

Univerzita Palackého v Olomouci
Fakulta zdravotnických věd
Ústav fyzioterapie

CO JE TO VLASTNĚ VEGETATIVNÍ STAV?

Diplomová práce

Autor: Bc. Lucie Richterová
Fyzioterapie

Vedoucí práce: MUDr. Tomáš Gabrhelík, Ph.D.

Olomouc 2010

Anotace:

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Název práce: Co je to vlastně Vegetativní stav?

Název práce v AJ: What is exactly Vegetative state?

Datum zadání: 2009-01-05

Datum odevzdání: 2010-05-07

Vysoká škola, fakulta, ústav: Univerzita Palackého v Olomouci
Fakulta zdravotnických věd
Ústav fyzioterapie

Autor práce: Richterová Lucie

Vedoucí práce: MUDr. Tomáš Gabrhelík, Ph.D.

Oponent práce: MUDr. Alois Krobot, Ph.D.

Abstrakt v ČJ:

Práce přináší souhrn dostupných informací o diagnóze vegetativní stav. Dále se zabývá principy neuroplasticity a z nich vycházející rehabilitace pacientů s poškozením mozku. V neposlední řadě zmiňuje možnosti využití některých léků v léčbě mozkových poruch.

Abstrakt v AJ:

This diploma work brings a summary of available information regarding diagnosis of vegetative state. Further it deals with principles of neuroplasticity from which the rehabilitation of the patients with brain insults results from. And not least it makes references to potentialities of utilization and application of some medicaments for treatment of the brain malfunctions.

Klíčová slova v ČJ:

Vegetativní stav, minimální stav vědomí, neuroplasticita, rehabilitace, zolpidem

Klíčová slova v AJ:

Vegetative state, minimally conscious state, neuroplasticity, rehabilitation, zolpidem

Rozsah: 130 s., 12 příl.

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou diplomovou práci zpracovala samostatně pod odborným vedením MUDr. Tomáše Gabrhelíka, Ph.D. a uvedla všechny použité literární a odborné zdroje.

V Olomouci dne 7. května 2010

.....

Poděkování:

Děkuji mému vedoucímu práce MUDr. Tomáši Gabrhelíkovi, Ph.D. a všem zúčastněným za podporu a vstřícné jednání.

Obsah

Úvod.....	7
1 Definice.....	9
2 Terminologie.....	10
2.1 Persistentní versus permanentní vegetativní stav	11
2.2 Termín „vědomí“ a související klinické stavy- bezvědomí, koma, vegetativní stav	11
3 Klinický obraz.....	13
4 Příčiny a klinický průběh.....	15
5 Patologické a patofyziologické aspekty	18
6 Diagnostika	21
6.1 Klinická kritéria	21
6.1.1 Určení přítomnosti vědomí a možnosti mylné diagnózy.....	23
6.1.2 Doporučení pro zkvalitnění diagnostiky	26
6.2 Zobrazovací metody	29
6.2.1 Hodnocení cerebrálního metabolismu pozitronovou emisní tomografií	30
6.2.2 Rozložení úrovně cerebrálního metabolismu	32
6.2.3 Průtok krve mozkem	33
6.2.4 Funkční magnetická rezonance	34
6.2.5 Elektroencefalografie (EEG).....	39
6.2.6 Evokované potenciály (EP)	40
7 Související stavy	43
8 Epidemiologie	47
9 Prognóza uzdravení.....	48
9.1 Faktory, ovlivňující prognózu.....	48
9.2 Pravděpodobnost uzdravení.....	51
9.3 Přežívání ve vegetativním stavu	52
10 Případy pozdních zotavení.....	53
11 Bolest a utrpení	55
12 Léčba.....	60
13 Neuroplasticita	63
13. 1 Ovlivnění neuroplasticity na buněčné úrovni	65
13.2 Mechanismy neuroplasticity	66
13.3 Narušení schopnosti učení po poranění mozku	71
13.4 Principy učení navozených plastických změn	71

13.5 Non-synaptická neurotransmise.....	75
14 Rehabilitace.....	77
14.1 Důležitost rehabilitace pacientů ve VS.....	77
14.2 Včasnost rehabilitace	77
14.3 Intenzita rehabilitace.....	78
14.4 Multisensorická stimulace	79
14.4.1 Bazální stimulace	81
14.4.2 Coma stimulation program (CSP)	81
14.5 Polohování.....	83
14.5.1 Polohování na břicho	84
14.6 Respirační fyzioterapie	85
14.7 Udržování protažitelnosti svalů a prevence kontraktur	86
14.8 Terapeutická vertikalizace	87
14.9 Rehabilitace motoriky.....	89
14.10 Příklad intenzivní rehabilitace, se zapojením rodinných příslušníků do péče o pacienta	91
15 Určení úrovně léčby	93
16 Zolpidem a otázka jeho využití u pacientů s poruchou mozku	94
16.1 Objevení „paradoxních“ účinků zolpidemu.....	94
16.2 Studie, potvrzující příznivý účinek zolpidemu na klinický stav pacientů s poraněním mozku	95
16.3 Zolpidem a jeho mechanismus účinku.....	100
16.4 Reakce neuronů na traumatické poškození a podstata neuroprotektivního útlumu....	102
16.5 Studie s negativními výsledky	105
Diskuze.....	107
Závěr	117
Referenční seznam	118
Seznam zkratk	130
Seznam obrázků	131
Seznam tabulek	132
Přílohy.....	133

Úvod

Přibližně před 50 lety, v době před érou neurokritické péče, byl osud pacientů s těžkým poškozením mozku poměrně jednoduchý. Komatózní pacienti nejčastěji zemřeli, vzácněji se některý z nich uzdravil s následným neurologickým deficitem různé tíže.

V padesátých letech 19. století vynalezl Bjorn Ibsen přetlakový mechanický ventilátor a v zápětí byla ve vyspělém světě rozvinuta intenzivní péče. Od té doby bylo možné udržovat u nemocných se závažným traumatickým i netraumatickým poškozením mozku životní funkce. Pacienti, kteří dříve ihned zemřeli v důsledku zástavy dechu, nyní mohli být drženi při životě. Tento pokrok v medicíně ale vedl ke vzniku do té doby nevídaných těžkých poruch vědomí a neurologických deficitů. Zdravotnická společnost byla nucena definovat vedle termínu smrt, nový termín mozkovou smrt.

V šedesátých letech byla v New Yorku poprvé popsána vzácná situace pacienta v komatu, u nějž došlo k obnově vědomí, ale i přesto zůstal zcela neschopen jakéhokoli pohybu a komunikace, kromě pohybu očí. Tento klinický stav byl nazván locked-in syndrom.

V roce 1972 publikovali Jannet a Plum v časopise Lancet klinická kritéria dalšího „výtvaru moderní intenzivní péče“-vegetativního stavu, označujícího stav bdělého bezvědomí (Laureys, Boly, 2007).

V zemích s vyspělým zdravotnictvím se vegetativní stav následně stal palčivým problémem. Roku 1991 byla z tohoto důvodu vytvořena mezinárodní společnost s názvem „Multi-Society Task Force on Persistent vegetative state“, která o tři roky později vydala rozsáhlý, statisticky zpracovaný přehled dosavadních poznatků o vegetativním stavu, shrnující dostupné publikované informace o jeho příčinách, diagnostických kritériích, patologických aspektech, prognóze, léčbě atp. Řada zjištění a závěrů této souhrnné studie je uznáváno dodnes.

Před několika lety se ukázalo, že klinická realita je ještě komplikovanější. Někteří pacienti vykazují jisté známky volního chování, a proto nemohou být považováni za vegetativní. V roce 2002 byla společností, jménem Aspen Neurobehavioral Konference Workgrup, stanovena klinická kritéria nové klinické entity s názvem minimální stav vědomí (Laureys, Boly, 2007).

Úroveň zdravotnictví ve vyspělých zemích je v současné době natolik vysoká, že dokáže zajistit přežití i pacientům s velmi závažným poraněním mozku. Úkolem zdravotníků je vrátit těmto nemocným zpět plnohodnotný způsob života.

Tato práce se snaží podat komplexní přehled aktuálních poznatků o vegetativním stavu. Zabývá se zejména podstatou poruch, podmiňujících vegetativní stav; možnostmi odhalení reziduálních mozkových funkcí; patofyziologickým principem poruch neuronů a vznikem neuroprotektivního útlumu; dále možnostmi zkvalitnění diferenciální diagnostiky; prognostickými faktory a dalšími známkami, umožňujícími odhalení potenciálu pro uzdravení; možnostmi léčby; mechanismy neuroplastických změn a z nich vycházejícího způsobu rehabilitace; využitím některých léků v léčbě mozkových poruch atp. Na základě získaných informací se pokoušíme navrhnout úpravu rehabilitační péče, vhodnou nejen pro nemocné ve vegetativním stavu, ale i pro ostatní pacienty s těžkým poškozením mozku. Zároveň upozorňujeme na nové možnosti léčby mozkových poruch.

1 Definice

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 (MSTFa, 1994).

2 Terminologie

O tomto klinickém stavu se jako první zmínil Rosenblatt, v roce 1899. Tehdy tento komplex symptomů, který pozoroval u 15letého provazochodce, po jeho pádu z 4metrové výšky při vystoupení, nazval „pozoruhodným případem otřesu mozku“ (Doležil, Carbolová, 2007). Roku 1940 Ernst Kretschmer poprvé použil termín „apalický syndrom“, znamenající doslova stav bez kůry mozkové (Panksepp et al, 2007; Doležil, Carbolová, 2007). Již tehdy však Kretschmer zdůraznil, že se tento syndrom vyskytuje i na podkladě jiné etiologie (Doležil, Carbolová, 2007).

V roce 1963 vytvořil Arnaud se svými kolegy výraz „vegetativní“, pro popsání podskupiny pacientů s těžkým poraněním hlavy (Panksepp, 2007).

Termín vegetativní stav jako takový zavedli v roce 1972 Janett a Plum (MSTFa, 1994; Doležil, Carbolová, 2007). Užití tohoto termínu vysvětlili citací Oxford English Dictionary, který popisuje výraz „vegetativní“ v překladu přibližně takto: „vegetativní“ znamená žít pouze fyzický život, postrádající duševní aktivitu a sociální komunikaci, popisuje živý organismus schopný růstu a vývoje, ale postrádající schopnost produkovat myšlenky a pocity (Doležil, Carbolová, 2007).

Setkat se můžeme také s termínem „vigilní kóma“, vycházejícím z francouzské terminologie (Drábková, 2001).

Termín apalický syndrom není považován za dostatečně výstižný, přesto je však v zemích střední Evropy, včetně Česka, stále užíván. Naproti tomu termín vegetativní stav dostatečně výstižně koreluje se současnými patofyziologickými znalostmi o podstatě syndromu a lze jej proto akceptovat jako obecně užívaný pojem (Doležil, Carbolová, 2007).

V souvislosti s vegetativním stavem bývá některými autory užíván termín nekortikální smrt. Nekortikální smrt se ale vyznačuje úplnou absencí nebo značným zpomalením elektrokortikální aktivity, což pro vegetativní stav není typické. Termíny nekortikální smrt a apalický stav jsou v této souvislosti málo účelné a měly by se přestat používat, protože nevystihují přesnou klinickou podstatu vegetativního stavu (MSTFa, 1994).

2.1 Persistentní versus permanentní vegetativní stav

Janett a Plum zavedli nejen samotný termín vegetativní stav (VS), ale také jeho upřesňující přívlastky „persistentní“ a „permanentní“. Termín persistentní měl charakterizovat stav trvalý (po určitou dobu), termín permanentní měl označovat stav ireversibilní (MSTFa, 1994). Přívlastkem persistentní dnes označujeme vegetativní stav, trvající déle než 1 měsíc po akutním traumatickém anebo netraumatickém postižení mozku (Doležil, Carbolová, 2007; MSTFa, 1994). Pro persistentní vegetativní stav budeme užívat zkratku PVS. O permanentním vegetativním stavu (PMVS) hovoříme, jestliže tento stav trvá bez známek zlepšení déle než 3 měsíce od vzniku netraumatického poškození mozku (způsobeného např. globální mozkovou hypoxií, či následkem kardiovaskulárního selhání) anebo 12 a více měsíců od vzniku traumatického poškození mozku (Doležil, Carbolová, 2007). U pacientů s diagnózou PVS se předpokládá, že úprava jejich stavu je možná, kdežto při vyslovení diagnózy PMVS se uzdravení považuje za velmi nepravděpodobné až nemožné. Pro určení, zda už jde o stav ireverzibilní, čili permanentní, je potřeba vysoké pravděpodobnosti, že šance pacienta na znovunabytí vědomí je nesmírně malá. Toto rozhodnutí je založeno na pravděpodobnosti, ne na jistotě (MSTFa, 1994).

2.2 Termín „vědomí“ a souvisící klinické stavy- bezvědomí, koma, vegetativní stav

Termín „vědomí“ byl definován v roce 1890 Williamem Jamesem jako uvědomování si sebe sama a svého okolí. Vědomí má dva rozměry: *vigilitu* – bdělost a *luciditu* – jasnost neboli uvědomování a orientaci. Bdělost je zprostředkována descendentním aktivačním systémem, vycházejícím z pontu, zadní části hypotalamu a talamu. Lucidita je řízena kortikálními neurony a jejich vzájemnou komunikací s velkou částí podkorových jader. Schopnost orientace a uvědomování si, neboli lucidita, zároveň vyžaduje určitý stupeň bdělosti. Naopak bdělost může být přítomna i bez lucidity.

Bezvědomí zahrnuje celkovou nebo absolutní ztrátu lucidity a je charakteristické jak pro koma, tak pro vegetativní stav. Pacienti v komatu jsou v bezvědomí, protože

postrádají vigilitu i luciditu. Pacienti ve vegetativním stavu jsou také v bezvědomí, protože ačkoli mohou být bdělí, postrádají luciditu (MSTFa, 1994).

Nelze vyloučit, že pacient ve VS má svůj „podkorový vnitřní svět“ (Drábková, 2001).

3 Klinický obraz

Charakteristickým rysem vegetativního stavu je nepravidelné, ale cyklické střídání spánku a bdění, bez jakýchkoli detekovatelných projevů sebeuvědomování, rozlišování zevních stimulů nebo jasných známek pozornosti či záměrné odpovědi (MSTF, 1994a).

Cyklus spánku a bdění je přítomen pravděpodobně díky zachovalé tonické aktivitě mesencephala a jeho komunikaci s glandulae pineale (Wijdicks, Cranford, 2005).

Typické střídání spánkových fází, spojené se změnami EEG aktivity, ale u těchto pacientů nevidíme (Schiff, 2006). Pacienti ve VS většinou nejsou imobilní. Mohou bezúčelně pohybovat trupem i končetinami, občas se mohou i usmát, ronit slzy, vydávat zvuky, vzdychat či vykřikovat. U některých nemocných se mohou vyskytnout neobvyklé trhavé myoklony (MSTF, 1994a). Svalový tonus pacientů ve VS je zvýšen a u většiny z nich vede k dekortikačnímu postavení končetin. Přítomna je výrazná spasticita a dochází k časným kontrakturám (Wijdicks, Cranford, 2005).

Jako důsledek relativně zachovalé funkce mozkového kmene si mnoho pacientů ve vegetativním stavu zachovává reflexní regulaci zraku a pohybů očí. Někteří nemocní mají proměnlivě či nepravidelně rozšířené zornice nebo omezenou odpověď na vestibulo-okulární stimulaci. Vzácně se může vyskytnout oftalmoplegie nebo paralýza třetího hlavového nervu.

U většiny pacientů chybí zraková fixace cíle a pozorování pohybujícího se předmětu (MSTF, 1994a). Pacienti s těžkou zrakovou poruchou mohou ale být z důvodu nepřítomnosti zrakového kontaktu chybně diagnostikováni. Proto nepřítomnost zrakového kontaktu nepatří mezi spolehlivé známky VS (Andrews aj., 1996).

Nicméně dochází-li u nemocného k přechodu z vegetativního stavu do stavu vědomí, je u většiny pacientů jedna z prvních viditelných a dobře zjištělných známek tohoto pokroku právě nabytí schopnosti vizuální fixace (MSTF, 1994a).

To je ale třeba odlišit od primitivních zrakových a sluchových orientačních reflexů, charakterizovaných otáčením hlavy a očí ve směru zvuku nebo pohybu. Ve vzácných případech, se u nemocných, kteří v průběhu měsíců až let nejeví jakékoli

známky vědomí, může objevit krátce trvající zraková fixace, pravděpodobně zprostředkovaná strukturami mozkového kmene (MSTF, 1994a). Tato zraková fixace, případně sledování předmětu ale není provázáno dalšími známkami zlepšování stavu (Wijdicks, Cranford, 2005).

Je-li přítomen jakýkoli stupeň zrakové fixace či účelného smysluplného pohybu očí je pro stanovení diagnózy VS třeba velké obezřetnosti (MSTF, 1994a).

Komplex symptomů VS se tedy skládá ze:

1. Zánikových příznaků limbické kůry a podkorových limbických struktur (vigilní kóma, fyziologické poruchy spánku a bdění, ztráta emočních reakcí)
2. Deliberačních příznaků na podkladě autonomní funkce mezimozku a mozkového kmene (dekortikační postavení končetin, orální automatismy, vegetativní příznaky)
3. Systémových a ložiskových příznaků (motorických pyramidových, extrapyramidových, poruch funkcí hlavových nervů, sfinkterových poruch, poruch citlivosti, psychoorganického syndromu) (Doležil, Carbolová, 2007).

Přežívání v PVS a PMVS je podmíněno zachováním autonomních funkcí hypotalamu a mozkového kmene. Většina takto přežívajících pacientů má zachovalou schopnost udržet si normální tělesnou teplotu, samostatně dýchat i regulovat funkci kardiovaskulárního systému. Při poruchách hypotalamu, způsobujících centrální horečku, zvýšené pocení, poruchy v hospodaření s vodou a minerály nebo terapeuticky špatně ovlivnitelné ventilační poruchy, se naděje na přežití zhoršuje. U většiny nemocných jsou zachovány reflexy polykací, kašlací a zvrací, přítomen může být i reflex sací. Funkce gastrointestinálního systému zůstává téměř v normě. V případě kvalitní ošetrovatelské péče a za předpokladu dostatečné funkce autonomního systému, schopného dlouhodobě udržet vnitřní homeostázu, je u pacientů v persistentním vegetativním stavu možné dlouhodobé přežívání (MSTF, 1994a).

Syndrom však není statický stav. Již Gerstenbrand před mnoha desetiletími ukázal, že vzácně je možný i příznivý vývoj (Drábková, 2001).

4 Příčiny a klinický průběh

Klinický průběh nejvíce závisí na individuální příčině a podstatě patologického procesu (MSTF, 1994a), ale nezanedbatelný vliv má i kvalita a systematičnost psychosomatické péče. Vývoj může kdykoli nezvratně ustrnout, v nepříznivých podmínkách mohou příznaky i regredovat (Drábková, 2001).

1. Akutní traumatická a netraumatická poranění

Nejběžnější příčinou vegetativního stavu u dospělých i dětí je akutní těžké traumatické, toxické nebo hypoxické poranění mozku. Klinický průběh po akutním poškození obvykle začíná komatem, trvajícím několik dní až týdnů. Pokud nedojde ke smrti, stav nemocného se stabilizuje a ochromený, ale v zásadě vitální mozkový kmen a dolní diencefalon obnoví svou funkci. V této fázi je většina pacientů schopna spontánně dýchat a nevyžaduje nadále podporu ventilačních přístrojů. Dochází k otvírání očí a přechodu do akutní fáze vegetativního stavu (MSTF, 1994a; Beuthien-Baumann aj, 2005).

Pokud zotavování pokračuje, pacient znovuzíská schopnost minimální odpovědi na zevní stimuly, což znamená, že u něj dojde k přechodu do minimálního stavu vědomí (MCS- z anglického Minimally conscious state), který časem může vést až k obnově plnohodnotné úrovně vnímání a reakce na podněty. V jiném případě zůstává pacient po dlouhou dobu, či až do konce svého života v chronickém VS (Beuthien-Baumann aj, 2005).

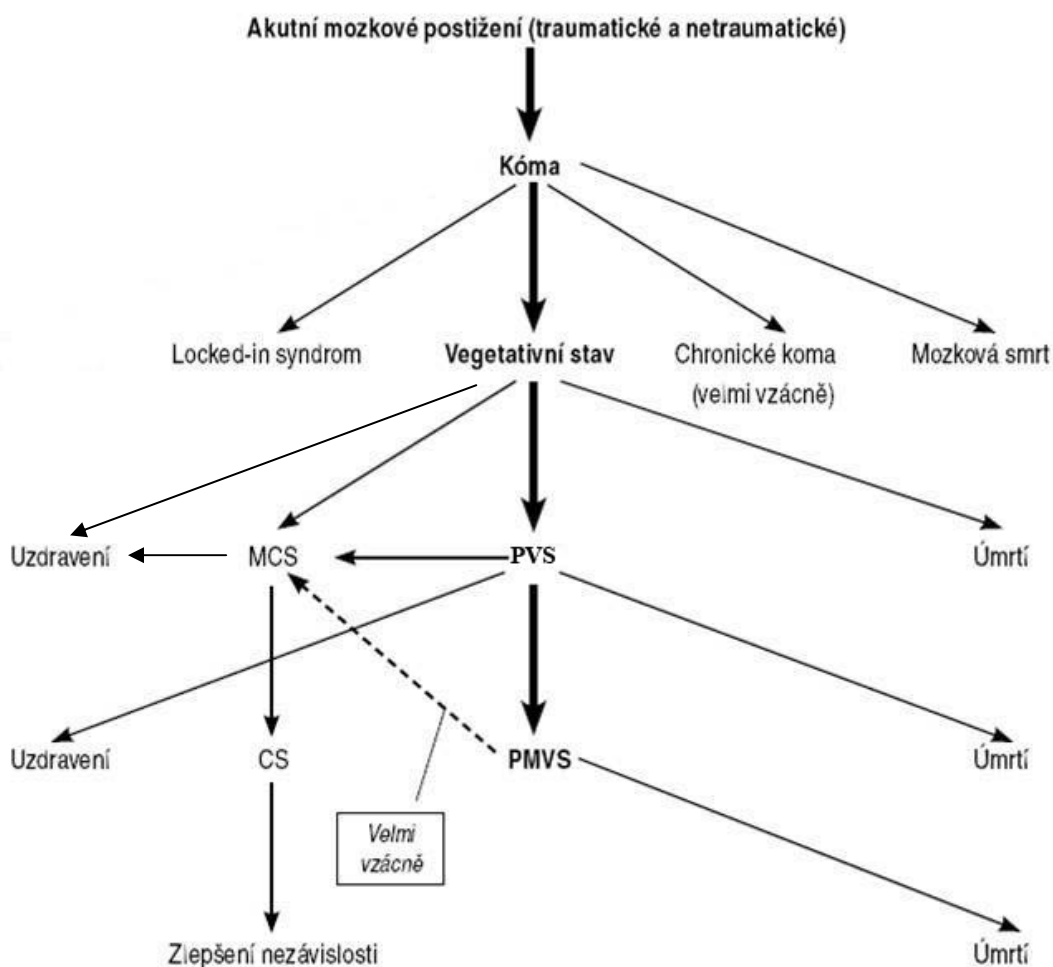
Koma nemůže bezprostředně přejít do stavu plného vědomí. Při zotavování z komatu vždy nejdříve dochází ke krátkému či prolongovanému VS nebo MCS. Po této fázi mohou následovat další stupně obnovy vnímání a komunikace (Laureys aj, 2004), jak je znázorněno na obrázku 1.

Spolehlivé určení individuální prognózy, založené pouze na klinickém nález, je velice obtížné a v časných stádiích často nemožné (Beuthien-Baumann aj, 2005).

Chronický VS se vyvine přibližně u 1-14% pacientů v prolongovaném posttraumatickém komatu a u 12% v prolongovaném netraumatickém komatu.

U některých pacientů vzniká vegetativní stav okamžitě po inzultu, bez přítomnosti primární komatózní fáze (MSTF, 1994a).

Obrázek 1 Možnosti vývoje klinického obrazu postižení mozku po mozkové lézi (upraveno-Doležil, Carbolová, 2007)



Legenda: PVS- persistentní vegetativní stav; PMVS- permanentní vegetativní stav; MCS- minimální stav vědomí; CS- (confusional state) stav zmatenosti, psychoorganický syndrom

2. Degenerativní a metabolické poruchy

Mnoho degenerativních a metabolických poruch nervového systému u dospělých a dětí nevyhnutelně spěje k ireverzibilnímu vegetativnímu stavu. Časná stádia těchto chorob se vyznačují progresivním snížením intelektu, paměti, řečových a motorických dovedností a úpadkem sociálního chování. Přesto si mnoho pacientů zachovává určitý stupeň uvědomování si sebe a svého okolí. V pozdějších stádiích schopnost uvědomování mizí, což označuje počátek vegetativního stavu.

U pacientů s degenerativními chorobami se vegetativní stav obvykle vyvine v průběhu mnoha měsíců nebo let. Tito pacienti pak umírají na přidružená infekční

onemocnění nebo přechází do komatu. U nemocných, kteří mají zachovalý určitý stupeň uvědomování, může snadno dojít k přechodu do vegetativního stavu v důsledku působení léků, infekcí, lékařských zákroků, vyčerpáním, dehydratací či malnutricí.

Při stanovování diagnózy musí být vyloučena možnost přechodné metabolické nebo toxické encefalopatie (MSTF, 1994a).

3. Vývojové malformace

Těžké vrozené malformace nervového systému novorozenců a dětí mohou zabránit rozvoji vědomí a kognice. Mezi malformace vedoucí k rozvoji vegetativního stavu patří především anencefalie a hydrocefalus. Diagnostika vegetativního stavu u novorozenců a dětí způsobuje mnoho problémů, vzhledem k nezralosti vyvíjejícího se mozku a potencionální možnosti reorganizace struktury a funkce.

Diagnostika vegetativního stavu je zvláště obtížná u novorozenců a dětí do tří měsíců věku, protože se u nich velice těžce odhaduje kvalita kognitivních funkcí. Důležité je také odlišení volních a mimovolních odpovědí, které je ale u tak malých dětí nespolehlivé.

Za volní chování se považuje zřetelná a stálá odpověď na zrakové a sluchové stimuly, výběr určitého typu chování v určité situaci nebo kladná reakce na utěšování.

Za mimovolní chování se považuje mrkání a neúčelné pohyby očí, vydávání nespécifických zvuků a grimasování jako reakce na zevní stimuly a přetrvávání primitivních reflexů (úchopový, postojový, Moró).

U dětí s těžkou vývojovou malformací, bývá mozková kůra značně redukována a obvykle zůstávají ve vegetativním stavu. Díky vyvinutým částem kůry jsou tyto děti schopny omezeného vnímání a minimální volní motorické aktivity, přičemž jsou u nich pozorovány drobné pokroky. Děti s lehčí malformací si mohou časem vytvořit určitý stav vědomí, ale těžké disability u nich přetrvávají (MSTF, 1994a).

5 Patologické a patofyziologické aspekty

Anatomicko-patologická podstata persistentního vegetativního stavu se z mnoha důvodů u jednotlivých případů liší. Mezi tyto důvody patří nejen samotná příčina vzniku vegetativního stavu, ale také věk pacienta, přidružené choroby (zejména cévní a metabolické) a v neposlední řadě také doba od vzniku poškození mozku, protože charakter a závažnost patologických změn se s časem mění (MSTF, 1994a).

Při popisu neuropatologických změn, způsobených akutním traumatickým nebo netraumatickým poškozením se dle MSTF (1994) rozlišují hlavní dva typy poruch: difúzní laminární kortikální nekróza a difúzní axonální poškození. Kinney a Samuels rozlišují ještě třetí typ poruchy a to poškození thalamu. Kampfl a kol. ve své studii vyšetřoval 80 pacientů ve VS magnetickou rezonancí a v 98% případů pozoroval poškození corpus callosum. Jako nejčastější patologický nález pacientů ve VS udává kombinaci léze corpus callosum a dorzolaterální části mozkového kmene. Giacino a Whyte rozlišují dva vzorce patologických změn. Za nejčastější považují difuzní axonální poranění, spojené s mírným až těžkým ischemickým poškozením, obvykle zasahujícím thalamus. Jako druhý, méně častý podklad VS udávají fokální lézi mozkového kmene, bez difuzního axonálního poškození (In Panksepp, 2007).

V poslední době bylo zjištěno, že poškození thalamu vzniká nepřímo, a to v důsledku difuzního axonálního poranění, vedoucího k transneuronální degeneraci. Proto tedy minimálně v počátečních stádiích po poranění zůstávají neurony thalamu intaktní (Schiff, 2006).

Difúzní laminární kortikální nekróza

Tento typ poškození vzniká v důsledku globální hypoxie a ischemie. Hlavním nálezem je rozsáhlá multifokální nebo difúzní laminární kortikální nekróza s téměř konstantním postižením hippocampu. Tyto abnormality mohou být provázeny drobnými roztroušenými ložisky poškozených nebo zničených neuronů hlubokých mozkových jader, hypothalamu či mozkového kmene. Akutní globální ischemie může vyvolat také selektivní nekrózu thalamu (MSTF, 1994a).

Difúzní axonální poškození

Tato abnormalita je obvykle způsobená střížným poraněním při akutním traumatu. Rozsáhlé subkortikální axonální porušení prakticky izoluje mozkovou kůru od ostatních částí mozku. Někdy je difúzní axonální poškození spojeno s drobným primárním narušením mozkového kmene nebo sekundárním utlačením mozkového kmene posttraumatickou transtentoriální herniací.

Dojde-li u pacientů s axonálním poraněním k cirkulačnímu nebo respiračnímu selhání, může se u nich vyskytnout zároveň kortikální nekróza (MSTF, 1994a).

Pouze několik patologických studií popisuje u pacientů ve vegetativním stavu těžké abnormality mozkového kmene a to většinou způsobené sekundární sestupnou nebo vzestupnou transtentoriální herniací. Léze, omezené na mozkový kmen, zřídka způsobují dlouhodobé bezvědomí (MSTF, 1994a).

Systematické rozdělení neuropatologických změn u pacientů ve vegetativním stavu způsobeném degenerativními, metabolickými nebo vývojovými poruchami není vypracováno (MSTF, 1994a).

Mnoho různých patofyziologických mechanismů, spojených s poškozením mozku, může způsobovat abnormální dynamické změny napříč obou mozkových hemisfér. Vzniká 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, v důsledku ztráty své původní aktivity, zvláště pak, byly-li poškozeny rozhodující subkortikální struktury. Disfacilitace může hrát klíčovou roli v nízké úrovni mozkové aktivity pacientů ve VS (Giacino aj, 2006).

V posledních letech panuje shoda názorů v tom, že VS představuje více či méně stav funkční dekortikace (Panksepp, 2007), spojený s poruchou thalamokortikální aktivity (Schiff, 2006).

Výsledkem patologických a patofyziologických dějů, spojených s poškozením mozku pacientů ve VS je porucha aktivity široké fronto-parietální kortikální sítě, zahrnující mediální a laterální prefrontální a parietální multimodální asociační oblasti.

Tato porucha může být způsobena buď přímým poškozením kůry, nebo přerušáním komunikace kortiko-kortikálních a kortiko-thalamo-kortikálních obvodů. Studie, sledující pomocí pozitronové emisní tomografie vývoj pacientů ve VS v průběhu zotavování a po nabytí vědomí, dospěly k závěru, že někteří pacienti nejsou v bezvědomí kvůli globální ztrátě neuronů, ale spíše kvůli narušené aktivitě fronto-parietální kortikální sítě. Kritickým parametrem, podmiňujícím vývoj pacienta ve VS není jen počet přeživších neuronů, ale také funkční integrita širokých kortiko-kortikálních a kortiko-thalamo-kortikálních spojů (Giacino aj, 2006).

6 Diagnostika

6.1 Klinická kritéria

Vegetativní stav diagnostikujeme (dle MSTF, 1994) podle následujících kritérií:

1. nepřítomnost známek uvědomování si sebe sama a svého okolí a neschopnost jakékoli interakce s okolím
2. absence zachovalé, reprodukovatelné, smysluplné nebo úmyslné odpovědi na zrakové, sluchové, taktilní a jiné podněty
3. nepřítomnost známek porozumění řeči nebo řečového projevu
4. přerušovaná bdělost, projevující se přítomností cyklu spánku a bdění
5. dostatečně zachovalé autonomní funkce hypotalamu a mozkového kmene, umožňující přežití s lékařskou a ošetrovatelskou péčí
6. inkontinence moči a stolice
7. variabilně zachovalé reflexy spinální a hlavových nervů

Prvotním předpokladem stanovení diagnózy VS je určení příčiny jeho vzniku. Obvykle se jedná o kraniotrauma, hypoxicko-anoxické poškození mozku (nejčastěji v souvislosti s úspěšnou kardiopulmonální resuscitací), cévní mozkovou příhodu, metabolický rozvrat, infekční onemocnění nebo intoxikaci.

Žádná stoprocentní kritéria pro stanovení PVS ani PMVS však nemáme, proto bychom měli postupovat velmi opatrně a diagnózu stanovit jen na podkladě opakovaného neurologického vyšetření, při splnění všech předpokladů a jmenovaných klinických kritérií pro stanovení diagnózy VS. Obezřetnosti je třeba zvláště pokud se jedná o diagnózu PMVS, neboť ten považujeme za stav ireverzibilní (Doležil, Carbolová, 2007).

Chyby v diagnóze mohou vzniknout při záměně termínů, užívaných k popisu tohoto stavu, při nedostatečných zkušenostech vyšetřujícího nebo při příliš krátké době pozorování pacienta (MSTFa, 1994).

V diferenciální diagnostice bychom měli spolehlivě vyloučit prolongované otravy, působení celkových anestetik, sedativ a blokátorů nervosvalového přenosu,

působení kontinuální metabolické poruchy či jiného léčitelného onemocnění, locked-in syndrom, minimální stav vědomí (MCS), jiné typy komatózních stavů a mozkovou smrt (Doležil, Carbolová, 2007).

MCS se liší od VS přítomností inkonzistentní, ale jasně prokazatelné známky vědomí (Giacino aj., 2002). (viz tabulka 1)

(Bližší popis MCS, locked-in syndromu, komatu a mozkové smrti viz kapitola č. 7 s. 43)

Tabulka 1 Rozlišení vegetativního stavu a minimálního stavu vědomí (upraveno- Fins aj., 2007)

Typ chování	Vegetativní stav	Minimální stav vědomí
<i>otevření očí</i>	spontánní	spontánní
<i>spontánní hybnost</i>	neúčelná	automatická manipulace s objekty
<i>reakce na bolest</i>	reflexní	lokalizace
<i>reakce na vizuální stimul</i>	úleková reakce	rozpoznání objektu, vizuální fixace, sledování cíle
<i>afektivní odpověď</i>	náhodná	podmíněná
<i>vyhovění příkazům</i>	žádné	inkonzistentní ale rozpoznatelné
<i>verbalizace</i>	náhodná vokalizace	srozumitelná slova
<i>komunikace</i>	žádná	nespolehlivé verbální nebo posunkové ano/ne odpovědi

Pro přesnější popis klinického stavu, pacientů s poruchou vědomí, se užívají standardizované neurologické testy a škály. V současné době je nejpoužívanější škálou, hodnotící stav vědomí, Glasgow Coma Scale (GCS) (Laureys aj., 2005; Pfeiffer, 2007). Tento test standardně hodnotí otevírání očí a motorickou a slovní odpověď pacienta. Nejnížší možná dosažená hodnota testu je 3 body a odpovídá hlubokému komatu. Nejvyšší možný výsledný počet bodů je 15, což odpovídá plnému vědomí, spojenému s přiměřenou slovní odpovědí i volní hybností (Pfeiffer, 2007).

Podle názoru novějších studií je ale hodnocení pomocí GCS nedostačující pro detekci jemných behaviorálních známek vědomí pacientů ve VS a MCS (Laureys aj., 2005).

Podobnou testovací škálou je Rancho Los Amigos Levels of Cognitive Functioning Scale, která rozděluje nemocné s poruchou vědomí na 8 kategorií.

Kategorie 1 označuje pacienta v komatu, kategorie 8 jedince reintegrovaného do společnosti (Gill-Thwaites, Munday, 2004).

6.1.1 Určení přítomnosti vědomí a možnosti mylné diagnózy

Podle definice si pacienti ve vegetativním stavu neuvědomují sebe sama ani své okolí, mají značně alterovány kognitivní funkce a nejsou schopni vědomého prožívání. Limitem této definice je fakt, že schopnost vědomého prožívání můžeme jen odhadnout, ne přesně určit (MSTF, 1994a). Teoreticky je možné, že i když pacient navenek neprojevuje žádné známky zachovalého vědomí, ve skutečnosti při vědomí je (MSTF, 1994a; Owen, Coleman, 2007).

MSTF (1994), po zhodnocení v té době dostupných klinických a laboratorních studií, navrhla rozhodovat o nepřítomnosti vědomí třemi následujícími testy:

Prvním testem je vyšetření motorické odpovědi a výrazové exprese na různé stimuly. Přítomnost stereotypních vzorců je důkazem reflexní odpovědi, integrované na hluboké podkorové úrovni, spíše než vědomé odpovědi.

Druhým testem je vyšetření pozitronovou emisní tomografií (PET). Výsledky PET studií ukazují, že regionální glukózový metabolismus mozku vykazuje značně nižší úroveň ve srovnání s pacienty při vědomí nebo v locked-in stavu. Tyto nízké úrovně metabolismu jsou srovnatelné s těmi, popisovanými u zdravých lidí v hluboké celkové anestezii.

Třetí test zohledňuje míru organického poškození mozkové tkáně. Při těžkých a rozsáhlých lézích by schopnost vnímání byla značně nepravděpodobná.

Většina současných autorů má ale k těmto způsobům hodnocení přítomnosti vědomí výhrady.

Klinická praxe ukazuje, jak je obtížné jednoznačně rozhodnout o známkách uvědomování si sebe sama a svého okolí. Objektivní zhodnocení kognitivních mozkových funkcí je v případě těžkého poranění mozku velmi nesnadné, protože

motorická odpověď pacienta může být minimální nebo proměnlivá a případné kognitivní projevy tak mohou být přehlédnuty (Laureys, 2004; Owen, Coleman, 2007).

Hodnocení motorické odpovědi je sice užitečné pro charakterizování klinického stavu pacienta, ale není spolehlivým ukazatelem vědomí. Pohyby, které se zdají být volní, mohou být ve své podstatě reflexní a naopak (Laureys aj., 2006).

Andrews aj. (1996) zdůrazňuje, že rozhodnutí o přítomnosti vědomí pacientů s poškozením mozku vyžaduje zkušenosti, čas a opakování. Důležité je nepřehlédnout jakoukoli motorickou aktivitu, která by mohla být použita ke komunikaci.

Co se týče hodnocení úrovně metabolismu mozku pomocí PET, pak spíše než celková úroveň metabolismu mozku je pro schopnost vnímání rozhodující úroveň metabolismu a aktivity fronto-parietální sítě (Laureys, 2004) -viz kapitola 6.2.2 Rozložení úrovně cerebrálního metabolismu.

Dále pak porucha vnímání pacientů ve VS nezávisí jen na organické ztrátě neuronů, nýbrž i na poruše funkční integrity kortiko-kortikálních a kortiko-thalamo-kortikálních spojů (Giacino aj, 2006).

Podle výsledků novějších studií je vhodným doplňujícím způsobem detekce vědomí vyšetření funkční magnetickou rezonancí, která zobjektivizuje stupeň a lokalizaci mozkové aktivity při reakcích na různé stimuly a může tak odhalit vědomé mozkové pochody i v případě, že pacient navenek nevykazuje žádnou zjevnou vědomou aktivitu (Owen, Coleman, 2007; Boly aj, 2007). -viz kapitola 6.2.4 Funkční magnetická rezonance.

Vědomí není fenomén, který by byl buď zcela přítomen anebo zcela nepřítomen. Ve skutečnosti existuje spousta mezistupňů. U pacientů s poruchami vědomí jsou také běžně pozorovány fluktuace bdělosti a reaktibility, které mohou vést k diagnostické instabilitě (Laureys aj., 2006). Tyto obtíže vedou k chybám a potenciálně vysokým počtům falešně pozitivních diagnóz (Laureys, 2004; Owen, Coleman, 2007).

Andrews aj. (1996) provedl retrospektivní studii pacientů ve VS s cílem odhalit počet chybných diagnóz. Mezi nemocnými, hospitalizovanými v letech 1992-1995 na specializovaných lůžkových odděleních, vybral 40 pacientů s poškozením mozku, způsobeným akutním inzultem, diagnostikovaných jako VS. Pacienti byli nejdříve v průběhu 6 týdnů 2x půl hodiny denně sledováni a testováni, aby mohl být určen co

nejspolehlivější způsob jejich případné možné komunikace. Způsob komunikace mohl být různý, nejčastěji se terapeuti snažili identifikovat jakoukoli vědomě řízenou část těla, kterou by byl pacient schopen použít k mačkání vypínače (např. prst, rameno, hlavu atp.). Následně byli pacienti požádáni, aby odpovídali na jednoduché otázky pomocí jednoho stisknutí vypínače pro „ano“ a dvojího pro „ne“. Dalším testovaným způsobem komunikace bylo vybírání určitých písmen abecedy pomocí stisknutí vypínače ve chvíli, kdy terapeut, odříkávající postupně celou abecedu, toto písmeno vyslovil.

Studie dospěla k následujícím závěrům: ze 40 sledovaných pacientů jich 10 (25%) zůstalo ve VS, 13 (33%) vykazovalo v průběhu intervence postupná zlepšení a zbylých 17 (43%) bylo chybně diagnostikovaných, což znamená, že byli schopni komunikovat a dokázat tak přítomnost vědomí (viz tabulka I. v přílohách). Výsledky byly potvrzeny vždy nejméně dvěma členy týmu. Zajímavým zjištěním bylo také to, že 11 pacientů ze skupiny chybně diagnostikovaných (tzn. 65%) mělo těžkou zrakovou poruchu. Celá tato skupina dosahovala velmi nízkých hodnocení v GCS a v průběhu několikátýdenního testování komunikace občas vykazovala také inkonzistentní odpovědi.

Podobnou studii nedávno provedli Schnakers, Giacino, Laureys aj. (2009). Tento tým autorů srovnával konvenční způsob stanovení diagnózy s diagnostikou, založenou na standardizované neurobehaviorální hodnotící škále Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R). Vybraných 44 pacientů dle konvenční diagnostiky spadajících pod VS, bylo denně pečlivě sledováno týmem zdravotníků, zahrnujícím lékaře, psychology, fyzioterapeuty, ergoterapeuty, logopedy a zdravotní sestry. Z výsledků jejich pozorování byla každému z pacientů určena hodnota CRS-R. Studie dospěla k závěru, že 18 ze 44 (tzn. 41%) sledovaných pacientů ve VS vykazuje známky vědomí a tudíž spadá pod diagnózu MCS. Chybná diagnóza byla častější u chronických, než u akutních stavů.

Gill-Thwaites (2006) rozlišuje 5 hlavních faktorů, vedoucích k chybným diagnózám VS:

1. chybná interpretace definice VS a jemu podobných diagnóz
2. malé znalosti a zkušenosti vyšetřujícího
3. nevyužití dostupných vyšetřovacích metod
4. malá aktivní účast rodinných příslušníků na péči o pacienta a sledování jeho chování v průběhu každodenních aktivit
5. způsob péče o pacienta

6.1.2 Doporučení pro zkvalitnění diagnostiky

Při vyšetřování pacientů s těžkým poraněním mozku a poruchou vědomí je zásadní, spolehlivě zdokumentovat přítomnost či absenci jakékoli behaviorální odpovědi, vyjadřující vědomé kognitivní aktivity. V tom nám může pomoci použití některé z řady níže uvedených vyšetřovacích neurologických škál, které zatím bohužel nejsou běžně užívány (Lareys aj., 2005).

Coma Recovery Scale je specificky zaměřena na popis a charakteristiku pacientů s poruchou vědomí, nacházející se na úrovni I-IV dle dříve užívané Rancho Los Amigos Levels of Cognitive Functioning Scale. To znamená, že je určena pro pacienty odpovídající VS a MCS (Kalmar, Giacino, 2005). CRS zahrnuje všechny položky, nezbytné pro diferenciaci těchto dvou skupin pacientů a je velmi nápomocná v eliminaci diagnostických chyb (Laureys aj., 2005).

CRS je rozdělena na 6 podkategorií, zaměřených na testování sluchových, vizuálních, motorických, oromotorických a komunikačních procesů a také úrovně vědomí. Nejnižší úroveň hodnocení každé podkategorie představuje reflexní odpověď, zatím co nejvyšší úroveň představuje kognitivně zprostředkované chování. Náležitost používání této škály u pacientů s poruchou vědomí, byla potvrzena mnohými studiemi (Kalmar, Giacino, 2005). Její větší validitu oproti GCS a zároveň i prognostickou funkci potvrdil Giacino aj (1991). Tento autor demonstroval, že hodnota CRS skóre, dosažená v prvních 3 měsících od poranění, vypovídá o funkčním stavu, kterého je pacient schopen dosáhnout přibližně o rok později.

Když Giacino aj. (2002) stanovil diagnostická kritéria MCS a zároveň kritéria, potřebná pro jeho odlišení od VS, vznikl impulz pro inovaci CRS. Novější verze CRS neboli *Coma Recovery Scale-Revised* (CRS-R) byla vytvořena na základě aktuálnějších poznatků a její senzitivita v odlišování MCS od VS je vyšší (Kalmar, Giacino, 2005).

Formulář CRS-R je uveden na obrázku I. v přílohách.

Wessex Head Injury Matrix (WHIM) byl vyvinut jako nástroj k hodnocení projevů chování v průběhu každodenních aktivit. Jeho úkolem je umožnit multidisciplinárnímu týmu, pečujícímu o pacienta, porozumět diagnózám VS a MCS a lépe stanovit dílčí cíle (Gill-Thwaites, Munday, 2004).

Western Neuro Sensory Stimulation Profile (WNSSP) byl vytvořen z důvodu potřeby objektivně měřit kognitivní a komunikační funkce, pomalu se uzdravujících pacientů po poranění mozku. Tato škála se skládá z 58 bodů, hodnotících spontánní chování pacienta, jeho behaviorální odpovědi na různé stimuly a komunikaci (Shiel aj., 2000).

Sensory Modality Assessment and Rehabilitation Technique (SMART) je od roku 1988 postupně dotvářena a vytříbována. Slouží nejen jako vyšetřovací, ale také léčebná technika. SMART umožňuje stupňované hodnocení úrovně sensorických, motorických a komunikačních odpovědí a zároveň poskytuje strukturovaný a regulovaný „provokační“ program. Samotné aplikaci této techniky předchází informační část, ve které se od rodinných příslušníků a známých získávají údaje o předchozím chování pacienta, jeho zálibách, oblíbených a neoblíbených věcech. SMART pracuje s 8 modalitami: vizuální, sluchovou, taktilní, čichovou, chuťovou, motorickou, komunikační a úrovní vědomí. Výsledky testů každé z 8 podkategorií se hodnotí zvlášť. Takto může být odstraněn například vliv korové slepoty na celkově dosažené skóre. Pacient může v jednotlivých podkategoriích dosáhnout úrovně 1-5, přičemž úroveň 5 odpovídá MCS. Vyšetření se provádí celkově 10x v průběhu 3 týdnů, a to 5x dopoledne a 5x odpoledne (Gill-Thwaites, Munday, 2004). SMART lze využít k diferenciaci VS a MCS (Laureys aj., 2005).

Validita této techniky byla testována na skupině 60 pacientů, diagnostikovaných ošetřujícím lékařem jako vegetativní. Opakované SMART vyšetření odhalilo, že 27 (45%) z nich je při vědomí. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2 Výsledky identifikace vědomí metodou SMART (Gill-Thwaites, Munday, 2004)

Occasion	Timing	Visual modality	Auditory modality	Both visual/auditory modality	Total assessed not in VS on occasions	Percentage assessed not in VS
1	Within 1 week of admission	1	10	6	17	28.3%
2	Two months after admission	0	5	1	6	10%
3	Four months after admission	1	3	0	4	6.6%
	Total for modality	2	18	7	27	45%
	Percentage for modality	3.3%	30%	11.6%		

Disorders of Consciousness Scale (DOCS) byla vytvořena v letech 1991-1992 a v průběhu let byla upravována, aby odpovídala aktuálním poznatkům. DOCS vznikla na podkladě WNSSP, a je spolehlivým indikátorem obnovy jemných neurobehaviorálních funkcí pacientů s poruchou vědomí (Pape aj., 2005a).

Tato škála se podobá technice SMART s tím rozdílem, že přímo popisuje různé rysy specifických mozkových struktur. Její interpretace ale může být obtížná, protože behaviorální projev je vždy komplexní a může vznikat různými způsoby, za účasti různých oblastí mozku (Laureys, 2005).

Pečlivé a opakované měření technikou DOCS pomáhá odhalit jemné funkční změny v chování pacienta, čímž umožňuje hodnotit okamžitý krátkodobý efekt farmakologické intervence, urychlit detekci sekundárních zdravotních komplikací a upřesnit individuální rehabilitační cíle (Pape aj., 2005b).

Všechny výše jmenované škály jsou poměrně spolehlivé a sensitivní pro monitorování obnovy vědomí a kognitivních funkcí. Nedokáží ale měřit úroveň paměti, pozornosti, řeči nebo iniciativy pacientů, u kterých došlo k obnově vědomí, ale zatím jsou na velmi nízké funkční úrovni (Laureys aj., 2005).

S ohledem na tuto skutečnost, sestavili Neumann a Kotchoubey (2004) baterii neuropsychologických testů, určenou pro hodnocení funkčního stavu pacientů s těžkou

motorickou a kognitivní poruchou. Cílovými diagnózami mohou být MCS, inkompletní locked-in syndrom nebo kombinace těžké paralýzy, agnózie a apraxie.

První část se skládá z neuropsychologických testů, hodnotících celkovou inteligenci, funkci frontálního laloku, učení a paměť a schopnost porozumění řeči. Používají se jednoduché otázky, na které pacient odpovídá ano/ne, pomocí předem domluvené jasné motorické signalizace. Autoři kladou důraz na poskytnutí dostatku času na odpověď a v případě únavy pacienta doporučují prokládat testování přestávkami.

Druhá část testů hodnotí na základě měření evokovaných potenciálů základní schopnost učení, sluchovou diferenciaci, aktualizaci paměti, porozumění emočnímu ladění vět, rozlišení významu slov a pohybový záměr (Neumann, Kotchoubey, 2004).

Srovnání vybraných charakteristik vyšetřovacích technik CRS-R, SMART, DOCS a souboru testů dle Neumann a Kotchoubey je uvedeno v tabulce II. v přílohách.

Různé neurologické škály, používané ke klasifikaci VS nebo MCS, typicky hodnotí pacienty vleže. Elliott aj. (2005) doporučuje, je-li to možné, vyšetřovat tyto pacienty také ve vertikální poloze (např. na sklopném stole).

6.2 Zobrazovací metody

Neurodiagnostické zobrazovací metody nemohou nikdy nahradit pečlivé klinické vyšetření pacientů ve VS, ale mohou objektivně popsat, jak se liší cerebrální aktivita pacienta a její regionální distribuce od normálu, a to v klidu i při různých druzích stimulace (Laureys, 2004).

Rozvinutí funkčních neurologických zobrazovacích technik, jako je pozitronová emisní tomografie (PET) a funkční magnetická rezonance (fMRI), umožnily nově hlubší proniknutí do podstaty patofyziologických změn, podmiňujících vegetativní stav (Panksepp aj., 2007).

6.2.1 Hodnocení cerebrálního metabolismu pozitronovou emisní tomografií

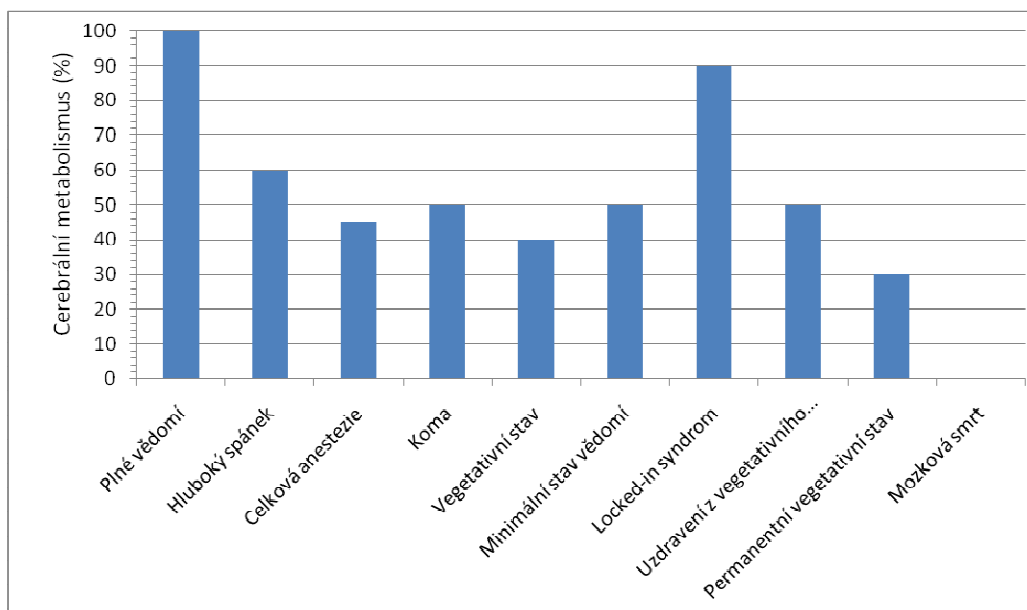
U dospělých pacientů ve vegetativním stavu můžeme sledovat podstatné snížení úrovně metabolismu mozku. Studie, využívající vyšetření pozitronovou emisní tomografií (PET), poukazují na 50-60% snížení úrovně glukózového metabolismu v mozkové kůře, bazálních gangliích a mozečku (MSTFa, 1994). Ke stejným závěrům dochází i novější studie. Většina z nich uvádí snížení celkového metabolismu mozku pacientů ve VS o 50-60%. Menší část studií udává normální nález cerebrálního metabolismu nebo krevního průtoku (Laureys, 2004; Owen, Coleman, 2007).

V případě locked-in syndromu, není podobný pokles metabolismu pozorován (MSTFa, 1994). Laureys (2004) uvádí, že celkový cerebrální metabolismus locked-in pacientů je plně nebo částečně zachován, u kómatózních pacientů je snížen na 55% normy.

Podobné masivní snížení cerebrálního metabolismu, které pozorujeme u většiny pacientů ve VS, můžeme vidět také u zdravých jedinců v průběhu celkové anestezie (Laureys, 2004).

Srovnání úrovně metabolismu mozku při různých stavech vědomí je znázorněno na obrázku 2.

Obrázek 2 Cerebrální metabolismus při různých stavech vědomí (upraveno- Laureys, Owen, Schiff, 2004)



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 infarktu až po jejich zotavení, ukazují, že úroveň globálního glukózového metabolismu kůry často nevykazuje výrazné zvýšení (Giacino aj, 2006). Laureys aj. (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 (MSTFa, 1994; Laureys, 2004).

Studii mozkového metabolismu novorozenců a dětí ve VS je poněkud méně, normální úroveň metabolismu mozku dětí je podstatně nižší ve srovnání s dospělými (MSTFa, 1994).

6.2.2 Rozložení úrovně 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 aj, 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, pacienty s locked-in syndromem a pacienty 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 nejaktivnější v „bdělém vědomém stavu“ a jsou bohatě zapojeny v neurální síti ovlivňující volní hybnost a sebeuvědomování (Giacino aj, 2006).

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

Předmětem sporu stále zůstává to, zda dysfunkce cerebrálního metabolismu pacientů ve VS je důsledkem ireverzibilní strukturální neuronální ztráty, nebo funkční a potencionálně reverzibilní poruchy.

Za první možnou variantou si stojí Rudolf aj. (2002), který hodnotil hustotu benzodiazepinových receptorů, jakožto ukazatelů neuronální integrity, v mozku 9 pacientů v akutním VS ve srovnání se zdravými jedinci. Odhalil vztah mezi neuronální integritou (spojenou s hustotou BZR) a neuronální funkcí (spojenou s hodnotou regionálního cerebrálního metabolismu). Rudolf aj. tvrdí, že glukózový hypometabolismus pacientů ve VS nepředstavuje funkční inaktivitu, ale strukturální poškození.

Variantu předpokládající funkční poruchu podporuje skutečnost, že pacienti, u nichž došlo k obnově vědomí, vykazují funkční obnovu metabolismu v těch mozkových oblastech, ve kterých byl předtím snížen (Laureys, 2004). Také další podobné studie dospěly k závěru, že VS představuje poruchu spojení mezi asociačními korovými oblastmi, spolu s deficitem kortiko-thalamické interakce, spíše než strukturální kortikální poruchu (Panksepp, 2007).

Giacino aj. (2006) popisuje VS jako syndrom globální diskonekce, při kterém řádově vyšší asociační kůra je funkčně oddělena od primárních korových oblastí.

Dalším argumentem je, že lidé v hlubokém spánku nebo celkové anestezii vykazují podobné snížení kortikálního metabolismu jako pacienti ve VS (Giacino aj. 2006; Laureys, 2004).

6.2.3 Průtok krve mozkem

Ve srovnání s glukózovým cerebrálním metabolismem, vykazuje krevní průtok mozkem u pacientů ve VS širší interindividuální variabilitu (Laureys, 2004; Giacino aj, 2006).

Měření prokrvení mozku okamžitě po akutním neurologickém poškození nemůže předpovědět vegetativní přechod. Když k vegetativnímu stavu dojde, je pravděpodobné, že bude průtok snížen (MSTFa, 1994).

Existují studie, uvádějící snížení prokrvení mozku na 50%, ale i jen na 10-20% normálu. Naproti tomu stojí studie, pozorující u pacientů ve VS zcela normální průtok krve mozkem (MSTFa, 1994).

6.2.4 Funkční magnetická rezonance

I když jsou metabolické studie užitečné, mohou pouze zmapovat kortikální a subkortikální oblasti, které jsou potenciačně funkce schopné. Metody jako $H_2^{15}O$ PET a funkční magnetická rezonance (fMRI) naproti tomu mohou 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.

V poslední době se mnohem častěji než $H_2^{15}O$ PET používá fMRI, a to zejména pro její větší dostupnost a eliminaci radiační zátěže (Owen, 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 diferenciaci diagnostice, stanovování prognózy a identifikaci patofyziologických mechanismů (Giacino aj. 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 3.

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 mají 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, Coleman, 2007).

Tabulka 3 Hierarchie v obnově kognitivních funkcí nekomunikujících pacientů s těžkým poraněním mozku. Strategie pro funkční neurologické zobrazovací techniky (upraveno- Laureys aj., 2005)

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

Staffen aj. (2006) sledoval pomocí fMRI reakci pacienta v PVS, 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. V případě pacienta byla aktivita sledována zejména v mediálním prefrontálním kortexu bilaterálně. Dále také v levém temporo-parietálním a horním frontálním kortexu, ale to jen na surovém nekorigovaném signálu. Kontrolní jedinci ukázali vysokou cerebrální aktivitu při reakci na vlastní jméno ve srovnatelných částech mediálního frontálního kortexu, ale omezenou na levou hemisféru. Na surovém nekorigovaném signálu byla patrná také aktivita bilaterálních dolních temporálních oblastí, pravého horního parietálního a levého orbitálního frontálního kortexu.

U všech měřených byla tedy pozorována výrazná aktivita mediálního prefrontálního kortexu, v případě pacienta bilaterální, u kontrolních jedinců omezená na levou hemisféru. Význam této odlišnosti není jasný. Na surovém záznamu byly identifikovány oblasti, které vykazovaly aktivitu jen u kontrolních jedinců, nebo jen u pacienta. Vzhledem k malému počtu sledovaných, nelze z těchto výsledků stanovit

žádné závěry. Nicméně 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.

Schopnost sebe prezentace v ontogenetickém vývoji člověka souvisí s vyzríváním levého temporo-parietálního a pravého mediálního frontálního kortexu. Většina autorů se shoduje v tom, že sebevztahné uvažování a jednání je řízeno převážně z levostranných mozkových oblastí (Carmody, Lewis, 2006).

Owen aj. (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 neuronových sítí na lingvistickou stimulaci, mají větší pravděpodobnost přítomnosti zachovalých receptivních a expresivních řečových funkcí (Giacino aj, 2006).

Menon aj. (1998) sledoval u 26leté pacientky ve VS cerebrální reakci na zrakovou stimulaci pomocí $H_2^{15}O$ PET. Pacientce 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, Coleman, 2007).

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

Přítomnost vědomé aktivity u pacientky ve VS se snažil dokázat Owen aj. (2006). Pacientkou 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. Pacientka 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 parahippocampu, 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 s autory představuje zřetelný akt záměrného chování a uvědomování si sebe a svého okolí (Owen aj, 2006).

Owen a Coleman (2007) tvrdí, 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. V případě negativního nálezu, ale musíme brát v úvahu také možnost falešně negativních výsledků, které jsou běžné i u zdravých jedinců. (Důvodem může být např. neporozumění instrukcím, zhoršení sluchu atp.)

Di aj. (2008) potvrzuje, že tento nový přístup představuje přesvědčivý způsob určení přítomnosti vědomí u pacientů, klinicky splňujících kritéria VS.

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. Mozková aktivita těchto pacientů je tedy izolovaná a funkčně oddělená od vyšších asociačních oblastí (Di aj, 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 aj; 2006, Laureys, 2004).

Di aj. (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 4.

Analýza těchto publikovaných dat ukazuje, že aktivita asociačních korových oblastí předpovídá obnovu určitého stupně vědomí v průběhu následujících měsíců, a to s 93% specificitou a 69% sensitivitou (chí-kvadrát test $p < 0,001$).

Tabulka 4 Porovnání cerebrální aktivity pacientů ve vegetativním stavu s jejich klinickým vývojem (Di aj., 2008)

Cerebral activation	No activation or primary cortical activation	Atypical 'higher order' cortical activation	Total
Bad outcome	25	2	27
Good outcome	4	9	13
Total	29	11	40

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 aj, 2005; Di aj, 2008).

Di aj. (2008) doporučuje používat obzvlášť pacientovo vlastní jméno, které působí jako účinný pozornost-navozující sebeztažný stimul. Jde sice o stimul pasivní, podle něhož nemůžeme jednoznačně rozhodnout o přítomnosti nebo absenci vědomí, ale je nejvhodnějším kandidátem k tomu, aby byl uznán diagnostickým a prognostickým fMRI ukazatelem v cerebrálních aktivačních studiích.

6.2.5 Elektroencefalografie (EEG)

Elektroencefalografie, měřící kortikální aktivitu, je v neurologickém vyšetření široce užívaná. Normální EEG aktivita u zdravých jedinců vykazuje v bdělém čilém stavu směs frekvencí nízkých amplitud (desynchronizaci), zatímco v bdělém relaxovaném stavu, se zavřenýma očima, dochází k synchronizaci alfa rytmu (8-13 Hz). Charakteristickým jevem je potlačení alfa rytmu světlem při otevření očí, neboli zrakově indukovaná alfa blokace. V REM fázi spánku, vykazuje EEG aktivita zdravého člověka podobnou aktivitu, jako v bdělém stavu. Synchronizované vlnění theta (4-8 Hz) a delta (1-4Hz) s vysokou amplitudou můžeme vidět v různých fázích non-REM spánku. Vlnění beta (12-30 Hz) a gama (>30Hz) bývají přítomny v bdělém soustředěném stavu (Panksepp aj., 2007).

U většiny pacientů ve vegetativním stavu ukáže EEG vyšetření difúzní generalizovanou delta nebo théta aktivitu. Sensorickou stimulací obvykle tuto aktivitu není možné snížit, kromě vysoce dráždivých až bolestivých stimulů, které ale ne vždy mají tento účinek (Wijdicks, Cranford, 2005; MSTF, 1994a; Schiff, 2006). U většiny pacientů je usínání, tedy přechod z bdělosti do spánku, spojeno s určitými změnami, či desynchronizací jejich EEG aktivity (MSTF, 1994a; Wijdicks, Cranford, 2005). Plný rozsah EEG změn, spojených s normálním spánkem a střídáním jeho fází, ale nevidíme (Panksepp aj., 2007).

V případě, že je poškozen více thalamus než kortex, projeví se výsledný EEG obraz difúzní theta a nízkovoltážní rychlou beta aktivitou (Wijdicks, Cranford, 2005).

Tyto abnormality v celkovém frekvenčním spektru poukazují na thalamo-kortikální diskonekci, podmiňující VS (Schiff, 2006).

U některých nemocných můžeme najít jen nízkovoltážní EEG aktivitu, případně persistentní aktivitu alfa (MSTFa, 1994).

Část pacientů vykazuje téměř normální EEG záznam (Drábková, 2001). K tomu dochází přibližně u 10% nemocných v pozdějších stádiích. Není však přítomna zrakově navozená blokace alfa rytmu (MSTFa, 1994; Panksepp aj., 2007).

EEG aktivita pacientů s těžkým poraněním mozku a alterovaným vědomím je obecně charakterizována zvýšením amplitudy a zpomalením frekvence (Panksepp aj., 2007; Perrin aj., 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. U pacientů v PVS k tomu docházelo jen v méně těžkých případech (In Panksepp aj., 2007).

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 (In Panksepp aj., 2007).

Cyklická variabilita a reaktivita EEG aktivity jsou vlastnosti, které závisí na spolupráci aktivačního systému mozkového kmene a intaktního kortiko-thalamického systému. Normální cerebrální EEG aktivita je podmíněna celistvostí retikulárního aktivačního systému a thalamu (Schiff, 2006).

Výsledné EEG vzory pacientů ve VS nejsou specifické, ale odráží se v nich konkrétní lokalizace poškození mozku (Wijdicks, 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, 1994a). 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, 1994a).

Typická epileptogenní aktivita je u pacientů ve VS neobvyklá. Novorozenci a děti mají podobné EEG abnormality jako dospělí (MSTF, 1994a).

6.2.6 Evokované potenciály (EP)

Změny EEG signálu, časově vztahované k určitým dějům, jako je sensorická 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 sensorických signálů z receptorů skrz ascendentní dráhy do kortexu (Kotchoubey aj., 2002).

Vlny s krátkodobou latencí se označují jako somatosensorické evokované potenciály (SEP), monitorují funkce mozkového kmene a kůry a ukazují, zda jsou sensorické 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 aj., 2002).

Dle výsledků studií můžeme u většiny pacientů ve VS najít N1-P2 komplex, indikátor nižších kortikálních procesů (Panksepp, 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 (Štětkářová, 2007). Za nejdůležitější jsou považovány vlny, vznikající v době 100-1000ms od počátku působení stimulu (Kotchoubey aj., 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, 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, 2004).

Naproti tomu stojí studie, pozorující vlny P300 a N400 také u pacientů v chronickém VS, bez pozdější obnovy vědomí (Laureys aj., 2005).

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 (Štětkářová, 2007).

Perrin aj. (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. Nicméně komponenty MMN, P300 a N400 nemusí nezbytně znamenat přítomnost vědomí, a nemohou ani být použity k diferenciaci VS od MCS (Laureys aj., 2005; Perrin aj., 2006).

Co se týče MMN evokované odpovědi, řada současných autorů ji považuje za dobrý prognostický ukazatel zlepšování mozkových funkcí a přechodu z hlubokého komatózního stavu do stádia bdělosti (Laureys aj., 2005; Panksepp, 2007; Štětkářová, 2007).

Fischer aj. 2004 provedl rozsáhlou studii pozdních evokovaných potenciálů u 346 komatózních pacientů. Zjistil, že u 88,6% pacientů, kteří měli přítomnou MMN odpověď, došlo v budoucnu k obnově vědomí. Nepřítomnost MMN komponenty ale možnost zotavení v budoucnu nevylučuje. U velké části pacientů bez MMN (161 z 258) došlo taktéž k obnově vědomí. Fischer aj. zároveň tvrdí, že přítomnost MMN komponenty vylučuje přechod do permanentního vegetativního stavu.

7 Související stavy

Mezi další těžké neurologické poruchy, které je nutné odlišit od VS, patří koma, locked-in syndrom, minimální stav vědomí, mozková smrt, pokročilá demence a akinetický mutismus.

Koma je hluboké dlouhodobé patologické bezvědomí, vznikající v důsledku dysfunkce ascendentního aktivačního retikulárního systému na úrovni mozkového kmene nebo obou mozkových hemisfér. Oči zůstávají zavřené, pacienta nelze probít. Pro jasné odlišení od synkopy a jiných stavů krátkodobého bezvědomí, musí koma trvat nejméně jednu hodinu (MSTF, 1994a). Hodnota celkového cerebrálního metabolismu pacientů v komatu dosahuje 50-70% normy, v případě zotavení se zvýší asi na 75% (Laureys aj, 2004).

Jako **locked-in syndrom** je označován stav, při kterém vědomí a kognice jsou zachovány, ale hybnost a komunikace jsou nemožné v důsledku těžké paralýzy volního motorického systému. Tento stav je výsledkem abnormalit descendentních kortikospinálních a kortikobulbárních drah na úrovni nebo pod úrovní pontu. Dýchání bývá zachováno.

Charakteristickými znaky locked-in syndromu jsou kvadruplegie případně kvadruparéza, zchovalé vědomí, vytrvale otevřené oči, ztráta hlasu a zchovalá schopnost vertikálního nebo laterálního pohybu očních bulbů či mrkání. Pohyby očí představují hlavní metodu komunikace těchto pacientů (Laureys aj, 2004).

Vyšetření mozku zobrazovacími technikami může ukázat izolované porušení ventrální části pontu. EEG a ERP nedokáží spolehlivě rozlišit locked-in syndrom od VS. Naproti tomu výsledky PET ukazují u locked-in syndromu výrazně vyšší úroveň cerebrálního metabolismu, ve srovnání s pacienty ve VS. Hodnoty naměřené v supratentoriálních korových oblastech jsou dokonce srovnatelné s hodnotami zdravých jedinců. Je velmi důležité co nejdříve odhalit tento deprimující stav, spojený s intaktním vnímáním a prakticky imobilním tělem. Locked-in pacienti mohou žít několik desítek let a jejich šance na motorickou obnovu jsou velmi omezené. Zlepšení možností komunikace pomocí počítačových technologií představuje podstatné zvýšení kvality jejich života (MSTF, 1994a; Laureys, 2004).

Minimální stav vědomí (MCS) je poměrně nová diagnostická kategorie, ještě ne plně začleněná do klinické praxe (Fins aj., 2007). Od VS se liší přítomností určitého stupně vědomí. Abychom mohli o pacientovi říct, že je v MCS, musí prokázat limitované, ale zřetelné známky uvědomování si sebe a svého okolí, a komunikace. Pro stanovení diagnózy MCS, musí pacient splnit minimálně jedno z následujících behaviorálních kritérií (dle Giacino aj., 2002):

1. vyhovění jednoduchým příkazům
2. schopnost odpovědi ano/ne pomocí slov nebo posunků (bez ohledu na správnost odpovědi)
3. srozumitelná verbalizace
4. záměrné chování (pohybové nebo emocionální) jako reakce na příslušné stimuly okolního prostředí. Např.: přiměřená emocionální odpověď na emočně působící zrakové a verbální stimuly, ve srovnání se stimuly neutrálními; vokalizace nebo posunky jako přímá reakce na položenou otázku; snaha dosahovat na předměty, demonstrující schopnost lokalizace jejich umístění; dotýkání se nebo uchopování předmětů a přizpůsobení se jejich tvaru a velikosti; sledovací pohyby očí nebo zraková fixace, jako odpověď na pohyblivé nebo statické stimuly.

Úroveň cerebrálního metabolismu v MCS je srovnatelná s hodnotami, pozorovanými ve VS. Rozdíl spočívá především v signifikantně vyšší aktivitě multimodální posteromediální asociační oblasti, zahrnující prekuneus a zadní gyrus cinguli. Tyto struktury jsou ve VS prakticky neaktivní. Sluchové stimuly způsobují u pacientů v MCS aktivitu nejen primární sluchové kůry, ale také vyšších asociačních oblastí, což umožňuje komplexnější zpracovávací procesy. (Laureys aj., 2004).

Počátek přechodu pacienta z MCS na vyšší úroveň vědomí, (která může být jakákoli), můžeme určit podle jeho typického chování. Přítomno by mělo být minimálně jedno z následujících dvou (dle Giacino aj., 2002):

1. spolehlivě prokazatelná funkční interaktivní komunikace (verbální, psaná nebo s pomocí augmentativních komunikačních prostředků)

2. funkční užití minimálně dvou různých předmětů (pacient předměty rozliší a ukáže, k čemu slouží)

MCS vzniká z podobných příčin jako VS a taktéž může být stavem přechodným nebo permanentním (Giacino aj., 2002).

Pacienti v MCS mají lepší prognózu a delší dobu přežívání, ve srovnání s VS, a to z důvodu jejich lepší schopnosti udržovat homeostázu a ovládat vyměšování a tím předcházet závažným infekcím (Fins aj., 2007).

Giacino a Kalmar (1997) hodnotili klinický stav 55 pacientů ve VS ve srovnání s 49 pacienty v MCS, po dobu 12 měsíců od poranění. MCS skupina vykazovala mnohem plynulejší zlepšování a po 1 roce dosáhla příznivějších výsledků, než skupina VS (In Giacino aj., 2002).

Srovnání klinických známek výše jmenovaných diagnóz je uvedeno v tabulce 5.

Tabulka 5 Srovnání klinických známek komatu, vegetativního stavu, minimálního stavu vědomí a locked-in syndromu (upraveno- Giacino aj., 2002)

Stav	Vědomí	Cyklus spánku a bdění	Motorické funkce	Sluchové funkce	Vizuální funkce	Komunikace	Emoce
Koma	nepřítomno	chybí	reflexní a posturální reakce	žádné	žádné	žádná	žádné
Vegetativní stav	nepřítomno	přítomen	obrané reakce, neúčelné pohyby	úleková reakce, krátká zvuková orientace	úleková reakce, krátká zraková fixace	žádná	žádné, reflexní pláč, smích
Minimální stav vědomí	částečné	přítomen	lokalizace bolesti, uchopování objektů odpovídajícím způsobem, automatické pohyby (např. poškrábání se)	lokalizace zvuku, inkonzistentní vyhovění příkazům	trvalá zraková fixace, trvalé sledování cíle	nahodilá vokalizace, inkonzistentní, ale srozumitelná verbalizace nebo gestikulace	nahodilý pláč, smích
Locked-in syndrom	plné	přítomen	kvadruplegie	zachovány	zachovány	afonie, anartrie, vertikální pohyb očí a mrkání obvykle zachováno	přítomny

Mozková smrt je trvalá ireverzibilní ztráta všech mozkových funkcí, včetně těch, zajištěných mozkovým kmenem a hlavovými nervy. Pacient je tedy v ireverzibilním komatu. Diagnóza mozková smrt musí být stanovena podle standardních klinických kritérií (MSTF, 1994a). Funkční zobrazovací techniky potvrzují absenci neuronální funkce v celém mozku (Laureys aj, 2004).

Demence je stav progresivní multidimensionální ztráty kognitivních funkcí, přičemž reakce na zevní podněty jsou většinou v normě. Rozvinutá demence může progredovat k neschopnosti sebeuvědomování a ztrátě veškerého naučeného chování. V této chvíli se pacient dostává do vegetativního stavu (MSTF, 1994a).

Akinetický mutismus je vzácný syndrom, charakterizovaný patologicky zpomalenou až téměř vymizelou tělesnou hybností a ztrátou řeči. Bdělost a sebeuvědomování mohou být zachovány, ale úroveň duševních funkcí je snižena. Tento klinický stav je charakteristický pro pozvolný rozvoj nebo subakutní bilaterální poškození paramediálního mesencefala, bazálního diencefala nebo dolních frontálních laloků (MSTF, 1994a).

8 Epidemiologie

Prevalence persistentního vegetativního stavu není přesně známá v důsledku nedostatku stanovených diagnostických kritérií a také proto, že Mezinárodní organizace pro klasifikaci chorob (ICD-9-CM) a podobné zdravotnické organizace se o něj začaly zajímat teprve v 90. letech. Nicméně podle odhadů je v USA 10 000-25 000 dospělých a 4 000-10 000 dětí v persistentním vegetativním stavu (MSTF, 1994a).

9 Prognóza uzdravení

Zotavení z vegetativního stavu má dva rozměry: obnovení vědomí a obnovení funkce. Důkazem obnovení vědomí je přítomnost spolehlivých známek uvědomování si sebe a svého okolí, smysluplných volných odpovědí na zrakové a sluchové podněty a reakce na osoby ve svém okolí. Obnovení funkce je charakterizováno komunikací, schopností učit se a adaptivně reagovat, mobilitou, sebeobsluhou a schopností znovuzачlenění do pracovního procesu. Je zřejmé, že obnova funkce je závislá na obnově vědomí. Během časných stádií zotavování, nemusí být známky nabývání vědomí na povrch zřejmé. Proto je pro odhalení známek uzdravování důležité provádět opakovaná průběžná vyšetření.

Prognóza obnovení kognitivních a funkčních schopností závisí na primární příčině poškození mozku. Glasgow Outcome Scale rozděluje výsledný stav do pěti kategorií: dobré zotavení, mírná disabilita, těžká disabilita, persistentní vegetativní stav a smrt.

Pacienti s dobrým zotavením jsou schopni obnovit své normální pracovní a sociální aktivity, navzdory drobných tělesných nebo mentálních poruch. Pacienti s mírnou disabilitou jsou soběstační a mohou se navrátit k většině aktivit každodenního života, nejsou ale schopni účastnit se široké škály sociálních a pracovních aktivit. Pacienti s těžkou disabilitou mají omezené komunikační dovednosti, projevují abnormální chování a emocionální reakce. Jsou částečně nebo úplně závislí na pomoci okolí při všech aktivitách denního života (MSTF, 1994b).

9.1 Faktory, ovlivňující prognózu

Věk

Schopnost obnovy mozkových funkcí je obecně vyšší u mladších jedinců. Na druhou stranu poranění mozku může mít na dospělý mozek s širokým repertoárem znalostí a schopností menší dopad, než v případě, kdy se stejná léze přihodí v dětství (Robertson, Murre, 1999).

Vzdělanost/IQ

Úroveň dendritického větvení a s tím související množství synapsí koreluje s dobou vzdělávání jedince. Také se tvrdí, že vzdělávání a inteligence poskytují mozku kognitivní rezervu, která slouží k ochraně kognitivních funkcí před deteriorizací, způsobenou chorobou, zraněním nebo přirozeným stárnutím. Mnoho studií dokázalo, že premorbidní úroveň vzdělání a inteligence je signifikantním ukazatelem stupně obnovy funkce po poranění hlavy. Úroveň inteligence se ukázala být významnějším prediktivním faktorem, než lokalizace a velikost léze. Rozmanitost kognitivních aktivit, spojených se vzděláváním a vyšším IQ způsobuje uchování rezervy pro zvýšení konektivity. Vyšší konektivita je předpokladem pro rychlejší obnovu i větší příležitost obnovy (Robertson, Murre, 1999).

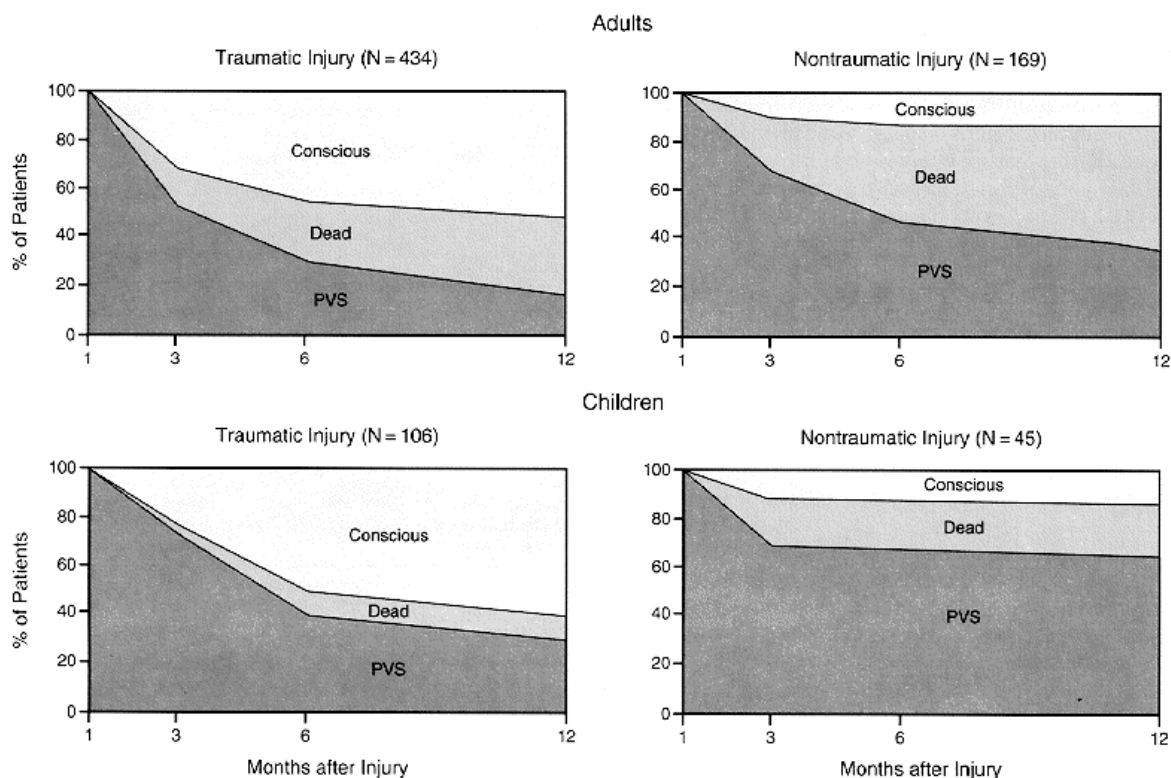
Příčina vzniku VS

a) Akutní traumatické x netraumatické poranění

Obnovení vědomí dospělých a dětí s traumatickým poraněním mozku je po 12 měsících nepravděpodobné. Obnovení vědomí dospělých a dětí s netraumatickým poraněním mozku je nepravděpodobné už po 3 měsících.

U 52% dospělých a 62% dětí, kteří jsou ve vegetativním stavu 1 měsíc po traumatickém poranění, dojde k obnovení vědomí v průběhu 1 roku. Z toho ke většině zotavení dojde během prvních šesti měsíců. Naproti tomu u pacientů ve vegetativním stavu 1 měsíc po netraumatickém poranění je obnovení vědomí mnohem méně časté. Dochází k němu přibližně u 15% dospělých a 13% dětí a je velice nepravděpodobné v době od tří měsíců po poranění (MSTF, 1994b). Jak je znázorněno v obrázku 3.

Obrázek 3 Vývoj dospělých a dětí ve vegetativním stavu po traumatickém a netraumatickém poranění (MSTF, 1994b)



b) Degenerativní a metabolické poruchy

U pacientů ve vegetativním stavu v důsledku degenerativní nebo metabolické poruchy není zotavení možné. Někteří pacienti mohou dočasně upadnout do vegetativního stavu při přechodném systémovém onemocnění, způsobujícím snížení neurologických funkcí. Tato možnost musí být při diagnostice zvážena (MSTF, 1994b).

c) Vývojové malformace

Novorozenci a děti mohou upadnout do vegetativního stavu díky těžkým vývojovým malformacím mozku. Jedinou malformací, při které přítomnost vědomí není vůbec možná je anencefalie. Úplné chybění mozkového kortexu u anencefalických dětí vědomí vylučuje. Jiné vrozené malformace mohou vést k vegetativnímu stavu, ať už přechodnému nebo trvalému. Je-li dítě ve vegetativním stavu i ve věku 3 měsíců, prognóza zlepšení je velmi nízká. V případě, že projevy

vědomí jsou i v 6 měsících věku dítěte nedostatečné, je budoucí zlepšení téměř nemožné (MSTF, 1994b).

9.2 Praviděpodobnost uzdravení

Na základě dat, publikovaných v odborných studiích byla stanovena praviděpodobnost obnovy vědomí dospělých a dětí ve vegetativním stavu (viz tabulka 6).

Praviděpodobnost funkční obnovy byla určena pro dva možné výsledné stavy, a to pro stav dobrého zotavení nebo zotavení s mírnou disabilitou a pro stav zotavení s těžkou disabilitou. Na základě praviděpodobnosti může být vegetativní stav posuzován jako permanentní 12 měsíců po traumatickém poranění u dospělých i dětí. Uzdravení po této době je nesmírně vzácné a skoro vždy má za následek těžkou disabilitu. U dospělých a dětí po netraumatickém poranění může být vegetativní stav považován za permanentní po 3 měsících. Uzdravení je možné i po této době, ale stává se zřídka a bývá spojeno v nejlepším případě s mírnou disabilitou (MSTF, 1994b).

Tabulka 6 Praviděpodobnost obnovy vědomí dospělých a dětí ve vegetativním stavu (MSTF, 1994b)

OUTCOME	ADULTS		CHILDREN	
	TRAUMATIC INJURY (N = 434)	NONTRAUMATIC INJURY (N = 169)	TRAUMATIC INJURY (N = 106)	NONTRAUMATIC INJURY (N = 45)
<i>% of patients (99% confidence interval)</i>				
Patients in PVS for 3 months†				
Death	35 (27–43)	46 (31–61)	14 (1–27)	3 (0–11)
PVS	30 (22–38)	47 (32–62)	30 (13–47)	94 (83–100)
Severe disability	19 (12–26)	6 (0–13)	24 (8–40)	3 (0–11)
Moderate disability or good recovery	16 (10–22)	1 (0–4)	32 (15–49)	0
Patients in PVS for 6 months‡				
Death	32 (21–43)	28 (12–44)	14 (0–31)	0
PVS	52 (40–64)	72 (56–88)	54 (30–78)	97 (89–100)
Severe disability	12 (4–20)	0	21 (1–41)	3 (0–11)
Moderate disability or good recovery	4 (0–9)	0	11 (0–26)	0

9.3 Přežívání ve vegetativním stavu

Navzdory zachovalé funkci hypothalamu a mozkového kmene toto těžké neurologické poškození zkracuje průměrnou délku přežití na 2-5 let. Přežívání déle než 10 let je neobvyklé, ale možné. Během jednoho roku od traumatického poškození, způsobujícího vegetativní stav, zemře 33% dospělých a 9% dětí. V případě netraumatického poškození zemře v prvním roce 53% dospělých a 22% dětských pacientů. Podle dostupných dat 251 pacientů, můžeme očekávat do tří let 83% úmrtnost a 95% úmrtnost do pěti let.

Co se týče odhadů přežívání novorozenců a dětí bylo zjištěno, že děti mladší jednoho roku přežívají mnohem kratší dobu než děti starší. Například u dětí do 2 měsíců věku byla doba přežívání odhadnuta přibližně na 4 roky, u dětí od 7 do 18 let přibližně na 7,5 roku. Ve vzácných případech bylo u dětí pozorováno přežívání 10-20 let.

Jsou známy také dobře popsání případy přežívání ve vegetativním stavu, trvající 17, 37 a 41 let. Pravděpodobnost přežití nad 15 let je ale jen 1:15 000 až 1:75 000.

Příčinou úmrtí pacientů ve vegetativním stavu je nejčastěji infekce dýchacích nebo močových cest (52%), systémové selhání (30%), náhlé úmrtí z neznámých příčin (9%), respirační selhání (6%) a ve 3% jsou to další nemoci jako opakované mozkové mrtvice a tumory.

Vliv kvality péče na dobu přežívání ve vegetativním stavu nebyl formálně sledován (MSTF, 1994b).

Péče o takto těžce nemocné pacienty je nesmírně nákladná, podle odhadů stojí péče o jednoho dětského pacienta \$97 000 - 129 000 ročně, péče o dospělého pacienta \$126 000 - 180 000 ročně. Celková částka, nutná pro péči o děti i dospělé ve vegetativním stavu dělá v USA \$1-7 biliónů za rok (MSTF, 1994b).

10 Případy pozdních zotavení

V odborné literatuře i médiích se objevují informace o případech pozdních až velmi pozdních zotavení z komatu, VS či MCS.

MSTF (1994) zaznamenala několik studií dospělých i dětí, popisujících případy pozdního uzdravení z VS, způsobeného jak traumatickou tak netraumatickou příčinou. Několik pacientů ve VS se prokazatelně uzdravilo po 12 měsíci od traumatického nebo po 3 měsíci od netraumatického poranění. Konkrétně jeden z těchto pacientů s traumatickým poraněním se uzdravil po 30 měsících, další čtyři s hypoxicko-ischemickým nebo cerebrovaskulárním poraněním mezi 8 a 22 měsícem. Popsány byly i další podobné případy (MSTF, 1994b).

Například Arts aj. (1985) popsal případ 18leté dívky ve VS po traumatickém poranění hlavy, která teprve po 2,5 letech začala vykazovat známky zlepšování. K postupným zlepšením docházelo po dobu následujících 6 let i poté. U pacientky došlo zejména k obnovení mentální kapacity. I když její intelekt byl snížen a krátkodobá paměť velmi narušená, byla tato žena schopna komunikovat, vykazovala výrazný zájem o své okolí a dokázala udržovat interpersonální vztahy. V důsledku značné fyzické poruchy a těžkých kontraktur, zůstala pacientka plně závislá na péči okolí.

Faran aj. (2005) uvádí případ 28letého muže s traumatickým poraněním hlavy, který se z VS zotavil po 20 měsících. U tohoto pacienta již od 6 měsíce docházelo ke zlepšování produkce EP mozkiem, jako reakce na komplexní sensorické a verbální stimuly. Nález ale až do 20 měsíce nebyl provázen žádnou klinickou úpravou, což má za následek klinicko-fyziologický nesoulad. Po intenzivní rehabilitaci začal pacient ve 20 měsíci produkovat zvuky a slova a o dva měsíce později byl plně při vědomí, schopný komunikovat a zpracovávat nové informace.

Několik článků v amerických novinách zveřejnilo zázračná uzdravení z VS po značně dlouhé době, nad rámec uvedených hodnot. Tyto neobvyklé případy jsou jak v médiích, tak v odborné literatuře velmi chabě dokumentovány a skutečný charakter neurologických potíží pacienta je nejasný. Navzdory pochybnostem a nepřesné dokumentaci se však zdá, že i k velmi pozdnímu uzdravení skutečně může docházet. Celkový počet takovýchto pacientů je ale vzhledem k prevalenci vegetativního stavu

velice malý a je velmi pravděpodobné, že se tito lidé nevyhnou těžkému postižení (MSTF, 1994b).

Jedním z příkladů velmi pozdního zotavení je případ 39letého muže, u kterého po 19 letech v MCS došlo k postupné obnově řečových funkcí a zlepšení motoriky. Tento pacient utrpěl velmi těžké axonální poškození, což souvisí se snížením anizotropie v příslušných oblastech mozku. Po 19 letech ale mozek pacienta vykazoval zvýšení anizotropie v posteriorních oblastech bílé hmoty a v bílé hmotě mozečku, označující neobvykle velké oblasti zvýšené konektivity, které u zdravých jedinců nevidíme (viz obrázek II. v přílohách). Tento nález byl spojen se zvýšením metabolismu v příslušných oblastech mozku. Zdá se, že podkladem pozdního zlepšení klinického stavu podobných pacientů je pomalý kortiko-kortikální axonální růst (sprouting), spojený s reorganizací intaktních částí mozku. Bylo také pozorováno, že směr růstu axonů u jedinců s poškozením mozku, je více orientován do určitého směru, kdežto u zdravých je směr axonálního růstu poměrně difuzní (Voss aj., 2006).

Dostupná data jsou nedostatečná k tomu, aby mohl být vytvořen spolehlivý odhad výskytu pozdních zotavení. Přibližné odhady incidence se pohybují v šíři od 1,6-14% (Faran aj., 2005).

11 Bolest a utrpení

Důležitou otázkou z klinického a etického hlediska je, zda pacienti ve vegetativním stavu mohou cítit bolest. Tímto termínem jsou myšleny nepříjemné pocity, vzniklé jako odpověď na dráždění periferních nociceptorů a jejich periferních a centrálních drah nebo pocity vznikající endogenně. Termín „nocicepce“ znamená odpověď na škodlivý podnět, nikoli pocit bolesti. Běžným požadavkem příbuzných je, aby pacient bolest necítil (MSTF, 1994b; Giacino aj, 2006).

Bolestivý vjem je zážitek převážně subjektivní povahy, do určité míry modulovatelný myšlenkovými a emočními vlivy. V současné době zůstává naše porozumění neurálním vztahům a dějům, souvisejícím s bolestí a utrpením neúplné. Dějů, spojených s akutní bolestí se účastní laterální a mediální systém bolesti. Laterální systém zahrnuje laterální thalamus, primární a sekundární somatosensorický kortex, parietální operculum a insulu. Mediální systém pak zahrnuje mediální thalamus, přední cingulární kůru, amygdalu, hippocampus, hypothalamus, locus coeruleus a periaqueduktální šedou hmotu. Do neuronální nociceptivní sítě jsou zahrnuty také další struktury, zahrnující primární motorický kortex, doplňkovou motorickou oblast, cerebellum a frontální kortex.

Bolestivý vjem má tři složky: sensoricko-diskriminační, kognitivně-evaluační (emoční) a motivačně-afektivní (behaviorální). Sensoricko-diskriminační složka je zprostředkována laterálním systémem bolesti (Schnakers, Zesler, 2007) a to především primární somatosensorickou kůrou (Laureys, 2004). Motivačně-afektivní a kognitivní složky nejsou přesně prostudovány. Laureys (2004) předpokládá, že část motivačně-afektivní závisí na aktivitě kůry insuly, předního gyrus cinguli a zadní parietální kůry. Schnakers, Zesler (2007) uvádí spíše vliv cingulární, orbitofrontální a mediální prefrontální kůry.

Interakce periaqueduktální šedi a orbitofrontálního kortexu může být klíčová v kognitivně-emocionální odpovědi. Bilaterální thalamická odpověď je pak spojována s celkovým zvyšováním bdělosti (Schnakers, Zesler, 2007).

Bolestivý vjem je ale také různými způsoby modulován. Descendentní spoje z přední cingulární kůry a mediálních thalamických jader do periaqueduktální hmoty jsou spojovány s inhibičním vlivem. Na druhou stranu, podle posledních studií pak

například aktivita přední cingulární kůry a insuly ještě před bolestivou stimulací, bolestivý vjem zvyšuje (Schnakers, Zesler, 2007).

Na základě dostupných anatomických znalostí mohou být rozlišeny čtyři úrovně odpovědi na nociceptivní stimul, od reflexní reakce v bezvědomí po vnímání bolesti. Prvním stupněm je monosynaptický reflex na úrovni spinální míchy, zabezpečený přenosem nociceptivní informace na motorické odpovědi, naprogramované na této úrovni. Druhou úrovní je přijetí nociceptivní informace thalamem, třetí úrovní jsou subkortikálně produkované vzorce chování jako je grimasování a pláč, podobné vědomým emocionálním reakcím. Tyto reakce můžeme u pacientů ve vegetativním stavu běžně vidět, jsou pravděpodobně způsobené spojeními thalamu a limbického systému (MSTF, 1994b; Schnakers, Zesler, 2007).

Vědomá percepce bolesti vzniká na kortikální úrovni, prostřednictvím synapsí, propojujících parietální korovou oblast s ostatními oblastmi kortexu (MSTF, 1994b). Různá pozorování ale podporují domněnku, že klíčový mechanismus vědomé percepce bolesti nezávisí jen na samotné kortikální aktivitě (Schnakers, Zesler, 2007). Nicméně vědomé odpovědi na bolest se znatelně liší od reflexních, které jsou obvykle charakteristické pro vegetativní stav (MSTF, 1994b). Za jedinou vědomou motorickou odpověď na bolest, dokazující její vědomou percepci, je lokalizace bolesti (Giacino aj., 2002). Lokalizace ale nevyovídá nic o intenzitě a tíži bolesti, či zda je dráždění skutečně vnímáno jako bolest (Schnakers, Zesler, 2007).

Nociceptivní stimulace vyvolá vedle posturálních odpovědí i další motorické, autonomní a endokrinologické reflexní odpovědi. Žádná nociceptivní stimulace ale nemůže způsobit pocit bolesti nebo utrpení, v případě že mozek ztratil schopnost sebeuvědomování. Percepce bolesti je vědomým pocitem, bezvědomí, podle definice, tyto pocity vylučuje (MSTF, 1994b).

Nutno však podotknout, že i reflexní projevy bolesti působí na stav pacienta nepříznivě. Bolestivá aferentace zvyšuje svalový tonus a může způsobit až trvalou svalovou kontrakci. Tím se narušuje postavení tělesných segmentů a omezuje efekt polohování a rehabilitace (Belicová, 2009). Ovlivněny jsou také subkortikální autonomní funkce a to v podobě zvyšování srdeční a dechové frekvence, krevního tlaku i pocení atp. (Kassubek aj., 2003; Schnakers, Zesler, 2007).

Experimentální studium bolestivé percepce u pacientů ve VS bylo z etických důvodů provedeno jen párkrát:

Laureys aj. (2002) sledoval, pomocí pozitronové emisní tomografie, úroveň aktivity mozku pacientů ve VS, při bolestivé stimulaci nervu. Vybraným 15 pacientům a 15 kontrolním zdravým jedincům byla aplikována elektrická stimulace nervus medianus o vysoké intenzitě, která u zdravých jedinců vyvolávala nepříjemný pocit až bolest. Stimulací byla vyvolána aktivita středního mozku, kontralaterálního thalamu a kontralaterální primární somatosensorické kůry u všech sledovaných jedinců obou skupin. Naproti tomu kontralaterální sekundární somatosensorická kůra, inzula, zadní parietální kůra a přední gyrus cinguli, které byly aktivovány u všech kontrolních subjektů, nevykazovaly aktivitu u žádného z pacientů ve VS. Navíc aktivita primární sensorické kůry pacientů měla charakter „ostrůvků“, funkčně oddělených od vyšších asociačních oblastí.

Laureys (2004) a Giacino aj. (2006) považují tyto výsledky, potvrzující hypoaktivitu sekundární somatosensorické kůry, za objektivní důkaz absence bolestivé percepce u pacientů ve VS.

K poněkud odlišným výsledkům dospěl Kassubek aj. (2003), který podobným způsobem hodnotil percepci bolesti u 7 pacientů v PVS. Všichni sledovaní jedinci vykazovali typické snížení cerebrálního metabolismu a mozkovou atrofii různého stupně. Při bolestivé elektrické stimulaci došlo u pacientů ke změnám autonomních funkcí a také k výrazným změnám regionální perfuse. Pozorováno bylo zvýšené prokrvení na kontralaterální straně v zadní části inzuly, v gyrus postcentralis a gyrus cinguli. Zároveň bylo patrné zvýšení prokrvení i v zadní části inzuly ipsilaterální hemisféry. U sledovaných pacientů tedy došlo k aktivitě nejen primárních, ale také sekundárních somatosensorických korových oblastí, spojených s percepcí bolesti (Kassubek aj., 2003).

Vzhledem k tomu, že aktivita přední cingulární kůry je zapojena v afektivně-motivační složce bolesti, demonstruje tato studie zachování širšího spektra cerebrálních nociceptivních procesů. Tato data lze interpretovat tak, že pacienti ve VS vykazují určitý stupeň reziduální percepce bolesti, jejíž cerebrální zpracování je ale příliš inkompletní k tomu, aby nasvědčovalo schopnosti vědomé percepce bolestivých vjemů (Schnakers, Zesler, 2007).

Co se týče pacientů v MCS, jejich způsob reakce na bolest zkoumal Boly aj. (2008). Testování provedl u 5 pacientů a 15 kontrolních jedinců, pomocí elektrické stimulace nervus medianus. Z klinického hlediska nebyla u žádného z pacientů patrná normální odpověď na bolestivou percepci v podobě únikové reakce nebo lokalizace bolesti. Kontrolní jedinci hodnotili elektrický stimulus jako subjektivně bolestivý a došlo u nich ke zvýšení regionálního cerebrálního průtoku a s tím související aktivity mnoha mozkových oblastí. Zvýšená aktivita zahrnovala thalamus, striatum, kontralaterální primární sensorickou kůru a sekundární somatosensorickou kůru zahrnující insulu, horní temporální, dolní parietální, prefrontální a přední i zadní cingulární kůru. V určitých oblastech došlo naopak k deaktivaci. Pacienti v MCS rovněž vykazovali výraznou aktivitu ve všech oblastech, aktivovaných u zdravých jedinců. Vzorec aktivity byl ale lateralizovaný a prostorově méně rozsáhlý. Naopak deaktivace byla u pacientů mnohem méně patrná (viz tabulka III. v přílohách). Ve srovnání s pacienty ve VS, vykazují nemocní v MCS při bolestivé stimulaci mnohem vyšší mozkovou aktivitu a funkční neuronální konektivitu mezi primární a sekundární sensorickou kůrou i limbickými oblastmi. Vzorec jejich aktivity je srovnatelný se zdravými jedinci (Boly aj., 2008). Rozdíl v aktivitě mozku pacientů ve VS a MCS, při bolestivé stimulaci je uveden v tabulce IV. v přílohách.

I když je cerebrální aktivita pacientů v MCS srovnatelná se zdravými jedinci, nemůžeme si být jistí tím jak intenzivní je jejich vjem a zda je impuls vnímán jako bolest. Důležité je také rozlišit bolest a utrpení. Utrpení chápeme jako komplexní kognitivně-afektivní fenomén, zahrnující emocionální odpověď na bolest, který je ovlivněn také dosavadními zkušenostmi s bolestí. Budoucí výzkum by se proto měl zaměřit nejen na odhalení schopnosti vnímat bolest, ale také na ozřejnění případné odchylky intenzity tohoto vjemu od normálu a propojení s utrpením (Schnakers, Zesler, 2007).

Bolest je subjektivní zážitek, modulovaný mnoha faktory, zahrnujícími emocionální stav, kulturní původ, úroveň vědomí, stupeň bdělosti, intaktnost paměťových funkcí a spoustu dalších. Proto si nikdy nemůžeme být naprosto jistí v tom, co pacient s těžkým poškozením mozku skutečně cítí, v jaké intenzitě a zda prožívá utrpení. Schnakers a Zesler (2007) navrhují, aby vzhledem k této nejistotě

klinických a vědeckých poznatků, byla analgetická léčba poskytována všem pacientům ve VS a MCS.

Současná klinická praxe se ale řídí usnesením MSTF (1994), která pokládá analgetickou léčbu pacientů ve VS za přebytnou. Faktem je, že systematické podávání narkotických analgetik, pacientům s těžkým poškozením mozku, může vést k jejich nežádoucímu utlumení a zamaskování případných známek vědomí (Laureys, Boly, 2007).

12 Léčba

V současné době neexistuje standardní péče o pacienty s poruchou vědomí (Laureys aj., 2006). Žádná terapie, zaměřená na zvrácení vegetativního stavu či minimálního stavu vědomí se zatím neosvědčila (MSTF, 1994b; Laureys aj., 2006). Některé studie popisují přínos agonistů dopaminu nebo dextroamfetaminu, ale účinek byl v nejlepším případě mírný a nebyl srovnáván s účinkem placebo nebo ve dvojité slepých studiích. U pacientů ve vegetativním stavu byla zkoušena také hluboká mozková stimulace (DBS) mesencefalické retikulární formace, nespecifických jader thalamu nebo zadních sloupců míšních, s určitým účinkem u několika pacientů (MSTF, 1994b). V 80. letech byla na toto téma provedena rozsáhlá studie, zahrnující pacienty z Francie, Japonska a USA, nicméně nepřinesla přesvědčivé výsledky, které by potvrdzovaly efekt DBS u pacientů ve VS. Yamamoto a Katayama (2005) provedli retrospektivní studii 21 pacientů ve VS a 5 v MCS, 10 let od doby, kdy jim byla zavedena hluboká mozková stimulace. U dvou pacientů ve VS byla stimulována mesencefalická retikulární formace, u zbylých 19 a všech 5 nemocných v MCS, byl stimulován thalamický centro-mediální parafascikulární komplex. Okamžitě po začátku stimulace bylo u všech pacientů pozorováno zvýšení bdělosti. V průběhu sledované doby u 8 z 21 nemocných došlo k zotavení z VS, z toho jich ale 7 zůstalo upoutáno na lůžko. Co se týče pacientů v MCS, u 4 z nich došlo k významnému funkčnímu zlepšení a byli propuštěni domů, zbylý 1 zůstal upoután na lůžko.

Z výsledků studie vyplývá, že dlouhodobá DBS napomáhá některým pacientům ve VS v přechodu na vyšší stav vědomí. Není však dostatečně efektivní u všech nemocných. Aplikace DBS u pacientů v MCS, napomáhá akceleraci zotavování z tohoto stavu (Yamamoto, Katayama, 2005).

V roce 2000 bylo odhaleno, že obnova vědomí z VS probíhá paralelně s obnovou funkční konektivity mezi intralaminární částí thalamu a frontální kůrou. Následně byl publikován případ pacienta v chronickém MCS, který v souvislosti s intralaminární thalamickou DBS, dosáhl nezpochybnitelných behaviorálních zlepšení. Možnosti aplikace a využití DBS u pacientů s poruchami vědomí se nabízí k dalšímu výzkumu a vývoji techniky (Laureys, Boly, 2007).

Neurologický výzkum, zabývající se zlepšováním funkcí mozku po jeho poškození, je rozdělen na dvě hlavní kategorie:

1. snaha limitovat závažnost prvotního poškození a minimalizovat tak ztrátu funkce
2. snaha o reorganizaci mozku a s tím spojenou obnovu či náhradu funkcí, které byly poškozeny nebo ztraceny (Kleim, Jones, 2008)

Prvotním zájmem je tedy minimalizace strukturální poruchy a sekundárních změn nervových buněk. Sekundární poškození mozku se vyvíjí v časovém intervalu několika hodin až týdnů po traumatu a může mít jak intrakraniální, tak extrakraniální příčiny. K intrakraniálním příčinám sekundárního poškození mozku patří intrakraniální krvácení (epidurální, subdurální, subarachnoideální, intracerebrální), edém mozku, případně porucha propustnosti hematoencefalické bariéry. Extrakraniální příčiny představují většinou sekundární ischemické komplikace, vzniklé na základě respirační insuficience a arteriální hypotenze (Lippertová-Grünerová, 2009). Jmenované intrakraniální poruchy vedou ve svém důsledku k intrakraniální hypertenzi, důsledkem extrakraniálních poruch je snížení perfuze mozku. (Olson aj., 2007). Terapeutické ovlivnění těchto patofyziologických procesů je základem tzv. neuroprotektivní terapie. I přes řadu slibných experimentálních výsledků, se však zatím nepodařilo zavést klinicky využitelnou a efektivní neuroprotektivní terapii. Příčiny jak primárního, tak sekundárního poškození mozku, jsou totiž v případě závažné léze velmi heterogenní (Lippertová-Grünerová, 2009).

Z těchto důvodů se kritickým aspektem stává porozumění tomu, jak nastartovat remodelaci struktury a funkce poškozeného mozku (Kleim, Jones, 2008). Zdá se, že nejlepším a nejjednodušším způsobem je využití přirozeného endogenního procesu mozku neboli jeho schopnosti učení. Existují nezvratné důkazy toho, že mozek průběžně remodeluje své neurální okruhy, ve snaze zakódovat nové zážitky a poznatky. Tyto přirozené neuroplastické změny jsou navozeny změnami behaviorálních, sensorických a kognitivních prožitků a vjemů. Výsledný endogenní proces učení, uplatňující se ve zdravém mozku, je zároveň klíčový pro reorganizaci zachovalých buněk mozku poškozeného (Kleim, Jones, 2008; Robertson, Murre, 1999).

Podrobnější popis neuroplasticity a jejích mechanismů je uveden v následující kapitole.

Středem zájmu v léčbě mozkových poruch se v posledních letech stal také lék s názvem zolpidem. Zolpidemu je věnována samostatná kapitola č. 16 s. 94.

13 Neuroplasticita

Plasticita je specifická vlastnost nervového systému reagovat na podněty zevního i vnitřního prostředí a přizpůsobovat se jim funkčními nebo adaptačními mechanismy, a to za fyziologických i patologických situací (Trojan, Pokorný, 1997). Neuroplasticitou rozumíme souhrn všech funkčních a strukturálních změn stavebních jednotek nervového systému, ke kterým dochází v důsledku různých aktivit nervového systému a které zprostředkovávají efektivnější zabezpečení těchto aktivit (Rakús, 2009).

Podkladem neuroplastických dějů jsou změny struktury a metabolismu neuronů a také změny funkčních parametrů synaptického přenosu (např. změna velikosti membránového potenciálu).

Dynamičnost nervového systému je charakterizována rovnováhou mezi plasticitou a rigiditou, čímž je dána jeho funkční integrita (Trojan, Pokorný, 1997; Lippertová-Grünerová, 2009).

První hypotézy o funkční reorganizaci CNS vyslovil v roce 1877 Hermann Munk, který tvrdil, že funkci poškozených nebo zničených oblastí kortexu mohou převzít oblasti sousední. Naproti tomu Ramón y Cajal roku 1928 napsal, že struktura neuronálních oblastí je nezměnitelně daná a při jejím poškození není možná regenerace. Toto mínění se uznávalo celá desetiletí a pacientům byl přisuzován beznadějný vývoj. Teprve po dvou světových válkách se stále častěji objevovaly výsledky odporující této hypotéze a k následkům mozkového zranění byl zaujmut pozitivnější přístup. Postupně tak mohl být zahájen rozvoj neurorehabilitace, která staví na optimálním využití regenerace a neuronální plasticity (Lippertová-Grünerová, 2009).

Aktivace neuroplastických mechanismů představuje nejpřirozenější způsob léčby poškozeného mozku (Trojan, Pokorný, 1997).

Mozek je schopný široké míry sebe-opravy prostřednictvím kontinuálních synaptických změn (Robertson, Murre, 1999; Kleim, Jones, 2008).

Neuroplasticitu dělíme na plasticitu evoluční, reaktivní, adaptační a reparační.

Evoluční plasticita

Strukturální organizace a funkce neuronů jsou řízeny genetickými programy v kombinaci s vlivem zevního a vnitřního prostředí. Proces organizace neuronálních okruhů probíhá ve třech fázích, které se částečně prolínají. Jde o stádium proliferace, migrace a diferenciaci. Vývoj nových kvalit se realizuje v tzv. vývojových skocích, jejichž krátké období bývá označováno jako kritická perioda. Kritická perioda je zpravidla velmi citlivá na působení negativních faktorů. Dochází k rozvoji citlivých míst a procesů, které mohou být specifickým podnětem prostředí spuštěny nebo naopak zablokovány.

Reaktivní plasticita je krátkodobá reakce nezralé nervové tkáně na různé vlivy, způsobující změnu vnitřního prostředí. Tato reakce má charakter úpravy buněčného metabolismu, může být proto označena také jako adaptivní metabolická reakce.

Adaptační plasticita

Dlouhodobě nebo pravidelně působící podněty aktivují neuroplastické děje, zejména na úrovni synapsí zúčastněných neuronů. Dojde k zvýšení vylučování neurotransmiteru z presynaptického zakončení, zvýšení počtu postsynaptických receptorů, přizpůsobení tvaru a délky dendritů, synaptogenezi a celkové reorganizaci aferentních a eferentních spojů. Tím dochází k usnadnění přenosu vzruchu mezi těmito neurony. Jde o tzv. dlouhodobou potenciaci synaptického přenosu-LTP.

Reparační plasticita

Projevem neuroplasticity je také schopnost nervové tkáně obnovit svoji funkci porušenou zásahem do struktury nervového systému. Základem neuroplastických dějů je genetický program, spuštěný změnami vnitřního prostředí, způsobenými daným patologickým procesem. Strukturálním podkladem reparačních dějů jsou opět změny účinnosti nebo počtu synapsí a reorganizace synaptických spojů, lokálních neuronálních okruhů, případně i změna vztahů mezi jednotlivými funkčními celky mozku.

V současnosti se proto hledají způsoby jak povzbudit regenerační schopnosti nervového systému k obnově narušených neuronálních okruhů, prostřednictvím

reaktivace přirozených mechanismů nebo podáním farmak aktivujících vnitřní neuroplastické děje (Trojan aj, 2001).

Přehled neuroplastických dějů je uveden v tabulce 7.

Tabulka 7 Přehled vnitřních neuroplastických dějů (Trojan aj, 2001)

SYNAPTICKÁ ÚROVEŇ		ÚROVEŇ LOKÁLNÍCH OKRUHŮ	ÚROVEŇ MULTIMODULÁRNÍ
FUNKČNÍ (UČENÍ)	STRUKTURNÍ		
dynamika výdeje mediátorů	objem presynaptické - části	reaktivní synaptogeneze	plastické změny na úrovni synapsí a lokálních okruhů
citivost receptorů	délka aktivní zóny	přestavba dendritického stromu	
aktivace post-synaptických dějů	počet a distribuce - vesíků	aberrantní plasticita (rekurentní inhibice)	schopnost "naladit se"

13. 1 Ovlivnění neuroplasticity na buněčné úrovni

Zřetelný regenerační potenciál neuronů CNS je výrazně ovlivňován vlastnostmi vnitřního prostředí mozkové tkáně. Plasticita neuronů je přitom ovlivňována dvěma způsoby. Aktivní nervové buňky produkují *signály*, které udržují funkční vztahy nervové tkáně a podporují i její diferenciaci. Druhým způsobem je produkce *faktorů*, s trofickými účinky na nervové spoje. Látkou, která má jak trofické účinky na nervové spoje, tak podporuje růst axonů a uplatňuje se při diferenciaci a růstu nervové tkáně za vývoje i poškození je Nerve Growth Factor (NGF) a podobné působky. Existují zřejmě i látky s opačným účinkem, které neuroplastické děje blokují.

Neuroplastické procesy závisí na přiměřeném přísunu stavebního materiálu, tvořeného v těle nervové buňky a přenášeného axonálním prouděním k místům novotvorby (Trojan, Pokorný, 1997).

13.2 Mechanismy neuroplasticity

Vikariace

Teorie vikariace říká, že v případě léze ohraničené části mozkové kůry jsou sousední oblasti kortexu schopny ztracenou funkci převzít. Za pravděpodobnou se pokládá zvláště vikariace funkčně příbuzných oblastí kortexu, které mohou být od léze vzdálené. V případě poškození primárního motorického kortexu, mohou narušenou funkci alespoň zčásti převzít zejména sekundární motorické oblasti (suplementární motorický kortex, premotorický kortex a gyrus cinguli). Vliv mají také centra kontralaterální (neporušené) hemisféry. U opic i u lidí byly prokázány bilaterální sestupné systémy nervových drah. Zvláště vyvinuta je bilaterální reprezentace obličejového, axiálního a proximálního svalstva (Lippertová-Grünerová, 2009).

Demaskování neuronálních funkčních okruhů

Tradiční somatotopické uspořádání povrchu těla v somatosenzorickém a motorickém kortexu je všeobecně známo. Zásluhou lepší elektrofyziologické diagnostické techniky poslední doby bylo zjištěno, že na neuronální úrovni existuje značné promísení motorických reprezentačních oblastí končetin nebo jejich částí. U člověka byl prokázán mozaikový princip kortikální reprezentace, který je oddělený a překrývající se zároveň. Funkčně inaktivní intrakortikální spoje hrají rozhodující roli ve funkční reorganizaci kortikospinální kontroly pohybu. Aktivace, případně disinhibice těchto spojů umožňuje flexibilní spojení neuronů motorického kortexu. Dále se předpokládá, že adaptivní procesy reorganizace v oblasti CNS probíhají v závislosti na používání dané funkce. Výsledky mnoha studií dokazují, že adaptivní procesy reorganizace probíhají v CNS v závislosti na frekvenci používání, a tak je lze pozitivně ovlivnit (Lippertová-Grünerová, 2009).

Dlouhodobá potenciace

Na demaskování preformovaných synaptických spojů navazuje děj zvaný dlouhodobá potenciace (LTP). Podle Moora hraje důležitou roli tzv. repetitivní trénink. Moore popisuje, že neuronální spoje fungují při opakovaném použití stále lépe (In Lippertová-Grünerová, 2009). LTP (long-term potentiation) je jedním z nejprozkoumanějších a nejvýznamnějších mechanismů modifikace mozkových

programů, způsobený změnou účinnosti synapsí (Rakús, 2009). Je-li určitý synaptický spoj opakovaně aktivován, dojde k řadě funkčních i strukturálních změn, usnadňujících přenos impulzu touto cestou. Mezi tyto změny patří zejména zvýšení výdeje neurotransmiteru, zvýšení počtu postsynaptických receptorů a z toho plynoucí posílení spoje mezi těmito neurony (Trojan aj, 2001). Současně dochází k poklesu aktivity sousedních inaktivních spojů, aktivní synapse si na jejich úkor přitahují neuronální růstový faktor (Lippertová-Grünerová, 2009).

Pro klinickou praxi neurorehabilitace je tedy důležité při učení nové motorické aktivity žádaný pohyb vykonávat opakovaně (Lippertová-Grünerová, 2009; Kleim, Jones, 2008; Robertson, Murre, 1999).

Diaschisis

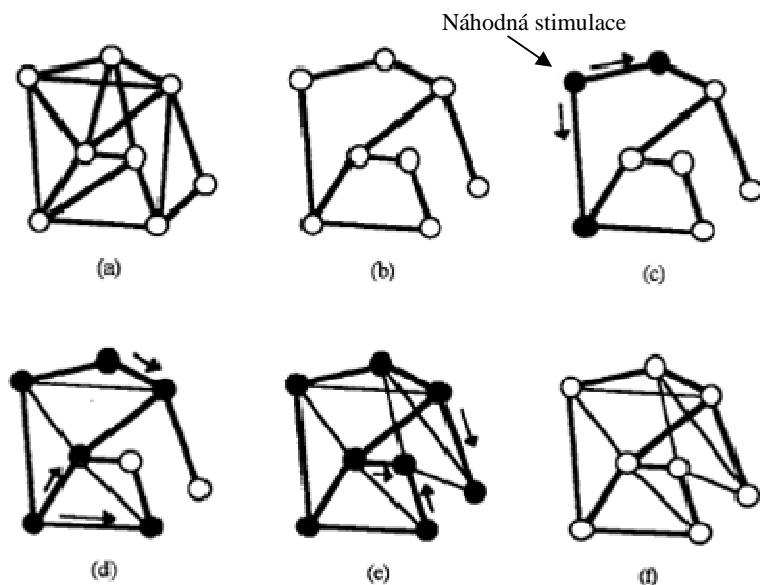
Pod tímto pojmem rozumíme ztrátu nebo změnu funkce určitého nervového okrsku, která vzniká v důsledku léze jiné, ale s tímto úsekem navzájem komunikující oblasti. Fenomén diaschisis je považován za reverzibilní, pokud ale přetrvává delší dobu, může dojít až ke změnám ireverzibilním (Lippertová-Grünerová, 2009). Tyto primárně nepoškozené, ale vlivem částečné diskonekce, funkčně utlumené nervové okruhy ze začátku atrofují, následně může dojít až ke změnám jejich struktury (Robertson, Murre, 1999).

Sprouting

Tímto pojmem označujeme růst zachovaných axonů a následnou obnovu synaptických kontaktů. Vycházíme z toho, že sprouting a funkční zlepšení probíhají paralelně.

Dle Hebbova konceptu učení se tvorba a upevňování synaptických spojů děje v případě, že je presynaptický a postsynaptický neuron aktivován zároveň. Například dvě skupiny neuronů, které byly odděleny lézí, se mohou znovu propojit, jsou-li simultánně aktivovány. Příklad Hebbova konceptu je znázorněn na obrázku 4

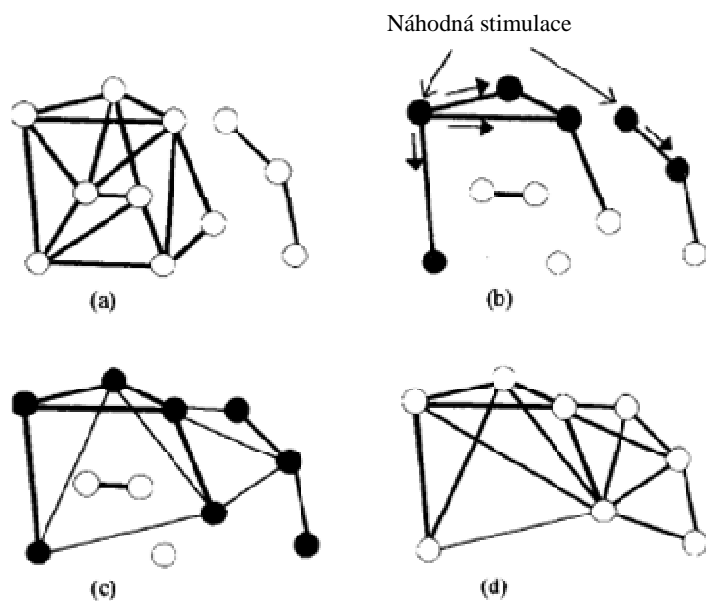
Obrázek 4 Obnova poškozeného neurálního okruhu dle Hebbova principu (upraveno- Robertson, Murre, 1999)



Legenda: neuronální okruh- (a) původní, (b) po poškození, (c)-(e) při obnově, (f) s novými spoji

Sprouting nacházíme nejenom v souvislosti s funkčním zlepšením, ale také s nežádoucími procesy maladaptace, jakými jsou např. dispozice k epileptickým záchvatům nebo ke spasticitě (Lippertová-Grünerová, 2009; Robertson, Murre, 1999; Bach-Y-Rita, 2003). Viz obrázek 5.

Obrázek 5 Ilustrace tvorby maladaptivních spojů (upraveno- Robertson, Murre, 1999)



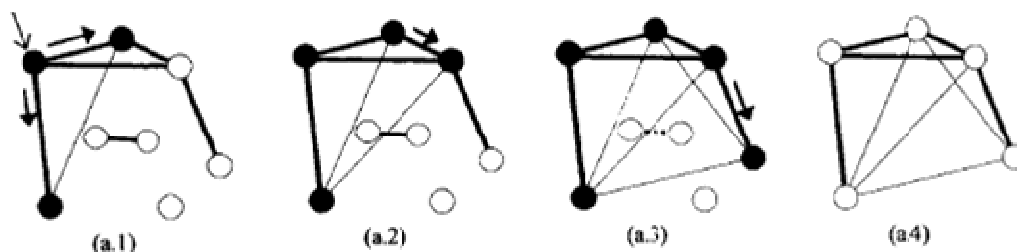
Legenda: (a) dva různé neuronální okruhy, (b) a (c) obnova okruhů, (d) propojení dvou původně samostatných okruhů maladaptivními spoji

Někteří jedinci jsou schopni spontánní (autonomní) opravy mozkové léze. Ta je ale možná spíše u lehčích poruch a výsledná obnova může být inkompletní. Plnější obnovy nervového okruhu a jeho funkce může být dosaženo, zabezpečením vstupu přesně řízených informací do poškozeného nervového okruhu, například formou rehabilitace (Robertson, Murre, 1999). Srovnání spontánní a řízené obnovy neurálního okruhu je znázorněno na obrázku 6.

Obrázek 6 Spontánní obnova poškozeného neuronálního okruhu, ve srovnání s obnovou, navozenou systematickou stimulací (upraveno- Robertson, Murre, 1999)

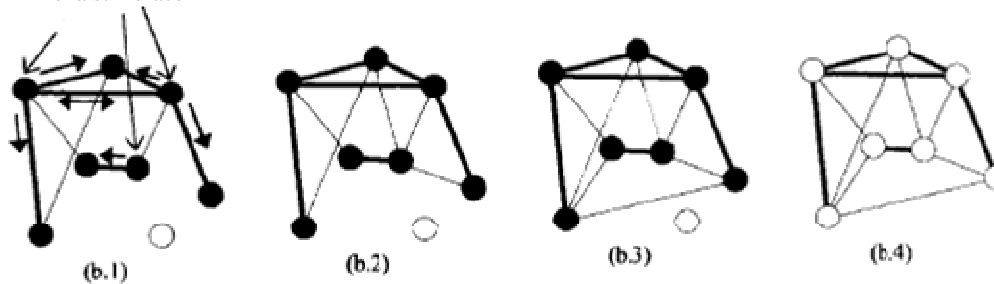
a) Spontánní obnova

Náhodná stimulace



b) Obnova prostřednictvím řízené stimulace

Řízená stimulace



Dalším aspektem spontánní reorganizace mozkových funkcí je vyvinutí kompenzačních strategií. Například při jednostranné mozkové lézi dochází k vyvinutí kompenzačních behaviorálních strategií, spojených se zvýšeným používáním neparetických končetin a následně k výraznější restrukturalizaci a neuronálnímu růstu v nepoškozené hemisféře (Kleim, Jones, 2008).

Jak již bylo zmíněno výše, důsledkem tohoto procesu dojde k ještě většímu útlumu sousedních inaktivních neuronálních spojů (Lippertová-Grünerová, 2009). V případě absence rehabilitačního tréninku paretických končetin, může tedy mít masivní restrukturalizace intaktní hemisféry maladaptivní vliv na obnovu funkce hemisféry poškozené (Kleim, Jones, 2008).

13.3 Narušení schopnosti učení po poranění mozku

Poranění mozku vede k mnoha změnám neuronů i non-neurálních buněk, které mohou narušovat proces učení, tedy neuroplasticitu. Při poškození, spojeném se ztrátou buněk dochází ke kaskádě dějů, spojených s odstraněním zbytků tkání a k dalším neurodegenerativním a neuroplastickým změnám, v oblastech synapticky propojených s místem léze. Neurony, které přišly o část svých spojů, se na základě zachovalých vstupů snaží vytvořit synapse nové. Tento proces se nazývá reaktivní synaptogeneze. Nepodaří-li se neuronům vytvořit si dostatek nových synapsí, zůstanou ve funkčním útlumu, spojeném se sníženou excitabilitou a vzniká již zmíněný fenomén diaschisis. Je tedy zřejmé, že proces učení neuronů, jejichž konekce prochází degenerativními a regenerativními změnami a jejichž excitabilita je snižena, může být dramaticky narušen. Děje, spuštěné poruchou mozku, mohou vést jak k deficitním, tak k přehnaným neuroplastickým změnám (Kleim, Jones, 2008).

13.4 Principy učení navozených plastických změn

Kleim a Jones (2008) sepsali komplexní seznam doporučení, pro rehabilitaci pacientů s poraněním mozku, které dosavadní neurologický výzkum shledal významnými v podpoře příznivých neuroplastických změn. Doporučené principy, ze kterých by měla rehabilitace vycházet, jsou shrnuty v tabulce 8 a popsány níže.

Tabulka 8 Principy učení navozené neuroplasticity (Kleim, Jones, 2008)

Principle	Description
1. Use It or Lose It	Failure to drive specific brain functions can lead to functional degradation.
2. Use It and Improve It	Training that drives a specific brain function can lead to an enhancement of that function.
3. Specificity	The nature of the training experience dictates the nature of the plasticity.
4. Repetition Matters	Induction of plasticity requires sufficient repetition.
5. Intensity Matters	Induction of plasticity requires sufficient training intensity.
6. Time Matters	Different forms of plasticity occur at different times during training.
7. Salience Matters	The training experience must be sufficiently salient to induce plasticity.
8. Age Matters	Training-induced plasticity occurs more readily in younger brains.
9. Transference	Plasticity in response to one training experience can enhance the acquisition of similar behaviors.
10. Interference	Plasticity in response to one experience can interfere with the acquisition of other behaviors.

1. Use it or lose it (co nepoužíváš, to ztratíš)

Neuronální okruhy, které po delší dobu nejsou aktivně zapojovány do činnosti, degradují. Tento fakt byl experimentálně potvrzen již v 60. letech pomocí vizuální deprivace. U kotěte, kterému bylo zakryto jedno oko, došlo ke snížení počtu neuronů vizuálního kortexu, reagujících na světlo a zároveň k snížení jejich neurální odpovědi z důvodu redukce počtu synapsí. Sensorická deprivace v mnoha případech nevede k totální ztrátě neuronů, ale k reorganizaci kortikálních teritorií. Funkční magnetická rezonance například u nevidomých osob odhalila aktivaci vizuálního kortexu, při taktilní činnosti, spojené se čtením Braillova písma. Podobně pak byla zjištěna aktivace sluchové kůry při vizuální stimulaci u neslyšících.

2. Use it and improve it (co používáš, to můžeš zlepšit)

Mnoho studií na zvířatech ukazuje, že plastické změny specifických oblastí mozku, mohou být nastartovány důkladným tréninkem. Například opice, kterým byla předkládána potrava ve formě drobných granulí, byly nuceny trénovat jemné pohyby prstů. Následně se u nich zvýšila reprezentace příslušné oblasti primární motorické kůry, spolu se synaptickou odpovědí a synaptogenezí.

Podobné neurální změny se dějí jako odpověď na rehabilitaci, zprostředkovávající zlepšení funkce.

3. Specificita

Neurobiologický výzkum učení a paměti zjistil jednoduchý rozdíl mezi prostým používáním již získaného paměťového engramu a s učením spojeným získáváním nových dovedností. Učení nových dovednostních a obratnostních prvků indukuje úpravu kvality stávajícího engramu. Při prostém opakování, dříve získaných motorických dovedností, nedochází k výrazné synaptogenezi, ani zvyšování kortikální reprezentace pohybu. Naproti tomu získávání nových dovedností je spojeno se změnami v aktivaci vzorů motorické kůry, indukujícími dendritický růst, synaptogenezi, změny genové exprese a intenzivnější neuronální aktivitu motorické kůry i cerebella.

4. Repetition matters (opakování)

Pro vytvoření trvalých neurálních změn je nutné nově naučené nebo přeucené dovednosti kontinuálně opakovat. K neuroplastickým změnám dochází až po několika dnech tréninku. Opakováním navozené plastické změny nastavují motorický program k okamžitému použití a zvyšují jeho odolnost proti degradaci v případě absence tréninku.

5. Intenzita

Spolu s opakováním ovlivňuje indukci neurálních změn také intenzita tréninku nebo stimulace. Nízká intenzita stimulace způsobuje oslabování synaptické odpovědi (long-term depression), vysoká intenzita stimulace navozuje její posilování (long-term potentiation). Experimentálně bylo zjištěno, že přínos intenzivní intervence se ztrácí, není-li trénink nebo stimulace zahájena do 1 týdne od vzniku léze.

Existuje také potencionálně negativní vedlejší efekt vysoké intenzity tréninku. Ve velmi časném období je možné zranitelné neurony přetrénovat. Při klinickém pokusu na zvířecím modelu bylo zjištěno, že krysy, kterým se znemožnilo používat zdravou přední končetinu po dobu 7 dnů od unilaterální sensomotorické léze a byly tedy nuceny používat výhradně končetinu paretickou, dosáhly horších funkčních výsledků než krysy, které mohly od začátku používat obě přední končetiny. Zhoršení funkce bylo dáno zvýrazněním vlivu excitotoxicity na zranitelné tkáně v okolí primární léze.

6. Time matters (časové aspekty)

Je všeobecně známo, že vytvoření stabilní paměťové stopy vyžaduje čas. Neurální plasticitu, podmiňující učení je nutno chápat jako složitý dlouhodobý proces, zahrnující kaskádu molekulárních, buněčných, strukturálních a fyziologických dějů. Určité formy plasticity se dějí v návaznosti na jiných. Například v průběhu motorického učení genová exprese předchází tvorbě synapsí, která předchází reorganizaci motorické mapy.

Mnohými studii bylo dokázáno, že nejlepších výsledků je možno dosáhnout v případě, že se s podporou funkční obnovy začne co nejdříve. Terapie má jednak neuroprotektivní efekt, to znamená, že omezuje ztrátu neuronů a neurálních spojů, jednak efekt reorganizační. Právě v časném období může rehabilitace do jisté míry

řídít lézí indukovanou reaktivní plasticitu. Dalším faktem, mluvícím pro včasné zahájení terapie, je eliminace kompenzačních mechanismů.

7. Salience matters (zřetelnost stimulace a pozornost)

Je již dlouho známo, že emoce moduluji intenzitu ukládání paměťových stop. Dostatečná motivace a pozornost jsou z tohoto ohledu zcela zásadní. Pozornost, věnovaná prováděnému pohybu, zvyšuje amplitudu motorických evokovaných potenciálů (MEP) ve svalech, které následně stimulují kortex. V případě odpoutání pozornosti od prováděného pohybu se indukce plasticity snižuje. Předpokládá se, že tohoto neurálního procesu se účastní acetylcholinergní systém. Bylo pozorováno, že při podání agonistů acetylcholinu se tréninkem indukovaná plasticita zvyšuje, naopak při podání jeho antagonistů se schopnost reorganizace a učení nových dovedností snižuje.

8. Age matters (věk)

Je zřejmé, že schopnost neuroplastických změn se s věkem snižuje. Normální stárnutí je spojené s generalizovanou neuronální a synaptickou atrofií a fyziologickou degradací. Existuje také názor, že stárnutí je analogické s pozvolným poškozováním mozku a plasticita je proces, kterým se tento děj kompenzuje. Kognitivní úpadek pak může být důsledkem progresivního selhávání neuroplastických procesů, kompenzujících stárnutím způsobené poruchy. Nicméně stárnoucí mozek rovněž reaguje na nové zkušenosti, i když změny jsou méně výrazné nebo se dějí pomaleji než u mozku mladého. (Například růst axonů začal u mladých krys 2-4 dny po poranění, kdežto u starých až po 20 dnech.) Také velikost infarktového ložiska, způsobeného experimentální ischemií, byla výrazně větší u starých zvířat, ve srovnání s mladými. Tento efekt byl pravděpodobně způsoben sníženou schopností starých neuronů odolat metabolickým změnám, spojeným s ischemií.

U zvířat i lidí bylo dokázáno, že vliv stárnutí na mozek se liší v závislosti na prožitých zkušenostech. To znamená, že plasticita mozku ve stáří je celkově lepší u jedinců s předchozí výraznější fyzickou a mentální aktivitou.

9. Transference (přenos)

Transference je schopnost plasticity, probíhající v jednom neuronálním okruhu, podporovat souběžné nebo následné plastické změny i ve vzdálenějších místech. Motorické učení vytváří pevné zázemí pro podporu plastických změn v podobě indukce angiogeneze v motorickém kortexu a cerebellu a zvyšování produkce neurotrofních faktorů, podporujících neuronální růst a přežití zranitelných neuronů míchy, hippocampu a dalších oblastí mozku. Na zvířecích modelech bylo ověřeno, že vhodně načasované cvičení, po traumatickém poranění mozku nebo míchy, výrazně zvyšuje hladinu neurotrofních faktorů a dalších s plasticitou souvisejících molekul, a tím zlepšuje funkční výsledek.

10. Interference (rušení)

O neuroplasticitě se nejčastěji mluví v pozitivním slova smyslu, v kontextu obnovení funkce. Plastické změny ale také mohou působit na obnovu funkce rušivě. Například určitý druh stimulace může narušovat proces konsolidace paměťových stop, vytvořených motorickým tréninkem. Také samotný proces plastických změn v určitém neuronálním okruhu se může stát dominantním a bránit indukci dalších plastických procesů v tomto okruhu. Rušivý vliv má i již dříve zmíněné vytváření jednodušších kompenzačních strategií a jejich upřednostňování před složitějšími, ale efektivnějšími strategiemi, získávanými prostřednictvím rehabilitace (Kleim, Jones, 2008).

13.5 Non-synaptická neurotransmise

Zatímco role synapsí v komunikaci neuronů byla odhalena již před více než sto lety, o jiných způsobech neurotransmise je toho známo poměrně málo. Existuje ale nepřímý důkaz, že jen necelá polovina veškeré komunikace mezi buňkami je zprostředkována pomocí synapsí. Non-synaptický přenos je označován také jako volumová transmise (VT) a probíhá prostřednictvím difuze neurotransmiteru skrz extracelulární tekutinu. Může tak dojít k aktivaci vzdálených extrasynaptických receptorů. Existence velkého množství receptorových sub-typů nabízí možnost selektivní dálkové neurotransmise.

Receptorová plasticita na postsynaptických membránách i na membránách vzdálenějších buněk, může hrát významnou roli v reorganizaci funkce po poškození

mozku. VT je energeticky výhodnější než synaptický přenos a způsobuje rozšířenější aktivaci neuronů. Tímto způsobem jsou řízeny komplexní funkce, spojené se změnou celkové excitability, jako pozornost, motivace či bdělost. Zvyšování excitability se účastní acetylcholin a norepinefrin. Vyšší bdělost a participace mohou stimulovat locus ceruleus k výraznější produkci noradrenalinu, který je zapojen v mnoha aktivitách, spojených s obnovou mozkové léze. Tímto způsobem lze také vysvětlit pozitivní výsledky rehabilitačních programů, zaměřených na individuální zájmy pacienta.

Extracelulární tekutina představuje více než 20% hmoty mozku. Sníží-li se v důsledku poranění mozku její množství, dojde ke zmenšení vzdálenosti mezi neurony, změnám koncentrace iontů a následným poruchám VT, excitability a metabolismu (Bach-Y-Rita, 2003).

14 Rehabilitace

Cílem rehabilitace u pacientů s poškozením mozku je jednak zabránit sekundárním komplikacím, ale také maximálně podpořit a využít spontánní regeneraci a mozkovou plasticitu (Belicová, 2009).

14.1 Důležitost rehabilitace pacientů ve VS

Demonstrace hodnoty rehabilitačních intervencí pacientů s poškozením mozku je zaměřená především na pacienty po cévní mozkové příhodě (CMP). V tomto směru je zájem o nemocné ve VS nebo MCS poněkud menší. Dříve se věřilo, že u tak těžkých klinických stavů chybí potenciál k uzdravení, proto také není logický důvod, proč se zabývat jejich rehabilitací. Naproti tomu mnoho studií ukázalo, že u pacientů ve VS může dojít k různým stupňům zotavení, i několik let po infultu. Dalším důležitým bodem, podporujícím důležitost rehabilitace pacientů ve VS, je již zmíněná demonstrace chemické a anatomické plasticity mozkové kůry a tím potenciální schopnost mozku kompenzovat léze. Tato skutečnost posiluje důležitost rehabilitace u všech pacientů s neurologickou poruchou, a to zejména pro její schopnost podpory příznivých plastických změn mozku (Elliott, Walker, 2005).

Klinický stav pacientů, kteří nebyli po poškození mozku celé roky rehabilitováni, popsal v 60. letech Rusk aj. Přesto, že těchto 25 pacientů nebylo považováno za vhodné pro rehabilitaci, většina z nich v době 5-15 let od poranění stále žila. Docházelo u nich ale ke spoustě infekcí a respiračních komplikací a u všech byly evidentní kontraktury (In Elliott, Walker, 2005).

14.2 Včasnost rehabilitace

Mnoho autorů potvrzuje, že časná rehabilitace pacientů s těžkým poškozením mozku, je spojena s lepšími výsledky. Přesto mnohdy bývá nemocným ve VS a MCS časná rehabilitace odepřena (Elliott, Walker, 2005). K odkládání rehabilitace může docházet např. z přesvědčení, že pacient potřebuje nejdříve dosáhnout určitého stupně

vnímání, aby pro něj byla rehabilitace přínosná nebo z důvodu nedostatku lůžek na specializovaných pracovištích (Shiel aj., 2001).

Cope a Hall (1982) provedli analýzu 34 pacientů s poraněním mozku a zjistili, že jejich prognóza závisí poměrně stejným dílem na závažnosti zranění, komorbiditách i demografických hodnotách, ale významně se liší tím, zda byl pacient časně (před 35 dnem) zařazen do rehabilitačního programu. Autoři demonstrovali, že časně rehabilitovaní pacienti mají o 50% nižší potřebu nemocniční péče (In Elliott, Walker, 2005).

Mackay aj. (1992) srovnával dvě skupiny pacientů s těžkým poraněním hlavy, z čehož první skupině byla poskytnuta rehabilitace již v průběhu akutní péče, druhé až později. Doba trvání komatu byla u rehabilitované skupiny asi o 2/3 kratší než u skupiny druhé. Zároveň bylo možno 94% z nich následně propustit domů, zatím co u druhé skupiny to bylo možné jen v 57% případů (In Elliott, Walker, 2005).

Ačkoli tyto studie nejsou specificky zaměřené na pacienty ve VS a MCS, demonstrují potřebu včasné rehabilitace u všech pacientů s poraněním mozku (Elliott, Walker, 2005).

14.3 Intenzita rehabilitace

I zde spousta studií potvrzuje, že intenzivní rehabilitační programy jsou pro pacienty s poraněním mozku obecně prospěšné. Jejich vliv konkrétně na VS a MCS ale vyžaduje další výzkum (Elliot, Walker, 2005).

Shiel aj. (2001) ve své studii, srovnávající různou intenzitu rehabilitace pacientů po poranění mozku, nenalezl důkaz stropní hranice intenzity rehabilitace a jejího efektu.

Z výsledků mnoha studií vyplývá, že čím je terapie intenzivnější, tím lepší je výsledek (Elliot, Walker, 2005).

14.4 Multisensorická stimulace

Sensorická stimulace je prostředkem k zvyšování úrovně bdělosti, prostřednictvím stimulace retikulárního aktivačního systému. Je zaměřena na facilitaci informačního vstupu z okolí, pomocí všech pěti sensorických cest a to v mnohem vyšší frekvenci, intenzitě a trvání, než poskytuje obvyklé nemocniční prostředí (Elliot, Walker, 2005). Kromě základních pěti smyslových vstupů se využívá také stimulace propioceptivních receptorů a vestibulárního aparátu (Lippertová-Grünerová, 2009).

Je-li okolní prostředí člověka z jakýchkoli důvodů málo podnětné, dochází k sensorické deprivaci a vzniku sekundárních poškození intelektu (Wolffová, Institut Bazální Stimulace).

Lippertová-Grünerová (2005) doporučuje s rehabilitací ve formě multisensorické stimulace začít ihned po stabilizaci stavu pacienta. K prostředkům multisensorické stimulace patří i rituál pozdravení pacienta, který probíhá podle stále stejného vzoru a je založen na akustickém a taktilním vnímání. Osvědčilo se při oslovování pacienta jménem, současně přidat kontakt na obě jeho ramena. Použití tohoto rituálu zdravotnickým personálem před každou intervencí upozorňuje pacienta na to, že se s ním bude něco dít, pomáhá mu získat první orientaci v cizím prostředí a přispívá tak k redukci stresu nemocného.

Nejúčinnější formou stimulace, a to i u pacientů v hlubokém komatu, se ukázala být právě stimulace akustická a taktilní. V praxi jde např. o přehrávání oblíbené hudby nebo předčítání oblíbené knihy spolu s opakovaným tělesným kontaktem ve formě hlazení tváří a horních končetin. Akustická a taktilní stimulace vedou hlavně ke zlepšení mimiky a pohybů očí a hlavy. (Lippert-Grüner aj., 2002; Lippertová-Grünerová, 2005). V posledních letech byl prokázán obecně velký vliv kvality povrchového čítí na restituci motorických poruch (Lippertová-Grünerová, 2009).

Důležitá je také vibrační stimulace, která se provádí zejména na patách, pánevních kostech a dlouhých kostech končetin. Ztráta fyziologických vibračních impulzů, vznikajících například při chůzi nebo mluvení, přispívá k urychlenému vývoji sensorické deprivace (Lippertová-Grünerová, 2009).

Proprioceptivní a vestibulární stimulace se provádí různým pasivním polohováním či vertikalizací. Tento druh stimulace podporuje vnímání pohybu, hmotnosti, rovnováhy a orientace v prostoru (Lippertová-Grünerová, 2009).

Další důležitou součástí multisensorické stimulace je taktilní stimulace a terapie orofaciální oblasti. Tvář a hlavně oblast úst obsahuje velké množství receptorů, které během intenzivní péče většinou nedostávají žádné sensorické impulzy. Proto je tato oblast náchylná ke vzniku sensorické deprivace a k následné dysregulaci perorálních reflexů, hypertonu obličejového svalstva, omezení mimiky a artikulace a poruchám temporomandibulárního kloubu. Vhodné je provádět pasivní pohyby mimických svalů, jazyka a dolní čelisti a také kombinovat zevní a intraorální stimulaci. Zároveň jde o vhodnou přípravu na stimulaci olfaktorickou a gustatorickou (Lippertová-Grünerová, 2009; Belicová, 2009).

Optická stimulace se může ze začátku provádět i přes zavřená víčka, prostřednictvím aplikace světelných impulzů. Později se využívají různé barevné pohybující se předměty. K vizuální stimulaci může významně přispět i polohování pacienta do polosedu, protože se tak jednoduchým způsobem rozšíří jeho zorné pole (Lippertová-Grünerová, 2009).

Stimulaci je třeba aplikovat s rozvahou a s mírou, abychom nepřetěžovali omezené schopnosti poškozeného mozku. Přehnaná stimulace může na regeneraci nervového systému působit i negativně (Lippertová-Grünerová, 2005). Wood (1991) tvrdí, že vystavení pacienta kvantům nediferencovaných sensorických informací, může způsobit ztrátu schopnosti poškozeného mozku tyto informace zpracovávat. Navrhuje proto regulovaný sensorický přístup, založený na minimalizaci nežádoucích sensorických vstupů (In Lombardi aj., 2002).

Důležité také je stimulaci integrovat do denního režimu a zvolit individuální plán, vytvořený podle zvyků a zálib pacienta. Výhodné je do terapie zapojit i rodinné příslušníky (Belicová, 2009).

Při aplikaci technik sensorické stimulace je třeba dodržovat určitá pravidla: nepřetěžovat pacienta dlouhotrvajícími stimulacemi, plánovat terapii s ohledem na denní dobu, stimulovat v době co nejvyšší vigility, kontrolovat zatížení pacienta a dokumentovat jeho stav, postupně prodlužovat intervaly stimulace a pokud možno integrovat rodinné příslušníky do léčby. Žádný stimul nesmí vyvolat strach, bolest, výraznou vegetativní reakci nebo zvyšovat spasticitu (Belicová, 2009).

14.4.1 Bazální stimulace

Jedním z nejznámějších multisensorických programů je bazální stimulace. Jde o uznávaný pedagogicko-ošetrovatelský koncept, podporující vnímání, komunikaci a pohybové schopnosti člověka. Základním principem bazální stimulace je zprostředkovat člověku vjemy z vlastního těla a následně mu umožnit kvalitnější vnímání okolního světa a komunikaci. Koncept vychází z anamnézy pacienta, na jejímž základě vytváří individuální strukturovanou péči. Program se rozděluje na stimulaci základní a nástavbovou. Mezi prvky základní stimulace patří stimulace somatická, vestibulární a vibrační. Tyto tři druhy vnímání představují nejrannější formy komunikace, vznikající již v prenatálním období, a primárně vytvářejí u člověka pocit jistoty. Pod nástavbovou stimulací se řadí stimulace optická, auditivní, taktilně-haptická, olfaktorická a orální.

Péče dle principů bazální stimulace redukuje stres a podněcuje vlastní vývoj pacienta (Wolffová, Institut Bazální Stimulace).

14.4.2 Coma stimulation program (CSP)

Snahou CSP je, podobně jako u jiných multisensorických programů, zvýšit přísun informací do mozku, prostřednictvím stimulace různých sensorických receptorů. Předpokladem je, že stimulace podporuje funkci retikulárního aktivačního systému a tvorbu kolaterálních axonálních spojů, napomáhajících reorganizaci mozkové aktivity.

Strukturovaný stimulační program probíhá prakticky celý den, s pravidelnou dostatečně dlouhou dobou na spánek a několika 30-45 minutovými přestávkami k odpočinku, kdy je přísun sensorických informací co nejmenší, včetně eliminace ošetrovatelských zásahů. Struktura sensorického stimulačního programu je znázorněna v tabulce V. v přílohách.

Dříve se koma stimulace prováděla jen v rehabilitačních centrech, to znamená, že byla aplikována až se značným časovým odstupem. V současné době se doporučuje začít se stimulací nejlépe v období 72 hodin až 1 týdne od poranění. Časná intervence má prvořadou důležitost pro přežití pacienta, kvalitu jeho života a dlouhodobou prognózu (Gerber, 2005).

V roce 2002 bylo provedeno systematické review studií z let 1966-2002, které se zabývaly sensorickou stimulací pacientů ve VS a komatu. Toto review dospělo k závěru, že neexistuje spolehlivý důkaz, podporující nebo vyvracující efektivitu multisensorických programů u těchto skupin pacientů (Lombardi aj., 2002).

Dosud neexistuje jednotný způsob provedení multisensorické stimulační terapie. Publikované studie, lišící se jak aplikací stimulačních prostředků, tak složením souboru pacientů, jsou tedy jen velmi těžce srovnatelné (Lippertová-Grünerová, 2009).

Lippert-Grüner aj. (2007) tvrdí, že kombinace multisensorické stimulace, v podobě podnětného zevního prostředí, spolu s motorickým tréninkem nebo učením je v časném stádiu po poranění mozku optimální pro obnovení neuromotorických funkcí a redukci neuronální ztráty.

Své tvrzení autoři dokládají pokusem, srovnávajícím dvě skupiny krys s experimentálním poškozením mozku, z nichž první skupina byla po poškození chována ve standardním prostředí klece a druhé byla poskytnuta řízená multisensorická stimulace a motorický trénink na běhátku. S tímto způsobem rehabilitační intervence se u dané skupiny krys začalo již 24 hodin od poranění. Hodnocení výsledků bylo provedeno 7. a 15. den pokusu. Rehabilitovaná skupina dosáhla nejen vyšších neuromotorických funkcí, ale také u ní bylo prokázáno signifikantně nižší množství degenerujících neuronů ($p > 0,005$).

V posledních letech bylo demonstrováno mnoho důkazů existence multisensorických neuronů a funkcí ve sluchovém kortexu. Sluchové impulzy jsou při běžných denních činnostech přirozeně spjaty s vjemy jiných kvalit (např. sledování artikulace mluvící osoby; vibrace, způsobené hlasitou hudbou; poloha prstů hudebníků, při hraní určitého tónu atp.) Aktivita některých neuronů sluchové kůry tedy může být ovlivněna i jinými než jen sluchovými impulzy, což naznačuje určitou schopnost multisensorických operací. Například předchází-li sluchovému podnětu podnět vizuální, bude amplituda odpovědi sluchové kůry vyšší. Podobně byla odhalena možnost zvýšení nebo snížení intenzity sluchového vjemu při současné taktilní stimulaci.

Je pravděpodobné, že přítomnost podobných multisensorických funkcí bude demonstrována také v primární kůře zrakového a somatosensorického systému.

Objevuje se dokonce názor, že neokortex může být ve svém původu multisensorický (Musacchia, Schroeder, 2009).

Lidský mozek se vyvíjí, učí a optimálně pracuje v multisensorickém prostředí. Multisensorický trénink se více blíží přirozeným mechanismům, proto je při učení efektivnější. Dle dosavadních pozorování a výsledků má význam zvláště trénink bisensorický (Shams, Seitz, 2008).

Porozumění způsobu, jak multisensorická integrace funguje v normálním systému, nám umožní zjistit, jak může z multimodální stimulace benefitovat systém poškozený (Musacchia, Schroeder, 2009).

14.5 Polohování

Mezi první terapeutické kroky u pacientů v bezvědomí patří také správné polohování. Poloha pacienta se musí měnit v pravidelných intervalech, v případě poškození mozku je to minimálně co 3-4 hodiny (Belicová, 2009), ideálně by se měla poloha upravovat nebo měnit každých 40 minut (Šeclová, 2004). Mezi hlavní obecné cíle polohování patří: prevence omezení pohybu žeber a vzniku pneumonie, podpora drenáže bronchů, prevence snížení předozadního průměru hrudníku, prevence vzniku kontraktur, zlepšení vigility a pozornosti, prevence dekubitů, podpora oběhových funkcí, podpora pohyblivosti páteře, prevence masivního snížení tonu břišních svalů, redukce spasticity, omezení poškození periferních nervů, snížení intrakraniálního tlaku (Belicová, 2009) a také posílání normálních smyslových informací do mozku, podporující uvědomění si parietických končetin, a prevence muskuloskeletálních deformit (Šeclová, 2004).

Střídají se různé varianty poloh na zádech, bocích i břiše a také v polosedu. V poloze na zádech bychom měli eliminovat působení váhy peřiny na dorzum akra, podporující držení nohy v plantární flexi a celkově dbát na to, abychom nepodporovali spastický vzorec. Pro redukci spasticity jsou výhodnější polohy na bocích. Při polosedu by měla váha těla spočívat na sedacích hrbolech, ne na křížové kosti, která je náchylná na proleženiny (Šeclová, 2004).

Převažuje-li výrazný tonus extensorů trupu a dolních končetin, polohujeme pokud možno co nejméně na zádech, kde je vlivem tonických labyrintových reflexů tonus extensorů nejvyšší (Belicová, 2009).

Polohování můžeme chápat také jako využití určité polohy těla jako specifické léčebné techniky (Stiller, 2000).

Někteří autoři doporučují v akutním stádiu (24 hodin od poranění) polohovat pacienty na zádech se 30° elevací hlavy, z důvodu redukce intrakraniálního tlaku (ICP). Zvýšení ICP je jedním z faktorů, podílejících se na vzniku sekundárního poškození mozku. Bylo prokázáno, že snížení ICP při 30° elevaci hlavy je statisticky významné. Zároveň bylo pozorováno mírné zlepšení cerebrálního perfusního tlaku (bez statistické významnosti) a to vše bez současného narušení cerebrální oxygenace (Ng, Lim, Wong, 2004).

14.5.1 Polohování na břicho

Příznivý vliv pronační polohy (tedy polohy na břicho) na zlepšení arteriální oxygenace byl popsán již v 70. letech. U 60-70% pacientů dochází v této poloze ke zvýšení okysličení krve (Demory aj., 2007).

Dalším příznivým účinkem polohování na břicho je snížení incidence pulmonálních komplikací. Beuret (2002) provedl randomizovanou studii komatózních pacientů, z nichž jedna skupina byla intermitentně (4 hodiny denně) polohována v pronační pozici, u skupiny druhé se tato poloha neprováděla. U pacientů, pravidelně polohovaných na břicho, byl následný výskyt plicních komplikací 12%, ve srovnání s pacienty druhé skupiny, u níž dosahoval 50%. Zároveň se tímto pravidelným vkládáním pronační polohy podařilo snížit výskyt ventilační pneumonie. Při polohování na břicho nedocházelo k žádným závažným komplikacím, ačkoli bylo pozorováno výrazné zvýšení intrakraniálního tlaku. V případě, že ICP dosáhl hodnoty 30 mmHg, byl pacient přetočen na záda.

Mezi pravděpodobné mechanismy, kterými pronační pozice působí na zlepšení výměny plynů a snížení incidence plicních komplikací, patří: redistribuce ventilace, konkrétně lepší okysličení dorzálních částí plic; homogenizace distribuce dechového objemu, spojená s úpravou dechové mechaniky; omezení tlakové síly na plíce, způsobené vahou srdce; a lepší možnost evakuace sekretu z plic (Demory aj., 2007). Klíčovým mechanismem, kterým pronační poloha omezuje vznik plicní infekce, je prevence kolapsu alveolů v dorzální části plic (Beuret, 2002).

14.6 Respirační fyzioterapie

Velký problém u pacientů s poruchami vědomí spočívá právě v péči o dýchací cesty. Většina pacientů, s poškozením mozku, vyžaduje z počátku napojení na řízenou ventilaci (Belicová, 2009). U nemocných dochází k častým plicním infekcím, vedoucím ke snížení plicních funkcí, především oxygenace. Navíc bylo zjištěno, že přítomnost plicní infekce bývá spojena s nepříznivým neurologickým vývojem. O to důležitější roli zde hraje prevence (Beuret, 2002).

Již v akutním stádiu jsou důležitou součástí péče polohové drenáže, které napomáhají uvolňování a evakuaci sekretu, a tím zlepšují hygienu dýchacích cest (Clini, Ambrosiino, 2005; Belicová, 2009). Demonstrována byla také přímá spojitost respirační fyzioterapie se snížením incidence ventilační pneumonie o 31% (Clini, Ambrosiino, 2005). Činnost dýchacích svalů i dechového centra je v důsledku dlouhodobého napojení na řízenou ventilaci v kombinaci s imobilizací a dalšími faktory snížena. Docházet může až k rapidní selektivní brániční atrofii. Respirační fyzioterapie využívá řadu technik, pomocí nichž můžeme oslabování respiračních svalů zmírnit (Clini, Ambrosiino, 2005; Belicová, 2009). Trénink respiračních svalů je spojen s úspěšnějším a dřívějším odpojením pacienta od řízené ventilace (Clini, Ambrosiino, 2005).

Dále bylo prokázáno, že respirační fyzioterapie je metodou volby v prevenci vzniku atelaktáz a krátkodobě zlepšuje respirační funkce (Stiller, 2000).

Při dechové rehabilitaci vycházíme z poznatku, že mezi dechovou a posturální muskulaturou jsou velmi úzké vztahy. Dýchací pohyby jsou ve svém průběhu ovlivňovány aferencí z oblasti hrudníku, páteře a pánve, která může působit i patologicky. Intenzitu respiračního pohybu lze ovlivnit tlakem na určitý dechový sektor. Tímto tlakem se zvýrazní respirace v místě působení. Využít lze také specifických poloh horních končetin a prstů rukou, které zároveň reflexně ovlivňují centrální nervový systém (CNS) tím, že do něj vysílají určitý soubor proprioceptivních a exteroceptivních vzruchů, daný aferencí z kloubů a svalů končetin. Tento soubor vzruchů působí na řídicí pochody CNS s následným ovlivněním jednotlivých respiračních sektorů. Kombinací poloh končetin lze vytvořit vhodné podmínky pro lokální ovlivnění respirace (Véle, 2006).

Respirační fyzioterapie je nenahraditelnou součástí terapie pacientů, hospitalizovaných na jednotkách intenzivní péče a resuscitačních odděleních (Belicová, 2009).

Existuje konvenční nepsaný předpoklad, že stimulace prostřednictvím rehabilitační intervence, včetně respirační fyzioterapie, vede ke zvyšování ICP, a proto by se u nemocných s intrakraniální hypertenzí neměla provádět. Olson aj. (2007) tuto domněnku vyvrací. Autoři popisují případ 41leté ženy, která utrpěla těžké traumatické poranění hlavy, komplikované ischemií v důsledku prolongované resuscitace, spolu s bilaterálním pneumotoraxem. Pacientka trpěla intrakraniální hypertenzí, nereagující ani na agresivní léčbu. Poté, co byl stav nemocné zkomplikován ventilační pneumonií, byla u ní indikována respirační fyzioterapie, navzdory obavám z nepříznivého vlivu na ICP. V průběhu respirační fyzioterapie byla pozice hlavy pacientky udržována stále ve 30° elevace a nebyla nijak měněna. ICP byl měřen co minutu po dobu 10min před terapií, každou minutu v průběhu terapie a co minutu po dobu 10min po terapii. Střední hodnota ICP před respirační fyzioterapií byla 25,63 mmHg, v průběhu rehabilitace 23,0 mmHg a po terapii 17,3 mmHg. Výsledek je statisticky významný ($p < 0,0001$). Přesný mechanismus, kterým respirační fyzioterapie ovlivňuje ICP není v literatuře popsán. Tato studie podtrhuje potřebu přesnějšího prozkoumání vlivu specifických intervencí, spojených s pulmonální péčí na ICP (Olson aj., 2007).

14.7 Udržování protažitelnosti svalů a prevence kontraktur

Dalším cílem v rehabilitaci pacienta s poruchou vědomí je udržet fyziologickou délku svalů. Postupné zkracování postihuje hlavně svaly spastické, čímž se ještě více zvyšuje nerovnováha mezi nimi a jejich antagonisty. Tento stav může po určité době vést až ke kontrakturám s výrazným funkčním omezením. Na dolních končetinách bývají nejčastěji postiženy: m. iliopsoas, ischiokrurální svalstvo, adduktory kyčle, m. triceps surae a m. tibialis posterior; na horních končetinách: mm. pectorales, adduktory a vnitřní rotátory ramene, flexory lokte, zápěstí a dlouhé flexory prstů; a na trupu: m. rectus abdominis a šikmé břišní svaly. Fyzioterapie využívá řady terapeutických konceptů, obsahujících různé formy protažení svalů, přičemž nejde jen o prosté mechanické prodloužení tkání, ale o celkovou aktivaci neurofyziologických

mechanismů, podporujících snížení svalového napětí spastických a hypertonických svalů (Belicová, 2009).

Vytvoření kontraktur je běžnou sekundární komplikací pacientů s těžkým poraněním hlavy, brzdící obnovu motorických funkcí. Dochází k nim až v 84% případů a jejich výskyt je úměrný době trvání komatu. Příčina tak vysoké incidence kontraktur v této populaci je spojována především se spastickým držením těla. Přispívat však rovněž mohou i případná přidružená poranění, jako zlomeniny a dislokace a také fyziologické zkracování tkání v důsledku imobility. Dlouhodobé držení svalů ve zkrácené pozici je spojeno se ztrátou sarkomer, redukcí proteosyntézy, zvýšeným odbouráváním proteinů, proliferací kolagenu a ztrátou protažitelnosti periartikulárních tkání. Tyto adaptivní změny jsou mnohem výraznější a časnější ve svalech, držených ve zkrácení, než ve svalech držených v protažení. Zvýšení svalové délky po protažení je přechodný jev, který se postupně ztrácí. Zatím nebylo zkoumáno, jak dlouho musí být u pacientů s poškozením mozku svaly pasivně protahovány, aby se předešlo jejich zkrácení. Určitý efekt v předcházení kontrakturám měkkých tkání, vzniklých následkem spasticity, byl popsán při polohování na speciálních dlahách. Výhodou dlah je to, že udržují tkáň v protažení po mnohem delší dobu.

Péče o prevenci kontraktur by měla začít již v akutním stavu po poranění, bez ohledu na předpokládanou prognózu (Elliot, Walker, 2005).

14.8 Terapeutická vertikalizace

Dalším krokem včasné rehabilitace je terapeutická vertikalizace. Vertikalizace by se měla provádět postupně a začít by se s ní mělo co nejdříve, jakmile to pacientův stav dovolí. Není-li možná vertikalizace celého těla, usilujeme alespoň o zvýšenou pozici horní poloviny trupu nebo sed. Rozhodujícím faktorem je pozice hlavy v prostoru a její poloha v lehké flexi. Ideální je vertikalizovat pacienty pomocí vertikalizačních lůžek, za přísné kontroly kardiopulmonálních parametrů. Terapeutická vertikalizace slouží nejen jako kardiiovaskulární trénink a prevence bronchopneumonie, vertikální poloha také upravuje svalový tonus a cíleně působí na zlepšení poruchy vědomí, prostřednictvím aktivace ascendentního retikulárního aktivačního systému (Belicová, 2009).

Elliott aj. (2005) testoval vliv vertikální pozice na úroveň vědomí u 12 pacientů (z čehož 5 bylo ve VS a 7 v MCS). Stav pacientů byl hodnocen pomocí škály WHIM. Pacienti byli testováni nejdříve vleže, následně v průběhu 20 minutového intervalu vertikalizace na sklopném stole do 85° a poté znova vleže. 9 pacientů (3 VS, 5 MCS) dosáhlo ve vertikální poloze výrazně vyšší hodnoty WHIM skóre a zároveň předvedli vyšší formu chování než vleže (viz tabulka VI. v přílohách). Ačkoli bylo u 3 pacientů ve VS naměřeno při vertikalizaci vyšší skóre, jejich chování nedosahovalo úrovně, která by svědčila o schopnosti uvědomování si sebe a svého okolí. U všech pacientů bylo vleže po vertikalizaci zjištěno stejné nebo nižší skóre než vleže před vertikalizací. Během testování byl sledován krevní tlak pacientů, přičemž nebyly zaznamenány žádné výrazné změny.

Tyto výsledky ukazují, že změny pozice mohou mít signifikantní vliv na úroveň vědomí pacientů ve VS a MCS. Přínos tohoto fenoménu v rehabilitaci ale zatím nebyl testován (Elliott aj., 2005).

Dalším důležitým přínosem vertikální polohy je zkvalitnění dechové mechaniky. Vleže na zádech převažuje inspirační postavení hrudníku, bránice je ve vyšším postavení a expirační fáze dechu je ztížená. Prostorové omezení pohybu dolních žebér v předozadním směru a znevýhodnění postavení bránice, řadí tuto polohu k polohám zátěžovým. Z kineziologického hlediska je výhodnější vertikální poloha, kde není mobilita páteře a hrudníku prostorově omezená. Poloha těla aktivuje také periferní mechanismy dýchání, ke kterým patří: pozice jazyka (ta může dýchání ulehčit, ale také ztížit), dále poloha a pohyb očí stimulující jednotlivé fáze dechu a v neposlední řadě pozice dolních a horních končetin doladující nastavení těla do poloh pro dýchání otevřených nebo zavřených (Belicová, 2009).

Chang aj. (2004) potvrzuje, že vertikalizace pomocí sklopného stolu, krátkodobě, ale signifikantně zvyšuje ventilaci pacientů v intenzivní péči.

Vertikalizace na sklopném stole a podobné aktivity, spojené s nesením váhy hrají také důležitou roli v prevenci kontraktur a korekci spastických a zkrácených svalů. Pasivní protažení Achillových šlach při stoji, upravuje postavení chodidel a tím usnadňuje další rehabilitaci. Kompenzuje se také flekční postavení trupu, udržované dlouhodobým ležením na zádech či sezením. Bylo prokázáno, že vertikalizace na sklopném stole je efektivní metodou pro zlepšení postavení kloubů u neurologických pacientů (Elliot, Walker, 2005).

Vertikální poloha příznivě působí na mnoho oblastí a orgánových systémů. Jejím přínosem je zejména:

1. prevence hypovolemie
2. podpora funkce respiračního systému
3. zatížení obratlů a s tím spojená redukce osteoporózy
4. zvýšení hybnosti hlezenních kloubů
5. redukce spasticity dolních končetin
6. zlepšení cirkulace
7. podpora renální funkce
8. zlepšení vnímání a orientace
9. redistribuce tlaku na kůži (Elliot, Walker, 2005)

14.9 Rehabilitace motoriky

Terapie motoriky představuje v neurorehabilitaci hlavní úkol. Terapeutický postup není jednotný, použít se dá řada metod či konceptů (Lippertová-Grünerová, 2009).

Jednou z prvních možností facilitace motoriky u pacientů s poruchou vědomí jsou pasivní pohyby. Pasivní pohyby usilují o zachování pohyblivosti kloubů, udržení elasticity a délky svalů a vazů, podporují redukci spastického tonu, stimulují proprioceptivní stimulaci a zlepšují cirkulaci. Vykonávají se v oblasti končetin, hlavy i trupu. Důležitými prvky pohybů trupem jsou flexe a rotace. Hlavou opatrně pohybujeme ve všech směrech ve fyziologickém rozsahu, je možné přidat šetrnou trakci. S končetinami by se mělo pohybovat několikrát denně, podle možností v plném rozsahu, s přihlédnutím ke kloubním a antispastickým vzorům. Pozornost je třeba věnovat hlavně ramennímu pletenci, ale dále také zápěstí a ruce, které patří mezi distální klíčové body, ovlivňující spasticitu. Je vhodné denně provádět tlakové masáže aker končetin a mobilizace drobných kloubů (Belicová, 2009).

Pasivně se dá provádět a aplikovat také řada prvků Bobath konceptu a Proprioceptivní neuromuskulární facilitace (PNF). Bobath koncept byl původně zaměřen na terapii dětí s dětskou mozkovou obrnou, ale dnes se už běžně používá i u dospělých pacientů s hemiparézou. Tento koncept představuje v podstatě 24hodinový management, integrovaný do každodenních činností. Jeho principem je poskytnout

paretickým končetinám i trupu co nejvíce fyziologických informací, a umožnit tak jejich zařazení do tělesného schématu. Z toho důvodu také Bobath koncept dbá na optimální nastavení kloubů a svalového tonu (Lippertová-Grünerová, 2009).

PNF je technika využívající diagonálních vzorů pohybů, které odpovídají základním pohybům v běžném denním životě. Neurofyziologickým principem PNF je cílené ovlivňování mozkových center a motorických neuronů, prostřednictvím aferentních impulzů ze svalových, šlachových a kloubních proprioceptorů, z receptorů taktilních a případně i zrakových a sluchových. Jedním z hlavních cílů PNF je mobilizace nevyužitých rezerv centrálního nervového systému v oblasti motorických funkcí a obnovení synergistických vzorů svalové aktivity (Pavlů, 2003).

Aplikovat se dá také Vojtova metoda reflexní lokomoce, která nevyžaduje aktivní přispění pacienta. Vojtova Metoda vychází z toho, že pomocí stimulace periferních zón a nastavení definované výchozí polohy je možné vyvolat zkřížené koordinované pohybové vzory. Cílem je aktivace motorických funkcí, ztracených zejména následkem poškození centrální CNS. Předpokladem této metody je, že reflexní pohybové vzorce jsou reprezentovány na několika úrovních CNS a přes aktivující a tlumící vliv subkortikálních center a spinálních interneuronů mohou být tyto reflexní mechanismy vyvolány a později použity v rámci motorických aktivit. V rehabilitaci pacientů po traumatickém poškození mozku se této metody využívá zejména u pacientů ve VS (Lippertová-Grünerová, 2009).

Podle možností přecházíme od prvků a technik pasivních, k pohybům s dopomocí, až k aktivním formám pohybu. Aktivní pohyb snižuje závažnost komplikací, vzniklých následkem prodloužené imobilizace, ke kterým patří: atrofie svalstva spolu se zmnožením vaziva, degenerativní změny kloubních chrupavek, kloubních pouzder a vazů, osteoporóza, dekubity atd. Při nečinnosti svalů dochází k atrofii svalových vláken, která může po 4 týdnech dosahovat 10-60%. Restituce původního stavu trvá 2-4x déle, než doba imobilizace. Zmnožení vaziva ve svalu zhoršuje regeneraci svalových vláken, komprimuje nervová vlákna, čímž brání proudění axoplazmy, tlakem na cévy brání dostatečnému zásobení svalů kyslíkem a živinami, zhoršuje venózní odtok a omezuje volný pohyb svalových vláken, který je základní podmínkou jejich činnosti a proprioceptivní signalizace. Porucha pohybu způsobuje také vyhasínání centrální reprezentace tohoto pohybu (Belicová, 2009).

Experimentální výzkum potvrzuje, že motorická stimulace ve formě funkční rehabilitace vede u jedinců s poraněním mozku k pozitivnímu efektu, spočívajícímu v neuroprotekcí. Tato ochrana neuronů před poškozením a zánikem je většinou spojována s neurotrofním faktorem (BDNF), jehož expresi motorické cvičení zvyšuje. Navíc bylo dokázáno, že motorické učení a trénink ještě před traumatem mozku, podobným způsobem snižuje úroveň mortality (Lippert-Grüner aj., 2007).

Doposud nebylo možné prokázat žádný signifikantní rozdíl v úspěšnosti některého z konkrétních používaných rehabilitačních konceptů (Elliott aj., 2004; Lippertová-Grünerová, 2009).

Pro odlišení efektivních od neefektivních intervencí, musí být rehabilitační výzkum rozšířen do většího počtu zdravotnických center, spolupracujících na daném problému. Relativně dlouhý průběh zotavování se z těžkého poškození mozku, podtrhuje důležitost stanovení objektivních ukazatelů, odhalujících pacienty s potenciálem pro funkční zlepšení. Komplikované etické hledisko, spojené s randomizovaným zařazením pacientů, s tak závažným poškozením mozku, do placebo skupiny, přispívá k nedostatku kontrolovaných klinických studií (Laureys aj., 2006).

14.10 Příklad intenzivní rehabilitace, se zapojením rodinných příslušníků do péče o pacienta

Na oddělení anesteziologie a intenzivní medicíny (OAIM) nemocnice v Trenčíně byla provedena studie s cílem zhodnotit efekt časně intenzivní rehabilitace pacientů ve VS. V letech 2003-2005 došlo u 26 hospitalizovaných pacientů k rozvoji VS. Vyvolávajícími příčinami byly: kraniotrauma (9), stav po kardiopulmonární resuscitaci (6), polytrauma (4), CMP (3), metabolický rozvrat (2), intoxikace (1) a šokový stav (1). V minulosti byla přítomnost příbuzných na oddělení přísně omezená jen na návštěvní hodiny. Po přestěhování oddělení do nových prostor se ale vytvořily podmínky pro nerušný pobyt příbuzných, bez toho aby narušovali chod oddělení. Proto se příbuzným umožňoval delší kontakt s pacientem i jejich zapojení do ošetrovatelského procesu. Pacienti byli rozděleni do 2 skupin. První skupinu tvořilo 13 pacientů, u kterých se příbuzní přímo podíleli na ošetrovatelském procesu. Jejich

návštěvy byly každodenní a trvaly 4-12 hodin. Druhou skupinu tvořilo 13 pacientů, u nichž spolupráce rodiny byla z nejrůznějších důvodů minimální. Rodinní příslušníci prováděli hlavně taktilní a akustickou stimulaci ve formě hlazení tváří a rukou, čtení a vyprávění, optickou stimulaci, formou ukazování oblíbených předmětů a fotografií, prováděli masáže a pomáhali při polohování, krmení i pasivních pohybech. Průměrná délka hospitalizace byla 37 dní.

V první skupině došlo k signifikantnímu zlepšení stavu vědomí u 5 pacientů (38%) a jejich pozdějšímu propuštění do domácí péče. Ve druhé skupině došlo k podobnému zlepšení jen u 1 pacienta.

Spolupracující rodina se naučila ošetřovat pacienta a postupně zvládat i složitější rehabilitační postupy. Zároveň získali od sociálních pracovníků potřebné informace o možnostech vybavení kompenzačními pomůckami, finančních příspěvcích, spolupráci s agenturou domácí ošetrovatelské péče atp. Výrazně tak poklesly obavy členů rodiny z možných komplikací, spojených s domácí péčí o pacienta. Osvědčila se také spolupráce s klinickým psychologem, který dokázal pomoci pacientovi, rodinným příslušníkům a někdy i ošetřujícímu personálu (Belicová, 2009).

15 Určení úrovně léčby

Je-li diagnóza vegetativního stavu řádně stanovena, musí ošetřující lékař informovat rodinu, případně odpovědného zástupce pacienta o možných následcích. Ve spolupráci s rodinou je stanovena úroveň odborné léčby.

Existují čtyři úrovně léčby:

1. přístrojová terapie, zahrnující umělou ventilaci, dialýzu a kardiopulmonární resuscitaci
2. podávání léků jako jsou antibiotika a poskytnutí další běžné léčby např. suplementace kyslíku
3. hydratace a výživa
4. ošetrovatelství a domácí péče udržující hygienu a důstojnost pacienta

Po stanovení úrovně léčby podá lékař zdravotnímu personálu a členům rodiny jasně dané informace o tom, které úkony mají být vykonávány a které mají být odepřeny. Ve všech případech musí být zachována pacientova důstojnost a hygiena.

Přeje-li si rodina intenzivní léčbu pacienta, musí být dodržována pečlivá léčebná a ošetrovatelská péče, předcházející zdravotním komplikacím, které se u těchto a podobných stavů mohou vyskytnout. Přežití pacienta v permanentním vegetativním stavu závisí do určitého stupně na kvalitě a intenzitě poskytnuté léčebné a ošetrovatelské péče.

Preventivní péče stojí na prvním místě. Denní protahování zpomaluje vznik kontraktur, které jinak bývají u pacientů ve vegetativním stavu těžké. Také každodenní péče o pokožku a časté polohování pomáhá předcházet vzniku proleženin. Pro zachování průchodnosti dýchacích cest a prevenci aspirace může být nutná tracheostomie a z důvodu vyššího výskytu infekcí dýchacích a močových cest u ležících pacientů, je někdy třeba doplnit léčbu antibiotiky. Výživa a tekutiny jsou většinou podávány zavedenou sondou (MSTF, 1994b).

16 Zolpidem a otázka jeho využití u pacientů s poruchou mozku

16.1 Objevení „paradoxních“ účinků zolpidemu

Před několika lety pozoroval praktický lékař Dr. Wally Nel z Jižní Afriky u svého pacienta v permanentním vegetativním stavu, paradoxní nabytí vědomí po podání léku zolpidem, který se už dvacet let používá jako hypnotikum či sedativum. Klinický stav a reakci tohoto pacienta na zolpidem popsal Dr. Nel spolu s Dr. R. Claussem v kazuistice, publikované roku 2000 v South African medical journal (ReGen, 2008a).

Pacientem byl 28letý muž, jenž utrpěl při automobilové nehodě poranění hlavy, které u něj způsobilo vznik těžké kvadruparézy s výraznou spasticitou, hyperesthesií, choreatickými pohyby levé poloviny těla, celkovým neklidem, poruchou vědomí a inkontinencí. Pacient byl již tři roky zcela závislý na okolí, nekomunikoval a jeho stav byl klasifikován jako semikomatózní. Nejvyšší skóre GCS, kterého dosáhl, bylo 9/15.

V lednu roku 1999 byl pacient výrazně neklidný, a proto mu jeho ošetřující lékař Dr. Nel předepsal 10mg zolpidemu na uklidnění. Tento lék byl vybrán z důvodu jeho malých vaskulárních a cerebrálních vedlejších účinků, ve srovnání s ostatními hypnotiky. Patnáct minut po užití léku pacient paradoxně nabyl vědomí a poprvé za 3 roky promluvil. Zároveň to bylo poprvé za 2 roky, co vydal nějaký zvuk. Lék byl nemocnému podáván i následující dny, vždy ráno a pokaždé se stejným účinkem. Po podání zolpidemu se klinický stav nemocného vyvíjel takto: nejdříve u něj došlo k lehkému kašli, následovalo zlepšení barvy kůže a jeho nepřítomný výraz se postupně měnil. Po chvíli začal pacient mluvit.

Dokázal krátkými větami odpovídat na jednoduché otázky ohledně jeho okolí a příbuzných, byl schopen provádět jednoduché výpočty a psát diktovaná slova. Hyperesthesie a spasticita se snížily a pacient se dokázal sám najíst. Přestože občas zapomněl údaje o čase a místě, nevykazoval Louis zmatenost. Jeho emocionální stav byl rovněž adekvátní, největší omezení spočívalo v poruše motoriky, spojené s kontrakturami. Hodnota GCS se u něj zvýšila na 15.

Toto zlepšení trvalo po dobu účinnosti léku, to znamená 3-4 hodiny od aplikace. Po jejím uplynutí, upadl pacient zpět do předchozího stavu (Clauss aj., 2000).

Tento muž je nyní pomocí zolpidemu přiváděn k vědomí na 10 hodin denně a to již po dobu 9 let (ReGen, 2008a).

16.2 Studie, potvrzující příznivý účinek zolpidemu na klinický stav pacientů s poraněním mozku

Další studie Dr. Nela a Dr. Clausse ukazují, že mnoho osob s různým stupněm poškození mozku, způsobeným různými příčinami, vykazuje prokazatelné zlepšení klinického stavu po podání zolpidemu.

Efekt v podobě zkvalitnění lokomoce zaznamenal Dr. Clauss u pacienta, jenž pět let po poranění hlavy trpěl pravostrannou slabostí, znemožňující efektivní chůzi. Dále u pacienta po mozkové mrtvici s levostrannou hemiplegií a příznaky mozečkové poruchy na straně pravé, pozoroval po podání zolpidemu úpravu svalové koordinace pravé horní končetiny do té míry, že ji pacient byl schopen znova normálně používat. Nicméně levostranná hemiplegie u něj zůstala bez klinického zlepšení. U pacientky s obrnou lícního nervu, vzniklou u v důsledku komplikací při odstraňování neuromu akustiku více než před deseti lety, došlo ke zlepšení klinického obrazu a snížení latence vedení vzruchu lícním nervem ze 4,9 ms na 4,45 ms. Ke zlepšení klinických obtíží po podání zolpidemu došlo také u 4 z 5 členů rodiny, trpící spinocerebelární ataxií II typu (Clauss, 2005).

Podobné klinické zlepšení jako u prvního popsaného pacienta v permanentním vegetativním stavu pozorovali Clauss a Nel ještě u dalších dvou pacientů, rovněž v PMVS. První z nich- 31letý muž byl ve VS 3 roky, druhý z nich- 29letý muž byl ve VS 5 let. Příčinou poškození mozku prvního pacienta bylo traumatické poranění při automobilové nehodě, u druhého pacienta došlo k hypoxickému poškození při tonutí. Oba dva pacienti po podání zolpidemu dokázali adekvátně reagovat na jednoduché povely a dosáhli vyšší hodnoty GCS, než před jeho podáním. U prvního pacienta se GCS zvýšilo z 6 na 10, u druhého z 9 na 14 (Clauss, Nel, 2006).

Také další autoři udávají zlepšení klinického stavu pacientů s poraněním mozku po podání zolpidemu:

Shames a Ring (2008) popisují případ 50leté ženy s těžkým anoxickým poškozením mozku, vzniklém v důsledku srdečního selhání, a její pozitivní reakci na zolpidem. Tato pacientka byla od inzultu 18 měsíců v minimálním stavu vědomí. Nemluvila, byla inkontinentní, zcela závislá na svém okolí a byly u ní pozorovány atetoidní pohyby. Přibližně 45 minut od podání 10 mg zolpidemu se klinický stav pacientky zlepšil natolik, že dokázala číst, psát, odpovídat na jednoduché otázky i provádět jednoduché výpočty. Atetoidní pohyby vymizely a motorické vyšetření prokázalo plně volní pohyby všech končetin. Pacientka dokázala uchopovat předměty, ale také se postavit a s dopomocí dvou osob ujít několik kroků. Toto zlepšení trvalo 4 hodiny, následně se pacientka vrátila zpět na předchozí funkční úroveň.

Cohen a Duong (2008) zaznamenali případ 35letého muže, trpícího kardiomyopatií, který při komplikované kardiopulmonární resuscitaci utrpěl anoxické poškození mozku. Pacient nemluvil, byl neklidný, agitovaný a nebyl schopen vyhovět jednoduchým příkazům a spolupracovat s lékařským personálem. Po medikaci 5 mg zolpidemu vykazoval pacient více komunikace a spolupráce. Při zvýšení dávky na 10 mg byl tento muž schopen sebeobsluhy a s dopomocí i chůze. Pacientovi byl předepsán zolpidem v dávce 10mg 2x denně a měsíc poté byl propuštěn do domácí péče. Úroveň sebeobsluhy tohoto muže kolísala v závislosti na hladině zolpidemu v krvi od minimální potřeby asistence po úplnou závislost na okolí. Účinnost zolpidemu trvala až 6 hodin.

Brefel-Courbon aj. (2007) provedl randomizovanou dvojité zaslepenou studii účinku zolpidemu u 48leté pacientky s akinetickým mutismem. Tato žena v souvislosti s pokusem o sebevraždu oběšením, utrpěla postanoxické poškození mozku s následným vyvinutím akinetického mutismu. Klinicky u ní dominovalo masivní snížení spontánního motorického a verbálního projevu, sensorické funkce a vnímání se zdály být zachovány. Pacientka byla plně závislá na okolí, vyživována byla pomocí gastrostomie. Dva roky po inzultu byl u této ženy pozorován pozitivní účinek zolpidemu na její klinický stav. Pacientce byl předepsán zolpidem v dávce 1 tableta 3x

denně. Po této medikaci byla žena schopna komunikovat s rodinou, přijímat potravu orálně bez polykacích potíží a samostatně se pohybovat na posteli i chodit. Lék u ní nezpůsobil ospalost, jako „vedlejší účinek“.

Účinek zolpidemu/placeba na mozkovou aktivitu byl měřen pozitronovou emisní tomografií a sérií funkčních testů. Bylo zjištěno, že 20 mg zolpidemu výrazně zlepšuje motorický projev pacientky (viz tabulka VII. v přílohách). FDG-PET (F-fluorodeoxyglukózová pozitronová emisní tomografie) po aplikaci zolpidemu ukázala zvýšení cerebrálního metabolismu zejména v postrolandické oblasti, některých částech laterálního frontálního kortexu, přední části gyrus cinguli, mediální a orbitofrontální kůře a thalamu, a to asi o 25-30% (viz obrázek III. v přílohách). H₂¹⁵O PET odhalila zolpidemem indukované zvýšení regionálního cerebrálního průtoku, převážně v předním gyrus cinguli a orbitofrontální kůře.

Zolpidem tedy u této ženy ovlivnil především přední cingulární a orbitofrontální kůru, které jsou podle klasických neuroanatomických modelů zapojeny do limbických okruhů. Je známo, že porucha těchto korových oblastí způsobuje behaviorální a kognitivní změny, zejména snížení motivace. Akinetický mutismus je spojován právě s bilaterální lézí předního gyrus cinguli.

Účinnost zolpidemu byla prokázána také v psychiatrii, při léčbě katatonie (tj. souboru příznaků, spojených se snížením psychomotorického tempa) i dalších psychomotorických poruch. Hlavními léky, používanými pro léčbu katatonie jsou benzodiazepiny. V roce 1994 byl pozorován výrazný pozitivní účinek zolpidemu u pacientky, trpící chronickou katatoníí, způsobenou iktem na subkortikální úrovni. Zolpidem byl následně podáván skupině 10 katatonických pacientů. U 8 z nich došlo mezi 10 až 30 minutami po podání k potlačení symptomů, trvajícím 2-5 hodin. Byla zjištěna zřetelná souvislost mezi terapeutickým efektem a koncentrací zolpidemu v plazmě (viz obrázek IV. v přílohách). Práh účinnosti zolpidemu je 80-150 ng/l. Pozorováno také bylo, že u menší části pacientů není zolpidem účinný (Thomas aj., 2007).

Shadan, Poceta a Kline (2004) popsali případ 28letého muže, který v důsledku anoxické encefalopatie, způsobené zástavou srdce, trpěl úpornou globální spasticitou. Spasticita pacienta byla velice intenzivní a vysilující, nereagovala na standardní

farmakologickou léčbu, včetně injekcí botulotoxinu, a činila pacienta závislého na okolí ve všech aktivitách denního života. Podávání zolpidemu v dávce 10 mg co 4 hodiny, vedlo u tohoto muže k výraznému snížení projevů spasticity, spojeného s úpravou držení těla a pozice kloubů. Efekt byl patrný po 40-60 minutách od podání léku a trval další 2-4 hodiny. Vedlejším účinkem zolpidemu byla jen lehká ospalost.

Pacient byl sledován následující 4 roky, v průběhu kterých se spasticita výrazně snížila. Pro účinnost zolpidemu se stala dostačující dávka 2,5mg co 4 hodiny.

Jedna z prvních zmínek o pozitivním účinku zolpidemu na klinické stavy, spojené s poruchou mozku, pochází již z roku 1997. Tehdy Daniele aj. pozoroval u 61leté ženy, trpící již 25 let Parkinsonovou chorobou, značnou úpravu akinesie a rigidity po podání zolpidemu. Efekt byl srovnatelný s účinkem levodopy. Pacientka byla následujících 5 let úspěšně léčena jen zolpidemem, dopaminergní léky byly zcela vysazeny.

Autoři následně zolpidem vyzkoušeli u dalších 10 pacientů s Parkinsonovou chorobou, z nichž 6 na léčbu reagovalo pozitivně, další 4 na zolpidem nereagovali. U pacientů s pozitivní reakcí na zolpidem došlo k ústupu parkinsonských symptomů o 21-59%, trvajícím 2-4 hodiny. Léčba levodopou, způsobovala u 3 z pacientů vedlejší účinek v podobě dyskinezi. Zolpidem tento vedlejší efekt neměl, u některých pacientů ale způsoboval větší či menší ospalost. Daniele aj. (1997) navrhuje zolpidem jako alternativní způsob léčby pacientů s Parkinsonovou chorobou, u nichž levodopa způsobuje nepříznivé vedlejší účinky.

Chen, Sy a Wu (2008) rovněž připisují zolpidemu příznivý vliv na některé pacienty s Parkinsonovou chorobou. U 53letého pacienta s pokročilým stádiem Parkinsonovy choroby, v minulosti léčeného unilaterální palidotomií, unilaterální thalamotomií a bilaterální hlubokou mozkovou stimulací, pozorovali autoři po podání 10mg zolpidemu snížení akineze, dystonie a dyskineze. Antidystonický a antidyskinetický efekt zolpidemu měl z neznámého důvodu delší dobu trvání, než účinek snižující akinezi.

Garretto aj. (2004) uvádí 3 případy pacientů s blefarospasmem, kteří benefitovali z pravidelného užívání zolpidemu, snížením spasmů očních svalů. Autorka navrhuje

zabývat se otázkou, zda by zolpidem mohl být užitečný v léčbě dystonických syndromů.

Cohen, Chaaban a Habert (2004) popisují případ 52leté ženy, trpící již 3 roky afázií v důsledku mozkové mrtvice, které zolpidem pomohl ke zlepšení komunikace. 30 minut po užití zolpidemu, došlo u pacientky nejen ke klinickému zlepšení, ale také k zvýšení regionálního cerebrálního průtoku v Brocově arei a dalších oblastech o 35-40%.

Zolpidem sice není určen k dlouhodobému užívání, ale je to lék bezpečný s poměrně malými vedlejšími účinky. Všichni tři výše popsaní pacienti v PMVS byli vystavení jeho dlouhodobému- několikaletému užívání. Zolpidem u všech sledovaných zůstal stále stejně účinný i bez nutnosti zvyšovat jeho dávku. Pravidelné vyšetření krevního obrazu, renálních a jaterních testů ukázalo u těchto pacientů hodnoty, pohybující se v rozmezí normy (Clauss, Nel, 2006). Také Shadan, Poceta a Kline (2004) u svého pacienta, dlouhodobě užívajícího zolpidem z důvodu spasticity, nepozorovali žádné známky vzniku tolerance nebo jakýchkoli toxických vedlejších účinků.

Doktor Clauss o svých pozorováních a výsledcích napsal knihu s názvem „Hope in Brain Damage“ (ISBN 978-0-9559409-0-3), která vyšla 11. 6. 2009 a v níž mimo jiné pojednává o možnostech nového způsobu léčby a pohledu na pacienty s poškozením mozku (ReGen, 2008b).

Dr. Clauss se spojil s konzultantem farmaceutické firmy ReGen therapeutics ve Velké Británii a společně zažádali o mezinárodní udělení patentu pro nové využití zolpidemu. Tento patent byl zatím přijat jen v Jižní Africe.

V únoru roku 2006 zahájila firma ReGen „Projekt zolpidem“, jehož cílem je vyvinout novou formu zolpidemu, u které by byly potlačeny sedativní účinky, která by byla účinná i v malých dávkách a zároveň vhodná pro široké spektrum pacientů.

V srpnu roku 2007 byla nalezena nová forma zolpidemu, která na zdravé osoby nepůsobila sedativně. Tato látka je dále podrobována klinickým testům (ReGen, 2008a).

16.3 Zolpidem a jeho mechanismus účinku

Zolpidem patří mezi kvalitativně odlišná hypnotika tzv. třetí generace (Edukafarm, 2003).

Jde o imidazopyridinové hypnotikum, čímž se chemicky liší od hypnotik benzodiazepinových. Účinek hypnotik spočívá ve vazbě na omega-receptory pro mediátor GABA. Zatímco benzodiazepiny (diazepam a lorazepam) se váží neselektivně na všechny tři podjednotky omega-receptoru, zolpidem se váže selektivně jen na podjednotku omega-1 (Edukafarm, 2003; Clauss, 2005; Shames, Ring, 2008; Lazzaro, 2006).

Prostřednictvím omega-1 receptoru působí zolpidem na iontový kanál, propouštějící chloridové anionty, a navozuje tak specifický sedativní účinek. Zolpidem nepůsobí anxiolyticky, antikonvulzivně a myorelaxačně. Jeho výhodou je také to, že se rychle vstřebává z trávicího ústrojí a má nízký biologický poločas eliminace: 1,5 - 2,4 hodiny při orálním podání. Doporučená denní dávka zolpidemu činí 10 mg pro dospělou osobu, účinnost léku byla ale statisticky prokázána i při dávce 5 mg (Edukafarm, 2003).

Thomas aj. (2007) udává, že zolpidem má 10x větší afinitu k omega-1 podjednotce receptoru pro mediátor GABA ve srovnání s podjednotkami omega-2 a 3. To tedy znamená, že se v menší míře může vázat i na podjednotky 2 a 3 a způsobovat tak mírné anxiolytické a antikonvulzivní účinky.

Při vazbě mediátoru GABA na příslušné omega receptory, dochází ke zvýšení vstupu chloridových aniontů do buňky a zároveň ke snížení permeability pro draselné kationty. Tím dojde k poklesu membránového potenciálu, a zároveň ke znemožnění vzniku akčního potenciálu. GABA tedy působí jako inhibiční neurotransmitter (Clauss aj., 2000).

Zolpidem se chová jako omega-1 GABA agonista, vykazuje tedy obdobné účinky jako GABA při vazbě na omega-1 receptor (Shames, Ring, 2008).

Různé typy omega receptorů zprostředkovávají různé biologické účinky. Podjednotce omega-1 se přisuzuje sedativní a amnestický efekt. Zajímavá je také skutečnost, že omega-1 receptor a tedy i zolpidem neovlivňuje krátko-intervalovou intrakortikální inhibici, narozdíl od diazepamů a lorazepamů, které ji zvyšují (Lazzaro, 2006).

GABA receptory se nachází po celém mozku. Největší výskyt omega-1 receptorů je v lamina IV somatomotorických kortikálních oblastí a v extrapyramidovém motorickém systému (zahrnujícím globus pallidus, ventrální talamický komplex, nukleus subthalamicus, substantia nigra a cerebellum). Vysoká hustota omega-1 a zároveň omega-2 receptorů je zejména v lamina IV neokortexu, substantia innominata a molekulární vrstvě gyrus dentatus (Claus aj., 2000).

Zdá se, že většina mozkových poranění a patologických stavů je spojena s útlumem neuronální aktivity, která má pravděpodobně svůj původ v neuroprotektivní reakci mozku, provázející mozkové poškození. Útlum neuronální aktivity vede k tomu, že klinický projev vzniklé poruchy je horší, než by odpovídalo rozsahu léze (Claus, 2005).

Útlum neuronální aktivity souvisí s neuroprotektivním útlumem mozkového metabolismu, zprostředkovaným mediátorem GABA. Studie na zvířatech zjistily zvýšenou hladinu GABA po poranění mozku a prokázaly, že po podání zolpidemu dojde ke zlepšení perfuze málo prokrvených mozkových oblastí (Singh aj., 2008).

Podobný útlum aktivity je známý u srdeční svaloviny jako tzv. hibernace myokardu. Myokard je nefunkční, ale plně životaschopný. Při obnovení jeho cévního zásobení se stává opět funkčním (Claus, 2005). Budeme-li vycházet ze stejného principu, pak můžeme mluvit o tom, že zolpidem „probouzí“ funkčně hibernující kortex (Hall aj., 2008).

Pomocí cerebrální SPECT (single photon emission computed tomography) lze zmapovat změny v průtoku krve mozkiem a rozhodnout, zda určité mozkové oblasti fungují řádně nebo ne. Podle výsledků SPECT studií můžeme vidět sníženou regionální perfuzi zasažených oblastí mozku, ve srovnání s kontralaterální hemisférou, poukazující na sníženou neuronální aktivitu. Po podání zolpidemu vidíme změny prokrvení, konkrétně zvýšení regionální cerebrální perfuze v poškozených oblastech a s tím spojené zvýšení neuronální metabolické aktivity (Claus, 2005; Hall aj., 2008).

Tyto změny jsou klinicky provázeny ústupem symptomů, způsobených poškozením mozku, zlepšením stavu vědomí a úpravou spánkových abnormalit (Clauss, 2005).

Neuronální mechanismus, vysvětlující účinky zolpidemu, demonstroval Stephen D. Hall (2008) z Astonké Univerzity v Birminghamu ve spolupráci s kolektivem spoluautorů. Probandem této studie byl pacient, který před dvanácti lety prodělal mozkovou mrtvici, jenž způsobila poškození levé hemisféry, projevující se motorickým a kognitivním deficitem. Elektrická aktivita mozku tohoto pacienta byla změřena pomocí farmako-magnetoencefalografie (pharmaco-MEG) a odhalila silné perzistující patologické theta a beta vlnění nejen v oblasti polostínu léze ale i v okolním kortexu.

Účinek zolpidemu byl hodnocen v dvojité zaslepeném pokusu, v době 60 minut od jeho podání a byl zaměřen na pozorování změn v rozložení frekvenčního spektra mozkové aktivity, tedy změn v delta, theta, alfa, beta a gama aktivitě.

Byl zjištěn silný desynchronizační efekt zolpidemu na zvýšenou theta a beta aktivitu, pozorovanou v ipsilaterálním kortexu. Naproti tomu nebyl pozorován žádný vliv zolpidemu na normální nízkofrekvenční aktivitu kortexu kontralaterální hemisféry. Klinicky byl tento stav provázen symptomatickou úlevou. Po podání placebo nebyl pozorován ani terapeutický benefit, ani s tím spojené potlačení patologických vln.

Testován byl také zolpiklon, patřící mezi neselektivní modulátory GABA receptorů. (Zolpiklon se tedy váže na všechny typy GABA receptorů, ne jen na typ omega-1, jako zolpidem.) Zolpiklon, stejně jako podobné nespecifické modulátory GABA receptorů, vykazoval opačný efekt, tedy markantní bilaterální zvýšení beta frekvence.

16.4 Reakce neuronů na traumatické poškození a podstata neuroprotektivního útlumu

Poškození nervových buněk je způsobeno nejen primárním mechanickým násilím, ale také vznikem sekundárních autodestrukčních kaskád, které mohou zapříčinit rozsáhlé poškození primárně intaktních neuronů. Posttraumatická

degenerace je způsobena: nedostatkem neurotrofických faktorů, zvýšeným uvolňováním excitačních aminokyselin, zaplavením buňky vápníkem a vznikem volných radikálů (Lippertová-Grünerová, 2009).

Základem těchto autodestrukčních procesů jsou nejprve molekulární změny v hospodaření kyslíku a oxidu uhličitého (Vožeh, 2009).

Neurotrofiny jsou neuroprotektivní látky, chránící nervové buňky před buněčnou smrtí v době jejich vývoje i dospělosti, a mohou také iniciovat proces regenerace po poškození. Je známo, že v periferním nervovém systému dochází k retrográdnímu transportu neurotrofických látek prostřednictvím axonů. K podobným procesům dochází i v CNS, zde je ale pro přežití buněk důležité působení nejen neurotrofinů, ale také dalších růstových faktorů a elektrické aktivity.

Při poškození mozkové tkáně může dojít také k tzv. transsynaptické smrti buněk, při které zaniknou nervové buňky, nacházející se v přímém synaptickém kontaktu se zniklými neurony. Tento fenomén se vysvětluje výpadkem synaptické aktivity a ztrátou trofických faktorů (Lippertová-Grünerová, 2009).

Další příčinou autodestrukce je zvýšené vyplavování excitačních aminokyselin. Z poškozených buněk se uvolňuje velké množství excitačních neurotransmiterů, zejména glutamátu a aspartátu. Termínem excitotoxicita je charakterizován stav nadměrné aktivace receptorů nervových buněk. Zejména bývá zmiňována excitotoxicita glutamátová. Aktivací NMDA glutamátových receptorů dochází k otevření kanálů pro vstup vápníku do buňky. Masivní zvýšení intracelulárního vápníku vede k řadě dějů, poškozujících buněčnou membránu, cytoplazmu i jádro (Vožeh, 2009; Kuschinsky, 2003; Lippertová-Grünerová, 2009). Vysoká koncentrace vápníku zároveň zvyšuje syntézu NO, který ve vysokých koncentracích podporuje tvorbu volných kyslíkových radikálů (Vožeh, 2009).

Vznik volných kyslíkových radikálů je u traumatu mozku dán poruchou normálního rozložení okysličené tkáně. Tenze kyslíku se může zvyšovat i snižovat, anoxie bývá následována reoxygenací. Všechny tyto procesy iniciují tvorbu volných radikálů a jejich navazující řetězovou oxidaci a polymeraci lipidních membrán (Vožeh, 2009).

U anoxii tolerantních obratlovců převažují při mozkové hypoxii metabolické změny, spějící k zachování mozkové tkáně. Podstatou těchto změn je snížení spotřeby ATP a prevence influxu kalcia do buněk. Tyto změny jsou iniciovány markantním

zvýšením neurotransmiteru GABA, kdežto excitační neurotransmitery jako je glutamát a další, jsou zvýšeny pouze mírně (Clauss, Nel, 2006).

U anoxii intolerantních obratlovců, tedy i u člověka, se patofyziologických pochodů účastní jak excitační neurotransmitery s výše popsanými důsledky, tak inhibiční neurotransmitter GABA. Předpokládá se, že po poškození mozkové tkáně se mozek snaží zastavit svůj metabolismus, ve snaze chránit neurony, pomocí snížení metabolických požadavků na živiny a kyslík, kterých se mozkové tkáni dostává v omezeném množství. Tento efekt je přičítán právě mediátoru GABA a jeho výsledkem je vznik neuroprotektivního útlumu metabolismu mozku (Singh aj., 2008).

Zvýšení hladiny GABA je patrné zejména v prvních několika hodinách po poranění. Naproti tomu později se jeho hladina snižuje na normální nebo subnormální úroveň a takto snížená zůstává i v chronických stádiích mozkových patologií. Útlum aktivity a metabolismu mozku však i přesto přetrvává. Tento fenomén lze vysvětlit následujícím způsobem: v poškozených oblastech mozku a jejich okolí je nouze o energii. Díky zvýšenému vyplavování mediátoru GABA je docíleno neuroprotektivního útlumu metabolismu mozku. Pro syntézu GABA je ale také potřeba určitých zdrojů a určitého množství energie. Při vyčerpání lokálních zásob glykogenu (zejména v poškozených oblastech mozku) se mozek snaží šetřit a uchovávat alespoň nějakou zásobu glykogenu a zdrojů GABA. Toho docílí supersenzitizací receptorů pro GABA, takže i nízké hladiny tohoto mediátora nadále způsobují neuroprotektivní útlum.

Při navázání zolpidemu na omega-1 receptor pro GABA na neurodormantních buňkách, dojde k modifikaci těchto receptorů a povel k udržování nízké úrovně metabolismu přestane platit. Zasáhla-li neurodormance rozsáhlé nebo důležité oblasti mozku, mohou být klinické důsledky jejího odstranění dramatické, jako například nabytí vědomí pacientů ve vegetativním stavu (Clauss, Nel, 2006).

Tento mechanismus zvrácení neurodormance vysvětluje to, proč je zolpidem účinný u různých etiologicky zdánlivě nesouvisejících poruch mozku (Clauss, 2005; Singh aj., 2008).

Whyte a Myers (2009) říkají, že vzhledem k tomu, že zolpidem je GABA agonista, měl by být spojen s inhibičními, spíše než facilitačními účinky. Navrhují proto hypotézu o možném zapojení tohoto léku do inhibice neuronálních okruhů, které jako takové způsobují inhibici vitálních neurálních systémů.

Thomas aj. (2007) uvádí, že zolpidemem indukovaná stimulace GABA-1 receptoru může nepřímo zasahovat také do dopaminergních a glutamatergních cest a tímto způsobem redukovat inhibici prefrontálního kortexu a přes thalamo-kortikální okruhy aktivovat doplňkové motorické oblasti.

Podobným způsobem vysvětluje Daniele aj. (1997) a Chen, Sy a Wu (2008) antiparkinsonický účinek zolpidemu. Tito autoři předpokládají, že mechanismem selektivní inhibice GABA-ergních inhibičních neuronů ve vnitřním globus pallidus a substantia nigra pars reticulata, je umožněna aktivace thalamu, doplňkové motorické oblasti a nucleus pedunculopontinus, spolu s retikulospinálními a vestibulospinálními drahami.

Brefel-Courbon aj. (2007) zastává názor, že zolpidem pravděpodobně zasahuje také do limbických okruhů a moduluje subkortikální děje.

16.5 Studie s negativními výsledky

Navzdory publikovaným případům zolpidemem navozených klinických zlepšení, se objevují také studie se spíše negativním stanoviskem:

Singh aj. (2008) pozoroval účinek zolpidemu u 44letého pacienta s minimálním stavem vědomí. Tento muž utrpěl poranění hlavy při autonehodě a již 4 roky byl plně závislý na okolí. Občas projevil náznak spolupráce při umývání nebo oblékání, nedokázal mluvit, dokázal ale ukazovat na ano/ne kartičky. Jeho odpovědi však většinou nedávaly smysl. Pacient byl ve studii 1 týden léčen zolpidemem a 1 týden byl bez léčby. V průběhu obou týdnů u něj byly prováděny funkční testy. Zjistilo se, že průměrné skóre testů při léčbě zolpidemem nedosáhlo lepších výsledků, dokonce dva z testů vyšly signifikantně hůře (viz tabulka VIII. v přílohách). V průběhu obou týdnů nebyl pozorován žádný rozdíl v chování nebo komunikaci pacienta. Léčba tohoto pacienta zolpidemem tedy neprokázala žádný přínos.

Whyte a Myers (2009) provedli předběžnou placebo-kontrolovanou studii výskytu klinicky signifikantních odpovědí pacientů s poruchami vědomí na zolpidem. Do studie bylo zařazeno 15 pacientů ve VS (12) nebo minimálním stavu vědomí (3), bez ohledu na etiologii, kteří nevykazovali konzistentní známky komunikace. Mezi

sledované parametry patřily: dosažená hodnota v CRS-R, známky vitálních funkcí, nepříznivé vedlejší účinky a změny chování pacienta.

Klinicky signifikantní odpověď na zolpidem (10mg) byla prokázána jen u 1 pacienta z 15 (tj. 6,7%). Tento 28letý muž, který byl po zranění při autonehodě 4 roky v PMVS, vykazoval po podání zolpidemu více spontánní hybnosti, schopnost vizuální fixace a schopnost vykonávat jednoduché příkazy s použitím levostranných končetin.

U ostatních 14 pacientů nebyla prokázána klinická ani subklinická odpověď na zolpidem.

V průběhu studie se u dvou pacientů vyskytly zdravotní komplikace lehkého a středně těžkého stupně. Při vyhodnocování výsledků bylo ale zjištěno, že se tyto komplikace vyskytly v době podávání placeba, proto je s účinky zolpidemu nelze spojovat.

Pacienti, citliví na zolpidem, jsou zřejmě v určitém směru kvalitativně odlišní od pacientů na zolpidem nereagujících. Vzhledem k tomu že v této studii pozitivně reagoval jen jeden pacient, nelze ze zjištěných dat tuto charakteristiku určit.

Diskuze

Pacienti, kteří přežijí závažnou traumatickou nebo hypoxicko-ischemickou mozkovou lézi, prochází v průběhu obnovování vědomí různými klinickými stavy. Jedním z nich je i vegetativní stav (VS). Počáteční různě dlouhá fáze komatu, přejde ve VS ve chvíli, kdy hypothalamus a mozkový kmen obnoví svou funkci. Tyto subkortikální struktury umožňují pacientovi samostatně udržovat své životní a autonomní funkce a také spánkový cyklus. Pacient tedy může být bdělý, přesto však zůstává prakticky v bezvědomí a jeho případné motorické projevy jsou reflexní povahy.

Tvrzení, že mozková kůra pacientů ve VS je zcela nefunkční, bylo vyvráceno. Ve skutečnosti naprostá většina nemocných vykazuje určitou aktivitu zejména primárních korových oblastí, jak bylo opakovaně dokázáno funkční magnetickou rezonancí (Owen, Coleman, 2007; Laureys, 2004; Giacino aj., 2006). Tato skutečnost vede k otázce, zda by člověk ve VS mohl být při vědomí a uvědomovat si dění kolem sebe. Zde se naprostá většina autorů shoduje v tom, že korová aktivita pacientů ve vegetativním stavu je pro vědomou percepci nedostatečná. Předpokládá se, že pro uvědomování si sebe a svého okolí je potřeba aktivity nejen primárních, ale hlavně pak sekundárních, čili asociačních korových oblastí. Ty však ve VS zůstávají prakticky neaktivní (Laureys, 2004). Nicméně vzhledem k tomu, že mezi bezvědomím a plným vědomím existuje mnoho mezistupňů a zároveň se u pacientů ve VS v průběhu dne neustále mění úroveň bdělosti a potencionální schopnosti vnímat, nemůžeme si být nikdy zcela jisti, co skutečně tito lidé cítí (Laureys aj., 2006). VS se pravděpodobně nachází někde na rozhraní bezvědomí a počátku vnímání. Rozšíření korové aktivity na asociační oblasti je spojeno s přechodem do minimálního stavu vědomí (MCS), ve kterém je už určitá schopnost vnímání a komunikace klinicky prokazatelná.

VS vzniká z různých traumatických i netraumatických příčin, proto se jeho anatomicko-patologická podstata v jednotlivých případech liší. Obecně se za přímou příčinu považuje difuzní poškození axonů, případně poškození thalamu. V poslední době se objevuje názor, že porucha thalamu je způsobena až sekundárně, prostřednictvím transneuronální degenerace (Schiff, 2006). Vzniklé multifokální poranění mozku způsobuje fenomén tzv. disfacilitace. Podkladem tohoto fenoménu je absence excitačního vlivu poškozených neuronů na neurony intaktní, důsledkem čehož

dochází k široké pasivní inhibici neuronálních sítí a ztrátě jejich původní aktivity (Giacino aj., 2006). Výsledkem fenoménu disfacilitace je, že klinický projev neurologické poruchy je mnohem větší, než by odpovídalo rozsahu samotné strukturální léze. V posledních letech řada autorů dospěla k názoru, že VS představuje do určité míry stav funkční dekortikace (Panksepp, 2007), spojený s poruchou thalamo-kortikální aktivity (Schiff, 2006). Vzniklé patologické a patofyziologické děje, vedou u pacientů ve VS k poruše aktivity široké fronto-parietální kortikální sítě, spojované s vnímáním (Giacino aj., 2006; Laureys, 2004).

Patofyziologickému podkladu VS odpovídá také masivní snížení celkového glukózového metabolismu mozku (o 50-60%), které je ve svém rozložení dáno právě snížením metabolismu fronto-parietální sítě, zahrnující asociační korové oblasti. Naopak v mozkovém kmeni je metabolismus poměrně dobře zachován. (Laureys, 2004; Giacino aj., 2006). Ukázalo se, že obnova vědomí ne zcela přesně koreluje se zvyšováním úrovně cerebrálního metabolismu. Ve skutečnosti se v průběhu zotavování metabolismus zvyšuje jen o malé množství. Z tohoto důvodu nemůžeme úroveň celkového cerebrálního metabolismu považovat za ukazatel uzdravování z VS (Laureys, Owen, Schiff, 2004; Giacino aj., 2006). Spíše než celkový cerebrální metabolismus, bychom měli sledovat aktivitu a metabolismus asociačních korových oblastí (Laureys aj., 1999).

Otázkou je, zda podkladem snížení metabolismu mozku je porucha strukturální, nebo funkční. Rudolf aj. (2002) stojí na straně strukturální poruchy, zatímco Panksepp (2007), Giacino aj. (2006) a Laureys (2004) se přiklánějí k verzi funkční. Vzhledem k tomu, že zotavování z VS je podloženo obnovou určitého stupně metabolismu asociačních oblastí, ve kterých byl metabolismus nejnižší, ale také redistribucí funkcí neuronů, mají s největší pravděpodobností svůj podíl oba typy poruch.

Další zajímavé informace o patofyziologických mechanismech i fungování mozku pacientů ve VS, přinesla funkční magnetická rezonance. Funkční magnetická rezonance dokáže odhalit kognitivní pochody mozku i v případě absence jakýchkoli zevních odpovědí vyšetřovaného. Prakticky u všech pacientů ve VS je funkční magnetickou rezonancí detekovatelná například určitá reakce primární sluchové kůry na sluchovou stimulaci. Co je však zajímavější u některých pacientů je navíc patrná i specifická odpověď na oslovení vlastním jménem, či na dvojsmyslné výrazy, spojená s rozšířením aktivity i na asociační oblasti. Další studie udávají obdobnou specifickou

reakci některých vegetativních pacientů na fotografie blízkých osob. Tyto reakce mozku pacientů jsou srovnatelné s reakcemi zdravých jedinců. Je zřejmé, že vlastní jméno, dvojsmyslné výrazy, fotografie blízkých osob atp. jsou stimuly s určitým emočním zabarvením, proto mohou způsobit rozsáhlejší aktivitu neuronů, v případě, že k tomu v mozku existuje potenciál. Na základě zjištění, že někteří pacienti ve VS jsou tímto způsobem schopni rozlišovat prostý zvuk od mluvené řeči, své jméno od jmen cizích, známé osoby od neznámých atp., by se mohlo zdát, že tato část pacientů ve skutečnosti vnímá a vykonává vědomý myšlenkový pochod. Řada stimulů, jako řeč, bolest, sledování známých tváří atp. ale vyvolává poměrně automatickou reakci mozku, bez naší úmyslné aktivity. Nemůžeme se například rozhodnout, jestli poznáme nebo nepoznáme známého člověka nebo jestli porozumíme slovům našeho mateřského jazyka. Specifickou neuronální odpověď, srovnatelnou s odpovědí zdravých jedinců, tedy nemůžeme považovat za vědomou aktivitu (Owen, Coleman, 2007). Tuto skutečnost potvrzuje také fakt, že stejná selektivní cerebrální reakce byla pozorována i u zdravých dětí pod sedativy (Carmody, Lewis, 2006).

Specifickou aktivaci mozku při reakci na stimul s emočním zabarvením sice nemůžeme považovat za vědomou aktivitu, ale vypovídá nám o určité integritě neuronových sítí a drah a jejich schopnosti vykonávat základní kognitivní a rozpoznávací pochody.

Část pacientů ve VS tedy vykazuje aktivitu nejen primárních korových oblastí, ale i určitý stupeň aktivity oblastí asociačních. Přesto se však jejich klinický projev nijak neliší od ostatních. Di aj. (2008) ve své souhrnné studii dospěl k závěru, že aktivita asociačních korových oblastí, předpovídá obnovu určitého stupně vědomí v průběhu následujících měsíců s 93% specificitou a 69% sensitivitou ($p < 0,001$). Tito pacienti, i když klinicky stále ještě ve VS, se tedy nachází už někde na hranici minimálního stavu vědomí. Vzhledem k tomu, že počátek aktivity asociačních oblastí je známkou přítomnosti potenciálu k uzdravení, měli bychom těmto pacientům poskytnout adekvátní péči, která by jim umožnila tento potenciál maximálně rozvinout.

Na další zajímavou skutečnost přišel Owen aj. (2006), který u pacientky ve VS odhalil jasné známky vědomé spolupráce. Tato pacientka nejen že vykazovala specifickou aktivaci asociačních oblastí, ale také opakovaně reagovala na příkaz- „představovat si že vykonává určitou činnost“, stejnou mozkovou aktivitou, jako

zdraví jedinci. Tento nálezn můžeme brát jako přesvědčivý důkaz přítomnosti vědomí. Několik autorů reagovalo na výsledky této studie připomínkou, že pacientka patrně mohla být klinicky v MCS. To ale Owen odmítá.

Zjištěné informace nás vedou k myšlence odlišit a definovat další klinickou jednotku a to „stav na rozhraní VS/MCS“. Budeme-li vegetativní stav chápat jako stav bezvědomí, kdy člověk nevykonává uvědomělou, ale jen automatickou aktivitu, spojenou s funkcí primárních korových oblastí, a minimální stav vědomí jako stav, kdy člověk vykonává aktivitu vědomou, spojenou s funkcí primární i asociační kůry, pak „stav na rozhraní VS/MCS“ bude definovat pacienta, který vykazuje klinický stav identický s VS, ale mozkovou aktivitu, odpovídající MCS. Jinými slovy tento pacient bude na emočně zbarvené stimuly reagovat specifickou aktivací primární i asociační kůry, případně bude schopen vědomých myšlenkových pochodů, ale klinicky se tato aktivita zatím nijak neprojeví. Tento stav bude trvat několik měsíců, pak s vysokou pravděpodobností dojde ke klinickému projevu vědomí, tedy přechodu do MCS. Vzhledem k tomu, že vědomé myšlenkové pochody byly měřeny a odhaleny jen u jediné pacientky „na rozhraní VS/MCS“ a žádné další studie, zabývající se podobným způsobem detekce vědomí jsme nenašli, nemůžeme s jistotou obecně tvrdit, že pacienti „na rozhraní VS/MCS“ jsou schopni vědomých myšlenkových pochodů. V případě, že by se ale tato skutečnost potvrdila, pak bychom mohli uvedenou klinickou jednotku označit za „subklinický MCS“. Toto téma je velmi zajímavou otázkou pro další výzkum.

Poměrně velkým problémem se zdá být klinické odlišení vegetativního stavu od minimálního stavu vědomí, tj. rozlišení skutečnosti, zda je pacient schopen určitého, byť omezeného způsobu komunikace. (Pacienti „na rozhraní VS/MCS“ by v tomto případě klinicky spadali pod VS.) Volní motorická aktivita pacienta, využitelná ke komunikaci, může být na první pohled nepatrná. Studie, zabývající se správností stanovení diagnózy VS, udávají poměrně vysoký výskyt falešně pozitivních diagnóz: 43% (Andrews aj., 1996), 41% (Schnakers aj., 2009), 45% (Gill-Thwaites, Munday, 2004). Odhalení volní aktivity u pacientů v MCS vyžaduje čas a opakovaná vyšetření. Poměrně spolehlivě můžeme schopnost komunikace odhalit použitím některé z funkčních neurologických vyšetřovacích škál, které zatím ale nejsou příliš běžně užívány. Mezi vhodné škály patří například Coma Recovery Scale-Revised, Wessex Head Injury Matrix, Western Neuro Sensory Stimulation Profile, Sensory Modality

Assessment and Rehabilitation Technique anebo Disorders of Consciousness Scale. Nejčastěji používaná Glasgow Coma Scale poskytuje sice rychlé orientační vyšetření, je však poněkud strohá. K identifikaci známek vědomé komunikace je třeba podrobnějšího vyšetření, nejlépe za použití některé z výše jmenovaných škál, které umožňují zároveň i strukturalizaci a objektivizaci dosažených výsledků.

Přínosné by mohlo být také zavedení do běžné praxe vyšetřování pacientů ve vertikální poloze- na sklopném stole, kde mohou dosáhnout lepších výsledků. Jak doporučuje Elliott aj. (2005).

Rozlišení schopnosti vědomé aktivity, neboli odlišení MCS od VS, může mít pro pacienta zásadní význam. Tento význam spočívá zejména v možnosti komunikace, které jsou pacienti v MCS schopni, i když jen v omezené formě (např. signalizací odpovědi pohybem prstu atp.). Komunikace, ať už je její způsob jakýkoli, představuje jednu ze základních lidských potřeb. Zapojuje pacienta do dění kolem něj a zvyšuje jeho motivaci. MCS je zároveň spojen s lepší prognózou než VS (Giacino aj., 2002; Fins aj., 2007).

Dalším sledovaným parametrem u vegetativních pacientů je EEG aktivita a evokované potenciály. EEG aktivita pacientů ve VS není uniformní, z důvodu rozdílných lokalizací a příčin léze (Wijdicks, Cranford, 2005). Obecně je ale charakterizována zvýšením amplitudy a zpomalením frekvence (Panksepp aj., 2007; Perrin aj., 2006), spojeným s difúzní generalizovanou delta nebo théta aktivitou, kterou lze jen obtížně desynchronizovat (Wijdicks, Cranford, 2005; MSTF, 1994a; Schiff, 2006).

Zajímavější jsou ale výsledky studií, měřících evokované potenciály neboli cerebrální odpovědi na různé stimuly. U většiny pacientů ve VS můžeme najít N1-P2 komplex, indikátor nižších kortikálních procesů (Panksepp, 2007), což se shoduje s výsledky fMRI a aktivitou primárních oblastí kůry. U části vegetativních pacientů byly naměřeny také vlny P300, P400 a MMN komponenta (Perrin aj., 2006), odkrývající vyšší kognitivní procesy, ke kterým je zapotřebí funkce komplexnějších neuronálních sítí (Štětkářová, 2007). Řada současných autorů považuje MMN komponentu za dobrý prognostický ukazatel zlepšování mozkových funkcí a přechodu do stádia bdělosti (Laureys aj., 2005; Panksepp, 2007; Štětkářová, 2007). Tyto výsledky se logicky shodují se závěry fMRI studií, spojujících aktivitu asociálních korových oblastí s dobrou prognózou. Zároveň odpovídají klinické jednotce, námi

označené za „stav na rozhraní VS/MCS“. Naše tvrzení podkládáme studií Farana aj. (2005), jenž u pacienta ve VS pozoroval zlepšování produkce evokovaných potenciálů mozku, které ale nebylo provázeno žádnou klinickou úpravou po dobu celých 18 měsíců. Toto období klinicko-fyziologického nesouladu odpovídá výše definovanému „stavu na rozhraní VS/MCS“.

Z etického hlediska je důležité zabývat se otázkou, zda pacienti ve VS mohou vnímat bolest a zda je proto nutné jim podávat analgetika. Vzhledem k tomu, že reakce mozku na bolest, včetně její modulace, je velmi složitá a komplexní, nelze v současné době podat na tuto otázku stoprocentní odpověď. Většina autorů považuje aktivitu primárních korových oblastí za nedostatečnou pro vědomou percepci, z čehož plyne, že si pacienti ve VS s největší pravděpodobností bolest neuvědomují, i když u nich může vyvolávat automatické pohybové reakce (Laureys, 2004; Giacino aj., 2006). Co se týče pacientů v MCS, jejich mozková aktivita při reakci na bolest, se velmi podobá aktivitě zdravých jedinců (Boly aj., 2008). Pacienti v MCS si tedy bolestivý impulz pravděpodobně uvědomují, nemůžeme si však být jisti v jaké intenzitě, či zda tento impulz skutečně vnímají jako bolest (Schnakers, Zesler, 2007). Skupinu pacientů „na rozhraní VS/MCS“ bychom v tomto případě, vzhledem k jejich mozkové aktivitě, přiřadili spíše k pacientům v MCS. Ať už si ale nemocný bolest uvědomuje, či ne, způsobuje u něj i řadu nepříznivých vegetativních reakcí, komplikujících léčbu a znesnadňujících péči. Proto by pacientům s poruchou vědomí měla být poskytnuta analgetická léčba vždy, kdy existuje reálná příčina, která by u nich mohla způsobovat bolest a vést k nežádoucím vegetativním a reflexním reakcím.

Cílem léčby a péče o pacienty se závažným poškozením mozku je jednak záchrana jejich života a stabilizace vitálních funkcí, jednak obnova funkcí poškozeného nervového systému. Zatímco snaha o záchranu života pacientů je v současné době poměrně úspěšná, obnova mozkových funkcí obecně nedosahuje uspokojivých výsledků. Neurologický výzkum, zabývající se možnostmi zlepšení funkcí mozku po jeho poškození, je zaměřen na dvě hlavní oblasti: minimalizaci prvotního poškození mozku (neuroprotektivní terapii) a následnou obnovu zasažených mozkových funkcí (neurorestiruční terapii). Prvotním zájmem je tedy minimalizace sekundárních změn nervových buněk, ke kterým může docházet v průběhu i několika týdnů od vzniku primárního poškození. V podstatě jde o eliminaci intrakraniální hypertenze a zabezpečení dostatečné perfuze mozku. Druhým zásadním bodem je

nastartování remodelace struktury a funkce poškozeného mozku. Podle zjištěných poznatků má v obou dvou směrech terapie (neurorestitující i neuroprotektivní) významnou roli rehabilitace. Rehabilitace jednoduchým způsobem využívá přirozeného procesu učení, navozujícího neuroplastické změny, a to zejména v případě, respektuje-li principy indukce neuroplastických změn, které vypracovali Kleim a Jones (2008). Kritickým bodem indukce neuroplastických změn se zdá být intenzita rehabilitace a její časnost. Řada studií udává lepší výsledky při obecně časnější a intenzivnější rehabilitaci. Zásadní význam pak má rehabilitace v prvních 7 dnech od vzniku primárního poškození. Adekvátní sensorická stimulace a motorická rehabilitace zvyšuje produkci neurotrofního faktoru s neuroprotektivním účinkem, a proto v těchto kritických dnech snižuje rozsah sekundárního poškození neuronů a zároveň už od počátku usměrňuje reparační neuroplastické změny (Lippert-Grüner, 2007; Kleim, Jones, 2008). Nadměrně intenzivní rehabilitace a stimulace v těchto dnech ale může mít i zcela opačný efekt, tedy potencovat neuronální poškození, z důvodu zvyšování excitotoxicity. Stanovení vhodné frekvence a intenzity rehabilitační terapie v tomto velmi časném období, má proto zcela zásadní důležitost. Předběžné výsledky ukazují, že časná multisensorická stimulace v podobě bohatého zevního prostředí, s eliminací rušivých stimulů, má pozitivní vliv na obnovu kognitivních i motorických funkcí a cerebrální reorganizaci (Lippert-Grüner, 2007).

Olson aj. (2007) zároveň vyvrací domněnku, že respirační fyzioterapie vede v akutním stádiu mozkového poškození, ke zvyšování intrakraniálního tlaku. U pacientky, trpící intrakraniální hypertenzí po traumatickém poranění hlavy, se podařilo intrakraniální tlak signifikantně snížit až pomocí respirační fyzioterapie. Toto zjištění naznačuje potencionální schopnost respirační fyzioterapie snižovat intrakraniální hypertenzi. Ke stanovování závěrů je ale potřeba další výzkum.

Dalším poměrně zajímavým bodem rehabilitace pacientů s poruchou vědomí je terapeutická vertikalizace na sklopném stole. Vertikální poloha má řadu příznivých fyziologických účinků. Mimo jiné způsobuje zlepšení bdělosti a vnímání, prostřednictvím aktivace ascendentního retikulárního aktivačního systému. Elliott aj. (2005) demonstroval, že z krátkodobého hlediska dosahují pacienti ve VS i MCS ve vertikální poloze vyšších hodnot WHIM skóre. Z dlouhodobého hlediska nebyl ale tento efekt testován.

Lepších výsledků v rehabilitaci pacientů s těžkým poškozením mozku lze dosáhnout zapojením rodinných příslušníků a přátel do péče (Belicová, 2009; Lippertová-Grünerová, 2009). Znamé osoby dokáže pacient lépe přijmout a identifikovat, ví, jaké stimuly jsou pacientovi přirozené a příjemné, jaké byly jeho zájmy a potřeby, oblíbené věci činnosti atp. Rehabilitační programy, zaměřené na individuální zájmy pacienta dosahují lepších výsledků, z důvodu lepší motivace a pozornosti pacienta. Motivace a pozornost, prostřednictvím non-synaptické neurotransmise excitačních mediátorů, celkově zvyšuje excitabilitu mozku, čímž podporuje možnost zapojení i funkčně utlumených neuronů. Vyšší bdělost a participace zároveň vedou k výraznější produkci noradrenalinu, který je zapojen v mnoha aktivitách, spojených s obnovou mozkové léze (Bach-Y-Rita, 2003).

Zcela nové možnosti v léčbě mozkových poruch představuje zolpidem. Podle všech dostupných informací přináší tato látka příznivý, i když krátkodobý efekt u mnoha různých mozkových poruch a onemocnění. Poprvé byl účinek zolpidemu zaznamenán u Parkinsonovy choroby, kde byl jeho výsledný efekt srovnatelný s levodopou (Daniele aj., 1997). Příznivé účinky zolpidemu byly dále zaznamenány v léčbě akinetického mutismu (Brefel-Courbon aj., 2007), katatonie (Thomas aj., 2007), spasticity (Shadan, Poceta a Kline, 2004), blefarospasmu (Garretto aj., 2004), afázie (Cohen, Chaaban a Habert, 2004), minimálního stavu vědomí (Shames, Ring, 2008; Cohen, Duong, 2008), vegetativního stavu (Clauss, Nel, 2006; Clauss aj., 2000), cévní mozkové příhody (Clauss, 2005; Hall aj., 2008) a spinocerebelární ataxie (Clauss, 2005). Ačkoli je zolpidem účinný u mnoha různých diagnóz a to bez závažných vedlejších účinků, ne u všech pacientů má efekt. Ke zlepšení klinických obtíží, po jeho podání, došlo u 4 z 5 členů rodiny, trpící spinocerebelární ataxií II typu (Clauss, 2005). Pozitivní účinek se dostavil u 6 z 10 pacientů s Parkinsonovou chorobou. Whyte a Myers (2009) uvádí efekt jen u 1 pacienta z 15 nemocných ve VS nebo MCS.

Skutečnost, že je zolpidem účinný u řady různých, na první pohled nesouvisejících patologických stavů mozku, vypovídá o tom, že princip patofyziologických změn se u různých patologií mozku určitým způsobem shoduje. Naproti tomu fakt, že zolpidem není účinný u všech pacientů se stejným onemocněním, naznačuje, že podstata patofyziologických změn se může případ od případu lišit. Rozdíl pravděpodobně spočívá ve schopnosti mozku konkrétního jedince

vyvolat neuroprotektivní útlum, neboli neurodormanci. V akutním stádiu neuronálního poškození dochází k patofyziologickým a metabolickým změnám dvojího druhu. Vyplavují se jednak neurotransmitery excitační, vedoucí ve svém důsledku ke strukturální poruše okolních neuronů, jednak neurotransmitery inhibiční, způsobující poruchu funkční, neboli neuroprotektivní útlum (Clauss, Nel, 2006). U skupiny pacientů na zolpidem nereagujících, pravděpodobně převažují mechanismy a změny strukturální. U nemocných na zolpidem reagujících naopak změny funkční, v podobě neuroprotektivního útlumu metabolismu a funkce. Všichni autoři, zabývající se využitím zolpidemu u patologických stavů mozku, spojují jeho účinek právě s odstraněním, v akutní fázi vzniklého, neuroprotektivního útlumu. Jinými slovy mechanismus účinku zolpidemu je spojován s navrácením funkce inhibovaných neuronů. Zolpidem v mozku účinkuje prostřednictvím omega-1 receptoru pro mediátor GABA, který neuroprotektivní útlum zprostředkovává. V akutní fázi, kdy je v poškozených oblastech mozku nouze o energii, způsobí intenzivní vyplavování mediátoru GABA snížení metabolismu a tím i funkce okolních neuronů. V rámci dalšího šetření energie se následně sníží i syntéza GABA, zároveň s tím ale dojde k supersensitizaci receptorů pro tento mediátor. Výsledkem popsané kaskády dějů je, že i nízké hladiny mediátoru nadále vyvolávají neuroprotektivní útlum. Navázáním zolpidemu na omega-1 receptory pro GABA na neurodormantních buňkách, dojde k modifikaci těchto supersensitivních receptorů a povel k udržování nízké úrovně metabolismu přestane platit. Zasáhl-li neuroprotektivní útlum, neboli neurodormance, rozsáhlé, či klíčové oblasti, mohou být klinické důsledky jeho odstranění dramatické (Clauss, Nel, 2006).

Toto zjištění mimo jiné dokazuje, že neuroprotektivní útlum zachovávající funkci nervových buněk může přetrvávat i po značně dlouhou dobu od vzniku poškození mozku. Účinnost zolpidemu byla prokázána u pacientů v době: 12 měsíců (Shames, 2008), ale i 3-10 let (Clauss, Nel, 2006; Clauss, 2005), či 12 let po primárním poškození (Hall aj., 2008).

Neurodormance, má tedy v akutní fázi jednoznačně pozitivní efekt. Přetrvává-li ale po dobu mnoha měsíců i let, stává se její přítomnost nadbytečnou až nežádoucí. Jejího odstranění můžeme dosáhnout podáním zolpidemu, jehož účinek je sice okamžitý, ale dočasný. Naproti tomu rehabilitace má v tomto směru efekt pozvolný a patrně jen částečný, ale zato trvalý. Nabízí se tedy možnost kombinace obou metod.

Konkrétně lze pomocí rehabilitace v době účinnosti zolpidemu intenzivně a kvalitně zapojit do činnosti ty neurony, které právě dočasně obnovily svou funkci.

Umíme-li nyní teoreticky v chronické fázi neurodormanci odstranit, můžeme diskutovat o tom, jak ji naopak v akutní fázi způsobit. Tedy jak posunout akutní patofyziologické pochody v mozku pacienta směrem ke vzniku neuroprotektivního útlumu. V úvahu by pravděpodobně připadaly látky na bázi inhibičního neurotransmiteru GABA, například benzodiazepiny. Otázkou je, jak by tato terapie korelovala s časnou rehabilitací a stimulací, navozující produkci neurotrofního faktoru s neuroprotektivním účinkem.

Další otázkou pro výzkum je, zda lze neurodormanci zolpidemem lépe odstranit v subakutním stádiu než ve stádiu chronickém. A zda by tedy šlo aplikací zolpidemu v dřívějším období, dosáhnout lepších nebo trvalejších výsledků. Například Shadan, Poceta a Kline (2004) popsali případ pacienta, trpícího úpornou globální spasticitou, u něhož 4leté užívání zolpidemu vedlo k výraznému snížení příznaků. Zároveň se snížila účinná dávka zolpidemu o 2/3. I když autoři neuvádí kdy přesně pacient s užíváním zolpidemu začal, mohlo to být zřejmě v době, kdy ještě útlum neuronů nebyl chronický. Je tedy pravděpodobné, že se u tohoto pacienta podstatná část inhibovaných neuronů, zbavila neurodormance trvale.

Závěr

Vegetativní stav dnes chápeme jako poruchu kortiko-kortikální a thalamo-kortikální komunikace, způsobenou jednak strukturální, jednak funkční poruchou. Poměr poruchy strukturální a funkční se může případ od případu lišit. Ve VS jako takovém, jsou aktivní nejen podkorová centra, jako mozkový kmen a hypothalamus, ale i primární mozková kůra, reagující na zevní stimuly. Aktivita primárních korových oblastí není sice tak rozsáhlá, jako u zdravých jedinců, ale u většiny pacientů ve VS je prokazatelně přítomna. V poslední době se ukázalo, že existují také pacienti, kteří klinicky odpovídají VS, ale jejichž korová aktivita je na vyšší úrovni. Konkrétně tedy tyto jedinci vykazují specifickou aktivitu asociačních korových oblastí, srovnatelnou s pacienty v MCS. Tento klinicko-fyziologický stav jsme označili jako „rozhraní VS/MCS“, předpovídající obnovu vědomí. Odlišíme-li od VS striktně jedince v MCS a na „rozhraní VS/MCS“, bude prevalence VS podstatně nižší, než se předpokládá.

Co se týče našich možností terapeutického ovlivnění procesu zotavování poškozeného mozku, příznivý efekt byl prokázán a podložen jednak u rehabilitace, vycházející z principů neuroplasticity, jednak u zolpidemu, obnovujícího funkci inhibovaných neuronů. Správně časovaná a vedená rehabilitace má prokazatelně pozitivní vliv na restituci porušených mozkových funkcí i na ochranu neuronů před poškozením. Předmětem pro další výzkum je zjistit, jaká intenzita stimulace v akutní fázi prvních 7 dnů od poranění, je optimální k tomu, aby maximálně indukovala produkci neurotrofního faktoru a zároveň nezvyšovala excitotoxické děje.

Odhalení účinků zolpidemu a mechanismů s tím spojených představuje významný pokrok v terapii mozkových poruch. Toto nadějně téma si zaslouží náležitou pozornost ze stran zdravotníků a vědců, protože potencionálně představuje léčbu budoucnosti pro pacienty s poškozením mozku.

Referenční seznam

- ANDREWS, K aj. Misdiagnosis of the vegetative state: retrospective study in a rehabilitation unit. *BMJ*. [online]. 1996 July; 313: 13-16; [cit. 2010-2-25]. Dostupné z <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2351462/pdf/bmj00549-0017.pdf>>
- ARTS, W aj. Unexpected improvement after prolonged posttraumatic vegetative state. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. [online]. 1985; 48: 1300-1303; [cit. 2010-4-8]. Dostupné z <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1028619/pdf/jnnp00116-0108.pdf>>
- BACH-Y-RITA, P. Theoretical basis for brain plasticity after a TBI. *Brain Injury*. [online]. 2003 August; 17(8): 643-651; [cit. 2010-3-22]. Dostupné z <<http://web.ebscohost.com/ehost/pdf?vid=2&hid=8&sid=f034465e-c00e-41d1-862a-cb9264613470%40sessionmgr12>>
- BELICOVÁ, N. Apalický syndróm a rehabilitácia. *Rehabilitácia*. 2009; 46(3): 167-177. ISSN 0375-0922
- BEURET, P. Prone position for the prevention of lung infection. *Minerva Anestesiologica*. [online]. 2002 April; 68: 266-268; [cit. 2010-3-30]. Dostupné z <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12024097?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=3>
- BOLY, M aj. Perception of pain in the minimally conscious state with PET activation: an observational study. *Lancet Neurol*. [online]. 2008; 7:1013-1020; [cit. 2010-3-8]. Dostupné z <http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MImg&_imagekey=B6X3F-4TKJM58-1-9&_cdi=7297&_user=990403&_pii=S1474442208702199&_orig=search&_coverDate=11%2F30%2F2008&_sk=999929988&view=c&wchp=dGLzVzz-zSkzS&md5=bdc2a64f0544957576e8140251bc026a&ie=/sdarticle.pdf>
- BOLY, M aj. When thoughts become action: an fMRI paradigm to study volatile brain activity in noncommunicative brain injured patients. *Neuroimage*. [online]. 2007 March; 36: 979-992; [cit. 2010-2-17]. Dostupné z <http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MImg&_imagekey=B6WNP-4N7XP84-1-1&_cdi=6968&_user=990403&_pii=S1053811907001346&_orig=search&_coverDate=07%2F01%2F2007&_sk=999639996&view=c&wchp=dGLbVlz-zSkzk&md5=2c0516e0055f674f8681623ad765e858&ie=/sdarticle.pdf>
- BREFEL-COURBON, CH aj. Clinical and Imaging Evidence of Zolpidem Effect in Hypoxic Encephalopathy. *Annals of Neurology*. [online]. 2007; 62(1): 102-105; [cit. 2010-2-2]. Dostupné z <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17357126?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=12>

- BUTHEIN-BAUMANN, B – HOLTHOFF, V – RUDOLF, J. Functional imaging of vegetative state applying single photon emission tomography. *Neuropsychological Rehabilitation*. [online]. 2005; 15(3/4): 276-282; [cit. 2010-1-15]. Dostupné z <<http://web.ebscohost.com/ehost/pdf?vid=2&hid=13&sid=2308892a-feb-4c55-931b-695266e3e9e0%40sessionmgr10>>
- CARMODY, D – LEWIS, M. Brain Activation When Hearing One's Own and Other's Names. *Brain Res*. [online]. 2006 October; 1116(1): 153-158; [cit. 2010-2-9]. Dostupné z <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1647299/pdf/nihms13271.pdf>>
- CLAUSS, R – NEL, W. Drug induced arousal from the permanent vegetative state. *NeuroRehabilitation*. [online]. 2006; 21: 23-28; [cit. 2009-9-14]. Dostupné z <<http://web.ebscohost.com/ehost/pdf?vid=2&hid=14&sid=f0ffe69a-d39c-4736-a5c2-c415d51ea59a%40SRCSM1>>
- CLAUSS, R aj. Extraordinary arousal from semi-comatose state on zolpidem. *SAMJ* [online]. 2000 January; 90:68-72; [cit. 2009-9-14]. Dostupné z <<http://196.33.159.102/2000%20VOL%2090%20Jan-Dec/Articles/01%20January/1.18%20EXTRAORDINARY%20AROUSAL%20FROM%20SEMI-COMATOSE%20STATE%20ON%20ZOLPIDEM.pdf>>
- CLAUSS, R. Evidence for Zolpidem efficacy in brain damaged. *SA Farm. Pract*. [online]. 2005; 47(3):49-50; [cit. 2009-10-1]. Dostupné z <<http://www.safpj.co.za/index.php/safpj/article/view/195/195>>
- CLINI, E – AMBRISINO, N. Early physiotherapy in the respiratory intensive care unit. *Respiratory Medicine*. [online]. 2005; 99: 1096-1104; [cit. 2010-4-1]. Dostupné z <http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MImg&_imagekey=B6WWS-4FXNRDV-1-1&_cdi=7138&_user=990403&_pii=S095461110500051X&_orig=search&_coverDate=09%2F30%2F2005&_sk=999009990&view=c&wchp=dGLzVzz-zSkzS&md5=60d6144a10ae3c50aa99747ed1926b02&ie=/sdarticle.pdf>
- COHEN, L – CHAABAN, B – HABERT, M. Transient improvement of Aphasia with Zolpidem. *N Engl J Med*. [online]. 2004 February; 350(9): 949-950; [cit. 2010-4-12]. Dostupné z <<http://content.nejm.org/cgi/content/full/350/9/949>>
- COHEN, S – DUONG, T. Increased Arousal in a Patient with Anoxic Brain Injury After Administration of Zolpidem. *Am. J. Phys. Med. Rehabil*. [online]. 2008 March; 87(3): 229-931; [cit. 2010-2-2]. Dostupné z <<http://ovidsp.tx.ovid.com/sp-2.3/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=fulltext&D=ovft&AN=00002060-200803000-00010&NEWS=N&CSC=Y&CHANNEL=PubMed>>
- DANIELE, A aj. Zolpidem in Parkinson's disease. *Lancet*. [online]. 1997 April; 349: 1222-1223; [cit. 2010-4-12]. Dostupné z <http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MImg&_imagekey=B6T1B-4FXPP5P-1DH-1&_cdi=4886&_user=990403&_pii=S0140673605624166&_orig=search&_coverDate>

=04%2F26%2F1997&_sk=996500939&view=c&wchp=dGLzVzz-zSkzV&md5=e9b00240c19afd0119b2900441d1be63&ie=/sdarticle.pdf>

DEMORY, D. High-frequency oscillatory ventilation following prone positioning prevents a further impairment in oxygenation. *Crit Care Med.* [online]. 2007; 35(1): 106-111; [cit. 2010-3-30]. Dostupné z <<http://journals.lww.com/ccmjournal/pages/articleviewer.aspx?year=2007&issue=01000&article=00017&type=abstract>>

DI, H aj. Neuroimaging activation studies in the vegetative state: predictors of recovery? *Clinical Medicine.* [online]. 2008 October; 8(5): 502-507; [cit. 2010-1-19]. Dostupné z <<http://docserver.ingentaconnect.com/deliver/connect/rcop/14702118/v8n5/s9.pdf?expires=1262524949&id=54202671&titleid=5200003&accname=Guest+User&checksum=9F690574C2AB0C2E78232DEF114F8A4A>>

DOLEŽIL, D – CARBOLOVÁ, K. Vegetativní stav (Apalický syndrom). *Neurologie pro praxi.* [online]. 2007; 1: 27-31; [cit. 2009-11-12]. Dostupné z <<http://www.solen.cz/pdfs/neu/2007/01/07.pdf>>

DRÁBKOVÁ, J. Mozek - alfa a omega života. *Zdravotnické noviny.* [online]. 2001-6-7; [cit. 2009-3-1]. Dostupné z <<http://www.zdn.cz/clanek/mozek-alfa-a-omega-zivota-136491>>

EDUKAFARM. *Stilnox (zolpidem): profil léčivého přípravku.* [online]. 2003-2-27; [cit. 2009-9-10]. Dostupné z <<http://www.edukafarm.cz/clanek.php?id=97>>

ELLIOTT, L – WALKER, L. Rehabilitation interventions for vegetative and minimally conscious patients. *Neuropsychological Rehabilitation.* [online]. 2005; 15(3/4): 480-493; [cit. 2010-2-23]. Dostupné z <http://web.ebscohost.com/ehost/pdf?vid=2&hid=8&sid=0247c7b9-61cf-4a69-a7e5-26e6121fd2a1%40sessionmgr4>

ELLIOTT, L aj. Effect of posture on levels of arousal and awareness in vegetative and minimally conscious state patients: a preliminary investigation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* [online]. 2005 February; 76(2): 298-299; [cit. 2010-2-23]. Dostupné z <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1739497/pdf/v076p00298a.pdf>>

FARAN, S aj. Late recovery from permanent traumatic vegetative state heralded by event-related potentials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* [online]. 2006 August; 77(8): 998-1000; [cit. 2010-4-8]. Dostupné z <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2077634/pdf/998.pdf>>

FINS, J aj. The Minimally Conscious State: A Diagnosis in Search of an Epidemiology. *Arch Neurol.* [online]. 2007 October; 64(10): 1400-1405; [cit. 2010-3-10]. Dostupné z <<http://archneur.ama-assn.org/cgi/reprint/64/10/1400>>

FISCHER, C aj. Predictive value of sensory and cognitive evoked potentials for awakening from coma. *Neurology*. [online]. 2004; 63: 669-673; [cit. 2010-3-9]. Dostupné z <<http://www.neurology.org/cgi/reprint/63/4/669>>

GARRETTO, N aj. Improvement of Blepharospasm with Zolpidem. *Movement Disorders*. [online]. 2004 April; 19(8): 967-968; [cit. 2010-4-12]. Dostupné z <<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/108061236/PDFSTART>>

GERBER, C. Understanding and Managing coma Stimulation. Are we doing everything we can? *Crit Care Nurs Q*. [online]. 2005; 28(2): 94-108; [cit. 2010-4-5]. Dostupné z <[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15875441?log\\$=activity](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15875441?log$=activity)>

GIACINO, J aj. Functional Neuroimaging Applications for Assessment and Rehabilitation Planning in Patients With Disorders of Consciousness. *Arch Phys Med Rehabil*. [online]. 2006 December; 87(2): 67-76; [cit. 2010-1-5]. Dostupné z <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/0003-9993/PIIS0003999306012627.pdf>

GIACINO, J aj. Monitoring rate of recovery to predict outcome in minimally responsive patients. *Arch Phys Med Rehabil*. [online]. 1991 October; 72(11): 897-901; [cit. 2010-3-9]. Dostupné z <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>>

GIACINO, J aj. The minimally conscious state: Definition and diagnostic criteria. *Neurology*. [online]. 2002; 58: 349-353; [cit. 2010-3-11]. Dostupné z <<http://www.neurology.org/cgi/reprint/58/3/349>>

GILL-THWAITES, H – MUNDAY, R. The sensory modality assessment and rehabilitation technique (SMART): a valid and reliable assessment for vegetative state and minimally conscious state patients. *Brain Injury*. [online]. 2004 December; 18(12): 1255-1269; [cit. 2010-3-10]. Dostupné z <<http://web.ebscohost.com/ehost/pdf?vid=2&hid=2&sid=43aa3aea-e1b6-4e7a-b149-9187a4576706%40sessionmgr11>>

GILL-THWAITES, H. Lotteries, loopholes and luck: Misdiagnosis in the vegetative state patient. *Brain Injury*. [online]. 2006 December; 20(13-14): 1321-1328; [cit. 2010-2-26]. Dostupné z <<http://web.ebscohost.com/ehost/pdf?vid=2&hid=8&sid=057a256f-fb24-428a-a1b4-fc1c447af301%40sessionmgr12>>

HALL, S aj. *Desynchronization of pathological low-frequency brain activity by the hypnotic drug zolpidem*. [online]. 2008-6-11; [cit. 2009-10-1]. Dostupné z <<http://precedings.nature.com/documents/1966/version/1>>

CHANG, A aj. Standing with the assistance of a tilt table improves minute ventilation in chronic critically ill patients. *Arch Phys Med Rehabil*. [online]. 2004 December; 85(12): 1972-1976; [cit. 2010-4-1]. Dostupné z <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15605335>>

CHEN, Y – SY, H – WU, S. Zolpidem improves akinesia, dystonia and dyskinesia in advanced Parkinson's disease. *J Clin Neurosci*. [online]. 2008; 15: 955-956; [cit. 2010-

4-12]. Dostupné z

<http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MIimg&_imagekey=B6WHP-4SHFSH2-1-1&_cdi=6856&_user=990403&_pii=S0967586807004948&_orig=search&_coverDate=08%2F31%2F2008&_sk=999849991&view=c&wchp=dGLzVlz-zSkWz&md5=fea4b2223ef26d9207f0e77a284a8f02&ie=/sdarticle.pdf>

KALMAR, K – GIACINO, J. The JFK Coma Recovery Scale-Revised.

Neuropsychological Rehabilitation. [online]. 2005; 15(3/4): 454-460; [cit. 2010-3-9]. Dostupné z <<http://web.ebscohost.com/ehost/pdf?vid=2&hid=3&sid=a4406c54-ec11-46e4-8d0a-f65215d5c890%40sessionmgr14>>

KASSUBEK, J aj. Activation of a residual cortical network during painful stimulation in long-term postanoxic vegetative state: a 150-H₂O PET study. *J Neurol Sci*. [online]. 2003 March; 212: 85-91; [cit. 2010-1-15]. Dostupné z

<http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MIimg&_imagekey=B6T06-48M7W3C-1-5&_cdi=4854&_user=990403&_pii=S0022510X03001060&_orig=search&_coverDate=08%2F15%2F2003&_sk=997879998&view=c&wchp=dGLzVtz-zSkzk&md5=54150229b40f636c02ab81d7226603da&ie=/sdarticle.pdf>

KLEIM, J – JONES, T. Principles of Experience-Dependent Neural Plasticity:

Implications for Rehabilitation After Brain Damage. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*. [online]. 2008 February; 51: 225-239; [cit. 2010-3-17].

Dostupné z <<http://web.ebscohost.com/ehost/pdf?vid=2&hid=12&sid=ab74b8dc-fae1-4d70-b42e-a6e627f13139%40sessionmgr4>>

KOTCHOUBEY, B aj. Is there a Mind? Electrophysiology of Unconscious Patients.

News Physiol. Sci. [online]. 2002 February; 17: 38-42; [cit. 2010-02-28]. Dostupné z <<http://physiologyonline.physiology.org/cgi/reprint/17/1/38>>

KUSCHINSKY, W. Krevní oběh mozku, hematoencefalická bariéra, mozkomíšní

mok. In Folsch et al. *Patologická fyziologie*. Praha: Grada Publishing, 2003. Kapitola 11, s. 163-172. ISBN 80-247-0319-X

LAURES, S – BOLY, M. What is it like to be vegetative or minimally conscious?

Curr Opin Neurol. [online]. 2007; 20:609-613; [cit. 2010-1-15]. Dostupné z

<[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17992077?ordinalpos=&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.SmartSearch&linkpos=1&log\\$=citationsensor](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17992077?ordinalpos=&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.SmartSearch&linkpos=1&log$=citationsensor)>

LAUREYS, S aj. Cerebral metabolism during vegetative state and after recovery to consciousness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. [online]. 1999; 67: 121; [cit. 2010-2-28]. Dostupné z

<<http://proquest.umi.com/pqdweb?index=0&did=42600338&SrchMode=1&sid=2&Fmt=6&VInst=PROD&VType=PQD&RQT=309&VName=PQD&TS=1234368870&clientId=45082>>

LAUREYS, S – OWEN, A – SCHIFF, N. Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *Lancet Neurol.* [online]. 2004 September; 3: 537-546; [cit. 2010-1-15]. Dostupné z

<http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MImg&_imagekey=B6X3F-4D45HBS-M-1&_cdi=7297&_user=990403&_orig=search&_coverDate=09%2F30%2F2004&_sk=999969990&view=c&wchp=dGLbVzb-zSkzV&md5=ce65c4814ecf9e5956a518d27cd1fd5e&ie=/sdarticle.pdf>

LAUREYS, S aj. Cortical Processing of Noxious Somatosensory Stimuli in the Persistent Vegetative State. *Neuroimage.* [online]. 2002; 17: 732-741; [cit. 2010-2-2]. Dostupné z <http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6WNP-46XH1RW-

[M&_user=10&_coverDate=10%2F31%2F2002&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_sort=d&_docanchor=&view=c&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=428512540faa037cb274ac805e2c8325](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6WNP-46XH1RW-M&_user=10&_coverDate=10%2F31%2F2002&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_sort=d&_docanchor=&view=c&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=428512540faa037cb274ac805e2c8325)>

LAUREYS, S aj. How should functional imaging of patients with disorders of consciousness contribute to their clinical rehabilitation needs? *Curr Opin Neurol.* [online]. 2006; 19: 520-527; [cit. 2010-1-15]. Dostupné z

<[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17102688?ordinalpos=&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.SmartSearch&linkpos=1&log\\$=citationsensor](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17102688?ordinalpos=&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.SmartSearch&linkpos=1&log$=citationsensor)>

LAUREYS, S aj. Residual cognitive function in comatose, vegetative and minimally conscious state. *Curr Opin Neurol.* [online]. 2005; 18: 726-733; [cit. 2010-2-18]. Dostupné z

<[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16280686?ordinalpos=&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.SmartSearch&linkpos=1&log\\$=citationsensor](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16280686?ordinalpos=&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.SmartSearch&linkpos=1&log$=citationsensor)>

LAUREYS, S aj. Residual cognitive function in comatose, vegetative and minimally conscious states. *Curr Opin Neurol.* [online]. 2005; 18: 726-733; [cit. 2010-3-6]. Dostupné z

<[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16280686?ordinalpos=&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.SmartSearch&linkpos=1&log\\$=citationsensor](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16280686?ordinalpos=&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.SmartSearch&linkpos=1&log$=citationsensor)>

LAUREYS, S. Functional neuroimaging in the vegetative state. *NeuroRehabilitation.* [online]. 2004; 19: 335-341; [cit 2009-12-11]. Dostupné z

<<http://web.ebscohost.com/ehost/pdf?vid=2&hid=13&sid=0f1db1fa-2a61-4451-9fd7-50edcc2ff15d%40sessionmgr11>>

LAZZARO, V aj. GABA_A receptor subtype specific enhancement of inhibition in human motor cortex. *J. Physiol.* [online]. 2006-6-29; 575.3: 721-726; [cit. 2009-10-1]. Dostupné z

<<http://jp.physoc.org/content/575/3/721.full.pdf+html>>

LIPPERT-GRÜNER, M aj. Early Rehabilitation Model Shows Positive Effects on Neural Degeneration and Recovery from Neuromotor Deficits Following Traumatic

Brain Injury. *Physiol. Res.* [online]. 2007; 56: 359-368; [cit. 2010-3-25]. Dostupné z <http://www.biomed.cas.cz/physiolres/pdf/56/56_359.pdf>

LIPPERT-GRÜNER, M aj. Early rehabilitative concepts in therapy of the comatose brain injured patients. *Acta Neurochir Suppl.* [online]. 2002; 79:21-23; [cit. 2010-3-23]. Dostupné z <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11974978>>

LIPPERTOVÁ-GRÜNEROVÁ, M. *Neurorehabilitace*. 1. vydání. Praha: GALEN, 2005. ISBN 80-7262-317-6

LIPPERTOVÁ-GRÜNEROVÁ, M. *Trauma mozku a jeho rehabilitace*. 1. vydání. Praha 5: GALEN, 2009. ISBN 978-80-7262-569-7

LOMBARDI, F aj. Sensory stimulation of brain-injured individuals in coma or vegetative state: results of a Cochrane systematic review. *Clinical Rehabilitation.* [online]. 2002 January; 16: 464-472; [cit. 2010-3-23]. Dostupné z <<http://web.ebscohost.com/ehost/pdf?vid=2&hid=3&sid=8c1268c8-40e3-46db-be9f-9b4843820139%40sessionmgr13>>

MENON, DK aj. Cortical processing in persistent vegetative state. *Lancet.* [online]. 1998 July; 352: 200; [cit. 2010-2-18]. Dostupné z <http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MImg&_imagekey=B6T1B-4FWV33M-HR-1&_cdi=4886&_user=990403&_pii=S0140673605778053&_orig=search&_coverDate=07%2F18%2F1998&_sk=996470876&view=c&wchp=dGLbVlb-zSkWb&md5=832ff505b1e519f504c4b93fd4b81a2d&ie=/sdarticle.pdf>

MUSACCHIA, G – SCHROEDER, CH. Neuronal mechanisms, response dynamics and perceptual functions of multisensory interactions in auditory cortex. *Hearing Research.* [online]. 2009; 285: 72-79; [cit. 2010-3-23]. Dostupné z <http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MImg&_imagekey=B6T73-4WR66FP-1-3&_cdi=5047&_user=2925126&_pii=S0378595509001592&_orig=search&_coverDate=12%2F31%2F2009&_sk=997419998&view=c&wchp=dGLzVlz-zSkWz&md5=e667dd09e4fb3f20ef8a993cfa62afbc&ie=/sdarticle.pdf>

NEUMANN, N – KOTCHOUBEY, B. Assessment of cognitive functions in severely paralysed and severely brain-damaged patients: neuropsychological and electrophysiological methods. *Brain Res Protoc.* [online]. 2004; 14: 25-36; [cit. 2010-3-21]. Dostupné z <http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MImg&_imagekey=B6T3N-4DHX99B-1-7&_cdi=4951&_user=2925126&_pii=S1385299X04000716&_orig=search&_coverDate=11%2F01%2F2004&_sk=999859998&view=c&wchp=dGLbVIW-zSkzS&md5=95b8da763042f7f10c89ae11ea1632e4&ie=/sdarticle.pdf>

NG, I – LIM, J – WONG, H. Effects of Head Posture on Cerebral Hemodynamics: its Influences on Intracranial Pressure, Cerebral Perfusion Pressure, and Cerebral Oxygenation. *Neurosurgery.* [online]. 2004 March; 54(3): 593-598; [cit. 2010-3-31]. Dostupné z

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15028132?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=11>

OLSON, D aj. Changes in intracranial pressure associated with chest physiotherapy. *Neurocrit Care*. [online]. 2007; 6: 100-103; [cit. 2010-4-8]. Dostupné z <http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MIimg&_imagekey=B6WWS-4FXNRDV-1-1&_cdi=7138&_user=990403&_pii=S095461110500051X&_orig=search&_coverDate=09%2F30%2F2005&_sk=999009990&view=c&wchp=dGLzVzz-zSkzS&md5=60d6144a10ae3c50aa99747ed1926b02&ie=/sdarticle.pdf>

OWEN, A – COLEMAN, M. Functional MRI in disorders of consciousness: advantages and limitations. *Current Opinion in Neurology*. [online]. 2007; 20: 632-637; [cit. 2009-11-12]. Dostupné z <<http://ovidsp.tx.ovid.com/sp-2.3/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=fulltext&D=ovft&AN=00019052-200712000-00006&NEWS=N&CSC=Y&CHANNEL=PubMed>>

OWEN, A aj. Detecting Awareness in the Vegetative State. *Science*. [online]. 2006 September; 313(5792): 1402-1404; cit. [2009-11-12]. Dostupné z <<http://www.sciencemag.org/cgi/content/full/313/5792/1402?ijkey=2b34e597d70b9d82fbf6c36e88dc390eefeea8f0>>

PANKSEPP, J. aj. Does any aspect of mind survive brain damage that typically leads to a persistent vegetative state? Ethical considerations. *Philosophy, Ethics, and Humanities in Medicine*. [online]. 2007-12-17; 2:32; [cit. 2009-2-12]. Dostupné z <<http://www.peh-med.com/content/2/1/32>>

PAPE, TL aj. A measure of neurobehavioral functioning after coma. Part I: Theory, reliability, and validity of the Disorders of Consciousness Scale. *J Rehabil Res Dev*. [online]. 2005 January/February; 42(1): 1-18; [cit. 2010-3-10]. Dostupné z <<http://web.ebscohost.com/ehost/pdf?vid=2&hid=2&sid=f3f6641c-f2f1-4e90-96e6-9e7ae35bd8d6%40sessionmgr12>>

PAPE, TL aj. A measure of neurobehavioral functioning after coma. Part II: Clinical and scientific implementation. *J Rehabil Res Dev*. [online]. 2005 January/February; 42(1): 19-28; [cit. 2010-3-21]. Dostupné z <<http://web.ebscohost.com/ehost/pdf?vid=2&hid=2&sid=55f443ea-ef8d-4e5a-ab48-962294e6a86d%40sessionmgr4>>

PAVLŮ, D. *Speciální fyzioterapeutické koncepty a metody I. 2.* opravené vydání. Brno: CERM, 2003; s 27-29. ISBN 80-7204-312-9

PERRIN, F aj. Brain Response to One's Name in Vegetative State, Minimally Conscious State and Locked-in syndrome. *Arch Neurol*. [online]. 2006 April; 63: 562-569; [cit. 2010-2-9]. Dostupné z <<http://archneur.ama-assn.org/cgi/reprint/63/4/562>>

PFEIFER, J. *Neurologie v rehabilitaci pro studium a praxi*. 1 vydání. Praha: GRADA, 2007; s 162-163. ISBN 978-80-247-1135-5

- RAKÚS, A. Neuroplasticita. *Neurol. pro praxi*. [online]. 2009; 10(2): 83-85; [cit. 2009-11-26]. Dostupné z <<http://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2009/02/05.pdf>>
- REGEN THERAPEUTICS. *A book on Zolpidem Effects to be Published*. [online]. 2008 December; [cit. 2009-4-28]. Dostupné z <<http://www.regentherapeutics.com/regenplc/news/announcements/index.jsp?ref=265>>
- REGEN THERAPEUTICS. *ReGen and the Zolpidem Project*. [online]. 2008 January; [cit. 2009-4-28]. Dostupné z <<http://www.regentherapeutics.com/regenplc/products/zolpidem/>>
- ROBERTSON, I – MURRE, J. Rehabilitation of Brain Damage: Brain Plasticity and Principles of Guided Recovery. *Psychological Bulletin*. [online]. 1999; 125(5): 544-575; [cit. 2010-3-16]. Dostupné z <[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10489541?log\\$=activity](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10489541?log$=activity)>
- RUDOLF, J aj. The correlation between cerebral glucose metabolism and benzodiazepine receptor density in the acute vegetative state. *European Journal of Neurology*. [online]. 2002 March; 9: 671-677; [cit. 2010-2-2]. Dostupné z <<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/118961168/PDFSTART>>
- SHADAN, F – POCETA, J – KLINE, L. Zolpidem for Postanoxic Spasticity. *Southern Medical Journal*. [online]. 2004 August; 97(8): 791-792; [cit. 2010-4-11]. Dostupné z <<http://web.ebscohost.com/ehost/pdf?vid=2&hid=11&sid=80e59c6b-bb28-46e4-8851-bf53d70493d8%40sessionmgr12>>
- SHAMES, J – RING, H. *Transient Reversal of Anoxic Brain Injury – Related Minimally Conscious State After Zolpidem Administration: A Case Report*. [online]. 2008 February; [cit. 2009-9-8]. Dostupné z <<http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/0003-9993/PIIS0003999307016413.pdf>>
- SHAMS, L – SEITZ, A. Benefits of multisensory learning. *Trends in Cognitive Sciences*. [online]. 2008; 12(11): 411-417; [cit. 2010-4-5]. Dostupné z <http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MImg&_imagekey=B6VH9-4TGC3CN-3-5&_cdi=6061&_user=2925126&_pii=S1364661308002180&_orig=search&_coverDate=11%2F30%2F2008&_sk=999879988&view=c&wchp=dGLzVtz-zSkWb&md5=4714b40c6d6499402dd82db2baed77e0&ie=/sdarticle.pdf>
- SHIEL, A aj. The effects of increased rehabilitation therapy after brain injury: Results of a prospective controlled trial. *Clinical Rehabilitation*. [online]. 2001; 15: 501-514; [cit. 2010-3-4]. Dostupné z <<http://web.ebscohost.com/ehost/pdf?vid=2&hid=8&sid=313beeb6-c87a-45b4-b32d-d9362b21abac%40sessionmgr11>>

SHIEL, A aj. The Wessex Head Injury Matrix (WHIM) main scale: a preliminary report on a scale to assess and monitor patient recovery after severe head injury. *Clin Rehabil.* [online]. 2000 August; 14(4): 408-416; [cit. 2010-2-24]. Dostupné z <<http://web.ebscohost.com/ehost/pdf?vid=2&hid=5&sid=bd17170d-19d7-4005-84ba-2a9a44f1ec54%40sessionmgr10>>

SCHIFF, N. Measurements and Models of Cerebral Function in the Severely Injured Brain. *Journal of Neurotrauma.* [online]. 2006; 23(10): 1432-1449; [cit. 2010-1-11]. Dostupné z <<http://proquest.umi.com/pqdweb?index=0&did=1146115071&SrchMode=1&sid=2&Fmt=6&VInst=PROD&VType=PQD&RQT=309&VName=PQD&TS=1257942950&clientId=45082>>

SCHNAKERS, C – GIACINO, J – LAUREYS, S aj. Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: Clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. *BMC Neurology.* [online]. 2009 July; 9:35-39; [cit. 2010-2-26]. Dostupné z <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2718857/pdf/1471-2377-9-35.pdf>>

SCHNAKERS, C – ZASLER, D. Pain assessment and management in disorders of consciousness. *Curr Opin Neurol.* [online]. 2007; 20: 620-626; [cit. 2010-3-15]. Dostupné z <[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17992079?ordinalpos=&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.SmartSearch&linkpos=1&log\\$=citationsensor](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17992079?ordinalpos=&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.SmartSearch&linkpos=1&log$=citationsensor)>

SINGH, R. aj. Zolpidem in a minimally conscious state. *Brain injury.* [online]. 2008; 22(1): 103-106; [cit. 2009-2-12]. Dostupné z <<http://web.ebscohost.com/ehost/pdf?vid=2&hid=102&sid=03931cce-4461-4144-b153-1bfedec066be%40sessionmgr102>>

STAFFEN, W aj. Selective brain activity in response to one's own name in the persistent vegetative state. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* [online]. 2006 December; 77(12): 1383-1384; [cit. 2010-2-9]. Dostupné z <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2077408/pdf/1383.pdf>>

STILLER, K. Physiotherapy in intensive care. Towards an evidence-based practice. *Chest.* [online]. 2000; 118:1801–1813; [cit. 2010-4-1]. Dostupné z <<http://web.ebscohost.com/ehost/pdf?vid=2&hid=13&sid=7e063f47-0645-409d-9788-3cbebf0c6ff4%40sessionmgr10>>

ŠECLOVÁ, S. *Rehabilitace po cévní mozkové příhodě*. Praha: GRADA, 2004; Přeloženo z anglického originálu “Promoting Independence Following a Stroke”, vydaného WHO v roce 1999; s 21-35. ISBN 80-247-0592-3

ŠTĚTKÁŘOVÁ, I. Evokované potenciály v intenzivní péči. *Neurol Prax.* [online]. 2007; 1: 28-30; [cit. 2010-3-6]. Dostupné z <<http://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2007/01/06.pdf>>

THE MULTI-SOCIETY TASK FORCE ON PVS. Medical aspects of the Persistent Vegetative State-First of Two Parts. *N Engl J Med.* [online]. 1994 May; 330:1499-1508. [cit. 2009-3-11]. Dostupné z <<http://content.nejm.org/cgi/content/full/330/21/1499>>

THE MULTI-SOCIETY TASK FORCE ON PVS. Medical aspects of the Persistent Vegetative State-Second of Two Parts. *N Engl J Med.* [online]. 1994 June; 330:1572-1579. [cit. 2009-3-11]. Dostupné z <<http://content.nejm.org/cgi/content/full/330/22/1572>>

THOMAS, P aj. Catatonia in French Psychiatry: Implications of the Zolpidem Challenge Test. *Psychiatric Annals.* [online]. 2007 January; 37(1): 45-54; [cit. 2010-2-2]. Dostupné z <<http://www.psychiatricannalsonline.com/showPdf.asp?rID=20996>>

TROJAN, S – POKORNÝ, J. Teoretický a klinický význam neuroplasticity. *Bratisl. lek. Listy.* [online]. 1997; 98: 667-673; [cit. 2009-11-25]. Dostupné z <<http://www.bmj.sk/1997/09812-03.pdf>>

TROJAN, S aj. *Plasticita mozku za vývoje.* [online]. 2001; Fyziologický ústav 1. LF UK Praha; [cit. 2009-11-25] Dostupné z <<http://www.tigis.cz/PSYCHIAT/psychsupp302/16.htm>>

VÉLE, F. Kineziologie. 2. rozšířené a přepracované vydání. Praha: TRITON, 2006; s 273-239. ISBN 80-7254-837-9

VOSS, H aj. Possible axonal regrowth in late recovery from the minimally conscious state. *J Clin Invest.* [online]. 2006; 116: 2005-2011; [cit. 2010-4-8]. Dostupné z <<http://web.ebscohost.com/ehost/pdf?vid=2&hid=3&sid=4e42532b-2d81-4f1d-9751-f6682d99bbde%40sessionmgr10>>

VOŽEH, F. Mechanismy excitotoxicity. In Hulín et al. *Patofyziológia.* 7. vydání. Bratislava: FABER, 2009.s. 1119-1122. ISBN 978-80-8095-043-9

VOŽEH, F. Neurochemická podstata patofyziologie traumatu. In Hulín et al. *Patofyziológia.* 7. vydání. Bratislava: FABER, 2009.s. 1109-1110. ISBN 978-80-8095-043-9

WHYTE, J – MYERS, R. Incidence of Clinically Significant Responses to Zolpidem Among Patients with Disorders of Consciousness. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* [online]. 2009 May; 88(5): 410-418; [cit. 2009-11-12]. Dostupné z <<http://ovidsp.tx.ovid.com/sp-2.3/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=fulltext&D=ovft&AN=00002060-200905000-00009&NEWS=N&CSC=Y&CHANNEL=PubMed>>

WIJDRICKS, E – CRANFORD, R. Clinical Diagnosis of Prolonged States of Impaired Consciousness in Adults. *Mayo Clinical Proceedings.* [online]. 2005 August; 80(8): 1037-1046; [cit. 2010-1-15]. Dostupné z <<http://proquest.umi.com/pqdlink?vinst=PROD&fmt=6&startpage=->

1&ver=1&vname=PQD&RQT=309&did=879534001&exp=02-10-2014&scaling=FULL&vtype=PQD&rqt=309&TS=1234365976&clientId=45082>

WOLFFOVÁ, V. Co je bazální stimulace. *Institut Bazální Stimulace*. [online]. [cit. 2010-3-30]. Dostupné z <http://www.bazalni-stimulace.cz/bazalni_stimulace.php>

YAMAMOTO, T – KATAYAMA, Y. Deep brain stimulation therapy for the vegetative state. *Neuropsychological Rehabilitation*. [online]. 2005; 15(3/4): 406-413; [cit. 2010-3-14]. Dostupné z <<http://web.ebscohost.com/ehost/pdf?vid=2&hid=3&sid=cc50b4c1-59a9-47fa-ba35-4a01227748a6%40sessionmgr11>>

Seznam zkratek

ATP	adenosin trifosfát
BDNF	(Brain-derived neurotrophic factor) neurotropní faktor produkovaný mozkem
CMP	cévní mozková příhoda
CNS	centrální nervový systém
CRS	Coma Recovery Scale
CRS-R	Coma Recovery Scale-Revised
CSP	Coma stimulation program
DBS	(deep brain stimulation) hluboká mozková stimulace
DOCS	Disorders of Consciousness Scale
EEG	elektroencefalografie
EP	evokované potenciály
ERP	endogenní evokované potenciály
FDG-PET	F-fluorodeoxyglukózová pozitronová emisní tomografie
fMRI	funkční magnetická rezonance
GABA	kyselina gama-aminomáselná
GCS	Glasgow Coma Scale
H ₂ ¹⁵ O PET	radioizotopová metoda pozitronové emisní tomografie, používaná k detekci krevního průtoku
ICP	(intracranial pressure) nitrolební tlak
IQ	inteligentní koeficient
LTP	(long-term potentiation) dlouhodobá potenciace
m.	(musculus) sval
mm.	(musculi) svaly
MCS	(Minimally conscious state) Minimální stav vědomí
MEP	motorické evokované potenciály
MMN	(mismatch negativity) výrazná negativní vlna
NGF	(nerve growth factor) nervový růstový faktor
NMDA	N-methyl-D-aspartát
OAIM	Oddělení anesteziologie a intenzivní medicíny
PET	pozitronová emisní tomografie
Pharmaco-MEG	farmako-magnetoencefalografie
PMVS	Permanentní vegetativní stav
PNF	Proprioceptivní neuromuskulární facilitace
PVS	Persistentní vegetativní stav
REM	rapid eye movement
SEP	somatosensorické evokované potenciály
SMART	Sensory Modality Assessment and Rehabilitation Technique
SPECT	(single photon emission computed tomography) fotonová emisní tomografie
VS	Vegetativní stav
VT	volumová transmise
WHIM	Wessex Head Injury Matrix
WNSSP	Western Neuro Sensory Stimulation Profile

Seznam obrázků

Obrázek 1 Možnosti vývoje klinického obrazu postižení mozku po mozkové lézi (upraveno- Doležil, Carbolová, 2007)	16
Obrázek 2 Cerebrální metabolismus při různých stavech vědomí (upraveno- Laureys, Owen, Schiff, 2004).....	31
Obrázek 3 Vývoj dospělých a dětí ve vegetativním stavu po traumatickém a netraumatickém poranění (MSTF, 1994b).....	50
Obrázek 4 Obnova poškozeného neurálního okruhu dle Hebbova principu (upraveno- Robertson, Murre, 1999).....	68
Obrázek 5 Ilustrace tvorby maladaptivních spojů (upraveno- Robertson, Murre, 1999)	69
Obrázek 6 Spontánní obnova poškozeného neuronálního okruhu, ve srovnání s obnovou, navozenou systematickou stimulací (upraveno- Robertson, Murre, 1999)	70

Seznam tabulek

Tabulka 1 Rozlišení vegetativního stavu a minimálního stavu vědomí (upraveno- Fins aj., 2007)	22
Tabulka 2 Výsledky identifikace vědomí metodou SMART (Gill-Thwaites, Munday, 2004)	28
Tabulka 3 Hierarchie v obnově kognitivních funkcí nekomunikujících pacientů s těžkým poraněním mozku. Strategie pro funkční neurologické zobrazovací techniky (upraveno- Laureys aj., 2005)	35
Tabulka 4 Porovnání cerebrální aktivity pacientů ve vegetativním stavu s jejich klinickým vývojem (Di aj., 2008).....	38
Tabulka 5 Srovnání klinických známek komatu, vegetativního stavu, minimálního stavu vědomí a locked-in syndromu (upraveno- Giacino aj., 2002).....	45
Tabulka 6 Pravděpodobnost obnovy vědomí dospělých a dětí ve vegetativním stavu (MSTF, 1994b)	51
Tabulka 7 Přehled vnitřních neuroplastických dějů (Trojan aj, 2001).....	65
Tabulka 8 Principy učením navozené neuroplasticity (Kleim, Jones, 2008)	71

Přílohy

Tabulka I. Charakteristika 16 pacientů, jimž byla chybně stanovena diagnóza vegetativní stav
(Andrews aj., 1996)

Patient	Age (sex)	Months between injury and admission	Days from admission to first follow command (consistent response)	Blind or severely visually impaired	Final rating on Rancho scale	Showed ability in:						
						Making choices	Spelling to command	Free word generation†	Mental arithmetic	Orientation in time, place, and person	Recalling name after 15 minutes' delay	Writing letter
A	25 (M)	20	7 (50)	No	6	+	-	-	+	-	+	-
B	23 (M)	16	175 (175)	Yes	6	+	-	-	+	+	+	-
C	64 (M)	82	9 (9)	Yes	8	+	+	+	+	+	+	+
D	20 (M)	19	6 (6)	Yes	8	+	+	+	+	+	+	+
E	55 (F)	73	15 (26)	Yes	7	+	+	+	+	+	+	+
F	21 (M)	15	12 (21)	Yes	8	+	+	+	+	+	+	+
G	39 (M)	59	8 (42)	No	5	+	-	-	-	-	-	-
H	21 (F)	11	8 (36)	No	6	+	+	+	+	-	+	-
I	43 (M)	7	16 (18)	Yes	6	-	+	+	+	+	+	+
J	29 (M)	10	2 (2)	Yes	8	+	+	+	+	+	+	+
K	32 (M)	8	6 (45)	Yes	8	+	+	+	+	+	+	-
L	19 (M)	6	8 (46)	No	5	+	+	+	-	Person	-	-
M	43 (M)	6	4 (14)	No	7	+	+	+	-	+	+	?
N	18 (M)	10	6 (8)	No	5	-	-	-	-	-	-	-
O	38 (F)	6	11 (54)	Yes	8	+	+	+	+	+	+	+
P	56 (M)	10	40 (46)	Yes	7	+	+	+	-	+	+	+

*Only 16 of the 17 patients are included because the relatives of one patient did not wish any details to be included in the study.

Obrázek I. Formulář Coma Recovery Scale-Revised (Kalmar, Giacino, 2005)

JFK COMA RECOVERY SCALE - REVISED ©2004									
Record Form									
Patient:	Date:								
AUDITORY FUNCTION SCALE									
4 - Consistent Movement to Command *									
3 - Reproducible Movement to Command *									
2 - Localization to Sound									
1 - Auditory Startle									
0 - None									
VISUAL FUNCTION SCALE									
5 - Object Recognition *									
4 - Object Localization: Reaching *									
3 - Visual Pursuit *									
2 - Fixation *									
1 - Visual Startle									
0 - None									
MOTOR FUNCTION SCALE									
6 - Functional Object Use †									
5 - Automatic Motor Response *									
4 - Object Manipulation *									
3 - Localization to Noxious Stimulation *									
2 - Flexion Withdrawal									
1 - Abnormal Posturing									
0 - None/Flaccid									
OROMOTOR/VERBAL FUNCTION SCALE									
3 - Intelligible Verbalization *									
2 - Vocalization/Oral Movement									
1 - Oral Reflexive Movement									
0 - None									
COMMUNICATION SCALE									
2 - Functional: Accurate †									
1 - Non-Functional: Intentional *									
0 - None									
AROUSAL SCALE									
3 - Attention									
2 - Eye Opening w/o Stimulation									
1 - Eye Opening with Stimulation									
0 - Unarousable									
TOTAL SCORE									

Denotes emergence from MCS †

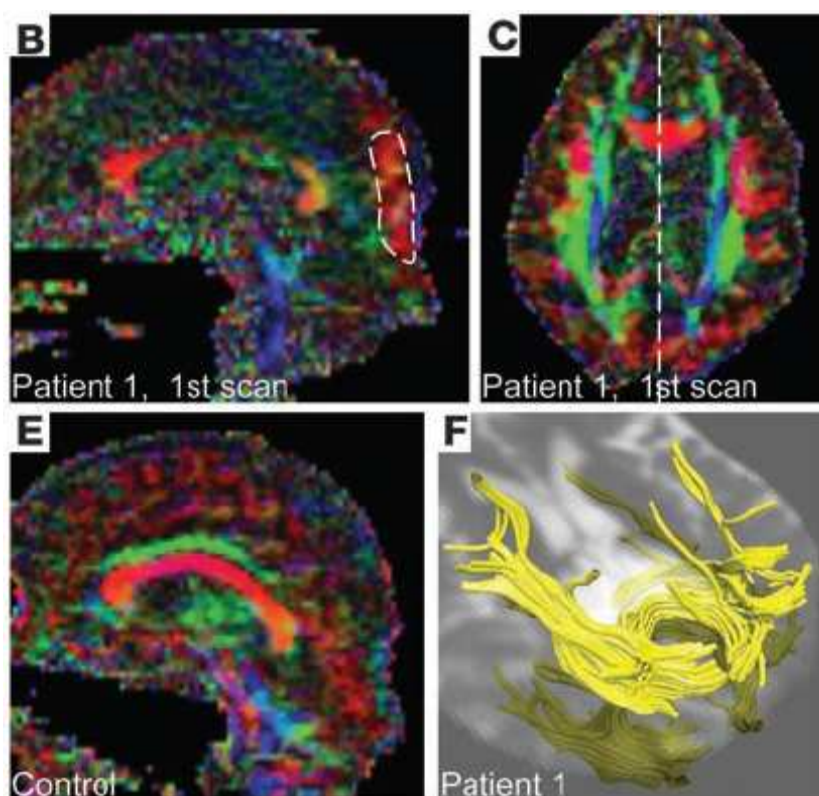
Denotes MCS *

Tabulka II. Srovnání vybraných charakteristik některých neurologických vyšetřovacích technik (Laureys aj., 2005)

	CRS-R [11**]	SMART [12**]	DOCS [13*, 14]	Neumann and Kotchoubey [15**]
Primary goal	Sensitive behavioural assessment of patients in low awareness states Reliably differentiate VS and MCS Differentiate MCS from emergence of MCS	Sensitive behavioural assessment of patients in low awareness states Reliably differentiate VS and MCS Treatment of patients in VS or MCS	Sensitive behavioural assessment of patients in low awareness states	Neuropsychological assessment in low-functioning, physically disabled but conscious patients
Structure	25 items divided in 6 subscales (visual, motor, auditory, oro-motor, communication, arousal) and ranging from reflex movements to cognitively mediated behaviour Precise operational definitions for all items and scoring procedures	8 formal assessment techniques (visual, auditory, tactile, olfactory, gustatory, motor, functional communication, wakefulness/arousal) 5-level rating scale for responses (no response, reflexive, withdrawal, localizing, discriminating)	34 items divided in 8 subscales (auditory, visual, tactile, olfactory, proprioceptive/ vestibular, taste/swallowing, testing readiness) 3-level rating scale for responses (no response, general response, localized response)	Standard neuropsychological tests adapted for dichotomous responses and measuring non-verbal intelligence, memory, executive functioning and language comprehension Event-related potential protocols for habituation, auditory differentiation, memory updating, emotional prosody, semantic analysis and movement intention paradigms
Baseline assessment	Yes	Informal interview collecting information from family and carers	Precise operational definitions for most items	NA
Inter-rater reliability	Excellent	Yes	Yes	Not reported
Test-retest reliability	Excellent (except for visual and oro-motor subscales)	Excellent	Better than predicted by chance	Not reported
Concurrent validity (relative to other assessment scales)	Good	Good	Not tested, but good construct validity, based on principal component analysis of residuals	NA
Prognostic validity	Not reported	Not reported	Probabilistic prediction of recovery of consciousness 1 year later	NA
Sensitivity	10 patients (13%) considered as being in VS diagnosed as being in MCS	17 patients (28%) considered as being in VS by referring physician diagnosed as MCS	Reported sensitivity to pharmacological treatment effects	Able to detect neuropsychological deficits in severely paralysed patients; however, the non-observation of characteristic ERP components might be difficult to interpret

CRS-R, Coma Recovery Scale-Revised; SMART, Sensory Modality Assessment and Rehabilitation Technique; DOCS, Disorders of Consciousness Scale; VS, vegetative state; MCS, minimally conscious state; NA, not applicable.

Obrázek II. Vznik neobvyklé regionální konektivity u pacienta po 19 letech v minimálním stavu vědomí (Voss aj., 2006)



Legenda: Obr. 2B a 2C- lokalizace zvýšené konektivity v mozku pacienta; obr. 2E- konektivita mozku zdravého jedince; obr. 2F- rekonstrukce nervových vláken pacienta, vzniklých axonálním růstem

Tabulka III. Přehled signifikantních změn regionálního cerebrálního průtoku krve, při reakci na bolestivou stimulaci, u pacientů v minimálním stavu vědomí a kontrolních jedinců (Boly aj., 2008)

	Region (Brodmann area)	Side	x	y	z	z value	Corrected p value
Controls							
Activations	Thalamus	Contralateral	-10	-10	8	4.50	0.0001
		Ipsilateral	6	-6	8	3.85	0.001
	Primary somatosensory cortex	Contralateral	-48	-28	58	5.42	<0.0001
	Secondary sensory cortex/insula	Contralateral	-38	-22	12	7.42	<0.0001
	Inferior parietal lobule (39/40)	Contralateral	-64	-34	36	4.70	<0.0001
		Ipsilateral	66	-42	34	3.34	0.007
	Inferior parietal lobule (7/40)	Contralateral	-50	-66	44	2.82	0.023
		Ipsilateral	48	-66	46	2.90	0.020
	Superior temporal gyrus (22/42)	Contralateral	-62	-34	20	5.97	<0.0001
		Ipsilateral	66	-34	24	4.19	0.0004
	Striatum	Contralateral	-26	-10	0	5.04	<0.0001
		Ipsilateral	22	16	2	4.28	0.0003
	Anterior cingulate cortex (24/32)	Medial	2	20	36	5.10	<0.0001
	Posterior cingulate cortex (23)	Medial	-4	-20	32	4.76	<0.0001
	DLPFC (9/10)	Contralateral	-32	52	26	3.16	0.010
Ipsilateral		44	50	-6	2.60	0.039	
Deactivations	Posterior cingulate or precuneus	Medial	10	-54	62	3.58	0.002
	Medial prefrontal cortex	Medial	-2	52	26	2.77	0.019
	Parietal cortex	Ipsilateral	24	-36	54	4.61	<0.0001
	Occipital cortex	Ipsilateral	6	-76	8	6.17	<0.0001
Patients in MCS							
Activations	Thalamus	Contralateral	-14	-10	14	3.27	0.019*
	Primary somatosensory cortex	Contralateral	-46	-26	54	4.40	0.008
	Secondary sensory cortex or insula	Contralateral	-34	-24	26	4.93	0.007
	Inferior parietal lobule (39/40)	Contralateral	-64	-38	28	3.14	0.016*
	Inferior parietal lobule (7/40)	Contralateral	-36	-32	44	4.75	0.007
	Superior temporal gyrus (22/42)	Contralateral	-66	-42	20	3.16	0.016*
	Anterior cingulate cortex (24/32)	Medial	12	10	36	3.21	0.038*
	DLPFC (9/10)	Contralateral	-38	48	30	3.48	0.045*
Deactivations	Posterior cingulate or precuneus	Medial	-6	-56	20	3.07	0.001†
	Medial prefrontal cortex	Medial	0	50	-18	2.67	0.004*
Differences in stimulation-induced regional cerebral blood flow changes							
Activations	No areas identified						
Deactivations	Posterior cingulate or precuneus	Medial	2	-54	62	4.21	0.009
	Occipital cortex	Contralateral	-18	-78	18	4.42	0.009

*Results are thresholded at p values <0.05 corrected for multiple comparisons with FDR at the whole brain level or in a 10 mm radius sphere around predetermined coordinates from healthy controls. †Uncorrected p values (these areas did not reach significance when corrected for multiple comparisons). DLPFC=dorsolateral prefrontal cortex.

Tabulka IV. Přehled oblastí mozku, které při bolestivé stimulaci vykazují vyšší aktivitu u pacientů v minimálním stavu vědomí, než u pacientů ve vegetativním stavu (Boly aj., 2008)

	Side	x	y	z	z value	Corrected p value
Primary somatosensory cortex	Contralateral	-36	-28	34	4.18	0.019
Secondary sensory cortex/insula	Contralateral	-38	-22	22	4.14	0.019
Inferior parietal lobule (39/40)	Contralateral	-44	-32	32	4.00	0.023
Inferior parietal lobule (7/40)	Contralateral	-36	-34	42	5.07	0.013
Superior temporal gyrus (41)	Contralateral	-42	-30	6	3.10	0.046
Anterior cingulate cortex (24)	Medial	12	8	40	3.02	0.050
DLPFC (9/10)	Contralateral	-38	46	32	3.66	0.030

All results are thresholded at a whole-brain FDR-corrected p value <0.05. Figures in brackets are Brodmann areas. DLPFC=dorsolateral prefrontal cortex. Data from patients in PVS has been published previously.¹⁰

Tabulka V. Struktura sensorického stimulačního programu (Gerber, 2005)

Time/mode	Activities
7-8:50 AM	Nursing AM care/bath
Auditory	Orient to time, place, person, self
Visual	Open eyes, use penlight, introduce nurse
Olfactory	Morning smells: coffee, hot tea, soap
Gustatory	Mouth care
Tactile	Touch with lotion
Kinesthetic	ROM, turn and position
8:50-9:15 AM	Sleep/rest period
9:15-9:45 AM	Family time
Auditory	Orient to time, place, person, self
Visual	Open eyes, so patient can see family
Olfactory	Smell of the day, family choice
Gustatory	Mouth care
Tactile	Touch with lotion
Kinesthetic	Turn and position (done by staff)
9:45-10:15 AM	Sleep/rest period
10:15-10:45 AM	Speech therapy
Auditory	Orient to time, place, person, self
Visual	Open eyes so patient can see ST
Olfactory	Optional
Gustatory	Optional
Tactile	Touch
Kinesthetic	ROM
10:45-11:15 AM	Sleep/rest period
11:15-12:00 AM	Nursing/family
Auditory	Family update in conversation; headphones with music
Visual	Orient patient to who is in room
Olfactory	Optional
Gustatory	Mouth care
Tactile	Touch with lotion by family
Kinesthetic	Turn and position (done by staff)
1200-12:30 PM	Sleep/rest period
12:30-1:30 PM	Physical therapy
Auditory	Orient to time, place, person, self
Visual	Open patient eyes to see PT
Olfactory	Optional
Gustatory	Optional
Tactile	Optional
Kinesthetic	Optional/out of bed to chair
1:30-2:15 PM	Nursing and sleep/rest period
2:15-3:00 PM	Family/friends
Auditory	Orient to time, place, person, self

Time/mode	Activities
Visual	Open patient eyes to see family
Olfactory	Optional
Gustatory	Mouth care
Tactile	Optional
Kinesthetic	Limited ROM in chair
3:00-3:30 PM	Sleep/rest period
3:30-4:00 PM	Occupational therapy
Auditory	Orient to time, place, person, self
Visual	Open patient eyes to see OT
Olfactory	Optional
Gustatory	Optional
Tactile	Optional
Kinesthetic	Back to bed/positioning
4:00-4:30 PM	Sleep/rest period
4:30-5:00 PM	Family/friends
Auditory	Orient to time, person, place, self
Visual	Open patient eyes to see new people in room
Olfactory	Optional
Gustatory	Mouth care
Tactile	Optional
Kinesthetic	ROM
5:00-5:30 PM	Sleep/rest period
5:30-6:00 PM	Family/friends
Auditory	Orient to time, place, person, self
Visual	Open patient eyes to meet new people in room
Olfactory	Optional
Gustatory	Mouth care
Tactile	Optional
Kinesthetic	Turn and position for Night RN
6:00-7:00 PM	Sleep/rest period Nursing exchange report
7:00-8:50 PM	Nursing PM care
Auditory	Orient to time, place, person, self
Visual	Open patient eyes to meet Night RN
Olfactory	Night time (soothing) hot tea
Gustatory	Mouth care
Tactile	Touch with assessment
Kinesthetic	ROM, turn and position if needed
9:00 PM-7:00 AM	Allowed to rest with lights dim, no TV/radio

*Data from Sosnowski and Ustik,⁴ and Davis and White.⁶

†ICU indicates intensive care unit; ROM, range of motion; ST, speech therapy; PT, physical therapy; OT, occupational therapy; and RN, registered nurse.

Tabulka VI. Nejvyšší dosažené behaviorální odpovědi pacientů s poruchou vědomí, pozorované vleže a ve vertikální pozici (Elliot aj., 2005)

Patient	VS/MCS*	Supine score	Behaviour observed	Standing score	Behaviour observed
1	VS	43	Smiled	43	Smiled spontaneously
2	VS	4	Eyes held by painful stimulus <2 s	4	Eyes held by painful stimulus <2 s
3	VS	5	Looked at person briefly	26	Frowned/grimaced during physio
4	VS	1	Eyes opened briefly	49	Vocalised in response to pain
5	VS	14	Yawned, sighed	26	Frowned/grimaced during physio
6	MCS	13	Looked at person moving limbs <3 s	16	Turned eyes to look at person talking
7	MCS	20	Vocalised during physio	36	Switched gaze from one person to another
8	MCS	26	Frowned/grimaced in response to pain	34	Monosyllabic response to questions
9	MCS	14	Yawned, sighed	14	Yawned, sighed
10	MCS	18	Tracked for 3–5 seconds	28	Looked at object when requested
11	MCS	8	Made eye contact	23	Showed selective response to preferred people
12	MCS	42	Could find a card from four	43	Smiled spontaneously

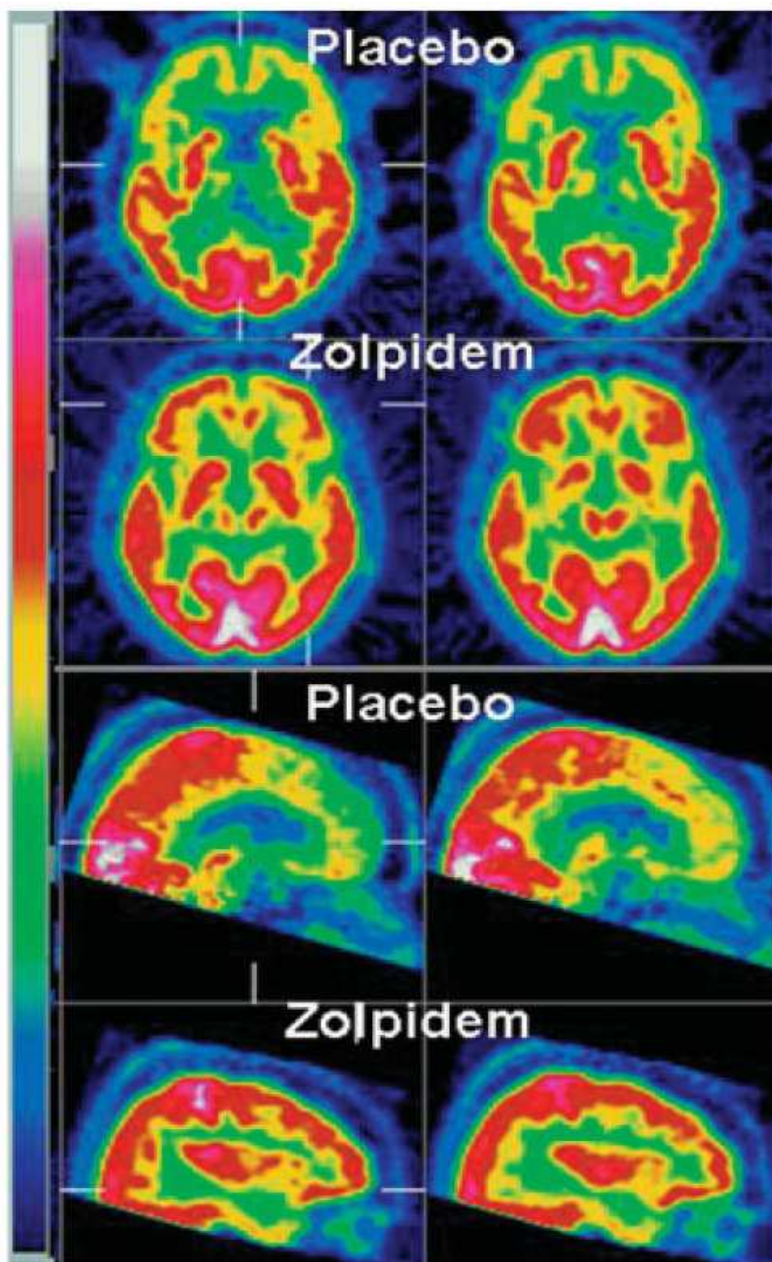
*Patient classification at the time of recruitment is denoted VS (vegetative state) or MCS (minimally conscious state).

Tabulka VII. Vliv zolpidemu na motorické a řečové schopnosti pacientky s akinetickým mutismem, hodnocený pomocí série funkčních testů (Brefel-Courbon aj., 2007)

Drug Therapy	Finger Tapping: 30 Seconds (number) ^a	Nine-Hole Peg Test (sec) ^a	Walking: 10m (sec)	Spontaneous speech	Repetition		Reading Words /3	Comprehension		Naming/ Repetition Object Names/30
					Word /5	Sentence /3		Word /28	Sentence /3	
Baseline	16	49	Unable	None	0	0	0	25	1	0
Placebo	19	45	Unable	None	0	0	0	25	1	0
Zolpidem	94	30	42	The patient spoke on stimulation	5	3	3	25	3	10

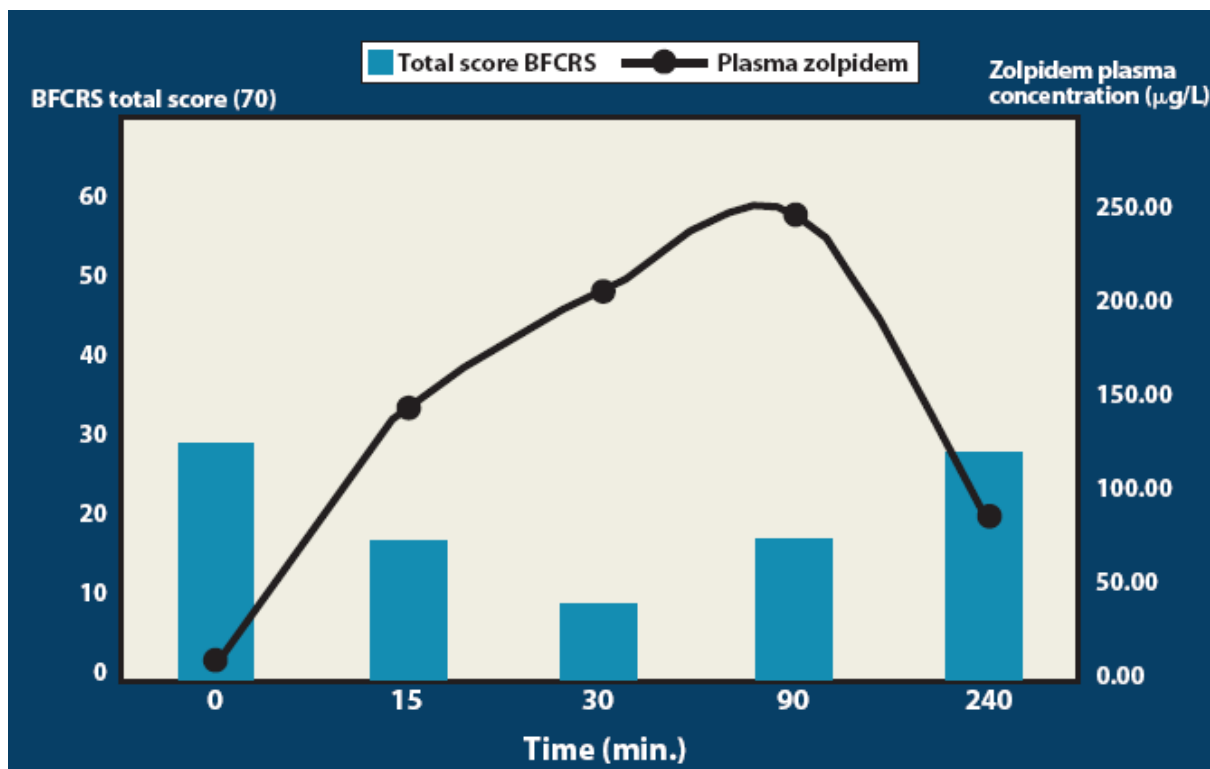
^aFor Finger Tapping test, the patient's score was expressed as the sum of the dominant and nondominant hands. The Nine-Hole Peg test concerned only the dominant hand.

Obrázek III. Zobrazení cerebrálního metabolismu pacientky s akinetickým mutismem pomocí pozitronové emisní tomografie, při podání zolpidemu, ve srovnání s placebem (Brefel-Courbon aj., 2007)



Legenda: úroveň metabolismu je rozlišena barevně, dle měřítka na levém okraji obrázku

Obrázek IV. Zobrazení závislosti tíže katatonických symptomů, hodnocené pomocí Bush-Francis Catatonia Rating Scale, na koncentraci zolpidemu v plazmě (Thomas aj., 2007)



Tabulka VIII. Výsledky funkčních testů pacienta v minimálním stavu vědomí po užití zolpidemu a bez něj (Singh aj., 2008)

	No zolpidem	Zolpidem	t-test, p-value
Football test, mean score/maximum score (SD)	2.8/3 (0.4)	1.1/3 (1.0)	4.3, $p = 0.01^{**}$
Pictures, mean (SD)	3.1/4 (0.7)	2.7/4 (1.3)	1.5 $p = 0.17$
Yes/no test, mean (SD)	13.4/20 (5.7)	6.8/13 (4.6)	2.4, $p = 0.03^{**}$
Objects identified, mean (SD)	5.1/9 (3.4)	2.5/7 (2.3)	1.6, $p = 0.13$
Choose colours, mean (SD)	3.3/5 (0.8)	1.8/5 (0.5)	0.25, $p = 0.80$

Denominator is the maximum possible score, SD is standard deviation, statistic is t-test; **significant for $p < 0.05$.