

Coma e stato vegetativo: ricerca dei metodi di "risveglio"

A. VERLICCHI B. ZANOTTI

Unità Operativa di Neurologia e di Neurofisiopatologia

* Unità Operativa di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera S. Maria della Misericordia, Udine

INTRODUZIONE

"Che cosa è il coma? Quello stato di sospensione della coscienza di sé e del mondo, di impossibilità di entrare in rapporto con chi ti circonda, con chi ti vuole parlare, aiutare? [...] uno stato che non è vita e non è morte, ma che vita e morte riassume, specchio di ciò che siamo e che saremo"(56).

Secondo la definizione classica di F. Plum e J.B. Posner, *il coma è uno stato di areattività psicologica non suscettibile di risveglio in cui il soggetto giace ad occhi chiusi* (53). Non è quindi evidenziabile alcuna risposta psicologicamente comprensibile agli stimoli esterni o ai bisogni interni. In generale, per coma si intende una condizione patologica caratterizzata dalla riduzione fino all'abolizione dello stato di coscienza e della reattività agli stimoli esterni, con alterazioni, talora marcate, delle funzioni vegetative (quali la respirazione e l'attività cardiocircolatoria) (66).

Il coma raramente persiste più di 4 settimane. Tranne per i corni posttraumatici, più a lungo perdura la perdita di coscienza, meno probabile è il recupero dell'autonomia funzionale. La fase acuta del coma può: portare direttamente al decesso; avviarsi verso il recupero della coscienza (con sequele di diversa natura e gravità); evolvere verso lo stato vegetativo (SV)(66).

Lo stato vegetativo è una condizione caratterizzata da: perdita del contenuto di coscienza (cioè totale perdita delle funzioni cognitive e quindi anche assenza di interazione con l'ambiente circostante), *presenza dello stato di coscienza* (cioè della vigilanza, organizzata in ritmi circadiani di sonno-veglia) *e completo o parziale mantenimento delle funzioni autonome ipotalamiche e del tronco encefalico* (l'attività cardiaca, la respirazione, la temperatura, la pressione sanguigna sono più o meno normali) (62,63).

Lo SV è forse il meno capito e più controverso disturbo della coscienza. È un fenomeno moderno, praticamente sconosciuto fino a qualche decennio fa, prodotto della rianimazione e della terapia intensiva.

L'incidenza dello SV varia dall' 1 al 14% nei traumi cranici gravi, risulta invece maggiore per il coma non traumatico(66).

L'aspetto di un paziente in SV è per molti versi normale. Apre gli occhi spontaneamente o in seguito ad un rumore, ma lo sguardo è perso nel vuoto, non si fissa su alcuna cosa. Talvolta può girare il capo e gli occhi in direzione di stimoli sonori o di oggetti in movimento. Può emettere suoni, abbozzare un sorriso o piangere, senza motivo. Respira regolarmente da solo, non abbisogna di assistenza per la funzione cardiaca, la cute è calda e le pupille si contraggono normalmente alla luce. Reagisce agli stimoli dolorosi, talora anche con grimaces facciali e semplici

vocalizzazioni, ma l'attività motoria è in genere scarsa e sempre priva di movimenti finalistici. Può avere una ricca motilità orale, con movimenti automatici di suzione, masticazione e deglutizione, ma non è in grado di attivarli in modo coordinato per alimentarsi. Quando gli viene messo qualcosa in gola ha conati di vomito o tossisce. È del tutto incontinente (10,66).

Il paziente in coma profondo rimane invece con le palpebre abbassate, non apre gli occhi spontaneamente-ciclicamente o in risposta a stimoli esterni. Il respiro è irregolare. Può avere movimenti involontari, come il pizzicare le lenzuola con le dita o il tentare di afferrare con le mani oggetti immaginari. La reattività agli stimoli dolorosi è afinalistica o assente. Non ha validi riflessi di deglutizione, faringeo e della tosse. È incontinente (66).

Mentre nel coma la perdita della vigilanza consegue alla depressione del tronco encefalico, nello SV la funzione del tronco è conservata, ma viene a mancare l'interazione tra tronco encefalico, talamo e corteccia cerebrale (13).

Lo SV di solito si sviluppa dopo un periodo di coma di durata variabile, ma può anche seguire direttamente l'evento lesivo. Può portare al decesso; progredire, come spesso accade, verso uno stato vegetativo persistente (SVP), reversibile o permanente fino al decesso; regredire portando ad un recupero parziale, raramente completo.

Operativamente lo SV si definisce persistente quando è presente ad un mese di distanza da un danno cerebrale acuto traumatico o non traumatico(62,63).

La durata di uno SVP reversibile è estremamente variabile: mesi o, in rarissimi casi, anni. A 12 mesi da una lesione traumatica il 52% dei pazienti adulti in SVP ripresenta un contenuto di coscienza (il 33% muore ed il 15% rimane in SVP) e da una lesione non traumatica recupera il 15% (il 53% muore ed il 32% rimane in SVP). Sulla base delle probabilità di recupero uno stato vegetativo può essere giudicato come permanente dopo 12 mesi da un insulto traumatico e dopo 3 mesi da uno non traumatico (62,63).

I pazienti in stato vegetativo riacquistano la coscienza attraverso uno stadio, transitorio o definitivo, chiamato "minimally conscious state", importante da riconoscere per la riabilitazione. È proprio di quei pazienti che dimostrano limitati ed inconsistenti segni di consapevolezza, che non sono completamente coscienti, ma neanche in stato di non coscienza, cioè in coma o in SV. Rappresenta il grado maggiore di severa disabilità, secondo i criteri della Glasgow Outcome Scale (GOS).

Per poter fare diagnosi di minimo stato cosciente devono essere presenti, in modo riproducibile o consistente, una o più delle seguenti reazioni: esecuzione di comandi semplici; manipolazione di oggetti; risposte gestuali o verbali "sì/no"; linguaggio comprensibile; movimenti stereotipati (come per esempio, la chiusura delle palpebre o il sorridere) in relazione significativa con lo stimolo scatenante e non attribuibili ad attività riflessa (20).

Come nello SV, la diagnosi deriva da accurate, specifiche e ripetute esaminazioni cliniche, il recupero dipende soprattutto dal tipo e dalla gravità della neuropatologia ed i casi non traumatici hanno prognosi peggiore di quelli traumatici. La maggioranza dei pazienti che sono in questa condizione di minimally conscious

state a 12 mesi dall'insulto, di qualsiasi natura, può recuperare qualcosa, ma non va oltre lo stato di grave disabilità, definito secondo la GOS (20).

Numerosi trattamenti sono stati sperimentati per cercare di raggiungere il risveglio cognitivo dal coma o dallo SV. I principali approcci adottati riguardano:

1. la terapia farmacologica;
2. la stimolazione sensitivo-sensoriale;
3. la stimolazione elettrica del sistema nervoso.

I TERAPIA FARMACOLOGICA

Sono stati sperimentati diversi farmaci per affrettare e/o accrescere il recupero cognitivo dal coma e dallo stato vegetativo.

L'uso di bromocriptina (9,17), levodopa (23,40,49,57,71), amantidina (16,30,75) destroamfetamina(23), metilfenidato (52), antidepressivi triciclici (22,54) ha portato ad evoluzioni positive.

Si tratta in genere di farmaci che agiscono sui neurotrasmettitori. Il livello di questi ultimi e dei loro metaboliti sembra infatti influenzare lo stato di coscienza e le funzioni cognitive (5,33). L'azione sui neurotrasmettitori determinerebbe la ripresa o l'innescio funzionale di cellule e vie inattive. Così i successi terapeutici derivati dall'utilizzo di agonisti della dopamina sono stati collegati al ripristino di specifiche proiezioni dopaminergiche che normalmente interagiscono, come un'unità coordinata, con la sostanza reticolare ^{ascendente} (17). Comunque, le varie modalità di azione sono ancora da chiarire.

L'indicazione dell'approccio farmacologico rimane controversa, in quanto la sua reale efficacia non è stata confermata a studi controllo o su vasta scala.

STIMOLAZIONE SENSITIVO-SENSORIALE

Il risveglio è la meta da raggiungere nel coma non più nella iniziale fase di emergenza-urgenza. La ripresa della coscienza può però intendersi in modo compiuto solo quando presenta anche dei contenuti. Ecco perché, il semplice risveglio, cioè la vigilanza, tipico dello stato vegetativo, non è un traguardo di per sé accettabile.

Seppure possa sembrare per certi versi azzardato, si può sostenere che le problematiche poste dal paziente in coma, per il suo risveglio, e quelle inerenti lo SV, per il raggiungimento del contenuto di coscienza, non sono dissimili. Analogie che si riscontrano anche nei metodi di stimolazione neurosensoriale proposti nell'uno e nell'altro caso (48,69).

Diversi sono i mezzi utilizzati e le modalità di somministrazione (durata, intensità, frequenza dello stimolo), ma lo scopo è sempre quello di interessare uno o più dei cinque sensi. Le sollecitazioni, spesso di tipo tattile, richiedono la presenza

dell'operatore, mentre quelle acustiche sono sovente demandate ad apparecchiature di riproduzione dei suoni.

Addentrando nel campo dei metodi di recupero della coscienza e del suo contenuto ci si imbatte non solo in convincenti dimostrazioni sulla necessità di porre in atto tutti quei mezzi che possano ridurre la durata del coma, in quanto questo implica un migliore outcome, ma anche nella scarsa possibilità di validare i vari programmi di stimolazione neurosensoriale proposti. I parametri considerati per misurare l'efficacia di un trattamento di stimolazione sono solitamente o di tipo clinico o di tipo strumentale (EEG, ECG, PE, ecc.)⁽⁶⁸⁾. Nell'uno e nell'altro caso, la scarsa standardizzazione rende il confronto fra quanto riportato dai vari autori di difficile comparazione ed i risultati individuali scarsamente convincenti (1,14,15,58,70).

Le premesse teoriche e sperimentali sulla efficacia delle stimolazioni sensitivo-sensoriali trova conforto nel fatto che l'assenza di queste può portare rilevanti modificazioni cognitive e comportamentali anche nel soggetto sano, o ne compromette il regolare sviluppo (7,11,60). Inoltre, intensi programmi di stimolazione neurosensoriale possono portare ad un recupero più o meno valido delle funzioni cognitive deficitarie grazie alla neuroplasticità, cioè alla riorganizzazione neuronale centrale (4,6,8,18,21,44,45,55).

Non va però dimenticato il fatto che le performance cognitive possono essere efficacemente influenzate solo quando sono presenti livelli attentivi e percettivi, seppur minimi⁽¹⁸⁾. Se questo è il presupposto, nel coma o nello SV, tali potenzialità riabilitative risulterebbero grandemente limitate, se non completamente prive di efficacia⁽⁴³⁾.

Anche volendo ammettere che, comunque, nei programmi di stimolazione dei cinque sensi mediante adeguate sollecitazioni periferiche o esterne, non è necessaria l'attenzione, nel coma e nello SV, rilievi anatomopatologici⁽⁷⁰⁾ e strumentali pongono fondati dubbi sul fatto che sia possibile la stessa percezione degli stimoli neurosensoriali somministrati^(39,42). C'è chi sostiene che i danni alla sostanza bianca presenti nella maggior parte degli stati vegetativi impongono, comunque, molti limiti all'elaborazione dell'informazione in risposta allo stimolo⁽⁷⁰⁾. Pure ipotizzando che stimoli multisensoriali possano giungere, in soggetti in coma o in SV, ad una elaborazione percettiva superiore, viene sottolineato il fatto che, se troppo intensi, come previsto da molti programmi riabilitativi, meccanismi di assuefazione potrebbero renderli inefficaci^(24,70). Per questo, andrebbero privilegiate quelle stimolazioni neurosensoriali che più si avvicinano, per modalità, intensità e durata, alle sollecitazioni normali. Risultato questo già raggiunto, quotidianamente, durante le azioni di cura (nursing, sollecitazioni verbali, setting, ecc.) di questi pazienti^(59,70).

L'unico dato certo è che la fiducia nei programmi d'intensa neurostimolazione può comunque risultare favorevole, seppure indirettamente, a chi si trova in coma o in SV. Infatti, un'équipe sanitaria riabilitativa motivata ed un costante ottimismo dei parenti si ripercuotono positivamente sulla qualità dell'assistenza⁽⁷⁰⁾.

Nell'affrontare le potenzialità ed i limiti delle stimolazioni sensitivo-sensoriali vanno tenuti presenti alcuni dati fondamentali: mediamente entro quattro settimane i coma che sopravvivono evolvono comunque verso il risveglio e meno del

25% di chi è in SVP vi rimane indefinitamente ^(62,63). La storia naturale di quelli che sopravvivono a queste drammatiche condizioni cliniche è dunque tendenzialmente "favorevole". Con o senza programmi di riabilitazione neurosensoriale⁽⁴³⁾.

L'incognita permane sul fatto se le stimolazioni sensitivo-sensoriali possono significativamente ridurre la durata del coma e dello SV e se contribuiscono a ridurre l'entità del possibile disturbo cognitivo.

A tutt'oggi, in questo campo, permangono più dubbi che certezze⁽⁴³⁾.

STIMOLAZIONE ELETTRICA DEL SISTEMA NERVOSO

Nel coma per provocare il risveglio cognitivo sono state utilizzate soprattutto procedure non chirurgiche di stimolazione nervosa periferica. Nello SVP si è tentato il recupero della coscienza sia con la stimolazione nervosa periferica sia, soprattutto, mediante la stimolazione encefalica profonda e del midollo spinale, previo intervento chirurgico. Negli ultimi anni numerosi studi su queste metodiche sono stati pubblicati dai giapponesi.

Stimolazione encefalica profonda

La stimolazione encefalica profonda, le cui prime sperimentazioni risalgono alla fine degli anni '60^(25,26,47) cerca di riattivare la corteccia cerebrale dando impulso alle funzioni del sistema di proiezione aspecifico, che dalla formazione reticolare del tronco encefalico trasmette attraverso il talamo. Inoltre, provoca un aumento del flusso ematico cerebrale (FEC) e del metabolismo del glucosio nella corteccia cerebrale e nel talamo e potrebbe indurre una plasticità neurale nel sistema nervoso centrale che permetterebbe, in certi casi, il ritorno ed il mantenimento della coscienza^(64,73).

I bersagli anatomici, che possono anche essere combinati, sono^(2,73).

1. i nuclei intralaminari del talamo (nucleo centro-mediano e parafascicolare);
2. il nucleo basale di Meynert, localizzato al di sotto del globo pallido, nella substantia innominata del proencefalo basale;
3. la formazione reticolare mesencefalica (nucleo cuneiforme);
4. la formazione reticolare pontina.

L'apparato comprende un elettrodo stimolante flessibile, che viene inserito mediante chirurgia stereotassica in anestesia locale, e un sistema di ricetrasmisione. Non sono stati stabiliti parametri uniformi di stimolazione. Questa, in genere, viene applicata solo di giorno (di notte è sospesa per permettere il ciclo sonnoveglia), ogni 1-2 ore per 10-30 minuti, ad una frequenza di 25-75 Hz, mentre l'intensità varia secondo la risposta del paziente, cioè viene tarata lievemente al di sopra della soglia necessaria ad indurre una reazione di arousal comportamentale ed all' EEG ^(64,65).

La stimolazione produce immediatamente e per tutta la durata della stessa un

lieve aumento della pressione sanguigna sistemica, una desincronizzazione dell'EEG ed alterazioni del comportamento: gli occhi si aprono e le pupille sono dilatate, talvolta si dischiudono le labbra in una vocalizzazione non intellegibile e compaiono lievi movimenti delle estremità. Queste espressioni dell'eccitazione simpatica sono presenti senza significativa differenza sia nei casi in cui la stimolazione accompagnerà la ripresa sia nei casi non responsivi⁽⁶⁵⁾. Per emergere da uno stato vegetativo persistente sono necessari almeno 3-4 mesi di stimolazione^(bs). Quest'ultima, comunque, viene proseguita anche dopo per un tempo imprecisato.

I criteri di selezione dei pazienti non sono stati ben codificati. Sono stati proposti alcuni segni clinici, come l'inseguimento visivo sostenuto, l'ammiccamento alla minaccia e l'espressione emotiva in risposta alla stimolazione nocicettiva, e/o certi segni elettrofisiologici (dell'EEG, dei BAEP, dei SEP e la P250) presenti a 3 mesi dall'insulto iniziale ed indicativi della possibilità di recupero in seguito alla stimolazione encefalica profonda ^(38,65,73). Tuttavia, il rilievo di un inseguimento visivo sostenuto dimostra già la presenza di uno stadio di transizione verso lo stato di coscienza e quindi pone dubbi sulla reale efficacia della metodica rispetto alla naturale evoluzione della patologia e sulla possibilità di selezionare i pazienti in base a questi segni clinici.

Le condizioni cliniche dei pochi pazienti pre- e post-stimolazione non sono sempre state descritte in dettaglio e le casistiche sono limitate. Pertanto, la validità di questo approccio, in rapporto al recupero spontaneo, va sicuramente meglio definita.

Stimolazione cervicale posteriore

Fu introdotta nel 1984, in seguito all'osservazione, durante il trattamento per la spasticità degli arti, che il suo utilizzo migliorava anche il contenuto di coscienza.

La stimolazione del midollo spinale viene effettuata a livello delle colonne dorsali delle prime vertebre cervicali (C3-C4). La procedura chirurgica per il posizionamento degli elettrodi consta principalmente di due approcci. Uno prevede l'inserzione di elettrodi a piatto nello spazio epidurale attraverso una laminectomia cervicale inferiore. Tra i vantaggi di questa metodica vi sono la sicura inserzione degli elettrodi e la stabilizzazione del collo. Tuttavia spesso i pazienti sono tracheostomizzati ed hanno una insufficienza respiratoria cronica, vi è quindi il rischio che giacendo, sul tavolo operatorio, in una posizione prona o laterale, sotto anestesia generale, possano avere qualche grado di complicazioni polmonari ^{jz9~}.

Nell'altro approccio, invece, gli elettrodi a catetere sono inseriti sempre allo stesso livello cervicale alto attraverso una puntura epidurale tra C6 e C7 o tra C7 e T1, in anestesia locale e mediante una guida con controllo fluoroscopico. Quest'ultima metodica ha degli indubbi vantaggi: la durata del tempo operatorio è estremamente breve e l'incidenza di complicazioni sistemiche è bassa. Per alcuni pazienti, tuttavia, appaiono problematici l'esecuzione della puntura lombare e l'introduzione dell'elettrodo nonché il mantenimento dello stesso in posizione corretta durante i movimenti del collo. Nei pazienti con marcata rigidità nucale in estensione la puntura

epidurale è estremamente difficile a livello cervicale basso ed il rischio di complicazioni è relativamente elevato, perciò è stato utilizzato anche il sito toracico alto. L'area dello spazio epidurale, infatti, varia in ogni tratto spinale, aumentando in direzione caudale. Uno degli svantaggi è che il sito di puntura diventa più profondo a seconda del fisico di certi pazienti. Considerevole attenzione va inoltre posta nelle applicazioni a lungo termine (29). Gli elettrodi stimolanti vengono poi connessi con un trasmettitore applicato sottocute: anteriormente nel petto o lateralmente nell'addome.

Si ritengono necessari almeno 12 mesi di stimolazione per valutarne l'efficacia⁽⁷⁴⁾. La stimolazione viene proseguita anche dopo il risveglio cognitivo, per un tempo non ben specificato.

Come per l'impianto encefalico profondo, anche per quello cervicale mancano tuttavia uniformi caratteristiche di stimolazione, come tempo di inizio, intervalli e durata di applicazione ed intensità dell'impulso.

I meccanismi di azione ipotizzati includono: la diretta stimolazione del sistema reticolare attivante del tronco encefalico con associato incremento del FEC e cambiamenti nel metabolismo intracerebrale delle catecolamine⁽⁷⁴⁾.

La stimolazione cervicale è risultata efficace nei pazienti^(37,46,50,74):

- giovani,
- in stadio precoce,
- con trauma cranico,
- con talamo intatto,
- con lesioni encefaliche non estensive o lieve atrofia alle immagini TC o MR,
- con presenza dell'onda N20 nei SEP e dell'onda V nei BAEP,
- con flusso ematico regionale ≥ 20 ml/100 g/min, determinato dalla SPECT cerebrale.

È stata riportata una evoluzione positiva nel 25-60% dei casi^(28,34,51).

I miglioramenti clinici includono il raggiungimento della capacità di seguire con gli occhi, di eseguire ordini semplici, di esprimere emozioni, di sostenere una conversazione verbale e, in rarissimi casi, di deambulare con sostegno.

Il potenziale pericolo di danneggiare il midollo spinale ed il costo della procedura, secondo alcuni, non compensano però i risultati ottenuti, che non sembrano includere una sopravvivenza autonoma.

Spesso la tecnica viene ritenuta efficace solo in base a parametri strumentali, come il livello dei neurotrasmettitori nel liquor, la presenza di certe componenti dei potenziali evocati, la variabilità del tracciato EEG, l'incremento del FEC e del metabolismo cerebrale (19,27,36,41).

La validità terapeutica di questo approccio va definita. Dal momento che le casistiche sono limitate e non includono il follow-up e che manca la possibilità di effettuare studi controllo, è difficile poter escludere la possibilità di un recupero spontaneo.

Stimolazione del nervo mediano ed altre modalità

Nel 1996 fu riportato che l'applicazione, in alcuni giovani pazienti con trauma cranico grave o moderato (Glasgow Coma Scale < 8), di una stimolazione percutanea (per 8 o 12 ore al giorno, ad una ampiezza di 20 mA ed una frequenza di 40 Hz per 20 sec/minuto) del nervo mediano a destra portava ad una precoce risposta di arousal. Il nervo mediano è stato scelto come portale per stimolare il tronco encefalico e la corteccia cerebrale (12,32,72).

Questa metodica da instaurarsi nella fase acuta risulta facile da usare, di basso costo e non invasiva, ma la sua efficacia non è ancora stata definita statisticamente per il piccolo numero di casi in cui è stata applicata.

Un'altra metodica, assimilabile a quella del nervo mediano, è la stimolazione percutanea degli arti a bassa frequenza elettrica (frequenza 12 Hz, intensità 5-30 volt, per 15 minuti al giorno) (61).

Tra le varie modalità di stimolazione sensoriale sperimentate, segnaliamo infine la stimolazione elettromagnetica della fossa cranica posteriore (livello di output di 70-100% per 20 volte al giorno) che, in alcuni casi, ha mostrato un rapido, benché transitorio, miglioramento dei disturbi della coscienza⁽⁵⁰⁾.

CONCLUSIONI

La ricerca sui metodi di "risveglio" della coscienza è ancora in pieno sviluppo. Tutte le varie procedure risentono dell'attuazione su campioni di dimensioni troppo limitate, della difficoltà di eseguire studi controllo, del polimorfismo delle modalità della stimolazione ed anche di scale di valutazione non convincenti.

Riuscire ad individuare bene i cambiamenti che precedono e caratterizzano il recupero della coscienza è estremamente importante. Questo anche in considerazione del fatto che spesso i pazienti in SV sono destinati ad istituti non dedicati, dove il non riconoscimento dei primi segni di ripresa può portare alla precoce interruzione o alla mancata instaurazione di misure riabilitative aggressive⁽³¹⁾.

La ricerca di questi segni non è un compito facile in quanto sono sovente minimi, scarsamente obiettivabili, fluttuanti e necessitano di lunghi periodi di osservazione. Inoltre, gli stessi cambiamenti possono essere interpretati in maniera diversa a seconda dell'esaminatore. Da qui la necessità di individuare segni obiettivi di facile riscontro e predire di un recupero cognitivo. In base alla nostra osservazione, il reperto dell'incrocio spontaneo delle gambe, una caviglia sopra l'altra, in un soggetto in SV appare indicare che avverrà la ripresa del contenuto della coscienza⁽⁶⁷⁾.

Nonostante non si conosca ancora esattamente quale modalità di risveglio sia realmente efficace, questo indica il bisogno di sperimentare di più piuttosto che l'opportunità di fare di meno. Ad ogni paziente in coma o in stato vegetativo va offerta la possibilità di fruire di tutte le metodiche per il recupero cognitivo, quando esistono i presupposti potenziali affinché questo possa avvenire⁽³⁾.

BIBLIOGRAFIA

1. Aldrige D, Gustorff D, Hannich HJ. Music therapy allied to coma patients. *J R Soc Med* 1990; 83: 345-346.
2. Ammannati F, Bordi L, Cecchi PC, Mennonna P, Scotto di Luzio AE, Widmann S, Paganini M, Tronchi P, Dei E. La stimolazione cerebrale profonda nello stato vegetativo persistente. *Bollettino Medico dell'Azienda Ospedaliera di Gareggi* 1999; 13: 4-7.
3. Andrews K. Should PVS patients be treated? *Neuropsych Rehabil* 1993; 3: 109-119.
4. Aoki C, Siekevitz P. La plasticità del cervello. *Ic Scienze* 1989; 246: 24-32.
5. Bakay RAE, Sweeney KM, Wood JH. Pathophysiology of cerebrospinal fluid in head injury: part I pathological changes in cerebrospinal fluid solute composition after traumatic injury. *Neurosurgery* 1986; 18: 234-243.
6. Basso A, Pizzamiglio L. Recupero delle funzioni cerebrali. In: G Denes, L Pizzamiglio (Eds): *Manuale di neuropsicologia. Normalità e patologia dei processi cognitivi*. Zanichelli, Bologna 1996:1111-1135.
7. Boddy J. *Brain system and psychological concepts*. John Wiley, New York 1978.
8. Butler SR. Meccanismi neuronali per la riabilitazione. In: S Giaquinto (Ed): *La riabilitazione cognitiva assistita da computers*. Editore Marrapese, Roma 1989: 257-274.
9. Campagnolo Di, Katz RT. Successful treatment of akinetic mutism with a post-synaptic dopamine agonist (abstract). *Arch Phys Med Rehabil* 1992; 73: 975.
10. Clark WR. *Sesso e origini della morte*. McGraw-Hill, Milano 1998.
11. Cohen SI. Central nervous system functioning in altered sensory environments. In: MH Appley, R Trumbull (Eds): *Psychological stress*. Appleton Century Crofts, New York 1967: 77-122.
12. Cooper IB, Jane JA, Alves WM, Cooper EB. Right median nerve electrical stimulation to hasten awakening from coma. *Brain Inj* 1999; 13: 261-267.
13. Defanti CA. Lo stato vegetativo persistente. In: CA Defanti, C Flamigni, M Mori, (Eds): *Bioetica (Le Scienze quaderni n. 88)*. Le Scienze, Milano 1996.
14. DeYoung S, Grass RB. Coma recovery program. *Rehabil Nurs* 1987; 12: 121-124.
15. Doman G, Wilkinson R, Dimancescu MD, Pelligrà R. The effect of intense multi-sensory stimulation on coma arousal and recovery. *Neuropsychol Rehabil* 1993; 3: 202-212.
16. Dombrov ML, Wong A, Schneider W, Nichols J. Clinical use of amantadine in brain injury rehabilitation (abstract). *Arch Phys Med Rehabil* 1992; 73: 975.
17. Echiverri HC, Tatum WO, Merens TA, Coker SB. Akinetic mutism: pharmacologic probe of the dopaminergic mesencephalic activating system. *Pediatr Neuro* 1988; 4: 228-230.
18. Fiori M, Giaquinto S. Esperienze di trattamento medico mediante computer delle sequele cognitive

del trauma cranico. Rivista Medica 1999; 5: 69-70.

19. Fujii M, Matsumura I, Moroi J, Ishihara H, Nagatsugu Y, Fujusawa H, Yamashita T, Ho H, Sadumitsu T, Maekawa I, Saitoh K. Spinal cord stimulation for patients in the early stage of hypoxic encephalopathy. In: T Tsubokawa, T Kanno (Eds): The Society for Treatment of Coma (vol 3). Proceedings of the 3rd Annual Meeting of the Society for Treatment of Coma Kyoto, Japan, 1994. Neuron Publishing Co., Tokyo 1995: 125-132.
20. Giacino JT, Zasler NI, Katz DI, Kelly JP, Rosenberg JH, Filley CM. Development of practice guidelines for assessment and management of the vegetative and minimally conscious states. J Head Trauma Rehabil 1997; 12: 79-89.
21. Giaquinto S (Ed). La riabilitazione cognitiva assistita da computers. Editore Marrapese, Roma 1989.
22. Gualtieri CT. Pharmacotherapy and the neurobehavioural sequelae of traumatic brain injury. Brain Inj 1988; 2: 101-129.
23. Haig AJ, Ruess JM. Recovery from vegetative state of six months' duration associated with Sinemet (levodopa/carbidopa). Arch Phys Med Rehabil 1990; 71: 1081-1083.
24. Hall ME, McDonald S, Young GC. The effectiveness of directed multisensory stimulation versus non-directed stimulation in comatose CHI patients: pilot study of a single subject design. Brain Injury 1992; 6: 435-446.
25. Hassler R, Dalle Ore G, Bricolo A, et al. Behavioral and EEG arousal induced by stimulation of unspecific projection systems in a patient with post-traumatic apallic syndrome. Electroenceph Clin Neurophysiol 1969; 27: 306-310.
26. Hassler R, Dalle Ore G, Bricolo A, et al. EEG and clinical arousal induced by bilateral long-term stimulation of pallidal system in traumatic vigil coma. Electroenceph Clin Neurophysiol 1969; 27: 689-690.
27. Hatayama T, Takahashi T, Ito S, Sekiya T, Suzuki S. Effect of electrical stimulation of the cervical (spinal) cord on cerebral blood flow in a patient with diffuse axonal injury. In: T Ohta, T Kanno (Eds): The Society for Treatment of Coma (vol 7). Proceedings of the 7th Annual Meeting of the Society for Treatment of Coma. Osaka, Japan, 1998. Neuron Publishing Co., Tokyo 1999: 37-42.
28. Hirata Y, Tsuji S, Ushio Y. Cervical (spinal) cord stimulation for prolonged coma, with special reference to the clinical significance of the arousal response induced by stimulation. In: T Kanno (Eds): The Society for Treatment of Coma (vol 2). Proceedings of the 2nd Annual Meeting of the Society for Treatment of Coma Kyoto, Japan, 1993. Neuron Publishing Co., Tokyo 1994: 41-49.
29. Hirata Y, Tsuji S, Ushio Y. Cervical spinal cord stimulation (C-SCS) in patients with prolonged consciousness disturbance, with special reference to the upper thoracic approach to epidural puncture sites for electrode insertion. In: T Yoshimoto, T Kanno (Eds): The Society for Treatment of Coma (vol 5). Proceedings of the 5th Annual Meeting of the Society for Treatment of Coma Sendai, Japan, 1996. Neuron Publishing Co., Tokyo 1997: 109-115.

30. Horiguchi J, Inami Y, Shoda T. Effects of long term amantidine treatment of clinical symptoms and EEG of a patient in vegetative state. *Clin Neuropharm* 1990; 13: 84-88.
31. Horn S, Shiel A, Mclellan I, Campbell M, Watson M, Wilson B. A review of behavioural scales for monitoring recovery in and alter coma with pilot data on a new scale of visual awareness. *Neuropsych Rehabil* 1993; 3: 121-137.
32. Jane J, Alves W, Cooper E. Right median
 32) Jane J, Alves W, Cooper E. Right median nerve elettrica stimulation of comatose patients. In: The Program of the 6th Annual Meeting of the Society for Treatment of Coma. Sendai, Japan, 1996: 1-5 (abstract).
 nervo electrical stimulation of co32. Jane J,
 (abstract).
33. Kamci Y, Kanno T, Yokoyama T. Analysis of cerebrospinal fluid amine metabolites in vegetative state patients after spinal cord stimulation. In: K Takakura, T Kanno (Eds): The Society for Treatment of Coma (voi 1). Proceedings of the 1st Annual Meeting of the Society for Treatment of Coma Kyoto, Japan, 1992. Neuron Publishing Co., Tokyo 1993: 29-38.
34. Kamei Y, Yokoyama T, Okuma I, Kanno T. Long-term prognosis of vegetative state: comparison between natural course and spinal cord stimulation therapy. In: T Tsubokawa, T Kanno (Eds): The Society for Treatment of Coma (voi 3). Proceedings of the 3rd Annual Meeting of the Society for Treatment of Coma Kyoto, Japan, 1994. Neuron Publishing Co., Tokyo 1995: 133-140.
35. Kanno T, Kamei Y, Yokoyama T, et al. Effects of neurostimulation on reversibility of neuronal function: experience of treatment for vegetative status. *Neuro Surg* 1988; 16: 157-163.
36. Kanno T, Kamei Y, Yokoyama T, Shoda M, Tanji H, Nomura M. Effects of dorsal column spinal cord stimulation (DCS) on reversibility of neuronal function - experience of treatment for vegetative state. *PACE* 1989; 12: 733-738.
37. Kanno T, Kamci Y, Yokoyama T. Treating the vegetative state with dorsal column stimulation. In: K Takakura, T Kanno (Eds): The Society for Treatment of Coma (voi 1). Proceedings of the 1st Annual Meeting of the Society for Treatment of Coma Kyoto, Japan, 1992. Neuron Publishing Co., Tokyo 1993: 67-76.

38. Katayama Y, Tsubokawa T, Yamamoto T, Hirayama T, Miyazaki S, Koyama S. Characterization and modification of brain activity with deep brain stimulation in patients in a persistent vegetative state: pain-related late positive component of cerebral evoked potential. *PACE* 1991; 14: 116-121.
39. Keren O, Sazbon L, Groswasser Z, Shmuel M. Follow-up studies of somatosensory evoked potentials and auditory brainstem evoked potentials in patients with post-coma unawareness (PCU) of traumatic brain injury. *Brain* 1994; 8: 239-247.
40. Lal S, Merbtiz C, Grip JC. Modification of function in head-injured patients with Sinemet. *Brain Inj* 1988; 2: 225-233.
41. Levin DE, Hirschmann DR Dorsal column stimulation: effect on human cerebrospinal fluid and plasma catecholamines. *Neurology* 1980; 30: 65-71.
42. 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.
43. Lombardi P, Brianti R, Mazzucchi A. La "riabilitazione" del paziente in coma post-traumatico: un controverso problema. In: A Mazzucchi (Ed): La riabilitazione neuropsicologica dei traumatizzati cranici. Masson, Milano 1998: 17-23.
44. Macchi G, Molinari M. Neuroplasticità: dati sperimentali ed ipotesi cliniche. In: S Giaquinto (Ed): La riabilitazione cognitiva assistita da computers. Editore Marrapese, Roma 1989: 241-256.
45. Marshall JP. Meccanismi neuronali di plasticità e recupero dal danno cerebrale: relazione con i disturbi attentivi. In: S Giaquinto (Ed): La riabilitazione cognitiva assistita da computers. Editore Marrapese, Roma 1989: 305-316.
46. Matsui T, Fujiwara S, Takahashi H: et al. Indication of electrical deep brain or dorsal column stimulation and a new scoring system for prolonged impaired consciousness. *Jpn J Neurosurg* 1998; 7: 14-23.
47. McLardy T, Ervin F, Mark V. Attempted inset-electrodes-arousal from traumatic coma Neuro-pathological findings. *Trans Am Neurol Assoc* 1968; 93: 25-30.
48. Mitchell S, Bradley VA, Welch JL, Britton PG. Coma arousal procedure: a therapeutic intervention in the treatment of head injury. *Brain Inj* 1990; 4: 273-279.
49. Nishino K, Ito T. Central norepinephrine precursor, L-DOPS improved the consciousness and motivation in stroke patients. In: T Tsubokawa, T Kanno (Eds): The Society for Treatment of Coma (vol 3). Proceedings of the 3rd Annual Meeting of the Society for Treatment of Coma. Kyoto, Japan, 1994. Neuron Publishing Co., Tokyo 1995: 3-13.
50. Nishino K, Ito T. Therapeutic effect of electromagnetic stimulation of the posterior cranial fossa on prolonged consciousness disturbance. In: T Yoshimoto, T Kanno (Eds): The Society for Treatment of Coma (vol 5). Proceedings of the 6th Annual Meeting of the Society for Treatment of Coma Sendai, Japan, 1997. Neuron Publishing Co., Tokyo 1996: 139-149.
51. Ohira T. Effect of spinal cord stimulation on vegetative state. In: K Takakura, T Kanno (Eds):

- The Society for Treatment of Coma (voici). Proceedings of the 1st Annual Meeting of the Society for Treatment of Coma Kyoto, Japan. 1992. Neuron Publishing Co., Tokyo 1993: 101-106.
52. Plenger PM, Dixon E, Castillo RM, Frankowski RF, Yablon SA, Levin HS. Subacute methylphenidate treatment for moderate to moderately severe traumatic brain injury: a preliminary double-blind placebo-controlled study. *Arch Phys Med Rehabil* 1996; 77: 536-540.
 53. Plum F, Posner JB. *The diagnosis of stupor and coma* (3rd edition). Davis, Philadelphia 1980.
 54. Reinhard DL, White John, Sandel ME. Improved arousal and initiation following tricyclic antidepressant use in severe brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1996; 77: 80-83
 55. Rosenzweig MR, Bennett EL, Diamond MC. L'esperienza modifica il cervello? *Le Scienze* 1972; 45: 22-29.
 56. Standola B, Avesani R. *La metà destra del dottor Standola*. Progei Editori. Verona 1997.
 57. Shimoda K, Sani H, Kaneto O, Kitagawa T. L-threo-DOPS treatment in a patient of persistent vegetative state: a case report. *Neurol Med (Tokyo)* 1993; 39: 411-415.
 58. Sisson R. Effects of auditory stimuli on comatose patients with head injury. *Heart and Lung* 1990; 19: 373-378.
 59. Stringer AY. *Guida alla diagnosi neuropsicologica nell'adulto*. EDKA, Milano 1998: 54-56.
 60. Suedfeld P. Changes in intellectual performance and susceptibility to influence. In: JP Zubeck (Ed): *Sensory deprivation: fifteen years of research*. Appleton Century Crofts, New York 1969: 126-166.
 61. Tanaka Y, Takei H, Fukui S, Shishido T, Yoshino Y, Sato T, Hanai T, Rachi H, Suganuma T, Sugimoto S, Hirakawa I. The treatment of percutaneous low frequency electric stimulation for disturbance of consciousness. In: J Mukawa and T Kanno (Eds): *The Society for Treatment of Coma* (vol 6). Proceedings of the 6th Annual Meeting of the Society for Treatment of Coma. Okinawa, Japan, 1997. Neuron Publishing Co., Tokyo 1998: 127-132.
 62. The Multi-Society Task Force on PVS: Medical aspects of the persistent vegetative state (first of two parts). *N Engl J Med* 1994; 330: 1499-1508.
 63. The Multi-Society Task Force on PVS: Medical aspects of the persistent vegetative state (second of two parts), *N Engl J Med* 1994; 330: 1572-1579.
 64. Tsubokawa T, Yamamoto T, Katayama Y. Chronic deep brain stimulation as a treatment for the vegetative state. In: T Yoshimoto, T Kanno (Eds): *The Society for Treatment of Coma* (vol 5). Proceedings of the 6th Annual Meeting of the Society for Treatment of Coma. Sendai, Japan, 1997. Neuron Publishing Co., Tokyo 1996: 89-98.
 65. Tsubokawa T, Yamamoto T, Katayama Y, Hirayama T, Maejima S, Moriya T. Deep-brain stimulation in a persistent vegetative state: follow-up results and criteria for selection of candidates. *Brain* 1990; 113: 315-327.

66. Verlicchi A, Zanotti B. 11 Conia & Co. New Magazine Edizioni, Trento 1999.
67. Verlicchi A, Zanotti B. Stato vegetativa: realtà e pregiudizi. New Magazine Edizioni, Trento 2000.
68. Wilson SL, McMillan '1'M. A review of the evidencce for the eflèctivenes of sensory stimulation treatment for coma and vegetative states. *Neuropsych Rehabil* 1993; 3: 149-160
69. Wilson SL, Powell GB, Brock D. Thwaites H. Vegetative state and responses to sensory stimulation: an analysis ol'24 cases. *Brain Inj* 1996; 10: 807-818.
70. Wood RL. Critica) analysis of the concept of sensory stimulation for patients in vegetative states. *Brain Inj* 1991; 5: 401-409.
71. Wroblewski BA, Glenn MB. Pharmacological treatment of arousal and cognitive deficits. *J liead "trauma Rehabil* 1994; 9: 19-42.
72. Yamamoto K, Sugita S, Ishikawa K. Morimitsu H, Shimamoto li. Shigemori M. A case of persistent vegetative state trcated with median stimulation. In: J Mukawa, T Kanno (Eds): *The Society for Treatment of Coma (voi 6). Proceedings of the 6th Annua) Meeting of the Society for "Treatment of Coma. Okinawa, Japan. 1997. Neuron Publishing Co., Tokyo 1998: 117-121.*
73. Yamamoto T, Kalayama Y, Fukaya C, Kurihara J, Maejima S, Hirayama T, Tshokaea't. Combined decp brain stimulation therapy of the CM-pf complex and Meynert nuclew for the vegetative state. In: J Mukawa, T Kanno (Eds): *Tbc Society for Treatment of Coma (voi 6). Proceedings of the óth Annua) Meeting of the Society for Treatment of Corna. Okinawa, Japan, 1997. Neuron Publishing Co., Tokyo 1998: 89-93.*
74. Yanagida N, H~wa J, Uemura K. Recovery of neurone) function in a persistent vegetative patient - role of dorsal column stimulation. In: T Ohta, 't Kanno (Eds): *The Society for Treatment of Coma (voi 7). Proceedings of the 7th Annua) Meeting of tbc Society for Treatment of Coma Osaka, Japan, 1998. Neuron Publishing Co., Tokyo 1999: 57-63.*
75. Zafonte RD, Watanabe T, Mann NR. Amantadine: a potential treatment for the minimally conscious state. *Brain Inj* 1998; 12: 617-621.