

# Sub signum coma – súčasný pohľad na chronické poruchy vedomia

## Sub signum coma – current view of chronic disorders of consciousness

### Súhrn

Chronické poruchy vedomia sú novodobý fenomén. Rozpoznanie prvých známkov kontaktu s okolím u pacienta po období kómy je kľúčovým momentom z hľadiska prístupu pacienta k rozšíreným možnostiam liečby a rehabilitácie aj nadviazania efektívneho kontaktu s okolím; býva tiež dôležitým prognostickým znakom. Oproti tradičnej definícii apalického syndrómu alebo pojmu bdelá kóma sú súčasné západné označenia deskriptívnejšie a presnejšie. V posledných rokoch sa vyvinuli nové metódy, ktoré umožňujú exaktnejšie skúmať poruchy mozgu. Väčšina z nich sa však používa experimentálne a nie sú dostupné v klinickej praxi, čo zvyhodňuje klinické testovanie s použitím každodenných predmetov. Vyšetrenie behaviorálnych odpovedí je tiež štandardom pre porovnanie výsledkov zistených ďalšími vyšetrovacími metódami. V našej práci predkladáme pohľad na naše vnímanie pacienta s poruchou vedomia a prehľad súčasných možností identifikácie jeho organického substrátu.

### Abstract

Chronic disorders of consciousness are a modern phenomenon. Recognising first behavioural signs of contact with the patient's environment after coma plays a key role in the patient's access to extended treatment and rehabilitation, as well as in establishing an effective contact with the environment; it is also considered to be an important prognostic sign. Current western terms in comparison with traditional definition of apallic syndrome or the term coma vigil are more descriptive and precise. In recent years, new methods of assessment, which enable more exact evaluation of brain disorders were established. However, most of them remain experimental and lack clinical availability, which favours clinical testing using daily objects. Behavioural response assessment is the standard to compare results obtained with other methods of assessment. In our work, we present our view on our perception of a patient with a disorder of consciousness and an overview of current options in identifying the underlying organic substrate.

Práca bola podporená grantom VEGA 1/0301/19.

**Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.**

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

**Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.**

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

**A. Škutchanová<sup>1</sup>, E. Kantorová<sup>2</sup>, E. Kurča<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Klinika intenzívnej medicíny a anesteziológie JLF UK a UN Martin

<sup>2</sup> Neurologická klinika JLF UK a UN Martin



**MUDr. Alena Škutchanová**  
Klinika intenzívnej medicíny  
a anesteziológie  
JLF UK a UN Martin  
Kollárová 4248/2  
036 01 Martin  
Slovensko  
e-mail: askutchanova@gmail.com

Přijato k recenzi: 22. 5. 2018

Přijato do tisku: 9. 12. 2018

### Klíčové slová

chronické poruchy vedomia – stav minimálneho vedomia – vegetatívny stav – stav bdenia bez odpovede – WS/UWS – MCS – apalický syndróm – coma vigil – diagnostika – behaviorálny korelát – vyšetrovacie metódy

### Key words

chronic disorders of consciousness – state of minimal consciousness – vegetative state – wakefulness without answering – WS/UWS – MCS – apallic syndrome – coma vigil – diagnostics – behavioural correlate – examination methods

## Vedomie

Pochopenie vedomia je intuitívne a zakladá sa na našom vlastnom prežívaní toho, aké to je byť pri vedomí. Vieme, aké to je strácať a nadobúdať vedomie, ale nevieme, aké to je nebyť pri vedomí. Z tohto pohľadu následne posudzujeme prítomnosť vedomia u iných bytostí (pričom významnú rolu hrá tiež kultúrne poňatie – napr. východné sa od západného významne líši). Jemné rozdiely tiež prináša jazyk, pomocou ktorého stavy popisujeme [1].

Vedomie je výhradne subjektívny fenomén, čo ho robí nedostupným preskúmaniu pomocou vedeckej metódy. Často si myslíme, že vedomie môžeme redukovat' na pozornosť a mechanizmy s ňou spojené, pretože si obvykle uvedomujeme to, čomu venujeme pozornosť [1]. Lenže pozornosť je objektívna a fyzická, kým vedomie nie je. Je možné byť pri vedomí, ale okolie si neuvedomovať: príkladom je ketamínová anestézia so živými snami [2].

Najčastejšie používaná klinická definícia popisuje vedomie ako „stav, kedy je človek schopný vnímať správne seba aj svoje okolie a správne reagovať na podnety vonkajšieho prostredia. Jedná sa o vnútornú slovnú signalizáciu človeka o sebe a okolí“ [3]. Táto definícia ale naráža na niekoľko proble-

matických miest – je možné existovať bez vnútornej signalizácie, či už situačne, alebo trvalo (prelinguálne deti, globálna afázia, zahľtenie informáciami a niektoré ďalšie stavy a syndrómy) [3]. Vedomie môže existovať bez reakcie na vonkajšie podnety. Správnosť reakcie je tiež len našim subjektívnym hodnotením toho, čo od hodnoteného očakávame. Táto definícia je ale tradovaná a hlboko zakorenená a svojim spôsobom určuje naše pochopenie hornej hranice, kedy už je pacient neodškriepiteľne pri vedomí – pričom v tom čase už môže byť schopný, aj keď obvykle s ťažkým kognitívnym deficitom, pomerne komplexného vnímania a interakcie. Vyšetrenie je závislé na motorických prejavoch, pričom ale motorické a kognitívne zotavenie môže byť významne disociované: extrémnym príkladom je locked-in syndróm [4].

Môžeme teda konštatovať, že existuje veľa definícií vedomia, neexistuje však taká, ktorá by pokrývala všetky možnosti.

## Chronické poruchy vedomia

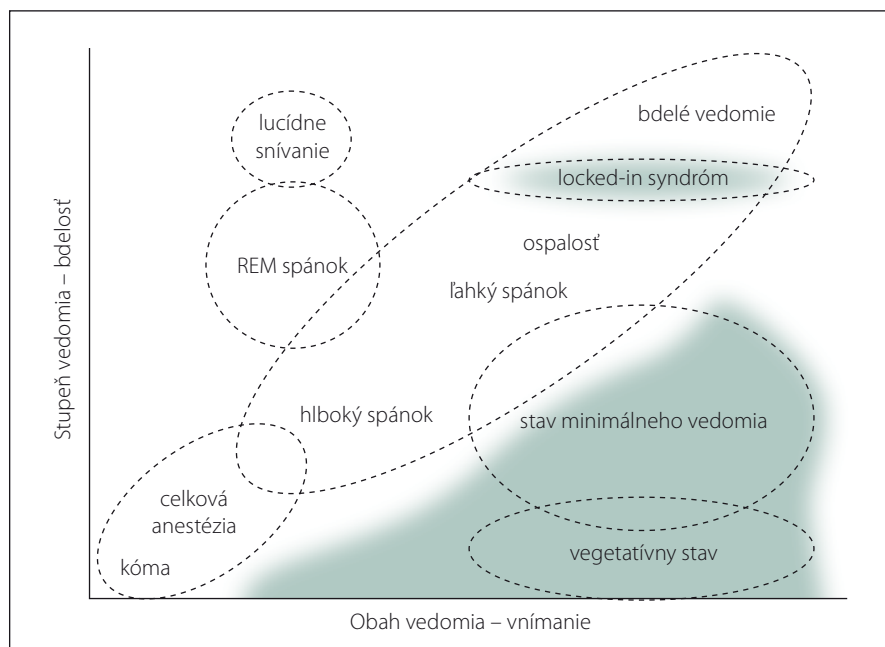
Chronické poruchy vedomia sú pomerne novým fenoménom. S pacientami, ktorí po období kómy (ktorá je definovaná ako stav so zatvorenými očami, ktorý nemá variácie) otvorili oči, ale nejavia dostatočné

známky nadväzovania kontaktu s okolím, sa stretávame len približne posledných 50–70 rokov [5,6].

V pátraní po pochopení týchto stavov sme rýchlo zistili, že dôležitou zložkou nesúrodosti v pochopení stavov je jazykový problém, navyše zvýraznený tradíciou v používaní pojmov na jednotlivých pracoviskách. V našich podmienkach je takémuto pacientovi skôr či neskôr do dokumentácie uvedené apalický syndróm, coma vigile či vegetatívny stav (VS). Tieto pojmy sa obsahovo obvykle prekrývajú a bývajú rôzne uvádzané u jedného pacienta, niekedy aj spoločne. To je skôr výpoveďou o našom chápaní týchto pacientov než podloženým (deskriptívnym) pojmom. Pojem apalický syndróm pochádza od Kretschmera [7], ktorému sa títo pacienti javili ako bez mozgovej kôry, čo však opakované štúdie pozitronovej emisnej tomografie s fluorodeoxyglukózou (PET-FDG) a MR vyvrátili [8]. Pojem coma vigile (Calvet a Coll, 1959), v nemčine wachskoma, u nás bdélé koma/bdelá kóma, bol najprv stotožňovaný s obnubiláciou [5], je ale protirečením, pretože typickým znakom kómy sú zatvorené oči. Do pojmu „bdelá“ sa navyše zmestí veľmi veľa prejavov interakcie s okolím [5,7].

Pojem VS, dominantný v anglosaskej literatúre, prvý raz použili Plum s Posnerom v roku 1972 [6]. Podľa konsenzu „Multi-society task force“ z roku 1994 je VS definovaný ako ireverzibilný stav poškodenia mozgu, pri ktorom pacient nemá zachované vyššie nervové funkcie a neuvedomuje si samého seba a okolie. Základné vegetatívne funkcie sú prostredníctvom hypotalamu a mozgového kmeňa zachované. Jedná sa napr. o rytmus spánku a bdenia a vegetatívne regulácie [9]. Od pojmov perzistentný a permanentný sa v názve upúšťa [9].

Množiaci sa správy o pacientoch s intermitentnými komplexnejšími prejavmi, ktoré nebolo možné vysvetliť automatizmami a nezodpovedali kritériám pre VS, viedli v roku 2002 k zedefinovaniu stavu minimálneho vedomia (minimally conscious state; MCS) [10]. MCS ako diagnosticko-klinická jednotka, špecificky odlišiteľná od uvedených, bude podrobnejšie rozoberaná v ďalšom texte. Existujú tiež snahy nahradiť pojem VS pojmom stav bdenia bez odpovede (unresponsive wakefulness state; UWS) [11], čo je neutrálna a deskriptívny pojem práve pre negatívne asociácie, ktoré pojem VS nesie. Zdôrazňuje to, že neodpovedajúci pacient ešte nemusí byť vegetatívny. V súčasnosti štúdie používajú označenie VS/UWS [11,12].



Obr. 1. Pomenovanie stavov vedomia, podľa Gosseries et al [12]. Zelenou farbou sú zvýraznené stavy, ktoré bežne bývajú v dokumentácii nesprávne referované ako apalický syndróm, coma vigile, prípadne vegetatívny stav.

Fig. 1. Naming the states of consciousness, according to Gosseries et al. [12]. The states that are usually incorrectly referred to as apallic syndrome, coma vigile or vegetative state in the documentation are marked in green.

V literatúre anglosaskej a francúzskej neurologickej školy sú VS/UWS aj MCS zahŕňané do kategórie poruchy vedomia (disorders of consciousness) [12].

V momente, keď sa prejavy pacienta stanú konzistentné a hodnoverné, je možné ho označiť ako „pri vedomí“ (s rôznou mierou kognitívneho deficitu). Vyššie zmienená literatúra obvykle používa pojem posttraumatická amnézia, prípadne MCS recovery [11,12]. V našich podmienkach zvyčajne musí byť pacient schopný slovného prejavu a vykonania výzvy [13]. Vzťah stavov vedomia a ich pomenovaní je znázornený v obr. 1.

### Kritériá a diagnostika minimálneho stavu vedomia

Stav minimálneho vedomia je stav závažnej poruchy vedomia, pri ktorej sú demonštrované minimálne, ale určité dôkazy sebauvedomenia a uvedomenia si okolia počas klinického vyšetrenia [10]. Dôkazom má byť minimálne jeden zjavný behaviorálny znak vedomého spracovania a správanie musí byť zopakované aspoň raz počas jedného vyšetrenia [10]. Z dôvodu fluktuácie je vyšetrenie často potrebné vykonať opakovane. Ďalšou komplikáciou môže byť varíovanie medzi MCS a VS/UWS, kým sa vedomie ustáli [10,13].

Pacient v MCS:

- vyplní jednoduchý povel,
- gestom alebo slovom odpovedá áno/nie (na pravdivosť sa nehladí),
- má rozpoznateľný slovný prejav,
- má účelné správanie zahŕňajúce pohyby alebo afektívne prejavy na náležité stimuly, napr.:
  - primerane sa usmieva alebo plače na slovné alebo vizuálne stimuly,
  - odpovedá na jazykový obsah vokalizáciou alebo gestom,
  - načahuje sa za objektmi správnym smerom a lokalizáciou,
  - dotýka sa a drží objekty podľa ich veľkosti a tvaru,
  - fixuje pohľad, respektíve sleduje pohybujúci sa stimul.

Čo majú VS/UWS pacienti spoločné s MCS je zachovaný cyklus spánok/bdenie a autonómne funkcie dostačujúce pre prežitie. VS/UWS pacienti ale nie sú schopní interakcie – opakovane alebo reprodukovateľne reagovať na vizuálnu, auditórnu či taktilnú stimuláciu, aj keď môžu byť prítomné spontánne, neúčelné pohyby a automatizmy [10,13].

Pacienti s MCS majú podstatne lepšiu prognózu ako VS/UWS, napriek tomu je ich budúcnosť stále neistá. Výsledný stav týchto pacientov môže významne variovať, pretože sú časové kritériá zotavenia pre MCS stále jednoznačne definované [10,14].

Pacienti s MCS sú heterogénna skupina a úroveň ich prejavov sa môže rôzniť – od jednoduchého sledovania po pomerne komplexné prejavy. Všeobecne platí, že MCS je postupne sa vyvíjajúci stav, kde dochádza k zlepšovaniu neurologických funkcií [14,15]. Dôkaz akéhokoľvek zrozumiteľného prejavu umožňuje prehodnotenie VS/UWS na MCS. Najčastejšie je prvým prejavom pacienta vizuálna fixácia a sledovanie vyšetrujúceho. Tento prejav však chýba u pacientov s preexistujúcim alebo novovzniknutým poškodením zraku. Druhý najčastejší je motorický prejav, zahŕňajúci lokalizáciu bolesti a uchopenie objektov [15]. Na našom pracovisku realizujeme vyšetrenie vizuálnej fixácie počas súčasného premiestňovania sa okolo postele chorého, pričom sa pacientovi prihovárime. Osvedčilo sa nám aj použitie zrkadla, do ktorého sa pacient pozerá, alebo ukazovanie emočne relevantného obrázku. Reakciou býva zmenená mimika tváre, niekedy s vegetatívnu komponentou. Opodstatnenosť takého druhu stimulácie u pacienta v VS/UWS opísali aj iní autori [16]. Predpokladá sa, že umožňujú pacientovi lepšie uvedomenie samého seba, odlišenie od prostredia, čím podporujú komplexné kognitívne procesy stojace za sebauvedomením [16]. Obdobnou stimuláciou sa môže stať hovor o jedle, prípadne pacientových záľubách.

Pacient môže počas stimulácie reagovať aj vyhýbavo, odmietaním pohľadu, pričom obvykle sleduje zvuky v okolí. Inokedy sa pacient len otáča za intenzívnymi náhodnými zvukmi [16]. Opakovane sme sa tiež stretli s ozberaním sa a spolucitím s ďalším pacientom, ktorý stenal či kašlal. Niekedy sa nám podarilo nadviazať kontakt s pacientom napr. stískaním rúk, keď bol pacient schopný zopakovať počet stisnutí. MCS pacienti bývajú utišiteľní dotykom a upokojením atmosféry v miestnosti.

Pacienti v MCS sa obvykle veľmi rýchlo vycerpávajú. Výkon môže byť kompromitovaný vplyvom výkyvov vnútorného prostredia, infekcie, horúčky, bolesti, či subklinickej záchvatovej aktivity; pacienti tiež bývajú mezosenzitívni [10,16]. Počas jednotlivého vyšetrenia môže pacient jednoducho spať. Ideálne je mať možnosť pacienta opako-

vane sledovať v rôznu dennú dobu, respektíve mať k dispozícii záznamy a referencie personálu, ktorý je s pacientom v dlhodobom kontakte. Z našej skúsenosti sú aj príbuzní veľmi dobrými pozorovateľmi zmien vedomia.

Vyšetrenie pacienta vyžaduje sústredenosť, pokoj a plné vnímanie, signály môžu byť pre rôzne či už psychické alebo fyzické zábrany subtílné. Dôležité je tiež prostredie, ideálne pre pacienta známe a nerušivé. Na druhú stranu, ak sa cíti ohrozený, môže reagovať veľmi výrazne a emotívne, čo svedčí o schopnosti vnímať a prežívať situáciu [10,13].

Opakovane sme na našom pracovisku aplikovali Coma Recovery Scale – revised (CRS-r) [16,17], primárne určenú na odhľad pacientov s MCS prípadne locked-in syndrómom. Pracuje s hodnotením behaviorálnych odpovedí pacienta na ponúkané podnety, postupuje od zložitejších k jednoduchším až k odpovedi na bolestivý podnet. Zahájenie vyšetrenia skúmaním odpovede na bolestivý podnet (typické napr. pre hodnotenie Glasgow Coma Scale) pacienta skôr odradí od interakcie. Z našej skúsenosti sa CRS-r skôr hodí na opakované hodnotenie stavu jedného pacienta (napr. hospitalizovaného v zariadení určenom na dlhodobú starostlivosť). Výhodou je, ak pacient zvyknutý na personál a rutinu oddelenia postupne privyká úlohám. Jednorazové ambulantné prehodnotenie nemusí byť vždy objektívne. Prejavy pacientov, ktorých sme testovali, boli mnohokrát komplexné. Pokiaľ sa prísne držíme manuálu vyšetrenia, tak neboli úlohy detailne splnené. Väčšina štúdií, s ktorými sme sa stretli, však využíva práve CRS-r ako behaviorálny korelát funkcií CNS [15].

V praxi je veľmi dôležité, i keď zložité, odlíšiť locked-in syndróm. Podľa publikovanej literatúry omnoho viac prípadov tohto syndrómu odhalili príbuzní pacienta ako trénovaný personál [18].

V praxi sa často stretávame so starším klinicko-diagnostickým rozdelením podľa Gerstenbrandta z roku 1967 [19], ktorý rozlišuje osem fáz apalického syndrómu a jeho remisie:

- apalický syndróm v akútnom štádiu,
- fáza primitívnej psychomotoriky,
- fáza návratu k norme,
- Klüver-Bucyho syndróm,
- Korsakovov syndróm,
- amnestický syndróm,
- organický psychosyndróm,
- štádium defektu.

Klinický obraz apalického syndrómu v akútnom štádiu je v tomto prípade popísaný identicky ako UWS a autor tvrdí, že pacient neukazuje žiadne známky funkcie mozgovej kôry. Ďalej popisuje remisiu stavu: prvá fáza sa zhoduje s MCS, najmä čo sa týka vizuálnej fixácie. Popis pokračuje ďalej a hovorí o primitívnych reflexoch v periorálnej oblasti a schopnosti uchopovať predmety, čo je tiež charakteristické pre MCS. Anglo-saská a francúzska neurologická škola hodnotí prejav ako najjednoduchší prejav schopnosti pochopiť bezprostredné okolie a získať kontrolu [10]. Pacienti si v tejto fáze najčastejšie odstraňujú invazívne vstupy (identifikácia neznámych a nepríjemných objektov a iniciácia správania na odstránenie, ich presné a správne uchopenie a manipulácia), odhadzujú, prípadne trhajú na kúsky veci v dosahu, rôzne reagujú na prítomnosť osôb v okolí a dokážu ich odlišovať. Celý čas môže byť prítomná viac či menej zvýraznená symptomatológia vegetatívnej dysregulácie, najmä hyperaktivity sympatiky, ktorá sa celkovým zlepšovaním stavu stráca na intenzite [13].

Oproti prezentovanej škále podľa Gerstena [19], výskum využívajúci CRS-r [17], ako aj naše skúsenosti s pacientami nám umožnili ohlásiť prvé prejavy návratu vedomia podstatne skôr ako v štádiu Klüver-Bucyho symptomatiky. Definície MCS ďalšie fázy už nepopisujú, pretože v tomto štádiu už nie je pacient chápaný ako človek s poruchou vedomia, ale naopak pri vedomí, avšak s kognitívnou dysfunkciou [10]. V následnej amnesticko-agresívnej fáze býva pacient dysforický až (hetero)agresívny, a to aj voči blízkym [13,19].

Pri použití vyššie uvedenej škály apalického syndrómu nie je jasné, kedy už môžeme považovať prejavy pacienta za vedomé. Schopnosti pacienta uvedomiť si závažnosť situácie, kontrolovať svoje prejavy a vytvárať pamäťové stopy sú narušené rôzne dlhú dobu [20,21].

Pri longitudinálnom sledovaní našich pacientov sme zistili, že väčšina z nich má na dlhé obdobie amnéziu. Občas sa stalo, že si na základe vonkajších podnetov začali vybavovať niektoré udalosti. Predpokladáme, že sa to deje na základe útržkovito vytvorených pamäťových stôp počas nerovnomerného zotavovania kognitívnych a motorických schopností, ktoré je možné niekedy navodiť simuláciou situácií, z ktorých má pacient strach alebo cíti bolesť.

Z hľadiska návratu vedomia pri jeho závažnej chronickej poruche teda môžeme rozlíšiť

spodnú hranicu pre MCS, ktorou je interakcia s okolím – najčastejšie sledovanie podnetov a priliehavá emotivita. Nasleduje komunikácia progredujúca až do schopnosti pacienta signalizovať základné potreby, ktorá je hornou hranicou pre MCS a chronické poruchy vedomia ako také, ďalej k vedomiu. Čím rýchlejšie pacient prechádza jednotlivými fázami, tým je zotavenie a výsledný stav obvykle lepší [13,20,22].

### Výskum porúch vedomia

Vedomie môžeme skúmať buď hľadaním neuronálneho korelátu vedomia (neural correlate of consciousness; NCC) [1] – definovaného ako obsahy priamo zodpovedajúce obsahom vedomia – čo vo svojom najjednoduchšom stave speje k hľadaniu jediného momentu, po ktorého vymiznutí vedomie s istotou nie je. Väčšina zobrazovacích metód sa zaoberá práve hľadaním NCC. V súčasnosti existuje mnoho moderných rádiologických metód, ktoré sú schopné špecifikovať určité zmeny mozgu charakteristické pre rôzne poruchy vedomia [22–25].

Opačným, syntetickým prístupom je teória integrácie informácií, ktorá hovorí o tom, že nie je možné určiť moment žiadneho vedomia, ale je možné určiť jeho stupeň zhodnoteným šírením signálu mozgom rôznymi elektrofyziologickými testami – napr. EEG, evokovanými potenciálmi alebo transkraniálnou magnetickou stimuláciou (TMS) [4,5].

Istým spojením týchto dvoch teórií sa zdá byť výskum jednotlivých NCC pre externú pozornosť ako aj výskum default mode network (DMN), teda aktivity mozgu vyznačenej v prípade absencie sústredenej pozornosti či riešenia mentálnych úloh a ich vzťahov k vedomiu a miere jeho poruchy [1,20].

### Elektrofyziologické vyšetrovacie metódy

Elektrofyziologické vyšetrovacie metódy patria medzi dostupné, rýchle a opakovateľné. Preto ich považujeme za výhodné pre sledovanie pacientov s poruchou vedomia.

Fyziologické EEG záznamy majú vo fáze bdenia a spánku výrazne odlišný obraz. EEG bdleho zdravého jedinca má v predných kvadrantoch dominantne  $\alpha$  a frontálne  $\beta$  frekvenciu záznamu. V spánku sa objavujú pomalšie rytmy. EEG pacientov s ťažkým poškodením mozgu sa viac podobá EEG záznamom počas anestézie než spánku, pretože je výrazne a difúzne znížená aktivita mozgovej kôry. V hlbokoj kóme v spektrálnej analýze

EEG dominuje frekvencia  $< 1$  Hz, obvykle difúzne. EEG spektrálna analýza pacienta so závažným poškodením mozgu v MCS ukazuje prevahu  $\theta$  vln v nižších frekvenciách – najčastejšie okolo 7 Hz, príležitostne až k  $\delta$  frekvencii okolo 3 Hz, a to difúzne. Pravdepodobným dôvodom je rozpojenie talamickej a kortikálnej aktivity. V prípade bdenia je  $\theta$  aktivita patologický vzor charakteristický pre MCS pacientov. Vyskytuje sa tak u pacientov s difúznou, ako aj so závažnou fokálnou léziou [4,5].

### Elektroencefalografia – transkraniálna magnetická stimulácia

Ako sľubný sa ukazuje EEG záznam asociovaný s TMS, ktorý dokáže snímať komplexitu odpovede na magnetický stimul. Pri VS/UWS odpoveď buď nie je, alebo je ohraničená len na malú časť mozgu. Podobnú odpoveď môžeme zaznamenať pri hlbokom spánku alebo celkovej anestézii. Vedomie tiež absentuje pri súčasnej synchronnej aktivite celého mozgu, napr. pri epileptických záchvatoch. Pri MCS sa vzorec šírenia signálu, v rôznej miere, keďže ide o plynulý prechod, viac podobá zdravým jedincom alebo tým s locked-in syndrómom. Na základe matematických algoritmov možno túto odpoveď, množstvo informácie, ktorú mozog integruje, kvantifikovať; MCS zostáva v šedej zóne [26]. Algoritmus vychádza z teórie integrácie informácií, ktorá definuje mieru vedomia na základe množstva informácií, ktorú je komplex (v tomto prípade mozog) schopný spracovať. Hovorí o tom, že čím presnejšia je informácia – zahŕňa aktívne aj neaktívne neuróny – tým viac je skúmaný subjekt pri vedomí. EEG-TMS metóda a kalkulovaný parameter sa zdajú byť najjednoduchšie dostupným, zatiaľ experimentálnym nástrojom, ktorého výsledky korelujú tak s viac preskúmanými, respektíve farmakologicky navodenými poruchami vedomia, ako s behaviorálnou odpoveďou meranou CRS-r [21].

Metódy ako klinické vyšetrenie behaviorálneho korelátu vedomia majú potenciál najmä odhaliť pacientov so závažným motorickým postihom alebo takých, čo sa z akéhokoľvek dôvodu vôľovo motoricky neprejavujú. V súčasnosti sú rozvíjané metódy, kde najmä pomocou EEG možno nadviazať s týmito pacientami komunikáciu [20,26].

Štúdie s použitím evokovaných potenciálov u VS/UWS pacientov, na rozdiel od MCS, ukázali izolovanú aktivitu nanajvyš po tzv. V1 senzorickú areu, signál neprechádzal ďalším, komplexnejším spracovaním.

Konektivita na dlhú vzdialenosť je u týchto pacientov podstatne viac zasiahnutá ako konektivita na krátku vzdialenosť (napr. v rámci talamu). Pacientov s VS/UWS odlišovala od kontrol predovšetkým porucha rekurentných okruhov medzi asociačnými oblasťami frontálneho a temporálneho kortexu. Obnovenie prepojenia talamu s vyššími senzoricými areami bolo asociované s prechodom z VS/UWS do MCS [23].

V prípade porúch vedomia tiež dochádza k hyperkonektivite medzi DMN a negative-DMN, ktorá nie je úplne morfológicky definovateľná a súvisí skôr s neuronálnou aktivitou [24,27]. Táto hyperkonektivita by mohla vysvetliť paradoxný efekt, ktorý u niektorých pacientov s ťažkými kognitívnymi poruchami vyvolávajú sedatíva – namiesto útlmu sú po ich užití vigilnejší a schopní jasnejšej a cielenejšej aktivity [21].

Rádiologické metódy sú pre bežnú prax na oddelení a diagnostiku pacienta obťažnejšie použiteľné, najmä pre zložitú manipuláciu s pacientom a technické možnosti pracoviska. Stav pacienta sa navyše môže vyvíjať veľmi rýchlo, respektíve jednorazové vyšetrenie môže pacienta zastihnúť vo fáze zhoršenej poruchy vedomia a nemusí reálne vypovedať o jeho situácii [21].

### Magnetická rezonancia

Vyšetrenie pomocou MR obvykle vyžaduje sedáciu pacienta z dôvodu eliminácie rušivých vplyvov pohybu počas vyšetrenia. Pri sedácii propofolom dochádza k zníženiu aktivity v oblasti talamu a insuly, u ktorých sa predpokladá kľúčová úloha v regulácii prebudenia (arousal). Napriek tomu, že sa predpokladá len mierny vplyv ľahkej sedácie na centrálnu funkciu, dôsledkom rozpojenia talamokortikálnych a talamostriatálnych okruhov pri sedácii môže dochádzať k celkovému útlmu aktivity [21,28].

Použitie liekov navodzujúcich iba svalovú paralýzu spojenú s následnou umelou pľúcnou ventiláciou považujeme pre účely experimentálneho zobrazovacieho vyšetrenia za vysoko stresujúce a nehumánne [21,28].

Metódy MR sú finančne náročné a náchylné na artefakty z pohybu, ako bolo zmieňované. Tiež vylučujú pacientov s kovovými implantátmi, kardiostimulátormi a sú náročné v prípade pacientov vyžadujúcich komplexnú podporu vitálnych funkcií na intenzívnych jednotkách. Bývajú viazané na nemocnice a centrá.

Napriek tomu je MR jednou z najcitlivejších metód, ktoré vedú zobraziť dis-

krétne zmeny mozgového tkaniva. Štruktúrálna MR za použitia konvenčných sekvencií v niektorých štúdiách preukázala koreláciu medzi počtom lézií detegovaných sekvenciou FLAIR (fluid attenuation inversion recovery) a T2\* s Glasgow Coma Scale traumatických pacientov v kóme, ktorá zodpovedala hĺbke poruchy vedomia. Významným prediktívnym faktorom určujúcim nízku mieru zotavenia komatóznych pacientov bolo poškodenie corpus callosum, corona radiata a dorsolaterálnej časti mozgového kmeňa [20]. Na druhú stranu tieto závery nevysvetľujú, prečo niektorí pacienti s VS/UWS majú minimálne lézie.

Iné výskumy sa zameriavajú na mieru globálneho poškodenia a poruchy metabolizmu mozgového tkaniva.

### PET-FDG a funkčná MR, resting state fMR

Tradičnejším prístupom pri použití exaktných zobrazovacích a funkčných metód na výskum porúch vedomia je hľadanie NCC „obsahov systematicky zodpovedajúcich obsahom vedomia“ s cieľom odhaliť „substráty vedomého prežívania“ [28]. Metabolická dysfunkcia u pacientov v VS/UWS bola prostredníctvom PET-FDG pozorovaná mediálne prefrontálne, vo frontálnych sulci superiores, temporo-parietálnej junkcii, parahippokampálnom gyre a v zadnom parietálnom a cingulárnom kortexe, ako aj v precuneu. Všetky tieto časti sa spolupodieľajú na tvorbe DMN. Intenzita diskonektivity v týchto oblastiach korelovala s hĺbkou poruchy vedomia [20,25].

Štúdie PET-FDG preukázali nielen znížený metabolizmus u VS/UWS pacientov, ale tiež dokázali odlišný vzťah určitých oblastí mozgu s hĺbkou porúch vedomia. Pacienti trpiaci závažnejšou poruchou vedomia mali znížený metabolizmus v „externej“ sieti, ktorá zahŕňala ľavú a pravú laterálnu prefrontálnu oblasť kortexu, ale aj „internú“ sieť v oblasti precuneu/posteriorného cingula a mezofrontálneho/predného cingula, frontoparietálnych prepojeniach a taktiež v prednom cingule a asociačných oblastiach precunea [25]. Zotavenie sa z VS/UWS bolo asociované okrem obnovenia kortikokortikálnych prepojení aj s paralelným prepojením týchto oblastí s talamom [25]. Pacienti v MCS majú zachované externé frontoparietálne siete, a teda i reaktivitu na vonkajšie podnety. Vnútorňa konektivita a interné siete však zostávajú v rôznej miere porušené, čo určuje schopnosť ich sebauvedomenia a kognitívne schopnosti nezávislé na vonka-

jších podnetoch [25]. PET-<sup>15</sup>H<sub>2</sub>O (pozitronová emisná tomografia s 15-mocným kyslíkom) preukázala, že v odpovedi na stimuly sa aktivita mozgu na základe auditórnej a nociceptívnej stimulácie pacientov s VS/UWS prejavila len do úrovne primárnej senzorickej oblasti. Pacienti v MCS majú výsledky podobné zdravým jedincom a podnety sú širšie asociované, čo môže vysvetľovať zmenu percepcie bolesti v týchto skupinách [29].

Funkčná MR (fMR) v poslednej dobe nahrádza PET s obdobnými výsledkami; u minority pacientov hodnotených behaviorálne ako VS/UWS ukázala PET širšie aktivity, ktoré predznamenávali rýchly prechod do MCS. V pokuse sa ukázala dôležitá prediktívna odpoveď sluchového a asociačného temporálneho kortexu na vlastné meno, vyslovené známym hlasom, pre prechod VS na MCS [30]. Falošne negatívny výsledok sa môže dostaviť u zmyslovo kompromitovaných pacientov.

Resting state fMR je neinvazívnu technikou na zistenie spontánnych koherencií v blood oxygen level dependent (BOLD) imaging fluktuáciách vzťahujúcich sa k množstvu synchronizovanej neuronálnej aktivity medzi rôznymi časťami mozgu. Nevyžaduje motorický výstup ani porozumenie jazyku. Miera konektivity DMN je priamo úmerná miere zotavenia, je neprítomná v prípade mozgovej smrti [20,25]. V prípade porúch vedomia tiež dochádza k poruche prepínania medzi DMN pre externú pozornosť a negative-DMN prejavujúce sa ako zníženie antikorelácie týchto dvoch sietí. Popri hypokonektivite DMN sa ukazuje paradoxné zvýšenie fMR konektivity týchto dvoch antagonizujúcich systémov u pacientov s poruchou vedomia v porovnaní so zdravými jedincom [27]. Návrat vedomia teda môže byť podstatne komplexnejším scenárom, z ktorého hypokonektivita predstavuje len jeden z aspektov.

### Záver a diskusia

Aj keď sa nám môže v 21. storočí, v čase exaktných, na matematických podkladoch a štatistikách založených výsledkoch, zdať, že slová istým spôsobom kopírujú tento spôsob spracovania a vnímania informácií, nie je tomu tak. Každé slovo dopĺňa vnem, a – či už pre konkrétny jazyk alebo aj individuálne sieťou asociácií – dopĺňa naše vnímanie. „Ak by sme hovorili iným jazykom, vnímali by sme kúštiček iný svet“ (Witgenstein) [31].

Vedomie je základným atribútom ľudských bytostí, je preto nesmierne dôležité. Z po-

hľadu anestéziológie a intenzívnej medicíny je lekár intenzivista obvykle tým prvým, kto musí rodine vysvetľovať, prečo ich blízky síce otvoril oči, ale neprehovoril. Zachytenie subtilných behaviorálnych odpovedí umožňuje už vo veľmi skorých fázach úpravu v smerovaní liečby, rehabilitácie a komunikácie, ako aj nadviazanie vzťahu a uspokojenie z práce. Pochopenie „stavu minimálneho vedomia“ a prejavov pacienta ktoré zahŕňa, tiež umožňuje potvrdiť pozorovania blízkych, ktorú majú rozvinutú na základe pozorovania a hľbokej väzby so svojim blízkym, aj keď počas vyšetrenia sa pacient nijako neprejavuje.

V možnostiach bežnej klinickej praxe pri práci s pacientom s chronickou poruchou vedomia ostáva najdôležitejšie práve dôsledné klinické vyšetrenie. To býva sťažené najmä fluktuáciou stavu a odpovedí, ale aj zavedenou tracheotómiou, nutnosťou sedácie a ďalšími vnútornými či vonkajšími faktormi. Správne stanovená diagnóza má však kľúčový vplyv na manažment pacienta, adekvátnu komunikáciu, prístup k ďalším liečebným a rehabilitačným metódam či liečbe bolesti.

## Literatúra

1. Tononi G, Koch C. The neural correlates of consciousness. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1124: 239–261. doi: 10.1196/annals.1440.004.
2. Sarasso S, Boly M. Consciousness and complexity during unresponsiveness induced by propofol, xenon, and ketamine. *Curr Biol* 2015; 25(23): 3099–3105.
3. Ambler Z. *Základy neurologie*. Praha: Galén 2011.
4. Schiff ND, Nauvel T, Victor J. Large-scale brain dynamics in disorders of consciousness. *Curr Opin Neurobiol* 2014; 25: 7–14. doi: 10.1016/j.conb.2013.10.007.
5. Fischgold H, Mathis P, Fischgold H. *Obnubilations, comas et stupeurs*. Supplement 11. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. Paris: Masson et Cie 1959.
6. Jennet B, Plum F. Persistent vegetative state after brain damage. A syndrome in search for a name. *Lancet* 1972; 1(7753): 734–737.
7. Kretschmer E. Das apallische syndrom. *Z ges. Neurol Psychiat* 1940; 169: 576–579.
8. Laureys S, Perrin F, Schankers et al. Residual cognitive function in comatose, vegetative and minimally conscious states. *Curr Opin Neurol* 2005; 18(6): 726–733.
9. Multi-society task on PVS. Medical aspect of the persistent vegetative state (1). *N Eng J Med* 1994; 330(21): 1499–1508. doi: 10.1056/NEJM199405263302107.
10. Giacino J, Ashwal S, Childs N et al. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology* 2002; 58(3): 349–353.
11. Laureys S, Celesia GG, Cohadon F et al. Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome. *BMC Med* 2010; 8: 68. doi: 10.1186/1741-7015-8-68.
12. Gosseries O. Disorders of consciousness: coma, vegetative and minimally conscious states. In: Cvetkovic D, Cosic I (eds). *States of consciousness*. The Frontiers Collection, Springer: Berlin, Heidelberg 2011: 29–55.
13. Lippert-Grüner M, Angerová Y, Hralová M et al. Patient ve vegetativním stavu a jeho rehabilitace. *Cesk Slov Neurol N* 2011; 74/107(3): 279–284.
14. Fins JJ, Schiff ND, Foley KM. Late recovery from the minimally conscious state: ethical and policy implications. *Neurology* 2007; 68(4): 304–307. doi: 10.1212/01.wnl.0000252376.43779.96.
15. Estraneo A, Moretta P, Cardinale V et al. A multicentre study of intentional behavioural responses measured using the Coma Recovery Scale – Revised in patients with minimally conscious state. *Clin Rehabil* 2015; 29(8): 803–808. doi: 10.1177/0269215514556002.
16. Cruse D, Fattizzo M, Owen AM et al. Why use a mirror to assess visual pursuit in prolonged disorders of consciousness? Evidence from healthy control participants. *BMC Neurol* 2017; 17(1): 14. doi: 10.1186/s12883-017-0798-1.
17. Giacino J, Kalmar K. Coma Recovery State – revised, administration and scoring design. [online]. Dostupné z URL: <http://www.tbims.org/combi/crs/CRS%20Syllabus.pdf>.
18. Leon-Carrion J, Van Eeckhout P, Dominguez-Morales MDR. Review of subject: the locked-in syndrome: a syndrome looking for a therapy. *Brain Inj* 2002; 16: 555–569.
19. Gerstenbrand F. *Das traumatische Apallische Syndrom*. Wien, New York: Springer 1967.
20. Vanhaudenhuyse A, Noirhomme Q, Tshibanda LJ et al. Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients. *Brain* 2010; 133(Pt 1): 161–171. doi: 10.1093/brain/awp313.
21. Kirsch M, Guldenmund P, Ali Bahri M et al. Sedation of patients with disorders of consciousness during neuroimaging: effects on resting state functional brain connectivity. *Anesth Analg* 2017; 124(2): 588–598. doi: 10.1213/ANE.0000000000001721.
22. Kampfl A, Schmutzhard E, Franz G et al. Prediction of recovery from post-traumatic vegetative state with cerebral magnetic-resonance imaging. *Lancet* 1998; 351(9118): 1763–1767. doi: 10.1016/S0140-6736(97)10301-4.
23. Boly M, Garrido MI, Gosseries O et al. Preserved feedforward but impaired top-down processes in the vegetative state. *Science* 2011; 332(6031): 858–862. doi: 10.1126/science.1202043.
24. DiPerri C, Bahri MA, Amico E et al. Neural correlates of consciousness in patients who have emerged from a minimally conscious state: a cross-sectional multimodal imaging study. *Lancet Neurol* 2016; 15(8): 830–842. doi: 10.1016/S1474-4422(16)00111-3.
25. Thibaut A, Bruno MA, Chatelle C et al. Metabolic activity in external and internal awareness networks in severely brain-damaged patients. *J Rehabil Med* 2012; 44(6): 487–494. doi: 10.2340/16501977-0940.
26. Casali AG, Gosseries O, Rosanova M et al. A theoretically based index of consciousness independent of sensory processing and behavior. *Sci Transl Med* 2013; 5(198): 198ra105. doi: 10.1126/scitranslmed.3006294.
27. Di Perri C, Bastianello S, Bartsch AJ et al. Limbic hyperconnectivity in the vegetative state. *Neurology* 2013; 81(16): 1417–1424. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a43b78.
28. Aruab J, Bachmann T, Singer W et al. Distilling the neural correlates of consciousness. *Neurosci Biobehav Rev* 2012; 36(2): 737–746. doi: 10.1016/j.neubio-rev.2011.12.003.
29. 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(11): 1013–1020. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70219-9.
30. Di HB, Yu SM, Weng XC et al. Cerebral response to patient's own name in the vegetative and minimally conscious states. *Neurology* 2007; 68(12): 895–899. doi: 10.1212/01.wnl.0000258544.79024.d0.
31. Doušek F. *Hejno bez ptáků*. Toito 2012.