

Urszula Górską^{1,2}, Krzysztof Gociewicz¹, Marcin Koculak¹,
Anna Jurasieńska¹, Marta Brocka^{1,3}, Marek Binder¹

Received: 31.12.2015
Accepted: 13.03.2016
Published: 31.03.2016

Zaburzenia świadomości z perspektywy neuroobrazowania

Disorders of consciousness in view of neuroimaging

¹ Zakład Psychofizjologii, Instytut Psychologii, Uniwersytet Jagielloński, Kraków, Polska

² Department of Neurophysiology, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Nijmegen, Holandia

³ Leibniz Institute for Neurobiology, Magdeburg, Niemcy

Adres do korespondencji: Dr Marek Binder, Instytut Psychologii, Uniwersytet Jagielloński, ul. Ingardena 6, 30-060 Kraków, tel.: +48 12 663 24 37, e-mail: marek.binder@uj.edu.pl

Streszczenie

Pacjenci po ciężkich uszkodzeniach mózgu często nie są zdolni do komunikacji ani samodzielnego poruszania się oraz nie wykazują żadnych oznak zachowań celowych, a równocześnie mogą pozostawać świadomi. Tego rodzaju stany określamy jako zaburzenia świadomości. Ich dotychczasowa kliniczna diagnoza, opierająca się na złożonych kryteriach behawioralnych, ciągle pozostawia przypadki niejednoznaczne. Niniejszy artykuł przedstawia przegląd najnowszych podejść eksperymentalnych służących ocenie struktury i funkcji ośrodkowego układu nerwowego, bazujących na neuroobrazowaniu i korzystających z aktualnej wiedzy o mózgowych mechanizmach świadomości. Wszystkie one mają na celu znalezienie jak najskuteczniejszej miary, która umożliwiłaby rzetelną diagnozę. Pierwszy kierunek badań opiera się na technikach obrazowania strukturalnego, które dostarczają informacji na temat organizacji i stanu połączeń neuronalnych w obrębie mózgowia. Kolejny stanowią badania funkcjonalne, w których wyróżniamy podejścia pasywne i aktywne. Paradygmaty pasywne oceniają możliwość wystąpienia świadomości w sieci mózgowej pacjenta bez jego aktywnego udziału w zadaniu eksperymentalnym, zaś aktywne umożliwiają wnioskowanie o stanie świadomości na podstawie neuronalnych korelatów aktywności wolicjonalnej zarejestrowanych w trakcie wykonywania przez pacjenta zadania umysłowego. To drugie podejście opiera się na założeniu, że aktywność wolicjonalna wymaga świadomości i nie da się jej wyjaśnić w kategoriach stereotypowych reakcji na stymulację. Podczas gdy większość przedstawionych w niniejszym przeglądzie podejść bardzo dobrze sprawdza się w różnicowaniu pomiędzy grupami, do tej pory niewiele z nich pozwala różnicować stan świadomości na poziomie pojedynczego pacjenta. W tym najistotniejszym – jeśli wziąć pod uwagę dalszą opiekę nad pacjentem – zadaniu duży potencjał wydaje się mieć komplementarne korzystanie z kilku metod bądź stosowanie badań pozwalających wieloaspektowo ocenić funkcjonowanie mózgowia dzięki jednoczesnemu wykorzystaniu różnych technik pomiaru (np. EEG i fMRI).

Słowa kluczowe: zaburzenia świadomości, mózgowie mechanizmy świadomości, neuroobrazowanie, stan wegetatywny, stan minimalnej świadomości

Abstract

Patients after severe brain injury are often unable to communicate, move on their own or show evidence of a purposeful behaviour, yet at the same time they may remain conscious. Such states are referred to as disorders of consciousness. Their clinical diagnosis, as based on complex behavioural criteria, is still prone to error and may lead to ambiguous cases. This article is an overview of the recent experimental approaches aimed at the assessment of the structure and function of the central nervous system, based on neuroimaging and employing the current knowledge regarding the mechanisms of consciousness. All these approaches are aimed at identifying the most efficient measure to enable a reliable diagnosing. The first approach is based on structural imaging that provides information on the organisation and state of neural connections within the brain. Other approaches are functional studies divided into passive and active ones. Passive paradigms evaluate the ability of the neural networks in the patient's brain to sustain consciousness without them having to take part in an experimental task, while the active ones enable the assessment of the state of consciousness on the basis of neural correlates of volitional activities recorded as the patient performs mental tasks. The latter approach rests on an assumption that volitional activity requires conscious processing and cannot be explained

in terms of stereotypic reaction to stimulation. While a significant number of approaches presented herein works quite well with respect to differentiating the states on the group level, still only a few of them allow such differentiation on the level of an individual patient. On the latter level, the most important challenge (when it comes to choose a particular care for a patient) could be carried out by a complementary use of several methods at the same time or the evaluation of brain function based on various neuroimaging techniques (EEG and fMRI).

Key words: disorders of consciousness, brain mechanisms of consciousness, neuroimaging, vegetative state, minimal consciousness state

MÓZGOWE PODŁOŻE ŚWIADOMOŚCI

Zaburzenia świadomości (*disorders of consciousness*, DOC; niekiedy określane mianem globalnych zaburzeń świadomości; Schiff, 2007) stanowią wyzwanie dla diagnozy i leczenia osób po ciężkich urazach mózgu. Obowiązująca klasyfikacja oraz narzędzia diagnostyki przyłóżkowej oparte są głównie na wskaźnikach behawioralnych, których trafność i rzetelność często okazują się niewystarczające (Górka *et al.*, 2014). Uznając świadomość, a co za tym idzie również jej zaburzenia, za efekt funkcjonowania mózgu, naukowcy poszukują czynników czy też charakterystycznych sposobów pracy ośrodkowego układu nerwowego, które uczyniłyby diagnozę precyzyjniejszą. Niniejszy artykuł prezentuje obecny stan tych poszukiwań.

Mózgowy mechanizm świadomości można podzielić na dwa główne systemy. Pierwszy z nich odpowiada za tzw. poziom świadomości (*level of consciousness*), rozumiany jako zdolność systemu do wytworzenia i podtrzymania świadomych doświadczeń. Drugi dotyczy treści tych doświadczeń (*content of consciousness*), determinując jakościowy aspekt doświadczenia. Poziom świadomości regulowany jest przez wiele ośrodków i sieci mózgowych, rozciągających się od pnia mózgu aż po korę nową. Kluczowym układem na tej drodze jest wstępujący twór siatkowaty, który moduluje pobudzenie wyższych struktur, przede wszystkim wzgórza i kory mózgowej (Parvizi i Damasio, 2001). Aktywność tej struktury wiąże się w dużej mierze z regulacją poziomu przytomności, rozumianego jako zdolność organizmu do recepcji bodźców i generowania reakcji. Twór siatkowaty odgrywa zasadniczą rolę w cyklu snu i czuwania, przez co jego poprawne działanie stanowi warunek konieczny, choć niewystarczający, do zaistnienia świadomości (Evans, 2003). Potwierdzają to również przypadki lezji w tym obszarze, które często prowadzą do śpiączki lub śmierci pacjenta (Parvizi i Damasio, 2001).

Modulująca aktywność tworu siatkowatego wpływa przede wszystkim na system wzgórzowo-korowy, który uważany jest za neuronalną podstawę do generowania i podtrzymywania treści świadomości (Edelman i Tononi, 2000). Badacze wskazują, że sieć dalekozasięgowych połączeń zwrotnych pomiędzy odległymi populacjami

neuronów w tym systemie dzięki wysokiej przepustowości umożliwia synchronizację aktywności korowej i wydajne przetwarzanie informacji (Seth *et al.*, 2005). Kluczowa rola wzgórza może wynikać z dużej liczby połączeń z wieloma obszarami kory (jądra niespecyficzne wzgórza). Podążając za tym spostrzeżeniem, Bogen (1995) wskazał jądra śródblaszkowe wzgórza jako potencjalny „ośrodek świadomości”. Warto dodać, że lezjom w obrębie wzgórza prawie nieodzownie towarzyszą deficyty świadomości, w przeciwieństwie do lezji np. w korze nowej, podwzgórzcu czy mózdzku (Seth *et al.*, 2005).

Wydaje się jednak, iż system wzgórzowo-korowy jest bardziej złożonym i dynamicznym układem. Według hipotezy mezoobwodu, zaproponowanej przez Nicholasa D. Schiffa (2010), włączenie do tej sieci jąder podstawy pozwala wyjaśnić niektóre zjawiska obserwowane u pacjentów z zaburzeniami świadomości (np. paradoksalny wzrost pobudzenia pacjentów w stanie wegetatywnym po podaniu zolpidemu, leku z grupy benzodiazepin). Ostatnie lata przyniosły również spore zainteresowanie przedmurzem, którego znaczenie dla mózgowego mechanizmu świadomości podkreślali Crick i Koch (2005), a eksperymentalnie sprawdzali Koubeissi i wsp. (2014).

Powstanie świadomych treści kojarzone jest głównie z aktywnością kory mózgowej, przede wszystkim ze względu na znajdowanie się tam ośrodków odpowiedzialnych za analizę informacji zmysłowej. Samo przetwarzanie percepcyjne nie jest jednak wystarczające do powstania świadomego doświadczenia zmysłowego. Współczesne badania sugerują, że kluczowa dla świadomości jest rekurencyjna aktywność pomiędzy pierwszorzędową korą sensoryczną a korą wyższego rzędu (Lamme, 2006). W wyniku wymiany informacji i synchronizacji między poszczególnymi piętrami kory sensorycznej, następnie zaś jej integracji w ciemieniowo-potylicznych obszarach asocjacyjnych, tworzy się treść będącą przedmiotem świadomego doświadczenia (Demertzi *et al.*, 2013). Część badaczy, utożsamiająca świadomość z dostępnością danej treści dla innych procesów (np. werbalizacji, planowania czy zapamiętania), przekonuje, że dopiero przekazanie tej zintegrowanej informacji do pozostałych ośrodków mózgowych czyni treść świadomą. Zgodnie z ich postulatami (Baars, 2005; Dehaene i Changeux, 2011) istnieje tzw. globalna neuronalna przestrzeń robocza, realizowana w mózgu pod postacią dalekozasięgowych połączeń

między obszarami ciemieniowymi i czołowymi kory, która udostępnia informacje odległym ośrodkom korowym, czyniąc informację świadomą. Synchroniczna aktywacja tych obszarów ma być zatem wskaźnikiem pobudzenia globalnej sieci, a co za tym idzie uświadomienia (Dehaene i Naccache, 2001).

Zakłócenie funkcjonowania mózgu (powstałe w wyniku urazu mechanicznego lub zmian chorobowych) może spowodować wystąpienie zaburzeń świadomości – od lekkich deficytów do jej całkowitego braku. Bezpośrednią konsekwencją urazu jest zapadnięcie pacjenta w stan śpiączki, który charakteryzuje się brakiem oznak pobudzenia i świadomości siebie czy swojego otoczenia. Zachowana jest sprawność pnia mózgu, obecne są również odruchy nerwowe, zanika jednak cykl snu i czuwania, przez co pacjent wyłącznie leży w bezruchu z zamkniętymi oczyma i nie reaguje na bodźce zewnętrzne (Giacino *et al.*, 2014).

Śpiączka może przekształcić się w stan wegetatywny, w którym powracają cykl snu i czuwania oraz reakcje odruchowe (np. grymasy twarzy czy płacz), są one jednak pozbawione intencjonalności i adekwatności (Giacino *et al.*, 2009). Widoczna jest zatem znaczna dysproporcja pomiędzy zachowanymi funkcjami podtrzymującymi życie a praktycznie całkowitym brakiem doznań i myśli u pacjenta (Schnakers, 2012). Poprawa stanu pacjenta objawia się przejściem od stanu wegetatywnego do stanu minimalnej świadomości, w którym pojawiają się zachowania wskazujące na świadomość siebie i otoczenia (Giacino *et al.*, 2002). Pacjenci przejawiają proste, ale celowe reakcje sensomotoryczne oraz adekwatne zachowania w odpowiedzi np. na bodźce emocjonalne (Bruno *et al.*, 2012). Poziom świadomości w tym stanie ma jednak tendencję do fluktuacji w czasie, co znacząco zwiększa trudność właściwej diagnozy (Schnakers *et al.*, 2009).

DIAGNOZA STANÓW ZABURZEŃ ŚWIADOMOŚCI Z WYKORZYSTANIEM NEUROOBRAZOWANIA

Kliniczna diagnoza DOC wykorzystuje oparte na obserwowanych reakcjach pacjenta skale pomiarowe, takie jak rozpowszechniona ciągle w Polsce Skala Śpiączki Glasgow (Glasgow Coma Scale, GCS), które charakteryzują się stosunkowo małą specyficznością (McNett, 2007). Pokazano, że prawdopodobnie nawet 40% pacjentów z diagnozą stanu wegetatywnego/zespołu niereaktywnej przytomności (*vegetative state*, *VS/unresponsive wakefulness syndrome*, UWS) tak naprawdę może znajdować się w stanie minimalnej świadomości (*minimally conscious state*, MCS; Schnakers *et al.*, 2009). Nowsze narzędzia diagnostyczne, szczególnie Skala Wychodzenia ze Śpiączki (*Coma Recovery Scale-Revised*; Giacino *et al.*, 2004), uznawana obecnie za najbardziej wiarygodną metodę oceny pacjentów z DOC, pozwalają na trafniejszą diagnozę, jednak ciągle są obciążone trudnościami wynikającymi głównie

z niejednoznaczności reakcji przejawianych przez samych pacjentów. Warto zaznaczyć, że niepoprawna diagnoza ma poważne skutki dla dalszej opieki, leczenia i rehabilitacji chorego, gdyż przyjmuje się, że osoba w stanie wegetatywnym, przejawiająca tylko proste reakcje odruchowe, pozbawiona jest „świadomych przeżyć”, które występują w stanie minimalnej świadomości, jak również w zespole zamknięcia (*locked-in syndrome*, LIS). Bezpośredni pomiar aktywności mózgowia oraz analiza uszkodzeń strukturalnych daje szansę na odwołanie się w procesie diagnozy do danych, które nie zależą od zewnętrznych reakcji i zachowań pacjenta. Jednocześnie mają one w większości charakter nieinwazyjny, więc ich zastosowanie nie zwiększa ryzyka pogorszenia stanu pacjenta.

W ostatnich latach nastąpił dość intensywny rozwój różnych hipotez i podejść eksperymentalnych bazujących właśnie na technikach neuroobrazowania i zmierzających do opracowania rzetelnego narzędzia diagnostycznego. Można w tym kontekście wyróżnić tzw. paradygmaty pasywne, w których sprawdza się, na ile stan funkcjonalny mózgowia pozwala na wygenerowanie stanu świadomości, oraz aktywne, w których oczekuje się wolicjonalnej reakcji pacjenta w odpowiedzi na dane zadanie poznawcze (przyjmuje się, że taki rodzaj aktywności psychicznej jest warunkiem wystarczającym do uznania pacjenta za świadomego). Oba podejścia wykorzystują najnowsze osiągnięcia technologiczne w zakresie neuroobrazowania, starając się łączyć je z aktualnym stanem wiedzy na temat tego, jak na poziomie mózgowym może się przejawiać różnica pomiędzy świadomą a nieświadomą aktywnością umysłu.

ANALIZA STRUKTURALNYCH USZKODZEŃ MÓZGU U PACJENTÓW Z DOC

Pierwszy kierunek badań wykorzystujący techniki neuroobrazowania w diagnozie zaburzeń DOC, który pragniemy omówić, koncentruje się na ocenie uszkodzeń strukturalnych u pacjentów z DOC. Obecnie tego rodzaju badania prowadzi się głównie przy użyciu obrazowania dyfuzyjnego (*diffusion weighted imaging*, DWI). Ich celami są zobrazowanie stanu struktury mózgu, rekonstrukcja istniejących u pacjentów połączeń i szlaków oraz ocena skali i specyficzności ich uszkodzeń. Umiejscowienie w centrum zainteresowania łączności neuronalnej jest uzasadnione tym, że zaburzenia świadomości można traktować jako zespół rozległej dyskoneksji struktur korowych (Laureys, 2005). Wczesne próby oceny uszkodzeń mózgowia prowadzone były jednak z wykorzystaniem standardowego strukturalnego obrazowania MRI (*magnetic resonance imaging*). W badaniu podłużnym, na podstawie obrazów strukturalnych MRI uzyskanych w grupie 80 pacjentów w VS, stwierdzono, że u 42 chorych, którzy po upływie roku od urazu pozostawali w stanie wegetatywnym, obecne były uszkodzenia zlokalizowane

w obrębie spoidła wielkiego oraz w grzbietowo-bocznych regionach pnia mózgu (Kampfl *et al.*, 1998). Korzystając z metody DWI, Fernández-Espejo i wsp. (2011) sprawdzili różnice między pacjentami w odmiennych stanach DOC, wykorzystując w tym celu wartość parametru średniej dyfuzyjności (*mean diffusivity*, MD), obliczoną dla podkorowej istoty białej, wzgórza i pnia mózgu. Według autorów parametr ten mierzy proporcję zdrowej tkanki w wybranych strukturach. Badaniu poddano 10 pacjentów w VS i 15 w MCS oraz 10 zdrowych ochotników. Jak się okazało, wartości MD w istocie białej i wzgórzu były istotnie różne dla każdej grupy. W kolejnym badaniu tego zespołu (Fernández-Espejo *et al.*, 2012) wartość średniej anizotropii frakcyjnej (*fractional anisotropy*, FA), wskaźnika, który uważa się za marker stanu połączeń w mózgu, okazała się mniejsza w obrębie istoty białej połączeń czołowo-ciemiennowych i połączeń wzgórzowo-korowych u pacjentów z DOC (52 pacjentów) niż u osób zdrowych (23 osoby).

PARADYMATY PASYWNE W DIAGNOZIE DOC

Pasywne metody diagnozowania świadomości u pacjentów z DOC to paradymaty badawcze, których celem jest ocena stanu świadomości na podstawie zarejestrowanej aktywności mózgu, bez wolicjonalnej aktywności chorego. W ostatnich latach mamy do czynienia z licznymi próbami wykorzystania obrazowania MRI w oparciu o te założenia, jednakże pierwsze próby zastosowania wiedzy o uogólnionych zmianach aktywności mózgu przeprowadzone zostały z użyciem pozytonowej tomografii emisyjnej (*positron emission tomography*, PET). Zademonstrowano w nich znaczne obniżenie metabolizmu mózgu u pacjentów z DOC – sięgające 50% w porównaniu z osobami zdrowymi (DeVolder *et al.*, 1990; Levy *et al.*, 1987; Rudolf *et al.*, 1999, 2000; Tommasino *et al.*, 1995). Bardziej szczegółowe badania pacjentów w VS z wykorzystaniem PET wskazały na istotne obniżenie metabolizmu w wybranych obszarach mózgu, zwłaszcza w obszarze przyśrodkowej kory ciemiennowej, a dokładniej przedklinka (Laureys *et al.*, 2004), które uległo wyrównaniu wraz z przejściem do MCS. W innym badaniu (Phillips *et al.*, 2011) dane PET zostały poddane analizie za pomocą metody z grupy tzw. uczenia maszynowego (*machine learning*), czyli analizy statystycznej pozwalającej na skuteczne dopasowanie przypadków do różnych kategorii. Zastosowana metoda była w stanie ze stuprocentową skutecznością rozróżnić pacjentów w VS (13 pacjentów) od zdrowych osób z grupy kontrolnej (37 osób). Co bardziej interesujące, wskazywała na wysokie podobieństwo wyników grupy pacjentów w LIS (8 pacjentów) i osób zdrowych.

Za najbardziej podstawowe badania w paradygmacie pasywnym można uznać te polegające na prostej prezentacji bodźców różnych modalności, co ma umożliwić ocenę, czy prezentowana stymulacja jest przetwarzana w mózgu pacjenta w sposób podobny do przetwarzania przez osoby

zdrowe. Bodźce wykorzystywane do oszacowania stanu chorych mogą być bardzo proste, takie jak migoczące światło, biało-czarna szachownica (Bekinschtein *et al.*, 2005; Eickhoff *et al.*, 2008; Moritz *et al.*, 2001; Rousseau *et al.*, 2008), dźwięki w postaci kliknięć (Boly *et al.*, 2004), lub złożone, np. zdjęcia znanych pacjentowi twarzy (Owen *et al.*, 2002; Sharon *et al.*, 2013) czy nawet historia czytana przez matkę pacjenta (de Jong *et al.*, 1997).

W badaniach Eickhoffa i wsp. (2008) pacjentka z diagnozą śpiączki (5 punktów w skali Glasgow, nie otwierała spontanicznie oczu) była stymulowana bodźcami modalności wzrokowej, słuchowej i dotykowej. Zaobserwowano charakterystyczną odpowiedź korową, zależną od modalności (bodźce wzrokowe: aktywacja pierwszorzędowej kory wzrokowej, słuchowe: zakręty Heschla, dotykowe: kora somatosensoryczna i mózdzek). Gdy pacjentce prezentowano nagrania zrozumiałej mowy, uaktywniły się u niej obszary Broki i Wernickego. Aktywność ciała migdałowatego była związana z emocjonalnym znaczeniem bodźców (większa aktywność podczas prezentacji znajomych głosów i stosowania zwrotów skierowanych bezpośrednio do chorej). Badanie to pokazuje, że mimo diagnozy braku świadomości pacjentka miała najwyraźniej zachowane pewne funkcje poznawcze.

Inna grupa badawcza (Kassubek *et al.*, 2003) zajęła się przetwarzaniem bólu u siedmiu pacjentów z diagnozą stanu wegetatywnego. Eksperymenty były przeprowadzone za pomocą techniki $H_2^{15}O$ PET, mierzącej lokalny przepływ krwi przez tkankę mózgową. U pacjentów w odpowiedzi na stymulację nocycyptywną (elektryczna stymulacja nerwu pośredkowego) zaobserwowano aktywację w okolicach tylnej kory wyspy, pierwszo- i drugorzędowej kory somatosensorycznej, zakręcie zaśrodkowym i zakręcie obręczy, co wskazywało na częściowo zachowaną zdolność do przetwarzania bodźców bólowych.

W badaniu fMRI z 2009 roku, przeprowadzonym przez Colemana i wsp., 41 pacjentom z diagnozą zaburzeń świadomości prezentowano bodźce słuchowe o różnej złożoności (cisza, szum, dźwięki niebędące mową, ale dopasowane do niej niskopoziomowymi cechami akustycznymi, mowa, nisko i wysoko dwuznaczne zdania). U dwóch pacjentów z diagnozą VS i dwóch z diagnozą MCS zaobserwowano neuronalne korelaty przetwarzania mowy (aktywność w lewym dolnym zakręcie czołowym w odpowiedzi na prezentację wysoko dwuznacznych zdań). Badanie to wydaje się mieć również wartość prognostyczną, gdyż stan pacjentów po 6 miesiącach od badania korelował z jego wynikami, co oznacza, że stan dwóch wyżej wspomnianych pacjentów z diagnozą VS znacznie się poprawił.

Wraz z rozwojem badań z wykorzystaniem fMRI dotyczących sieci stanu spoczynkowego (*resting-state networks*) uwaga badaczy zajmujących się problematyką DOC została skierowana na poszukiwanie dysfunkcji w zakresie zarówno topografii, jak i stanu łączności tych sieci. Sieci stanu spoczynkowego to sieci, których topografię określa się

na podstawie spontanicznej aktywności mózgowia podlegającej pomiarowi, gdy jedynym zadaniem osoby badanej jest kilkuminutowe pozostawanie w stanie czuwania w skanerze MRI (*resting state fMRI*, rsfMRI). W przypadku takiego pomiaru mówi się o tzw. łączności funkcjonalnej, czyli istnieniu statystycznej współzależności aktywności różnych obszarów mózgowia. Na podstawie tych zależności możliwe jest wnioskowanie o wspólnej funkcji różnych obszarów, co z kolei pozwala na wyodrębnienie szeregu makrosieci funkcjonalnych związanych z przetwarzaniem różnych rodzajów informacji i różnymi funkcjami poznawczymi (np. sieć wzrokowa, sieć słuchowa, sieci uwagowe; Barkhof *et al.*, 2014). Szczególnie ważne w tym kontekście są badania dotyczące sieci stanu podstawowego (*default mode network*, DMN). Jej aktywność jest łączona m.in. z introspekcją i pamięcią epizodyczną, a tym samym uważana za ważną sieć funkcjonalną związaną ze świadomym przetwarzaniem informacji. Za najważniejsze obszary tej sieci uznaje się bilateralnie przyśrodkową korę przedczołową, styk skroniowo-ciemieniowy i wspomniany wcześniej przy okazji badań PET przedklinek, można więc mówić o jej czołowo-ciemieniowej architekturze.

Badania Soddu i wsp. (2012) wykazały, że DMN u pacjentów z DOC charakteryzuje się zaburzoną łącznością funkcjonalną. W grupie ośmiu pacjentów znajdujących się w VS wykryto osłabienie komunikacji w obrębie tej sieci w porównaniu z ośmioosobową grupą kontrolną i dwoma pacjentami w LIS, którzy jedynie nieznacznie różnili się pod tym względem od osób zdrowych. Poddany badaniu pacjent w MCS charakteryzował się z kolei stanem łączności pośrednim dla pacjentów w VS i zdrowych uczestników. W badaniu przeprowadzonym na grupie 14 pacjentów z DOC i 14 osób zdrowych Vanhaudenhuyse i wsp. (2010) zademonstrowali z kolei, że stopień obniżenia łączności w obrębie wszystkich obszarów należących do DMN koreluje z poziomem zaburzenia świadomości (łączność u pacjentów w LIS nie odbiegała od osób zdrowych). Ponadto w badaniu tym pokazano, że łączność przedklinek z pozostałymi rejonami sieci była istotnie wyższa u pacjentów w MCS niż u pacjentów w VS i śpiączce.

W kolejnym, bardziej kompleksowym badaniu sprawdzono, czy pacjenci z DOC (53 pacjentów) różnią się od osób zdrowych (27 ochotników) pod względem możliwości wykrycia aktywności sześciu najistotniejszych sieci spoczynkowych. Jak się okazało, u pacjentów z DOC sieci spoczynkowe charakteryzowały się bardziej ograniczoną topografią, były trudniej rozpoznawalne i cechowały się uszkodzoną łącznością w ich obrębie. Dotyczyło to głównie sieci stanu podstawowego, sieci słuchowej i sieci wykonawczych (*executive networks*). Ponadto w badaniu tym zastosowano metodę analizy z grupy uczenia maszynowego, która umożliwiła odróżnienie pacjentów w różnych stanach DOC na podstawie charakterystyki wspomnianych sieci spoczynkowych. Pozwalała ona na dokonanie takiego rozróżnienia z najwyższą

dokładnością, kiedy odbywało się to na podstawie informacji o stanie sieci stanu podstawowego i sieci słuchowej (Demertzi *et al.*, 2014).

Dane fMRI uzyskane na podstawie obrazowania stanu spoczynkowego możemy także analizować w bardziej holistyczny sposób, wykorzystując informacje o strukturze sieci w całym mózgu. W tym celu korzysta się z metod analizy danych; metody te oparte są na założeniach matematycznej teorii grafów pozwalającej analizować stan sieci na różnych poziomach jej organizacji (Sporns, 2013). Na podstawie danych o funkcjonalnej łączności różnych obszarów w mózgu konstruowane są reprezentacje globalnej sieci zawierające wszystkie połączenia (*edges*) oraz łączone przez nie obszary, tzw. węzły (*nodes*). Stworzone w ten sposób miary organizacji sieci pozwalają opisać jej funkcjonowanie zarówno na poziomie globalnym, jak i na poziomie jej poszczególnych obszarów.

W badaniu Crone i wsp. (2014) dzięki wykorzystaniu tej właśnie metody wykazano, że pacjenci z DOC charakteryzują się zarówno globalnymi, jak i lokalnymi zaburzeniami organizacji sieci. Badanie przeprowadzono na 12 osobach w MCS i 13 w VS oraz 12 osobach stanowiących grupę kontrolną. Na poziomie globalnym sieci funkcjonalne u pacjentów z DOC charakteryzowały się mniejszą modularnością (*modularity*). Jest to miara opisująca występowanie w sieci mózgowej modułów integrujących informacje. Jej obniżona wartość może wskazywać na występowanie u pacjentów z DOC zaburzeń w przetwarzaniu informacji. Na poziomie lokalnym zaburzenia właściwości sieci zaobserwowano w obszarach uważanych za kluczowe do powstawania świadomości, tj. w obszarach czołowych, ciemieniowych i we wzgórzu. Co interesujące, jedynym obszarem, który istotnie statystycznie pozwalał różnicować pacjentów w VS i MCS, był przedklinek, co po raz kolejny pokazuje, że może to być obszar ważny diagnostycznie.

Spontaniczna aktywność mózgu mierzona z wykorzystaniem elektroencefalografu (EEG) może być także stosunkowo dobrym narzędziem oceny stanu pacjenta z zaburzeniami świadomości. Pokazano to dotychczas w trakcie szczegółowej analizy aktywności spektralnej w spoczynkowym zapisie EEG u pacjentów z diagnozą behawioralną VS i MCS. W badaniu Fingelkurtsa i wsp. (2013) wykryto mniejsze prawdopodobieństwo występowania fal delta, theta oraz wolnych oscylacji alfa u siedmiu pacjentów z diagnozą MCS. Z kolei tego rodzaju aktywność była silniejsza w przypadku 14 pacjentów w VS. Ponadto jedynie chorzy w stanie minimalnej świadomości przejawiali aktywność mózgową w postaci szybkich oscylacji alfa. Wyniki innego eksperymentu z udziałem ośmiu pacjentów w VS i dziewięciu pacjentów w MCS prowadziły do konkluzji, że znaczący wkład fal delta oraz theta o niższych częstotliwościach w widmie spoczynkowym EEG może być związany z niskim prawdopodobieństwem poprawy i wyjścia z VS; podkreślano również, że jest on bardziej związany z diagnozą VS, a nie MCS (Lechinger *et al.*, 2013).

Podobne wyniki otrzymywano także w wielu innych badaniach; zazwyczaj wnioskowano, że u pacjentów wykazujących znaczną poprawę można wskazać szczególnie na pojawienie się fal alfa, czasami też szybkich oscylacji theta (Fingelkurts *et al.*, 2011), z kolei utrzymujące się symptomy stanu wegetatywnego bywają najczęściej związane z występowaniem fal wolnych, poniżej 4 Hz. Ponadto w badaniach często zwracano uwagę na fakt, że ogólna złożoność sygnału EEG u osób w MCS jest większa w porównaniu z pacjentami w VS (np. Fingelkurts *et al.*, 2011). Widma spoczynkowe były przykładowo analizowane ze względu na różnice w wartościach entropii sygnału spoczynkowego, tzn. miary nieuporządkowania sygnału EEG. Pokazano, że tego rodzaju parametr ma stosunkowo duży potencjał diagnostyczny, lecz nie niesie informacji predykcyjnej (Gosseries *et al.*, 2011). We wspomnianym badaniu, na podstawie wyników uzyskanych od 56 pacjentów z DOC, średnie wartości parametru entropii wyznaczone były w zakresie od 0 do 91 i porównywane z diagnozą uzyskaną przy użyciu skali CRS-R. Dla pacjentów w MCS otrzymywano wyższe wartości (73 ± 19 , średnia i odchylenie standardowe) w porównaniu z osobami z diagnozą VS (45 ± 28), określono także graniczną wartość 52 oddzielającą pacjentów chronicznie nieświadomych od pacjentów w stanie minimalnej świadomości. Równocześnie w podobnych badaniach zwracano uwagę, że wyniki otrzymywane za pomocą analiz spektralnych są w stanie różnicować jedynie pacjentów w ostrej fazie, tzn. krótko po urazie, później tracą one swój diagnostyczny potencjał (Bagnato *et al.*, 2010).

Przeprowadzenie analizy łączności (*connectivity*) na spoczynkowych danych EEG uzyskanych od 32 pacjentów ujawniło, że zarówno tzw. sieci lokalne, jak i sieci globalne, tzn. takie, w których połączenia wiążą ze sobą bardziej oddalone obszary korowe, u pacjentów z DOC charakteryzują się zmniejszoną wydajnością w paśmie alfa (Chennu *et al.*, 2014). W przeprowadzonym badaniu, przy wykorzystaniu modelowania za pomocą grafów, kolejno dla każdego wybranego pasma częstotliwości wyznaczano sieć łączności i porównywano siłę połączeń w mózgach pacjentów w VS i MCS oraz osób z grupy kontrolnej. Pacjenci charakteryzowali się silniejszą łącznością w porównaniu z kontrolą dla pasm delta i theta, zaś słabszą w paśmie alfa, zwrócono też uwagę na występowanie mniejszej liczby struktur o szczególnie dużej liczbie połączeń funkcjonalnych, tzw. hubów w paśmie alfa u pacjentów w VS. Sugerowano równocześnie, że w mózgach pacjentów w stanie wegetatywnym sieć w paśmie alfa traci swoją dalekozasięgową łączność, co najprawdopodobniej prowadzi do zaniku jakościowego aspektu świadomości.

Z kolei analiza spoczynkowego zapisu EEG pacjentów z DOC (10 w VS i 10 w MCS) podczas snu pozwoliła na wskazanie niejednokrotnych trudności w rozróżnianiu faz snu za pomocą standardowych kryteriów. Pacjenci, u których stwierdzono obecność wrzecion snu, w ciągu

następnych 6 miesięcy wykazali znaczną kliniczną poprawę (Colgan *et al.*, 2013). W tej samej grupie pacjentów oznaki snu REM (a co za tym idzie możliwość marzeń sennych, będących formą świadomego przeżywania) oraz klasyczne wyznaczniki snu wolnofalowego znaleziono u wszystkich badanych pacjentów z diagnozą MCS i ponadto u trzech na 10 pacjentów w VS. Malinowska i wsp. (2013), korzystając z algorytmu bazującego na metodzie dekompozycji sygnału EEG, tzw. *matching pursuit*, dokonali udanej klasyfikacji zaburzeń DOC (trafność rzędu 87%) na podstawie obecności charakterystycznych elementów zapisu EEG we śnie i czuwaniu, takich jak: wrzeciona senna, kompleksy K, wreszcie także aktywność w pasmach alfa, beta i theta.

Zgodnie z definicją stanu wegetatywnego u tego rodzaju pacjentów nie występuje świadoma percepcja słuchowa, wzrokowa czy somatosensoryczna, stąd detekcja komponentów odpowiedzi mózgowej świadczących o świadomym przetwarzaniu bodźców może mieć istotne znaczenie diagnostyczne. Wykorzystując stymulację określonej modalności zmysłowej wraz z równoczesną rejestracją aktywności mózgowia za pomocą EEG, możemy badać przebieg komponentów odpowiedzi wywołanych (*event-related potentials*, ERP), a więc charakterystycznych fragmentów zapisu reakcji EEG w domenie czasu rejestrowanych w ciągu 1000 milisekund po zaprezentowaniu bodźca. Wczesne załamki odpowiedzi, pojawiające się około 100 milisekund po bodźcu, związane są jeszcze z automatycznym, nieświadomym przetwarzaniem. Późniejsze stanowią już odzwierciedlenie (świadomych bądź nieświadomych) procesów przetwarzania wyższego rzędu. Niespodziewany bodziec słuchowy może wywołać pojawienie się komponentu zwanego falą niezgodności (*mismatch negativity*, MMN) i rejestrowanego 150–250 milisekund po bodźcu oraz komponentu P300 w wariacie P3a lub P3b (Ulanovsky *et al.*, 2003). Komponenty MMN i P3a odzwierciedlają niezależną od świadomości odpowiedź na bodziec, z kolei P3b jest związany z reakcją w dużej mierze świadomą, zależną od subiektywnej oceny wartości bodźca (Friedman *et al.*, 2001). W licznych badaniach sprawdzano obecność komponentu P3b u pacjentów z DOC w reakcji na bierne słuchanie własnego imienia (np. Perrin *et al.*, 2006; 10 pacjentów w MCS oraz pięciu w VS), a jego występowanie korelowano z zachowaną świadomością. Okazało się jednak, że o ile komponent ten pojawiał się u pacjentów w LIS i MCS (Schnakers *et al.*, 2008a), o tyle zdarzało się, że był on także obecny u pacjentów w VS (Perrin *et al.*, 2006; u trzech z pięciu), co podaje w pewną wątpliwość jego skuteczność diagnostyczną. Interesującą propozycją stanowi procedura badawcza wykorzystująca komponenty MMN i P3b do rozróżniania dwóch odrębnych poziomów przetwarzania bodźców słuchowych – lokalnego i globalnego (Bekinschtein *et al.*, 2009), zwana paradygmatem *global-local*. W badaniu zastosowano sekwencję dźwięków powtarzanych w kolejnych seriach (ryc. 1).



Ryc. 1. Schemat przykładowego zadania w paradygmacie global-local

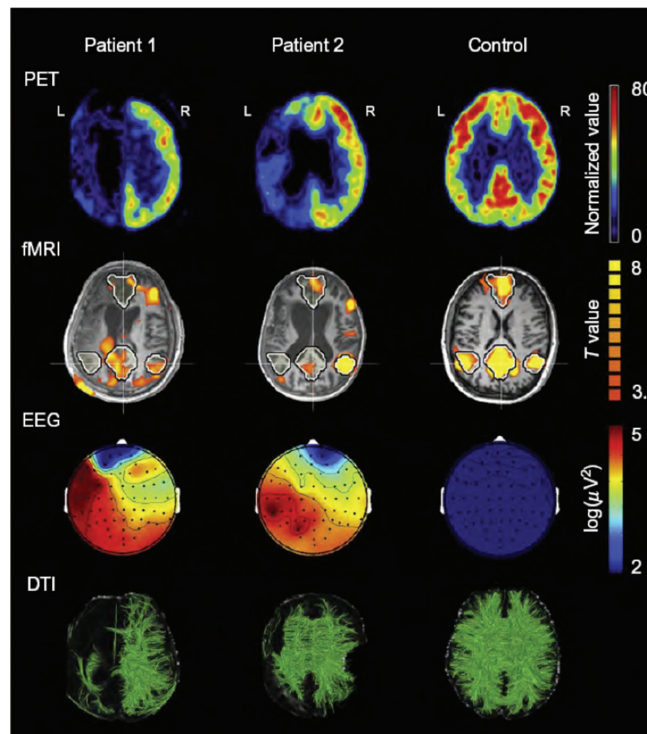
Reakcja lokalna, przejawiająca się w postaci komponentu MMN, związana była z odmiennością pojedynczego bodźca dźwiękowego w sekwencji (wystąpienie tzw. lokalnego *devianta*) i odzwierciedlała odpowiedź nieświadomą, przeduwagową. Z kolei reakcja globalna, polegająca na pojawieniu się załamka P3b w zapisie EEG, obserwowana była w sytuacji, kiedy naruszona została regularność wzorca całej serii dźwięków (przy prezentacji tzw. globalnego *devianta*) – autorzy przyjęli, że dostrzeżenie tej nieregularności wymaga świadomej percepcji bodźca. W przytaczanym badaniu reakcją lokalną zaobserwowano u trzech z czterech przebadanych pacjentów VS i wszystkich czterech pacjentów MCS. Z kolei reakcję globalną wykazało trzech pacjentów w MCS i żaden w VS. W 2011 roku Faugeras i wsp. wykonali kolejne badanie, poddając opisanej wyżej procedurze badawczej 31 osób ze zdiagnozowanym stanem wegetatywnym i stwierdzając wystąpienie reakcji globalnej u dwóch z nich. W innym badaniu reakcję globalną stwierdzono u 14% badanych pacjentów w VS i 31% badanych pacjentów w MCS (King *et al.*, 2013).

W kolejnym kroku przebadanych zostało 49 pacjentów z DOC, a efekty pozwoliły wzmocnić dotychczasowe sugestie, że reakcja globalna w postaci potencjału P3b wiąże się z koniecznością zaangażowania wyższych procesów poznawczych i może być wskaźnikiem świadomości (Faugeras *et al.*, 2012). Równocześnie stwierdzono też, że nie ma ona znaczenia prognostycznego. Warto dodać, że w zadaniu *global-local* podczas badania grupy kontrolnej pokazano, iż u większości osób badanych reakcja globalna nie występowała, gdy nie zwracały one uwagi na bodźce lub nie liczyły ich (Faugeras *et al.*, 2012).

Osobnym nurtem w podejściu pasywnym jest tzw. podejście perturbacyjne, polegające na sztucznym wzbudzeniu aktywności EEG przy użyciu przezczaszkowej stymulacji magnetycznej, następnie zaś na analizie wzorców propagacji wzbudzonej w ten sposób fali pobudzenia neuronalnego. Szczególnym przedmiotem zainteresowania w tego typu analizach jest ocena tzw. efektywnej łączności korowej (*effective connectivity*), a więc zdolności przyczynowego oddziaływania na siebie odrębnych sieci nerwowych. Eksperymenty przeprowadzone za pomocą tej metody wykazały, że w stanie głębokiego snu NREM (Massimini *et al.*, 2005), podobnie jak w stanie klinicznej anestezji

(Ferrarelli *et al.*, 2010), mózg rozdziela się na niezależne od siebie moduły funkcjonalne, tracąc zdolność do efektywnej łączności na poziomie kory. Tymczasem, zgodnie z teorią zintegrowanej informacji (Tononi, 2004), tego rodzaju łączność wydaje się konieczna do wygenerowania stanu świadomego w danym systemie. W kolejnych badaniach pokazano, że analogiczny rozpad efektywnej łączności neuronalnej zachodzi także w korze mózgowej pacjentów w stanie wegetatywnym – w reakcji na impuls TMS ich kora mózgowa wykazywała prostą i ograniczoną jedynie do miejsca stymulacji odpowiedź EEG, podczas gdy u pacjentów w MCS pojawiała się złożona i wydłużona w czasie reakcja rozprzestrzeniająca się po całej korze mózgowej (Rosanova *et al.*, 2012). Podjęto próbę kwantyfikacji obserwowanych wzorców złożoności i propagacji sygnału w postaci tzw. perturbacyjnego wskaźnika złożoności (*perturbational complexity index*, PCI; Casali *et al.*, 2013). Wyliczenia tego współczynnika w przypadku 20 pacjentów z DOC pokazały, że jego wartości są inne dla różnych form zaburzeń: wartość PCI poniżej 0,31 okazała się charakterystyczna dla pacjentów w VS, wartości w granicy 0,32–0,49 – dla pacjentów w MCS, a wartości 0,51–0,62 występowały u pacjentów z diagnozą LIS, przy czym dla grupy kontrolnej w stanie czuwania uzyskano wartości wskaźnika PCI w przedziale 0,44–0,67 (Casali *et al.*, 2013).

Jeszcze innym obiecującym paradygmatem ostatnich lat jest próba posługiwania się odmiennymi technikami neuroobrazowania na tej samej grupie badawczej. Pozwala to na jednoczesne wykorzystanie zalet każdej metody oraz zminimalizowanie aspektów negatywnych, a ponadto stanowi okazję do porównania informacji, które każda metoda wnosi na temat indywidualnego pacjenta. W badaniu Bruno i wsp. (2011) dwóch pacjentów w MCS oraz jednego z diagnozą VS poddano badaniu DWI, PET, spoczynkowym fMRI i EEG. W obu przypadkach badania wskazały na zachowaną funkcjonalność prawej półkuli mózgu. Dodatkowo w badaniu DWI odtworzono przebieg zachowanych szlaków strukturalnych i dzięki temu wskazano na zaburzenie łączności w obrębie sieci DMN oraz obniżenie metabolizmu w ważnych dla świadomości obszarach u pacjenta w VS. Pokazano, że szerokie uszkodzenia istoty białej wykryte podczas tego badania odpowiadają topografią obszarom nieprawidłowej aktywności mózgu (ryc. 2).



Ryc. 2. Neuroobrazowanie z wykorzystaniem kilku technik pozwala dokładnie zobrazować charakterystykę zaburzeń funkcjonalnych i ich strukturalne podłoże u pacjentów z DOC. Zaprezentowane wyniki ukazują zobrazony przy użyciu PET obniżony poziom metabolizmu w lewej półkuli pacjentów, co jest odzwierciedlone w zaburzonej topografii DMN (rsfMRI) i podwyższonej aktywności EEG w paśmie delta. Obrazowanie dyfuzyjne ukazuje strukturalne podłoże opisywanych zaburzeń funkcjonowania mózgowia – rozległe uszkodzenia istoty białej w lewej półkuli. Przedruk z *Progress in Brain Research*, 193, Bruno MA, Fernández-Espejo D, Lehembre R et al., *Multimodal neuroimaging in patients with disorders of consciousness showing “functional hemispherectomy”*, 323–333, za zgodą wydawnictwa Elsevier

PARADYMATY AKTYWNE W NEUROOBRAZOWANIU

W związku z ciągle niepełną wiedzą na temat mózgowego mechanizmu świadomości pozytywny wynik badania w paradygmacie pasywnym nie może być traktowany jako jednoznaczny dowód na obecność świadomości, a raczej potwierdzenie, że mózg zachował zdolność do wytworzenia świadomych doznań, co nie przesądza, że te doznania są rzeczywiście obecne. Paradymaty aktywne okazują się bardziej rygorystyczne, bo pozwalają wykryć mózgowy wskaźnik wolicjonalnej czynności psychicznej, która może być wykonana tylko świadomie. Pojawia się jednak pytanie, w jaki sposób na poziomie mózgowym odróżnić reakcję automatyczną od wolicjonalnej.

W 2006 roku w czasopiśmie „Science” ukazało się badanie Owena i wsp., które stanowiło przełom w diagnozowaniu świadomości u pacjentów z DOC. Kobieta z rozpoznaniem stanu wegetatywnego została umieszczona w skanerze MRI i poproszona o wykonywanie dwóch zadań wyobrażeniowych (*mental imagery task*). W pierwszym miała wyobrazić sobie, że gra w tenisa, co u zdrowych badanych wywołuje aktywację głównie dodatkowej

kory ruchowej (*supplementary motor area, SMA*), w drugim – że odwiedza pokoje we własnym domu, co z kolei wiąże się zazwyczaj głównie z aktywacją zakrętu przyhipokampowego (Boly *et al.*, 2007).

Okazało się, że te same aktywacje zostały zidentyfikowane u badanej pacjentki, co dało podstawy, aby zmienić dotychczas stawianą jej diagnozę. W celu wykonania zadania musiała ona być w stanie usłyszeć i zrozumieć instrukcję, zachować ją w pamięci, a następnie zdecydować się i być w stanie kilka razy wykonać zadanie po usłyszeniu polecenia do rozpoczęcia i zaprzestać wykonywania po usłyszeniu polecenia do zatrzymania, co zdaniem autorów jednoznacznie pokazało, że pacjentka musiała być świadoma. Interpretacja ta spotkała się jednak z krytyką (Greenberg, 2007; Nachev i Husain, 2007), w której zarzucano badaczom m.in., że same słowa „dom” i „tenis” bez ich świadomego przetworzenia mogły wywołać taką odpowiedź mózgu albo że aktywacje mogły nie być specyficzne. Owen i wsp. (2007) odrzucili te spekulacje, podkreślając, że aktywacje podczas wykonywania zadania trwały całe 30 sekund i zostały wykryte w regionach związanych z zadaniem wyobrażeniowym, a nie przetwarzaniem słów. W ramach kontynuacji tego badania przebadano

23 pacjentów z diagnozą VS, 13 pacjentów w MCS oraz 16 zdrowych ochotników (Monti *et al.*, 2010). Okazało się, że u pięciu pacjentów (w tym czterech w VS) zaobserwowano aktywację dodatkowej kory ruchowej w trakcie wyobrażania sobie gry w tenisa, a ponadto u czterech z nich można było wykryć aktywację w zakręcie przyhipokampowym przy wyobrażaniu sobie eksploracji znajomego otoczenia. Podjęto również próbę komunikacji z jednym pacjentem i zdrowymi badanymi. Zadawano im pytania, na które musieli odpowiadać „tak” (np. wyobrażając sobie grę w tenisa) lub „nie” (np. wyobrażając sobie przemieszczanie się po domu). Zarówno zdrowi badani, jak i pacjent byli w stanie odpowiedzieć na pytania, wyłączając aktywność swojego mózgu.

Bardin i wsp. (2011) nakazali sześciu pacjentom z diagnozą zaburzeń świadomości wyobrazić sobie, że pływają. Następnie próbowano te wyobrażenia wykorzystać do komunikacji z badanymi: podzielono sesję skanowania na 30-sekundowe bloki naprzemiennie poprzedzone zdaniem „Jeżeli twoja matka ma na imię Sarah (błędne imię matki pacjenta), wyobraź sobie, że pływasz” lub „Jeżeli twoja matka ma na imię... (poprawne imię matki pacjenta), wyobraź sobie, że pływasz”. Pacjent miał za zadanie wybrać swoją odpowiedź, wykonując zadanie wyobrażeniowe jedynie podczas bloków poprzedzonych pytaniem, na które chciał udzielić odpowiedzi twierdzącej. Na podobnej zasadzie pytano pacjentów o zaprezentowaną im wcześniej kartę do gry. Okazało się, że czterech pacjentów było w stanie wykonać zadanie wyobrażeniowe (aktywacja dodatkowej kory ruchowej), ale u nikogo z tej grupy nie zaobserwowano odpowiednich aktywacji w zadaniu na komunikację. Co ciekawe, wyniki badania fMRI odbiegały także od wyników behawioralnych pacjentów.

W badaniu Hampshire'a i wsp. (2013) zadania wyobrażeniowe zostały użyte w celu oceny zachowanych zdolności rozumowania pacjenta z diagnozą VS. W skanerze fMRI prezentowano badanym (20 zdrowym ochotnikom i jednemu pacjentowi) np. zdanie „Dom jest poprzedzony twarzą” i polecono wyobrazić sobie, co znajduje się „z przodu” (w przypadku powyższego zdania jest to twarz). Okazało się, że pacjent był w stanie wykonać to zadanie, gdy stopień trudności nie był zbyt wysoki. Podczas innego badania (Rodriguez Moreno *et al.*, 2010) prezentowano dziesięciu pacjentom (ośmiu z diagnozą DOC, jeden z diagnozą wyjścia ze stanu minimalnej świadomości i jeden w zespole zamknięcia) różne obrazki przedstawiające obiekty i proszono ich o nazywanie tych obiektów w myślach. U pięciu pacjentów z diagnozą MCS i dwóch w VS zaobserwowano, że sieć struktur aktywowana w trakcie tego zadania była przynajmniej częściowo podobna do aktywacji uzyskanej u pozostałych dwóch pacjentów bez diagnozy DOC. Bekinschtein i wsp. (2011) prosili kolejno 24 pacjentów z diagnozą stanu wegetatywnego o wykonywanie w skanerze MRI ruchu ręką. Żaden z nich nie był w stanie wykonać tego zadania, jednak u dwóch pacjentów pojawiła się aktywność w lewej korze przedruchowej, kiedy polecono im poruszyć

prawą ręką, co świadczy o tym, że w rzeczywistości próbowali wykonać to zadanie.

Ostatnio nowatorskie podejście do zagadnienia zaprezentowali Naci i wsp. (2014), rejestrując za pomocą fMRI aktywność mózgu wywołaną prezentacją kilkuminutowego fragmentu filmu Hitchcocka, co następnie wykorzystano z powodzeniem do oceny podobieństwa charakterystyki tej aktywności u zdrowych uczestników badania i dwóch pacjentów z diagnozą DOC. Na tej podstawie możliwe było zademonstrowanie, który z pacjentów, podobnie jak osoby zdrowe, aktywnie śledził historię prezentowaną w filmie.

W paradygmatach aktywnych, które bazują na pomiarze elektrofizjologicznym, badania wykorzystujące intencję ruchową są również intensywnie rozwijane. W metodzie tej osoby badane proszone są zwykle o podjęcie próby lub wyobrażenie sobie wykonywania określonych ruchów/czynności. Zdarzenia te wywołują odpowiedź EEG związaną z bodźcem, tzw. desynchronizację skorelowaną ze zdarzeniem, w przypadku ruchu widoczną głównie w postaci pasma μ (7–13 Hz) z nad obszarów ruchowych. W jednym badaniu 16 pacjentów z diagnozą VS proszonych było o wyobrażenie sobie, że poruszają prawą ręką/dłonią lub palcami u prawej nogi (Cruse *et al.*, 2011). Trzech z nich uzyskało wyniki wskazujące na wykonywanie komend. W kolejnym badaniu opisaną procedurą przebadano 23 pacjentów w MCS i stwierdzono wystąpienie reakcji u pięciu z nich (Cruse *et al.*, 2012a). Warto jednak zaznaczyć, że badania te spotkały się z krytyką dotyczącą metod analizy danych (Cruse *et al.*, 2013; Goldfine *et al.*, 2013). W następnym eksperymencie 16 zdrowych osób proszono o wykonywanie ruchu prawą lub lewą ręką (u wszystkich obserwowano istotne statystycznie reakcje). W ten sposób przebadano także pacjenta z diagnozą VS, u którego znaleziono istotną reakcję na komunikat dotyczący ruchu lewą ręką (Cruse *et al.*, 2012b). Dodatkowo u tego samego pacjenta podjęto udane próby komunikacji w skanerze fMRI (Fernández-Espejo i Owen, 2013), co potwierdza rzetelność tej metody w pomiarze wolicjonalnej aktywności.

Rozwinięciem powyższego paradygmatu było następne badanie, w którym proszono pięciu zdrowych ochotników, dwóch pacjentów w MCS i jednego w LIS o wyobrażenie sobie, że pływają bądź poruszają się po własnym domu (Goldfine *et al.*, 2011). Zmiany w widmie mocy sygnału EEG mogące świadczyć o występowaniu świadomości stwierdzono w całej grupie kontrolnej i u dwóch spośród pacjentów. Kolejną wartą uwagi propozycją eksperymentu było badanie, w którym połączono w jedną procedurę zadania na wykonywanie prostych ruchów oraz całych sekwencji ruchowych. Sześciu pacjentów z diagnozą MCS miało za zadanie kolejno: wyobrazić sobie wykonywanie wybranego sportu, poruszanie się po własnym domu, podjęcie próby wolicjonalnego ruchu stopami. Ponadto wykonali oni zadanie polegające na biernym ruchu stóp (poruszanych przez eksperymentatora). Wszyscy uzyskali istotne wyniki (Horki *et al.*, 2014).

Badania wykorzystujące intencję ruchową przeprowadzane są także z wykorzystaniem elektromiografii (EMG), w której sprawdza się występowanie mikroruchów świadczących o wykonywaniu poleceń. W jednym badaniu proszono osoby o poruszanie rękami – wykryto reakcję u trzech z dziesięciu badanych pacjentów z DOC (Bekinschtein *et al.*, 2008). W innym badaniu przebadano 38 pacjentów z DOC przy użyciu poleceń angażujących różne grupy mięśni: „Wykonaj ruch rękami”, „Wykonaj ruch nogami”, „Zaciśnij zęby”. Wykazano istotną reakcję u jednego pacjenta z VS i trzech z MCS, a jednocześnie stwierdzono, iż najlepsze do tej metody wydają się komunikaty angażujące mięśnie ręki (Habbal *et al.*, 2014). Należy jednak podkreślić, że metoda ta wymaga dalszych badań w celu sprawdzenia jej skuteczności i porównania czułości do metod EEG oraz innych metod neuroobrazowania.

Kolejną grupę paradygmatów aktywnych stanowią badania wykorzystujące metodę potencjałów wywołanych oraz zadania oparte na paradygmacie aktywnego *oddball* (Squires *et al.*, 1975). Paradygmat ten polega na prezentowaniu sekwencji bodźców słuchowych bądź wzrokowych przerywanych rzadko i w losowym momencie bodźcem typu *deviant*, na który osoby badane są proszone reagować np. poprzez naciśnięcie klawisza (Squires *et al.*, 1975); w innych wariantach są one proszone o zliczanie częstości jego występowania. Badania w paradygmatkach aktywnych bywają w związku z tym podobne do tych w paradygmacie pasywnym opartych na porównaniu aktywności EEG związanych ze spostrzeżeniem przy łamaniu reguł globalnych i lokalnych, omówionych w części dotyczącej paradygmatów pasywnych. Przykładowo w jednym eksperymencie prezentowano grupie kontrolnej oraz 29 pacjentom z DOC (VS i MCS) w losowej kolejności osiem imion (imiona osoby badanej i siedem innych). W badaniu tym występowały trzy warunki: jeden pasywny i dwa aktywne, w których osoby badane proszone były o zliczanie swojego imienia bądź jednego z siedmiu pozostałych. U osób z grupy kontrolnej załamek P3 wykazywał istotnie wyższą amplitudę w warunku aktywnym. Różnica ta występowała także u niektórych pacjentów MCS, nie wykazano jej natomiast u żadnej osoby z VS (Schnakers *et al.*, 2008b). Niektóre modyfikacje bądź rozwinięcia badania w paradygmacie *global-local* korzystają także z zadania aktywnego typu *oddball*. Jedną propozycją polegała na prezentowaniu bodźców składających się z dwóch słów, z których drugie było zgodne lub niezgodne semantycznie z poprzednim, stanowiąc bodziec typu *target* (np. para „ul – pszczoła” i „ul – śnieg”; Rohaut *et al.*, 2015). W ten sposób w zadaniu mogła się pojawić wewnętrzna niezgodność. Dodatkowo bodźce prezentowane były w serii, w której analogicznie do zadania *global-local* ostatnie słowa w sekwencji mogły się różnić od poprzednich – wówczas pojawiała się tzw. niezgodność zewnętrzna. Pacjenci z DOC proszeni byli o zwracanie uwagi na zmiany w strukturze słów przedstawianych w różnych kombinacjach. Wykrycie niezgodności

wewnętrznej prowadziło w zadaniu do pojawienia się komponentu N400, a niezgodność zewnętrzna wiązana z przetwarzaniem świadomym wywoływała pojawienie się potencjału LPC (*late positive component*), które wykryto jedynie u trzech z 15 pacjentów w MCS i u żadnego w VS. Warto dodać, że procedury z użyciem paradygmatu *oddball* wydają się także przydatne w prognozowaniu przyszłego stanu pacjenta (Faugeras *et al.*, 2011; Tzovara *et al.*, 2013; Wijnen *et al.*, 2007).

Na koniec warto zaznaczyć, że paradygmaty aktywne wykorzystujące pomiar elektrofizjologiczny w detekcji świadomości są też podstawą do tworzenia interfejsów mózg – komputer umożliwiających komunikację z pacjentami (Lulé *et al.*, 2013; Millán *et al.*, 2010). Pojawiły się również próby stworzenia interfejsów mózg – komputer na bazie fMRI. Interfejsy te umożliwiałyby pacjentom odpowiedź na wcześniej wspomniane pytania typu „tak – nie” (Bardin *et al.*, 2011; Liang *et al.*, 2014; Monti *et al.*, 2010; Naci i Owen, 2013), na pytania zamknięte typu „a – b – c” (Sorger *et al.*, 2009), a nawet na podyktowanie odpowiedzi na pytanie otwarte (Sorger *et al.*, 2012) lub kontrolę kursora (Yoo *et al.*, 2004).

Należy pamiętać, że wyniki negatywne uzyskane podczas zadań wykorzystujących paradygmaty aktywne nie świadczą o braku świadomości. Niekiedy u osób z diagnozą MCS, które potrafią behawioralnie komunikować się z otoczeniem, nie można wykryć adekwatnych aktywacji w trakcie wykonywania zadań wyobrażeniowych w skanerze fMRI (Bardin *et al.*, 2011; Liang *et al.*, 2014), dzieje się tak również w nielicznych przypadkach u osób zdrowych. Może być to spowodowane różnymi czynnikami, np. problemami słuchowymi, nieumiejętnością zrozumienia mowy, brakiem motywacji do wykonania zadania, problemami z zachowaniem polecenia w pamięci, utratą świadomości w czasie badania czy też słabym sygnałem EEG.

PODSUMOWANIE

W niniejszym artykule starano się wykazać, że pytanie o to, czy dana osoba jest świadoma, przestało być wyłącznie kwestią wykrycia symptomów odwołujących się do zachowań obserwowalnych zewnętrznie, m.in. adekwatnych reakcji na otoczenie czy też zachowanych zdolności komunikacyjnych. Przegląd współczesnych badań empirycznych miał pokazać, że na powyższe pytanie możemy także odpowiedzieć, odwołując się do pomiaru aktywności mózgu, a równocześnie wspierając się aktualną wiedzą na temat mózgowych mechanizmów świadomości. Pomimo iż wiedza ta nie została jeszcze uogólniona w formie powszechnie akceptowanej teorii mózgowego podłoża świadomości, najnowsze metody bazujące na neuroobrazowaniu pozwalają na stosunkowo wiarygodne wnioskowanie odnośnie do stanu pacjenta. Zarazem należy zaznaczyć, że w wielu badaniach różnice w obserwowanej reakcji mózgu występujące między poszczególnymi

formami zaburzeń świadomości obserwuje się jedynie na poziomie grup pacjentów. Metody te, szczególnie w przypadku procedur pasywnych i badań strukturalnych, nie są jeszcze na tyle rozwinięte, aby umożliwić diagnozę stanu pacjenta z DOC na poziomie pojedynczych przypadków. Tymczasem w sytuacji pacjentów z zaburzeniami świadomości możliwość tego typu różnicowania jest kluczowa dla wyboru odpowiedniej terapii, dla podejmowania wysiłków związanych z próbą komunikacji oraz dla właściwego określenia prognozy przekazywanej najbliższym członkom rodziny.

Szansą na większą precyzję pomiarów jest potraktowanie omówionych tutaj pasywnych i aktywnych podejść w diagnostyce pacjentów z DOC jako komplementarnych, uzupełniających się. Wynik pomiaru z użyciem procedury pasywnej nie pozwala na jednoznaczne stwierdzenie świadomości lub jej braku, ocenia tylko możliwość jej wystąpienia. Nawet jeżeli mózg pacjenta i zdrowego badanego wykazuje podobną charakterystykę aktywności w spoczynku lub podczas stymulacji bodźcami, to nie można z całkowitą pewnością określić związku tej aktywności ze świadomością. Tymczasem jeśli dany pacjent potrafi wykonać polecenie lub w logiczny sposób odpowiedzieć na zadane pytanie (paradygmaty aktywne), to dość oczywistą implikacją wydaje się fakt, że musiał być w stanie przetworzyć informację na tyle, aby zrozumieć polecenie i świadomie zdecydować się na nie odpowiedzieć. Równocześnie należy jednak mieć na uwadze, że deficyty takie jak afazja czy apraksja mogą utrudniać udzielenie poprawnej odpowiedzi, nie zaburzając świadomości, stąd kluczowy jest w tym wypadku odpowiedni dobór zadania. Ponadto otrzymanie negatywnego wyniku pomiaru w paradygmacie aktywnym nie powinno być traktowane jako jednoznaczny dowód na brak świadomości siebie i otoczenia u danego pacjenta.

Przy dostrzeżeniu różnorodności dostępnych metod badawczych i ich szybkiego rozwoju wydaje się, że naturalnym rozwiązaniem w przyszłych badaniach pacjentów z DOC powinno być równoczesne stosowanie wszystkich metod, maksymalizujące ich wartość diagnostyczną i jednocześnie równoważące ich ewentualne niedostatki. Niestety tego rodzaju podejście, dostarczające pełniejszej informacji na temat rzeczywistego stanu świadomości pacjenta, nie jest jeszcze powszechne, głównie ze względu na koszt lub dostępność aparatury. Niemniej jednak ciągłe doskonalenie protokołów pomiarowych służących ocenie stanu struktury i funkcji ośrodkowego układu nerwowego powiązanych ze świadomością pozwala żywić uzasadnione przekonanie, że w przyszłości metody te obok skal behawioralnych staną się standardowym elementem procesu diagnostycznego pacjentów po ciężkich urazach mózgu.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Źródło finansowania

Projekt został sfinansowany ze środków Narodowego Centrum Nauki przyznanych na podstawie decyzji numer DEC-2013/11/B/HS6/01242.

Piśmiennictwo

- Baars BJ: Global workspace theory of consciousness: toward a cognitive neuroscience of human experience. *Prog Brain Res* 2005; 150: 45–53.
- Bagnato S, Boccagni C, Prestandrea C *et al.*: Prognostic value of standard EEG in traumatic and non-traumatic disorders of consciousness following coma. *Clin Neurophysiol* 2010; 121: 274–280.
- Bardin JC, Fins JJ, Katz DI *et al.*: Dissociations between behavioural and functional magnetic resonance imaging-based evaluations of cognitive function after brain injury. *Brain* 2011; 134: 769–782.
- Barkhof F, Haller S, Rombouts SA: Resting-state functional MR imaging: a new window to the brain. *Radiology* 2014; 272: 29–49.
- Bekinschtein TA, Coleman MR, Niklison J *et al.*: Can electromyography objectively detect voluntary movement in disorders of consciousness? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 826–828.
- Bekinschtein TA, Dehaene S, Rohaut B *et al.*: Neural signature of the conscious processing of auditory regularities. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 1672–1677.
- Bekinschtein TA, Manes FF, Villarreal M *et al.*: Functional imaging reveals movement preparatory activity in the vegetative state. *Front Hum Neurosci* 2011; 5: 5.
- Bekinschtein TA, Tiberti C, Niklison J *et al.*: Assessing level of consciousness and cognitive changes from vegetative state to full recovery. *Neuropsychol Rehabil* 2005; 15: 307–322.
- Bogen JE: On the neurophysiology of consciousness: I. An overview. *Conscious Cogn* 1995; 4: 52–62.
- Boly M, Coleman MR, Davis MH *et al.*: When thoughts become action: an fMRI paradigm to study volitional brain activity in non-communicative brain injured patients. *Neuroimage* 2007; 36: 979–992.
- Boly M, Faymonville ME, Peigneux P *et al.*: Auditory processing in severely brain injured patients: differences between the minimally conscious state and the persistent vegetative state. *Arch Neurol* 2004; 61: 233–238.
- Bruno MA, Fernández-Espejo D, Lehembre R *et al.*: Multimodal neuroimaging in patients with disorders of consciousness showing “functional hemispherectomy.” *Prog Brain Res* 2011; 193: 323–333.
- Bruno MA, Ledoux D, Vanhauudenhuysse A *et al.*: Prognosis of patients with altered state of consciousness. In: Schnakers C, Laureys S (eds.): *Coma and Disorders of Consciousness*. Springer-Verlag, London 2012: 11–23.
- Casali AG, Gosseries O, Rosanova M *et al.*: A theoretically based index of consciousness independent of sensory processing and behavior. *Sci Transl Med* 2013; 5: 198ra105.
- Chennu S, Finoia P, Kamau E *et al.*: Spectral signatures of reorganised brain networks in disorders of consciousness. *PLoS Comput Biol* 2014; 10: e1003887.
- Coleman MR, Davis MH, Rodd JM *et al.*: Towards the routine use of brain imaging to aid the clinical diagnosis of disorders of consciousness. *Brain* 2009; 132: 2541–2552.
- Cologan V, Drouot X, Parapatics S *et al.*: Sleep in the unresponsive wakefulness syndrome and minimally conscious state. *J Neurotrauma* 2013; 30: 339–346.
- Crick FC, Koch C: What is the function of the claustrum? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2005; 360: 1271–1279.
- Crone JS, Soddu A, Höller Y *et al.*: Altered network properties of the fronto-parietal network and the thalamus in impaired consciousness. *Neuroimage Clin* 2014; 4: 240–248.
- Cruse D, Chennu S, Chatelle C *et al.*: Bedside detection of awareness in the vegetative state: a cohort study. *Lancet* 2011; 378: 2088–2094.

- Cruse D, Chennu S, Chatelle C *et al.*: Reanalysis of “Bedside detection of awareness in the vegetative state: a cohort study” – Authors’ reply. *Lancet* 2013; 381: 291–292.
- Cruse D, Chennu S, Chatelle C *et al.*: Relationship between etiology and covert cognition in the minimally conscious state. *Neurology* 2012a; 78: 816–822.
- Cruse D, Chennu S, Fernández-Espejo D *et al.*: Detecting awareness in the vegetative state: electroencephalographic evidence for attempted movements to command. *PLoS One* 2012b; 7: e49933.
- Dehaene S, Changeux JP: Experimental and theoretical approaches to conscious processing. *Neuron* 2011; 70: 200–227.
- Dehaene S, Naccache L: Towards a cognitive neuroscience of consciousness: basic evidence and a workspace framework. *Cognition* 2001; 79: 1–37.
- Demertzi A, Gómez F, Crone JS *et al.*: Multiple fMRI system-level baseline connectivity is disrupted in patients with consciousness alterations. *Cortex* 2014; 52: 35–46.
- Demertzi A, Soddu A, Laureys S: Consciousness supporting networks. *Curr Opin Neurobiol* 2013; 23: 239–244.
- DeVolder AG, Goffinet AM, Bol A *et al.*: Brain glucose metabolism in postanoxic syndrome. Positron emission tomographic study. *Arch Neurol* 1990; 47: 197–204.
- Edelman GM, Tononi G: A Universe of Consciousness: How Matter Becomes Imagination. Basic Books, New York 2000.
- Eickhoff SB, Dafotakis M, Grefkes C *et al.*: fMRI reveals cognitive and emotional processing in a long-term comatose patient. *Exp Neurol* 2008; 214: 240–246.
- Evans BM: Sleep, consciousness and the spontaneous and evoked electrical activity of the brain. Is there a cortical integrating mechanism? *Neurophysiol Clin* 2003; 33: 1–10.
- Faugeras F, Rohaut B, Weiss N *et al.*: Event related potentials elicited by violations of auditory regularities in patients with impaired consciousness. *Neuropsychologia* 2012; 50: 403–418.
- Faugeras F, Rohaut B, Weiss N *et al.*: Probing consciousness with event-related potentials in the vegetative state. *Neurology* 2011; 77: 264–268.
- Fernández-Espejo D, Owen AM: Detecting awareness after severe brain injury. *Nat Rev Neurosci* 2013; 14: 801–809.
- Fernández-Espejo D, Bekinschtein T, Monti MM *et al.*: Diffusion weighted imaging distinguishes the vegetative state from the minimally conscious state. *Neuroimage* 2011; 54: 103–112.
- Fernández-Espejo D, Soddu A, Cruse D *et al.*: A role for the default mode network in the bases of disorders of consciousness. *Ann Neurol* 2012; 72: 335–343.
- Ferrarelli F, Massimini M, Sarasso S *et al.*: Breakdown in cortical effective connectivity during midazolam-induced loss of consciousness. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 2681–2686.
- Fingelkurts AA, Fingelkurts AA, Bagnato S *et al.*: Life or death: prognostic value of a resting EEG with regards to survival in patients in vegetative and minimally conscious states. *PLoS One* 2011; 6: e25967.
- Fingelkurts AA, Fingelkurts AA, Bagnato S *et al.*: The value of spontaneous EEG oscillations in distinguishing patients in vegetative and minimally conscious states. *Suppl Clin Neurophysiol* 2013; 62: 81–99.
- Friedman D, Cycowicz YM, Gaeta H: The novelty P3: an event-related brain potential (ERP) sign of the brain’s evaluation of novelty. *Neurosci Biobehav Rev* 2001; 25: 355–373.
- Giacino JT, Ashwal S, Childs N *et al.*: The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology* 2002; 58: 349–353.
- Giacino JT, Fins JJ, Laureys S *et al.*: Disorders of consciousness after acquired brain injury: the state of the science. *Nat Rev Neurol* 2014; 10: 99–114.
- Giacino JT, Kalmar K, Whyte J: The JFK Coma Recovery Scale-Revised: measurement characteristics and diagnostic utility. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85: 2020–2029.
- Giacino JT, Schnakers C, Rodríguez Moreno D *et al.*: Behavioral assessment in patients with disorders of consciousness: gold standard or fool’s gold? *Prog Brain Res* 2009; 177: 33–48.
- Goldfine AM, Bardin JC, Noirhomme Q *et al.*: Reanalysis of “Bedside detection of awareness in the vegetative state: a cohort study.” *Lancet* 2013; 381: 289–291.
- Goldfine AM, Victor JD, Conte MM *et al.*: Determination of awareness in patients with severe brain injury using EEG power spectral analysis. *Clin Neurophysiol* 2011; 122: 2157–2168.
- Gosseries O, Schnakers C, Ledoux D *et al.*: Automated EEG entropy measurements in coma, vegetative state/unresponsive wakefulness syndrome and minimally conscious state. *Funct Neurol* 2011; 26: 25–30.
- Górska U, Koculak M, Brocka M *et al.*: Zaburzenia świadomości – perspektywa kliniczna i etyczna. *Aktualn Neurol* 2014; 14: 190–198.
- Greenberg DL: Comment on “Detecting awareness in the vegetative state.” *Science* 2007; 315: 1221.
- Habbal D, Gosseries O, Noirhomme Q *et al.*: Volitional electromyographic responses in disorders of consciousness. *Brain Inj* 2014; 28: 1171–1179.
- Hampshire A, Parkin B, Cusack R *et al.*: Assessing residual reasoning ability in overtly non-communicative patients using fMRI. *Neuroimage Clin* 2013; 2: 174–183.
- Horki P, Bauernfeind G, Klobassa DS *et al.*: Detection of mental imagery and attempted movements in patients with disorders of consciousness using EEG. *Front Hum Neurosci* 2014; 8: 1–9.
- de Jong BM, Willemsen AT, Paans AM: Regional cerebral blood flow changes related to affective speech presentation in persistent vegetative state. *Clin Neurol Neurosurg* 1997; 99: 213–216.
- Kampf A, Schmutzhard E, Franz G *et al.*: Prediction of recovery from post-traumatic vegetative state with cerebral magnetic-resonance imaging. *Lancet* 1998; 351: 1763–1767.
- Kassubek J, Juengling FD, Els T *et al.*: Activation of a residual cortical network during painful stimulation in long-term postanoxic vegetative state: a ¹⁵O-H₂O PET study. *J Neurol Sci* 2003; 212: 85–91.
- King JR, Faugeras F, Gramfort A *et al.*: Single-trial decoding of auditory novelty responses facilitates the detection of residual consciousness. *Neuroimage* 2013; 83: 726–738.
- Koubeissi MZ, Bartolomei F, Beltagy A *et al.*: Electrical stimulation of a small brain area reversibly disrupts consciousness. *Epilepsy Behav* 2014; 37: 32–35.
- Lamme VA: Towards a true neural stance on consciousness. *Trends Cogn Sci* 2006; 10: 494–501.
- Laureys S: The neural correlate of (un)awareness: lessons from the vegetative state. *Trends Cogn Sci* 2005; 9: 556–559.
- Laureys S, Owen AM, Schiff ND: Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *Lancet Neurol* 2004; 3: 537–546.
- Lechinger J, Bothe K, Pichler G *et al.*: CRS-R score in disorders of consciousness is strongly related to spectral EEG at rest. *J Neurol* 2013; 260: 2348–2356.
- Levy DE, Sidtis JJ, Rottenberg DA *et al.*: Differences in cerebral blood flow and glucose utilization in vegetative versus locked-in patients. *Ann Neurol* 1987; 22: 673–682.
- Liang X, Kuhlmann L, Johnston LA *et al.*: Extending communication for patients with disorders of consciousness. *J Neuroimaging* 2014; 24: 31–38.
- Lulé D, Noirhomme Q, Kleih SC *et al.*: Probing command following in patients with disorders of consciousness using a brain-computer interface. *Clin Neurophysiol* 2013; 124: 101–106.
- Malinowska U, Chatelle C, Bruno MA *et al.*: Electroencephalographic profiles for differentiation of disorders of consciousness. *Biomed Eng Online* 2013; 12: 109.
- Massimini M, Ferrarelli F, Huber R *et al.*: Breakdown of cortical effective connectivity during sleep. *Science* 2005; 309: 2228–2232.
- Naci L, Owen AM: Making every word count for nonresponsive patients. *JAMA Neurol* 2013; 70: 1235–1241.
- McNett M: A review of the predictive ability of Glasgow Coma Scale scores in head-injured patients. *J Neurosci Nurs* 2007; 39: 68–75.
- Millán JD, Rupp R, Müller-Putz GR *et al.*: Combining brain-computer interfaces and assistive technologies: state-of-the-art and challenges. *Front Neurosci* 2010; 4: 161.
- Monti MM, Vanhaudenhuyse A, Coleman MR *et al.*: Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness. *N Engl J Med* 2010; 362: 579–589.
- Moritz CH, Rowley HA, Houghton VM *et al.*: Functional MR imaging assessment of a non-responsive brain injured patient. *Magn Reson Imaging* 2001; 19: 1129–1132.
- Nachev P, Husain M: Comment on “Detecting awareness in the vegetative state.” *Science* 2007; 315: 1221; author reply 1221.

- Naci L, Cusack R, Anello M *et al.*: A common neural code for similar conscious experiences in different individuals. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 14277–14282.
- Owen AM, Coleman MR, Boly M *et al.*: Detecting awareness in the vegetative state. *Science* 2006; 313: 1402.
- Owen AM, Coleman MR, Boly M *et al.*: Response to Comments on “Detecting Awareness in the Vegetative State.” *Science* 2007; 315: 1221c.
- Owen AM, Menon DK, Johnsrude IS *et al.*: Detecting residual cognitive function in persistent vegetative state. *Neurocase* 2002; 8: 394–403.
- Parvizi J, Damasio A: Consciousness and the brainstem. *Cognition* 2001; 79: 135–160.
- Perrin F, Schnakers C, Schabus M *et al.*: Brain response to one’s own name in vegetative state, minimally conscious state, and locked-in syndrome. *Arch Neurol* 2006; 63: 562–569.
- Phillips CL, Bruno MA, Maquet P *et al.*: “Relevance vector machine” consciousness classifier applied to cerebral metabolism of vegetative and locked-in patients. *Neuroimage* 2011; 56: 797–808.
- Rodriguez Moreno D, Schiff ND, Giacino J *et al.*: A network approach to assessing cognition in disorders of consciousness. *Neurology* 2010; 75: 1871–1878.
- Rohaut B, Faugeras F, Chausson N *et al.*: Probing ERP correlates of verbal semantic processing in patients with impaired consciousness. *Neuropsychologia* 2015; 66: 279–292.
- Rosanova M, Gosseries O, Casarotto S *et al.*: Recovery of cortical effective connectivity and recovery of consciousness in vegetative patients. *Brain* 2012; 135: 1308–1320.
- Rousseau MC, Confort-Gouny S, Catala A *et al.*: A MRS-MRI-fMRI exploration of the brain. Impact of long-lasting persistent vegetative state. *Brain Inj* 2008; 22: 123–134.
- Rudolf J, Ghaemi M, Ghaemi M *et al.*: Cerebral glucose metabolism in acute and persistent vegetative state. *J Neurosurg Anesthesiol* 1999; 11: 17–24.
- Rudolf J, Sobesky J, Grond M *et al.*: Identification by positron emission tomography of neuronal loss in acute vegetative state. *Lancet* 2000; 355: 115–116.
- Schiff ND: Global disorders of consciousness. In: Velmans M, Schneider S (eds.): *The Blackwell Companion to Consciousness*. Blackwell Publishing, Malden, MA 2007.
- Schiff ND: Recovery of consciousness after brain injury: a mesocircuit hypothesis. *Trends Neurosci* 2010; 33: 1–9.
- Schnakers C: Clinical assessment of patients with disorders of consciousness. *Arch Ital Biol* 2012; 150: 36–43.
- Schnakers C, Majerus S, Goldman S *et al.*: Cognitive function in the locked-in syndrome. *J Neurol* 2008a; 255: 323–330.
- Schnakers C, Perrin F, Schabus M *et al.*: Voluntary brain processing in disorders of consciousness. *Neurology* 2008b; 71: 1614–1620.
- Schnakers C, Vanhaudenhuyse A, Giacino J *et al.*: Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. *BMC Neurol* 2009; 9: 35.
- Seth AK, Baars BJ, Edelman DB: Criteria for consciousness in humans and other mammals. *Conscious Cogn* 2005; 14: 119–139.
- Sharon H, Pasternak Y, Ben Simon E *et al.*: Emotional processing of personally familiar faces in the vegetative state. *PLoS One* 2013; 8: e74711.
- Soddu A, Vanhaudenhuyse A, Bahri MA *et al.*: Identifying the default-mode component in spatial IC analyses of patients with disorders of consciousness. *Hum Brain Mapp* 2012; 33: 778–796.
- Sorger B, Dahmen B, Reithler J *et al.*: Another kind of ‘BOLD Response’: answering multiple-choice questions via online decoded single-trial brain signals. *Prog Brain Res* 2009; 177: 275–292.
- Sorger B, Reithler J, Dahmen B *et al.*: A real-time fMRI-based spelling device immediately enabling robust motor-independent communication. *Curr Biol* 2012; 22: 1333–1338.
- Sporns O: Structure and function of complex brain networks. *Dialogues Clin Neurosci* 2013; 15: 247–262.
- Squires NK, Squires KC, Hillyard SA: Two varieties of long-latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1975; 38: 387–401.
- Tommasino C, Grana C, Lucignani G *et al.*: Regional cerebral metabolism of glucose in comatose and vegetative state patients. *J Neurosurg Anesthesiol* 1995; 7: 109–116.
- Tononi G: An information integration theory of consciousness. *BMC Neurosci* 2004; 5: 42.
- Tzovara A, Rossetti AO, Spierer L *et al.*: Progression of auditory discrimination based on neural decoding predicts awakening from coma. *Brain* 2013; 136: 81–89.
- Ulanovsky N, Las L, Nelken I: Processing of low-probability sounds by cortical neurons. *Nat Neurosci* 2003; 6: 391–398.
- Vanhaudenhuyse A, Noirhomme Q, Tshibanda LJF *et al.*: Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients. *Brain* 2010; 133: 161–171.
- Wijnen VJ, van Boxtel GJ, Eilander HJ *et al.*: Mismatch negativity predicts recovery from the vegetative state. *Clin Neurophysiol* 2007; 118: 597–605.
- Yoo SS, Fairney T, Chen NK *et al.*: Brain-computer interface using fMRI: spatial navigation by thoughts. *Neuroreport* 2004; 15: 1591–1595.