

N.13 Aprile 1999

**LA STIMOLAZIONE CEREBRALE PROFONDA (D.B.S.) NELLO STATO VEGETATIVO
PERSISTENTE (P.V.S.)**

F.Ammannati, L. Bordi, P.C.Cecchi, P.Mennonna
(U.O. di Neurochirurgia, Az. Osp. Careggi- Firenze; Primario: Dr. P.Mennonna)
A.E. Scotto di Luzio, S.Widmann, M.Paganini
(Clinica Neurologica I e II, Università degli Studi- Firenze; Direttori: Prof. S.Sorbi, G. Arnetoli)
P. Gronchi
(Istituto di Analisi Globale e Applicazioni, CNR-Firenze)
E. Dei
(Servizio di Neuroradiologia, Az.Osp. Careggi-Firenze; Primario: Prof. A.Nori)

A seguito di un evento patologico cerebrale acuto, traumatico o non traumatico (ischemico, anossico, emorragico, tossico, infettivo, ecc.) può determinarsi uno stato di coma della durata di giorni, settimane o più: se non si ha il risveglio, il paziente rimane in stato vegetativo (Persistent Vegetative State, PVS).

Dal punto di vista anatomico-patologico, le lesioni che si associano a uno stato di coma protratto si riscontrano a carico del talamo e della porzione superiore del tronco encefalico. La distruzione della Formazione Reticolare (FR) della parte alta del tronco causa uno stato di prolungata "non risposta", mentre la stimolazione con un elettrodo impiantato nella FR (Sistema Reticolare Ascendente Attivante, ARAS) determina, nell'animale soporoso, un risveglio, con desincronizzazione dell'EEG.

I limiti anatomici dell'ARAS sono poco definiti: esso è disperso nelle regioni paramediane della parte superiore del ponte e del tegmento mesencefalico, nella regione settale, nell'ipotalamo posteriore e nella parte mediale dei talami (nuclei intralaminari, "aspecifici", a proiezione corticale diffusa).

La FR, con l'intermediazione dei citati nuclei talamici, agisce sulla corteccia cerebrale come sistema risvegliante, determina lo stato di vigilanza e conseguentemente permette la piena manifestazione della coscienza.

La coscienza può essere definita (W.James, 1890) come "presenza a sé stesso (coscienza dell'io, consapevolezza dei bisogni interiori) e all'ambiente (coscienza del mondo esterno)", o come "il campo dell'attualmente vissuto", cioè la capacità di sentire e vivere il tempo presente: essa è la base e il fondamento di tutta l'attività psichica dell'individuo.

La vigilanza, in rapporto con lo stato di veglia, è la capacità di concentrare l'attenzione sul campo dell'attualmente vissuto o su parti di esso.

La coscienza dipende dal buon funzionamento dei neuroni corticali e delle loro interconnessioni con le maggiori strutture nucleari sottocorticali.

La vigilanza dipende dal buon funzionamento delle strutture del tronco, dal ponte al diencefalo.

La coscienza richiede uno stato di vigilanza, la vigilanza può essere, per contro, presente senza uno stato di coscienza.

L'abolizione della coscienza è caratteristica del coma e dello stato vegetativo: i comatosi sono privi sia di coscienza sia di vigilanza, i pazienti in stato vegetativo (definito talora, con varie sfumature, come "stato apallico", "mutismo acinetico", "coma vigile", "morte neocorticale") mancano di coscienza, mentre è presente uno stato di veglia.

Il PVS può essere definito come una condizione di assenza di consapevolezza di sé e dell'ambiente, con presenza di cicli di sonno-veglia, con completa o parziale conservazione delle funzioni vegetative dell'ipotalamo e del tronco encefalico, a più di 3 mesi di distanza dall'evento lesivo cerebrale.

I traumi cranici encefalici, la causa più frequente di PVS, determinano 200-150 recoveri ospedalieri/100.000 abitanti/anno ; la mortalità è circa 30/100.000/anno.

Un trauma cranico su 20 causa alterazioni dello stato di coscienza, fino alla sua abolizione, cioè al coma.

Circa 15% dei comatosi non si risvegliano entro il primo mese.

L'assistenza neurorianimatoria in fase acuta e la neuroriabilitazione fanno sì che anno dopo anno si accresca il numero dei pazienti in stato di coma prolungato.

L'incidenza del PVS non è calcolata in modo univoco: si stima che negli USA vi siano da 14.000 a 35.000 pazienti in PVS.

La Stimolazione Cerebrale Profonda (Deep Brain Stimulation , DBS) è stata proposta da pochi gruppi neurochirurgico-neurologici come una forma di trattamento per il PVS, con lo scopo di “attivare” la corteccia e con la speranza di determinare un qualche recupero funzionale (Mc Lardy, 1968; Hassler, 1969; Sturm , 1979; Tsubokawa, 1990 ; Katayama, 1991; Hosobuchi, 1992; Cohadon, 1993).

I risultati clinici, in casistiche limitate di 25-30 pazienti, sono piuttosto discutibili, ma senz'altro molto interessanti : in 13 su 25 pazienti “ a definite improvement was obtained with recovery of some degree of consciousness and personal relationship” (Cohadon); in 12 casi su 25, i pazienti erano “ able to communicate by speech “, addirittura 5 di questi 12 erano “ able to spend their everyday life without any help”, 2 mostrarono qualche segno di ripresa cognitiva, 11 rimasero in stato vegetativo (Tsubokawa). Sembra probabile che la DBS acceleri il recupero (quando anatomo-fisiologicamente possibile) e possa migliorare il livello funzionale.

La DBS appare come il settore più “eccitante” del trattamento del PVS, che prevede anche una terapia medica (L-Dopa, anfetamine, farmaci noradrenergici, amantadina, memantina, biperiden, antidepressivi triciclici), la Stimolazione Sensoriale Strutturata e la riabilitazione.

I bersagli anatomici utilizzati per la DBS nel PVS sono:

- 1) i nuclei intralaminari del talamo (nucleo centro-mediano, parafascicolare, CM/Pf)
- 2) la formazione reticolare mesencefalica (FRM, nucleo cuneiforme)
- 3) la formazione reticolare pontina superiore (FRP, nucleo centrale orale del ponte, nucleo parabrachiale)
- 4) il nucleo basale magnocellulare di Meynert
- 5) le colonne dorsali del midollo cervicale.

I pazienti con PVS candidabili alla DBS devono essere selezionati secondo criteri molto restrittivi seppure non codificati in modo chiaro: a nostro avviso tali criteri sono:

- 1) età inferiore a 40 anni
- 2) buone condizioni generali e assenza di patologie concomitanti
- 3) valutazione del grado e della durata del coma iniziale
- 4) durata dello stato vegetativo (3-6 mesi come limite minimo, per consentire la possibilità di un risveglio spontaneo; 15-24 mesi come limite massimo , peraltro discutibile)
- 5) stato neurologico in cui siano ancora rilevabili segni che mancano nel PVS completo, secondo la definizione data (presenza di almeno parziale seguimento, “pursuit”, oculare; ammiccamento alla minaccia; espressione emozionale sotto stimolo doloroso).
- 6) valutazione neurofisiologica (EEG ; CSA Compressed Spectral Array; BAEPs Potenziali Evocati Acustici del Tronco; SEP Potenziali Evocati Somestesici; p-250)

7) valutazione morfologica del cervello (RM, TC)

8) valutazione funzionale (PET; SPECT; CMRO₂ ; r CMR gluc)

9) approfondita informazione e consenso informato dei familiari, che devono essere pronti a una gestione lunga , angosciante della DBS e pienamente consapevoli delle limitate possibilità di un apprezzabile risultato clinico).

ESPERIENZA PERSONALE

I citati dati della Letteratura ci hanno indotto a impiantare, nel dicembre 1998, per quanto sappiamo per la prima volta in Italia , un elettrodo per DBS in una giovane donna in PVS da circa 2 anni, a seguito di un gravissimo trauma cranio-encefalico .

Usando un originale metodo trigonometrico di calcolo delle coordinate stereotassiche (messo a punto dal nostro gruppo, in precedenza pubblicato e routinariamente impiegato nel trattamento della malattia di Parkinson con DBS, in 39 impianti, nel periodo 1997-1998), abbiamo stimolato (con l'ausilio di un apparecchio stereotassico di Leksell mod. G e, per il reperaggio, esclusivamente con scansioni TC assiali a strato sottile) il complesso CM/Pf , con monitoraggio EEG e SEP intraoperatorio. Non ottenendo risposte EEG da tale area, ove peraltro la RM e la TC preoperatorie mostravano danni parenchimali, abbiamo deciso di stimolare direttamente la FRM-FRP. Ciò è stato fatto ricorrendo a un secondo, originale metodo, algebrico lineare, di calcolo delle coordinate stereotassiche del “ target invisibile “ rappresentato dalla FR.

Tale metodo, perfezionato con la collaborazione di matematici del CNR, utilizza come sistema di riferimento il piano contenente il punto più craniale del ponte e la linea corrispondente al profilo laterale del pavimento del quarto ventricolo.

Il metodo consente di raggiungere targets a livello del tronco encefalico.

La FRP è stata raggiunta passando attraverso la FRM : con lo stesso elettrodo quadripolare è stato possibile stimolare la FR sia a livello mesencefalico che pontino.

Il corretto posizionamento dell'elettrodo è stato dimostrato da TC e RM post-operatorie.

La stimolazione, mantenuta cronicamente a cicli di 1-2 ore durante il giorno (interrotta la notte, per adattarsi a un teorico ciclo sonno-veglia), provoca effetti vari (modificazioni del ritmo respiratorio, per interessamento del centro pneumotassico pontino; contrazione della muscolatura dell'emifaccia corrispondente, per interessamento del nucleo del nervo faciale; apertura delle palpebre e adduzione dei bulbi oculari, per interessamento del fascicolo longitudinale mediale; aumento del tono dei muscoli nucali; deviazione contro- e omolaterale della testa ecc.), in rapporto al polo stimolante e ai differenti parametri di stimolazione.

In Letteratura l'effetto clinico di risveglio è riportato , al meglio, nel 30% circa dei casi, a distanza di 4-5 mesi dall'inizio della DBS.

La paziente, una volta internalizzato il generatore di impulsi, è stata dimessa e viene attentamente monitorizzata da un punto di vista clinico e neurofisiologico.

L' intervento è riuscito, tecnicamente, secondo le aspettative : si è infatti posizionato l'elettrodo nella FRP, passando attraverso la FRM (grazie alla “Tecnica del Doppio Target” da noi descritta in precedenza) : la TC e , meglio, la RM post-operatorie evidenziano il polo inferiore dell'elettrodo in pieno tronco, al davanti della parte alta del quarto ventricolo, nella posizione precalcolata e dimostrano l'assenza di complicanze .

Questa particolare terapia chirurgica , come presupposti teorici (metodica di calcolo delle coordinate), come organizzazione logistica dei monitoraggi pre-, intra- e post-operatori, come impiego di risorse strumentali (dispositivi di stimolazione, apparecchiature diagnostiche , di monitoraggio neurofisiologico, anestesilogico e neurorianimatorio) e di risorse umane e competenze specialistiche (neurologo, neurofisiologo, anestesista rianimatore, neuroradiologo, neurochirurgo) è risultata impegnativa , ma accessibile a un Centro ove si eseguano routinariamente interventi di neurochirurgia funzionale (per il trattamento della malattia di Parkinson, dei dolori incoercibili, della spasticità, dell'epilessia ecc.).

Per valutare i risultati clinici, se ve ne saranno di apprezzabili (oltre a quelli osservati in fase acuta e sopra descritti, i quali , di per sé, appaiono estremamente interessanti da un punto di vista neurofisiologico), dovrà trascorrere, sulla base delle limitate esperienze della Letteratura, un periodo di stimolazione cronica di almeno 4-6 mesi.

Riportiamo questa nostra prima esperienza chirurgica nel campo del PVS , sottolineandone l'assenza, al momento, di risultati in termini di risveglio dal coma e, al contempo, la fattibilità in termini di tecnica operatoria e strumentale.

Il PVS è una condizione disperantemente triste: la DBS si propone come un approccio terapeutico interessante dal punto di vista neurofisiologico e culturale, oltre che clinico.

F.Cohadon afferma che “ la stimulation est toujours vécue comme un procédé exceptionnel, paré des sortilèges de la science et de la technologie médicale avancée. Un reconfort certain est exprimé par toutes les familles, que l'on ait obtenu quelques progrès ou seulement confirmé un état végétatif définitif: tout a été tenté pour le blessé “.

