

FISIOPATOLOGIA DEL COMA E DELLO STATO VEGETATIVO: ASPETTI SCIENTIFICI E SCELTE BIOETICHE

Premessa.

E' necessaria una premessa: per formulare qualsiasi giudizio, in ogni circostanza della vita, è assolutamente indispensabile conoscere il più dettagliatamente possibile i fatti.

Tanto è così che chiunque ha interesse ad evocare un rapido, facile e superficiale giudizio non disdegna di utilizzare l'espedito dell'approssimazione e della confusione semantica, fino a spingersi all'uso della menzogna vera e propria. Fra le pieghe di quella che viene definita l'"antilingua" (cioè usare perifrasi per nascondere il senso vero di ciò di cui si sta parlando; un esempio per tutti: prodotto del concepimento invece di embrione o, meglio, figlio) si nasconde sempre la volontà di confondere. Confondere la ragione per traviare il giudizio e trovare un "facile", quasi scontato, consenso. Il giudizio erroneo è spesso figlio di una informazione manipolata.

Credo che il primo requisito dell'onestà intellettuale sia proprio il non temere il dato reale, l'assunto razionale, l'acquisizione scientifica; in una parola, il non cedere alla tentazione di piegare la ragione alla propensione ideologica. Proprio da "uomo di scienza" sono convinto che più studiamo, ricerchiamo, sperimentiamo, più ci avviciniamo a quella Verità dalla quale non abbiamo nulla da temere. Anzi di più: parafrasando G.K. Chesterton, "la ragione, se glielo lasciamo fare, cammina lieta verso la fede" ("Ortodossia", 1908).

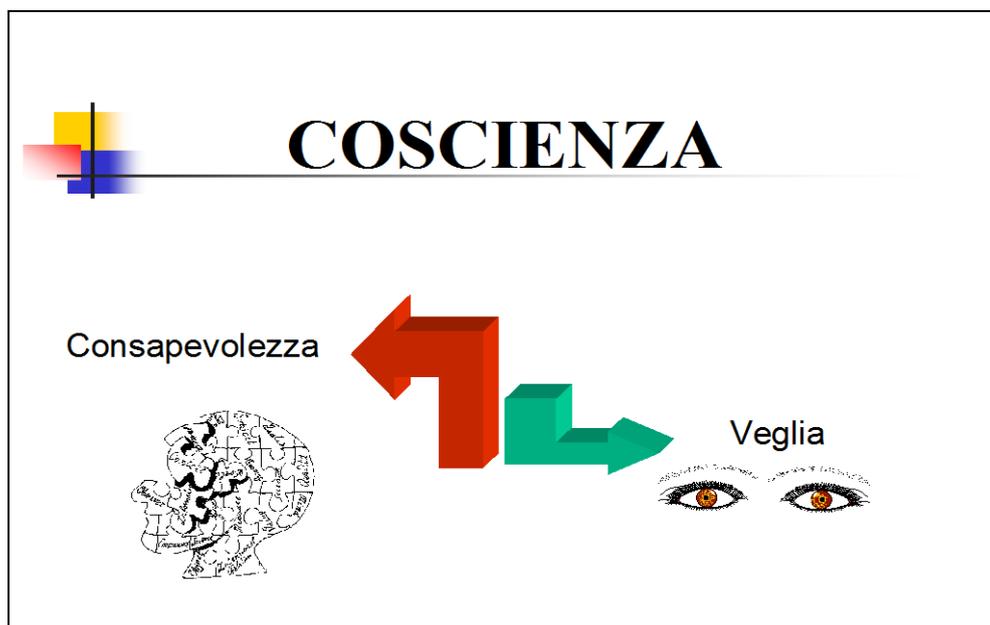
Con l'autorevolezza e la chiarezza che gli sono proprie, ce lo ha ricordato Benedetto XVI°: "Agire contro la ragione è in contraddizione con la natura di Dio" (Università di Ratisbona, 11 settembre 2006).

Esporre lo stato dell'arte delle nostre attuali conoscenze sui disturbi della coscienza esige, quindi e soprattutto, rigore scientifico e chiarezza terminologica. Solo alla fine potremo cercare di evidenziare delle ricadute etiche, figlie o sorelle della stessa ragione che ci ha permesso di sondare il terreno scientifico.

Le turbe della coscienza: coma e stato vegetativo (SV)

Che cos'è la coscienza? Tanti Autori si sono cimentati, nel tempo, nell'impresa di darne una definizione esaustiva, ma i risultati sono sempre stati parziali e, spesso, troppo approssimativi.

Oggi i neuroscienziati hanno abbandonato l'impresa di definirla, limitandosi a "descriverla" nelle sue fondamentali componenti: la "consapevolezza" (di se stessi e dell'ambiente circostante) e la "vigilanza" (il contatto con il mondo esterno).



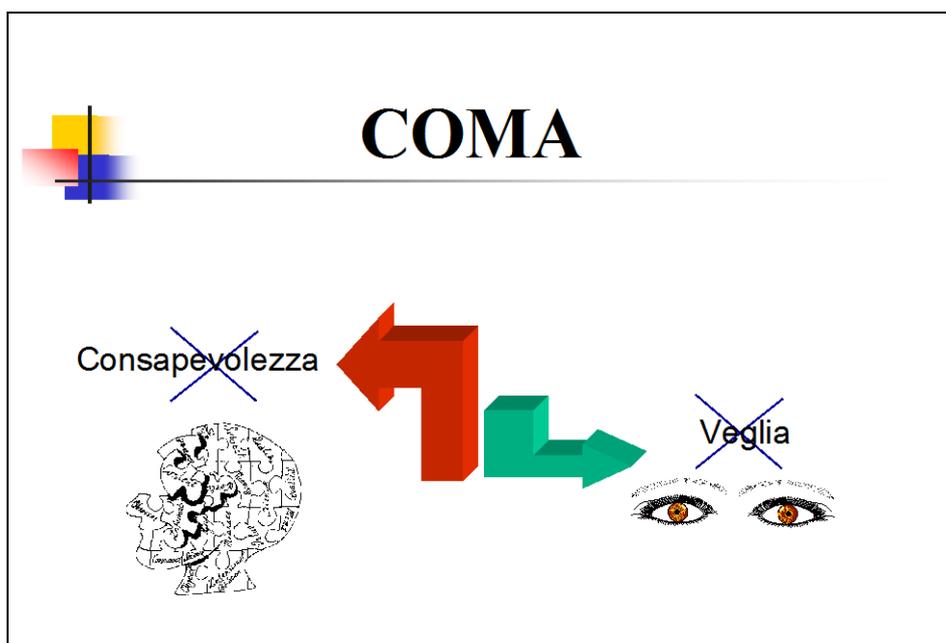
Coscienza, quindi, come il frutto di una sinergia fra consapevolezza e vigilanza. Certamente, la coscienza è qualcosa di più, ma questi sono i due aspetti che possiamo scientificamente affrontare e studiare.

Lo stato di coma è caratterizzato dall'abolizione della coscienza e delle funzioni somatiche. In caso di coma, quindi, sono sopresse sia la consapevolezza che la vigilanza: il paziente giace immobile, ad occhi chiusi, non risvegliabile, in assenza di risposte finalizzate a stimoli esterni.

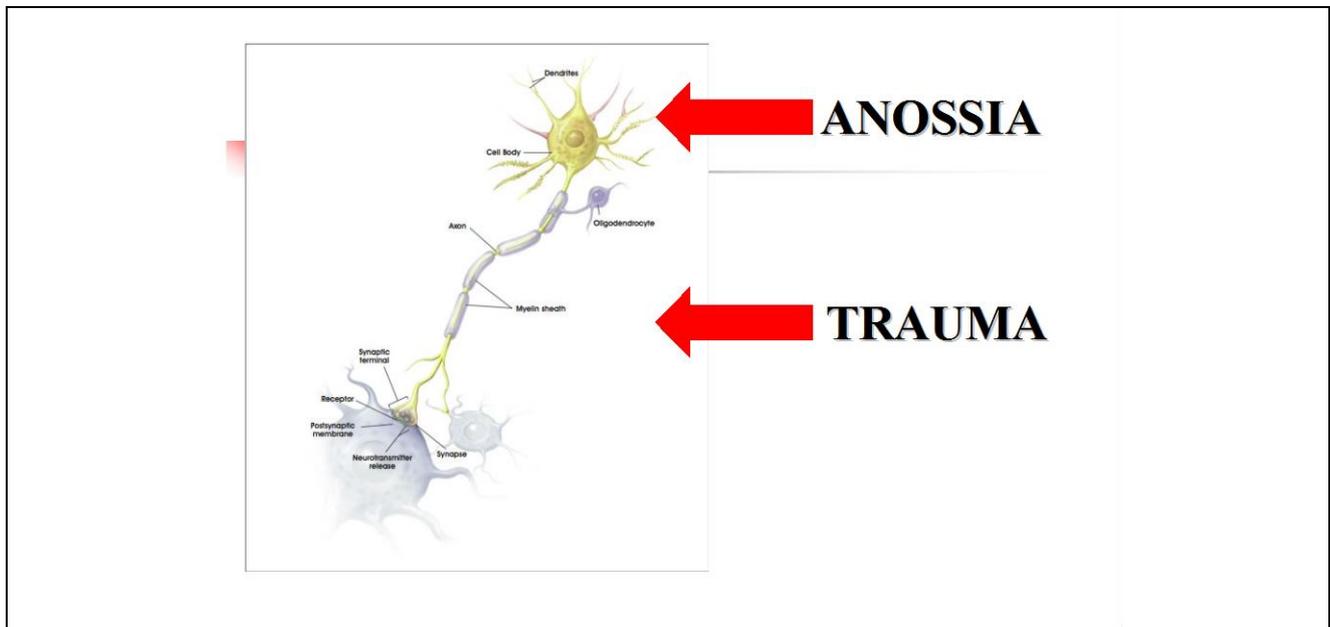


COMA

- **STATO DI ABOLIZIONE DELLA COSCIENZA E DELLE FUNZIONI SOMATICHE**
- Il paziente giace immobile, ad occhi chiusi, non risvegliabile, in assenza di risposte finalizzate a stimoli esterni



Il coma può conoscere numerose cause; la mia trattazione si limiterà ad affrontare il coma da trauma cranio-encefalico (TCE) ed il coma post-anossico, cioè da mancanza di ossigeno al cervello.



Quanto può durare il coma ? Settimane, mesi, anni, indefinitamente ? French nel 1952 scriveva che “raramente si può vivere qualche giorno o, eccezionalmente, due o tre settimane” (Archs. Neurol. Psychiatr. 1952; 68:727).

“... patients who sustain brain lesions which deprive them of the ability to perform the intuitive and protective functions necessary for survival rarely **live more than a few days or, exceptionally, two or three weeks.**”
French JD

Archs Neurol Psychiat 1952; 68:727

Solo vent’anni dopo, B. Jennet (neurochirurgo scozzese) e F. Plum (neurologo americano) potevano affermare che “nuovi trattamenti consentono di prolungare la vita di pazienti in condizioni che ritenevamo fatali, realizzando quadri clinici che non avevamo mai incontrato in precedenza” (Lancet 1972; 1(7753):734-737).



“New methods of treatments may, by prolonging the lives of patients with conditions which were formerly fatal, result in situations never previously encountered”

B. Jennett, F. Plum



Denominarono questo nuovo quadro clinico “Stato Vegetativo” (SV), modificando la precedente dizione di “sindrome apallica” che Ernst Kretschmer aveva coniato nel 1940, volendo evidenziare il dato della perdita di funzionalità della corteccia cerebrale (detta, appunto, “pallium”).

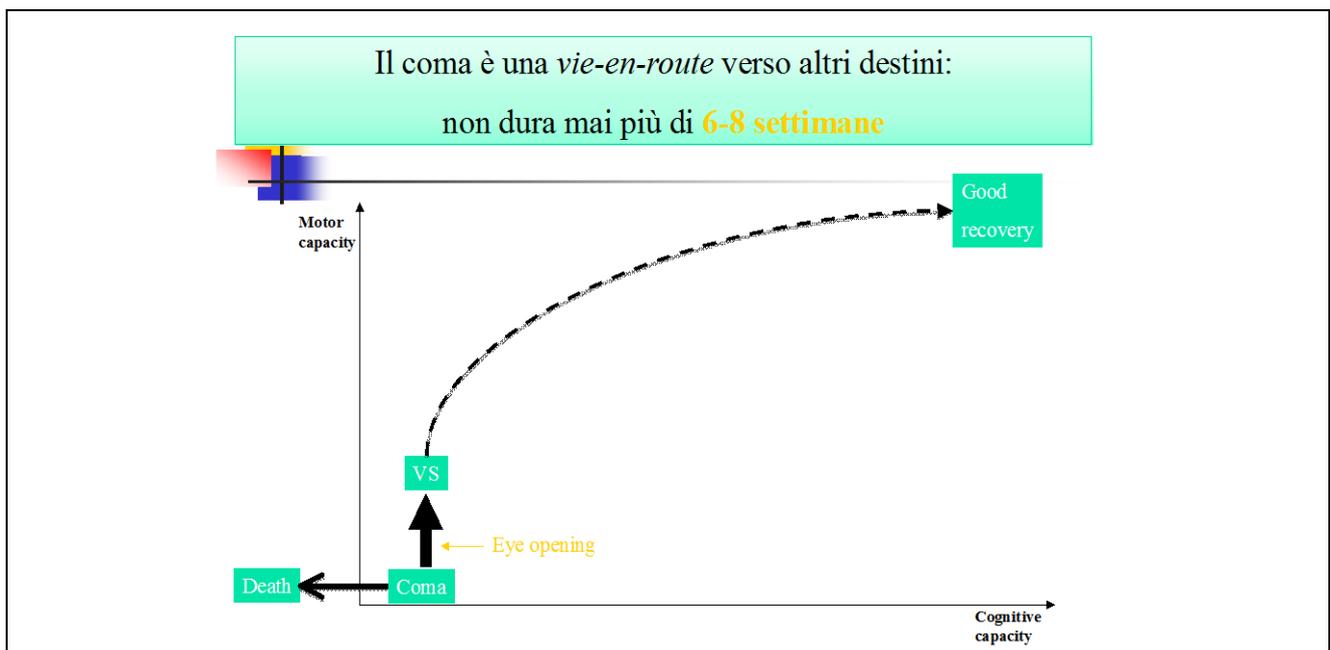
Nello stesso anno, 1972, F. Plum, in collaborazione con il neurologo Jerome Posner, pubblicava la prima edizione di “Diagnosis of Stupor and Coma”, che deve a ragione essere considerata la prima opera completa (in epoca moderna) sul tema del coma e degli stati post-comatosi.

Sono state appunto le tecniche di rianimazione e l’evoluzione della neurochirurgia che ci hanno consentito di modificare radicalmente in senso positivo la prognosi.

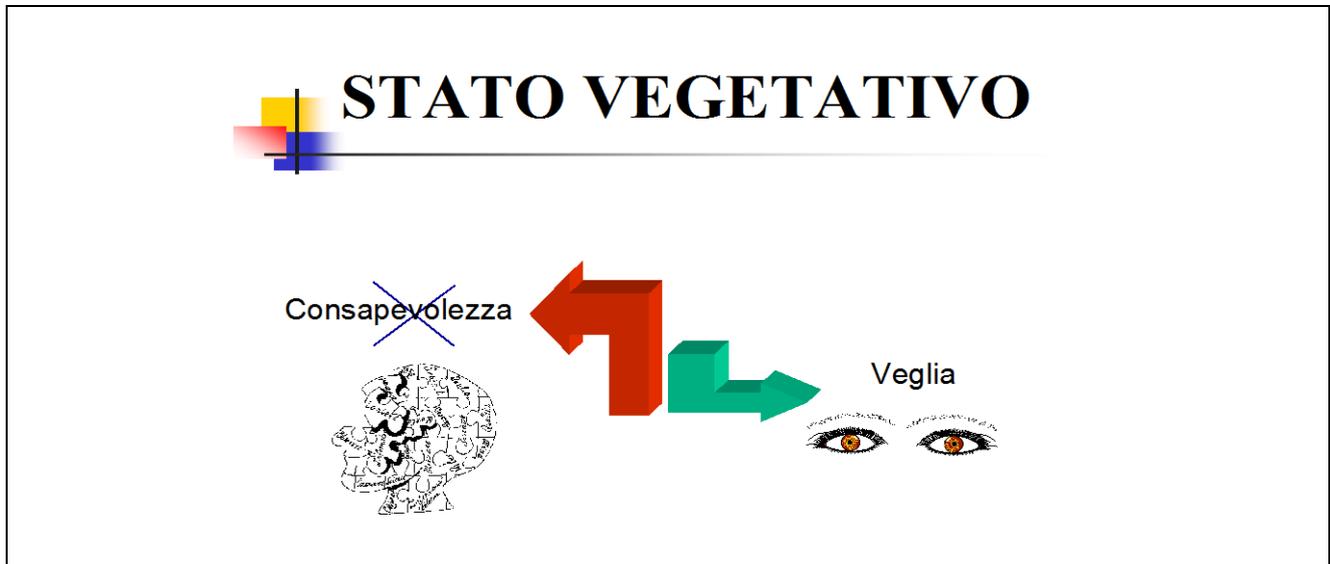
Allo stato attuale, possiamo affermare che il coma non dura mai più di 6-8 settimane.

Il coma, quindi, non è più una sorta di “anticamera” della morte, ma una “tappa di passaggio” (una “vie-en-route” dicono i francesi) verso altri destini.

Quali? Essenzialmente tre: l’esito fatale, la progressiva ripresa fino alla guarigione (senza o con deficit neurologici o cognitivi), lo Stato Vegetativo (SV).



Riferendoci allo schema che abbiamo utilizzato per descrivere le componenti della coscienza, lo SV è caratterizzato da conservazione della vigilanza: il paziente è vigile (occhi aperti), è dotato di ritmo sonno-veglia, è incontinente e presenta una conservazione variabile della funzionalità dei nervi cranici e dei riflessi spinali.



The diagram is titled "STATO VEGETATIVO" in bold blue letters. To the left of the title is a decorative graphic consisting of overlapping colored squares (yellow, red, blue) and a black crosshair. Below the title is a bulleted list of characteristics:

- **Presenza di vigilanza**
- Presenza di ritmo sonno-veglia
- Incontinenza
- Conservazione variabile dei nervi cranici e dei riflessi spinali

Sul versante di quelli che vengono definiti i “sintomi negativi”, lo SV è caratterizzato da NON EVIDENZA di consapevolezza di sé e dell’ambiente circostante, di risposte comportamentali a stimoli visivi, uditivi, tattili, dolorosi e di comprensione o produzione verbale.



STATO VEGETATIVO

- **Non evidenza di:**
 - consapevolezza di sé
 - consapevolezza dell'ambiente
 - risposte comportamentali a stimoli visivi, uditivi, tattili, dolorosi
 - comprensione o produzione verbale

Va precisato che il paziente in SV non è “collegato” a nessuna macchina che lo mantiene in vita; anzi lo stesso termine “vegetativo” – vocabolo certamente inadatto e fuorviante, perché evoca l'idea di un vegetale per un paziente che è sempre e solo una persona umana – venne utilizzato per evidenziare che le funzioni vitali sono tutte presenti ed autonome.

In valore assoluto, attualmente in Italia su 150.000 casi di TCE/anno, 750 (0,5%) rimangono in SV, e su 180.000 casi di grave stroke cerebrale/anno, 1.800 (1,0%) rimangono in SV.

Lo SV può evolvere positivamente verso un possibile lento, graduale, progressivo “risveglio” che connota uno “Stato di Minima Coscienza” (SMC), delineato e descritto da J. Giacino nel 2002 (Neurology 2002; 58:349-353): il paziente presenta una limitata, ma evidente, consapevolezza di sé e dell'ambiente, formula risposte variabili a comandi semplici (anche di tipo posturale, come movimenti del capo si/no), manifesta comportamenti volontari in risposta a stimoli ambientali.

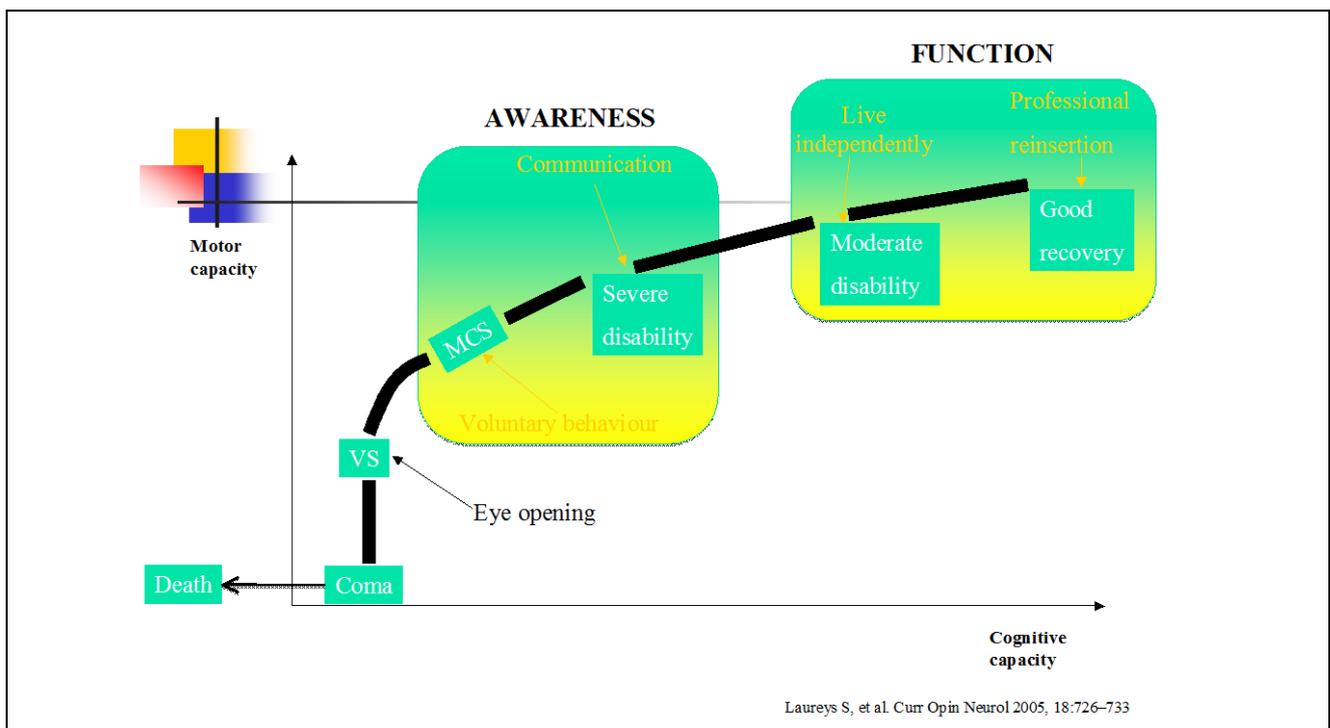
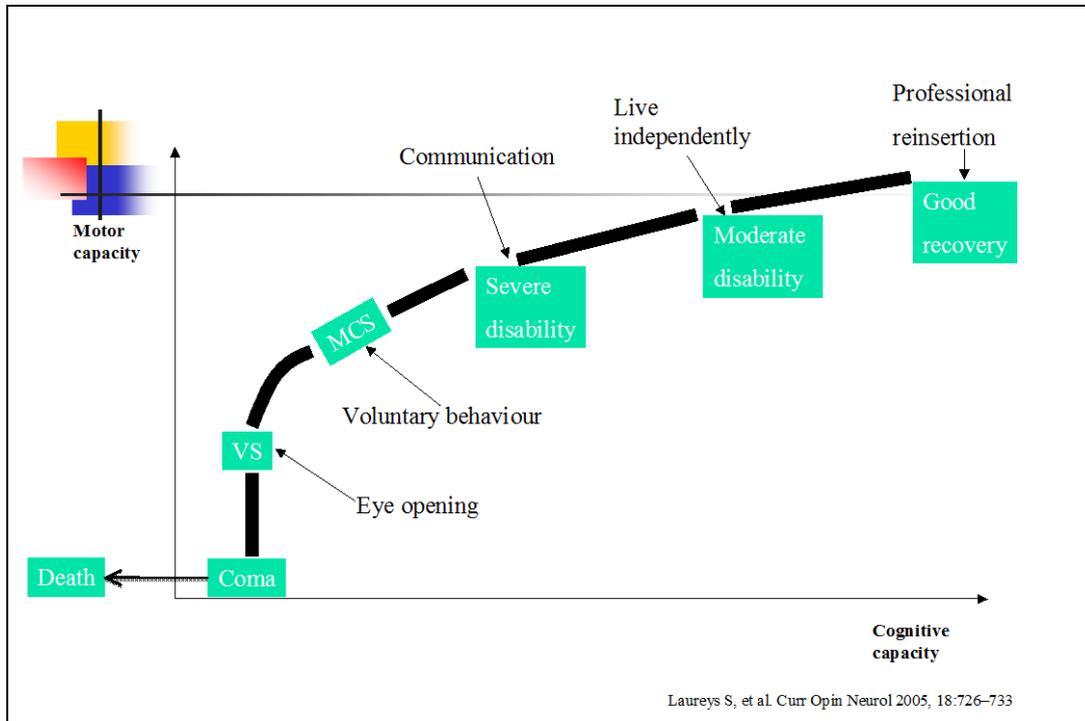


STATO di MINIMA COSCIENZA

- Limitata consapevolezza di sé e dell'ambiente
- Risposta variabile a comandi semplici
- Risposte verbali o posturali si/no
- Verbalizzazione
- Comportamenti volontari in risposta a stimoli ambientali

Sul piano pratico-clinico il dato più rilevante è l'evidenza di movimenti oculari volontari di inseguimento o di fissazione stabile, che si manifestano come risposta diretta a stimoli in movimento.

L'ulteriore evoluzione positiva vede il passaggio attraverso tre tappe: recupero della sola capacità comunicativa ("disabilità grave"), recupero di grado variabile di vita indipendente ("disabilità moderata"), recupero completo con reinserimento sociale attivo ("guarigione completa") (Laureys S. Curr. Opin. Neurol. 2005, 18:726-733).



Purtroppo, però, non sempre è così. Lo stato clinico del paziente può arrestarsi a livello di SV, configurando quel quadro clinico che è stato denominato “SV persistente o permanente” (SVP).

Stato Vegetativo: permanente o persistente ? Il contributo del “neuroimaging”

Allo stato attuale delle conoscenze, in termini rigorosamente scientifici, è corretto parlare di “permanente” o di “persistente” ?

Nel 1994 le Società scientifiche di ambito neurologico degli USA costituirono un apposito “gruppo di studio”, che chiamarono “Multi-Society Task Force on PVS”, dedicato ad approfondire il tema dello SV.

The Multi-Society Task Force on PVS - 1994



American Academy of Neurology

Child Neurology Society

American Neurological Association

American Association of Neurological Surgeons

American Academy of Pediatrics



New Engl J Med 1994; 330: 1499 (Part 1) - 330: 1572 (Part 2)

Le conclusioni furono che si dovesse assumere la categoria di “permanente” quando lo SV perdurava più di tre mesi dopo un danno cerebrale anossico e più di un anno dopo un TCE (New Engl J Med 1994; 330:1499 (part 1) – 330: 1572 (part 2). Venne testata una popolazione costituita da 434 TCE adulti e 106 pediatrici, e 169 adulti con lesione anossica e 45 in età pediatrica.

Per alcuni anni queste conclusioni costituirono una sorta di “dichiarazione definitiva”, che non doveva lasciare spazio ad impossibili recuperi tardivi dello stato di coscienza. Si decise, quindi, di adottare l’aggettivo “permanente”, volendo connotare l’assoluta irreversibilità del quadro clinico.

Non per questo la ricerca scientifica si fermò. Anzi si moltiplicarono in tutto il mondo centri che tentarono i più svariati approcci terapeutici, ottenendo anche risultati assolutamente insperati in singoli casi, che non potevano (e non possono) assumere il significato di una “regola generale” - considerata appunto l’esiguità numerica globale e la difficile riproducibilità dei risultati in situazioni cliniche consimili - ma che ebbero il valore di iniziare a scardinare il “dogma” del “recupero impossibile”. Si moltiplicarono, quindi, segnalazioni alla comunità scientifica mondiale di possibili miglioramenti clinici, fino a raggiungere il dato attuale di 19 casi scientificamente documentati di “risveglio” da un SVP perdurante da molti anni.

Agli inizi del duemila, al suddetto dato clinico empirico, si è aggiunto il grande contributo apportato dagli studi di “neuroimaging”, in particolare con le tecniche di PET (Positron Emitting Tomography), fRMN (Risonanza Magnetica Nucleare Funzionale) e DTI (Diffusion Tensor Imaging).

Queste tecniche ci consentono non solo di “fotografare” l’anatomia del cervello, come la neuroradiologia tradizionale (TAC e RMN) ci ha permesso di fare dall’inizio degli anni ’80, ma di “vedere il cervello in azione”, cioè di cogliere le modificazioni delle regioni cerebrali a seconda del loro stato di attivazione o di quiescenza.

Abbiamo sostanzialmente imparato che quando siamo raggiunti da stimoli sensoriali (visivi, acustici, tattili, dolorifici), quando eseguiamo un certa azione o quando elaboriamo un certo pensiero nel nostro cervello si “attivano” aree cerebrali differenti che siamo in grado di “fotografare”. Sfruttando il principio che quando un’area cerebrale è attiva consuma più ossigeno di una “a riposo”, abbiamo elaborato un’unità di misura, detta “bold” (blood oxygen level dependent) che ci consente di evidenziare l’attività in atto.

Applicando questa tecnologia a pazienti in SVP abbiamo ottenuto risultati inattesi, che ci stanno consentendo di rivedere, oggi, radicalmente le nostre conoscenze sul concetto di “assenza di coscienza” quale esito di danno funzionale completo della corteccia cerebrale.

Nel 2000 la scuola neurologica Belga, studiando pazienti in SV post-anossico, documentò che le aree corticali uditive primarie (BA 41 e 42) venivano attivate (ed erano, quindi, funzionanti) se il paziente veniva sottoposto a stimoli acustici, mentre non si attivavano le cosiddette aree associative uditive secondarie (ad esempio, l’area B22, l’ippocampo, il girus gingoli, ecc..) (Laureys S. et al. Brain 2000; 123:1589-1601).

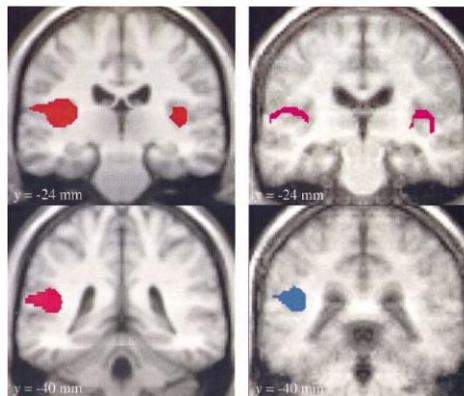
Auditory processing in the vegetative state

Laureys S, et al.

Brain 2000; 123:1589-1601

5 pazienti in SV post-anossico
studiati 3-38 giorni dopo
l’evento

Le cortecce uditive primarie
(BA 41 & 42) venivano attivate
durante la stimolazione esterna,
confermando che **alcune aree
corticali rimangono responsive
a stimoli uditivi**.....



le cortecce uditive erano **funzionalmente deconnesse** da:

- **cortecce associative uditive controlaterali (BA 22)**
- **sistema limbico** (formazione ippocampale e giro cingolato)
- **cortecce associative posteriori polimodali** (lobulo parietale inferiore)
- **sistema anteriore dell’attenzione** (corteccia cingolata anteriore).

Uguualmente, cercando di rispondere al quesito, carico anche di grande rilevanza umana ed etica, se una persona in SVP senta o no dolore fisico, si evidenziò che gli stimoli nocicettivi attivano la corteccia somatosensoriale primaria ed il talamo, ma non le aree corticali e sottocorticali secondarie (S. Laureys et al. NeuroImage 2002, 17:732-741).

Cortical Processing of Noxious Somatosensory Stimuli in the Persistent Vegetative State



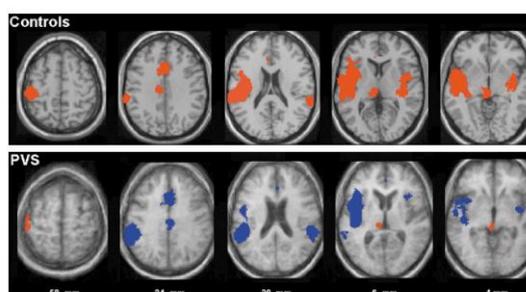
S. Laureys,*†‡ M. E. Faymonville,‡ P. Peigneux,*§ P. Damas,‡ B. Lambermont,¶ G. Del Fiore,*
C. Degueldre,* J. Aerts,* A. Luxen,* G. Franck,† M. Lamy,‡ G. Moonen,† and P. Maquet*

*Cyclotron Research Center, University of Liège B30, †Department of Neurology, CHU B35, ‡Department of Anesthesiology and
Reanimation, CHU B35, §Department of Psychology, CHU B33, and ¶Department of Internal Medicine,
CHU B35, Sart Tilman, 4000 Liège, Belgium

NeuroImage 2002; 17:732-741

Gli stimoli nocicettivi somato-sensoriali attivano il mesencefalo, il talamo controlaterale e la corteccia somato-sensoriale primaria.

Le corteccie secondarie somato-sensoriale, insulare bilaterale, parietale posteriore e cingolata anteriore non mostrano alcuna attivazione.



Queste osservazioni hanno dimostrato l'esistenza di aree corticali in grado di esprimere frammenti ben definiti e definibili di attività cerebrale in un cervello gravemente danneggiato che si ritiene incosciente ("unconscious brain"). Altresì documentano che per ottenere la completezza della funzione (e della sua componente cosciente ?) è necessaria la correlazione tra aree primarie e secondarie, corticali e sottocorticali, avvalorando il concetto di "modularità" delle funzioni cerebrali.

Per gli "addetti ai lavori" ciò significa una vera rivoluzione concettuale: siamo partiti dal concetto di "localizzazione corticale" della funzione (Broca 1861, Wernicke 1867: per ogni funzione esiste un'area corticale specifica), siamo transitati per il concetto di "network neuronali" (Moniz 1936, Damasio 1944: reti non ben definibili di neuroni che integrano un funzione) e stiamo approdando al concetto di "moduli" cortico-sottoorticali che lavorano in sinergia.

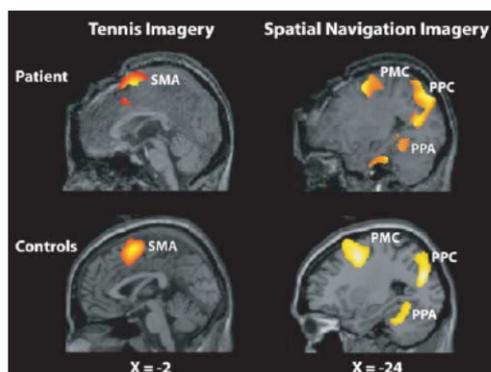
A questo punto, sorge spontanea ed inevitabile un domanda, cui – per il momento - non siamo in grado di rispondere: "Quanto piccolo deve essere un modulo per essere non-pensante ?"

Un ulteriore passo in avanti si deve ad Owen (Science 2006, 313:1402): una paziente, giudicata in SVP, sottoposta a fRMN mentre le veniva ordinato di immaginare una partita a tennis, dava risposte corticali assolutamente simili ad un soggetto sano di controllo.

Detecting awareness in the Vegetative State

Owen AM, et al.

Science 2006; 313:1402



Una risposta nervosa appropriata al significato di parole udite, benché suggestiva, non è la prova inequivocabile che una persona sia consapevole (*consciously aware*).

Per chiarire il punto, è stato condotto un secondo studio di fMRI durante il quale la paziente è stata istruita affinché immaginasse due diverse situazioni durante lo scan.

Le sue risposte sono risultate identiche a quelle dei volontari sani.

Il significato di questa osservazione è duplice: da una parte si conferma la presenza di attività corticale, anche complessa, dato che nella fattispecie si trattava di immaginare un'azione, cioè un'attività ben più complessa del semplice vedere una figura o percepire un suono; dall'altra si dimostra che la paziente era in grado di comprendere un ordine verbale ed eseguirlo: quindi non poteva essere – per definizione – in SVP, bensì in SMC.

Questo che cosa significa? Significa che l'errore di diagnosi differenziale fra SVP e SMC, anche in ambienti altamente specializzati, è tutt'altro che improbabile, con tutte le prevedibili conseguenze prognostiche.

In occasione del XIX meeting della Società Europea di Neurologia (Milano, 22 giugno 2009) Gustave Moonen del Centro di Neurobiologia di Liegi ha affermato che l'errore di diagnosi sfiora il 40%! In valore assoluto sono in gioco numeri molto alti se si considera che ogni anno, in Europa, sono circa 30.000 i pazienti che rimangono in SVP.

Si pensi alle conseguenze devastanti che potrebbero derivarne qualora si acconsentisse, ad esempio, ad interrompere alimentazione ed idratazione artificiale in forza della presunta diagnosi di SVP: si negherebbe di fatto la sopravvivenza ad un paziente che – trovandosi in realtà in uno SMC – avrebbe alte probabilità di recupero, anche soddisfacente, della propria salute.

Il nuovo concetto di “coscienza sommersa”.

Sulla scorta delle suddette acquisizioni scientifiche, oggi non si può più parlare, quindi, di “assenza di coscienza”, ma piuttosto di “coscienza sommersa” o di “coscienza a pezzi”, volendo in tal modo connotare uno stato clinico caratterizzato da due elementi:

- l'impossibilità pratica da parte del paziente di comunicare all'esterno i contenuti della propria coscienza (si potrebbe parlare di una sorta di “coscienza interna non comunicabile” o di “consapevolezza senza comunicazione” e, quindi, almeno per ora, non verificabile);
- la presenza di aree corticali primarie funzionanti, ma deconnesse dalle aree associative secondarie, multimodali e limbiche.

La coscienza a pezzi



La corteccia primaria è **DECONNESSA**
dalle aree associative, multimodali e limbiche



Può essere definita "**COSCIENZA
SOMMERSA**".



Di conseguenza, sul piano pratico ed in termini di rigore scientifico, si deve affermare che la coscienza può essere inaccessibile all'osservazione esterna (e, quindi, non dimostrabile), senza con questo voler concludere che è assente, posto che stiamo dimostrando l'esistenza delle condizioni anatomo-funzionali che la possono rendere presente.



La coscienza può essere inaccessibile all'osservazione
esterna e quindi non dimostrabile.

Per questa ragione, nell'ultima edizione 2009 di "Stupor and Coma", Plum e Posner contestano le rigide affermazioni della Multisociety Task Force on PVS, del 1994, di cui abbiamo parlato:

- "...è importante ricordare che un piccolo numero di pazienti può riprendersi dallo SV anche oltre questi limiti temporali";
- "L'applicazione di queste statistiche ai singoli casi può essere rischiosa poiché casi di recuperi tardivi, sebbene rari, sono continuamente riportati";
- "Non esistono criteri certi per stabilire quando uno SV diventi Permanente".

L'Aspen Group (2003) ha suggerito di adottare una dizione più generica e flessibile, che faccia riferimento al dato temporale: "SV da X mesi/anni".

Conclusioni.

Volendo trarre delle conclusioni, dobbiamo affermare che se da una parte la presenza di documentata attività corticale non significa automaticamente presenza di consapevolezza (in quanto patterns di attivazione corticale non significano di per sé funzioni cognitive), dall'altra va altrettanto chiaramente affermato che i rari casi di recupero tardivo spontaneo dallo SVP dimostrano una sottostante capacità cognitiva residua, che non eravamo (e non siamo) in grado di documentare, in alcuni encefali gravemente danneggiati.

Con una sintesi, semplice quanto significativa e chiara, si può affermare che "se si può non sapere se ci sia coscienza, non si può negare che ci sia vita" (dal "Libro Bianco sugli Stati Vegetativi", Ministero della Salute, giugno 2010).

Ciò deve indurre, quantomeno, ad un atteggiamento di grande prudenza che ci eviti di considerare lo SVP come una situazione irreversibile e/o di terminalità, sulla quale sia inutile investire risorse scientifiche e sociali. La deriva di abbandono o, peggio, eutanasi invocata da certa ideologia fondata sulla "qualità della vita" e sulle "vite non degne di essere vissute" è quanto di più antiscientifico oggi possa esistere.

La storia del pensiero scientifico e la storia della medicina, in migliaia di anni, ci hanno insegnato a non arrenderci mai e a ricercare sempre, con prudenza e determinazione: nessuno stato patologico – compreso lo SVP – si vince o si risolve abbandonando o sopprimendo chi ne è innocente vittima.

Prof. Massimo Gandolfini

Direttore Dipartimento Neuroscienze e Primario U.O. Neurochirurgia

Istituto Ospedaliero Fondazione Poliambulanza

Brescia