medigraphic Artemisa en línea

Rev. Mex. Anest.
1993; 16:74 - 80
D.R. Soc. Mex. Anest, 1993

Estado Vegetativo Crónico Persistente

Luis Dávila Maldonado

RESUMEN

El estado vegetativo crónico persistente, es una entidad etiológica multifactorial, en parte condicionada por las medidas actuales de soporte vital artificial. Descrita por diferentes autores, su conocimiento y descripción es aún motivo de diferencias entre los clínicos y representa un problema de salud pública ya que involucra al médico, al paciente, a la familia y a la sociedad por el gran contenido económico, ético y social que representa. El presente trabajo describe el estado vegetativo crónico persistente, como una forma alterada de la conciencia, elemento importante en el diagnóstico diferencial de la muerte encefálica.

Palabras clave: coma, estado vegetativo crónico persistente, muerte encefálica; diagnóstico diferencial.

SUMMARY
PERSISTENT VEGETATIVE STATE

Vegetative state is a term used to describe patients who are left after an episode of acute brain damage without any behavioural evidence of a functioning cerebral cortex. The availability of resuscitation procedures now ensures the continued existence of some patients with brains so badly damaged (traumatic or nontraumatic insults) that previously they would have died during the acute state. To this extent the vegetative state is an artefact of nature, produced and maintained by the exceptional efforts of modern medicine. This paper reviews the concepts, terminology, therapeutic and clinical aspects of persistent vegetative state as an important key in the differential diagnoses of brain death.

Key words: coma, vegetative state, differential diagnosis, brain death.

Desde principios de siglo se ha intentado dar explicación a los diferentes estados de conciencia, en base a clasificaciones, topografía de las lesiones responsables y en especial a encontrar evidencias anatómico-topográficas de los estados alterados de la conciencia. En la época de Horsley el nivel de conciencia se relacionaba con la integridad y funcionalidad de la corteza cerebral y se estableció el desarrollo del neopallium como la diferencia con animales inferiores[1].

Basados en estas opiniones de la época, diferentes neurólogos e investigadores en las neurociencias llegaron a creer que la conciencia era exclusivamente una función de la corteza cerebral y el deterioro de la misma representaba un severo daño cortical. Hacia mediados de siglo las experiencias neuroquirúrgicas con anestesia local demostraron que áreas considerables de la corteza podían ser lesionadas sin que ello conllevara a un estado alterado de la conciencia. Experimentos en animales demostraron la participación de estructuras en núcleos grises de la base, diencéfalo y tallo cerebral en la preservación de la conciencia, incluso Penfield y Jasper en 1947 establecieron categóricamente que el asiento de la conciencia se situaba en el diencéfalo[2].

Surge entonces la figura conciliadora de Hugh Cairns en 1952 proponiendo que la conciencia podría alterarse por lesiones en diferentes sitios del tallo cerebral y que según el sitio de lesión la sintomatología acompañante se modificaría[3]; de esta manera, se escribe un artículo clásico en lo que respecta a la topografía responsable en el deterioro

Jefe de Consulta Externa. División de Neurología. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, México D.F.

de la conciencia fundamentando sus hipótesis en estudios de experimentación, publicaciones previas, trabajos de contemporáneos y ante todo en las evidencias clínicas confirmadas en estudios de necrópsia.

No podríamos olvidar en esta introducción, la participación de autores como Magoun y Bremer que demostraron en modelos experimentales el sistema de alerta y despertar, así como sus bases anatómicas[4,5]. Una vez establecidas las bases anatómicas de la conciencia surgieron diferentes descripciones de estados alterados de la misma, que obligaron a descripciones exhaustivas sobre el cuadro clínico y las posibles vías alteradas, esto históricamente dio pauta a diferente terminología para denominar distintas alteraciones de la conciencia.

Progresos recientes en el tratamiento y en los cuidados intensivos de los enfermos con daño cerebral severo han aumentado el numero de sobrevivientes, incluso con largos períodos sin evidencia de función cerebral reconocible. Estos casos han sido un serio problema desde diferentes puntos de vista: económico, familiar , ético etc., ya que son pacientes considerados no recuperables funcional y cerebralmente hablando y en cambio legalmente es imposible suspender el apoyo a estos enfermos como en el tan sonado caso Cruzan que fue motivo incluso de análisis en la Suprema Corte de Justicia de la Unión Americana entre los años de 1989 a 1990 y que ha sido un ejemplo para casos ulteriores sobre la ruta de decisiones a tomar en estados vegetativos crónicos[6].

Diferentes definiciones y términos se han utilizado para describir el estado de conciencia como resultado de un daño severo al encéfalo, así podríamos mencionar algunos: coma prolongado;(Nakamura 1965 Y Crompton 1966); coma en vigilia (Gerstenbrand 1967); parasomnia (Jefferson 1944); mutismo akinético (Cairns 1941); síndrome apálico (Kretschmer 1940).

Recientemente Jennett y Plum proponen el término de estado vegetativo crónico persistente para resumir las anteriores propuestas y englobar desde un punto de vista clínico más amplio las caracterizaciones vertidas en este tipo de alteración crónica de la conciencia[7-13].

EPIDEMIOLOGIA Y DEFINICION

Jennett y Plum lo definen en los pacientes que se recuperan de un sueño tipo coma y que tienen ciclos de sueño-vigilia, con despertares, apertura de los ojos y movilidad de los mismos, así como reactividad limitada a posturas primitivas y movimientos reflejos de las extremidades sin lograr verbalizar[13]. Arbitrariamente se han establecido criterios con la finalidad de estudiar y realizar estadísticas en estos enfermos:

CUADRO I

Clasificación en cuanto al punto de vista pronóstico de sobrevivencia en pacientes con Estado Vegetativo Crónico Persistente

GRADO I =	Ciclos sueño vigilia y demostración de expresión emocional.
GRADO II =	Ciclos sueño vigilia sin evidencia de expresión emocional.
GRADO III =	No ciclos de sueño vigilia , con o sin apertura de los ojos.

1- Defectos de comunicación verbal y conductual
2- Pérdida de expresión intencionada
3- Ausencia o reducción de la expresión emocional
4- Incontinencia fecal y urinaria
5- Continuidad del estado por más de tres meses.

La frecuencia varía desde los países de primer mundo hasta los menos industrializados, por el alto índice de trauma craneal secundario a accidentes urbanos, sin embargo la relación de causas son múltiples y se mencionarán por orden de frecuencia:

A) Trauma craneal
B) Lesión cerebrovascular
C) Enfermedad del desarrollo
D) Anoxia cerebral
E) Tumor cerebral
F) Enfermedad inflamatoria
G) Enfermedad degenerativa
H) Intoxicación

Estos datos son referidos de la serie japonesa donde la frecuencia fue de 0.0025%, conjuntando información de diferentes hospitales[14]. La duración del estado vegetativo puede ir desde 3 meses hasta más de 10 años y la distribución por edad en esta misma serie de 1977 fue de 2 años a 81 años. La mortalidad después del primer año de vida en estado vegetativo asciende al 40% en las diferentes series. El Cuadro I presenta las clasificaciones desde el punto de vista pronóstico en cuanto al tiempo de sobrevida.

Evidentemente el Grado III ensombrece el pronóstico con un índice de mortalidad en el primer año mayor al 60% siendo los procesos infecciosos intercurrentes (neumonías) la causa número uno de muerte con un porcentaje promedio del 50%14. Cabe mencionar que la posibilidad de recuperación existe en casos, donde la mejoría es notoria a

dos meses de iniciado el cuadro del estado vegetativo, existen además algunos reportes de pacientes que llegan a tener algunas formas de expresión oral, pero jamás logran establecer una forma coherente y congruente de lenguaje.

Como es de esperarse, existen reportes de casos excepcionales de recuperación luego de períodos largos, como el caso de un hombre de 36 años quien recuperó sus funciones intelectuales después de un estado vegetativo de 22 meses de duración, secundario a un paro cardio-respiratorio por broncoaspiración. En un inicio, mostró datos francos de mal pronóstico por posturas reflejas persistentes y mioclonías, el EEG demostró supresión de la actividad de fondo con espigas en regiones bifrontales, la tomografía de cráneo, demostró infartos claustrales bilaterales pequeños. Luego de 22 meses, el paciente inició recuperación logrando atender a órdenes simples y posteriormente recuperó sus funciones intelectuales prácticamente en su totalidad. El EEG tuvo una relativa preservación de rangos de normalidad y la TAC mostró atrofia importante[15].

Otro caso digno de mencionarse en cuanto a recuperación tardía es el descrito en Holanda en 1985 que correspondió a una mujer de 18 años de edad quien sufrió un severo trauma craneal en accidente de tráfico e inicia con una recuperación de su estado vegetativo luego de 2 años y medio, logrando hasta 6 años después entablar una relación con el medio ambiente que la rodea, recuperando la mayoría de sus funciones intelectuales salvo por defectos serios de memoria a corto plazo y labilidad emocional[16].

Al igual que los casos mencionados, existe en la actualidad un pequeño número de pacientes que han logrado una recuperación de su estado vegetativo , principalmente cuando la etiología del mismo ha sido trauma craneal e hipóxia, lo cual obliga a ser muy cautelosos en aspectos pronósticos definitivos.

MANIFESTACIONES CLINICAS

La ausencia de alguna forma de respuesta adaptativa al medio ambiente externo es evidencia de estado vegetativo crónico persistente, la etiología como se ha mencionado a lo largo de este artículo es variable. Sin embargo, el trauma craneal es de los más frecuentes. Jennett y Plum no especifican el mínimo de duración del estado vegetativo post-traumatico para ser considerado persistente. Sin embargo, un análisis seriado de diferentes grupos de pacientes demuestra que rara vez el enfermo es capaz de comprender comandos simples luego del primer año, si no logró hacerlo antes de los primeros 6 meses, el análisis de evidencias clínicas agudas revela a los signos hipotalámicos (sudoración generalizada) y las respuestas motoras flácidas como elementos de diferenciación de recuperación, mientras que la epilepsia e hidrocefalia suelen ser complicaciones tardías.

CUADRO II

Elementos Clínicos y porcentaje de presentación en pacientes con Estado Vegetativo Crónico Persistente

A) Parpadeo	90 a 100%
B) Ciclos sueño vigilia	86 a 94%
C) Respuesta a estímulos dolorosos	84 a 90%
D) Movimientos oculares espontáneos	75 a 83%
E) Bostezo	73 a 82%
F) Respuesta a estímulos auditivos	52 a 60%
G) Deglución	50 a 81%
H) Masticación	46 a 63%
I) Movimientos de seguimiento con la mirada	31 a 42%
J) Expresión emocional	30 a 47%
K) Cuadriplejia	43 a 55%
L) Hemiplejía	14 a 18%
M) Contractura muscular	64 a 89%
N) Rigidez	46 a 50%
Ñ) Rigidez de descerebración	9 a 30%
O) Alteración de reflejos de estiramiento muscular	10 a 60%
P) Signos piramidales	55 a 60%
Q) Atavismos	19 a 69%
R) Anisocoria	14 a 21%

A continuación se presenta un análisis de datos clínicos potencialmente predictivos de pronostico en pacientes con estado vegetativo crónico persistente: la anormalidad pupilar bilateral es un elemento de mal pronostico y se asocia a fatalidad con una $p < .0001$; La presencia de lesiones estructurales demostradas por tomografía empeora el pronostico más aun cuando se tratan de casos no resueltos mediante procedimientos quirúrgicos, también con una $p < .0001$. La presión intracraneal fue analizada de acuerdo al valor máximo de 20 mmHg durante las primeras 72 horas; cuando fue mayor a 20 mmHg el riesgo de muerte se incremento , pero estadísticamente la relación tiempo y elevación de presión intracraneal no fue significativa. Con respecto a la escala de Glasgow, promedios de 3 a 5 tuvieron una relación mayor para producción de estados vegetativos persistentes aproximadamente del 20%, contra casos esporádicos cuando la escala se califico entre 6 a 8 puntos[17].

En el Cuadro II se esquematizan los elementos clínicos de evaluación en pacientes con estado vegetativo persistente y porcentaje de presentación.

Con respecto al seguimiento la serie de Higashi de 5 años nos demuestra que de 110 pacientes con estado vegetativo persistente seguidos de 1973 a 1978, el 73% falleció durante el periodo de seguimiento , el 10% tuvo una recuperación parcial, pero el concepto de mejoría fue míni-

mo en lo que se refiere a autosuficiencia. Las etiologías en los casos vasculares y tumorales por las propias características de la enfermedad de base, tienen sobrevidas más cortas en relación a la etiología traumática y a la hipóxia[18].

Diferentes series han orientado su estudio a las características clínicas, etiológicas y evolución de los enfermos con estado vegetativo crónico persistente, estableciendo porcentajes y caracterizaciones ya mencionadas en líneas previas; las conclusiones comunes en estas series de evaluación clínica son: 1- La cronicidad de la enfermedad; 2- La importancia de la etiología como factor pronostico; 3- Consideración de una enfermedad grave incapacitante; 4- Limitación ética de tratamientos heróicos19-21.

INVESTIGACIONES ELECTROFISIOLOGICAS

Evaluación electroencefalográfica, potenciales auditivos de tallo y potenciales somato-sensoriales han sido elementos de apoyo en el manejo y ruta de decisiones del estado vegetativo. De la misma forma evaluaciones tomográficas con énfasis especial en medidas de los ventrículos y evidencias estructurales de daño hemisférico o al tallo cerebral han permitido conocer más elementos de esta patología. Un estudio francés de 15 pacientes con trauma craneal los evaluó a partir de aspectos electrofisiológicos y tomográficos, encontrándose el factor edad como de pronostico fundamental, combinando los resultados de estudios realizados para evaluación pronóstica.

Con respecto al EEG, generalmente demuestra una ligera mejoría al transcurrir el tiempo, la actividad de fondo a menudo cambia de rangos delta a theta, es factible ver durante el seguimiento fases de cambios transitorios, incluso con actividad de tipo descarga, periodos prolongados de trazos isoeléctricos son muy raros y transitorios , el valor pronostico de actividades rápidas transitorias es muy discutible y no hay evidencia estadística que demuestre ser factor predictivo. Con respecto a las alteraciones de potenciales evocados auditivos de tallo (PEAT), en la mayoría de las series fueron normales lo que habla de la integridad de la vía auditiva , excepto en la patología del tallo cerebral como es el caso de las neoplasias.

Por otro lado los potenciales somato-sensoriales aunque en algunas series se reportan como normales , algunas otras han encontrado alteraciones consistentes con: tiempos de conducción prolongados a nivel central y disminución de la amplitud de la respuesta N20.

En conclusión las características electrodiagnósticas del paciente con estado vegetativo crónico persistente son :

A) Persistencia de un patrón de coma electroencefalográfico en el paciente despierto.
B) PEAT normales
C) Prolongación de la respuesta entre N13 y N20
D) Disminución de la respuesta en amplitud de la onda N20.

Con respecto a la tomografía de cráneo , los espacios subaracnoideos y los ventrículos están generalmente ensanchados , principalmente en los hemisferios cerebrales , datos compatibles con atrofia cortico-subcortical; un menor grado de atrofia puede ser encontrado en la región infrantentorial caracterizada por ensanchamiento de las cisternas de la base, un cuarto ventrículo agrandado y atrofia de cerebelo (folias).Los escasos reportes de resultados con imagen de resonancia magnética no han cambiado lo concluido en imagen tomográfica.

Debemos recordar que ninguno de los datos tanto de electrofisiología como de imagen tienen un valor localizador especifico y podrían existir lesiones transitorias o no identificables por los métodos mencionados que sean responsables de un daño cerebral irreversible. De modo que futuros estudios de correlación clínica, fisiológica, de imagen y patológicos podrían explicar la fisiopatogenia de el estado vegetativo persistente, así como definir elementos pronósticos definitivos[22,23].

CORRELACION NEUROPATOLOGICA

Diferentes estudios han correlacionado los hallazgos histopatológicos con el estado vegetativo crónico persistente. Entre los primeros reportes realizados se cuenta el descrito por Dougherty en 1979 en relación a 6 pacientes con daño cerebral hipóxico isquémico , todos ellos presentaron manifestaciones típicas de estado vegetativo persistente, las evidencias histopatológicas demostraron daño isquémico neuronal diseminado en ambos hemisferios y una participación variable en corteza, hipocampo, núcleos grises y tálamo; uno de los pacientes mostraba necrósis seudolaminar extensa en la substancia blanca con degeneración de la misma, observándose relativa preservación de las estructuras del tallo cerebral[24].

Lo anterior apoya lo expresado por Jennett y Plum en su descripción original en relación a que el estado vegetativo crónico persistente orienta a un daño severo hemisférico y mínimo a nivel de tallo cerebral[13]. En 1981 el departamento de neurología de " The New York Hospital-Cornell University Medical Center ", establece una correlación clinicopatológica y análisis de la misma en estados vegetativos crónicos persistentes posterior a severa hipóxia isquemia cerebral e intenta complementar la pobreza de datos encontrados en referencias previas que apoyen el sustrato patológico de esta entidad. Apariencia macroscópica: 3 cerebros de los 10 fueron normales, en otros tres hubo necrósis granular cortical , en los restantes la necrósis estuvo

diseminada a los hemisferios, uno de los enfermos mostraba además infartos cerebrales hemorrágicos e isquemicos multifocales; en los casos con hemorragia subaracnoidea se encontraron hematomas intracerebrales e infartos bilaterales. En todos ellos el tallo cerebral fue macroscópicamente normal. Apariencia microscópica: en los catalogados macroscópicamente normales, se encontró extensa necrósis cortical laminar, así como perdida neuronal y gliosis. En los otros cerebros el daño por necrósis de la neocorteza fue lo más evidente , las áreas afectadas por mayor degeneración neuronal y gliosis fueron: neocorteza, hipocampo y tálamo. Fue relativamente frecuente encontrar perdida neuronal de la células de Purkinje, asociado a gliosis. Los cortes microscópicos del tallo cerebral fueron normales salvo en un enfermo que mostró un infarto del colículo superior.

En conclusión el factor común de la correlación clínico- patológica fue un severo daño hemisférico o la separación de la corteza cerebral de las estructuras nucleares profundas, con escasas posibilidades de recuperación en lo que se refiere a factores predictivos de origen histopatológico[25].

TRATAMIENTO

Evidentemente el manejo del estado vegetativo crónico persistente esta orientado a estabilizar la enfermedad de base que dio origen a dicho estado y a mantener condiciones nutricionales, ventilatorias y de sostén. Diferentes ensayos terapéuticos se han realizado , la mayoría de ellos sobre bases empíricas pero algunos meritorios de mencionarse considerando que permitieron cierta recuperación del estado vegetativo.

Daly en 1958 describe un caso de mejoría con metilfenidato en un enfermo con estado vegetativo secundario a la remoción de un astrocitoma del cuarto ventrículo[26]; Wield et al en 1976 utilizo piritioxina en 5 enfermos demostrando en todos ellos mejoría clínica en los aspectos de vigilia , actividad motora espontánea y reactividad a estímulos sensitivos[27]. La serie japonesa en 1977 reporta dos mejorías francas al ser manejados con L-Dopa[14]. Ross por su parte no encontró mejoría con L-Dopa, pero si con asociación de lergotrile y bromocriptina[28]. Castaigne y Laplane por su parte, proponen a la amantadina como un acelerador de las funciones mentales en pacientes en coma o con demencia[29].

Entre los estudios con análisis de mejoría clínica y fisiológica que demostraron beneficio notorio, estuvo la utilización de amantadina, que incluso comparativamente con L-Dopa no demostró beneficios. Las investigaciones bioquímicas han demostrado que la amantadina actúa en el sistema nigro-estriatal, causando un incremento en la liberación de dopamina al compartimento extracelular, bloqueando la reutilización y facilitando la síntesis de dopamina.

Los sitios de actividad teóricos son la substancia reticular activadora ascendente y en especial la vía retículo talámica y tálamo cortical. Sin embargo, no existe una razón farmacológica para explicar el porque la L-Dopa no ha sido efectiva en modificar el trazo electroencefalográfico en estos pacientes; en cambio la amantadina demostró incremento en la cantidad de ritmos alfa[30].

CONSIDERACIONES ETICAS

Partiremos de la base que los enfermos con estado vegetativo crónico persistente tienen una perdida permanente de la función de la corteza cerebral, dicha perdida definitiva condiciona múltiples dilemas para su familia y/o personas que la asisten , así como también para la sociedad en general. El dilema principal es una sobrevida prolongada en ausencia completa de vida independiente y productiva.

En la mayoría de los casos que han sido meritorios de análisis legal para decidir sobre el derecho a la vida de estas personas y específicamente sobre la decisión de suspender el apoyo médico-asistencial básico en los hospitales, las cortes han apoyado los deseos de las familias de estos pacientes, sin embargo, una de las polémicas más comentadas y discutidas ha sido el caso de Nancy Cruzan en el cual la decisión hubo de ser tomada por la suprema corte[31]; quien en relación a dicho caso declaro que los estados de la unión tenían poder absoluto para formular sus propias reglas en relación a "el derecho a morir", aclarando que todo adulto competente tiene protección constitucional y libertad para aceptar o rechazar tratamientos médicos. Esta capacidad deberá restringirse por la evidencia clara y consistente del deseo expreso previo al estado patológico (estado vegetativo crónico persistente) o al estado en el cual se encuentre incapacitado para expresar claramente su deseo o derecho a la muerte. Este problema fue lo que obligó a la corte de Missouri a rechazar la solicitud del caso Cruzan. Estas dificultades legales han permitido establecer cuatro conceptos básicos para los médicos en ejercicio o bajo circunstancias que así los obliguen:

Los pacientes deberán ser adultos competentes y los médicos deberán respetar el deseo de su paciente siempre contemplando las expectativas de vida con respecto al tratamiento.

El médico deberá discutir con su paciente las opciones a definir en un futuro, en caso de que para ese entonces el enfermo se encuentre incapacitado para tomar una decisión.

El médico deberá registrar mediante forma legal los deseos de su paciente, para un futuro de incompetencia legal o para información del apoderado.

Para el caso de enfermos quienes ya se encuentren en un estado de incompetencia legal para decidir sobre su manejo futuro, los médicos deberán de ajustarse a los deseos de su enfermo en época de plena conciencia y dejar en segundo termino la opinión de los familiares o la calidad de vida del paciente.

Las implicaciones legales que hemos mencionado permitirán una mejor legislación del derecho a morir y por tanto la decisión para una corte será sobre bases más objetivas que la presunción de los deseos de una persona incapaz en ese momento de expresarse[32].

El aspecto ético de la información médica hacia la familia del enfermo con estado vegetativo crónico persistente debe incluir varios aspectos:

Información extensa sobre qué es el estado vegetativo crónico y la o las estructuras cerebrales dañadas.

Cual es el pronostico una vez que se ha identificado la causa del estado y cual es la calidad de vida de su enfermo.

Describir en palabras claras no científicas el estado clínico del paciente.

Hacer una descripción detallada de la asistencia que requiere por parte del personal médico, paramédico y del propio familiar.

Hacer una calculo aproximado de los gastos que implica el sostén del enfermo tanto en medio hospitalario como en caso de ser posible en el propio hogar.

Establecer el entrenamiento que requiere el personal o el familiar que se hará cargo del enfermo.

Una vez aclarados estos aspectos será mucho más fácil para los familiares y el propio médico entablar una discusión sobre el apoyo terapéutico o el rechazo de este ante las pocas o nulas expectativas de vida[33-37].

En México difícilmente se llega a una ruta de decisión legal para el retiro de apoyo nutricional e hídrico a una persona con estado vegetativo crónico persistente, debido a los problemas culturales que impiden la comprensión clara de las implicaciones éticas y morales ante una enfermedad que deja una secuela definitiva. Incluso habría que contemplar que en pocos hospitales existe como tal el concepto de estado vegetativo crónico persistente, habrá que aceptar además que nuestros médicos en general a excepción del especialista en neurociencias o el intensivista no están familiarizados con la terminología y por tanto desconocen todos los dilemas que existen. Incluso Younger en 1989 al analizar conceptos médicos de muerte encefálica, estado vegetativo, maniobras de reanimación etc; descubre que solo 35% de los médicos que interrogo conocen las implicaciones legales y criterios médicos para determinar estados como los mencionados, y que solo el 19% de los médicos manejan claramente el concepto de estado vegetativo[38].

Estos datos apoyan por si mismos, la razón por la cual en nuestro país es muy raro enfrentarse a las implicaciones médico- legales del estado vegetativo crónico persistente, sin embargo, no por ello se justifica el dejar de transmitir los conceptos y dilemas de esta entidad, para que en un futuro no muy lejano podamos hablar del " derecho a morir " en nuestro país.

REFERENCIAS

1.-**Horsley V.** The cerebral cortex. *Lancet* 1886;2: 1211.
2.-**Penfield W, Erickson TC, Jasper HH.** Epilepsy and cerebral localization. *ARNMD*. 24: 252, 1947.
3.-**Cairns H.** Disturbances of consciousness with lesions of the brain-stem and diencephalon. *Brain* 1952;75:109-145.
4.-**Magoun HW.** The state of consciousness. *Physiol Rev* 1950;30:459.
5.-**Bremer T.** Cerebral hypnogenic centers. *Bull Acad Roy de Med de Belgique* 1937;6:68.
6.-**Snyder L.** Life, death, and the american college of physicians: The Cruzan case. *Ann Intern Med* 1990;112:802-804.
7.-**Nakamura N, Hirakawa K, Zimbo M, Sano K, Mukai N.** Prolonged posttraumatic coma. *Brain Nerve (Tokyo)* 1965;17:989-998,1121-1134.
8.-**Crompton MR, Teare RD, Bowen DAL.** Prolonged coma after head injury. *Lancet* 1966;2:938-940.
9.-**Gerstenbrand F.** Das traumatische apallisches syndrome. Springer-Verlag. Berlin 1967.
10.-**Jefferson G.** The nature of concussion. *Br Med J* 1944;1:1-5.
11.-**Cairns H, Oldfield RC, Pennybacker JB, Whitteridge D.** Akinetic mutism withan epidermoid cyst of the third ventricle. *Brain* 1941;64: 273-290.
12.-**Kretschmer E.** Das appallisches syndrome. *Zeitschift Für Neurologie* 1940;169:576-579.
13.-**Jennett B, Plum F.** Persistent vegetative state after brain damage. A syndrome in search of a name. *Lancet* 1972;1:734-737.
14.-**Higashi K, Sakata M, Hatano S, Abiko S, Ihara K, Katayama S, Wakuta Y, Okamura T, Ueda H, Zenke M, Aoki H.** Epidemiological studies on patients with a persistent vegetative state. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1977;40:876-885.
15.-**Snyder BD, Cranford RE, Rubens AB, Bundlie S, Rockswold GE.** Delayed recovery from postanoxic persistent vegetative state. *Ann Neurol* 1983;14:152.
16.- **Arts WFM, Van Dongen HR, Van Hof-Van Duin J, Lammens E.** Unexpected improvement after prolonged posttraumatic vegetative state. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1985;48:1300-1303.
17.-**Levin HS, Saydjari CH, Eisenberg HM, Foulkes M, Marshall LF, Ruff RM, Jane JA, Marmarou A.** Vegetative state after closed-head injury: a traumatic coma data bank report. *Arch Neurol* 1991;48:580-585.

18.-**Higashi K, Hatano M, Abiko S, Ihara K, Katayama S, Wakuta Y, Okamura T, Yamashita T.** Five-year follow-up study of patients with persistent vegetative state. *J Neurol Neurosurg Psychiat.* 1981;44:552-554.

19.-**Walshe TM, Leonard CH.** Persistent vegetative state; extension of the syndrome to include chronic disorders. *Arch Neurol* 1985;42: 1045-1047.

20.-**Tresch DD, Sims FH, Duthie EH, Goldstein MD, Lane PS.** Clinical characteriatics of patients in the persistent vegetative state. *Arch Intern Med.* 1991;151:930-932.

21.-**Andrews K.** Persistent vegetative state. *Br Med J* 1991;303: 121.

22.-**Danze F, Brule JF, Haddad K.** Chronic vegetative state after severe head injury: clinical study; electrophysiological investigations and ct scan in 15 cases. *Neurosurg Rev* 1989;12/ SUPPL.1 477-499.

23.-**Hansotia PL.** Persistent vegetative state; revie and report of electrodiagnostic studies in eight cases. *Arch Neurol* 1985;42:1048-1052.

24.-**Dougherty JH, Rawlinson D, Levy DE, Plum F.** Hypoxic-ischemic brain injury and the vegetative state; clinical and neuropathologic correlation. *Neurology* 1979;29:591.

25.-**Dougherty JH, Rawlinson D, Levy DE, Plum F.** Hypoxic-ischemic brain injury and the vegetative state; clinical and neuropathologic correlation. *Neurology* 1981;31:991-997.

26.-**Daly DD, Love GJ.** Akinetic mutism. *Neurology (Minneap)* 1958;8: 238-242.

27.-**Wild KV, Dolce G.** Pathophysiological aspects concerning the treatment of the apallic syndrome. *J Neurol* 1976;213:143-148.

28.-**Ross ED, Stewart RM.** Akinetic mutism from hypothalamic damage: successful treatment with dopamine agonists. *Neurology (Minneap)* 1981;31:1435-1439.

29.-**Castaigne P, Laplane D, Autret A.** Etude clinique de l'action psycho-stimulante de l'amantadine. *Nouv Press Med* 1974;3:1663-1664.

30.-**Horiguchi J, Inami Y, Shoda TA.** Effects of long term amantadine treatment on clinical symptoms and EEG of a patient in a vegetative state. *Clin Neuropharm* 1990;13:84-88.

31.-**Jennett B, Dyer C.** Persistent vegetative state and the right to die; the United States and Britain. *Br Med J* 1991;302:1256-1258.

32.-**White BD, Siegler M, Singer PA, Iserson KV.** What does Cruzan mean to the practicing physician ?. *Arch Intern Med* 1991;151:925-928.

33.-**Institute of Medical Ethics working party on the ethics of prolonging life and assisting death.** Withdrawal of life-support from patients in a persistent vegetative state. *Lancet* 1991;337:96-98.

34.-**Schiedermayer DL, La Puma J, Miles SH.** Ethics consultations masking economic dilemmas in patient care. *Arch Intern Med* 1989;149:1303-1305.

35.-**Council on Scientific Affairs and Council on Ethical and Judicial Affairs.** Persistent vegetative state and the decision to withddraw or withhold life support. *JAMA* 1990;263:426-430.

36.-**Alpert JS.** Persistente vegetative state. *Arch Intern Med* 1991;151:855-856.

37.-**Lo B, Rouse F, Dornbrand L.** Family decision making on trial. *New Engl J Med* 1990;322:1228-1232.

38.-**Molinari GF.** Persistent vegetative state, do not resuscitate... And still more words doctors use. *J Neurol Sci* 1991;102:125-127.