

“Stereotactic and Functional Neurosurgery”

Przegląd

Neurochirurgia stereotaktyczna i funkcjonalna 2010; nr 88: str.199-207

DOI: 10.1159/000314354

Otrzymano: 1 grudnia 2009 r.

Zaakceptowano po korekcie: 14 marca 2010 r.

Opublikowano w Internecie: 12 maja 2010 r.

Stan wegetatywny i stan minimalnej świadomości: Przegląd zabiegów leczniczych

Miltiadis Georgiopoulos^a Paraskevi Katsakiori^a Zinovia Kefalopoulou^a

John Ellul^b Elisabeth Chroni^b Constantine Constantoyannis^a

^a Oddział neurochirurgii funkcjonalnej, Klinika Neurochirurgii i ^b Klinika Neurologii, Wydział Medyczny Uniwersytetu w Patras, Patras, Grecja

Słowa kluczowe

Stan wegetatywny • Stan minimalnej świadomości • Świadomość • Wyniki leczenia

Streszczenie

Tło / Cele: Celem niniejszego artykułu jest usystematyzowany przegląd proponowanego leczenia medycznego lub chirurgicznego u pacjentów w utrzymującym się stanie wegetatywnym (VS) lub stanie minimalnej świadomości (MCS), a także ich mechanizmów działania i ograniczeń. **Metody:** Ustaliliśmy, że dla celów tego przeglądu uwzględnimy pacjentów w VS lub MCS, który utrzymywał się do momentu interwencji przez ponad 6 miesięcy w przypadkach pourazowych, i ponad 3 miesiące w przypadkach nieurazowych. Poszukiwania były prowadzone niezależnie przez 2 badaczy w okresie od maja 2009 r. do września 2009 r. w następujących bazach danych: Medline, Web of Science i Biblioteka Cochrana. Przeszukiwanie elektroniczne zostało uzupełnione sprawdzeniem odniesień do wszystkich istotnych artykułów. W sumie znaleziono 16 referatów, które kwalifikowały się do tego przeglądu. **Wyniki:** Według 16 zakwalifikowanych badań, medyczne działania za pomocą substancji dopaminergicznych (lewodopa, amantadyna), zolpidemu i stymulacji nerwu pośrodkowego, lub interwencji chirurgicznej w celu głębokiej stymulacji mózgu, nadtwardówkowej stymulacji kory mózgowej, stymulacji rdzenia kręgowego i dokanałowego podawania baklofenu w niektórych przypadkach wykazały poprawę poziomu świadomości. **Wnioski:** Zabiegi proponowane przy zaburzeniach świadomości nie osiągnęły jeszcze poziomu ‘leczenia opartego na dowodach’; co więcej, dotychczasowe badania nie doprowadziły do jakichkolwiek wniosków. Publikowane działania terapeutyczne muszą być potwierdzone dalszymi badaniami klinicznymi prowadzonymi w oparciu o prawidłową metodologię.

Copyright © 2010 S. Karger AG. Bazylea

Wprowadzenie

Dzięki postępowi w leczeniu nagłych przypadków każdego dnia wraca do zdrowia wielu pacjentów, którzy w innym przypadku zmarliby. Jednakże, w wyniku postępu wzrasta również liczba pacjentów w stanie wegetatywnym (VS) i stanie minimalnej świadomości (MCS). Międzydyscyplinarna grupa robocza ds. utrzymującego się VS zdefiniowała VS jako

patologiczny stan pełnej nieświadomości siebie i otoczenia, z towarzyszącymi temu cyklami snu-przebudzenia, z zachowaniem autonomicznej, pełnionej przez podwzgórze funkcji pnia mózgu [1, 2]. Dopiero w 2002 r. Giacino i in. [3] opublikowali definicje i kryteria diagnostyczne dla MCS. MCS charakteryzuje się niespójnym, ale wyraźnie dostrzegalnym w zachowaniu dowodem świadomości. VS i MCS zwane są także zaburzeniami świadomości (DOC).

Przyczyny DOC są liczne i obejmują urazowe uszkodzenie mózgu, uszkodzenie w wyniku niedotlenienia, niedokrwienny lub krwotoczny uraz naczyniowo-mózgowy, zakażenia ośrodkowego układu nerwowego, toksyny, zatrucia, choroby zwyrodnieniowe, nowotwory, jak również zaburzenia wrodzone lub rozwojowe [1-4]. Gdy uszkodzenie mózgu powoduje DOC, śpiączka jest początkowym objawem klinicznym [5]. Śpiączka jest definiowana jako stan pełnej utraty przytomności, z którego pacjenta nie można wybudzić, zazwyczaj w ciągu 2-4 tygodni przekształca się ona w stan świadomości lub VS [1, 5]. VS jest uważany za przejściowy stan od śpiączki do wyższych poziomów świadomości lub, jeśli utrzymuje się przez co najmniej miesiąc, tak zwany „utrzymujący się” VS [6, 7]. VS, który trwa, zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi, ponad 12 miesięcy po urazie mózgu, a z przyczyn nieurazowych przez ponad 3 miesiące, zgodnie z amerykańskimi wytycznymi, lub 6 miesięcy, zgodnie z brytyjskimi wytycznymi, jest uważany za „trwały” VS [1,2,4]. Rokowanie dla VS zmienia się w zależności od przyczyny. Na przykład, rokowanie jest złe u dorosłych pacjentów z pourazowym VS i gorsze u osób z pochodzeniem nieurazowym [2]. Międzydyscyplinarna grupa robocza ds. utrzymującego się VS poinformowała, że wśród pacjentów, którzy byli w VS po urazie mózgu, 33% odzyskało przytomność w ciągu pierwszych 3 miesięcy, 13% w okresie 3-6 miesięcy, a 6% w okresie 6-12 miesięcy [2]. Oczywiście jest, że DOC czyni pacjenta niepełnosprawnym, jest ciągłą walką dla jego rodziny i głównym medycznym i społecznym wyzwaniem.

Pacjenci z DOC mogą być podzieleni na 2 grupy w zależności od tego, czy główne uszkodzenie centralnego systemu nerwowego jest globalne bądź wieloogniskowe. Bardziej rozproszony typ uszkodzenia powstaje zazwyczaj z powodu ogólnego niedokrwienia i niedotlenienia, w przeciwieństwie do urazu lub udaru mózgu, które to mogą powodować wieloogniskowe uszkodzenie mózgu [8]. Chociaż badania neurologiczne i neuroradiologiczne wykazały wspólne nieprawidłowości strukturalne, w tym rozproszone uszkodzenia aksonalne i uszkodzenia grzbietowo-bocznej części rostralnego pnia mózgu i wzgórza [9,10], fizjopatologia VS i MCS jest różna w zależności od przypadku i nadal w większości przypadków pozostaje nieznana [11].

Celem niniejszego opracowania jest usystematyzowany przegląd proponowanych zabiegów medycznych lub chirurgicznych u pacjentów z przewlekłym DOC. Zostaną tu omówione mechanizmy działania i ograniczenia leczenia.

Metody

Źródła danych

Wyszukiwania były wykonywane niezależnie przez 2 badaczy w okresie od maja 2009 r. do września 2009 r. w następujących bazach danych: Medline, Web of Science i Biblioteka Cochrana. Zostały tu wykorzystane następujące słowa kluczowe: „stan wegetatywny”, „stan minimalnej świadomości”, „zaburzenia świadomości”, „efekt”, „terapia”, „powrót do zdrowia”, „levodopa”, „amantadyna”, „zolpidem”, „stymulacja”, „baklofen”, „etyczny” i „etyka”, w połączeniu z ograniczeniem do „języka angielskiego” i słowa „człowiek” w bazie

danych Medline, i „języka angielskiego” w bazie danych Web of Science. Powyższe bazy danych i słowa kluczowe zostały wybrane i uzgodnione na wspólnym spotkaniu. Elektroniczne przeszukiwanie zostało uzupełnione sprawdzeniem odniesień do wszystkich istotnych artykułów.

Kryteria wyboru

W trakcie spotkania uzgodniliśmy kryteria uwzględnienia i eliminacji. Uzgodniliśmy, że do tego przeglądu kwalifikują się: (1) pacjenci z rozpoznaniem VS lub MCS, (2) pacjenci z czasem trwania stanu powyżej 6 miesięcy w przypadkach pourazowych, i ponad 3 miesięcy w przypadkach nieurazowych, a także (3) badania zawierające dowolny rodzaj: projektu metodologicznego, postępowania terapeutycznego lub oceny wyników. Tak więc pacjenci w VS lub MCS, dla których czas trwania choroby był krótszy niż wyżej wymienione okresy zostali wyeliminowani. Przypadki w których nie udało się ustalić czasu trwania choroby zostały również wyłączone z analizy.

Kryterium czasu trwania DOC zostało ustalone w celu wykluczenia przypadków spontanicznego ozdrowienia, które mogą wystąpić podczas zaostrzonych faz choroby. Uzgodnienia zostały oparte o obserwacje wskazujące, że spontaniczne ozdrowienie w czasie określonych przez nas ram czasowych występuje tylko w 6% pacjentów z pourazowym DOC i prawie u żadnego z pacjentów z nieurazowym DOC [1, 2]. Duża różnorodność w metodologii w stosunkowo niewielkiej liczbie opublikowanych badań doprowadziły nas do porozumienia w sprawie trzeciego kryterium. Szczególną uwagę zwróciliśmy na identyfikację pacjentów, którzy zostali opisani w więcej niż 1 publikacji, aby uniknąć dublowania.

Wyniki

Ogólnie rzecz biorąc, 16 z 5852 opublikowanych prac (4806 w Medline, 965 w Web of Science, i 81 w Bibliotece Cochrana) uznaliśmy za spełniające kryteria włączenia do niniejszego usystematyzowanego przeglądu literatury. Niewielka liczba pacjentów opisanych w przewlekłym stadium DOC, różnorodność ocenionych rodzajów leczenia i wyniki oceny wykluczały zastosowanie zbiorczych analiz. Charakterystyka opisanych zabiegów medycznych i chirurgicznych została przedstawiona w tabeli 1 i 2, odpowiednio.

Zabiegi medyczne

Środki dopaminergiczne

Poprawa kliniczna po podaniu lewodopy została udokumentowana w sumie u 4 pacjentów, z czego u 3 chorych w VS i 1 w MCS, wszyscy po urazie mózgu i z chorobą trwającą dłużej niż 6 miesięcy [11, 14, 27]. Ponieważ lewodopa była podawana tym pacjentom w celu złagodzenia sztywności i spastyczności, zmniejszyły się nie tylko objawy parkinsonizmu, ale również w ciągu 4 dni do 1,5 miesiąca pacjenci odzyskali świadomość.

Autorzy określają odzyskanie świadomości jako zdolność pacjenta do komunikacji, poprawnego wykonywania prostych poleceń słownych i funkcjonalnego używania przedmiotów [3, 11]. Ponadto, 2 z 4 pacjentów wykazywało reakcję w postaci aktywności elektroencefalograficznej (EEG), tj. aktywności alfa mającej tendencję do zastąpienia aktywności fal delta lub theta. Dawka początkowa lewodopy wynosiła 450 mg na dobę u dorosłych pacjentów i 50 mg (2 mg / kg) dziennie u dzieci [11].

Tabela 1. Środki farmakologiczne zastosowane w VS i MCS

Badania	Rozpoznanie i ilość pacjentów	Rodzaj uszkodzenia mózgu	Czas trwania choroby	Poprawa i częstość występowania odpowiedzi	
Levodopa	Matsuda i in. [12]	VS, n = 2	pourazowy	7 i 12 miesięcy	tak-nieznana
	Haig i Ruess [13]	VS, n = 1	pourazowy	6 miesięcy	tak-nieznana
	Koeda i Takeshida [14]	MCS, n = 1	pourazowy	22 miesiące	tak-nieznana
Amantadyna	Horiguchi i in. [15]	VS, n = 1	Zanik oliwkowo-mostowo-mózdzkowy	3 lata	tak-nieznana
	Schnakers i in. [16]	MCS, n = 1	po niedotlenieniu	>2 lata	tak-nieznana
Zolpidem	Claus i Nel [17]	VS, n = 3	pourazowy (n - 2) po niedotlenieniu (n --1)	3-5 lat 18 miesięcy	tak-nieznana
	Shames i Ring [18]	MCS, n = 1	po niedotlenieniu	2 lata	tak-nieznana
	Brefel-Courbon i in. [19]	MCS?, n = 1	po niedotlenieniu	8 miesięcy	tak-nieznana
	Cohen i Duong [20]	MCS?, n = 1		uraz: 7-278 mies.	tak - 1/14
	Whyte i Myers [21]	VS, n = 11 i MCS, n = 3	po niedotlenieniu pourazowy (n - 8) po niedotlenieniu (n - 5)	uraz: 7-278 mies. inne: 3-49 mies.	
	Singh i in. [22]	MCS, n = 1	udar (n = 1) pourazowy	4 lata	nie
Stymulacja nerwu pośrodkowego	Cooper i in. [23]	VS, n = 1	po niedotlenieniu	6 miesięcy	tak-nieznana

Tabela 2. Metody chirurgiczne stosowane w VS i MCS

Badania	Rodzaj badania	Rozpoznanie i ilość pacjentów	Rodzaj uszkodzenia mózgu	Czas trwania choroby	Poprawa i częstość występowania odpowiedzi	
Głęboka stymulacja mózgu	Schiff i in. [24]	Studium przypadku	MCS, n = 1	pourazowe	6 lat	tak
Nadtwardówkowa stymulacja kory mózgowej	Canavero i in. [25]	Studium przypadku	VS, n = 1	pourazowe	20 miesięcy	tak - nieznana
Stymulacja rdzenia kręgowego	Kanno i in. [8]	Rozwojowe, Niekontrolowane, nielosowe badanie obserwacyjne	VS, n = 214	pourazowe: 106 po niedotlenieniu: 50 udar: 45	uraz: ponad rok inne; ponad 3 mies.	tak - 109/201 (54%)
Dokanałowe podawanie baklofenu	Saro i in. [26]	Studium przypadku	VS, n = 5	pourazowe: 2 po niedotlenieniu: 1 krwotoczne: 2	uraz: 7-12 mies. Inne: 6-11 mies.	tak - nieznana

W 1990 roku Horiguchi i in. [15] przedstawili pacjenta, który był 3 lata w VS z powodu zaniku oliwkowo-mostowo-mózdzkowego [OPCA] i odzyskał świadomość po podaniu amantadyny. Ostatnio poprawa czuciowo-ruchowa poprzez podawanie amantadyny została powtórzona u 1 pacjenta w przewlekłym MCS (> 2 lata) po niedotlenieniu [16]. W tym przypadku przeprowadzono zatwierdzoną behawioralną skalę oceny (poprawiona skala wychodzenia ze śpiączki – Coma Recovery Scale-Revised), aktyografię i kolejne zdjęcia pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) [28]. Przez cały okres obserwacji pacjent nie był poddawany działaniu innych działających ośrodkowo leków. Podczas leczenia pacjent wykazał: (1) powtarzalne ruchy po wydawanych poleceniach i zgodne automatyczne

odpowiedzi ruchowe, (2) znaczną poprawę ruchów kończyn zarejestrowane w czasie aktygrafii, i (3) istotny statystycznie ($p < 0,001$) wzrost związanej z podawaniem amantadyny aktywności metabolicznej PET (zbliżający się do normy) grzbietowo-bocznej kory przedczołowej, kory skroniowo–ciemieniowej i środkowoczolowej, obustronnie, i w prawostronnych obszarach czuciowych. Natomiast zaprzestanie podawania amantadyny spowodowało zmniejszenie aktywności ruchowej, a jej ponowne podanie wywołało znaczny wzrost aktywności aktygraficznej.

Zolpidem

Clauss i Nel [17] przedstawili 3 pacjentów w VS, którzy wykazali poprawę kliniczną po zastosowaniu zolpidemu (10 mg / dobę). W 2 przypadkach VS był spowodowany urazem, w 1 przypadku po niedotlenieniu, a czas trwania choroby wynosił 3-5 lat. Wynik funkcjonalny oceniano w skalach Glasgow i Rancho Los Amigos. Poprawa była przejściowa, odzwierciedlając krótki okres działania leku (2,4 godz.), ale była powtarzalna po podaniu tej samej dawki, i zanikała po ustaniu działania leku [17]. Długoterminowa skuteczność zolpidemu była monitorowana przez cały okres obserwacji (3-6 lat) bez tolerancji; nie zaobserwowano długoterminowych skutków ubocznych [17].

Podobna kliniczna poprawa bez znaczących efektów ubocznych została powtórzona w trzech innych badaniach po codziennym podawaniu 5-10 mg zolpidemu u 3 pacjentów z DOC po niedotlenieniu (czas trwania choroby: 8-24 miesięcy) [18-20]. Wśród tych badań praca Brefela-Courbona i in. [19] była szczególnie interesująca, ponieważ oceniała zolpidem w przypadkowym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym przez placebo badaniu jednego pacjenta. Zolpidem podawano 48-letniej kobiecie cierpiącej od ponad 2 lat na mutyzm akinetyczny. Wyraźną poprawę odnotowano w wydajności ruchowej i testach neuropsychologicznych, jak również w metabolizmie mózgowym w obszarach za bruzdą środkową mózgu i kory czołowej zgodnie z PET ^{18}F -fluorodeoksyglukozy, i przedniej części zakrętu obręczy i kory oczodołowej według PET H_2^{15}O .

W przeciwieństwie do poprzednio opisanych pozytywnych efektów zolpidemu, Whyte i Myers [21] donieśli niedawno, że w ich podwójnie ślepym, kontrolowanym przez placebo badaniu w układzie naprzemiennym zolpidemu (10 mg / dobę) i placebo, tylko 1 pacjent wykazywał klinicznie istotną poprawę, spośród 14 pacjentów, którzy byli zarówno w VS ($n = 11$) lub MCS ($n = 3$) z powodu urazu ($n = 8$), niedotlenienia ($n = 5$) lub udaru mózgu ($n = 1$). U tego jednego pacjenta odnotowano w powtarzalny sposób poprawę z VS do MCS, u pozostałych 13 pacjentów, nie stwierdzono nawet subklinicznej odpowiedzi, wskazując raczej na bimodalny rodzaj reakcji, aniżeli na skalowany. Uczestnicy oceniani byli przez badaczy za pomocą poprawionej skali wychodzenia ze śpiączki [28]. Jednak podczas tej próby wszyscy pacjenci otrzymali jakieś leki psychoaktywne. Podobnie, Singh i in. [22] nie potwierdzili terapeutycznego wpływu zolpidemu na 44-letniego mężczyznę w pourazowym MCS (czas trwania choroby: 4 lata).

Stymulacja nerwu przyśrodkowego

Stymulacja nerwu przyśrodkowego została przetestowana tylko na 1 pacjencie, który spełniał nasze kryteria włączenia do przeglądu [23]. U pacjenta, który przez 6 miesięcy pozostawał w VS po niedotlenieniu, wykonano stymulację prawego nerwu przyśrodkowego (proponowany wzorzec postępowania: asymetryczne impulsy dwufazowe, amplituda: 15-20 mA, częstotliwość 40 Hz, szerokość impulsu 300 μs , przez 20 s / min, 8-12 godz. / dobę). W ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia odnotowano pozytywne odpowiedzi, w tym lepszą

postawę, śledzenie wzrokowe i skupianie wzroku, połykanie i wydawanie dźwięków. Nie wystąpiły żadne poważne powikłania.

Zabiegi chirurgiczne

Głęboka stymulacja mózgu

W 6-miesięcznym, podwójnie ślepy, przemiennym badaniu krzyżowym Schiff i in. [24] wykazali, że dwustronna głęboka stymulacja mózgu (DBS) przedniego jądra wewnątrzwarstwowego (centralne wzgórze, CT) może wywoływać behawioralne reakcje u pacjentów, którzy pozostawali w MCS przez 6 lat przed interwencją z powodu pourazowego uszkodzenia mózgu. Częstotliwość szczególnych zachowań poznawczych zgodnie z poprawioną skalą wychodzenia ze śpiączki (podskale ruchowe, komunikacji i pobudzenia) wzrosła w trakcie DBS w porównaniu do stanu, gdy ją zaprzestano [24, 28]. Celowe ruchy kończyn górnych i doustne odżywianie również uległy poprawie w podobnych warunkach doświadczalnych. Nie odnotowano w tym przypadku jakichkolwiek poważnych powikłań.

Nadtwardówkowa stymulacja kory mózgowej

Niedawno Canavero i in. [25] wykazali, że jednostronna, dwuogniskowa, nadtwardówkowa stymulacja kory mózgowej (ECS) może powodować lecznicze efekty u pacjentów, którzy byli w pourazowym VS przez okres 20 miesięcy. Badacze wybrali do stymulacji bruzdy (parametry: 8-10 Hz, 65 μ s, 11 mA) między lewymi płacikami ciemieniowymi P1 i P2 i środkową bruzdą czołową (F2), włącznie z grzbietowo-bocznym obszarem kory przedczołowej (pola 8 i 46 Brodmanna). Istotna odpowiedź kliniczna została opisana za pomocą poprawionej skali wychodzenia ze śpiączki i skali poziomów poznawczo-funkcjonalnych [28,29]. Uzyskana poprawa zmniejszyła się po zaprzestaniu stymulacji, ale wróciła po ponownym rozpoczęciu jej wykonywania. Według autorów ECS jest minimalnie inwazyjnym i bezpiecznym zabiegiem chirurgicznym [25, 30, 31].

Stymulacja rdzenia kręgowego

Wyniki stymulacji rdzenia kręgowego (SCS) u 214 pacjentów, którzy byli w VS z powodu urazu, niedotlenienia lub udaru oceniano w prospektywnym badaniu obserwacyjnym prowadzonym przez 20 kolejnych lat (1986-2005) [18]. Urządzenie do SCS zostało wszczępione do obszaru nadtwardówkowego między C2 i C4, stymulując rdzeń kręgowy tylko w porze dziennej w cyklicznym trybie 15 min włączone i 15 min wyłączone, nie osiągając progu motorycznego (amplituda: 2,0-3,0 V, częstotliwość: 70 Hz, szerokość impulsu: 120 μ s). Na początku obserwacji VS trwał co najmniej 1 rok w przypadkach urazowych i co najmniej 3 miesiące w nieurazowych przypadkach. Odpowiedź kliniczną odnotowano u 109 z 201 pacjentów (54%, 13 utracono do dalszej obserwacji), i było to związane z wiekiem poniżej 35 lat, urazowym uszkodzeniem mózgu i regionalnym mózgowym przepływem krwi ponad 20 ml/100 g/min .

Dokanałowe podawanie baklofenu

Sara i in. [26] stwierdzili, że u 5 pacjentów w VS z powodu urazu (n = 2), krwotoku (n = 2) i niedotlenienia (n = 1), którym dokanałowo podawano baklofen (ITB) z powodu spastyczności, nastąpiła poprawa poziomu ich świadomości. Poziom pobudzenia, odpowiednie podskale poprawionej skali wychodzenia ze śpiączki i polecenia, nieutrudniane

przez spastyczność poprawiły się, gdy pacjentom nie podawano leków uspokajających lub innych środków stosowanych w spastyczności.

Omówienie

Wpływ różnych zabiegów leczniczych i chirurgicznych został opisany lub przetestowany na małej liczbie pacjentów z wykorzystaniem przypadkowych metodologicznych wzorców. Brak badań grupowych lub z podwójnie ślełą próbą kontrolowanych przez placebo, różnorodność cech pacjentów, brak odpowiednio zdefiniowanych kryteriów uwzględnienia lub odrzucenia danego przypadku, wykorzystanie źle zdefiniowanych kryteriów powrotu do zdrowia lub niestosowanie standardowych testów oceny stanowią niektóre z powodów, które uniemożliwiają wyciągnięcie wniosków. Ponadto, nie określono liczby pacjentów, którzy nie reagują na zabiegi. Tak więc poparcie konkretnego leczenia jest na tym etapie ograniczone.

Historyczne informacje o podobnych wynikach terapeutycznych, często odkryte przypadkowo, są dostępne dla prawie wszystkich z wyżej wymienionych zabiegów. Na przykład, pozytywny wpływ lewodopy na poziom świadomości był obserwowany przez Higashi i in. [32] w 1977 roku. Ponadto, DBS w przypadku DOC ma długą i ciekawą historię [33].

Pierwsze próby przywrócenia pobudzenia i świadomości przez aktywację potencjalnie nadających się sieci mózgu poprzez DBS odnotowano już w 1968 roku przez McLardy'ego i in. [34], w 1969 roku przez Hasslera i in. [35,36] oraz w 1979 roku przez Sturm i in. [37]. Hassler, neurolog i specjalista anatomii neurologicznej, który opisał anatomię wzgórza w atlasie stereotaktycznym Schaltenbranda, postanowił pobudzić gałkę bładą i biegunowo-boczne jądro kontralateralnej części wzgórza [35, 36]. Sturm i in. [37] w swoim studium przypadku wybrali lewe jądro siatkowate wzgórza. Dwa kolejne badania zostały przeprowadzone pod koniec lat 80-ych przez neurochirurgów w Japonii (Tsubokawa i in. [38]) i Francji (Cohadon i Richer [39]). W tych badaniach celem były zespół środkowo-przypęczkowy centralnego wzgórza i śródmózgowy twór siatkowaty [38, 39],

W niektórych przypadkach wyżej wymienionych badań nad DBS w DOC, odpowiedzi na pobudzenie zaobserwowano od razu po rozpoczęciu stymulacji, a w okresie pooperacyjnym stopniowo odnotowano różny stopień poprawy poziomu świadomości i funkcjonalności. Niemniej jednak, krótki czas trwania choroby (w znanych ramach czasowych spontanicznego odzyskania świadomości), niewystarczające analizy metodyczne i statystyczne, niewykorzystanie jakiegokolwiek ważnej behawioralnej skali oceny poprawy klinicznej, różnice w przyczynach, a także stare i prawdopodobnie niewłaściwe badania elektrofizjologiczne (np. słuchowa odpowiedź pnia mózgu i wywołane somatosensorycznie możliwości) mogą być znaczącymi czynnikami mylącymi w ocenie wyników leczenia pacjentów operowanych w VS lub MCS.

Ostatnie próby podniesienia poziomu świadomości pacjentów w ostrej fazie DOC nie zostały uwzględnione w tym przeglądzie, ponieważ bez przeprowadzenia szerokich badań wrywkowych nie może być dokonany prawidłowy osąd na temat ich skuteczności, który jest dodatkowo utrudniony z powodu wysokiego odsetka spontanicznego odzyskania świadomości. Ponadto, badania te również nie zostały uwzględnione ze względu na omówione tutaj kwestie metodologiczne. Niemniej jednak informacje uzyskane z tych badań mogą być przydatne do wysunięcia hipotezy i dalszych badań. W rzeczywistości, prawie wszystkie sposoby leczenia omówione w naszym przeglądzie zostały przetestowane na

pacjentach z krótkim okresem DOC.

Mechanizmy działania i ograniczenia dla zabiegów medycznych

Przypuszcza się, że lewodopa może działać jako środek wyzwalający proces przerwania błędnego koła dotyczącego wyczerpania neuroprzekaźników [11]. Ta hipoteza opiera się na przypadku 1 pacjenta, którego poziom świadomości poprawił się po otrzymaniu lewodopy i utrzymywał się po zaprzestaniu leczenia [11]. Zasugerowano również, że skuteczność lewodopy jest prawdopodobnie uzależniona od potwierdzonego rozpoznania VS lub MCS, jednoczesnych objawów parkinsonizmu i wyników obrazowania zmian wysokiej intensywności na dopaminergicznym szlaku w T₂-zależnym rezonansie magnetycznym [11]. Ponadto sugeruje się, że nieskuteczność lewodopy nie przesądza o nieskuteczności innych dopaminergicznych środków ze względu na różne mechanizmy działania i różnorodność miejsc uszkodzenia dróg dopaminergicznych [11]. Warto zauważyć, że u jednego z pacjentów zgłoszonych przez Matsuda i in. [12], system DBS został wszczepiony w lewym wzgórzu po 6 miesiącach od urazu, ale nie zaobserwowano żadnej poprawy ani wtedy, ani w kolejnych 6 miesiącach.

Amantadyna, środek dopaminergiczny pierwotnie opracowany jako lek przeciw grypowy, działa zarówno przed-, jak i postsynaptycznie poprzez wzrost uwalniania dopaminy i łagodzenie objawów postsynaptycznych [40].

Zolpidem jest niebenzodiazepinem, specyficznym ω_1 , pośrednim aktywatorem alosterycznym GABA [*kwasy γ -aminomasłowy pełniący funkcję głównego neuroprzekaźnika*], który jest stosowany przy bezsenności. Podjednostka α , znana również jako benzodiazepina lub receptor ω , jest głównym miejscem modulacji receptora GABA [17]. Według Claussa i Nela [37, 41], mechanizm działania zolpidemu u pacjentów z DOC opiera się na reaktywacji nieaktywnych sieci neuronowych w mózgu i na odwróceniu diaschizy [*nagle zahamowanie czynności mózgu po ogniskowym uszkodzeniu*], co jest zjawiskiem wskazującym na brak współpracy i integracji różnych sieci neuronowych w mózgu. Uszkodzenia mózgu i niedotlenienie wywołują neuroprotektoryjny wzrost pobudzenia receptorów GABA w celu stłumienia aktywności mózgu. Zazwyczaj przy zmianach po ostrych stanach powinno być odwrotnie. Wydaje się jednak, że u niektórych pacjentów brak aktywności neurologicznej trwa nadal, wpływając na duże i ważne obszary mózgu. Normalizacja regionalnego przepływu krwi w mózgu (np. obustronnie w płatach czołowych), odwrócenie diaschizy (np. diaschiza lewej strony mózdzku) oraz zapobieganie działaniu zolpidemu za pomocą flumazenilu zostały wykazane w badaniach przy pomocy jednofotonowej tomografii emisyjnej prowadzonych zarówno na pawianach, jak i ludziach, którzy przyjmowali zolpidem [17, 42-44]. Brefel-Courbon i in. [19] wysunęli również hipotezę, że zolpidem może aktywować pętle limbiczne odpowiedzialne za procesy motywacyjne. Jest to oparte na obserwacji, że pobudzanie receptorów GABA może współdziałać z pętlami limbicznymi odpowiedzialnymi za szlaki podkorowe (gałkę bładą i istotę czarną), a następnie prowadzi do odhamowania i nadaktywności kory wzgórza. Aby wyjaśnić brak skuteczności, Singh i in. [22] zauważyli, że o ile odwrócenie braku aktywności neurologicznej jest ważne w VS, o tyle może nie przynieść żadnych korzyści osobom z wyższymi poziomami świadomości, tak jak w MCS. Whyte i Myers [21] uważają, że podawanie zolpidemu dla celów badań przesiewowych jest uzasadnione ponieważ lek jest tani i o bardzo niskiej toksyczności.

Prawy nerw pośrodkowy, wg Coopera i in. [23], może służyć jako wejście peryferyjne do ośrodkowego układu nerwowego, ponieważ rdzeniowo-siatkowy element środkowej drogi nerwowej łączy się z neuronami wstępującego aktywowującego układu siatkowatego.

Przypuszczalne mechanizmy działania obejmują zwiększony przepływ krwi w mózgu, podwyższony poziom dopaminy i norepinefryny i aktywację ośrodku Broki. Zwolennicy stymulacji nerwów pośrodkowych kładą nacisk na to, że leczenie należy rozpoczynać wcześniej, bo zanik mózgu jest w toku i w późniejszym etapie może być już za późno, aby przywrócić jego funkcje [23]. Sugeruje się, że w przewlekłych DOC potrzeba na to kilka miesięcy lub nawet lat [23].

Mechanizmy działania i ograniczenia dla zabiegów medycznych

Dobrze zaprojektowane przez Schiffa i in. [24] badania wzbudziły nowe zainteresowanie wpływem DBS na poziom świadomości pacjentów w MCS. Autorzy dostarczyli dowodów na powtarzalną i trwałą poprawę, jak również bardziej trwałe i powoli zwiększające się efekty DBS. Wydaje się, że mechanizmy biologiczne w DBS działają w 2 różnych skalach czasowych, ostrej i przewlekłej, możliwe, że poprzez plastyczność synaptyczną, normalne procesy uczenia się i zapamiętywania, oraz zmiany strukturalne [45]. DBS wydaje się wzmacniać ogólny poziom historycznej aktywności synaptycznej, a tym samym można zwiększać poprawę z pomocą środków farmakologicznych, pomimo faktu, że nie okazały się skuteczne, gdy były stosowane oddzielnie [45].

Jednak Schiff [45] sugeruje, że do leczenia należy wybrać tylko pacjentów z niektórymi zachowanymi, rozbudowanymi wewnątrznie sieciami mózgu, identyfikowalnymi w trakcie badań neurofizjologicznych lub radiologicznych. Przewlekłe słabo aktywne sieci potencjalnie nadające się do dalszego leczenia, a także centralne wzgórze wykazujące częściowo odcięty dopływ bodźców i niedoczynność są typowe dla pacjentów w MCS, w przeciwieństwie do pacjentów w VS, u których neurony wzgórza i korowe są w dużym zakresie odłączone i uszkodzone [45,46]. W kilku badaniach obrazowych wykazano zachowanie dużych sieci funkcjonalnych mózgu u pacjentów w MCS [47-51].

Schiff i wielu kolegów zaproponowali sposób stosowania DBS w MCS i wybór centralnego wzgórza, szczególnie przedniego, wewnątrzblaszkowego jądra wzgórza, jako cel o unikalnych właściwościach [24,45,46,52,53]. Po pierwsze, centralne wzgórze jest podatne na odłączenie i zaburzenia po urazach mózgu, takich jak urazy, niedotlenienie i niedotlenienie-niedokrwienie, co prowadzi do ogólnego rozregulowania metabolizmu mózgowego [45]. Ponadto, odgrywa ono pośrednią rolę w pobudzeniu przodomózgowia, odbieraniu połączeń wstępujących od pnia mózgu i systemów pobudzenia podstawy przodomózgowia, oraz zstępujących połączeń z przyśrodkowej kory czołowej [54], a aktywność jego neuronów stopniowana jest w zależności od poziomu pobudzenia [45].

Poza tym, jądro wewnątrzblaszkowe uczestniczy w integracji rozległej sieci korowo-korowej i korowo-prążkowo-palidarno-wzgórzowej. DBS centralnego wzgórza ma przede wszystkim za zadanie depolaryzację neuronów kory mózgowej i prążkowiec. Rozbudowane dane anatomiczne, neurofizjologiczne i neuroradiologiczne czynią z centralnego wzgórza prawdopodobnie jedyny cel, który umożliwi stymulację jednego obszaru przy jednoczesnej aktywacji szerokich sieci korowo-korowych i prążkowiec [45].

Ograniczenia dla przyszłych odpowiednich badań klinicznych to różnorodność cech pacjentów i ich uszkodzeń mózgu (lokalizacja, zakres i czas trwania). Niestety, uogólnienie wyników zgłoszonych przez Schiffa i in. [24] nie jest możliwe póki dalsze badania nie ocenią skuteczności DBS w DOC i pod warunkiem zrozumienia, którzy pacjenci mogą na nią reagować.

Canavero i in. [25] wykazali, że stymulacja kory mózgowej (ECS) w docelowych obszarach

może wywołać odpowiedź kliniczną w VS. Czołowo-ciemieniowe obszary łączące są związane z samoświadomością i są to jedne z najczęściej podatnych na zaburzenia sieci, wymienianych w badaniach neuroradiologicznych dotyczących VS [25, 55,56]. Grzbietowo-boczna kora przedczołowa wiąże się z dodatkowym obszarem ruchowym, który prawdopodobnie wpływa na poprawę czynności ruchowych. Ponadto, postawiono hipotezę, że dotyczy to wyizolowanych obwodów wzgórzowo-korowych, które są rozregulowane [25, 30].

Kanno i in. [8] wykazali niedawno, że SCS lub stymulacja grzbietowego odcinka kręgosłupa, technika chirurgiczna najczęściej stosowana w leczeniu przewlekłego bólu, może być skuteczna w VS. Według badaczy, szyjna SCS zwiększa regionalny przepływ krwi w mózgu przez drogi pnia mózgu, zwiększa poziom neuroprzekaźników i neuromodulatorów, a także poprawia działanie współczulne α_1 i wspomaga neuroplastyczność w ośrodkowym układzie nerwowym [8]. Ponadto, stymulacja wszelkich uszkodzonych dróg aktywuje pozostałe funkcjonalne obszary kory [8].

Baclofen jest agonistą receptora GABA i jednym z najczęściej stosowanych antyspastycznych leków doustnych [57]. Podawanie ITB, zazwyczaj przy pomocy wszczepialnych pomp do podawania leku, jest uznanym sposobem leczenia ciężkich stanów spastyczności.

Istnieje wiele hipotez na temat domniemanego wpływu ITB. Sara i in. [26] zasugerowali, że baklofen może modulować aktywność segmentów rdzenia kręgowego i wyjść dośrodkowych neuronów dochodzących do kory mózgowej lub rozregulowane cykle snu-czuwania zakłócające świadomość. Przyjmuje się także, że niemożliwy wydaje się być bezpośredni wpływ leków na mózg, ponieważ dokanałowe podawanie prowadzi do stężenia baklofenu w osoczu na lub poniżej granicy wykrywalności [58]. Z drugiej strony, Taira i Hori [59] przypuszczają, że baklofen może przyspieszyć naprawę rozproszonego aksonalnie uszkodzenia, ponieważ baklofen poprawia przewodnictwo nerwowe w aksonach poddanych demielinacji. ITB obejmuje rdzeniowy system GABA-ergiczny podobnie jak SCS, która - jak wspomniano wyżej - z pozytywnym wynikiem została wykorzystana w VS [8].

Wnioski

Wpływ różnych zabiegów leczniczych i chirurgicznych został opisany lub przetestowany na małej liczbie pacjentów w VS lub MCS wg przypadkowych wzorców metodologicznych. Zabiegi proponowane dla DOC jeszcze nie zdobyły poziomu leczenia opartego na dowodach, a ponadto dotychczasowe badania nie prowadziły do żadnych wniosków [8, 60]. Zgodnie z 16 badaniami przeanalizowanymi w niniejszym przeglądzie, leczenie za pomocą środków dopaminergicznych (lewodopa i amantadyna), zolpidemu i stymulacji nerwu przyśrodkowego lub zabiegów chirurgicznych takich jak DBS, ECS, SCS i ITB wykazało w niektórych przypadkach poprawę poziomu świadomości. Jednak musi to być potwierdzone w dalszych badaniach klinicznych z zastosowaniem rzetelnej metodologii, np. prospektywnych badaniach grupowych lub z podwójnie ślepą próbą kontrolowanych przez placebo. Należy kontynuować badania mechanizmów działania i ograniczeń proponowanych zabiegów.

Podziękowanie

Niniejsze badanie zostało sfinansowane przez Komitet Badań Naukowych Uniwersytetu w Patras (Program K. Karatheodori).

Odniesienia

1. Multi-Society Task Force on PVS; Medical aspects of the persistent vegetative state. *Parl* 1. *N Engl J Med* 1994; 330: 1499-1508.
2. Multi-Society Task Force on PVS; Medical aspects of the persistent vegetative state. *Parl* 2. *N Engl J Med* 1994; 330: 1572-1579.
3. Giacino JT, Ashwal S., Childs N., Cranford R., Jennel B, Katz DI, Kell JP, Rosenberg JH, Whyte J, Zafonte RD, Zasler ND; The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology* 2002; 58:349-353.
4. The vegetative state: guidance on diagnosis and management, *Clin Med* 2003;3: 249-254.
5. Plum F, Posner JB: *The Diagnosis of Stupor and Coma*, cd 3. Philadelphia. Davis, 1980.
6. Giacino JT, Trott CT: Rehabilitative management of patients with disorders of consciousness: grand rounds. *J Head Trauma Rehabil* 2004; 19: 254-265.
7. Zeman A: What is consciousness and what does it mean for the persistent vegetative state? *Adv Clin Neurosci Rehabil* 2003; 3:12-14.
8. Kanno T, Morita I, Yamaguchi S, Yokoyama T, Kamel Y, Anil SM. Karagiozov Kl.: Dorsal column stimulation in persistent vegetative state. *Neuromodulation* 2009; 12: 33-38.
9. Adams JII, Graham DI, Jennell R; The neuropathology of the vegetative state after an acute brain insult. *Brain* 2000; 123: 1327-1338.
10. Kampfl A, Franz G, Aichner P, Pfausler K, Haring HP, Felber S, Lutz G, Schocke M, Schmutzhard F: The persistent vegetative state after closed head injury: clinical and magnetic resonance imaging findings in 42 patients. *J Neurosurg* 1998; 88:809-816.
11. Matsuda W, Komatsu Y, Yanaka K, Matsumura A: Levodopa treatment for patients in persistent vegetative or minimally conscious states. *Neuropsychol Rehabil* 2005; 15: 414-427.
12. Matsuda W, Matsumura A, Komatsu Y, Yanaka K, Nose V: Awakenings from persistent vegetative state: report of three cases with parkinsonism and brain stem lesions on MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1571-1573.
13. Halg AJ, Ruess JM: Recovery from vegetative state of six months' duration associated with Sinemet (levodopa/carbidopa). *Arch Phys Med Rehabil* 1990; 71: 1081-1083.
14. Koeda T, Takeshita K: A case report on remarkable improvement of motor disturbances with L-DOPA in a patient with post-diffuse axonal injury. *Brain Dev* 1998; 20: 124-126.
15. Horiguchi J, Inami Y, Shoda T: Effects of long-term amantadine treatment on clinical symptoms and EEG of a patient in a vegetative state. *Clin Neuropharmacol* 1990; 13: 84-88.
16. Schnakers C, Hustinx R, Vandewalle G, Majerus S, Moonen G, Boly M, Vanhaudenhuyse A, Laureys S: Measuring the effect of amantadine in chronic anoxic minimally conscious state. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 70: 225-227.
17. Clauss R, Nel W: Drug-induced arousal from the permanent vegetative state. *NeuroRehabilitation* 2006; 21:23-28.
18. Shames JL, 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.
19. Brefel-Courbon G, Payoux P, Ory F, Sommel A, Slaoui T, Raboyeau G, Lemesle B, Puel M, Montastruc JL, Demonet JF, Cardebat D: Clinical and imaging evidence of zolpidem effect in hypoxic encephalopathy. *Ann Neurol* 2007; 62:102-105.
20. Cohen SI, Duong TT: Increased arousal in a patient with anoxic brain injury after administration of zolpidem, *Am J Phys Med Rehabil* 2008; 37:229-231.
21. 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.
22. Singh R, McDonald C, Dawson K, Lewis S, Pringle AM, Smith S, Pentland B: Zolpidem in a minimally conscious state. *Brain Inj* 2008; 22:103-106.

23. Cooper EB, Scherder EJ, Cooper JB: Electrical treatment of reduced consciousness; experience with coma and Alzheimer's disease. *Neuropsychol Rehabil* 2005; 15:389-405.
24. Schiff ND, Giacino JT, Kalmar K, Victor JD, Baker K, Gerber M, Fritz B, Eisenberg B, Biondi T, O'Connor J, Kobylarz EJ, Furlis S, Machado A, McCagg C, Plum P, Fins JJ, Rezal AR: Behavioral improvements with thalamic stimulation after severe traumatic brain injury. *Nature* 2007; 448:600-603.
25. Canvero S, Massa-Micon R, Cauda F, Montanaro F: Bifocal extradural cortical stimulation. Induced recovery of consciousness in the permanent post-traumatic vegetative state. *J Neurol* 2009; 256: 834-836.
26. Sara M, Pistoia F, Mura E, Onoroli P, Govoni S: Intrathecal baclofen in patients with persistent vegetative state: 2 hypotheses. *Arch Phys Med Rehabil* 2009; 90:1245-1249.
27. Matsuda W, Sugimoto K, Sato N, Watanabe T, Yanaka K, Matsumura A, Nose T: A case of primary brainstem injury recovered from persistent vegetative state after L-DOPA administration (In Japanese), *No To Shinkel* 1999; 51:1071-1074.
28. Giacino JT, Kalmar K, Whyte J: The JFK Coma Recovery Scale-Revised; measurement characteristics and diagnostic utility. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85:2020-2029.
29. Hagan C, Malkmus D, Durham P: Level of cognitive function: In Professional Staff Association (cda): Rehabilitation of the Head-Injured Adult. *Comprehensive Physical Management*. Downey, Rancho Los Amigos Hospital, 1979.
30. Canvero S: Textbook of therapeutic cortical stimulation. Hauppauge, Nova Science, 2009.
31. Canvero S, Bonicalzi V, Infanti S, Crasto S, Castellano C: Effects of extradural cortical stimulation for plelegic stroke rehabilitation: case report. *Neuromodulation* 2006; 9: 28-33.
32. Higashi K, Sakata Y, Hatano M, Abiko S, Ihara K, Katayama S, Wakuta Y, Okamura T, Ueda H, Zenke M, Aoki : Epidemiological studies on patients with a persistent vegetative state. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977; 40:876-885.
33. Schiff ND: DBS disorders of consciousness: in Lozano AM, Gildenberg PL, Tasker RR (eds): *Textbook of Stereotactic and functional Neurosurgery*, ed. 2. Berlin, Springer, 2009, pp 2981-2990.
34. McLardy T, Ervin F, Mark V, Scoville W, Sweet W: Attempted inset-electrodes-arousal from traumatic coma: neuropathological findings. *Trans Am Neurol Assoc* 1968; 93; 25-30.
35. Hassler R, Ore GD, Dieckmann G, Bricolo A, Dolce G: Behavioral and EEG arousal induced by stimulation of unspecific projection systems in a patient with post-traumatic apallid syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1969; 27:306-310.
36. Hassler R, Ore GD, Bricolo A, Dieckmann G, Dolce G: EEG and clinical arousal induced by bilateral long-term stimulation of pallidal systems in traumatic vigil coma. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1969; 27:689-690.
37. Sturm V, Kühner 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; 17:235-244.
38. Tsubokawa T, Yamamoto T, Katayama Y, Hirayama T, Moejima S, Moriya T: Deep-brain stimulation in the persistent vegetative state: follow-up results and criteria for selection of candidates. *Brain Inj* 1990; 4:315-327.
39. Cohadon F, Richer E: Deep cerebral stimulation in patients with post-traumatic vegetative state: 25 cases (In French). *Neurochirurgie* 1993; 39:281-292.
40. Zafonte RD, Watanabe T, Mann NR: Amantadine: a potential treatment for the minimally conscious state. *Brain Inj* 1998; 12:617-621.
41. Clauss RP, Nel WH: Effect of zolpidem on brain injury and diaschisis as detected by 99mTc HMPAO brain SPECT in humans, *Arzneimittelforschung* 2004; 54:641-646.

42. Clauss RP, Goldenpfenning WM, Nel HW, Sathekge MM, Venkannagari RR: Extraordinary arousal from semi-comatose state on zolpidem: a case report. *S Afr Med J* 2000; 90: 68-72.
43. Clauss RP, Dormehi IC, Killan E, Louw WK, Nel WH, Oliver DW: Cerebral blood perfusion after treatment with zolpidem and flumazenil in the baboon. *Arzneimittelforschung* 2002; 52:740-744.
44. Cohen L, Chaaban B, Habert MO: Transient improvement of aphasia with zolpidem. *N Engl J Med* 2004; 350:949-950.
45. Schiff ND: Central thalamic deep-brain stimulation in the severely injured brain; rationale and proposed mechanisms of action. *Ann NY Acad Sci* 2009;1157: 101-116.
46. Schiff ND, Fins JJ: Deep brain stimulation and cognition: moving from animal to patient. *Curr Opin Neurol* 2007; 20:638-642.
47. Boly M, Faymonville ME, Peigneux P, Lambermont B, Damas P, del Fiore G, Degueldre C, Fnanck G, Luxen A, Lamy M, Moonen G, Maquet P, Laureys S: Auditory processing in severely brain-injured patients: differences between the minimally conscious state and the persistent vegetative state, *Arch Neurol* 2004; 61:233-238.
48. Coleman MR, Rodd JM, Davis MTT, Johnsrude IS, Menon DK, Pickard JD, Owen AM; Do vegetative patients retain aspect of language comprehension? Evidence from CMRI. *Brain* 2007; 130:2494-2507.
49. Di HB, Yu SM, Weng XC, Laureys S, Yu D, Li JQ, Qin PM, Zhu YW, Zhang SZ, Chen YZ: Cerebral response to patient's own name in the vegetative and minimally conscious states. *Neurology* 2007; 68:895-899.
50. Owen AM, Coleman MR, Boly M, Davis MH, Laureys S, Pickard JD: Detecting awareness in the vegetative state. *Science* 2006; 313: 1402.
51. Schiff ND, Rodrigues-Moreno D, Kamal A, Kim KH, Giacino JT, Plum F, Hirsch J: CMRI reveals large-scale network activation in minimally conscious patients. *Neurology* 2005; 64:514-523.
52. Schiff ND, Plum P: The role of arousal and 'getting' systems in the neurology of impaired consciousness. *J Clin Neurophysiol* 2000; 17: 438-452.
53. Shirvalkar P, Seth M, Schiff ND, Herrera DG: Cognitive enhancement with central thalamic electrical stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:17007-17012,
54. Krout KE, Belzer RE, Loewy AD: Brainstem projections to midline and intralaminar thalamic nuclei of the rat. *J Comp Neurol* 2002; 448:53-101.
55. Baars BJ, Ramsay TZ, Laureys S: Brain, conscious experience and the observing self. *Trends Neurosci* 2003; 26:671- 675.
56. Laureys S: The neural correlate of (un)awareness: lessons from the vegetative state. *Trends Cogn Sci* 2005; 9:556-559.
57. Richard J, Menei P: Intrathecal baclofen in the treatment of spasticity, dystonia and vegetative disorders. *Acta Neurochir Suppl* 2007; 97:213-218.
58. Sara M, Sacco S, Cipolla P, Onorati P, Scoppetta C, Albertini G, Carolel A: An unexpected recovery from permanent vegetative state. *Brain Inj* 2007; 21:101-103.
59. Taira T, Horl T: Intrathecal baclofen in the treatment of post-stroke central pain, dystonia, and persistent vegetative state. *Acta Neurochir Suppl* 2007; 97:227-229.
60. Lombardi F, Taricco M, deTanti A, Telaro E, Liberati A: Sensory stimulation of brain-injured individuals in coma or vegetative state; results of a Cochrane systematic review. *Clin Rehabil* 2002; 16:464-472.