

Wyd. 6 nr 1 - Wydanie poświęcone Wydziałowi Neurochirurgii przy Akademii medycznej Fujita w Nagoi, Japonia

Świat Neurochirurgii Wyd. 6 - nr 1

Stymulacja Grzbietowego Odcinka Kręgosłupa w Utrzymującym się Stanie Wegetatywnym (PVS)

Tetsuo Kanno, Morita Isao, Sachiko Yamaguchi, Tetsuya Yokoyama, Yoshifumi Kamei, S.M. Anil, Kostadin L. Kurugiozov

Wydział Neurochirurgii, Akademia Medyczna Fujita 1-98, Dengakugakubo, Kutsukake-cho Toyoake, Aichi, 470-1192, JAPONIA

Słowa kluczowe: DCS - stymulacja grzbietowego odcinka kręgosłupa, Świadomość, PVS - utrzymujący się stan wegetatywny-leczenie, stan minimalnej świadomości, regionalny przepływ krwi w mózgu (r-CBF)

Streszczenie

Cele: Kwestia możliwości leczenia pacjentów w stanie wegetatywnym pozostaje wciąż nierozwiązana, a stymulacja grzbietowego odcinka kręgosłupa (DCS) wydawała się obiecująca w niektórych badaniach i wymaga dalszej uwagi. Materiał i metody: Prowadzone w ciągu 20 kolejnych lat (1986 – 2005) prospektywne badanie kontrolowane dotyczyło skuteczności DCS u 214 pacjentów w utrzymującym się stanie wegetatywnym (PVS), wynikającym z ogólnego niedotlenienia, udaru mózgu i uszkodzeń głowy. Po potwierdzeniu stanu PVS, na poziomie C2-C4 wszczepiono stymulator grzbietowego odcinka kręgosłupa, który stymulował zgodnie z protokołem tylko w ciągu dnia w cyklach 15 minut pracy / 15 minut przerwy.

Wyniki były oceniane wg skali wykrywania oznak świadomości siebie i otoczenia. Wyniki: Doskonałe i pozytywne wyniki uzyskano u 109 z 201 pacjentów (54%), ale lepsze u osób w wieku poniżej 35 lat, w PVS w rezultacie urazu i z rCBF ponad 20 ml / 100g / min. Wnioski: stwierdzenia te wskazują, że niezbędne są kolejne docelowe badania oparte na dowodach w celu określenia pacjentów, dla których ta metoda leczenia będzie korzystna.

STYMULACJA GRZBIETOWEGO ODCINKA KRĘGOSŁUPA W PRZEWLEKŁYM STANIE WEGETATYWNYM (PVS)

Ogromna liczba ofiar poważnych uszkodzeń mózgu, a także pacjenci po rozległych udarach, schorzeniach spowodowanych niedotlenieniem tkanek i organów, jak również innych masywnych uszkodzeniach aksonowych, stanowią liczną populację w naszym społeczeństwie, której znaczna część jest beznadziejnie niepełnosprawna. Jednym ze stanów wynikających z takich poważnych uszkodzeń mózgu jest „utrzymujący się stan wegetatywny”, opisany przez Jennetta i Pluma w 1971 r. jako brak świadomości siebie i otoczenia, pomimo zachowania układu autonomicznego, funkcjonowania pnia mózgu i cyklicznych funkcji snu/czuwania. Trudno określić warunki dla stwierdzenia trwałego stanu wegetatywnego, ale analiza wyników w tej grupie pacjentów dała wyraźne wskazówki, że po 3 miesiącach w nieurazowych przypadkach, i po 12 miesiącach w przypadkach pourazowych, stan wegetatywny można uznać za trwały lub utrzymujący się (1).

Rozpoznanie PVS wymaga obecności określonych kryteriów (2,3), a obserwacja specjalistyczna pacjenta przez wystarczający okres czasu jest niezbędna, aby uniknąć błędnej

interpretacji dowodów świadomości (4). Ważnym warunkiem do odróżnienia jest stan minimalnej świadomości (5), w którym istnieje minimalny, ale zdecydowany dowód świadomości i może prowadzić do wyzdrowienia w PVS. Przyczyny patologii PVS są różne, a zmiany dotyczą zróżnicowanego, ale zwykle znacznego obszaru kory mózgowej, podkorowej istoty białej i wzgórza, najczęściej ostatnich dwóch lokalizacji (6). W całej tej istniejącej różnorodności patologicznej możemy stworzyć dwie podgrupy, w których dominujące uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego jest albo globalne, bądź wieloogniskowe.

Te dwa typy w dużym stopniu odzwierciedlają podstawowe przyczyny uszkodzenia (ogólne niedokrwienie i niedotlenienie), które mają tendencję do tworzenia bardziej rozproszonego "globalnego" typu, w przeciwieństwie do urazu głowy. Udar mózgu i podobne schorzenia, w wyniku których powstaje wiele, ale bardziej ograniczonych "wieloogniskowych" schorzeń. Niektóre odruchy pnia mózgu mogą być w nienaruszonym klinicznie stanie u pacjentów w PVS. Ostatnie obrazowanie funkcjonalne potwierdziło, że niektóre obszary kory mózgowej, jak wyspy, są aktywne u tych pacjentów (7).

Sposób leczenia PVS w każdej z jego odmian, najczęściej koncentrujący się na systematycznym pobudzaniu bodźców zmysłowych, nie zdobył jeszcze niezbędnego poziomu dowodów, aby rekomendować go jako udowodniony sposób leczenia (8). Teoretyczne podstawy stosowania stymulacji sensorycznej, jednej z najczęściej stosowanych metod, wciąż są słabo poznane i mają na celu uaktywnienie przede wszystkim dowolnych systemów pnia mózgu lub zastosowanie wybranego rodzaju wejścia i zwiększenia selektywnej uwagi. Uwagę naukowców pracujących nad tym problemem przyciągnęły zaobserwowane obiecujące wyniki przy zastosowaniu mniej lub bardziej konkretnych warunków stymulacji w różnych punktach układów czuciowych.

Stymulacja została zastosowana z zewnątrz lub przez wszczepione elektrody. Głęboka stymulacja mózgu została zastosowana przez F. Cohadona i E. Richera w 1993 r. (9), a ostatnio przez T. Yamamoto i Y. Katayama (10) i wykazała poprawę u takich pacjentów po stymulacji środkowo-przypęczkowego jądra centralnego wzgórza lub śródmózgowego tworzącego siatkowatego. Obiecujące wyniki przyniosło również zastosowanie stymulacji grzbietowego odcinka kręgosłupa (11,12), stymulacji nerwów pośrodkowych przez J. Coopera, J.J. Jane i in. w 1999 r. (13) i różnych sposobów zewnętrznej stymulacji sensorycznej (od prostych bodźców do muzyki).

Znalezienie najbardziej odpowiedniego sposobu przekazywania ogromnej stymulacji sensorycznej dowolnych systemów bez wszczepiania elektrod do pnia mózgu, jak również kliniczne spostrzeżenie głównego autora, że pacjenci w PVS leczeni za pomocą DCS z powodu spastyczności także wykazują poprawę funkcji poznawczych (14), prowadzą do obecnego podejścia badań klinicznych problemu prowadzonych od 1986 roku przez zespół głównego autora (15, 16, 17,18).

Materiał i metody:

Dane na temat populacji chorych

W okresie od 1986 do 2005 roku 214 pacjentów w PVS było leczonych za pomocą DCS. Uszkodzenie mózgu było wynikiem urazu głowy, udaru mózgu i ogólnego niedotlenienia (Tabela 1). Wszyscy pacjenci odpowiadali kryteriom PVS i byli co najmniej 3 miesiące w nieurazowych przypadkach i 1 rok w pourazowych przypadkach, które spowodowały

głównie uszkodzenia mózgu (jak przyjęto w [1]). Z kryteriów przyjęcia, mimo że opierających się na próbie losowej z oddziałów gdzie byli pacjenci, nie można było wykluczyć możliwych istniejących zastrzeżeń wynikających z innych źródeł wskazań, dziedziny medycznej, i innych niekontrolowanych przez naukowców czynników. Metoda leczenia była wyjaśniona prawnym przedstawicielom i często innym bliskim krewnym pacjentów z punktu widzenia perspektyw i spodziewanych wyników PVS, ryzyka związanego z metodą leczenia i aktualnego stanu wiedzy o jej wpływie na pacjenta.

Po wyjaśnieniu realnych oczekiwań udzielili oni świadomej zgody, zgodnej z i opartej na przepisach prawnych i etycznych przyjętych w naszym ośrodku, który uzyskał pozwolenie na przeprowadzenie badania. Przepisy te są zgodne z przyjętymi międzynarodowymi normami etycznymi wykonywania badań klinicznych i leczenia (Deklaracja Helsińska)

Ocena kliniczna została wykonana przez co najmniej dwa zespoły neurochirurgów, a z rodzinami w odpowiedni sposób przeprowadzono wywiad odnośnie ich wiedzy na dany temat. Stan pacjentów oceniano zgodnie z przyjętą w naszym ośrodku skalą (tabela 2). Członkowie rodzin byli także poproszeni o obserwowanie ich bliskich w trakcie leczenia, odnotowując ich zachowanie na bodźce zewnętrzne, które są im znane. Niektórzy pacjenci byli monitorowani kamera wideo w celu wykrycia pewnych odpowiedzi. U pacjentów wykonano badania EEG, tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego mózgu i SPECT [*tomografia emisyjna pojedynczych fotonów*] regionalnego przepływu krwi w mózgu (r-CBF).

Wszczepienie stymulatora

Pacjentów operowano w znieczuleniu ogólnym, w pozycji leżącej z szyją całkowicie wygiętą. W przypadku ostatniej grupy pacjentów wykorzystano „Medtronic Itrel 3 System” (Medtronic Inc USA) jak tylko stał się dostępny w Japonii (po roku 2000). Przedtem używano systemu Resume, a następnie systemów X-trel. Środkowe nacięcie o dl. 5-cm wykonano na tylnej części szyi, sięgające w dół do 7 poziomu szyjnego wyrostka kolczystego (Rys. 1). Po wypreparowaniu mięśni od linii środkowej, wykonano laminotomię 5 kręgu szyjnego. Pod kontrolą fluoroskanu z ramieniem C elektrody zostały umieszczone w przestrzeni zewnątrzoponowej wzdłuż linii środkowej na 5 poziomie szyi w kierunku czaszki i ustalone na 2, 3 i 4 poziomie szyi. Przewody zostały przeciągnięte pod skórą i podłączone do baterii i odbiornika wszczepionych podskórnie w bocznej części brzucha [rys. 2, 3].

Ogólny stan wszystkich pacjentów, jeżeli przed zabiegiem nie pojawiły się powikłania PVS, pozwalał na dobrą tolerancję zabiegu. Wewnętrzne umiejscowienie stymulatora było bardzo wygodne dla lepszej codziennej pielęgnacji i zmniejszenia ryzyka zakażenia.

Proces stymulacji

Po bezpośrednim okresie pooperacyjnym, stymulacja zazwyczaj rozpoczyna się 3-7 dni po zabiegu. Wykonywano codzienną stymulację przez około 12 godzin w ciągu dnia. Wykorzystując stronę czaszkową i ogonową jako bieguny ujemny i dodatni, odpowiednio, tylne części kręgosłupa były stymulowane przy amplitudzie 2.0-3.0 V, z częstotliwością 70Hz i szerokością impulsu 120 μ s przy cyklicznym trybie 15 minut włączone i 15 minut wyłączone. Parametry stymulacji zostały wybrane jako podprogowe, ponieważ zwykle uzyskujemy odpowiedź ruchową na poziomie lub powyżej 4V.

Ocena pooperacyjna

Pacjenci byli kontrolowani niezależnie przez prowadzących ich neurochirurgów, pielęgniarki i krewnych, a zmiany w stanie zostały przyjęte, jeżeli zostały zgłoszone przez wszystkich obserwujących.

Ocena po operacji została wykonana według tych samych kryteriów, jak przed zabiegiem. Wyniki wnikliwej obserwacji prowadzonej przez zespoły kliniczne i krewnych była codziennie zapisywana. Przyjęliśmy system grupowania wyników według kryteriów określonych w Tabeli 2, po 3 i pół miesiąca od rozpoczęcia stymulacji, nawet jeśli niektóre zmiany zaobserwowano już po 4 tygodniach od implantacji. W ten sposób uzyskano trzy grupy pacjentów wg wyników: doskonałych, pozytywnych i bez zmian.

Wyniki

Spośród 214 pacjentów, 13 zostało utraconych dla dalszych obserwacji. U 2 chorych wszczepione stymulatory wymagały usunięcia z powodu reakcji tkanek. Podział wyników według etiologii jest podany w tabeli 3/.

Wstępna analiza wykazała wyraźną tendencję w kierunku lepszych wyników w grupach pacjentów w wieku poniżej 35 lat w chwili rozpoczęcia stymulacji (tabela 4). Doskonałe i pozytywne wyniki w różnych grupach etiologicznych również różniły się w zależności od wieku (tabela 5).

Z tabeli 4 wynika, że doskonałe + pozytywne wyniki w wieku powyżej 35 lat stanowią tylko 39,5 % (10,5 + 28,9 %), w porównaniu do wieku poniżej 35 lat, gdzie ten odsetek wyniósł 63,2 (24 + 39,2 %). W tabeli 5 widoczna jest również przewaga doskonałych + pozytywnych wyników w PVS w grupie wiekowej poniżej 35 lat w przypadkach pourazowych - 60 z 68 pacjentów z urazem, który uległ poprawie (88,2 %) było w wieku poniżej 35 lat, w porównaniu do pacjentów z inną etiologią, wśród których czynnik młodego wieku nie odgrywał tak ważnej roli.

Badanie r-CBF SPECT przeprowadzono u 58 pacjentów. Pojawił się związek między poziomami r-CBF i efektem stymulacji. Wzrost obserwowano częściej u pacjentów, u których r-CBF przed zabiegiem był średnio powyżej 20 ml/100g/min (rys. 4)

Omówienie

Jedną z głównych przyczyn braku znaczącego przełomu w leczeniu PVS jest związana z brakiem zrozumienia tych podstawowych mechanizmów świadomości, których uszkodzenie odpowiada za powstałe w jego wyniku braki. Zakładając brak właściwie dostarczanych bodźców czuciowych do pewnych krytycznych dla świadomości narządów w mózgu, badacze przedstawili różne metody stymulacji sensorycznej (9, 10, 13). Stymulacja ta różni się w zależności od bodźców i punktów narządów zmysłów, gdzie były one wprowadzane. Zostały wykorzystane zarówno zewnętrzne, jak i wewnętrzne metody stymulacji.

W celu dostarczenia na tyle silnych i skoncentrowanych bodźców do poszczególnych części narządów zmysłów, stymulacja zewnętrzna została zastąpiona stymulacją wewnętrzną za pomocą elektrod bezpośrednio dochodzących do dróg czuciowych. Wykorzystano stymulację kory lub pnia mózgu (10). W celu uniknięcia większej inwazyjności wewnątrzczaszkowych elektrod, w naszych badaniach zastosowaliśmy zewnątrzoponowe elektrody rdzeniowe. Z drugiej strony, zapewniło to znacznie mocniejszy impuls sensorycznej stymulacji niż zewnętrzna stymulacja somatyczno-sensoryczna stosowana przez innych autorów (13). Jej

bezpieczeństwo zostało szeroko zbadane jako, że technika ta została wcześniej unormowana dla innych typów wskazań (spastyczność, ból) i jej zastosowanie zostało bezpośrednio przeniesione w celu leczenia PVS. Projekt badania dotyczącego leczenia PVS napotyka na kilka poważnych przeszkód, które również nie zostały rozwiązane w naszym badaniu. W analizie dokonanej przez F. Lombardi i in. w 2002 r. (8) znaleziono 3 kontrolowane badania kliniczne, z czego tylko jedno losowe, niewystarczające, by stwierdzić skuteczność stymulacji sensorycznej w PVS. Niepewność skuteczności i etyczne kwestie związane z nieodwracalnością PVS, często specyficzne dla danych uwarunkowań kulturowych i społecznych, spowodowały, że to badanie było prowadzone w sposób, wymagający ścisłej współpracy pomiędzy lekarzami i krewnymi, bez możliwości zaślepienia i prawidłowego wyboru losowego próby. Pomimo tych ograniczeń, możliwość dalszego wykonywania badań, za zgodą krewnych i władz, pozwoliło na unikalną obserwację grupy pacjentów w trakcie rzadko wykonywanej metody leczenia, która wskazywała na skuteczność.

Obecna rola przedoperacyjnego badania jest tylko punktem odniesienia dla wyników pooperacyjnych. One jednak mogą być stosowane jako kryteria właściwego doboru pacjentów, u których wyniki mogą być optymalne. Szczegółowe strukturalne i funkcjonalne obrazowania mózgu mogą przynieść także dalsze wskazówki dla zrozumienia świadomości i mechanizmów jej zaburzeń w PVS. Możliwe mechanizmy ingerencji w zdolność do interakcji z otoczeniem są liczne i bardzo mało wiadomo na temat relacji DCS i skutków, jakie wywołuje ona na systemy prawdopodobnie zaangażowane w takim stanie. Klasyczne wnioski na temat relacji tworzącego siatkowatego występowały przez cały czas poznawania tego problemu. Istnieją doniesienia, że stymulacja szyjnego odcinka kręgosłupa zwiększa rCBF u zwierząt i ludzi (19), a przez to może poprawić bazę dla neuroplastyczności. Lepsze wyniki u młodszych pacjentów potwierdza tę możliwość. Mechanizmy wpływające na CBF są prawdopodobnie przekazywane za pośrednictwem centralnych dróg (pień mózgu) (20), a uaktywnienie resztkowych, funkcjonalnie aktywnych obszarów korowych, niedotkniętych etiologią obszarów kory i wzgórza poprzez stymulację dowolnych dróg czuciowych jest innym możliwym mechanizmem. Wskazuje na to lepsza odpowiedź na leczenie za pomocą DCS u pacjentów w przypadkach pourazowych i do pewnego stopnia, spowodowanych chorobami sercowo-naczyniowymi, w których takie braki i wieloogniskowe rodzaje schorzeń są oczekiwane. Jest to również zgodne z wynikami innych badań nad korzystnym wpływem podobnej, lecz różniącej się sposobem stymulacji, w której pobudzane są okółowodociągowe, dowolne struktury wzgórza i siatkowe (21).

Niektóre neuroprzebieżniki wyższego poziomu i aktywacja układu współczulnego alfa-1 może odgrywać rolę w tym procesie, również zwiększając CBF (20,22). Niestety dotychczas nie możemy z całą pewnością wskazać najbardziej prawdopodobnych mechanizmów, a bardziej dogłębne i szczegółowe strukturalne i funkcjonalne metody badawcze będą oczekiwały na wykorzystanie. Dzięki temu nasze wyniki pozostają jeszcze bardziej obiecujące i z natury empiryczne.

Wnioski

DCS ma korzystny wpływ na reagowanie niektórych pacjentów w PVS na bodźce, wskazujące na elementy zrozumienia, za którymi rzeczywisty proces pozostaje wciąż pod znakiem zapytania: czy taka poprawa reakcji jest podstawą naturalnego odzyskiwania świadomości na bodźce zewnętrzne.

Jednak jako taka DCS prowadzi do poprawy funkcjonalności, ułatwiając opiekę nad pacjentami i ułatwiając im powrót do ich środowiska domowego. Istnieją najwyraźniej lepsze

oczekiwania wobec pacjentów poniżej 35 lat, z pourazowym pochodzeniem i średnim rCBF ponad 20ml/100g/min. Ponieważ obecne badania wskazują na obiecujące efekty, wydaje się uzasadnione, aby kontynuować badania w tym samym kierunku z oczekiwaniem poprawy poziomu dowodów.

Tabele

Tabela 1: Całkowita liczba przypadków w podziale na wiek i przyczyny (201 przypadków)

Przyczyna	< 35 lat	> 35 lat	Razem (100% - 201 pacjentów)
Uraz	83	23	106 (52,7%)
Choroby sercowo-naczyniowe	12	33	45 (2,4%)
Niedotlenienie	30	20	50 (24,9%)

Tabela 2:

Ocena wyników: najlepsze oznaki pacjentów powinny być jak niżej:

DOSKONAŁA ODPOWIEDŹ

Gdy pacjent wykonuje celowe ruchy, takie jak:

- ekspresja behawioralna
- przełykanie, gdy żywność lub woda jest umieszczona w ustach
- i / lub wymawianie znaczących słów

POZYTYWNA ODPOWIEDŹ

1. Odpowiedź emocjonalna

Reakcja na różne bodźce jest bogatą ekspresją emocjonalną

2. Odpowiedź wzrokowa

Pacjent porusza gałką oczną i ma spojrzenie konsekwentnie skierowane w stronę bodźca wzrokowego i / lub próbuje reagować w kierunku bodźca wzrokowego poruszając oczami powoli w polu widzenia

3. Niektóre wzorce otwierania i zamykania oczu, gdy wykryty jest określony bodziec

Tabela 3: Podział wg jednej lub wielu przyczyn z każdym rodzajem tętniaka

	Uraz	Choroby sercowo-naczyniowe	Niedotlenienie	Razem
Doskonała i pozytywna	68	22	19	109 (54,2%)
Bez zmian	38	23	31	92 (45,8%)
Razem	106	45	40	201 (100%)

Tabela 4: Wynik w zależności od wieku

	< 35 lat	> 35 lat
Doskonała	30 (24%)	8 (10,5%)
Pozytywna	49 (39,2%)	22 (28,9%)
Bez zmian	46	46
Razem	125 (100%)	76 (100%)

Tabela 5: Wynik doskonały i pozytywny w zależności od wieku

	< 35 lat	> 35 lat
Uraz	60 (75,9%)	08 (26,7%)
Choroby sercowo-naczyniowe	06	16
Niedotlenienie	13	06
Razem	79 (100%)	30 (100%)

Odniesienia

1. Multi-Society Task Force on PVS. Medical aspects of the persistent vegetative state (part 2) *NEngJMed* 1994; 330:1572-1579.
2. Royal College of Physicians. Report on the permanent vegetative state. 1 Roy Coll Physicians, London, 1996; 30:119-121.
3. Royal College of Physicians. The vegetative state guidance on diagnosis and management. *Clan Med.* 2003; 3249-254
4. Jennett, B. Thirty years of the vegetative state: clinical, ethical and legal problems. Ch.37 in- Laureys, S. Ed. *Progress in Brain Research*, Vol. 150, Elsevier B.V.2005.
5. Giacino, JT, Ashwal S, Childs,N, et al. The minimally conscious state = definition and diagnostic criteria. *Neurology* 2002; 58:349-353.
6. Adams,JH Graham,DI, Jennett B. The neuropathology of the vegetative state after an acute brain insult. *Brain* 2000; 123: 1327-1338.
7. Shiff,ND, Ribary U, Moreno DR, et al. Residual cerebral activity and behavioural fragments can remain in the persistently vegetative state. *Brain*, 2002; 123:1210-1234.
8. Lombardi, F, Tarrico M, De Tanti A, Telaro E, Liberati A. Sensory stimulation of brain injured individuals in coma or vegetative state: results of a Cochrane systematic review. *Ch"n. Rehabil* 2002; 16(5)464-472
9. Cohadon F, Richer E. Stimulation cerebrale profonde chez des patients etat vegetatif post traumatique. *Neurochir* 1993; 39:281-292.
10. Yamamoto,T and Katayama Y. Deep brain stimulation therapy for the vegetative state. *Neuropsychol Rehabil* 2005; 15(3-4), 406-413.
11. Kanno T, Kamei Y, Yokoyama T, et al. Neuro-stimulation for patients in vegetative states. *PACE* 1987; 0207-208
12. Vissochi M, Cioni B, Pentimalli L, et al. Increase of cerebral blood flow and improvement of brain motor function following spinal cord stimulation in ischemic spastic hemiparesis. *Stereotac Funct Neurosurgery* 1994; 62(1-4):103-107.
13. Cooper J, Jane JJ, et al. Right median nerve electrical stimulation to hasten awakening from coma. *Brain Injury*
14. Kanno T, Kamei Y, Yokoyama T. et al. Neurostimulation for patients in vegetative status. *PACE*, 1987; 10:207-208.
15. Canno T, Kamei Y, Yokoyama T, et al. Effect of neurostimulation on reversibility of neuronal function. Experience of treatment for vegetative status. *Neurol Surg* 1988; 16(2):157-163.

16. Kanno T, Kamei Y, Yokoyama T, et al. Effect of dorsal column spinal cord stimulation on reversibility of neuronal function. Experience of treatment for vegetative states. *PACE* 1989; 12:733-738.
17. Kanno T, Kamei Y, Yokoyama T. Treating the vegetative state with dorsal column stimulation. *STC (The Proceedings of the Society for the treatment of Coma)* 1992; 1:67-75.
15. Kanno T, Okuma I. Electrical neurostimulation for vegetative state, *STC (The Proceedings of the Society for the treatment of Coma)* 2003; 12:3-5.
19. Meglio M, Ciomi B, Visocchi M, et al. Spinal cord stimulation and cerebral haemodynamics. *Acta Neurochir (Wien)* 1991; 111:43-48.
20. Patel S, Huang DL, Sagher O: Evidence for a central pathway in the cerebrovascular effects of spinal cord stimulation. *Neurosurg* 2004; 55(1): 201-206.
21. Glickstein SB, Ilch CP, Golanov EV. Electrical stimulation of the dorsal periaqueductal gray decreases volume of the brain infarction independently of accompanying hypertension and cerebrovasodilation. *Brain Res* 2003; 24:994(2):135-145.
22. Patel S, Huang DL, Sagher O: Sympathetic mechanisms in cerebral blood flow alterations induced by spinal cord stimulation. *J Neurosurg* 2003; 99(4):754-761.