

Efekt pobuđivanja uzrokovan dubokom mozgovnom stimulacijom

Kapetanović, Ivan

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:016749>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-16**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ivan Kapetanović

**Efekt pobuđivanja uzrokovan dubokom
mozgovnom stimulacijom**

DIPLOMSKI RAD



ZAGREB, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkoj bolnici Dubrava na Zavodu za neurokirurgiju pod vodstvom doc. dr. sc. Darka Chudya i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

POPIS I OBJAŠNJENJA KRATICA KORIŠTENIH U RADU

DBS- duboka mozgovna stimulacija

ET- esencijalni tremor

VIM- ventralna intermedijalna talamička jezgra

PB- Parkinsonova bolest

GPi- globus pallidus internus

GPe- globus pallidus externus

STN- subtalamička jezgra

L-DOPA- levodopa

ARAS- uzlazni retikularni aktivacijski sustav

EEG- elektroencefalografija

RAS- retikularni aktivacijski sustav

MR- magnetna rezonancija

CT- kompjuterizirana tomografija

CM-pf- centromedijani-parafascikularni kompleks jezgara

SNr- substantia nigra pars reticulata

CRS-R- JFK Coma Recovery Scale-Revised

SADRŽAJ

1. SAŽETAK	i
2. SUMMARY	ii
3. Uvod.....	1
4. Povijest.....	4
4.1. Antika.....	4
4.2. Devetnaesto stoljeće	5
4.3. Dvadeseto stoljeće	5
4.4. Moderno doba i poremećaji svijesti.....	6
5. Poremećaji svijesti	8
5.1. Uzroci poremećaja svijesti (budnosti)	8
5.2. Klasifikacija	9
5.2.1. Locked-in sindrom (hrv. sindrom zaključanog čovjeka)	10
5.2.2. Minimalno stanje svijesti	11
5.2.3. Vegetativno stanje.....	13
5.2.4. Koma	14
5.2.5. Moždana smrt.....	16
6. Duboka mozgovna stimulacija i poremećaji svijesti	18
6.1. Odabir pacijenata	18
6.2. Ljestvice za procjenu stanja svijesti	20
6.3. Vremenski period.....	22
6.4. Metode lokalizacije cilja.....	24
6.5. Mehanizam djelovanja DBS-a i ciljne jezgre	26
6.6. Operativni zahvat.....	30
6.7. Rizici i nuspojave.....	34

7. Efekt pobuđivanja	36
7.1. Teorije svijesti.....	36
7.2. Anatomija, fiziologija i funkcija.....	37
7.3. Efekt pobuđivanja u literaturi	39
8. Rezultati i rasprava	41
9. Zaključak.....	44
10. Zahvale.....	46
11. Literatura.....	47
12. Životopis	52

1. SAŽETAK

Efekt pobuđivanja uzrokovan dubokom mozgovnom stimulacijom

Ivan Kapetanović

Duboka mozgovna stimulacija (deep brain stimulation, DBS) je danas jedan od najbitnijih operativnih zahvata u neurokirurgiji. To je postupak koji se sastoji od ugradnje neurostimulatora koji odašilje električne impulse kroz ugrađene elektrode u matematički precizno određene moždane jezgre. Trenutno je najraširenija upotreba u liječenju poremećaja kretanja i neuropsihijatrijskih poremećaja. Usprkos dugoj upotrebi, točni mehanizam djelovanja DBS-a još nije otkriven. Do danas je ovim zahvatom tretirano više od 150 000 pacijenata u cijelom svijetu, a osnove modernog DBS-a su postavili Pierre Pollak i Alim-Louis Benabid, ne tako davne 1987. godine. Trenutno postoje velika istraživanja koja se orijentiraju na djelovanje DBS-a na poremećaje svijesti. Svijest je sposobnost razmišljanja, opažanja, osjećanja i rasuđivanja o svijetu koji nas okružuje. Poremećaji svijesti uglavnom označavaju minimalno stanje svijesti i perzistentno vegetativno stanje, međutim, mogu uključivati i neke manje poremećaje, poput sindroma zaključanog čovjeka, ili teže poremećaje, poput kome. Kriteriji odabira pacijenata su ključni za dobar ishod DBS-a. Stoga su točno određene indikacije i kontraindikacije. Neki od bitnih kriterija su dob, etiologija oštećenja, različite evaluacijske ljestvice, komorbiditeti, opseg oštećenja Wernickeove i/ili Brocine regije itd. *JFK Coma Recovery Scale- Revised (CRS-R)* danas predstavlja osnovu za procjenu razine poremećaja svijesti u liječenju DBS-om. Također vrlo bitna stavka je i vrijeme koje nam određuje prozor, unutar kojeg terapija postiže najbolje rezultate, a isto tako, i omogućava distinkciju učinka DBS-a i samostalnog oporavka. Ciljna mjesta kod poremećaja svijesti su moždane regije zadužene za pažnju, memoriju, jezik, ili egzekutivne funkcije, točnije, intralaminarne jezgre talamusa. Neki od starijih ciljeva su mezencefalička retikularna formacija (MRF) i centromedijani-parafascikularni kompleks jezgara (CM-pf). Na tu priču se nadovezuje i efekt pobuđivanja. Smatra se da trauma u prethodno navedenim regijama dovodi do poremećaja sustava za pobuđivanje. Međutim, električna stimulacija u tim područjima dovodi do povratka određene razine svijesti, i te promjene su praćene već gore navedenim efektom. On se manifestira otvaranjem očiju, dilatacijom pupila, porastom krvnog tlaka i frekvencije rada srca, ponekad i malim pomacima ekstremiteta itd. Iz ovih razloga igra veliku ulogu u kontroli svijesti i predstavlja veliki potencijal u liječenju poremećaja svijesti DBS-om. DBS se dosad pokazao kao siguran i efikasan izbor u liječenju distonija, Parkinsonove bolesti i esencijalnog tremora, ali još je dalek i težak put pred njegovom upotrebom u liječenju poremećaja svijesti. Ipak, ta je staza i više nego obećavajuća i samo je pitanje vremena kada će postati naša realnost. Daljnja istraživanja, nova ciljna mjesta, nove indikacije, djelovanje neurostimulatora na principu „zatvorene petlje“ samo su neke od mogućnosti napretka ove tehnike u budućnosti, kako u svijetu, tako i kod nas u Hrvatskoj.

Ključne riječi: poremećaji svijesti, duboka mozgovna stimulacija, efekt pobuđivanja, minimalno stanje svijesti, vegetativno stanje, koma

2. SUMMARY

Arousal effect caused by deep brain stimulation

Ivan Kapetanović

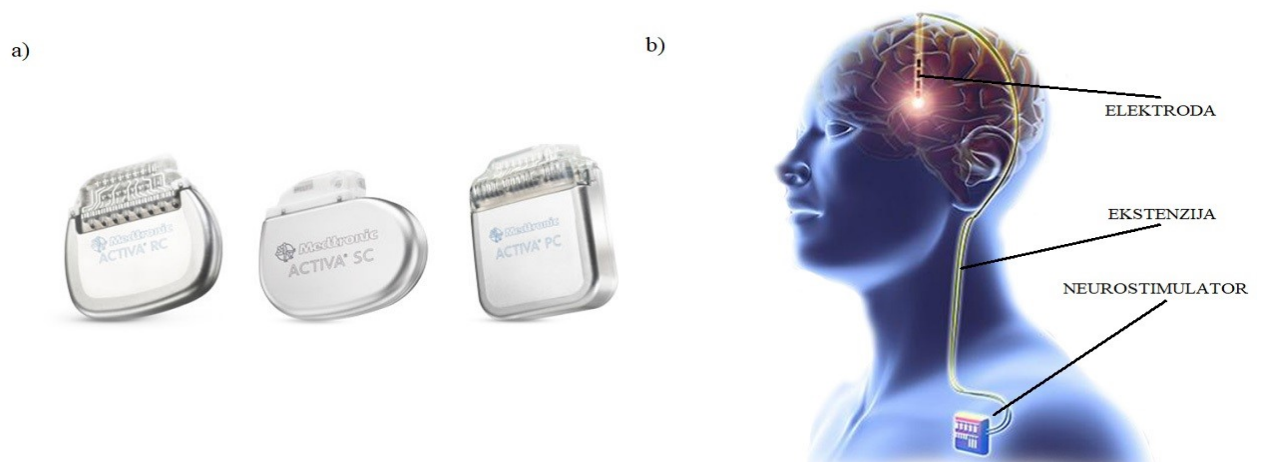
Deep brain stimulation (DBS) is a neurosurgical procedure involving the implantation of a medical device called a neurostimulator, which sends electrical impulses through implanted electrodes to specific targets in the brain for the treatment of movement and neuropsychiatric disorders. Despite the fact that it has already been used for a long time, the precise mechanism of action of DBS has not yet been discovered. To date, more than 150 000 patients have been treated by this procedure worldwide. Right now there are large studies oriented to the usage of DBS in the treatment of disorders of consciousness. Consciousness is the ability to experience, observe, feel and reason about the world around us. Disorders of consciousness generally indicate minimally conscious state and persistent vegetative state; however, they may include some minor disorders such as locked-in syndrome, or major disorders such as coma. The selection criteria of patients are crucial for the success of DBS. Therefore, there are specific indications and contraindications. Some of the important criteria are age, etiology of damage, different evaluation scales, comorbidities, the extent of damage to Wernicke's and/or Broca's region etc. Today the JFK Coma Recovery Scale- Revised (CRS-R) is the basis for assessing the level of disorder of consciousness in the DBS treatment. Also, time is a very important issue. It helps to achieve the best results, and to distinguish the effect of DBS and self-recovery. Target regions are the ones responsible for attention, memory, language, or executive functions (intralaminar nuclei of thalamus). Some of the older targets are the mesencephalic reticular formation (MRF) and centromedian-parafascicular complex (CM-pf). It is believed that trauma of the earlier mentioned regions causes disorders of the arousal system. However, electrical stimulation of these areas leads to the return of a certain level of consciousness, and these changes are accompanied by the arousal effect. This effect is manifested by eye opening, dilation of the pupil, increased blood pressure and heart rate frequency, and sometimes even minor movements of limbs. It represents a great potential for the treatment of disorders of consciousness. Further research, new target regions, new indications, and "closed-loop" neurostimulators are just some of the possibilities that await us in the future.

Keywords: disorders of consciousness, deep brain stimulation, arousal effect, minimally conscious state, vegetative state, coma

3. UVOD

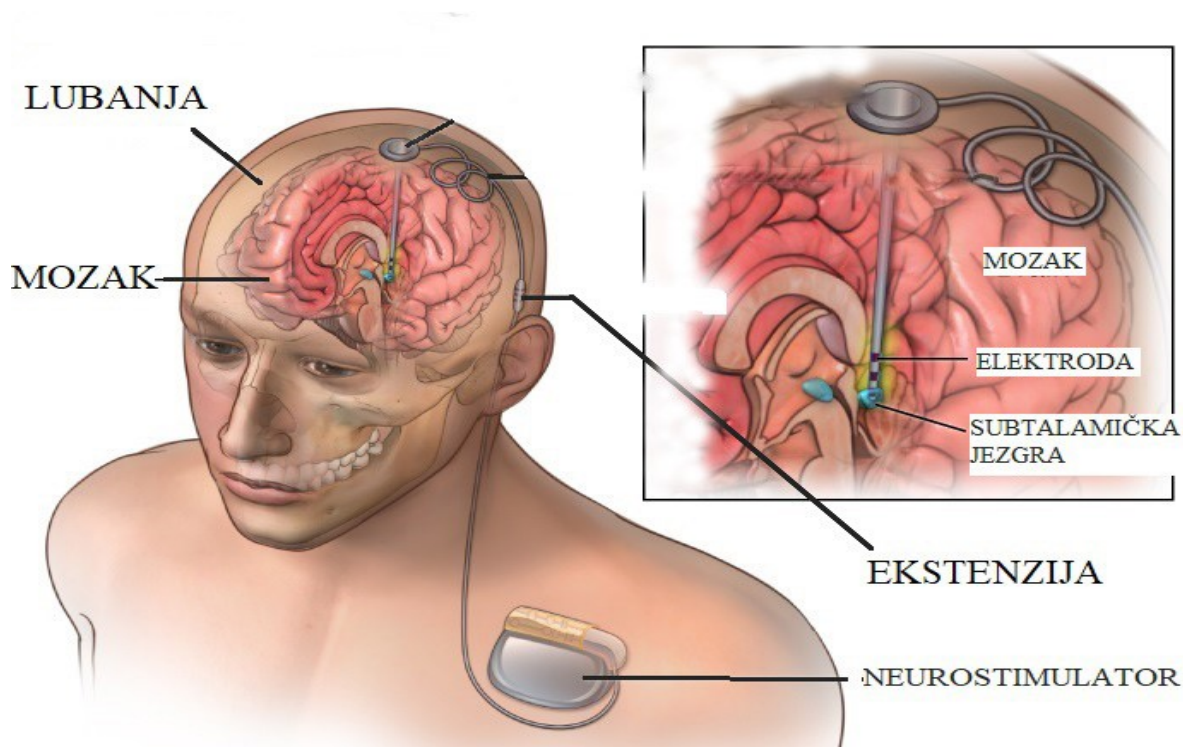
Duboka mozgovna stimulacija (DBS) je neurokirurški postupak koji se sastoji od implantacije neurostimulatora („moždani pacemaker“) koji odašilje električne impulse kroz ugrađene elektrode u određene moždane jezgre. Koristi se u svrhu liječenja poremećaja kretanja i neuropsihijatrijskih poremećaja. Iako je u upotrebi već dugi niz godina, neki principi još uvijek nisu razjašnjeni. Učinci ovog postupka su reverzibilni, za razliku od drugih tehnika koje ostavljaju za posljedicu lezije mozga (Kringelbach i sur. 2007).

Sistem DBS-a se sastoji od 3 komponente: ugrađenog pulsnog generatora, elektrode i ekstenzije (Slika 1). Pulsni generator odašilje električne impulse, visokofrekventna elektrostimulacija, u mozak i pri tome interferira s neuralnom aktivnošću na ciljnom mjestu, što kod pacijenata smanjuje simptome osnovne bolesti. Elektroda je žica koja se ugrađuje u jednu ili dvije ciljane moždane jezgre te je povezana pomoću ekstenzije koja prolazi ispod kože s neurostimulatorom koji je smješten subkutano infraklavikularno, a u nekim slučajevima (npr. kod djece) i u abdomen (Pizzolato i sur. 2012; Lyons i sur. 2011). Nakon ugradnje bitno je podešavanje parametara elektrostimulacije kako bi se postigla maksimalna supresija simptoma i kontrola nuspojava (Volkmann i sur. 2002).



Slika 1. a) Prikaz neurostimulatora; b) Prikaz sistema DBS-a koji se sastoji od 3 komponente: neurostimulator, elektroda i ekstenzija (dostupno na: <https://www.medtronic.com/us-en/patients/treatments-therapies/deep-brain-stimulation-essential-tremor/getting/dbs-system.html>; <https://www.rednewswire.com/global-deep-brain-stimulation-devices-market-2018-boston-scientific-st-jude-medical-medtronic/>, pristupljeno 7.3.2018).

Smještaj elektroda u mozgu ovisi o tipu simptoma koje želimo umanjiti ili u potpunosti inhibirati. Za esencijalni tremor, ciljno mjesto je ventralna intermedijalna jezgra (VIM) talamusa; za distoniju i simptome koji se povezuju s Parkinsonovom bolešću, elektroda se može ugraditi u *globus pallidus internus* ili subtalamičke jezgre (STN) (Slika 2); za opsesivno-kompulzivni poremećaj i depresiju u jezgru bazalnog telencefalona, *n. accumbens*; za epilepsiju u anteriorne talamičke jezgre itd. Valja naglasiti da se u Hrvatskoj DBS ne koristi u svrhu liječenja psihijatrijskih dijagnoza.



Slika 2. Prikaz primjera ugrađenog neurostimulatora u subtalamičku jezgru (dostupno na: <https://www.emaze.com/@ALCLWFQI/Deep-Brain-Stimulation>, pristupljeno 7.3.2018).

DBS je još relativno mladi neurokirurški postupak. Najpoznatiji je po svojoj upotrebi u liječenju Parkinsonove bolesti, distonije i esencijalnog tremora. To je postupak koji predstavlja veliki izazov za današnju medicinu. Postoje brojni dokazi o pozitivnim učincima DBS-a na poboljšanje kvalitete života; omogućene su svakodnevne aktivnosti poput

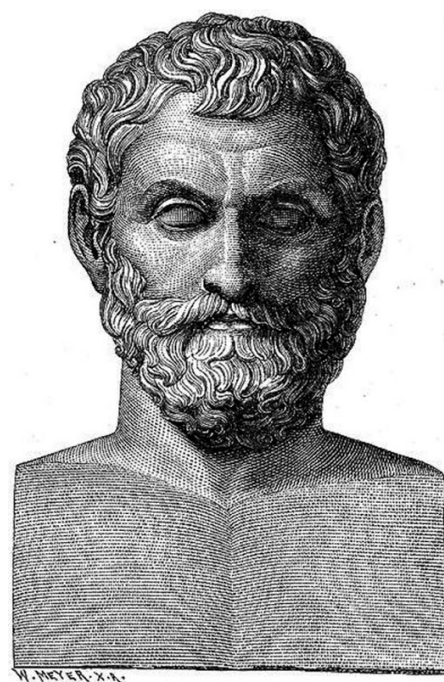
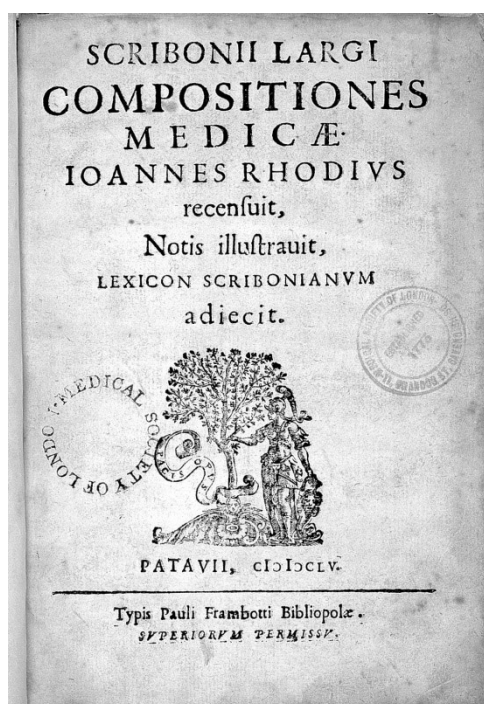
samostalnog hranjenja, kupanja, odijevanja te bolesnici postaju ponovno radno sposobni. Ukratko, DBS omogućuje očuvanje ljudskog dostojanstva i davanje smisla životu koji je pogođen velikim nedaćama.

Tema kojom ću se baviti u ovom radu je slabo istražena, ali velikog potencijala u budućnosti, a odnosi se na upotrebu DBS-a kod bolesnika s poremećajem svijesti i pojave tzv. efekta pobuđivanja (*arousal effect*) koji nam može poslužiti kao ključ koji će otvoriti vrata medicine koja se bavi liječenjem stanja poput minimalnog stanja svijesti, perzistentnog vegetativnog stanja pa čak možda i duboke kome. Ovaj rad će biti moj mali obol naporima da se razjasne neke još uvijek neobjašnjive pojave, a koje su možda ključne u liječenju već navedenih stanja. Na kraju uvoda trebalo bi još dodatno naglasiti da je medicinska znanost, svakako, temeljena na dokazima, koji su brojni i idu uvelike u korist DBS-a, ali ne smijemo zaboraviti da je također usmjerena na čovjeka kao cjelokupno biće, i glavna misao vodilja nam mora biti dobrobit ljudskog bića.

4. POVIJEST

4.1. Antika

Još od antike, električna stimulacija se koristila za moduliranje živčanog sustava i u liječenju nekih neuroloških poremećaja (Rossi i sur. 2003). Naime, u Rimskom carstvu je liječnik Scribonius Largo napisao u svom djelu *Compositiones medicae* da bi se glavobolja mogla liječiti korištenjem električnih raži (Slika 3). Te ribe su poznate po mogućnosti proizvodnje električnog naboja i njihovo ime potiče iz latinskog jezika *torpere*, što znači biti paraliziran, referirajući se na efekt koji se postiže kod osobe koje se nađu u kontaktu s ražama (Debru i sur. 2006). Takva metoda liječenja se koristila sve do prijelaza s 18. na 19. stoljeće, i to za dijagnoze poput depresije, epileptičkih napadaja, kroničnih bolova itd. (Sironi i sur. 2011).



Slika 3. Prikaz primjerka *Compositiones medicae* autora Scriboniusa Larga; knjiga potječe iz 1. stoljeća poslije Krista i predstavlja kolekciju medicinskih recepata (dostupno na: <http://www.royalcollege.ca/rcsite/bioethics/primers/medical-ethics-past-present-future-e>, <http://mathonthemckenzie.blogspot.hr/2014/01/thales-vs-pythagoras-and-angle-sum.html>, pristupljeno 7.3.2018).

4.2. Devetnaesto stoljeće

Početkom 19. stoljeća Giovanni Aldini istražuje električnu stimulaciju cerebralnog korteksa na izloženom mozgu kod dekapitiranih zatvorenika. Aldini 1804. opisuje kako stimulacija dovodi do pojave „strašnih facijalnih ekspresija“. Ova otkrića su ga navela na zaključak da bi se električna stimulacija mogla potencijalno koristiti u terapiji neuropsihijatrijskih poremećaja. Njegovi eksperimenti i hipoteze su dovele do dva puta u istraživanju upotrebe električne energije tijekom 19. i 20. stoljeća; s jedne strane stimulacija mozga u svrhu neurofizioloških istraživanja (prvo na životinjama i onda na ljudima) i shvaćanja funkcioniranja mozga; s druge strane upotreba iste u svrhu terapije (Sironi i sur. 2011).

U neurofiziološkim istraživanjima su se posebice istaknuli Luigi Rolando, prvi koji je koristio galvansku struju za stimulaciju korteksa kod životinja i pripisao pojedine funkcije moždanim regijama (1809.), potom Gustav Fritsch i Eduard Hitzing, koji su evocirali muskularne kontrakcije kod pasa (1870), Robert Bartholow, prvi prijavio postignuća električne stimulacije cerebralnog korteksa kod budnog čovjeka (1874), talijanski neuropsihijatar Ezio Sciamanna, prikazao slučaj upotrebe električne stimulacije kod pacijenta nakon traumatske ozljede mozga (1882). Usprkos svim ovim postignućima, motorička topografija je i dalje ostala slabo istražena. Ponajviše je dokazana električna ekscitabilnost korteksa i kontralateralna kortikalna hemisferična reprezentacija motoričkih funkcija (Zago i sur. 2008).

Puno preciznija i sistematičnije obrađena topografija mozga je prikazana 1887. od strane britanskog kirurga Victora Horsleya (Vilensky i sur. 2002). Ipak, moralo se pričekati do 1950-ih i studija neurokirurga Wildera Penfielda, tek nakon toga mogao se dobiti pravi točni prikaz moždanih funkcija i njihovo mapiranje (Sironi i sur. 2011).

4.3. Dvadeseto stoljeće

Sredinom 20. stoljeća se javljaju različite skupine znanstvenika koje danas smatramo pionirima DBS-a, koji su koristili DBS u svrhu liječenja kronične boli i nekih neuroloških poremećaja. To su bili stručnjaci poput Delgada i suradnika (1952.), koji su koristili intrakranijalne elektrode kod ljudi nakon iskustva primjene DBS-a kod životinja, Bekthereva i suradnika (1963.), koji su primjenjivali multiple elektrode u subkortikalnim strukturama mozga u svrhu liječenja hiperkinetskih poremećaja, potom Sem- Jacobsena i suradnika (1965.), koji su stimulirali talamus kod pacijenata s epilepsijom, Hosobuchia i suradnika (1973.), koji su liječili kronične boli, Mazarsa i suradnika (1974.), u svrhu liječenja kronične

boli, Coopera i suradnika (1978.), elektrode nad malim mozgom i dubokom talamičkom jezgrom u svrhu liječenja centralne paralize, epilepsije i spastičnosti. Za ovaj rad su svakako bitni Hasler i Sturm, koji su liječili pacijente u perzistentnom vegetativnom stanju. Oni su prijavili rezultate kronične električne stimulacije kod pacijenata s paličnim sindromom, a terapija je započeta 21 tjedan nakon inicijalne traume. Elektrode su smještene u lijevi rostralni dio talamusa i desni *pallidum internum*. Nakon 19 dana terapije zabilježen je snažni efekt pobuđivanja, uz neke druge napretke, poput spontanih pokreta, međutim nije dobiven značajan rezultat u poboljšanju stanja svijesti.

Kratki zastoj u razvoju DBS-a se događa krajem 60-ih godina zbog otkrića levodope (L-dopa), ali nije dugo potrajalo. Naime, L-dopa je u početku izazvala oduševljenje u svijetu medicine, a DBS je nastavio put razvitka u neuropsihijatriji, no ubrzo se L-dopa pokazala kao produkt koji ima dosta i štetnih učinaka, komplikacija, a također i neuspjeha kod nekih pacijenata. Stoga, DBS se vraća na svjetla pozornice. Prekretnica modernog DBS-a je bila objava rada *Kombinirana (talamotomija i stimulacija) stereotaktička kirurgija ventralne intermedijalne talamičke jezgre (VIM) u liječenju bilateralne Parkinsonove bolesti*. Njegovi autori su bili Alim-Louis Benabid i Pierre Pollak i suradnici 1987. godine. Taj je rad pokrenuo cijeli niz novih istraživanja koji su samo donosili sve bolja i bolja rješenja u upotrebi DBS-a. 1991. su Blond i Siegfried predložili talamičku stimulaciju, ali samo u slučajevima gdje je talamotomija preveliki rizik. Cijelu priču oko stimulacije koja ima prednost potvrdio je dodatnim istraživanjima i Benabid. 1992. godine Laitinen i suradnici predlažu palidotomiju kao metodu liječenja Parkinsonove bolesti. To je vrlo važno jer uključuje principe rada GPi, koji je recimo najbitnije mjesto stimulacije kod distonije. 1994. Bergman i suradnici su dokazali važnost STN-a u abnormalnoj aktivnosti GPi-a. Ova su dostignuća poslužila za postavljanje temelja modernog DBS-a, što danas predstavlja jedan od vrhunaca dostignuća moderne neurokirurgije (Sironi i sur. 2011).

4.4. Moderno doba i poremećaji svijesti

Danas se marljivo istražuju mogućnosti upotrebe DBS-a kod liječenja poremećaja svijesti, kao ciljna mjesta stimulacije su se pokazala mezencefalička retikularna formacija (MRF) ili centromedijani-parafascikularni kompleks jezgara (CM-pf). To je područje koje stimulacijom može izazvati jaki efekt pobuđivanja, povećati krvni protok i povećati razinu oksigenacije u toj moždanoj regiji. Poanta se nalazi u činjenici da je poveznica između moždanog debla i

korteksa ključna u održavanju svijesti i zbog toga se najčešće koristi CM-pf kompleks. Više o neuroanatomiji i ciljnim moždanim jezgrama u nastavku rada.

Prvi koji su stimulirali CM-pf su bili Cohadon i Richter. Oni su tu metodu primijenili unilateralno na 25 pacijenata u vegetativnom stanju nakon neurotraume. Određeni napredak u stanju svijesti je postignut kod 13 pacijenata. Kao zaključak su izveli da DBS može potencijalno pomoći u terapiji poremećaja svijesti (Cohadon i sur. 1993).

Velika istraživanja na ovu temu su provedena od strane Tsubokawe i Yamamota. To su najveća istraživanja o upotrebi DBS-a za terapiju vegetativnog stanja i minimalnog stanja svijesti. Njihova istraživanja su obuhvatila 21 pacijenta u vegetativnom stanju i 5 pacijenata u minimalnom stanju svijesti. U svim slučajevima, osim 2 slučaja kod vegetativnog stanja gdje je stimulirana mezencefalička retikularna formacija, a kao cilj je odabran CM-pf kompleks. U 8 od 21 slučaja vegetativnog stanja, došlo je do oporavka pacijenata do razine da su mogli komunicirati, ali i dalje su zahtijevali pomoć oko svakodnevnih aktivnosti i ostali su u krevetu s težim disfunkcijama. U 4 od 5 slučajeva minimalnog stanja svijesti pacijenti više nisu bili vezani uz krevet (Yamamoto i sur. 2010; Tsubokawa i sur. 1990).

5. POREMEĆAJI SVIJESTI

Svijest je cjelokupno psihičko doživljavanje: opažanje, mišljenje, osjećanje, želja i djelovanje. Poremećaji svijesti uključuju minimalno stanje svijesti i perzistentno vegetativno stanje, ali također može uključivati i manje poremećaje poput locked-in sindroma, ili teže, ali znatno rjeđe, poremećaje, poput kronične kome. Konačno, moždana smrt je rezultat ireverzibilne promjene svijesti. Postoje i neka druga stanja koja mogu uzrokovati smetenost i dezorijentaciju, ali ne pripadaju ovoj kategoriji, recimo demencija ili delirij, pa čak i epileptični napadaji (Bernat i sur. 2006).

5.1. Uzroci poremećaja svijesti (budnosti)

Poremećaj svijesti mogu uzrokovati:

- 1) difuzna destruktivna oštećenja moždane kore,
- 2) oštećenja uzlaznog retikularnog aktivacijskog sustava (ARAS) ili putova koji vode, aktivirajući impulse iz moždanog debla putem lateralnog hipotalamusa,
- 3) metabolički poremećaji,
- 4) intoksikacije (Brinar i sur. 2009).

Etiološki najčešće dijelimo poremećaje svijesti na supratentorijska i infratentorijska oštećenja.

Supratentorijska oštećenja mogu nastati izravno (difuzna, bilateralna destrukcija moždane kore ili selektivno oštećenje limbičkog sustava i rinencefalona) i neizravno (kompresijom i pomakom moždanih masa s posljedičnim oštećenjem struktura moždanog debla odgovornih za budnost).

Ekspanzivni procesi pomiču moždane mase u tri smjera:

- 1) subfalcina hernijacija - samo ime govori, radi se o uklještenju cingularnog girusa ispod falksa; posljedica je kompresija i dislokacija *a. cerebri posterior* i *v. cerebri internae* što dovodi do porasta hidrostatskog tlaka, ishemije i razvoja poremećaja svijesti,
- 2) središnje transtentorijsko uklještenje diencefalona - dogodi se kompresija i pomak diencefalona i mezencefalona transtentorijalno; posljedica je pritisak na vene i arterije što dovodi do nastanka edema i krvarenja u talamusu i pretektalnom području,

- 3) unkalna hernijacija - dolazi do pomaka unutarnjeg medijalnog dijela unkusa i hipokampusa preko lateralnog ruba tentorija; posljedica je pritisak na mezencefalon, *a. cerebri posterior* i na 3. moždani živac, *n. oculomotorius*, što dovodi do pojave Hutschinsonove zjenice, ishemije, krvarenja, edema moždanog debla s blokadom cirkulacije likvora te konačno do povišenja intrakranijskog tlaka, hidrocefalusa i poremećaja svijesti; valja naglasiti da je lumbalna punkcija kontraindicirana jer može dovesti do naglog razvoja uklještenja i smrti (Brinar i sur. 2009).

Infratentorijska (subtentorijska) oštećenja uzrokuju poremećaj svijesti na tri osnovna načina:

- 1) destrukcija retikularne formacije mezencefalona i ponsa,
- 2) izravna kompresija ARAS-a u ponsu ili pritiskom ARAS-a odozdo iz područja malog mozga,
- 3) pomakom tonzila malog mozga u veliki otvor baze lubanje s oštećenjem produžene moždine i gornjih dijelova kralježnične moždine; zbog smještaja respiracijskog i cirkulacijskog centra u ovom području i brzog razvoja infarkcije, smrt nastupa u kratkom periodu (Brinar i sur. 2009).

5.2. Klasifikacija

Pacijenti u ovakvom stanju predstavljaju veliki izazov, kako za dijagnozu, tako i za prognozu i liječenje. Nakon traumatskih ozljeda mozga, teško je procijeniti zaostale kognitivne funkcije. Voljni pokreti mogu biti minimalni, inkonzistentni i lako iscrpljeni. Pacijenti se ponekad mogu međusobno razlikovati po minimalnoj razlici u pokretima samo jednog prsta, stoga nam njihovu diferencijaciju omogućava kvantifikacija moždane aktivnosti.

Svijest je kompleksni koncept koji se dijeli na dvije glavne komponente: pobuđivanje i svjesnost. Pobuđivanje je povezano s neuronima moždanog debla koji se projiciraju i u talamus i u korteks. Svjesnost je povezana s funkcionalnim integritetom cerebralnog korteksa i njegovih subkortikalnih poveznica (Steriade i sur. 1997). Važno je naglasiti da svijest nije moguće objektivno mjeriti, što nam je ključno za klasifikaciju, ali postoje brojne skale za kvantificiranje i neuroimaging tehnike koje nam omogućavaju shvatiti mehanizme koji stoje iza ovih fenomena. Kasnije ćemo se više dotaknuti samo svijesti i njezinih teorija, zasad ćemo

se koncentrirati na same poremećaje. Pet je osnovnih poremećaja svijesti, a njihove razlike prikazat ću u nastavku (Tablica 1).

5.2.1. Locked-in sindrom (hrv. sindrom zaključanog čovjeka)

Locked-in sindrom predstavlja stanje budnosti i očuvane svijesti uz nemogućnost mimike, pomicanja tijela, govora ili komunikacije osim kodiranim pokretima očiju (MSD priručnik, 2014).

Poremećaj najčešće nastaje kao posljedica krvarenja u ponsu ili ishemičnog inzulta koji poremećuje moždane centre zadužene za horizontalne pokrete. Kod pacijenata je očuvan ciklus budnost-spavanje, oni su budni te otvaraju oči, a također su dobro očuvane i kognitivne funkcije. Mogući su vertikalni pokreti očima (moguće je otvaranje i zatvaranje očiju te treptanje što omogućava odgovaranje na pitanja). Nažalost, oni nemaju mogućnost žvakanja, gutanja, govora, disanja, pomicanja udova.

Postoji i oblik bolesti koji nazivamo totalni locked-in sindrom, gdje su paralizirani i očni pokreti (MSD priručnik, 2014).

Dijagnoza se postavlja primarno na temelju kliničke slike. Postoji opcija slikovnog prikaza mozga, ali to se uglavnom koristi za pronalazak uzroka, a isto tako pokazuje i promjene tijekom vremena. EEG pokazuje normalan nalaz u budnom stanju te normalne faze spavanja (MSD priručnik, 2014).

Prognoza je izuzetno loša; smrtnost je velika. Većina bolesnika umire unutar mjesec dana. U slučaju reverzibilnog uzroka (npr. Guillan- Barréov sindrom i posljedična tetraplegija) moguć je oporavak unutar nekoliko mjeseci, čak do samostalnog funkcioniranja, ali to je izuzetno rijetko. Od pozitivnih prognostičkih čimbenika imamo rani oporavak lateralnog pomicanja očiju i detekciju evociranih potencijala nakon magnetne stimulacije motornog dijela korteksa. Postoje slučajevi gdje su pacijenti u tom stanju preživjeli i do 23 godine (MSD priručnik, 2014). Tako je poznat i primjer Roma Houbena za kojeg se vjerovalo da je u vegetativnom stanju pune 23 godine, dok napokon nije otkriveno da je on svega itekako svjestan. On svoje stanje opisuje riječima „zamislite da čujete, vidite, osjećate i razmišljate, ali da to nitko ne može vidjeti“ i prema svom iskustvu piše popularnu autobiografsku knjigu (Skafander i leptir, 1997) (Slika 4), prema kojoj je kasnije snimljen i istoimeni film (2007).

Liječenje je simptomatsko, sprječavanje nastanka sistemskih poremećaja (npr. upala pluća, upale mokraćnih putova), pravilna prehrana, sprječavanje nastanka kožnih vrijedova i

provođenje fizikalne terapije. Komunikacijska šifra treptanjem je osnovna vrsta komunikacije i u tome pomažu logopedi. Pošto je kognitivna funkcija očuvana, uspostavom komunikacije postiže se mogućnost da pacijent sam donosi odluke o provođenju medicinskih postupaka (MSD priručnik, 2014).



Slika 4. Prikaz promotivnog plakata za film „Skafander i leptir“ iz 2007. godine koji govori o životnoj priči Roma Houbena koji je proveo 23 godine u stanju sindroma zaključanog čovjeka (dostupno na: <http://pomnarapmo.tk/xome/skafander-i-leptir-film-mowe.php>, pristupljeno 7.3.2018).

5.2.2. Minimalno stanje svijesti

Minimalno stanje svijesti opisuje se stanjem u kojem pacijent ima intermitentne periode svjesnosti i budnosti. Za razliku od vegetativnog stanja, postoje razdoblja u kojem su bolesnici svjesni sebe i okoline, ali bez konzistentnosti. To sve može biti praćeno izvršavanjem jednostavnih naredbi, komunikacije ili voljnih radnji (Laureys i sur. 2004). Ovo je relativno nova kategorija poremećaja svijesti i sama priroda pojave, razvoja i ishoda nije još detaljno istražena.

Kao što je već navedeno, pacijenti imaju inkonzistentne periode ponašanja koji potvrđuju svijest i pravilne obrasce ponašanja, ali ipak dostatni da bi se mogli diferencirati od refleksnog ponašanja. Ipak, razlikovanje minimalnog stanja svijesti od vegetativnog stanja svijesti je ponekad jako teško jer dijagnoza ovisi o promatranju ponašanja koje pokazuje svjesnost sebe ili okoline i ti obrasci su znakovito smanjeni. Iz ovih razloga zamjena ova dva stanja je jedna od češćih dijagnostičkih pogrešaka, a takve pogreške mogu dovesti do teških posljedica, poglavito u kliničkom zbrinjavanju, što ćemo kasnije i obrazložiti jednom studijom (Giacino i sur. 1997).

Jedna od mogućnosti za postavljanje dijagnoze minimalnog stanja svijesti je demonstracija jednostavnih obrazaca ponašanja poput:

- 1) praćenje jednostavnih naredbi
- 2) verbalno ili gestikulirano da/ne odgovaranje (nije bitna točnost)
- 3) smislena verbalizacija
- 4) svrhovito ponašanje (smijeh ili plač kao odgovor na emocionalni podražaj, posezanje za objektima i podudaranje smjera s lokalizacijom željenog objekta, dodirivanje i držanje predmeta u skladu s njihovom veličinom i oblikom, praćenje i fiksacija pogledom na određeni podražaj) (Giacino i sur. 1997).

U odnosu na vegetativno stanje, puno je bolja prognoza. Najbolje razliku prognoza ovih stanja opisuje jedna zanimljiva studija iz 1997. koja je obuhvatila 100 pacijenata. Na početku studije nijedan od pacijenata nije imao mogućnost praćenja naredbi ili normalne komunikacije; svi su imali dijagnozu ili minimalno stanje svijesti ili vegetativno stanje, a nalaz se temeljio na *JFK Coma Recovery scale* i na temelju dijagnostičkih kriterija za minimalno stanje svijesti po preporuci *Aspen Consensus Conference Work-group*. Zatim, te dvije skupine su još dodatno podijeljene na one s traumatskom i netraumatskom ozljedom mozga. Studija je trajala 12 mjeseci i nekoliko puta su pacijenti ocjenjivani na temelju *Disability Rating Scale (DRS)*, a vrijednosti su od 30, što odgovara smrti, do 0, što odgovara stanju bez ikakvih poremećaja. Rezultati su bili zapanjujući. Velika razlika se pokazala između vrijednosti DRS-a za pacijente s minimalnim stanjem svijesti i vegetativnim stanjima. Ono što je još više bilo zanimljivo je činjenica da kod vegetativnog stanja nije bilo bitno je li ozljeda mozga traumatske ili netraumatske etiologije, dok kod minimalnog stanja svijesti razlika je bila značajna u korist traumatskih ozljeda. Također, od 100 pacijenata 3 su se potpuno oporavila i svi su bili s dijagnozom minimalnog stanja svijesti i traumatske etiologije ozljede mozga. Ovom studijom se pokazalo koliko je bitno da se razluče ova dva stanja i koliko to može

značiti za oporavak pacijenta (Giacino i sur. 1997). Na ovo bi se mogli nadovezati i činjenicom da radovi koje ćemo kasnije prodiskutirati se nalaze na sličnom tragu, odnosno, da favoriziraju utjecaj i postignuća DBS-a na minimalno stanje svijesti.

5.2.3. Vegetativno stanje

Vegetativno stanje je oblik poremećaja svijesti uz očuvanu budnost, ali bez spoznaje sebe ili okoline. Posljedica je silne disfunkcije moždanih hemisfera s poštedom diencefalona i moždanog debla uz očuvan autonomni sustav i očuvane motorne reflekse i ritam budnost-spavanje. Postoji mogućnost očuvanih složenih refleksa poput pokreta očima, zijevanja te nevoljnih pokreta na bolni podražaj. Ovo stanje nastaje kada retikularna formacija (RF) ostane funkcionalno očuvana, ali je korteks teško oštećen. Funkcija hipotalamusa i moždanog debla dovoljna je za preživljavanje ako je prisutna pravilna medicinska njega.

Pacijenti nemaju mogućnost komunikacije i pokazuju samo refleksno i nesvrshodno ponašanje. Perzistentnim stanjem se proglašava nakon dva tjedna, a nakon godinu dana permanentnim (MSD-priručnik, 2014).

Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike. Slikovni prikaz mozga, elektroencefalografija (EEG) i somatosenzorni evocirani potencijali obično ne pomažu pri postavljanju dijagnoze (MSD priručnik, 2014).

Multi- Society Task Force definira kriterije za dijagnozu vegetativnog stanja:

- 1) nema dokaza svjesnosti sebe ili okoline i nemogućnost interakcije s drugima,
- 2) nema dokaza trajnog, reproducibilnog, svrhovitog, ili voljnog odgovora na vizualne, auditivne, taktilne ili štetne podražaje,
- 3) nema dokaza jezičnog razumijevanja i izražavanja,
- 4) intermitentno buđenje manifestirano prisutnošću budnost-spavanje ciklusa,
- 5) dovoljno očuvane hipotalamičke funkcije i autonomne funkcije moždanog debla autonomne funkcije za omogućavanje preživljenja s medicinskom njegom,
- 6) inkontinencija mjehura i crijeva,

7) očuvanost kranijalnih i spinalnih refleksa do nekih granica (Ashwal i sur. 1994; Ashwal i sur. 1995).

Oporavak iz vegetativnog stanja je rijedak; nakon 3 mjeseca u netraumatskom oštećenju ili nakon 12 mjeseci u traumatskom oštećenju. Najviše što se može očekivati je oporavak do stanja umjerene ili jake invalidnosti. Niti jedan bolesnik se još nije oporavio u potpunosti. Svega 3% bolesnika može povratiti sposobnost komunikacije i razumijevanja, a povratak samostalnom svakodnevnom funkcioniranju je još rjeđi. Većina bolesnika umire unutar 6 mjeseci (upala pluća, upala mokraćnog sustava itd). Za ostale, očekivano vrijeme preživljenja je oko 2 do 5 godina, a nekolicina doživi nekoliko desetljeća (MSD priručnik, 2014).

Liječenje se temelji na pokušaju sprječavanja sistemskih poremećaja, dobroj prehrani, sprječavanju dekubitusa, provođenju fizikalne terapije.

Odluke o podržavanju života mogu uključivati socijalnu službu, bolnička etička povjerenstva i česte razgovore s članovima obitelji. Održavanje života kod bolesnika u trajnom vegetativnom stanju za dulje od 6 mjeseci, osobito onih bez jasnih uputa o prekidanju potpore života, dovodi do socijalnih i etičkih problema (MSD priručnik, 2014) .

5.2.4. Koma

Koma je stanje poremećene svijesti kod kojeg se pacijenti ne mogu probuditi, ne reagiraju na bolne podražaje, svjetlo, zvuk, nedostaje im ciklus spavanje-budnost i nema iniciranih voljnih pokreta (Weyhenmyeye i sur. 2007). Dvije su neurološke značajke bitne za održavanje svijesti: cerebralni korteks (siva tvar koja čini vanjski sloj mozga) i retikularni aktivirajući sustav (RAS). Ozljeda bilo kojeg od ova dva sustava je dovoljna da dovede pacijenta u stanje kome (Hannaman i sur. 2005). Obično ovi pacijenti postižu vrijednosti od 3 do 8 na Glasgowskoj ljestvici kome.

Dijagnoza kome je jednostavna. Ono što predstavlja izazov je otkrivanje uzroka u podlozi stanja. Prije svega potrebno je pacijenta stabilizirati jednostavnim ABC (*Airway, Breathing, Circulation*) postupkom. Tek nakon toga se istražuje uzrok fizikalnim pregledom ili slikovnim metodama.

Određeni redoslijed postupaka može biti:

- 1) opći pregled i povijest bolesti,
- 2) potvrda da se ne radi o sindromu zaključanog čovjeka (mogućnost pokretanja očiju ili treptanje; kalorijska stimulacija vestibularnog aparata),
- 3) procjena Glasgowskom ljestvicom kome,
- 4) analiza krvi (isključivanje uzimanja opijata, hipoventilacije/hiperventilacije),
- 5) provjera vrijednosti glukoze, kalcija, natrija, kalija, magnezija, fosfata, ureje i kreatinina,
- 6) kompjuterizirana tomografija (CT) i magnetna rezonancija (MR),
- 7) EEG (Young, 2009).

Komu također možemo klasificirati kao:

- 1) supratentorijalnu,
- 2) infratentorijalnu,
- 3) metaboličku i
- 4) difuznu komu (Hannaman i sur. 2005).

Ova podjela je djelomično u korelaciji s lokacijom originalnog oštećenja koje je uzrokovalo komu, ali ne korelira s težinom ili prognozom stanja. Težina kome se obično temelji na skali *Rancho Los Amigos*. To je skala koja se sastoji od 8 razina, a prva označava stanje u kojem odaziv mozga se smanjuje, normalni refleksi su izgubljeni, a pacijent više ne dogovara na bolne i auditivne podražaje. Naravno, pacijenti mogu napredovati kroz razine, ali i ne moraju.

Koma može trajati od svega nekoliko dana pa do nekoliko tjedana, dok u težim slučajevima govorimo i o nekoliko godina. Tri su moguća ishoda. Prvi bi bio oporavak, odnosno, buđenje iz kome. U drugom slučaju koma može preći u vegetativno stanje (u takvom stanju mogu ostati godinama; postoji zabilježeni slučaj od čak 42 godine), dok u posljednjem ishodu govorimo o smrtnom slučaju. Rasplet ovisi o uzroku, lokalizaciji, težini i opsegu oštećenja. Važno je naglasiti da ne ovisi o dubini kome jer ponekad pacijenti u dubljem stanju imaju bolji oporavak od onih u tzv. umjerenoj komi (NINDS, 2010).

Najčešći uzroci smrti su infekcije kod pacijenata koji dugo leže (pneumonija, uroinfekcije).

Liječenje je slično kao i kod ostalih poremećaja svijesti, simptomatsko. Temelji se na sprječavanju nastanka sistemskih poremećaja (npr. upala pluća, upale mokraćnih putova), pravilnoj prehrani, sprječavanju nastanka kožnih vriedova i provođenju fizikalne terapije.

5.2.5. Moždana smrt

Moždana smrt predstavlja besvjesno stanje, s nemogućnošću samostalnog disanja i trajnim gubitkom refleksa moždanog debla. S druge strane, spinalni refleksi, uključujući duboke tetivne reflekse, plantarnu fleksiju i reflekse povlačenja na bolni podražaj, mogu biti očuvani. Moždana smrt danas predstavlja izuzetno važan i osjetljiv dijagnostički problem zbog izuzetne razvijenosti reanimatologije i transplantacijske medicine. Da bismo je utvrdili moramo imati sigurne kliničke i neuradiološke dokaze o ireverzibilnom i sa životom nespojivim oštećenjem mozga (Brinar i sur. 2009).

Jako je bitno isključiti druge poremećaje koji mogu imitirati stanje ireverzibilnog oštećenja mozga kao što su:

- 1) metabolički poremećaji - acidobazni sustav, elektrolitički status i endokrinološki sustav,
- 2) intoksikacija lijekovima,
- 3) otrovanja te
- 4) pothlađenost - temperatura ispod 32 °C.

Klinički nalaz moždane smrti uključuje stanja:

- 1) duboka koma,
- 2) gubitak refleksa moždanog debla,
- 3) medioponirane zjenice veličine 4 ili 9 mm bez reakcije na svjetlo,
- 4) izostanak reakcija na bol,
- 5) odsutnost kornealnog refleksa,
- 6) odsutnost mandibularnog refleksa,
- 7) odsutnost faringealnog refleksa,
- 8) izostanak kašlja nakon bronhalne sukcije te
- 9) pozitivan test apneje.

Test apneje se provodi prekidom ventilacije i instilacijom 6 L/min 100% kisika pulsni oksimetrom koji se stavlja u visini trahealne karine. Sljedećih 8 minuta se mjeri PCO₂ i PO₂ kao i PH, a onda se opet priključuje ventilacija. Test je pozitivan u slučaju ako ne postoje respiracijski pokreti uz vrijednosti PCO₂ od 60 mmHg. U slučaju da su prisutne respiracijske kretnje ili kardijalna aritmija test je negativan i testiranje se prekida prije dosezanja vrijednosti

od 60 mmHg. Test se u odraslih osoba ponavlja dva puta u razmaku od 6 sati, dok kod osoba s ishemičko-anoksičnim oštećenjem ponavlja se nakon 24 sata (Brinar i sur. 2009).

Ostali postupci dokazivanja moždane smrti:

- 1) TCD (transkranijaska doplerska sonografija) - izostanak signala krvnih žila mozga,
- 2) konvencionalna angiografija - ne prikazuje se punjenje moždanih arterija,
- 3) skeniranje mozga tehnecijem 99,
- 4) EEG - ne pokazuje elektrokortikalnu aktivnost tijekom snimanja od barem 30 minuta (Brinar i sur. 2009).

Tablica 1. Prikaz osnovnih razlika između pojedinih poremećaja svijesti (preuzeto iz Bernat i sur. 2006, doradeno za potrebe diplomskog rada).

	SVJESNOST	BUDNOST	RESPIRATORNA FUNKCIJA	MOTORIČKI REFLEKSI	EEG	PET/fMR
MOŽDANA SMRT	Odsutno	Odsutno	Odsutno	Odsutno	Elektrocerebralna tišina	Odsutnost kortikalnog metabolizma
KOMA	Odsutno	Odsutno	Inhibirano disanje	Refleks	Polimorfni delta; suspresija izbijanja	Pri odmoru < 50%
VEGETATIVNO STANJE	Odsutno	Prisutno; intaktni ciklus spavanje-budnost	Intaktno	Refleks, nesvrshodan	Delta, Theta, ili elektrocerebralna tišina	Pri odmoru <50%; primarna područja stimulativna
MINIMALNO SVJESNO STANJE	Intaktno, ali slabog odgovora	Intaktno	Intaktno	Varijabilni sa svrsishodnim pokretima	Nespecifično usporavanje	Reducirano; sekundarna područja stimulativna
LOCKED-IN SINDROM	Intaktno, ali otežana komunikacija	Intaktno	Intaktno disanje	Kvadriplegija, pseudobulbarna paraliza	Normalno	Normalan ili blizu normalan nalaz

6. DUBOKA MOZGOVNA STIMULACIJA I POREMEĆAJI SVIJESTI

6.1. Odabir pacijenata

Odabir kandidata je jedan jako zahtjevan zadatak i ujedno najvažniji korak jer on odlučuje hoće li rezultati terapije biti zadovoljavajući. Neke analize pokazuju da preko 30% slučajeva koji su prikazani kao DBS neuspjesi su zapravo bili loši kandidati za takvu metodu liječenja. (Lang i sur. 2006). Kriteriji se dijele u dvije skupine, uključujuće i isključujuće.

U prvoj kategoriji obično govorimo o neprogresivnoj traumi mozga kod pacijenata između 18 i 55 godina starosti. Kod njih mora postojati barem 12 mjeseci poslije traume bez znakova značajnog poboljšanja u neurološkoj funkciji, uključujući 2 mjeseca prije uključenja na listu. Također ti kandidati moraju biti medicinski stabilni i neovisne ventilacije. Dijagnoza MCS mora biti praćena dokazima intermitentne komunikacije, mogućnosti odgovora na naredbe, ili smislene verbalizacije. Može se uključiti i uvjet nedostatka poboljšanja za 2 ili više bodova na bilo kojoj CRS-R subskali tijekom jednomjesečne preoperativne evaluacije.

Druga kategorija govori da pacijenti nisu dobri kandidati ako postoji dokaz oštećenja više od 2/3 Wernickeove i/ili Brocine regije, zatim kvadriplegija kao posljedica oštećenja kralježnične moždine ili bilateralnog oštećenja motoričkog korteksa, također paramedijani mezodiencefalički infarkt. Naravno, tu su uključeni i uvjeti uz kontraindikacije za anesteziju ili kraniotomiju, što podrazumijeva i komorbiditete poput neoplazmi s očekivanim trajanjem života kraćim od 5 godina, kronične pulmonalne bolesti, bubrežno zatajenje, sekundarna hipoksična oštećenja mozga itd. (Tablica 2) (Giacino i sur. 2012).

Gore navedeni kriteriji su se ispunjavali na različite načine. Uglavnom je to bila neurološka i elektrofiziološka selekcija uz rezultate pozitronske emisijske tomografije (PET) i MR-a. Preduvjet je prisutnost somatosenzornih evociranih potencijala gornjih ekstremiteta (preko stimulacije *nervusa medianusa*), motoričkih i zvučno evociranih potencijala, s metabolizmom glukoze koja nije ispod razine hipometabolizma, što se primarno određuje PET-om. Ulazni kriterij za EEG jest prisutnost perioda desinkronizacije EEG-a tijekom 12/24 sata monitoriranja (Chudy i sur. 2017). U nekim slučajevima je i raspon godina proširen, od 10 do 65 godina, uz stanje poremećaja svijesti dulje od 6 mjeseci (Magrassi i sur. 2016).

Istraživači su se uglavnom koristili CRS-R evaluacijom, s tim da su bila dodana i 3 nova ishoda:

- 1) imenovanje objekata,
- 2) svrhovito micanje gornjim udovima te
- 3) oralna prehrana (Schiff i sur. 2007).

Tablica 2. Prikaz kriterija koji određuju potencijalne kandidate za terapiju DBS-a (preuzeto iz Giacino i sur. 2012, dorađeno za potrebe diplomskog rada).

Kriteriji koji određuju potencijalne kandidate za DBS	
Kriteriji ZA	Kriteriji PROTIV
18-55 godina starosti	dokaz oštećenja više od 2/3 Wernickeove i/ili Brocine regije
12 mjeseci poslije traume bez poboljšanja neurološke funkcije	kvadriplegija kao posljedica oštećenja kralježnične moždine ili bilateralnog oštećenja motoričkog korteksa
medicinski stabilni	paramedijani mezodiencefalički infarkt
neovisna ventilacija	kontraindikacija za anesteziju ili kraniotomiju
dijagnoza MCS praćena dokazima intermitentne komunikacije, mogućnosti odgovora na naredbe, ili smislene verbalizacije	komorbiditeti poput neoplazmi s očekivanim trajanjem života < 5 godina, kronične pulmonalne bolesti, bubrežno zatajenje, sekundarna hipoksična oštećenja mozga itd.
nedostatak poboljšanja za 2 ili više bodova na bilo kojoj CRS-R subskali tijekom jednomjesečne preoperativne evaluacije	

6.2. Ljestvice za procjenu stanja svijesti

U literaturi, različite ljestvice se koriste za procjenu razine poremećaja svijesti. *JFK Coma Recovery Scale- Revised* (CRS-R) se razvila za pomoć pri dijagnozi vegetativnog stanja i minimalnog stanja svijesti (Giacino, Kalmar i Whyte, 2004) (Tablica 3). Prva verzija ljestvice je nastala 1991., ali kasnije je nadopunjavana i 2004. je nastala moderna verzija. Osim za dijagnozu koristi se također za prognozu i planiranje tretmana poremećaja svijesti. Sastoji se od 23 faktora koji se onda dijele u 6 subskala: slušne, vizualne, motoričke, verbalne, govor i pobuđenje. Smišljena je kako bi pokrila nedostatke Glasgowske ljestvice kome (*Glasgow Coma Score* - GCS). Nedavno objavljena studija Europskih istraživača preporuča upotrebu CRS-R-a kao „novo obećavajuće sredstvo" za evaluaciju svijesti nakon teške traume mozga (Schnakers i sur. 2008).

Analogno prvoj skali, GCS također klasificira odgovore na stimuluse, ali sastoji se od samo 3 subskale, i ne može se pouzdano koristiti za distinkciju vegetativnog stanja i minimalnog stanja svijesti (Tablica 4). Prvi puta su je objavili Graham Teasdale i Bryan J. Jennet, profesori neurokirurgije Sveučilišta u Glasgowu još daleke 1974. godine i danas je u svijetu najčešće korištena neurološka skala. Mjeri se od 3 do 15, gdje 3 označava najgori odgovor (duboka koma ili smrt), a 15 najbolji (puna svijest). Najveća prednost ove ljestvice je njezina jednostavnost upotrebe, a rezultati se relativno pouzdano mogu koristiti za predviđanje ishoda moždane ozljede. Njezini glavni nedostaci, osim nemogućnosti distinkcije minimalnog stanja svijesti i vegetativnog stanja, nemogućnost pouzdane procjene oštećenja mozga u slučaju drugih poremećaja uz moždanu traumu, npr. šok, hipoksemija, alkohol, metabolički poremećaji. Ta stanja mogu dovesti do lošijeg vrednovanja u GCS-u nego što je stvarno oštećenje mozga kao posljedica traume. Također, ovu ljestvicu ne možemo koristiti kod male djece, pacijenata s oštećenjem kralježnične moždine ili s traumom u području očiju (Vanhoecke i Hariz, 2017).

Prolonged Coma Scale (eng. PCS) ne koristi subskale, ali je pokušaj prikaza 10 promjena ponašanja pacijenta tijekom postepenog buđenja iz kome.

Glasgowska ljestvica ishoda (*Glasgow Outcome Scale* - GOS) ima drukčiji pristup, ona opisuje razinu nesposobnosti pacijenta. Temelji se na 4 kategorije, od „vegetativno stanje“ do „dobar oporavak“ (Vanhoecke i Hariz 2017).

Tablica 3. Prikaz *JFK Coma Recovery Scale- Revised* (CRS- R), ljestvice koja se danas najčešće koristi za distinkciju minimalnog stanja svijesti i vegetativnog stanja. Sastoji se od 23 faktora koji se razvrstavaju u 6 osnovnih subskala (preuzeto iz Giacino, Kalmar i Whyte, 2004, prilagođeno za potrebe diplomskog rada).

Slušna funkcijska ljestvica	4 - konzistentni pokreti na zapovijed 3 - reproducibilni pokreti na zapovijed 2 - lokalizacija zvuka 1 – trzaji na zvučne podražaje 0 – izostanak reakcije
Vizualna funkcijska ljestvica	5 - prepoznavanje objekta 4 - lokalizacija objekta: posezanje za njim 3 - vizualno praćenje 2 - fiksacija 1 - trzaji na vizualni podražaj 0 - izostanak reakcije
Motorička funkcijska ljestvica	6 - funkcionalno korištenje objekata 5 - automatska motorička reakcija 4 - rukovanje objektima 3 - lokalizacija bolnog podražaja 2 - fleksijsko povlačenje 1 - abnormalno držanje 0 - izostanak reakcije
Verbalna funkcijska ljestvica	3 - razumna vokalizacija 2 - vokalizacija/oralni pokreti 1 - oralni refleksni pokreti 0 - izostanak reakcije
Komunikacijska ljestvica	2 - funkcionalno ispravno 1 - nefunkcionalno 0 - izostanak reakcije
Ljestvica stadija pobuđenosti	3 - pozornost 2 - otvaranje očiju bez stimulacije 1 - otvaranje očiju sa stimulacijom 0 - izostanak reakcije

Tablica 4. Prikaz Glasgowske ljestvice kome koja se koristi za procjenu razine poremećaja svijesti. Ljestvica se sastoji o 3 osnovne subskale i pripadajućih bodova koji se zbrajaju s mogućnošću najnižeg zbroja 3 (duboka koma ili smrt) i najvećeg zbroja 15 (normalna svijest) (preuzeto iz Brinar i sur. 2009, *Neurologija za medicinare*, dorađeno za potrebe diplomskog rada).

Otvaranje očiju	4 - spontano 3 - na govornu zapovijed 2 - na bolni podražaj 1 - ne otvara
Motorički odgovor	6 - izvršava zapovijedi 5 - lokalizira bol 4 - povlačenje udova 3 - abnormalna fleksija 2 - ekstenzija 1 - odsutan
Verbalni odgovor	5 - orijentiran 4 - smušen 3 - neadekvatan 2 - nerazumljiv 1 - nema odgovora

6.3. Vremenski period

„Sve ima svoje vrijeme, sve što se čini pod nebom ima svoje vrijeme”, kaže Biblija. Pisac tih riječi bio je mudri kralj Salomon. On je rekao da postoji vrijeme kad se rađa i vrijeme kad se umire, vrijeme kad se gradi i vrijeme kad se ruši, vrijeme kad se voli i vrijeme kad se mrzi. Isto tako, vrijeme igra veliku ulogu kod pacijenata kojima se pokušava pomoći dubokom mozgovnom stimulacijom. Pretpostavka je da ono može predvidjeti ishod operativnog zahvata. U svim radovima vrijeme je razloženo na dvije kategorije.

Prva kategorija je razdoblje koje je proteklo od uzroka poremećaja svijesti. To je variralo od 17 dana (Sturm i sur. 1979) do 21 godine (Adams i sur. 2016). Interesantno je bilo primijetiti kako je prva kategorija bivala sve duža kako su se istraživači sve više interesirali za DBS u tretmanu poremećaja svijesti.

Druga kategorija je razdoblje praćenja pacijenata. To je općenito bilo razdoblje od godine pa nadalje, u nekim slučajevima 10 godina (Yamamoto i sur. 2003) pa i 12 godina (Cohadon i sur. 1993). U većini radova nije navedeno je li se DBS koristio tijekom cijelog razdoblja praćenja pacijenata.

Vrijeme je bitno iz više razloga. Svakako je najbitnije da se izbjegne mogućnost preklapanja spontanog oporavka i ishoda liječenja. Prema *Multi-Society Task Force*-u za vegetativno stanje koje traje najmanje mjesec dana vrijedi:

- 1) u roku 6 mjeseci 30% pacijenta spontani oporavak, a
- 2) u roku 12 mjeseci 43% pacijenata spontani oporavak.

Za minimalno stanje svijesti vrijede još bolji rezultati, 83% pacijenata se spontani oporavi tijekom 6 mjeseci (Lammi i sur. 2005), dok neki nalazi govore da je moguć oporavak i nakon 5 godina (Giacino i sur. 2013).

Iz navedenih razloga, za neke rezultate promatranih istraživanja ne može se sa sigurnošću reći radi li se o spontanom oporavku ili ishodu DBS-a. U nekim slučajevima se započelo s terapijom već nakon 3 mjeseca (Cohadon i sur. 1993), a kod nekih slučajeva između 4-8 mjeseci nakon traume (Yamamoto i sur. 2010).

Važno je istaknuti da se većinom krenulo što prije s DBS-om jer se vjeruje da to povećava šanse oporavka, ali postoji studija Schiffa i suradnika koja govori da to nije nužno točno. Ipak, valja naglasiti da se radi o istraživanju koje je uključilo samo jednog pacijenta (Schiff i sur. 2007).

6.4. Metode lokalizacije cilja

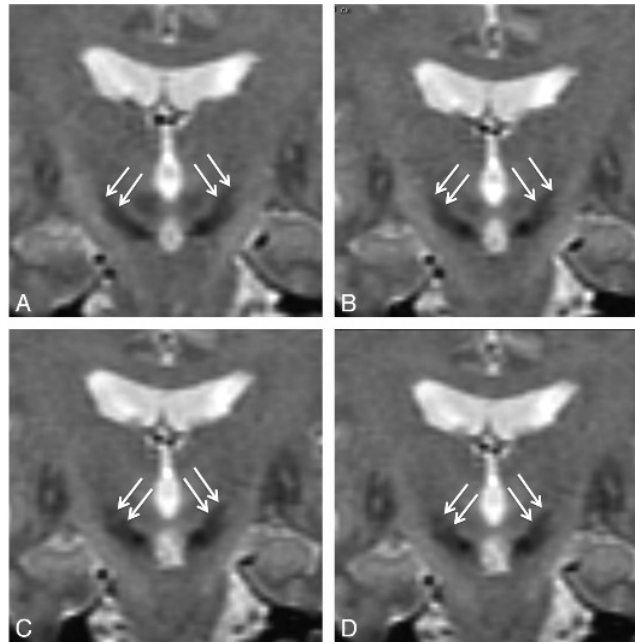
Pozicioniranje elektrode kod DBS-a je težak neurokirurški postupak koji zahtjeva visoki stupanj preciznosti. Precizna lokalizacija je preduvjet za optimalne rezultate. Većina centara koristi isti postupak koji se sastoji od dva koraka.

Prvo, lociranje se temelji na anatomskim orijentirima koji su dobiveni pomoću magnetne rezonancije (MR) (Slika 5). Cilj se definira koristeći stereotaktičke slikovne metode koje omogućavaju određivanje stereotaktičkih koordinata odgovarajuće stereotaktičkom okviru pozicioniranom na pacijentovu glavu. Sljedeći korak je, stereotaktički cilj se potvrđuje i modificira, prema potrebi intraoperativno, koristeći i mikroelektrodne zapise i makrostimulaciju. MR metoda se može sigurno koristiti za stereotaktičko određivanje lokalizacije ciljne regije za DBS, i nema negativnih utjecaja na preciznost implantacije elektrode.

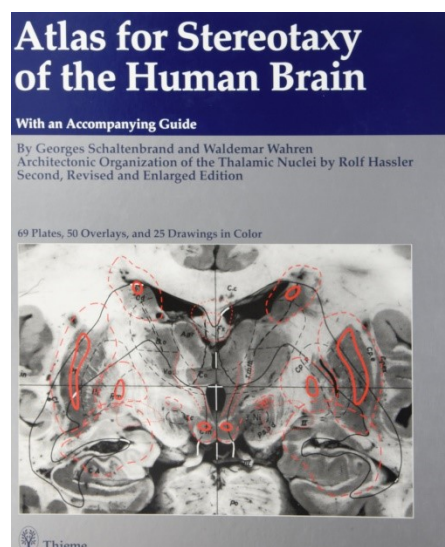
Umjesto direktnog pristupa s MR metodom u stereotaktičkim uvjetima, moguće je također koristiti fuziju snimaka MR-a i CT-a za anatomsku lokalizaciju. Ova tehnika se temelji na tome da je CT izvršen koristeći stereotaktičke tehnike dok su stereotaktičke koordinate i osnove ciljnih jezgara dobivene s nestereotaktičkim slikama MR-a, a na kraju se dobiveni materijali spajaju (Dormont i sur. 2010).

Ukratko, tri su moguća načina za određivanje koordinata ciljnih jezgara. Prvi način je statistička procjena u odnosu na anteriornu i posteriornu komisuru ili procjena koja potječe iz stereotaktičkih atlasa (*Schaltenbrand Wahren Atlas*) (Slika 6). Drugi način je direktni prikaz pomoću MR-a ili CT-a (Slika 5). I zadnji način je mogućnost fuzije CT-a i MR-a uz atlas.

Ove se opcije mogu koristiti pojedinačno i u kombinaciji, sve ovisi o iskustvu centra.

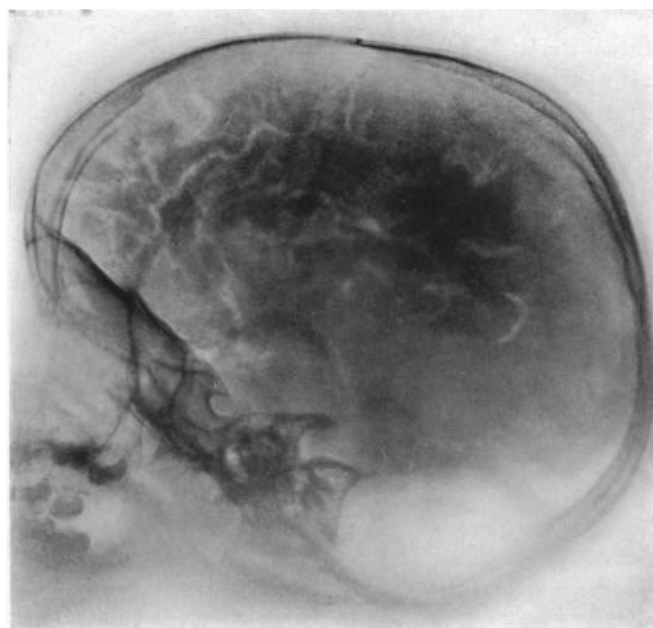


Slika 5. Koronarni prikaz T2 slika MR-a koje prikazuju STN. Debljina reza je 2 mm, lokalizirano svakih 1 mm. A Rez je lokaliziran 1 mm iza prednjeg ruba *nucleusa ruber*-a. Obje STN jezgre su hipointenzivne strukture iznad *locusa niger*-a (strelice). B Ovaj rez se nalazi 1 mm ispred A, u razini prednjeg ruba *nucleusa ruber*-a. Obje STN jezgre se jasno vide (strelice). C i D Rezovi su locirani 1 i 2 mm ispred B, prikazuju prednju ekstenziju STN-a (strelice) (preuzeto iz Dormont i sur. 2010, dorađeno za potrebe diplomskog rada).



Slika 6. Schaltenbrand Wahren Atlas koji se koristi kao jedna od metoda za određivanje koordinata ciljnih jezgara (preuzeto iz Schaltenbrand, Wahren, 1977, *Atlas for Stereotaxy of the Human Brain*).

Nekoć se koristila i metoda invazivne cerebralne ventrikulografije. Danas je to izuzetno rijetka metoda, eventualno u kombinaciji sa slikama MR-a (Dormont i sur. 2010). To je dosta primitivna metoda koja se temeljila na ubrizgavanju zraka kroz probušene rupe u lubanji. Iz nje je derivirala i pneumoencefalografija u kojoj bi se većina cerebrospinalnog likvora „usisala“ iz prostora oko mozga pomoću lumbalne punkcije i zamijenila zrakom, kisikom ili helijem, što je omogućavalo bolji prikaz strukture mozga na rendgenu (Slika 7).



Slika 7. Na slici je pneumoencefalografija koja je omogućavala bolji prikaz strukture mozga na rendgenu (preuzeto iz Dandy 1919, dorađeno za potrebe diplomskog rada).

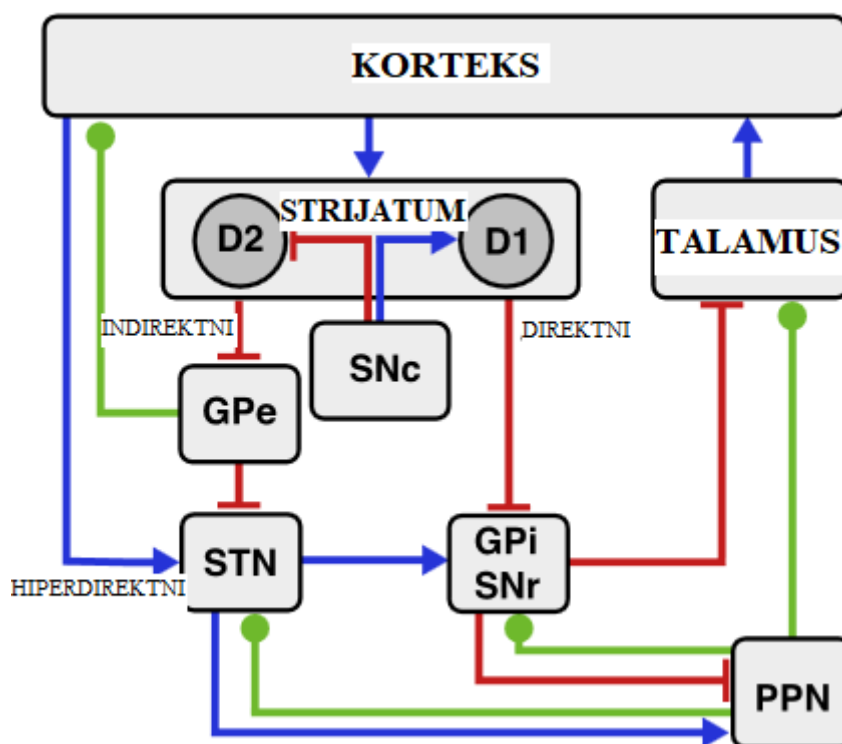
6.5. Mehanizam djelovanja DBS-a i ciljne jezgre

Pravi način djelovanja DBS-a još uvijek se u potpunosti ne zna. Djelovanje DBS-a se temelji na jako složenim mehanizmima i danas se još uvijek vrše brojna istraživanja koja žele razriješiti taj misterij i na taj način omogućiti upotrebu DBS-a u još brojnim neurološkim poremećajima.

Početne hipoteze o mehanizmu DBS-a su se temeljile na primijećenoj sličnosti između efekta

visoko-frekventne stimulacije i efekta lezija u istoj regiji. Zbog činjenice da visoko-frekventna stimulacija ima terapijske učinke slične ablativnoj kirurgiji, vjerovalo se da DBS funkcionira kao reverzibilna lezija na temelju inhibiranja neurona u blizini stimulacijskih elektroda (Herrington i sur. 2015).

Teorija reverzibilne lezije također jako dobro odgovara modelu funkcije bazalnih ganglija. Tu su nam važna dva osnovna sustava, direktni i indirektni put. Direktni (korteks-strijatum-GPi/SNr-talamus) je put koji inicira i facilitira voljne pokrete, a indirektni put (korteks-strijatum-GPe-STN-GPi/SNr-talamus) je onaj koji inhibira pokrete. Sistem funkcioniranja je prikazan na slici ispod (Slika 8).



Slika 8. Prikaz kortiko-bazalno-ganglijsko-talamo-kortikalni krug. Označeni su direktni, indirektni i hiperdirektni put. Crvene linije označavaju inhibitorne učinke, plave linije označavaju ekscitatorne učinke, i zelene linije označavaju miješane kolinergičke, GABA-ergičke, i glutamatergičke učinke (preuzeto iz Herrington i sur. 2015, dorađeno za potrebe diplomskog rada).

Ranija istraživanja su podupirala hipotezu da DBS inhibira neuronsku aktivnost na mjestu stimulacije. Intraoperativni zapisi u GPi (Dostrovsky i sur. 2000) i STN (Filali i sur. 2004) prikazali su smanjeni neuronski tempo izbijanja šiljaka tijekom stimulacije. To je moglo biti postignuto s pomoću nekoliko mehanizama. In vitro, visoko-frekventna stimulacija može uzrokovati depolarizaciju neuralnih membrana, inaktivirajući natrijevske kanale (Benazzouz i sur. 1995.) i pojačavajući struje kalija prevenirajući inicijaciju ili propagaciju akcijskog potencijala (Shin i sur. 2007). Dodatno, DBS možda djeluje preko sinaptičkog mehanizma, aktivirajući inhibitorne presinaptičke spojeve.

Za razliku od tijela neurona u blizini stimulacijske elektrode koje je inhibirano, noviji dokazi upućuju na činjenicu da aksoni i dendriti u području stimulacije su aktivirani, što dovodi do pojačanja frekvencije odašiljanja akcijskih potencijala iz ciljne regije i disocijacije između aktivnosti tijela i aksona (McIntyre i sur. 2004). Povišena frekvencija odašiljanja akcijskih potencijala iz ciljne regije i dalje ne odstupa od hipoteze da visoko-frekventna stimulacija se ponaša poput lezije.

Također bi trebalo napomenuti da električni fenomeni nisu jedini način djelovanja DBS-a, postoje i neurokemijski efekti. Oni uključuju lokalno i mrežno stimulirano otpuštanje neurotransmitera.

Kao što je već na početku spomenuto, mehanizam DBS-a ostaje kontroverzna tema. Pretpostavljeni mehanizmi variraju od ekscitacije, inhibicije, simultane ekscitacije i inhibicije pa do poremećaja patoloških signala (Sugiyama i sur. 2015) (Tablica 5).

Tablica 5. Pretpostavljeni mehanizmi djelovanja DBS-a (preuzeto iz Sugiyama i sur. 2015, doradeno za potrebe diplomskog rada).

inhibicija	ekscitacija	inhibicija i ekscitacija	poremećaj patoloških signala
hiperpolarizacija	sniženje glutamata	razdvajanje inhibicije tijela neurona i ekscitacije aksona	ometanje signala
blokiranje depolarizacije	otpuštanje dopamina	dugotrajna depresija neuronalnih sinapsi	zamjena neredovitih skokova frekvencije s kontinuiranim visokim frekvencijama
deplecija neurotransmitera (glutamat)			
otpuštanje inhibitornog neurotransmitera (GABA)			

Kod poremećaja svijesti ciljna mjesta DBS-a su moždane jezgre zadužene za pažnju, memoriju, jezik, ili egzekutivne funkcije. Točnije, to su intralaminarne jezgre talamusa. Ovo je ciljna regija iz više razloga. Za početak, patofiziološki mehanizmi vezani uz ozljedu mozga su povezani s promjenama u centralnom talamusu. U prijevodu, broj stanica u tom području je povezan s razinom oporavka osoba s poremećajem svijesti. Neuron centralnih i intralaminarnih jezgri otpuštaju ekscitirajući neurotransmiter, glutamat. DBS može facilitirati indukciju i održati aktivnost velike mreže neurona kroz cijeli mozak i na taj način dovesti do oporavka kognitivnih funkcija koje su određene ovim sustavima.

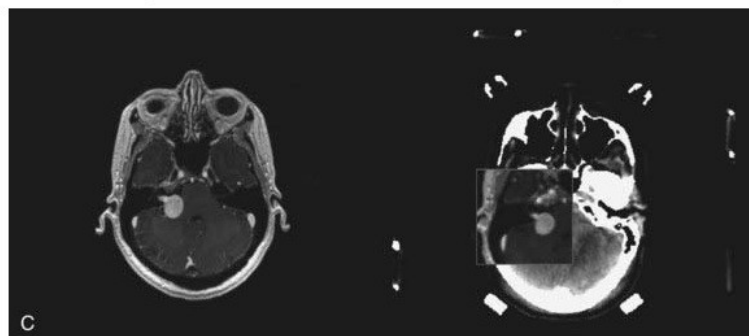
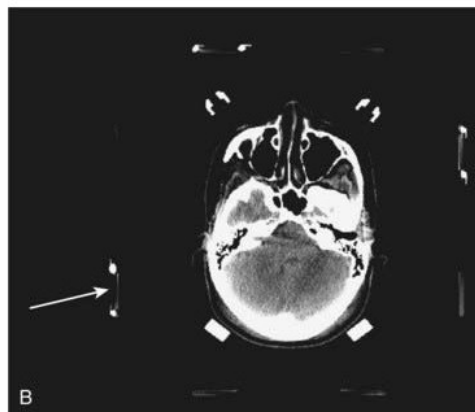
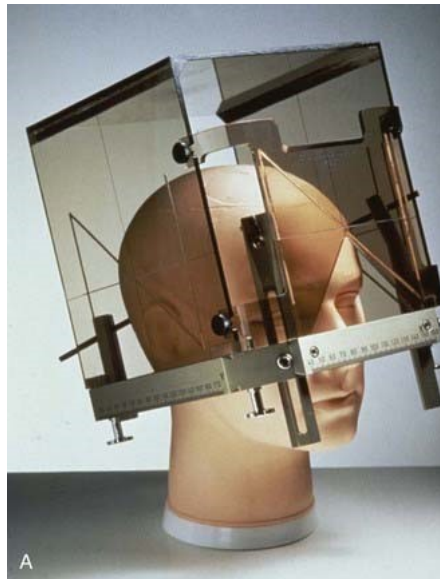
Prema Schiffu, centralni talamus je mjesto koje bi trebalo predstavljati područje interesa za uporabu DBS-a. Razlog leži u činjenici da je centralni talamus povezan s moždanim deblom i frontalnim korteksom, i predstavlja središnju poveznicu sistema za pobuđivanje i egzekutivnih funkcija. Prednost se ovoj regiji također daje iz razloga što za razliku od starijih ciljeva, poput CM-pf kompleksa (Cohadon i sur. 1993), bolje je pozicionirana za podršku integrirane mreže interakcija na veće udaljenosti nego sami sistem pobuđivanja na koji bi se djelovalo preko CM-pf kompleksa (Vanhoecke i sur. 2017). Naravno, sve ostaje većim dijelom teorija jer unutar svake regije jezgre imaju različite poveznice i ne postoji način kako dokazati na koje točno podjezgre se djeluje.

Također treba spomenuti i da su se neki istraživači odlučili za stimulaciju MRF-a te usporedili te rezultate sa stimulacijom CM-pf kompleksa. Obje regije su podjednako reagirale i dovele do sličnih poboljšanja u stanju pacijenata (Yamamoto i sur. 2010, Tsubokawa i sur. 1990).

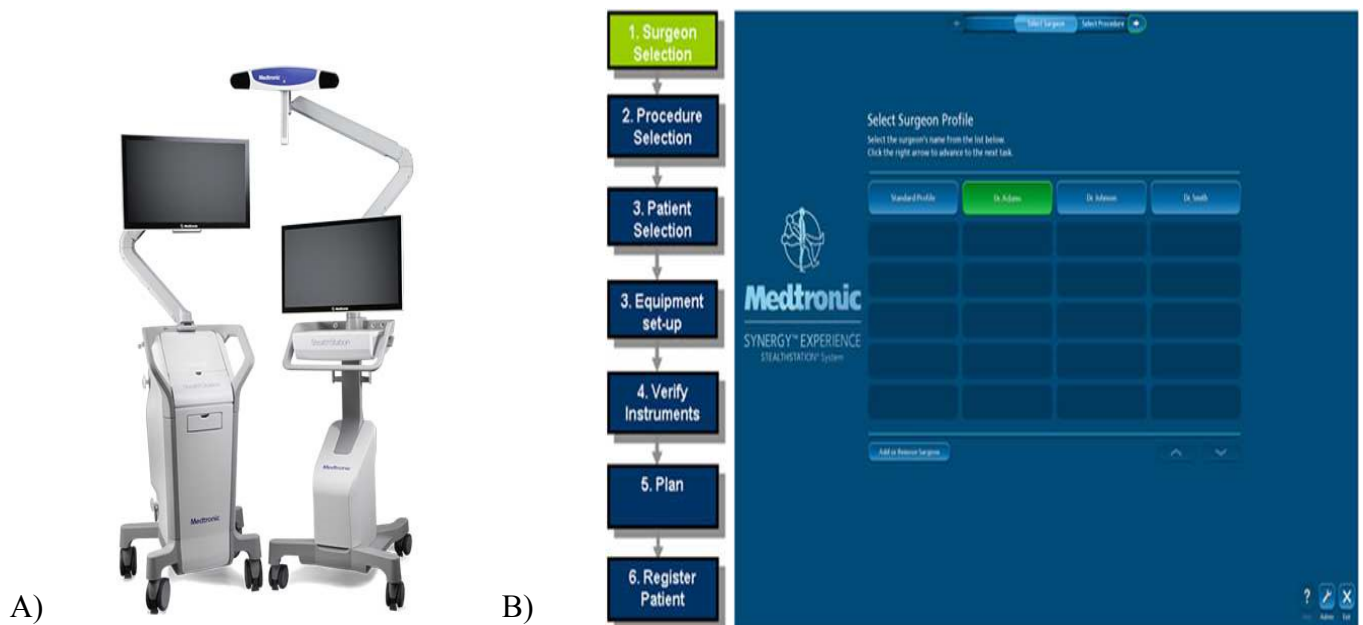
6.6. Operativni zahvat

DBS se obično provodi u dva stadija i ciljna jezgra se najčešće pronalazi prema liniji između prednje i stražnje komisure, koja se određuje pomoću MR-a i CT-a. Slikovne metode se obično primjenjuju dan prije operacije (Chudy i sur. 2017) (Slika 5).

U prvom stadiju, pacijent je budan pod lokalnom anestezijom. Njegova glava je smještena u rigidni okvir (*npr. Leksell Coordinate Frame G*) (Slika 9), koji je pričvršćen vijcima za glavu. Nakon toga se snima CT s rezovima debljine 0.7 mm. Na temelju ovih slika se radi ključni korak, a to je kalkulacija mjesta ciljne regije i putanja elektrode upotrebom *Medtronic StealthStation*-a s *FrameLink planning software*-om (Medtronic) (Slika 10). Ta se metoda može kombinirati s *Schaltenbrand-Wahren Atlas*-om. Ako govorimo o primjeru CM-pf kompleksa kao cilja, njegov opis bi glasio: 9 mm iza točke koja se nalazi na pola puta između prednje i stražnje komisure, 1 mm ispod interkomisuralne linije i 3.5 mm lateralno od ventrikularnog zida (Chudy i sur. 2017).



Slika 9. A *Leksell* stereotaktički okvir i MR-kompatibilni dodatak koji se pričvršćuju pacijentu za glavu te pomažu pri lokalizaciji, kalkulaciji i izvođenju operativnog zahvata. Na dodatku markeri N-oblika. B Prikaz preoperativnog CT-a. Strelica označava smještaj markera N-oblika koji označava stereotaktički prostor. C Lijevo se nalazi prikaz slike MR-a, a desno fuzija CT-a i MR-a koja omogućava na temelju markera određivanje razine unutar stereotaktičkog prostora (preuzeto iz Shrieve i sur. 2015, doručeno za potrebe diplomskog rada).



Slika 10. A Prikaz *Medtronic StealthStation*-a koji služi za kalkulaciju mjesta ciljne jezgre i putanje elektrode B Prikaz *FrameLink planning software*-a koji koristi *Medtronic StealthStation* za pripremu, provođenje, registriranje i spremanje tijekom operativnog postupka (dostupno na: <https://idataresearch.com/medtronic-announces-advanced-stealthstation-neurosurgery/>; <http://www.medtronic.com/ca-en/healthcare-professionals/products/neurological/surgical-navigation-imaging/neurosurgery-imaging-surgical-navigation/systems-software-instruments.html>, pristupljeno 7.3.2018).

Putanja se planira tako da ne prolazi kroz ventrikule i sulkuse. Prije samog zahvata treba i pripremiti pacijenta, što znači potrebno ga je postaviti u prikladan položaj, oprati mjesto zahvata i pokriti mjesta koja nisu dio operativnog zahvata. Sljedeći korak je bušenje rupe promjera 8 mm s trepanom i oblikovanje tog otvora za smještanje *StimLoc lead-anchoring* uređaja (Medtronic). Kako bi se osigurali da putanja ne ide kroz ventrikul, koristi se metoda monitoriranja dinamičke impendancije s radiofrekventnom probom, promjera 1.5 mm. Radiofrekventna proba se izvlači i odmah se postavlja DBS elektroda. Njezin smještaj se potvrđuje postoperativnim CT-om (slika 7), po mogućnosti tako da se uspoređi sa slikom preoperativnog CT-a. Najpoželjnije mjesto implantacije elektrode je u lijevu hemisferu, ako je to moguće, u suprotnom se postavlja u bolje očuvanu hemisferu. U slučaju da treba zahvat obaviti na obje strane, dvije rupe se buše, po jedna na svakoj strani i dvije elektrode se postavljaju (Chudy i sur. 2017).

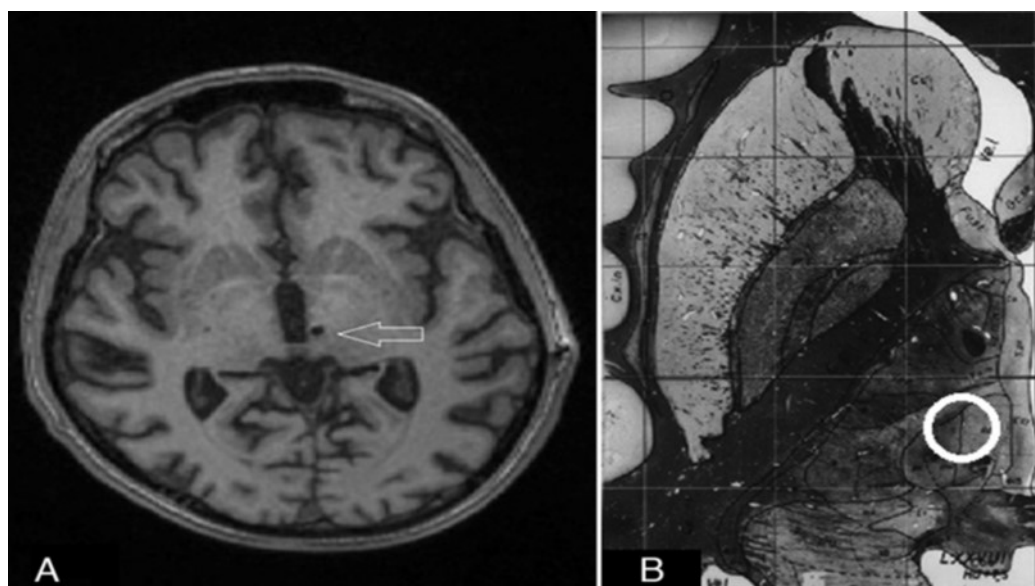


Slika 11. Postoperativna slika CT-a koja prikazuje poziciju elektrode i prisutnost intrakranijskog zraka bez vidljivih znakova krvarenja (preuzeto iz Chudy i sur. 2017, doradeno za potrebe diplomskog rada).

Potom se učini intraoperativni CT kako bi se provjerio položaj elektrode usporedbom nove slike CT-a s preoperativnim planom na *StealthStationu*. U drugom stadiju procedure, prelazi se na opću anesteziju i pacijent ostaje bez svijesti tijekom cijele operacije. Poanta ovog stadija je postavljanje neurostimulatora. Naravno, prvo se makne rigidni okvir (*Leksell frame*). Zatim, mali rez se napravi ispod ključne kosti i na tom mjestu se umetne neurostimulator ispod kože. U nekim slučajevima neurostimulator se može postaviti i u nižem prsnom području. Još jedna incizija se napravi iza pacijentova uha. Te dvije incizije povezuje žica koja se proteže ispod kože glave, vrata i ramena. S koje strane se implantira pulsni generator, ovisi o tome je li pacijent dešnjak ili lijevak. Ako je dešnjak, onda s lijeve strane, ako je lijevak, onda s desne strane. Na kraju se još jednom čini intraoperativno testiranje impedancije i onda slijedi šivanje incizija i završetak operativnog zahvata (Chudy i sur. 2017).

Dan nakon zahvata čine se T1 MR snimke kako bi se još jednom potvrdila lokalizacija elektrode i odsutnost postoperativnog intrakranijskog krvarenja (Slika 8).

Dva ili tri dana nakon zahvata započinje monopolarna stimulacija i postiže se snažan efekt pobuđivanja s minimalnom frekvencijom 25 Hz i impulsom širine 90 mikrosekundi. Voltaža može varirati od pacijenta do pacijenta, npr. 2.5 do 3.5 V. Stimulacija se primjenjuje svakih 2 sata u trajanju od 30 minuta po danu (Chudy i sur. 2017).



Slika 12. Elektroda implantirana u lijevi CM-pf kompleks. A Artefakt elektrode vidljiv na aksijalnom prikazu T1 MR slike (bijela strelica) (preuzeto iz Chudy i sur. 2017, doradeno za potrebe diplomskog rada) B Pozicioniranje elektrode na slici iz Schaltenbrand-Wahren stereotaktičkog atlasa (bijeli krug) (preuzeto iz Schaltenbrand, Wahren, 1977, *Atlas for Stereotaxy of the Human Brain*).

6.7. Rizici i nuspojave

DBS, poput bilo koje druge operacije na mozgu, ima značajne rizike i nuspojave.

Nuspojave možemo podijeliti u dvije skupine, opće i specifične (vezane uz ciljne regije). Kod općih simptoma govorimo npr. o pacijentima s kognitivnim disfunkcijama koji mogu osjetiti pogoršanje stanja, i postupak može dovesti do promjene raspoloženja, poput depresije, smijeha, problema s pamćenjem, ili nekog drugog psihijatrijskog i/ili bihevioralnog poremećaja te neurološkog poremećaja (npr. postoperativna zbunjenost, epileptični napadaji). Osim toga, postoji mogućnost pucanja žica, ili kvara neurostimulatora, što zahtijeva popravak/zamjenu. Naravno, implementacija bilo kojeg stranog tijela može dovesti do infekcije, bilo kože, ali isto tako i mozga. Vijek trajanja baterija ovisi o kojem se poremećaju radi, kakve su postavke, i uvijek treba odrediti vrijeme nakon kojeg se mijenjaju (Chan i sur. 2009).

Specifične nuspojave se događaju ako se impulsi prošire prema kortikospinalnom i kortikobulbarnom put, što može dovesti do nepravilnih kontrakcija mišića lica i udova, dizatrije ili disfagije. Isto tako, ako do pomaka dođe u suprotnom smjeru prema optičkom putu pacijenti mogu iskusiti poremećaje vida ili mučninu (Espay i sur. 2006).

Najozbiljniji i zabrinjavajući rizik se javlja tijekom operativnog zahvata kada se elektrode postavljaju u mozak za pronalaženje ciljnog mjesta. Ako DBS elektroda kasnije ošteti krvnu žilu može doći do moždanog udara što može rezultirati slabošću, gubitkom osjeta, vizualnim deficitom, ili omogućiti pojavu nekog drugog neurološkog problema.

Vjerojatno najveći izazov operacije je činjenica da zahvat neće ispuniti očekivanja pacijenta i obitelji. Iz tog razloga treba dobro prodiskutirati očekivanja i domete DBS-a.

7. EFEKT POBUĐIVANJA

7.1. Teorije svijesti

Brojne su teorije svijesti, neke od njih se temelje na pojmu dualizma, neke na suvremenoj fizici, a neke na konvencionalnoj filozofiji i neuroznanosti. U ovom radu ćemo opisati neke od glavnih (Blackmore, 2005).

Teorija višeg reda govori da su osjeti i misli svjesni samo ako osoba također ima misao višeg reda da ih je svjesna. Najbolji primjer nam je vozačeva percepcija crvenog svjetla na semaforu, ona će biti svjesna samo ako ju prati „misao višeg reda“ (*higher-order thought-HOT*) da on (vozač) vidi crveno svjetlo. Ova teorija nam objašnjava: svjesne misli su one koje imaju „misao višeg reda“ o njima (Blackmore, 2005).

Teorija globalnog radnog prostora je čvršće utemeljena u psihologiji i neuroznanosti, a prvi ju je predložio psiholog Bernard Baars 80-ih godina prošlog stoljeća. Ona se zasniva na ideji da je mozak funkcionalno organiziran oko globalnog radnog prostora u kojem se istodobno može obrađivati samo nekoliko stvari. Ova je teorija u velikoj mjeri ovisna o metafori kazališta. Nekoliko stvari koje se mogu istodobno obrađivati su osvijetljene reflektorom na sredini pozornice, odnosno, osvijetljene su reflektorom pažnje i okružene manje svjesnim rubom. Nesvjesna publika se nalazi pored pozornice i sjedi u mraku s brojnim nesvjesnim kontekstualnim sustavima koji oblikuju događaje na pozornici.

Prema ovoj teoriji, ono što događaj čini svjesnim je njegova obrada unutar globalnog radnog prostora i zatim emitiranje ostatku, nesvjesnog, sustava. Ako se opet dotaknemo primjera crvenog svjetla na semaforu, prema ovoj teoriji bi to značilo da dok se svjesno vozimo informacije o crvenom svjetlu, drugim učesnicima u prometu se obrađuju u globalnom radnom prostoru i onda šalju ostatku mozga. Ovo omogućuje da informacije utječu na druga ponašanja kao što su govor i pamćenje. U slučaju da ne vozimo svjesni, odnosno naš radni prostor je ispunjen sanjarenjima, svjetla i automobili se pomiču na rub ili čak u tamu, i ne emitiraju se.

Prednost ove teorije je u tome što jasno govori koje bi stvari trebale biti svjesne, tj. one koje su u radnom prostoru i koje su globalno dostupne. S druge strane, nedostatak teorije je da ona teško objašnjava zašto bi informacija koja se emitira, ili čini globalno dostupnom nesvjesnoj publici, zbog toga trebala biti svjesna, dok to ne bi vrijedilo za druge informacije (Blackmore, 2005).

Teorija dualizma (zamislao da su um i tijelo odvojeni) je najprimamljivija teorija. Ona se jako dobro uklapa u način na koji mi doživljavamo našu svijest. No, nema veliko uporište u suvremenoj filozofiji ili znanosti. Najsuvremeniji primjer je dualistički interakcionizam Poppera i Ecclesa 1970-ih godina. To su bili zagovaratelji nefizičkog, samosvjesnog uma koji je odvojen od nesvjesnog fizičkog uma. Prema ovoj konstataciji, ovaj um bi bio sposoban utjecati na mozak preko fino uravnoteženih interakcija koje bi se odvijale na milijardama sinapsi. Nesvjesnu vožnju objašnjavaju tako da nefizički mozak se bavi samo sanjarskim dijelovima mozga, ne s dijelovima uključenima u vid i vožnju. Ipak, ovaj način objašnjenja svijesti nema odgovor na pitanje kako nastaje subjektivno iskustvo, a nema ni odgovora kako ta interakcija djeluje (Blackmore 2005).

7.2. Anatomija, fiziologija i funkcija

Ljudska svijest se sastoji od 2 ključne komponente: pobuđivanje i svjesnost (Kinney i Samuels, 1994). Živčani putevi sustava za pobuđivanje započinju u moždanom deblu i aktiviraju mrežu svjesnosti u cerebralnom korteksu preko sinapsi u talamusu i bazi prednjeg mozga, ili, alternativno, preko direktne inervacije korteksa (Parvizi i Damasio, 2003). Bez pobuđivanja nije ni svjesnost moguća. U prilog tome nam govore i pacijenti u stanju kome koji imaju očuvani cerebralni korteks, a lezije u području moždanog debla (Parvizi i Damasio, 2003). Fiziološka i neuroanatomska baza pobuđivanja u moždanom deblu se kroz povijest konceptualizirala kao uzlazni retikularni aktivacijski sustav (ARAS) (Slika 13). Prvi su tu ideju predstavili Moruzzi i Magoun 1949. U početku se pretpostavljalo da korijeni ARAS-a potječu iz središta gornjeg dijela moždanog debla, što se naziva retikularnom formacijom (zbog svog histološkog izgleda poput mreže) (Parvizi i Damasio, 2003). Originalni model se temeljio na činjenici da neuralne projekcije iz retikularne formacije aktiviraju cerebralni korteks preko ekscitatornih sinapsi u talamusu (Edlow i sur. 2012).

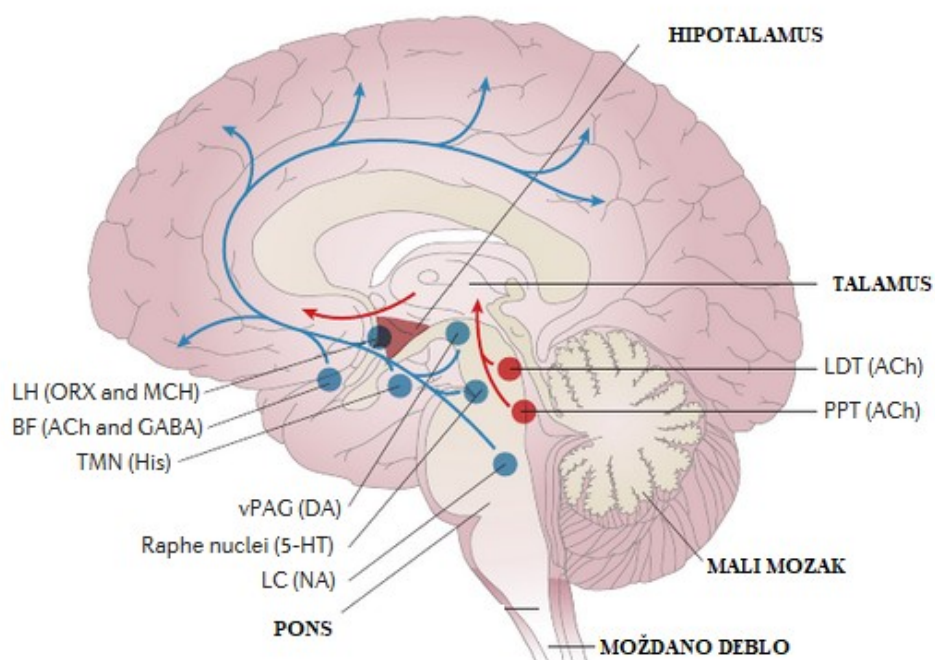
Danas se zna da je ARAS puno složeniji i da se sastoji od kompleksnih i difuznih mreža neurona koji projiciraju iz multiplih jezgara moždanog debla (uključujući središte gornjeg moždanog debla i brojnih okolnih jezgara) u korteks preko talamičkih (Steriade i Glenn, 1982) i ekstratalamičkih puteva (Parvizi i Damasio, 2003). Ovi putovi se obično nazivaju „neurotransmitter specifični“ i uključuju serotoninergička vlakna iz *raphe subnucleus*-a rostralnog ponsa i srednjeg mozga (Azmitia i Gannon, 1986), noradrenergičkih vlakana iz *locus coeruleus*-a rostralnog ponsa (Aston-Jones i Cohen, 2005), dopaminergičkih vlakana iz

ventralnog tegmentalnog područja kaudalnog srednjeg mozga, kolinergičkih vlakana iz *pedunculopontine nucleus*-a i laterodorsalnog tegmentalnog nukleusa kaudalnog srednjeg mozga i rostralnog ponsa, i glutamtergičkih vlakana iz parabrahijalnog kompleksa rostralnog ponsa (Fuller i sur. 2011).

Pobuđivanje je nadalje određeno ARAS-ovom povezanošću s hipotalamusom, koji sudjeluje u regulaciji autonomnog živčanog sustava (Benarroch, 2007) i cirkadijanog spavanje-budnost ciklusa (Aston-Jones i Cohen, 2005), i s bazom prednjeg mozga, koji sudjeluje u kortikalnoj aktivaciji i autonomnoj integraciji (Parvizi i Damasio, 2003; Fuller i sur. 2011).

U ovom modernom modelu ARAS-a talamus nije samo centar povezivanja, nego on integrira i modulira interakcije između mreža pobuđivanja i mreža svjesnosti (Steriade i Glenn, 1982).

Centralni talamus služi kao mjesto konvergencije projekcija ovih sistema, kortikalni i subkortikalni, što naglašava njihovu ulogu u održavanju organiziranog ponašanja tijekom budnosti. Neuronu tog područja su specijalizirani anatomske i fiziološke za podršku mreže aktivnosti koja održava neuronalni odašiljački uzorak preko kortiko-kortikalnih puteva i unutar kortiko-striatopalidno-talamokortikalne petlje. Regrutacija neurona centralnog talamusa dolazi u odgovoru na povećanje kognitivne potražnje, stresa i umora. Važno je spomenuti kako aktivacijom centralnog talamusa neuroni cerebralnog korteksa i striatuma mogu biti depolarizirani i njihovi aktivacijski uzorci selektivno izolirani od strane silaznih i uzlaznih signala povezanih s premotoričkom pažnjom i stimulusima uzbune. Izravna ozljeda centralnog talamusa ili značajna deaferencija ovih neurona, kao rezultat kompleksnih, multifokalnih, moždanih inzulta, su povezane s ozbiljnim oštećenjem funkcionalnog integriteta prednjeg mozga i regulacije pobuđivanja. U skladu s ovim zakonima, centralni talamus predstavlja legitimni cilj terapije oštećenja regulacije pobuđivanja kao posljedice neprogresivnih ozljeda mozga (Schiff i sur. 2008).



Slika 13. Glavni neurotransmiteri uključeni u uzlazni retikularni aktivirajući sustav. Prvi uzlazni put pobuđivanja (plava linija) uključuje noradrenergičke (NA) neurone iz *locus coeruleus*-a (LC), serotoninergičke (5-HT) neurone u *raphe nucleus*-u, histaminergičke (His) neurone u tuberomamilarnom nukleusu (TMN) i dopaminergičke (DA) neurone u ventralno smještenoj periakveduktalnoj sivoj tvari (vPAG). Ovaj put prima signale iz neurona lateralnog hipotalamusa (LH), koji sadržava *orexin* (ORX) i melanin-koncentrirajuće hormone (MCH), također iz neurona bazalnog prednjeg mozga (BF) koji sadržavaju acetilkolin (ACh) i GABA-u. Drugi uzlazni put pobuđivanja (crvena linija) sadržava kolinergičke neurone u pedunculopontinom nukleusu (PPT) i laterodorsalnoj tegmentalnoj jezgri (LDT) koji aktivira talamičke sakupljajuće neurone rezultirajući kortikalnom aktivnošću (preuzeto iz Morin i sur. 2015, dorađeno za potrebe diplomskog rada).

7.3. Efekt pobuđivanja u literaturi

U većini radova se navodi pojavnost efekta pobuđivanja koji igra veliku ulogu u kontroli svijesti te se u nekim radovima mogu naći i teorije funkcioniranja samog efekta. Iz svih kliničkih istraživanja proizlazi hipoteza da trauma u području talamusa i srednjeg mozga dovodi do poremećaja sustava za pobuđivanje. U prethodnim tekstovima smo objasnili anatomiju, fiziologiju i funkciju ove regije i primjećujemo kako se podudaraju s hipotezom.

To se može pokazati i činjenicom da usprkos nemogućnosti komunikacije funkcionalna MR je ukazala očuvanost velikog područja u obje hemisfere zaduženog za govor. Također PET-CT je ukazao na dostatnu metaboličku aktivnost mozga u tim regijama (Schiff i sur. 2007).

Chudy i suradnici u svom istraživanju navode da je kod svih pacijenata izazvan efekt pobuđivanja. Taj efekt se sastoji od otvaranja očiju (ako su bile zatvorene), s midrijazom i drukčije facijalne ekspresije u odnosu na vrijeme prije stimulacije. Neki od pacijenata su okrenuli glavu u jednu stranu i imali su porast krvnog tlaka skupa s porastom frekvencije rada srca. Za terapiju je korištena stimulacija frekvencije 25 Hz. Već je i ranije dokazano da je to razina stimulacije kojom se postiže efekt pobuđivanja (Yamamoto i sur. 2010). Međutim, također su testirali i stimulaciju od 100 Hz, što je također izazvalo efekt. Nije bilo nuspojava tijekom zahvata. Kod pacijenata koji su dobro reagirali na terapiju, efekt se smanjivao kako je njihov stupanj svijesti rastao. S druge strane, kod onih kod kojih nije bilo napretka, efekt je nestajao polako kroz nekoliko mjeseci liječenja. Valja naglasiti da se radilo o stimulaciji CM-pf kompleksa (Chudy i sur. 2017).

Tsubokawa i suradnici postižu slične rezultate. Njihova stimulacija je obilježena snažnim efektom odmah na početku stimulacije. Pacijenti bi otvorili oči s dilatiranim pupilama, ustima ponekad jako otvorenim s besmislenim vokalizacijama, i pojavio bi se suptilni porast sistemskog tlaka. U nekim slučajevima su zabilježeni i mali pomaci ekstremiteta. EEG je prikazao desinkronizaciju. Nije bilo razlike u efektu prilikom stimulacije mezencefaličke retikularne formacije ili talamusa (Tsubokawa i sur. 1990).

Jednaka dostignuća su prikazali Yamamoto i njegovi suradnici. Pacijenti su imali prisutne identične fenomene, a uz to su primijetili značajno povećan protok krvi u stimuliranoj regiji mozga. Ove efekte su postizali stimulacijom MRF-a ili CM-pf kompleksa ili oba simultano. Zaključili su da je ipak najbolje nastaviti sa stimulacijom CM-pf kompleksa jer je izvor široko-širećeg projekcijskog sustava u cerebralni korteks, a i implantacija elektrode u tu jezgru je sigurnija (Yamamoto i sur. 2010).

Moll i suradnici navode kako stimulacija nižeg intenziteta dovodi do obostranog otvaranja očiju u odgovoru na verbalnu naredbu ili taktilnu stimulaciju. Povećanjem intenziteta, oči ostaju otvorene, a prekidom, efekt nestaje. Uz to je zabilježena aktivacija autonomnog živčanog sustava, koji se manifestirao porastom frekvencije rada srca, i desinkronizacija EEG-a. Lokacije koje je potrebno stimulirati se nalaze između GPi-a i stražnje strane Meynertove jezgre. Pretpostavka je da je to područje zaduženo za premotoričku kontrolu vjeđa i kontrolu očiju te ono najvažnije, za aktivno stanje neokorteksa (Moll i sur. 2009).

8. REZULTATI I RASPRAVA

Proučavajući literaturu dolazimo do zaključka da rezultati utjecaja DBS-a na poremećaj svijesti variraju. Jedan od prvih radova je Hasller i suradnici, u kojem se navodi poboljšanje svijesti kod jednog muškog pacijenta. Zanimljivo je da je DBS primijenjen ubrzo nakon traume, svega 17 dana. Kao rezultat se navodi nerazumljiva vokalizacija i spontano pomicanje lijevim udovima (Hasller i sur. 1969). Treba primijetiti da se i ovi rezultati, kao što smo već objasnili kod vremenskog perioda, mogu pripisati spontanom oporavku zbog kratkog vremena nakon ozljede.

Tsubokawa i suradnici prikazuju rezultate kod osam pacijenata u stanju vegetativnog stanja duže od 6 mjeseci nakon inicijalne traume. Nijedan slučaj nije pokazao mogućnost govora 1 do 2 mjeseca nakon aplikacije DBS-a. Praćenje pacijenata je trajalo više od 8 mjeseci. Tri pacijenta u trenutku praćenja ipak su mogla komunicirati i izraziti želje glasom, a jedan pacijent se oporavio do slične razine, ali ipak nešto slabijeg neurološkog statusa. Zaključak je da postoji mogućnost terapije vegetativnog stanja DBS-om, ako je kandidat izabran elektrofiziološkom evaluacijom 2 mjeseca nakon inicijalnog inzulta i ako je terapija stimulacije korištena više od 6-8 mjeseci, uz uporabu visoko-sigurnih instrumenata za kronični DBS (Tsubokawa i sur. 1990).

Cohadon i suradnici istražuju 25 slučajeva posttraumatskog vegetativnog stanja koje perzistira 3 mjeseca nakon inicijalne ozljede. U 12 slučajeva nije bilo promjena u kliničkom stanju. Odustalo se s terapijom nakon 2 mjeseca. Kod 13 pacijenata primijećen je mali pomak, u smislu vraćanja višeg stupnja svijesti, ali i oni su ostali u relativno teškom stanju nakon terapije. Zaključak je da je vegetativno stanje vjerojatno ireverzibilno stanje, i kao takvo predstavlja preveliki izazov za DBS (Cohadon i sur. 1993). Ipak, postoje dokazi da DBS dovodi do ubrzanja oporavka i kao takav i dalje ostavlja potencijal za znatna postignuća, osobito kod pacijenata s minimalnim stanjem svijesti.

Četnaest godina kasnije Schiff i suradnici istražuju pacijenta koji je u stanju minimalnog stanja svijesti 6 godina nakon traume. Implantirane su DBS elektrode bilateralno u centralni talamus. Koristili su se CRS-R evaluacijom, s tim da su dodali još 3 ishoda: 1) imenovanje objekata; 2) svrhovito micanje gornjim udovima; 3) oralna prehrana. Prije i tijekom studije, pacijent je prolazio kroz rehabilitacijski proces, i po tome je praćen uspjeh terapije. Pokazalo se da je DBS bio jako uspješan, svi parametri su se oporavili. Ovo dokazuje da dosadašnja praksa da se što ranije počne s terapijom možda i nije točna jer je ovdje dokazano da se znatna

postignuća mogu postići i kod dugotrajnih poremećaja svijesti (Schiff i sur. 2007).

Jedni od vodećih stručnjaka na polju upotrebe DBS-a kod poremećaja svijesti su Yamamoto i njegov tim koji su objavili veliki broj članaka na tu temu. 2010. objavljuju analizu 21 pacijenta koji su podvrgnuti DBS tretmanu, a prije toga su zadovoljili kriterije *The Multisociety Task Force* za vegetativno stanje, u trajanju najmanje 3 mjeseca prije elektrofiziološke evaluacije. Krenulo se s terapijom 4 do 8 mjeseci nakon traume mozga. Osam od dvadeset jednog pacijenta se oporavio od VS-a i mogao je komunicirati govorom ili na drugi način, ali još uvijek su trebali pomoć pri svakodnevnom životu. Samo je jedan od njih ustao iz kreveta. Ostalih 13 nije doživjelo slične promjene u roku 10 godina, a neki su i preminuli u tom razdoblju (Yamamoto i sur. 2010).

Nadalje, Magrassi i suradnici objavljuju rad u kojem su evaluirali kliničke i radiološke podatke 29 pacijenata u stanju vegetativnog stanja i 11 u stanju minimalnog stanja svijesti koje traje dulje od 6 mjeseci. Od ovog broja 5 ih je izabrano za bilateralnu stereotaktičku implantaciju DBS elektroda u talamus. Definitivna odluka je donesena u 3 pacijenta, 2 u vegetativnom stanju i 1 u minimalnom stanju svijesti. Kod svih pacijenata kronična stimulacija je trajala minimum 18 mjeseci, a maksimum 48 mjeseci. U svakom slučaju je došlo do pojačane desinkronizacije i jačine spektra EEG-a. Također su poboljšanja zabilježena po CRS-R skali. Spastičnost udova i broj i težina patoloških pokreta su također smanjeni. Međutim, nijedan od pacijenata nije postigao punu svijest (Magrassi i sur. 2016).

DBS u Hrvatskoj se aktivno ugrađuje posljednjih 10 godina, od 2007. kod pacijenata s PB-om, distonijom, tortikolisom, esencijalnim tremorom i Gilles de la Tourettovim sindromom. Zanimljivo je spomenuti da je prvi neurostimulator kod nas ugrađen još 2000. godine (do danas ih je ugrađeno čak više od 100). Kod bolesnika s poremećajem svijesti, prvi neurostimulator je ugrađen 2011. godine, i to s velikim uspjehom. Od tada je započeta studija DBS-a kao mogućnosti terapije u pacijenata s poremećajem svijesti u Hrvatskoj (Chudy i sur. 2012). Do sada je otkriveno da primjena DBS-a kod CM-pf kompleksa jezgara u vegetativnom stanju i minimalnom stanju svijesti može ne samo pomoći kod spazma i miokloničkih grčeva nego i poremećaja svijesti u podlozi.

Chudy i suradnici istražuju 14 pacijenata, od čega su 4 u minimalnom stanju svijesti i 10 u vegetativnom stanju. Dva slučaja s minimalnim stanjem svijesti su vratila svijest i mogućnost hodanja, tečnog govora, i općenito samostalnog života. Jedan pacijent je povratio svijest, ali tijekom pisanja rada, još uvijek je bio u kolicima. S druge strane, jedan pacijent s

vegetativnim stanjem svijesti je dostigao viši stupanj svijesti i odgovarao je na jednostavne naredbe. Nažalost, tri pacijenta s vegetativnim stanjem su umrla od respiratorne infekcije, sepse i cerebrovaskularnog infarkta (po jedan slučaj), dok ostalih 7 pacijenata nije odgovorilo na terapiju (Chudy i sur. 2017).

Prvo što se može primijetiti nakon analize svih radova je razlika u definiciji poremećaja svijesti. U prvim radovima se spominje pojam apalički sindrom ili *coma vigile* (Hasller i sur. 1969), to su radovi koji su prethodili današnjoj modernoj klasifikaciji poremećaja svijesti. Moderniji radovi su razriješili taj problem i koriste se novijim smjernicama, ali i dalje ne postoji konsenzus oko sindroma zaključanog čovjeka i njegove pripadnosti u skupinu poremećaja svijesti. Također, može se zaključiti i da distinkcija vegetativnog stanja i minimalnog stanja svijesti nije jednostavna, iako CRS-R to znatno olakšava, razlikovanje se još uvijek dosta temelji na subjektivnim zaključcima, što naravno onda interferira s prikazom rezultata DBS-a.

Nadalje, rezultati su na različite načine prikazani i posljedično tome različito interpretirani, što otežava donošenje kvalitetnih zaključaka o upotrebi DBS-a u liječenju poremećaja svijesti. Mnogi su pokušali predvidjeti ishod liječenja na temelju etiologije poremećaja svijesti, ali nije dokazana nikakva korelacija. Iz teoretske perspektive, postoji sugestija fokusiranja na pacijente s traumatskom etiologijom poremećaja svijesti. Teorija se zasniva na činjenici da će potrošnja glukoze u mozgu u takvim stanjima s takvom etiologijom biti bolja i jer postoje dokazi da pacijenti s minimalnim stanjem svijesti i takvom etiologijom imaju veću šansu za oporavak (Giacino i sur. 2012).

Već smo se u prethodnim poglavljima dotaknuli i problema vremena početka upotrebe DBS-a i razlike u odabiru ciljnih moždanih jezgara. Ukratko, za mnoge radove nismo sigurni jesu li njihovi rezultati produkt samostalnog oporavka ili uspjeha DBS-a.

U većini radova se autori nisu detaljnije dotaknuli još nekih bitnih pitanja, poput kvalitete života nakon liječenja DBS-om i psihološkog stanja, a to bi trebala i biti bit ovakvog pokušaja liječenja. Sam čovjek i njegova dobrobit bi trebali biti ipak ispred medicine samo kao znanosti. Medicina ipak uključuje i nešto duhovno, nešto što i samo može dati dašak života.

9. ZAKLJUČAK

DBS je doveo do dramatičnih poboljšanja u kvaliteti života kod pacijenata s Parkinsonovom bolešću, tremorom, distonijom i ostalim poremećajima pokreta. S obzirom na brz napredak tehnologije, uskoro ćemo uz poboljšani ishod motoričkih simptoma (tremor, ukočenost, usporenost, ravnotežu), olakšati i umanjiti i nemotoričke simptome (raspoloženje, kognitivne i bihevioralne simptome), možda u kombinaciji s drugim terapijama. Osim tehnologije, morat će se poboljšati i mogućnost odabira pravih kandidata, i procjene *risk-benefit* omjera. Trenutno su velika istraživanja kako DBS možemo koristiti u tretmanu poremećaja svijesti. I u tome leži obećavajuća budućnost DBS-a.

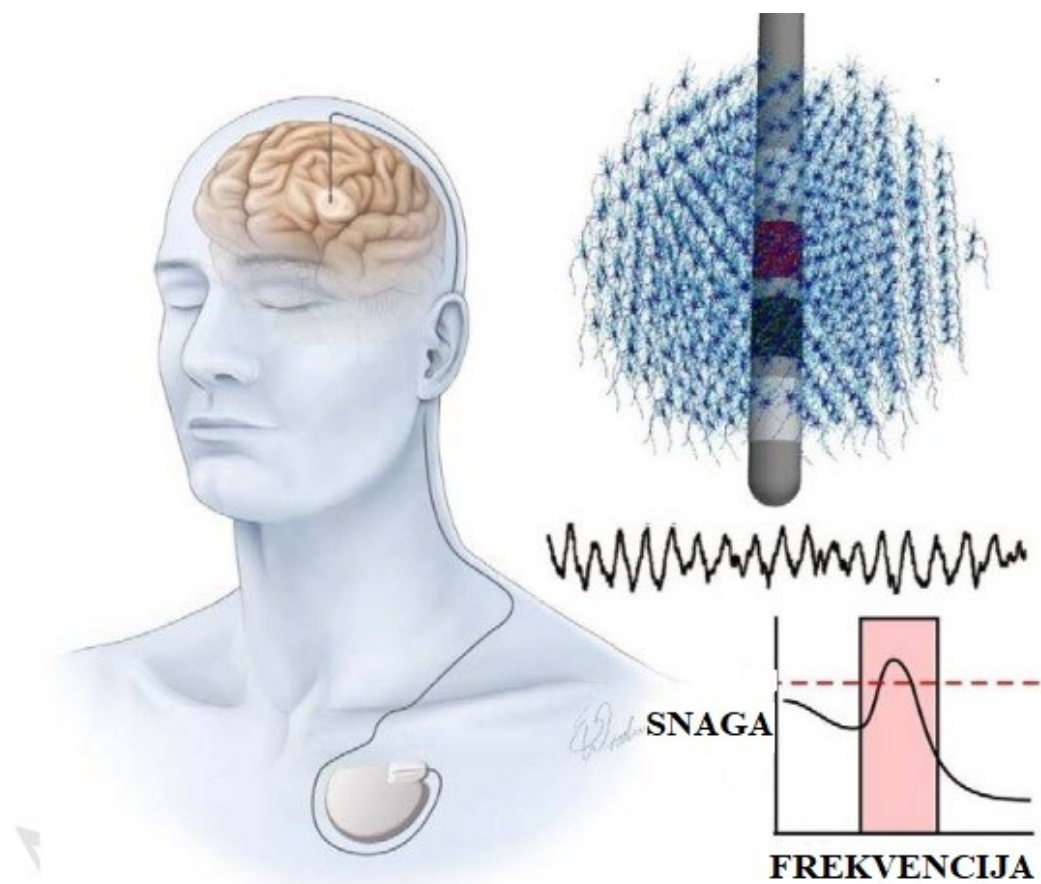
U sljedećih desetak godina, morat ćemo biti osjećajni za nerealna očekivanja pacijenata i njihovih obitelji. Bit će potrebna bolja edukacija, u smislu shvaćanja tko su kandidati i kako im objasniti što mogu očekivati od DBS-a.

Bliska budućnost nam donosi uređaje koje ćemo moći puniti. To predstavlja veliki napredak jer je za postizanje najboljeg terapijskog učinka potrebno nekoliko posjeta liječniku jer to zahtijeva telemetriju. Ti uređaji će raditi na principu „zatvorene petlje“ (Slika 14), što znači, oni će se automatski upaliti prema potrebi (poput srčanog defibrilatora). Dosadašnji uređaji su rabili sustav „otvorene petlje“, što znači da je stimulacija za vrijeme programiranja neovisna o jačini simptoma. „Zatvorena petlja“ bi omogućila izvođenje elektrofizioloških signala iz sinkronog djelovanja više neurona (uključujući sinaptičke ulaze) koji se nalaze oko implantirane elektrode. Signal se zbraja u lokalni potencijal i onda se analizira kao vremenski niz podataka (McIntyre i sur. 2015). Ovo bi također omogućilo sigurno programiranje i preko daljinskog pristupa, preko telefona ili interneta (Pizzolato i Mandat, 2012).

Razvija se i ideja uporabe višesmjernog DBS sustava u kojem 3 ili 4 elektrode okružuju glavnu os ciljne strukture te se jakost stimulacije svake elektrode zasebno programira (Sugiyama i sur. 2015).

Također je bitna i praktičnost samog uređaja. Jedna od preporuka je smanjenje dimenzija samog generatora, što bi omogućilo ugradnju istog u skalp ili unutar lubanje, to bi vodilo i ka ugradnji više elektroda na više ciljnih mjesta u mozgu.

Naposljetku, postoji i mogućnost adaptacije ove tehnologije za upotrebu kod drugih obećavajućih terapija, poput viralnih vektora, genske terapije, terapije matičnih stanica, i instilacije drugih faktora koji mogu pomoći kod preživljavanja moždanih stanica.



Slika 14. Prikaz sustava „zatvorene petlje“. Elektrofiziološki signali izvedeni iz sinkronog djelovanja više neurona (i njihovih sinaptičkih ulaza) koji okružuju implantirane elektrode. Signal se zbraja u lokalni potencijal koji se može analizirati kao vremenski niz podataka. U koordinatnom sustavu se dobije određena frekvencija (rozi pravokutnik), zatim, kada snaga pređe određeni prag (crvena iscrtkana linija), moguće je izračunati stimulaciju potrebnu za pokretanje (preuzeto iz McIntyre i sur. 2015, dorađeno za potrebe diplomskog rada).

Uporaba DBS-a nam je ukazala na veliku mogućnost liječenja brojnih bolesti i poremećaja na jedan nov i moderan način, međutim, otvorila nam je isto tako i brojna etička pitanja. Prema tome, jako je bitno biti jako oprezan i držati se pravila i saznanja postojećih kliničkih istraživanja i njihovih uputa.

Za kraj treba napomenuti da veliki potencijal u razvoju DBS-a predstavlja i razvoj neuroznanosti općenito, slikovnih metoda i drugih tehnologija koje su i dosad bile najzaslužnije za brzi napredak DBS-a kroz ovo kratko vrijeme.

10. ZAHVALE

Želim zahvaliti svom mentoru, doc. dr. sc. Darku Chudyju i dr. sc. Marini Raguž, koji su mi predložili temu i bili od iznimne pomoći prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Najviše hvala mojim roditeljima, baki i djedu na iskazanoj velikoj podršci i ljubavi tijekom studija.

Hvala, Petra.

11. LITERATURA

1. Adams ZM, Forgacs PB, Conte MM, Nauvel TJ, Drover JD, Schiff ND, et al. Late and progressive alterations of sleep dynamics following central thalamic deep brain stimulation (CT-DBS) in chronic minimally conscious state. *Clin Neurophysiol* 2016;127:3086–92.
2. Ashwal S, Cranford R, Bernat JL, Celesia G, Coulter D, Eisenberg H, et al: Medical aspects of the persistent vegetative state (1). *N Engl J Med* 1994; 330:1499–1508.
3. Ashwal S, Cranford R, Bernat JL, Celesia G, Coulter D, Eisenberg H, et al: Medical aspects of the persistent vegetative state (2). *N Engl J Med* 1994; 330:1572–1579, (Erratum in *N Engl J Med* 333:130, 1995)
4. Aston-Jones G, Cohen JD. Adaptive gain and the role of the locus coeruleus-norepinephrine system in optimal performance. *J Comp Neurol* 2005;493:99-110.
5. Azmitia EC, Gannon PJ. The primate serotonergic system: A review of human and animal studies and a report on *Macaca fascicularis*. *Adv Neurol* 1986;43:407-68.
6. Benarroch EE. Thermoregulation: Recent concepts and remaining questions. *Neurology* 2007;69:1293-97.
7. Benazzouz A, Pollak P, Benabid AL. Responses of substantia nigra pars reticulata and globus pallidus complex to high frequency stimulation of the subthalamic nucleus in rats: electrophysiological data. *Neurosci Lett* 1995; 189: 77–80.
8. Bernat JL. "Chronic disorders of consciousness". *Lancet*. 2006; 367 (9517): 1181–1192.
9. Blackmore S. (2005.) *Consciousness – A very short introduction*, Oxford University Press.
10. Brinar V. (2009) *Neurologija za medicinare*, Zagreb, Medicinska naklada
11. Chan DT, Zhu XL, Yeung JH, Mok VC, Wong E, Lau C, Wong R, Lau C, Poon WS. Complications of deep brain stimulation: a collective review. *Asian J Surg*. 2009;32(4):258-63.
12. Chudy D, Deletis V, Almahariq F, Marčinković P, Škrlin J, Paradžik V. Deep brain stimulation for the early treatment of the minimally conscious state and vegetative state: experience in 14 patients. *J Neurosurg* 2017: 1–10.
13. Cohadon F, Richer E: [Deep cerebral stimulation in patients with post-traumatic vegetative state. 25 cases.] *Neurochirurgie* 1993; 39:281–292.
14. Dandy W E, Roentgenography of the brain after the injection of air into the spinal canal. *Ann. Surg.* 1919; 70 (4), 397-403.
15. Debru A. The power of torpedo fish as a pathological model to the understanding of nervous transmission in antiquity. *C. R. Seances Soc. Biol. Fil.* 2006; 329, 298–30210.
16. Dormont D, Seidenwurm D, Galanaud D, Cornu P, Yelnik J & Bardinet E. Neuroimaging and deep brain stimulation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010; 31(1):15-23.

17. Dostrovsky JO, Levy R, Wu JP, Hutchison WD, Tasker RR, Lozano AM. Microstimulation-induced inhibition of neuronal firing in human globus pallidus. *J Neurophysiol* 2000; 84: 570–574.
18. Edlow BL, Takahashi E, Wu O, Benner T, Dai G, Bu L, Grant PE, Greer DM, Greenberg SM, Kinney HC, Folkerth RD. Neuroanatomic connectivity of the human ascending arousal system critical to consciousness and its disorders. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2012;71(6):531-46.
19. Espay AJ, Mandybur GT, & Revilla FJ. Surgical treatment of movement disorders. *Clin Geriatr Med* 2006; 22(4): 813-25.
20. Filali M, Hutchison WD, Palter VN, Lozano AM, Dostrovsky JO. Stimulation-induced inhibition of neuronal firing in human subthalamic nucleus. *Exp Brain Res* 2004;156: 274–281.
21. Fuller P, Sherman D, Pedersen NP, et al. Reassessment of the structural basis of the ascending arousal system. *J Comp Neurol* 2011;519:933-56.
22. Giacino J, Fins JJ, Machado A, Schiff ND, Central thalamic deep brain stimulation to promote recovery from chronic posttraumatic minimally conscious state: challenges and opportunities. *Neuromodulation*. 2012;15(4):339-49.
23. Giacino JT, Ashwal S, Childs N, Cranford R, Jennett B, Katz DI, et al: The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology* 2002;58:349–353.
24. Giacino JT, Kalmar K, Whyte J. The JFK Coma Recovery Scale-Revised: measurement characteristics and diagnostic utility. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004;85(12):2020-9.
25. Giacino JT, Katz DI, Whyte J. Neurorehabilitation in disorders of consciousness. *Semin Neurol* 2013;33:142–56.
26. Giacino, JT; Kalmar K. The Vegetative and Minimally Conscious States: A comparison of Clinical Features and Functional Outcome. *J Head Trauma Rehabil*. 1997; 12 (4): 36–51.
27. Hannaman, Robert A. MedStudy Internal Medicine Review Core Curriculum: Neurology 11th Ed. MedStudy. 2005; pp. (11–1) to (11–2).
28. Hassler R, Ore GD, Dieckmann G, Bricolo A, Dolce G: Behavioural and EEG arousal induced by stimulation of unspecific projection systems in a patient with post-traumatic apallic syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1969;27:306–310.
29. Herrington TM, Cheng JJ, Eskandar EN, Mechanisms of deep brain stimulation. *J Neurophysiol*. 2016;115(1):19-38.
30. <http://mathonthemckenzie.blogspot.hr/2014/01/thales-vs-pythagoras-and-angle-sum.html>. Pristupljeno 27. veljače 2018.
31. <http://pomnarapmo.tk/xome/skafander-i-leptir-film-mowe.php>. Pristupljeno 27. veljače 2018.
32. <http://www.medtronic.com/ca-en/healthcare-professionals/products/neurological/surgical-navigation-imaging/neurosurgery-imaging-surgical-navigation/systems-software-instruments.html>. Pristupljeno 7. ožujka 2018.
33. <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik>. Pristupljeno 21. siječnja 2018.

34. <http://www.royalcollege.ca/rcsite/bioethics/primers/medical-ethics-past-present-future-e>. Pristupljeno 27. veljače 2018.
35. <https://idataresearch.com/medtronic-announces-advanced-stealthstation-neurosurgery/>. Pristupljeno 7. ožujka 2018.
36. <https://www.emaze.com/@ALCLWFQI/Deep-Brain-Stimulation>. Pristupljeno 7. ožujka 2018.
37. <https://www.medtronic.com/us-en/patients/treatments-therapies/deep-brain-stimulation-essential-tremor/getting/dbs-system.html>. Pristupljeno 3. ožujka 2018.
38. https://www.ninds.nih.gov/disorders/coma/coma.htm#What_is_the_prognosis. Pristupljeno 8. prosinca 2010.
39. <https://www.rednewswire.com/global-deep-brain-stimulation-devices-market-2018-boston-scientific-st-jude-medical-medtronic/>. Pristupljeno 3. ožujka 2018.
40. Kinney HC, Samuels MA. Neuropathology of the persistent vegetative state. A review. *J Neuropathol Exp Neurol* 1994;53:548-58.
41. Kringelbach ML, Jenkinson N, Owen SL, Aziz TZ. Translational principles of deep brain stimulation. *Nature Reviews Neuroscience*. 2007; 8 (8): 623–635.
42. Lammi MH, Smith VH, Tate RL, Taylor CM. The minimally conscious state and recovery potential: a follow-up study 2 to 5 years after traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:746–54.
43. Lang AE, Houeto JL, Krack P, Kubu C, Lyons KE, Moro E,...Voon V. Deep brain stimulation: preoperative issues. *Mov Disord* 21 Suppl 2006;14: S171- 96.
44. Laureys S, Owen AM, Schiff ND. Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *The Lancet Neurology*. 2004; 3 (9): 537–546.
45. Lyons MK, Deep brain stimulation: current and future clinical applications. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(7):662-72.
46. Magrassi L, Maggioni G, Pistarini C, Di Perri C, Bastianello S, Zippo AG, et al: Results of a prospective study (CATS) on the effects of thalamic stimulation in minimally conscious and vegetative state patients. *J Neurosurg* 2016;125:972–981.
47. McIntyre CC, Chaturvedi A, Shamir RR & Lempka SF. Engineering the next generation of clinical deep brain stimulation technology. *Brain Stimul* 2015; 8(1): 21-6.
48. McIntyre CC, Grill WM, Sherman DL, Thakor NV. Cellular effects of deep brain stimulation: model-based analysis of activation and inhibition. *J Neurophysiol* 2004a; 91: 1457–1469.
49. McIntyre CC, Savasta M, Kerkerian-Le Goff L, Vitek JL. Uncovering the mechanism(s) of action of deep brain stimulation: activation, inhibition, or both. *Clin Neurophysiol* 2004b;115: 1239–1248.
50. Moll CK, Sharott A, Hamel W, Münchau A, Buhmann C, Hidding U, et al: Waking up the brain: a case study of stimulation- induced wakeful unawareness during anaesthesia. *Prog Brain Res* 2009;177:125–145.
51. Morin CM, Drake CL, Harvey AG, Krystal AD, Manber R, Riemann D, Spiegelhalder K. Insomnia disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15026.
52. Parvizi J, Damasio AR. Neuroanatomical correlates of brainstem coma. *Brain* 2003;126:1524-36.
53. Pizzolato G & Mandat T. Deep brain stimulation for movement disorders. *Front Integr Neurosci* 2012;6:2.

54. Rossi U. The history of electrical stimulation of the nervous system for the control of pain, in *Electrical Stimulation and the Relief of Pain*, ed. Simpson B. A., editor. (Amsterdam: Elsevier B.V.) 2003;5–16.
55. Schaltenbrand G, Wahren W, Hassler R G, 1977, *Atlas for Stereotaxy of the Human Brain*, Stuttgart, Thieme
56. Schiff ND, Giacino JT, Kalmar K, Victor JD, Baker K, Gerber M, et al: Behavioural improvements with thalamic stimulation after severe traumatic brain injury. *Nature* 2007;448:600– 603. (Erratum in *Nature* 452:120, 2008).
57. Schiff ND. Central thalamic contributions to arousal regulation and neurological disorders of consciousness. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1129:105-18.
58. Schnakers C, Majerus S, Giacino J, Vanhaudenhuyse A, Bruno MA, Boly M, Moonen G, Damas P, Lambermont B, Lamy M, Damas F, Ventura M, Laureys S. A French validation study of the Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R). *Brain Inj.* 2008;22(10):786-92.
59. Shin DS, Samoilova M, Cotic M, Zhang L, Brotchie JM, Carlen PL. High frequency stimulation or elevated K depresses neuronal activity in the rat entopeduncular nucleus. *Neuroscience* 2007;149: 68–86.
60. Shrieve DC, Loeffler JS, McDermott MW, Larson DA. *Radiosurgery. Leibel and Phillips Textbook of Radiation Oncology* 2010;487-508.
61. Sironi VA. Origin and evolution of deep brain stimulation. *Front Integr Neurosci* 2011;5:42.
62. Steriade M, Glenn LL. Neocortical and caudate projections of intralaminar thalamic neurons and their synaptic excitation from midbrain reticular core. *J Neurophysiol* 1982;48:352-71.
63. Steriade M, Jones BG, McCormick D. *Thalamus*. New York Elsevier, 1997.
64. Sturm V, Kühner A, Schmitt HP, Assmus H, Stock G: Chronic electrical stimulation of the thalamic unspecific activating system in a patient with coma due to midbrain and upper brain stem infarction. *Acta Neurochir (Wien)* 1979;47:235–244.
65. Sugiyama K, Nozaki T, Asakawa T, Koizumi S, Saitoh O & Namba H. The present indication and future of deep brain stimulation. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2015;55(5): 416-21.
66. Tsubokawa T, Yamamoto T, Katayama Y, Hirayama T, Maejima S, Moriya T: Deep-brain stimulation in a persistent vegetative state: follow-up results and criteria for selection of candidates. *Brain Inj* 1990;4:315–327.
67. Vanhoecke J, Hariz M, Deep brain stimulation for disorders of consciousness: Systematic review of cases and ethics. *Brain Stimul.* 2017;10(6):1013-1023.
68. Vilensky J. A., Gilman S. Horsley was the first to use electrical stimulation of the human cerebral cortex intraoperatively. *Surg. Neurol.* 2002;58, 425–426, 10.
69. Volkmann J, Herzog J, Kopper F, Deuschl G. Introduction to the programming of deep brain stimulators. *Mov Disord.* 2002;17: S181–187.
70. Weyhenmye, James A.; Eve A. Gallman. *Rapid Review Neuroscience* 1st Ed. Mosby Elsevier 2007; pp. 177–9.
71. Yamamoto T, Katayama Y, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C, Tsubokawa T: Deep brain stimulation for the treatment of vegetative state. *Eur J Neurosci* 2010; 32:1145–1151.

72. Yamamoto T, Katayama Y, Obuchi T, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C: Deep brain stimulation and spinal cord stimulation for vegetative state and minimally conscious state. *World Neurosurg* 2013;80:S30.e1–S30.e9.
73. Yamamoto T, Kobayashi K, Kasai M, Oshima H, Fukaya C, Katayama Y: DBS therapy for the vegetative state and minimally conscious state. *Acta Neurochir Suppl* 2005;93:101–104.
74. Young, G.B. Coma. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2009;1157 (1): 32–47.
75. Zago S., Ferrucci R., Fregni F., Priori A. Bartholow, Sciamanna, Alberti: pioneers in the electrical stimulation of the exposed human cerebral cortex. *Hist. Neurosci.* 2008;5, 521–528.

12. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 29.8.1993. u Slavonskom Brodu. Osnovnu i srednju školu pohađao sam u Zagrebu. 2012. godine završio sam školovanje u V. gimnaziji u Zagrebu, s prosjekom ocjena 5,00. Ondje sam redovito sudjelovao u različitim izvannastavnim aktivnostima i natjecanjima. Po završetku srednjoškolskog obrazovanja upisao sam studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Studij prolazim s odličnim uspjehom, s prosjekom ocjena 4,90. U akademskoj godini 2013./2014. dobio sam Dekanovu nagradu za najboljeg studenta druge godine studija medicine. Isto tako zbog uspjeha obavljao sam ulogu demonstratora na kolegijima anatomije (2013/2014, 2014/2015) i patofiziologije (2015/2016). Dugogodišnji sam dobitnik Stipendije Grada Zagreba. Sudjelujem u mnogim aktivnostima studentskih sekcija poput Studentske sekcije za neuroznanosti i CroMSIC-a. Također sam član Futsal sekcije Medicinskog fakulteta s kojom sam sudjelovao na mnogim natjecanjima i postizao vrhunske rezultate. Engleski jezik čitam, pišem i govorim na C1 razini. Njemački jezik čitam, pišem i govorim na B2 razini.