktury (Giacino et al., 2006).

Úroveň cerebrálního metabolismu nekoreluje zcela přesně se stupněm vědomí pacienta a jeho výsledným klinickým stavem (Laureys, Owen, Schiff, 2004). Studie sledující vývoj nemocných ve VS od inzultu až po jejich zotavení ukazují, že úroveň globálního glukózového metabolismu kůry často nevykazuje výrazné zvýšení (Giacino et al., 2006). Laureys et al., (1999) srovnával metabolismus mozku 40leté pacientky, naměřený v době, kdy byla ve VS, s hodnotami naměřenými po jejím zotavení. V průběhu VS dosahoval průměrný metabolismus mozku pacientky hodnoty 4,5 mg/100g/min (norma 7,3 mg/100g/min), po obnově vědomí se měřená hodnota nepatrně zvýšila na 4,7 mg/100g/min. Co se týče regionální distribuce metabolismu, ke zvýšení došlo zejména v parietálních oblastech, zahrnujících precuneus. Skutečnost, že globální úroveň utilizace glukózy zůstává po obnově vědomí prakticky stejná, naznačuje, že obnova vědomí závisí spíše na modifikaci regionální distribuce mozkových funkcí.

Určení úrovně globálního cerebrálního metabolismu nám tedy může být nápomocné při stanovování diagnózy, ale nemůže nám zaručit přesné určení prognózy (MSTF, 1994; Laureys, 2004).

Rozložení cerebrálního metabolismu

Charakteristikou pacientů ve VS je snížení metabolismu, a tím i aktivity polymodálních asociačních korových oblastí, konkrétně bilaterálních prefrontálních a premotorických oblastí (zahrnujících frontální okohybné pole), Brocovy arey, parieto-temporální oblasti, zadní parietální oblasti a precuneu. Tato fronto-parietální síť je nejaktivnější v bdělém stavu při plném vědomí a účastní se různých funkcí, spojených s udržováním pozornosti, paměti a řeči. Naopak nejméně aktivní je tato síť při narušených stavech vědomí, například v celkové anestezii, ve spánku, hypnotických stavech a při demenci, ale také ve stavech bdělosti se sníženým vnímáním, jako jsou záchvaty absence nebo somnambulismus. Tato skutečnost nasvědčuje o rozhodující roli sítě asociačních korových oblastí v udržování vědomí (Laureys,

2004; Giacino et al., 2006). Další charakteristickou známkou VS je relativně dobré zachování metabolismu v mozkovém kmeni (zahrnující pedunkulo-pontinní retikulární formaci, hypothalamus a bazální část předního mozku), což připouští udržování vegetativních funkcí jako cyklu spánku a bdění, autonomních a dechových funkcí a reflexů hlavových nervů (Laureys, 2004). Ve srovnání se zdravými jedinci, pacienti s locked-in syndromem a pacienti s minimálním stavem vědomí, je u nemocných ve VS největší rozdíl v aktivitě zadních středních struktur zahrnujících precuneus a zadní gyrus cinguli. Tyto oblasti jsou bohatě zapojeny v neurální síti ovlivňující volní hybnost a sebeuvědomování (Giacino et al., 2006).

Popsané snížení metabolismu nemusí vždy znamenat jen globální destrukci neuronů asociačních oblastí. Mnohé PET studie dospěly k závěru, že VS představuje poruchu spojení mezi asociačními korovými oblastmi, spolu s deficitem kortiko-talamické interakce, spíše než strukturální kortikální poruchu (Panksepp et al., 2007). Giacino et al., (2006) popisuje VS jako syndrom globální diskonekce, při kterém řádově vyšší asociační kůra je funkčně oddělena od primárních korových oblastí.

Úroveň metabolismu mozku se mění v čase. V chronických stádiích VS dosahuje nižších hodnot než ve stadiu akutním. Za tento jev je pravděpodobně zodpovědná progresivní Wallerova a transsynaptická degenerace (Laureys, 2004; Giacino et al., 2006).

Funkční magnetická rezonance

I když jsou metabolické studie užitečné, mohou pouze zmapovat kortikální a subkortikální oblasti, které jsou potenciačně funkce schopné. Funkční magnetická rezonance (fMRI), případně H₂¹⁵O PET, naproti tomu může zobjektivizovat různé specifické fyziologické odpovědi (např. v podobě změn regionální cerebrální hemodynamiky) spojené s určitými kognitivními procesy i v případě absence jakýchkoli zjevných odpovědí (motorických a verbálních) ze strany pacienta (Owen et Coleman, 2007). Funkční neurologické zobrazovací techniky představují objektivní metody měření mozkové aktivity jak v klidu, tak

častěji v průběhu zevní stimulace. Mohou být proto nápomocné v diferenciální diagnostice, stanovování prognózy a identifikaci patofyziologických mechanismů (Giacino et al., 2006).

V obnově kognitivních funkcí u pacientů s poruchami vědomí panuje určitá hierarchie. Nejdříve je patrná obnova jednoduchých funkcí zejména sluchových, pak až funkcí komplexnějších např. řečových a poznávacích. Přehled je uveden v tabulce 1. Určitá reakce na sluchovou stimulaci je detekovatelná prakticky u všech pacientů ve VS. Vyšší úroveň mozkové aktivity představuje specifickou odpověď na mluvené věty, zejména pak obsahují-li pacientovo jméno, či mající dvojsmyslný význam. V jedné studii sledující reziduální řečové funkce nemocných s poruchou vědomí bylo zjištěno, že 2 ze 7 sledovaných pacientů ve VS vykazují signifikantní specifickou odpověď na dvojsmyslné výrazy, což odpovídá vysoké úrovni porozumění řeči (Owen et Coleman, 2007).

Staffen et al., (2006) sledoval pomocí fMRI reakci pacienta v PVS (perzistentním vegetativním stavu tj. VS trvajícím déle než 3 měsíce), na oslovení jeho vlastním křestním jménem ve srovnání se jmény cizími. Stimuly byly namluveny 5 muži a 5 ženami, které nemocný neznal. Pacient vykazoval vyšší mozkovou aktivitu při oslovení jeho vlastním jménem, než při oslovení jmény jinými. Stejný trend byl sledován také u 3 kontrolních jedinců. Spuštění selektivního kortikálního procesu, vyvolané zaslechnutím vlastního jména, vyžaduje schopnost vnímat řeč a rozpoznat význam slov. U pacientů v PVS mohou tedy být zachovány reziduální řečové funkce.

Owen et al., (2006) pomocí fMRI naměřil u pacientky ve VS při její reakci na mluvené věty aktivitu lokalizovanou konkrétně ve středním a předním temporálním gyru bilaterálně. Stejná aktivita byla pozorována i u kontrolních jedinců. V případě dvojsmyslných výrazů byla u pacientky i u zdravých přítomna navíc aktivita levé dolní frontální oblasti.

Pacienti, kteří ukázali aktivaci řečových neuronálních sítí na lingvistickou stimulaci, mají větší pravděpodobnost přítomnosti zachovalých receptivních a expresivních řečových funkcí (Giacino et al., 2006).

Tabulka 1. Hierarchie v obnově kognitivních funkcí nekomunikujících pacientů s těžkým poraněním mozku. Strategie pro funkční neurologické zobrazovací techniky (upraveno dle Laureys aj., 2005)

Úroveň kognitivních procesů	Úkol/schopnost	Použitý kontrast stimulů	Oblasti, zapojené do aktivity
Akustická	reakce na jakýkoli zvuk	hluk/ticho	horní a střední temporální gyry
Percepční	rozlišení různých kategorií zvuků	řeč/hluk	horní temporální gyry až po horní temporální sulcus
Fonologická	rozlišní různých slov	3 úrovně srozumitelnosti (v závislosti na poměru signálu a šumu)	levý přední a horní temporální lobus
Sémantická	porozumění významu vět	dvojsmyslné/jednosmyslné věty	levá zadní dolní temporální kůra a bilaterální dolní frontální gyry

Menon et al., (1998) sledoval u 26leté pacientky ve VS cerebrální reakci na zrakovou stimulaci pomocí $H_2^{15}O$ PET. Patientce byly na počítačové obrazovce promítány fotky známých osob ve srovnání s bezvýznamnými obrázky, vzniklými přeskupením bodů původních fotek. I když žena nebyla schopna zrakové fixace a pozorování předmětů, vykazovala při zhlédnutí fotek svých známých výrazné ložisko aktivity v pravé Brodmannově arei 37, zadní části cerebela a extrastriální oblasti 18 a 19. Tento vzorec aktivity úzce koreluje s výsledky dřívějších podobných testů. Je zřejmé, že pacientka zrakový stimul nejen zaznamenala, ale také zpracovala a rozpoznala jeho obsah.

Otázkou je, zda přítomnost této „normální“ mozkové aktivity, srovnatelné s aktivitou zdravých jedinců, může být považována za uvědomělou odpověď. Mnoho typů stimulů, jako řeč, bolest, sledování známých tváří atp. vyvolává poměrně automatickou odpověď mozku. To znamená bez naší úmyslné aktivity. Nemůžeme se například rozhodnout, jestli poznáme nebo nepoznáme známou tvář, či jestli porozumíme slovům našeho mateřského jazyka. Z řečeného vyplývá, že „normální“ neuronální odpovědi pacientů ve VS nemusí nezbytně dokazovat, že pacient vykonává vědomou aktivitu (Owen et Coleman, 2007).

Selektivní cerebrální reakce na jméno byla pozorována také u zdravých dětí, kterým bylo před vyšetřením nutné podat sedativa (Carmody et Lewis, 2006).

Přítomnost vědomé aktivity u pacientky ve VS se snažil dokázat Owen et al., (2006). Patientkou byla 23letá žena, která utrpěla traumatické poranění hlavy při autonehodě a která splňovala všechna kritéria pro diagnózu VS. Pomocí fMRI byly měřeny její neuronální odpovědi nejen na mluvené věty, ale také na určité instrukce. Patientka byla požádána, aby si určitou dobu představovala, že hraje tenis. V průběhu této doby u ní byla pozorována signifikantní aktivita doplňkové motorické oblasti. Ve chvíli, kdy byla požádána, aby si představovala, že prochází svým domem, u ní byla pozorována výrazná aktivita parahippokampu, zadní parietální kůry a laterální části premotorického kortexu. Její neurální odpovědi se nelišily od odpovědí zdravých jedinců. Tyto výsledky potvrzují, že navzdory splnění klinických kritérií pro diagnózu VS, má tato pacientka zachovalou schopnost rozumět mluvené řeči a reagovat na ni změnou mozkové aktivity. Navíc její rozhodnutí spolupracovat může být interpretováno jako zřetelný akt záměrného chování a uvědomování si sebe a svého okolí (Owen et al., 2006). Tato studie byla ale některými autory zpochybněna. Nachev a Husain (2007) a Greenberg (2007) nepovažují

předložené výsledky za jednoznačný důkaz vědomí, ani vědomé spolupráce pacientky. Tito autoři tvrdí, že z takto naměřených dat nelze s jistotou rozhodnout, zda jde o vědomou aktivitu, nebo jen o automatickou reakci mozku na zaslechnutou frázi. Podrobnější studii provedl Bekinschtein et al., (2011), který u pacientů, splňujících klinická kritéria VS, sledoval pomocí fMRI reakci mozku na povel „pohněte pravou/levou rukou“. Zároveň prostřednictvím elektromyografického záznamu, hodnotil svalovou aktivitu vybraných svalů horní končetiny. Tento autor zjistil, že u 2 z 24 sledovaných pacientů dochází při daném povelu k aktivaci dorzálního premotorického kortexu příslušné (tedy kontralaterální) hemisféry, znamenající přípravu k pohybu. Pozorovaná aktivace kortexu ale není provázena specifickou změnou elektromyografického signálu svalů. Získané výsledky poukazují na reziduální volní aktivitu těchto dvou pacientů. Autoři studie zároveň podporují využití fMRI při posuzování a diagnostikování stavů, spojených s poruchou vědomí.

Owen a Coleman (2007) se domnívají, že prokazatelně pozitivní nález na fMRI, srovnatelný s nálezem zdravých jedinců může sloužit k detekci vnímání, i když nejsou přítomny známky konvenčních metod komunikace jako pohyb a řeč. Di et al., (2008) potvrzuje, že tento nový přístup představuje přesvědčivý způsob určení přítomnosti vědomí u pacientů, klinicky splňujících kritéria VS.

Monti et al., (2010) dokonce zmiňuje možnost komunikace prostřednictvím detekce vědomé změny mozkové aktivity u malé části pacientů, kteří jsou této aktivitu schopni a kde jiný způsob komunikace není možný. Tento autor prokázal u 4 z 23 pacientů ve VS, schopnost opakovaně, v závislosti na předložených instrukcích, měnit svou mozkovou aktivitu. Jeden z nich dokonce dokázal tímto způsobem „odpovědět“ na několik ano/ne otázek, přičemž jakýkoli jiný způsob komunikace se u tohoto pacienta nepodařilo vytvořit. Monti et al., (2010) zmiňuje možnost v budoucnu využít tento způsob komunikace k získávání odpovědí na základní otázky, týkající se bolesti či přání pacienta.

Nicméně podle výsledků publikovaných studií reaguje většina pacientů ve VS na zrakové a sluchové stimuly aktivací příslušné primární kůry, bez návaznosti na aktivaci hierarchicky vyšší multimodální asociační kůry. Mозková aktivita těchto pacientů je tedy izolovaná a funkčně oddělená od vyšších asociačních oblastí (Di et al., 2008). Tato skutečnost naznačuje, že reziduální kortikální procesy pacientů ve VS jsou nedostatečné k tomu, aby mohlo dojít k integračním procesům, které se považují za nezbytné pro dosažení normální úrovně vědomí (Giacino et al., 2006; Laureys, 2004).

Di et al., (2008) hodnotil výsledky 15 publikovaných fMRI a PET studií 48 pacientů ve VS. Získaná data rozdělil podle úrovně aktivace mozkové kůry nemocných na dvě skupiny. První skupinu tvořili pacienti s úplnou absencí kortikální aktivity (5) nebo s „typickou“ aktivací primární sensorické kůry (25). Do druhé skupiny zařadil pacienty, jejichž cerebrální aktivita byla rozšířená i na vyšší asociační oblasti (18) („atypická“ aktivace). Naměřená cerebrální aktivita byla srovnávána s klinickým vývojem nemocných. Potřebné informace se podařilo získat u 40 pacientů, jejichž výsledky jsou znázorněny v tabulce 2. Analýza těchto publikovaných dat ukazuje, že aktivita asociačních korových oblastí předpovídá obnovu určitého stupně vědomí v průběhu následujících měsíců, a to s 93 % specifitou a 69 % senzitivitou (chí-kvadrát test $p < 0,001$).

Coleman et al., (2009) zjistil, že úroveň zpracování sluchových vjemů, detekovaná prostřednictvím fMRI, neodpovídá statisticky významně aktuálnímu klinickému stavu pacienta. Ve své studii ale prokázal významnou závislost výsledků fMRI na prognóze. Tento autor sledoval prostřednictvím fMRI úroveň zpracování sluchových podnětů u 22 pacientů ve VS a srovnával ji s klinickým stavem, sledovaným u těchto pacientů v době 6 měsíců od měření. U 7 pacientů byla fMRI naměřena vysoká úroveň porozumění řeči a zároveň u všech těchto 7 pacientů byly v době 6 měsíců od měření pozorovány známky přechodu do minimálního stavu vědomí (MCS). Ve zbylé části pacientů, vykazujících v době měření nízkou úroveň zpracování sluchových podnětů, došlo v průběhu následujících 6 měsíců k přechodu do MCS u 2 osob. V této studii tedy fMRI neodhalila všechny pacienty s potenciálem ke zlepšování stavu, nepřinesla ale žádné falešně pozitivní výsledky. Tato studie koreluje s výsledky Di et al., (2008) a podporuje tak tvrzení, že fMRI může poskytnout důležité prognostické informace.

Negativní nález fMRI nemusí ale vždy znamenat nepříznivou prognózu. Falešně negativní nález můžeme pozorovat zejména u té části pacientů ve VS, u které vznikla porucha vědomí na podkladě netraumatického, tedy anoxického poškození mozku. Mechanismus poškození se od traumatické příčiny odlišuje a je spojen s poruchou regulace krevního průtoku. Proto není v tomto případě fMRI příliš vhodným ukazatelem mentálních pochodů nebo vědomí (Byrne et Hardiman, 2010). Navíc s dobou trvání mozkové poruchy dochází k různým neuroplastickým změnám, spojeným s reorganizací funkce zachovalých neuronů. Z toho důvodu mohou být dané podněty a úkoly zpracovávány v odlišných

Tabulka 2. Porovnání cerebrální aktivity pacientů ve vegetativním stavu s jejich klinickým vývojem (upraveno dle Di et al., 2008)

Způsob cerebrální aktivity	Bez aktivace nebo aktivace primární kůry	Atypická „řádově vyšší“ kortikální aktivace	Celkem
Nepříznivý vývoj	25	2	27
Příznivý vývoj	4	9	13
Celkem	29	11	40

mozkových oblastech, než je běžné u zdravých jedinců (Sun et Zhou, 2010). Tyto skutečnosti by mohly vysvětlovat to, proč ne u všech pacientů klinicky v MCS můžeme pozorovat na fMRI hierarchicky vyšší úroveň zpracování podnětů, kterou bychom logicky očekávali (Coleman et al., 2009; Monti et al., 2010).

Pro studování reziduálních mozkových funkcí pacientů ve VS je vhodnější používat komplexní sluchové stimuly s emočním nábojem, které vyvolávají mnohem rozšířenější aktivitu kůry, než jednoduché nevýznamné zvuky (Laureys et al., 2005; Di et al., 2008).

Coleman et al., (2009) používal ve své studii hierarchicky seřazený kontrast sluchových stimulů, konkrétně hluk/ticho, hluk/mluvené slovo, mluvené slovo/dvojsmyslné výrazy.

Ma, Fei, Qu (2010) rovněž doporučují dodržovat ve fMRI studiích hierarchii stimulů. Je totiž logické, že nejdříve je nutno sluchový stimul zachytit, aby mohl být následně rozpoznán jeho obsah a generována příslušná odpověď.

Di et al., (2008) doporučuje používat především pacientovo vlastní jméno, které působí jako účinný pozornost-navozující sebeztažný stimul, vyvolávající specifickou rozšířenou odpověď mozkové aktivity. Tento autor považuje stimul v podobě pacientova vlastního jména za vhodného kandidáta k tomu, aby byl uznán diagnostickým a prognostickým fMRI ukazatelem v cerebrálních aktivacích studiích.

V praxi si tedy představme, že máme dva obdobné pacienty ve VS, u nichž pomineme všechny ostatní faktory, ovlivňující prognózu. Pacient č. 1 bude reagovat na oslovení vlastním jménem aktivací primárních korových oblastí, tzn. zachytí sluchový vjem, nerozliší ale jeho obsah. Pacient č. 2 bude na oslovení vlastním jménem reagovat aktivací nejen primárních, ale také asociálních korových oblastí, tzn. zachytí sluchový vjem a zpracuje jeho obsah. Pacient č. 2 má tedy obecně lepší prognózu než pacient č. 1. Zároveň, jak ukazují výsledky souhrnných studií Di et al., (2008) a Coleman et al., (2009), dojde u pacienta č. 2 s vysokou pravděpodobností v průběhu příštích několika měsíců k obnově určitého stupně vědomí, tedy k přechodu do MCS, spojeného s určitou schopností komunikace.

V nedávné době vzešel návrh, vzhledem k výsledkům posledních PET a fMRI studií, odhalujících u části pacientů ve VS aktivitu asociálních korových oblastí, či snahu o vyhovění příkazu, byť klinicky nezaznamatelnou, nahradit termín vegetativní stav alternativním a lépe vystihujícím termínem „unresponsive wakefulness syndrom“ (UWS) (Gosseries et al., 2011). Tento nový termín navrhl (Laureys et al., 2010), který zároveň považuje stávající název „vegetativní stav“ za pejorativní.

Elektroencefalografie (EEG)

U většiny pacientů ve vegetativním stavu ukáže EEG vyšetření difúzní generalizovanou delta nebo theta aktivitu. Senzorickou stimulací obvykle tuto aktivitu není možné snížit, kromě vysoce dráždivých až bolestivých stimulů, které ale ne vždy mají tento účinek (Wijdicks, Cranford, 2005; MSTF, 1994; Schiff, 2006). U většiny pacientů je usínání, tedy přechod z bdělosti do spánku, spojeno s určitými změnami, či desynchronizací jejich EEG aktivity (MSTF, 1994; Wijdicks, Cranford, 2005). Plný rozsah EEG změn, spojených s normálním spánkem a střídáním jeho fází, ale nevidíme (Panksepp et al., 2007). V případě, že je poškozen více thalamus než kortex, projeví se výsledný EEG obraz difúzní theta a nízkovoltážní rychlou beta aktivitou (Wijdicks et Cranford, 2005). Tyto abnormality v celkovém frekvenčním spektru poukazují na talamo-kortikální disokreci, podmiňující VS (Schiff, 2006). U některých nemocných můžeme najít jen nízkovoltážní EEG aktivitu, případně perzistentní aktivitu alfa (MSTF, 1994). Část pacientů vykazuje téměř normální EEG záznam. K tomu dochází přibližně u 10 % nemocných v pozdějších stádiích. Není však přítomna zrakově navozená blokáce alfa rytmu (MSTF, 1994; Panksepp et al., 2007). EEG aktivita pacientů s těžkým poraněním mozku a alterovaným vědomím je obecně charakterizována zvýšením amplitudy a zpomalením frekvence (Panksepp et al., 2007; Perrin et al., 2006). Balazs nachází u všech pacientů v PVS gama aktivitu, která se ale při sdružených pohybech očí nezvyšuje. Ke zvyšování gama aktivity dochází u zdravých jedinců při volném pohybu (In Panksepp et al., 2007). Cyklická variabilita a reaktivita EEG aktivity jsou vlastnosti, které závisí na spolupráci

aktivačního systému mozkového kmene a intaktního kortiko-talamického systému (Schiff, 2006). Machado zjistil specifické změny aktivity EEG spektra u 8letého dítěte v PVS, jako odpověď na hlas své matky. To znamená, že toto dítě reagovalo změnou EEG aktivity na specifický sluchový stimul (Panksepp et al., 2007).

Výsledné EEG vzory pacientů ve VS nejsou specifické, ale odráží se v nich konkrétní lokalizace poškození mozku (Wijdicks et Cranford, 2005). Přechod z komatu do vegetativního stavu není provázen významnými změnami na EEG. Naopak klinické zotavení z VS bývá provázeno poklesem aktivity delta a theta a obnovením regulovaného alfa rytmu (MSTF, 1994). Nicméně změna nebo zlepšení EEG vzorů ne zcela dobře koreluje se zlepšením klinickým, a proto je nelze pokládat za předzvěst nabytí vědomí. Role standardního EEG v určení pravděpodobnosti zotavení je tedy omezená, na druhou stranu pokud vyšetření ukáže značné snížení EEG aktivity, pak u tohoto pacienta můžeme očekávat nepříznivý klinický vývoj (Wijdicks, Cranford, 2005; MSTF, 1994).

Typická epileptogenní aktivita je u pacientů ve VS neobvyklá.

Novorozenci a děti mají podobné EEG abnormality jako dospělí (MSTF, 1994).

Evokované potenciály (EP)

Změny EEG signálu, časově vztažené k určitým dějům, jako je senzorická aference nebo motorická aktivita, se označují jako evokované potenciály. Jejich analýza pak umožňuje mapovat komplexní proces reakce na různé stimuly v reálném čase. Evokované potenciály mohou být rozděleny do dvou tříd. První třídu reprezentují časné komponenty s krátkodobou latencí (několik milisekund) odrážející přenos senzorických signálů z receptorů skrz ascendentní dráhy do kortexu (Kotchoubey et al., 2002). Vlny s krátkodobou latencí se označují jako somatosenzorické evokované potenciály (SEP), monitorují funkce mozkového kmene a kůry a ukazují, zda jsou senzorické dráhy intaktní (Štětkářová, 2007). Evokované potenciály s krátkodobou latencí jsou často užívány k predikci prognózy komatózních pacientů. Toto vyšetření je charakteristické nízkou úrovní falešně negativních výsledků, ale naopak vysokou úrovní falešně pozitivních výsledků (tzn. připisuje příznivou prognózu pacientům, kteří se ve skutečnosti vyvíjí klinicky špatně). Ve srovnání s komatem jsou SEP u pacientů ve VS používány poněkud méně (Kotchoubey et al., 2002). Dle výsledků studií můžeme u většiny pacientů ve VS najít N1-P2 komplex, indikátor nižších kortikálních procesů (Panksepp et al., 2007).

Druhou skupinu představují endogenní evokované potenciály (ERP). Jde o dlouholatentní odpovědi (např. vlny P300, N400), vznikající v subkortiko-kortikálních a kortiko-kortikálních okruzích. Tyto vlny odkrývají vyšší kognitivní procesy (např. paměťové a řečové). Pro jejich vznik je třeba zapojení komplexnějších neuronálních sítí, než v případě krátkolatentních evokovaných potenciálů (Štětkařová, 2007). Za nejdůležitější jsou považovány vlny, vznikající v době 100–1 000 ms od počátku působení stimulu (Kotchoubey et al., 2002).

ERP jsou charakterizovány pozitivními (P) a negativními (N) výchyly a vzhledem k jejich schopnosti detekovat kortikální procesy, jsou potencionálním prostředkem k detekci vědomí (Panksepp et al., 2007). Vlna N400 vzniká jako odpověď na slova, která překvapivě nezapadají do kontextu. U pacientů s těžkým poškozením mozku je ale z důvodu nízké amplitudy špatně detekovatelná. Vlna P300 (nebo také P3) může být vyvolána reakcí na oslovení jménem nebo vztahováním zaslechnutých slov ke své osobě (Perrin, 2006). Tato vlna souvisí s širokým spektrem kognitivních stavů, jako je pozornost, očekávání, rozpoznávání a nová zjištění, a lze ji proto nejefektivněji vyvolat u pozorných soustředěných osob. Některá data spojují P300 komponentu s predikcí pozitivní prognózy (Fischer et al., 2004). V současné době je středem zájmu především MMN komponenta, neboli „mismatch negativity“. Jde v podstatě o časnou výraznou negativní vlnu s latencí 100–250 ms po začátku jiného stimulu v sérii standardních stimulů, která, je-li přítomna, naznačuje příznivý vývoj klinického stavu pacienta (Štětkařová, 2007).

Perrin et al., (2006) sledoval sluchové evokované potenciály pacientů s těžkým poraněním mozku při jejich oslovení křestním jménem. Zjistil, že u 3 z 5 pacientů ve VS se objevuje MMN a P300 komponenta, dokládající přítomnost vyšších kortikálních procesů. Komponenty MMN, P300 a N400 nemusí nezbytně znamenat přítomnost vědomí a nemohou ani být použity k diferenciaci VS od MCS (Laureys et al., 2005; Perrin et al., 2006). Řada současných autorů ale považuje přítomnost MMN evokované odpovědi za dobrý prognostický ukazatel zlepšování mozkových funkcí a přechodu z hlubokého komatózního stavu do stadia bdělosti (Laureys et al., 2005; Panksepp et al., 2007; Štětkařová, 2007; Fischer et al., 2004).

Diffusion tensor imaging (DTI)

DTI je poměrně nová vyvíjející se vyšetřovací technika, která je schopna popsat mikro-

strukturu mozkových tkání, zejména integritu traktů bílé hmoty a jejich změnu. Předběžně se předpokládá, že DTI může přinášet důležité prognostické informace. Zároveň představuje prostředek ke sledování neurálních změn, spojených s obnovou mozkových funkcí. Na tomto poli se objevují také další podobné vyšetřovací techniky jako DTT- Diffusion tensor tractography, dále se užívají různé kombinace vyšetřovacích technik (Fernández-Espejo et al., 2010; Marques de la Plata et al., 2011).

Souhrn

Z výsledků studií, zkoumající funkci mozku pacientů ve VS pomocí různých vyšetřovacích metod lze vyvodit následující závěry:

- Předpoklad, že mozková kůra pacientů ve VS je zcela nefunkční, neplatí. Ve skutečnosti naprostá většina nemocných vykazuje určitou aktivitu primárních korových oblastí, jak bylo opakovaně dokázáno funkční magnetickou rezonancí (Owen et Coleman, 2007; Laureys, 2004; Giacino et al., 2006), pozitronovou emisní tomografií (Laureys, 2004; Giacino et al., 2006) i pomocí evokovaných potenciálů (Laureys et al., 2005; Panksepp, 2007; Štětkařová, 2007).
- U typického pacienta ve VS nedochází k aktivaci nadřazených asociačních korových oblastí (Giacino et al., 2006; Laureys, 2004; Di et al., 2008).
- Mozková aktivita těchto pacientů je tedy izolovaná a funkčně oddělená od vyšších asociačních oblastí. Tato skutečnost naznačuje, že reziduální kortikální procesy pacientů ve VS jsou nedostatečné k tomu, aby mohlo dojít k integračním procesům, které se považují za nezbytné pro dosažení normální úrovně vědomí (Di et al., 2008; Giacino et al., 2006; Laureys, 2004).
- Menší část pacientů klinicky ve VS přece jen vykazuje aktivitu asociačních korových oblastí. Tento náleze lze předběžně považovat za prognosticky příznivý faktor, zvyšující pravděpodobnost obnovy určitého stupně vědomí v průběhu příštích měsíců (Di et al., 2008; Laureys et al., 2005; Panksepp et al., 2007; Štětkařová, 2007; Coleman et al., 2009). Nelze ale s jistotou tvrdit, že opačný náleze znamená selhání obnovy mozkových funkcí včetně vědomí. Za falešně negativní výsledek vyšetření může být zodpovědná např. porucha paměti, afázie, spánek, přechodné bezvědomí atp. (Monti et al., 2010), dále pak porucha vazomotoriky mozkových cév nebo vznik reorganizace funkce zachovalých mozkových oblastí (Byrne, Hardiman, 2010; Sun et Zhou, 2010)

- Z obdobných důvodů nelze v současné době prostřednictvím funkčních zobrazovacích metod jednoznačně odlišit VS od MCS. Lze ale vyčlenit pacienty s locked-in syndromem (Giacino et Smart, 2007; Coleman et al., 2009).
- Aktivita asociačních korových oblastí je sice předpokladem, nikoli však důkazem přítomnosti vědomí. Za důkaz přítomnosti vědomí lze považovat jakoukoli vědomou verbální, či motorickou odpověď, dle některých autorů i funkčními zobrazovacími metodami detekovatelnou vědomou myšlenkovou aktivitu (Owen, Coleman, 2007; Di et al., 2008; Owen et al., 2006; Gosseries et al., 2011; Monti et al., 2010).
- Difúzní poranění mozku, jenž je typickou příčinou VS, způsobuje fenomén disfacilitace. Výsledkem tohoto fenoménu je, že klinický projev neurologické poruchy je mnohem větší, než by odpovídalo rozsahu samotné strukturální léze (Panksepp et al., 2007; Schiff, 2006; Giacino et al., 2006).

Diskuze

Výsledky, získané prostřednictvím různých cerebrálních aktivačních studií, mohou v praxi přinášet důležité prognostické informace. Souhrnné analytické studie na toto téma byly sice provedeny jen u dvou relativně malých skupin pacientů, v obou případech ale autoři dospěli ke statisticky významným výsledkům. Pro získání zcela přesných a přesvědčivých údajů, včetně navržení standardizovaného vyšetřovacího postupu, použitelného v běžné klinické praxi, je třeba validovat výsledky na velkých skupinách pacientů. Tento krok je ale poněkud komplikovaný, neboť vytvoření velké homogenní skupiny probandů je v tomto případě velice obtížné. Doposud provedené studie se v mnoha směrech liší, ať už výběrem pacientů, provedením stimulace či způsobem vyšetření.

Na stavu a prognóze pacientů s poruchou vědomí se podílí značné množství faktorů. Patří mezi ně např. způsob a příčina poranění mozku, rychlost ošetření či odstranění vyvolávající příčiny, věk pacienta, délka trvání poruchy vědomí, přidružené choroby, premorbidní intenzita používání mozkových funkcí, včetně hodnoty IQ, klinický průběh, způsob a intenzita rehabilitace, ošetrovatelské a lékařské péče, zapojení rodinných příslušníků do péče o pacienta atp. Všechny tyto a mnohé další faktory je třeba zohlednit při stanovování prognózy a následně při rozhodování o intenzitě léčby a rehabilitace, včetně otázky umístění pacienta do ústavní či jiné péče. Úroveň mozkové aktivity pacienta,

detekovaná prostřednictvím některé z funkčních neurologických zobrazovacích metod, může tato zásadní rozhodnutí do určité míry ovlivnit.

Je nutno také upozornit na fakt, že v běžné klinické praxi nacházíme u pacientů ve VS poměrně vysoké procento falešně pozitivních diagnóz. Studie, zabývající se správností stanovení diagnózy VS, dospěly k hodnotám přesahujícím 40 % (Schnakers et al., 2009).

Většina špatně diagnostikovaných pacientů ve VS se ve skutečnosti klinicky nachází v MCS. Jsou tedy schopni určitým způsobem komunikovat. Klinická diagnostika pacientů s poruchou vědomí není v běžné praxi natolik precizní na to, aby dokázala odhalit jakoukoli, na první pohled nepatrnou, volní motorickou aktivitu pacienta, která může být využita ke komunikaci. Funkční vyšetřovací metody sice v současné době nedokáží s určitostí rozlišit pacienty ve VS od pacientů v MCS (Coleman et al., 2009), ale vzhledem k tomu, že analytické studie jsou prováděny na pečlivě multimodálními technikami vyšetřených pacientech, ve srovnání s pacienty v běžné praxi, je otázkou, zda by doplňující využití funkčních vyšetřovacích metod nemohlo přispět alespoň ke snížení vysokého procenta falešně pozitivních diagnóz VS. Například Monti et al., (2010), který u 4 pacientů ve VS, prostřednictvím fMRI prokázal schopnost vyšších mentálních pochodů, při následném dodatečném pečlivém klinickém vyšetření odhalil u dvou z nich jisté behaviorální známky vědomí.

Na tomto poli je obecně třeba provést ještě mnoho experimentálních multimodálních studií, aby bylo možno vyslovit definitivní závěry a výsledky zobecnit.

Literatura

1. Bekinschtein TA, Manes FF, Villarreal M, Owen AM, Della-Maggiore V. Functional imaging reveals movement preparatory activity in the vegetative state. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2011; 5: 5.
2. Byrne S, Hardiman O. Willful Modulation of Brain Activity in Disorders of Consciousness. *N Engl J Med*. 2010 May 20; 362(20): 1936.
3. Carmody D, Lewis M. Brain Activation When Hearing One's Own and Other's Names. *Brain Res*. 2006; 1116(1): 153–158.
4. Coleman MR, Davis MH, Rodd JM, Robson T, Ali A, Owen AM, Pickard JD. Towards the routine use of brain imaging to aid the clinical diagnosis of disorders of consciousness. *Brain*. 2009 September; 132: 2541–2552.
5. Di H, Boly M, Weng X, Ledoux D, Laureys S. Neuroimaging activation studies in the vegetative state: predictors of recovery? *Clinical Medicine*. 2008; 8(5): 502–507.
6. Fernández-Espejo D, Junque C, Cruse D, Bernabeu M, Roig-Rovira T, Fábregas N, Rivas E, Mercader JM. Combination of diffusion tensor and functional magnetic resonance imaging during recovery from the vegetative state. *BMC Neurol*. 2010; 10: 77.
7. Fischer C, Luaute J, Adeleine P, Morlet D. Predictive value of sensory and cognitive evoked potentials for awakening from coma. *Neurology*. 2004; 63: 669–673.
8. Giacino J, Hirsch J, Schiff N, Laureys S. Functional Neuroimaging Applications for Assessment and Rehabilitation Planning in Patients With Disorders of Consciousness. *Arch Phys Med Rehabil*. 2006; 87(2): 67–76.
9. Giacino JT, Smart CM. Recent advances in behavioral assessment of individuals with disorders of consciousness. *Curr Opin Neurol*. 2007; 20(6): 614–619.
10. Gosseries O, Bruno M-A, Chatelle C, Vanhaudenhuyse A, Schnakers C, Soddu A, Laureys S. Disorders of consciousness: What's in a name? *NeuroRehabilitation*. 2011; 28(1): 3–14.
11. Greenberg D. Comment on "Detecting Awareness in the Vegetative State". *Science*. 2007; 315: 1221b.
12. Kotchoubey B, Lang S, Bostanov V, Birbaumer R. Is there a Mind? *Electrophysiology of Unconscious Patients*. *News Physiol. Sci*. 2002; 17: 38–42.
13. Laureys S, Celesia GG, Cohadon F, Lavrijsen J, León-Carrión J, Sannita WG, Szabon L, Schmutzhard E, von Wild KR, Zeman A, Dolce G. Unresponsive Wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome. *BMC Medicine*. 2010 November 1; 8: 68.
14. Laureys S, Lemaire Ch, Maquet P, Phillips Ch. Cerebral metabolism during vegetative state and after recovery to consciousness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999; 67: 121.
15. Laureys S, Owen A, Schiff N. Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *Lancet Neurol*. 2004; 3: 537–546.
16. Laureys S, Perrin F, Schnakers C, Boly M, Majerus S. Residual cognitive function in comatose, vegetative and minimally conscious state. *Curr Opin Neurol*. 2005; 18: 726–733.
17. Laureys S. Functional neuroimaging in the vegetative state. *NeuroRehabilitation*. 2004; 19: 335–341.
18. Ma Y, Fei Z, Qu Y. Willful Modulation of Brain Activity in Disorders of Consciousness. *N Engl J Med*. 2010; 362(20): 1936–1937.
19. Marquez de la Plata CD, Yang FG, Wang JY, Krishnan K, Bakhadirov K, Paliotta C, Aslan S, Devous MD, Moore C, Harper C, McColl R, Munro Cullum C, Diaz-Arrastia R. Diffusion tensor imaging biomarkers for traumatic axonal injury: analysis of tree analytic methods. *J Int Neuropsychol Soc*. 2011; 17(1): 24–35.
20. Menon DK, Owen AM, Williams EJ, Minhas PS, Allen CMC, Boniface SJ, Pickard JD. Cortical processing in persistent vegetative state. *Lancet*. 1998; 352: 200.
21. Monti MM, Vanhaudenhuyse A, Coleman MR, Boly M, Pickard JD, Tshibanda L, Owen AM, Laureys S. Willful Modulation of Brain Activity in Disorders of Consciousness. *N Engl J Med*. 2010; 362(7): 579–589.
22. Nachev P, Husain M. Comment on "Detecting Awareness in the Vegetative State". *Science*. 2007; 315(5816): 1221.
23. Owen A, Coleman M, Boly M, Davis M, Laureys S, Pickard J. Detecting Awareness in the Vegetative State. *Science*. 2006; 313(5792): 1402–1404.
24. Owen A, Coleman M. Functional MRI in disorders of consciousness: advantages and limitations. *Current Opinion in Neurology*. 2007; 20: 632–637.
25. Panksepp J, Fuchs T, Garcia V, Lesiak A. Does any aspect of mind survive brain damage that typically leads to a persistent vegetative state? Ethical considerations. *Philosophy, Ethics, and Humanities in Medicine*. 2007; 12–17, 2: 32.
26. Perrin F, Schnakers C, Schabus M, Degueldre Ch, et al. Brain Response to One's Name in Vegetative State, Minimally Conscious State and Locked-in syndrome. *Arch Neurol*. 2006; 63: 562–569.
27. Schiff N. Measurements and Models of Cerebral Function in the Severely Injured Brain. *Journal of Neurotrauma*. 2006; 23(10): 1432–1449.
28. Schnakers C, Vanhaudenhuyse A, Giacino J, Ventura M, Boly M, Majerus S, Moonen G, Laureys S. Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: Clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. *BMC Neurology*. 2009; 9: 35–39.
29. Staffen W, Kronbichler M, Aichhorn M, Mair A, Ladurner G. Selective brain activity in response to one's own name in the persistent vegetative state. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77(12): 1383–1384.
30. Štětkářová I. Evokované potenciály v intenzivní péči. *Neurol. prax*. 2007; 1: 28–30.
31. Sun F, Zhou G. Willful Modulation of Brain Activity in Disorders of Consciousness. *N Engl J Med*. 2010 May 20; 362(20): 1937–1938.
32. The Multi-Society Task Force on PVS. Medical aspects of the Persistent Vegetative State-First of Two Parts. *N Engl J Med*. 1994; 330: 1499–1508.
33. Wijdricks E, Cranford R. Clinical Diagnosis of Prolonged States of Impaired Consciousness in Adults. *Mayo Clinical Proceedings*. 2005; 80(8): 1037–1046.

Článek přijat redakcí: 3. 1. 2011

Článek přijat k publikaci: 15. 6. 2011

Mgr. Lucie Augustini

Rehabilitační oddělení NsP Nový Jičín
K Nemocnici 76, 741 11 Nový Jičín
richterova54@seznam.cz

