

# PROGETTO DI STUDIO OSSERVAZIONALE SUGLI STATI VEGETATIVI Versione finale

*Il presente progetto di ricerca è stato sollecitato dagli Ordini dei Medici Chirurghi e Odontoiatri delle Province di Bologna, Ferrara, Rimini (Emilia-Romagna), Bergamo, Lodi, Milano, Pavia (Lombardia), Trieste (Friuli Venezia-Giulia), Roma, Latina (Lazio), Catania, Messina, Palermo (Sicilia), Lucca (Toscana), Salerno (Campania), Potenza (Basilicata) riunitisi a Bologna il 23 maggio ed il 7 ottobre 2009 con la finalità di accrescere le conoscenze negli stati vegetativi visto l'impatto che queste potranno avere sui pazienti, le loro famiglie e sul Codice Deontologico.*

## **1. Background del progetto: ciò che si sa e problemi aperti**

### **1.a Il problema diagnostico negli stati a bassa responsività.**

Un certo numero di pazienti con lesione cerebrale severa, dopo alcune settimane di coma (circa 4 settimane) ricomincia ad aprire spontaneamente gli occhi e a mostrare fasi irregolari di sonno durante la giornata, pur restando completamente non responsivo a richieste di comportamento attivo. Questa condizione di dissociazione fra vigilanza e contenuti di coscienza è stata variamente denominata sindrome apallica, stato vegetativo persistente, coma vegetativo, ma oggi si preferisce usare una sola denominazione: Stato Vegetativo (SV).

Lo Stato Vegetativo può derivare da varie cause: traumatiche (circa 40%), ipossiche (circa 40%), vascolari (circa 20%) o altre ancora (*Institute of medical ethics working party, the Lancet, 1991*)

E' una condizione clinica di completa non consapevolezza di sé e dell'ambiente accompagnata da apertura spontanea degli occhi e da evidenza di cicli sonno-veglia. Vigilanza e coscienza sono dissociati: lo stato vegetativo viene definito come uno stato di "wakefulness without awareness". I pazienti in SV non richiedono ventilazione assistita o altri supporti per le funzioni vitali, sono conservate le funzioni autonome e mostrano incontinenza urinaria e fecale. Il paziente non mostra mai comportamenti che testimoniano consapevolezza di sé e dell'ambiente, esplorazione attiva, comunicazione, espressione o comprensione del linguaggio, movimenti intenzionali in relazione a stimoli esterni o interni. I pazienti in SV non sono però completamente non-reattivi: possono muovere il tronco o gli arti, possono occasionalmente sorridere, emettere brontolii o più raramente gemere ma non siamo in grado di riconoscere in queste risposte delle componenti volontarie, degli aspetti cognitivi, delle evidenze di consapevolezza di sé o dell'ambiente esterno, degli elementi di comunicazione riconoscibili. La diagnosi di SV dipende dunque da una evidenza negativa: la mancanza di coscienza. Una diagnosi fondata su un criterio indiretto di "coscienza" trova però un limite nel fatto che questa appare sempre più un continuum difficilmente riducibile ad una successione di stati ben delimitati e definibili su base puramente comportamentale. La definizione dei criteri diagnostici per lo Stato Vegetativo ha avuto una importante sistematizzazione con Jennett e Plum (*Lancet, 1972*) e successivamente con il rapporto

fondamentale della Multisociety Task Force (MSTF) sullo Stato Vegetativo (*NEJM*, 1994). Nel 2003 i criteri diagnostici furono ridefiniti nelle linee di guida inglesi del Royal College of Physician.

Negli stessi anni però si andavano accumulando evidenze su una elevata incidenza di errore diagnostico (*Tresh, 1991; Childs, 1993; Andrews 1996*) che raggiungeva percentuali fino al 43% (*Andrews, BMJ 1996*). L'Aspen Neurobehavioural Workgroup propose pertanto nel 1996 l'introduzione di una nuova categoria diagnostica (Stato di Minima Coscienza - SMC) basato sull'evidenza di segni comportamentali finalistici tali da consentire una inferenza sulla presenza di un grado minimo di consapevolezza dell'ambiente (*Giacino, Neurology 2002*). Ciononostante, un recente studio (*Schnakers et al. BMC Neurology, July 2009*) ha evidenziato che, nonostante l'introduzione della distinzione diagnostica fra SV e SMC, non si è sensibilmente ridotto il rischio di errore diagnostico nella pratica clinica corrente in quanto la misdiagnosi di SV si attesta ancora sul 41%, e mostra che anche la diagnosi di SMC è erronea in circa il 10% dei casi.

L'apertura spontanea degli occhi in assenza di recupero della coscienza e di comportamenti motori volontari indica il passaggio dal coma al SV. Il passaggio dallo SV allo SMC è marcato dall'evidenza di comportamenti volontari riproducibili come fissazione e/o inseguimento di stimoli visivi con lo sguardo, esecuzione di comandi semplici, risposte sì/no verbali o gestuali, produzione di parole intelligibili o attività motoria finalizzata in relazione a stimoli ambientali. L'emergere dallo SMC verso una condizione di disabilità severa è segnalato dal ritorno ad una comunicazione interattiva funzionale e/o dalla capacità di uso funzionale di oggetti (almeno 2 differenti oggetti). Il passaggio da un grado di severa disabilità ad una condizione di disabilità moderata è segnato dal ritorno ad una autonomia personale sufficiente per una condizione di vita indipendente. Il rientro in un percorso di lavoro o scuola definisce il raggiungimento di una condizione di buon recupero.

Molto si è dibattuto su una cosiddetta "zona grigia" che sembra interporre fra lo Stato Vegetativo e lo Stato di Minima Coscienza. Il quadro è complicato anche dal fatto che pazienti in SV possono preservare moduli isolati di attività comportamentale non finalizzata (*Schiff, Brain 2002*). Il metabolismo cerebrale dello SV è in media inferiore al 50% del normale, ma in specifiche strutture cerebrali il metabolismo a riposo può essere anche superiore al 50%; la corteccia cerebrale può essere attivata da stimoli ambientali (uditivi, visivi, dolorosi) nelle aree corticali specifiche per la modalità sensoriale (*Laureys 2000; Boly 2004; Laureys 2002; Laureys 2004*). Recenti studi basati su dati elettrofisiologici e di neuroimaging funzionale (*Di 2008; Katchoubey 2005; Shoenle 2004; Laureys 2005*) hanno portato in evidenza il fatto che lo Stato Vegetativo può essere interpretato su base funzionale come una sindrome da disconnessione fra aree corticali e cortico-talamiche e che alcuni pazienti clinicamente in SV, in una percentuale stimabile fino al 38% dei casi (*Di, Clin Med, 2008*), possono avere preservato un grado di connettività maggiore tale da consentire anche forme di elaborazione complessa di stimoli ambientali ma riconoscibile solo con il supporto di indagini strumentali. Recentemente, sulla base delle nuove evidenze, è stata anche avanzata la possibilità di identificare una ulteriore categoria diagnostica intermedia fra SV e SMC con la denominazione di "non-behavioural MCS" (*Schiff, 2007*).

Il problema della accuratezza diagnostica dello Stato Vegetativo rimane pertanto ancora caratterizzato da elementi controversi e, a prescindere della discussione circa la possibile persistenza di "coscienza nascosta" in alcuni di questi pazienti (si veda ad

esempio Owen, 2006), tutte le evidenze degli ultimi anni sembrano indicare che le condizioni di attività corticale nei pazienti con diagnosi clinica di SV sono tutt'altro che invariabilmente assenti o minime. In ogni caso occorre prendere in considerazione l'eventualità che almeno una sottopopolazione di pazienti in SV, per ora ancora non quantificabile percentualmente, conservi un livello di connettività corticale che li avvicina agli stati SMC, con la possibilità di elaborare alcuni contenuti affettivi e/o cognitivi di stimoli ambientali. Il rischio di una diagnosi peggiorativa è particolarmente elevato nei pazienti che si trovano nella transizione fra SV e SMC.

Tanto il SV quanto il SMC sono stati non-comunicativi e la diagnosi differenziale fra le due condizioni presenta sensibili margini di errore e di ambiguità. La rapida evoluzione delle modalità valutative implica la necessità di studi di popolazione e indica un obbligo etico nella direzione di una migliore caratterizzazione di questi pazienti.

E' altresì necessario richiamare l'importante distinzione che c'è tra lo SV, persistente o no, e MORTE CEREBRALE, forse troppo poco chiaro all'opinione pubblica ed anche ai mezzi di informazione. Lo stato di morte cerebrale si caratterizza per la presenza di un Coma Irreversibile, vale a dire un Coma non responsivo associato ad Apnea, Assenza dei riflessi cefalici e dei riflessi spinali, ed EEG isoelettrico, il tutto in assenza di farmaci o ipotermia e persistente per almeno 24 ore (Harvard criteria 1968). In nessun caso potrebbe mai essere possibile stabilire una qualsiasi analogia clinica tra SV e morte cerebrale.

#### 1.b Implicazioni prognostiche

I casi in condizione di bassa responsività protratta sono andati aumentando da alcuni anni in conseguenza delle maggiore precocità nelle procedure di soccorso e allo sviluppo della rianimazione e dei protocolli di assistenza ospedaliera. E' una casistica che anche se limitata nei numeri ha un elevato impatto sul piano dei bisogni assistenziali, delle politiche di assistenza e dei temi di ambito bioetico ("futilità" delle cure e temi di "fine vita"). E' una fascia di popolazione che transita bruscamente ad una condizione di "fragilità" estrema e trascina tutta la propria famiglia in una condizione di elevato rischio psico-sociale.

La MSTF (NEJM, 1994) ha stabilito che le probabilità di recupero della coscienza diminuiscono progressivamente con la durata dello SV e divengono trascurabili dopo un anno per l'eziologia traumatica e dopo 6 mesi per altre eziologie. Questa tendenza sembra però essere assai diversa fra SV e SMC: a distanza di un anno una percentuale molto maggiore di pazienti in SMC rispetto agli SV (27% vs. 3%) raggiunge livelli di disabilità moderata (Giacino e Kalmar, 1997) e la percentuale aumenta ancora (35%) a 2-5 anni (Lammi, 2005). Il paziente in SMC sembra pertanto disporre di un potenziale di recupero sensibilmente diverso da quello in SV. Anche il limite temporale del recupero possibile è non definito: vale la pena citare un caso emblematico che ha mostrato un recupero spontaneo significativo dopo 19 anni di SMC (Voss, 2007). In ogni caso le informazioni di cui disponiamo per le condizioni SMC sono davvero ancora molto scarse.

Il tempo non è l'unico fattore: occorre anche che al paziente sia stata assicurata nel frattempo una situazione assistenziale adeguata a mantenere e migliorare la condizione clinica generale, a rimuovere fattori contrastanti, a fornire una adeguata stimolazione, a prevenire complicanze secondarie.

Occorre inoltre tenere conto di alcuni riscontri di possibile efficacia, peraltro ancora solo aneddotica, di procedure di stimolazione cerebrale anche dopo 2-6 anni, sia in pazienti in SMC (Schiff, 2007) sia in pazienti in SV (Canavero, 2009).

Un certo numero di pazienti SV possono mostrare recuperi tardivi ben oltre i limiti temporali accettati. E' plausibile che una parte almeno di questi casi corrispondano a "late discoveries" stante l'elevata probabilità di errore diagnostico, ma vi sono certamente casi che corrispondono ad effettivi "late recoveries". E' plausibile anche che il confine fra le due possibilità sia meno netto di quanto possa sembrare e che casi di recupero tardivo possano riguardare pazienti in condizioni protratte di tipo transizionale o border-line fra SV e SMC: non sappiamo ancora se i pazienti clinicamente SV ma con aspetti di connettività corticale di tipo SMC condividano o meno il potenziale prognostico dei pazienti clinicamente in SMC.

## **2. Il progetto sperimentale**

### **2.1 Obiettivi del progetto**

Il presente progetto si propone di:

- Ricavare informazioni sull'eventuale presenza di imprecisione diagnostica in una popolazione di pazienti classificati come Stato Vegetativo Permanente (SVP).
- Analizzare l'eventuale evoluzione clinica di una popolazione di pazienti non comunicativi (SV e SMC) nella prima fase nella quale, in base al criterio temporale, viene usualmente già applicato un giudizio di "permanente".
- Sperimentare un modello di raccolta dati per l'eventuale proposta ed implementazione di un registro per i pazienti in Stato Vegetativo.

### **2.2 Coordinamento del Progetto**

Roberto Piperno, Direttore della U.O.C. di Medicina Riabilitativa e Casa dei Risvegli  
Luca De Nigris – Dipartimento di Neuroscienze, AUSL Bologna

### **2.3 Unità Operative coinvolte**

Unità operativa di Bologna: **Dipartimento di Neuroscienze – AUSL di Bologna**, Dott. Roberto Piperno, Medicina Riabilitativa Ospedale Maggiore-Casa dei Risvegli Luca De Nigris, Dott. Carmelo Sturiale, Neurochirurgia Ospedale Maggiore-Bellaria; **Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università degli Studi di Bologna** – Prof. Pasquale Montagna, Prof. Pietro Cortelli.

**Dipartimento di Scienze Anatomiche Umane e Fisiopatologia dell'Apparato Locomotore, Università degli Studi di Bologna** – Prof. Giovanni Mazzotti

Unità operativa di Catania: Dott. ERMINIO COSTANZO - Direttore Unità Operativa Complessa di Neurologia Azienda Ospedaliera Cannizzaro

Unità operativa di Ferrara: Dott.ssa VALERIA TUGNOLI - Responsabile Unità Operativa Semplice Azienda Ospedaliera Universitaria di Ferrara  
Unità operativa di Latina: Dott. ROBERTO DI FABIO Neurologo  
Unità operativa di Lodi: Dott. MASSIMO VAJANI, Presidente OMCeO  
Unità operativa di Lucca: Dott. GABRIELE CIPRIANI Dirigente Medico di neurologia ASL 12 di Viareggio; Dott. CARLO GIRALDI - Responsabile Centro Cefalee e prevenzione Ictus casa di Cura S.Zita di Lucca  
Unità operativa di Messina: Dott. EDOARDO SESSA - Dirigente Medico di Neurologia ASL- Centro Studi Neurolesi  
Unità operativa di Bergamo: Dott. GIOVANNI BATTISTA GUIZZETTI - Responsabile Reparto Stati Vegetativi Centro Don Orione di Bergamo;  
Unità Operativa di Milano: Dott.ssa Guia Devalle, Direttore Unità Operativa Stati Vegetativi, Fondazione don Gnocchi, Milano; Dott. LUIGI BERETTA - Unità Operativa di Anestesia e Terapia Intensiva Neurochirurgia Ospedale San Raffaele di Milano  
Unità operativa di Palermo: Dott. ALFREDO MATTALIANO - Neurofisiopatologo e Primario Neurologia Ospedale Arnass Civico di Palermo,  
Unità Operativa di Potenza: Dott.ssa MARIA DAMIANI, specialista in Anestesia e Rianimazione, U.O. di Anestesiologia e Rianimazione, Azienda Ospedaliera San Carlo.  
Unità operativa di Pavia: dott. FABRIZIO GIUNCO, dott. ANDREA MAGAGNOLI  
Unità Operativa di Rimini. Dott. ALESSANDRO RAVAGLIO, Neurologo, direttore U.O. di Neurologia, Ospedale degli Infermi.  
Unità operativa di Roma: Dott.ssa ANNA MARIA CIPRIANI - Responsabile U.O.C. Neurologia e Neurofisiopatologia Ospedale Sandro Pertini - ASL RM B; Dott.ssa RITA FORMISANO - Primario Unità Post-Coma Fondazione Santa Lucia di Roma  
Unità Operativa di Salerno: Dott. Maurizio Tenuta, Direttore UO di Terapia Intensiva Neurologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti di Salerno.  
Unità operativa di Trieste: Prof. GIORGIO BERLOT - Direttore U.C.O. Anestesia, Rianimazione e Terapia Antalgica Azienda Ospedaliero - Universitaria di Trieste; Dott. FABRIZIO MONTI - Responsabile SS Neurofisiologia Clinica Ausl Universitaria Ospedali Riuniti di Trieste; Prof. GILBERTO PIZZOLATO - Dirigente Clinica Neurologica Ausl Universitaria Ospedali Riuniti di Trieste

## 2.4 Descrizione del progetto

Il progetto di ricerca è di tipo osservazionale

Si compone di due fasi:

1. Studio trasversale (cross-sectional) di una popolazione di pazienti con diagnosi di Stato Vegetativo basata sul consenso clinico. Lo studio si propone di individuare i pazienti e confermare la diagnosi. Questa fase prevede anche la creazione della coorte per lo studio della fase 2.
2. Studio prospettico di coorte. Questa fase è finalizzata alla valutazione di outcome ed alla identificazione di possibili indicatori prognostici.

Il progetto comprende 5 work-packages:

- WP1 – Allineamento del data set, upgrade del data base, sperimentazione del registro e formazione dei valutatori;  
WP2 – Studio trasversale (cross-sectional);  
WP3 – Studio prospettico di coorte;  
WP4 – Studio di indicatori diagnostico-prognostici strumentali;

WP5 – Elaborazione e disseminazione.

## **2.5 Criteri di inclusione e di esclusione**

Sono inclusi tutti i soggetti con diagnosi medica di Stato Vegetativo da almeno un anno se per causa traumatica e da almeno 6 mesi se per causa non traumatica.

La durata dello SV e la causa eziologica non costituiscono fattori di esclusione.

Al fine di ottenere un quadro più omogeneo ed interpretabile della casistica, si ritiene di limitare l'inclusione ai soggetti di età superiore ai 13 anni, con esclusione della fascia pediatrica in senso stretto. Nessun limite si ritiene di introdurre per l'età anziana.

Sono esclusi soggetti con accertata diagnosi precedente di demenza, di gravi patologie neurologiche o di gravi disabilità infantili.

## **2.6 Metodologia**

### **WP1 – Allineamento del data set e formazione**

I dati saranno raccolti in un data base informatico reso disponibile dal Centro Studi per la Ricerca sul Coma di Bologna ed attivato online sul sito web della Casa dei Risvegli Luca De Nigris della Azienda USL di Bologna.

Al fine di ridurre la eventuale variabilità nelle modalità di valutazione e nell'uso degli strumenti strutturati, nell'ambito del progetto verrà inizialmente prodotto un percorso formativo specifico per i valutatori clinici, finalizzato alle modalità d'uso del data base ed alle modalità di acquisizione delle misure cliniche standardizzate (CRS-R in particolare) e delle variabili relative ai caregivers.

L'output atteso è la verifica di un data set per l'eventuale proposta di un registro per i pazienti in Stato Vegetativo e la condivisione di "buone pratiche" nel percorso di accertamento diagnostico.

### **WP2 - Studio trasversale (cross sectional)**

Saranno arruolati pazienti con diagnosi clinica di Stato Vegetativo da almeno 12 mesi dopo lesione cerebrale traumatica (TBI) e da almeno 6 mesi dopo lesione cerebrale acquisita da causa vascolare o anossica - ABI (criterio prognostico di "Permanente") attualmente accolti presso strutture sanitarie, strutture socioassistenziali o a domicilio. Il progetto non si propone l'obiettivo di una individuazione completa di tutti i casi presenti sul territorio poiché non ha finalità epidemiologiche.

Tutte le Unità Operative che aderiscono al progetto contribuiranno ciascuna con un numero di casi in funzione del bacino di popolazione.

L'Unità Operativa di Bologna si propone di includere nello studio tutti i pazienti attualmente presenti nella Provincia di Bologna con diagnosi clinica di SV da almeno 12 mesi dopo TBI e da almeno 6 mesi dopo ABI. I casi saranno individuati tramite il registro regionale GRAD, il registro regionale GRACER e tramite le strutture di accoglienza permanente di tipo SUAP (lungodegenze, RSA e strutture protette).

L'individuazione dei casi da arruolare costituisce un aspetto maggiore di problematicità poiché non esistono ad oggi fonti sicure che restituiscano un quadro informativo completo ed attendibile. Si tratta in ogni caso di numeri limitati in quanto le stime di prevalenza più accettate si attestano attorno ai 30-50 casi per milione di abitanti.

Si ritiene pertanto che ciascuna Unità Operativa dovrà fare ricorso alle migliori fonti disponibili nel proprio territorio. In particolare si indicano le fonti seguenti come riferimento di massima:

- a) Pazienti accolti presso strutture sanitarie e socioassistenziali presenti sul territorio;
- b) Registri regionali specifici laddove esistenti (esempio: registro GRA.CER. e registro GRAD in Emilia Romagna);

Inoltre, per individuare pazienti attualmente presenti a domicilio:

- a) Conoscenza dei casi da parte dei servizi territoriali delle ASL e dei servizi sociali dei Comuni;
- b) Conoscenza dei casi da parte dei Medici di Medicina Generale, con le modalità di coinvolgimento da definire in collaborazione con gli Ordini dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri;
- c) Conoscenza dei casi da parte delle Associazioni di volontariato e/o Associazioni di familiari, qualora presenti sul territorio;
- d) Record clinici e "memoria storica" delle Unità Operative di Neurologia, Neurochirurgia e Medicina Riabilitativa con un intervallo di riferimento che può essere assunto sugli ultimi 5 anni;

Qualunque modalità di individuazione dei casi si assuma è possibile che introduca bias di selezione nella casistica. E' ragionevole supporre che questo limite possa essere almeno in parte contenuto adottando il numero più alto possibile di fonti conoscitive fra quelle disponibili in ciascuna realtà territoriale.

Potranno pertanto essere inclusi nello studio retrospettivo tutti i casi:

- a) attualmente ricoverati presso strutture sanitarie per acuti, di lungodegenza o di riabilitazione estensiva o intensiva con diagnosi di stato vegetativo o equivalente;
- b) attualmente accolti presso strutture socioassistenziali (RSA o strutture protette) con diagnosi di ingresso di stato vegetativo o equivalente, confermata dai record clinici disponibili negli ultimi 3 mesi;
- c) dimessi da Unità ospedaliere con diagnosi di stato vegetativo o equivalente ed attualmente a domicilio, con diagnosi confermata al momento dell'arruolamento da parte del medico di medicina generale e/o dallo specialista di riferimento del paziente;
- d) presenti in registri regionali, laddove esistenti, con diagnosi di stato vegetativo o equivalenti.

La parte retrospettiva dello studio si propone di stratificare tutti i casi arruolati sulla base di tre livelli di accuratezza diagnostica:

1. **consenso clinico**, basato sulla diagnosi medica recuperabile tramite i record clinici disponibili;
2. Corrispondenza ai **criteri diagnostici standardizzati** (RCP 2003, Giacino et al. 2002);
3. **Valutazione neurocomportamentale** strutturata con analisi della responsività.

Il criterio diagnostico di Stato Vegetativo basato sul consenso clinico (livello 1) costituisce il criterio unico di arruolamento dei casi. Sono da considerare sinonimi le diagnosi di coma vegetativo, sindrome apallica, coma apallico, coma vigile, coma prolungato o cronico.

Una volta acquisito il consenso dei legali rappresentanti ed informato il medico curante, i casi reclutati saranno tutti rivalutati clinicamente per due volte successive, di regola a distanza di almeno 7 giorni l'una dall'altra. La valutazione clinica sarà condotta da due clinici esperti e sarà ripetuta dagli stessi esaminatori.

Tramite la valutazione clinica diretta saranno verificati i criteri diagnostici standardizzati (MSTF, 1994; Giacino 2002; RCP, 2003). Verranno inoltre registrate misure cliniche di severità (LCF, DRS, GOS).

Le valutazioni cliniche di responsività saranno condotte nel setting assistenziale ordinario del paziente, applicando le procedure raccomandate per ottenere le "migliori" risposte (Majerus S. et al. *Progress in Brain Research*, 150: 397-413, 2005). La valutazione di responsività verrà registrata secondo la Coma Recovery Scale – Revised (CRS-R) nella versione italiana (Lombardi et al. *Functional Neurology*, 2007).

Verrà inoltre condotto un confronto sistematico fra le informazioni cliniche acquisite e le informazioni "laiche" (familiari, assistenti non professionali, rete informale). Tale informazione verrà acquisita tramite un questionario specifico realizzato appositamente per le finalità di questo progetto. L'Unità Operativa di Bologna attiverà la competenza psicologica necessaria per la analisi dei dati relativi a questo segmento informativo.

Verranno infine raccolte informazioni relative ai seguenti domini:

1. Anagrafico e sociodemografico (*età, sesso, nazionalità, residenza, scolarità, stato civile, attività lavorativa, presenza di care-givers, collocazione attuale, situazione funzionale premorbosa*).
2. Percorso assistenziale (*tipologia di strutture cliniche*)
3. Eziologico (*data e tipologia di evento causale, complicanze accertate*)
4. Fattori potenzialmente interferenti (*lacuna craniotomica, ventricolomegalia – se disponibile TAC o RMN negli ultimi 6 mesi -, epilessia, lesioni cutanee da pressione, patologie associate, stati settici o infezioni in corso*)
5. Farmaci in corso
6. Situazione nutrizionale (*Body Mass Index, tipo di alimentazione, via di somministrazione, modalità di somministrazione*)

Il risultato atteso dello studio retrospettivo è quello di acquisire informazioni sulla incidenza di misdiagnosi in una popolazione di pazienti classificati come Stato Vegetativo, alla luce anche della occorrenza di eventuali fattori potenzialmente interferenti con la responsività comportamentale dei pazienti.

### **WP3 - Studio prospettico di coorte**

Tutti i casi reclutati fra 12 e 24 mesi dall'evento traumatico (TBI) o fra 6 e 12 mesi dall'evento non traumatico (ABI) saranno sottoposti ad un programma di follow-up, una volta riclassificati secondo le evidenze diagnostiche accertate, al fine di valutare l'eventuale modificazione del quadro di responsività nelle fasi oggi ritenute di cronicità.

Ai fini di questo progetto si è scelto di limitare inizialmente lo studio prospettico al sottogruppo di pazienti che si trovano nella prima fase (fra 6 mesi e 2 anni) di presumibile inemendabilità o SV Permanente: in questa fase temporale è più probabile che in alcuni casi si abbiano "late recoveries", per quanto non si possano escludere a priori variazioni anche in pazienti con durata maggiore dello stato di non responsività.

Sulla base dei risultati, lo studio potrà successivamente estendersi, includendo nella valutazione prospettica anche i pazienti con durata dello stato di non responsività superiore ai due anni.

Partecipano tutte le Unità operative che aderiscono al progetto.

I pazienti saranno seguiti con valutazioni periodiche ogni 6 mesi.

Il profilo clinico prenderà in considerazione le variabili: collocazione attuale, presenza e tipologia dei care-givers, presenza di epilessia, idrocefalo, lesioni cutanee da pressione,

patologie associate o secondarismi, stati settici o infezioni, body mass index, registrazione dei farmaci in corso.

Le valutazioni di responsività saranno condotte nel setting assistenziale ordinario del paziente, applicando le stesse procedure previste per lo studio retrospettivo ed applicando la misura neurocomportamentale della Coma Recovery Scale – Revised (CRS-R) nella versione italiana (Lombardi et al. *Functional Neurology*, 2007).

Con la stessa periodicità verranno raccolte le informazioni "laiche" sulla percezione del livello comportamentale del paziente da parte dei familiari e/o assistenti non professionali.

Inoltre, saranno raccolte informazioni sulla situazione dei familiari (care givers) tramite le misure di carico emotivo (FSQ - Family Strain Questionnaire) e di Stato di Salute e Qualità della Vita (SF36).

Ci si attende in particolare di ricavare informazioni sull'eventuale potenziale differenziale di modificazione a lungo termine dei pazienti con incongrua attribuzione diagnostica di Stato Vegetativo.

#### **WP4 – Studio di indicatori diagnostico-prognostici strumentali**

Distinguere fra SV e stati SMC "non behavioural" può essere di grande importanza poiché l'andamento del recupero nello SMC può essere più protratto che nello SV e può essere associato anche a recuperi molto tardivi (Voss 2006).

Alcune indagini strumentali possono aggiungere informazione alla valutazione clinica e possono aiutare a discriminare le condizioni nella zona grigia fra lo SV e lo SMC.

Ad oggi le evidenze disponibili supportano in particolare le tecniche di neuroimaging funzionale (fMRI soprattutto) e le indagini neurofisiologiche (ERPs in particolare, ma anche studi EEG, dei Potenziali Evocati e di polisonnografia).

Tali evidenze strumentali (paracliniche) possono essere utilizzate per identificare pazienti che hanno una condizione funzionale di connettività corticale che può orientare verso un possibile recupero.

Una informazione di questo tipo può avere influenza sulla decisione clinica, può guidare le opzioni terapeutiche e potrebbe essere usata per indirizzare i programmi di riabilitazione. Una migliore stratificazione dei casi può inoltre condurre ad una più appropriata distinzione fra utilità e futilità.

Tuttavia, al momento non c'è abbastanza diffusione ed esperienza nell'applicazione di questi protocolli per affermarne in modo incontrovertibile l'uso nella decisione clinica.

Pertanto, ai fini di questo progetto, non si considera vincolante la conduzione delle indagini di neurofisiopatologia e/o di neuroimaging funzionale da parte di tutte le Unità Operative partecipanti, tuttavia si ritiene opportuno considerare questo ulteriore livello di accuratezza diagnostica nel data set clinico.

Le Unità Operative che aderiscono alla linea di lavoro del WP4 costituiranno il gruppo di interesse impegnato ad elaborare un protocollo neurofisiologico e di neuroimaging con un grading di fattibilità al fine di rendere più omogenea la raccolta di tali dati. A tal fine sarà attivata una apposita commissione tecnica.

Si prevede successivamente di applicare il protocollo in un subset dei pazienti arruolati nello studio prospettico che saranno quindi precocemente indagati anche sul versante delle evidenze neurofisiologiche e della neuroimaging funzionale.

L'Unità Operativa di Bologna si propone di condurre studi di neuroimaging funzionale (fMRI) e neurofisiologici (ERPs, PE, EEG, Polisonnografia) in tutti i casi arruolati nello

studio prospettico, quando eseguibili in ragione delle condizioni cliniche e funzionali del paziente.

L'output atteso del WP5 è la produzione di un protocollo valutativo basato sulle evidenze paracliniche a supporto della diagnosi differenziale degli stati di bassa responsività, in particolare nella zona grigia fra SV e SMC, e di potenziale significato prognostico. Tale protocollo potrà essere in generale utilizzato come integrazione della valutazione clinica al fine di aumentare l'accuratezza diagnostica ed una migliore stratificazione della casistica.

#### **WP5 – disseminazione**

La elaborazione statistica sarà assicurata dalla Unità Operativa di Bologna.

La valutazione dei risultati verrà condotta tramite un Focus Group.

La disseminazione dei risultati avverrà tramite la presentazione delle conclusioni dello studio agli Ordini dei Medici Chirurghi e Odontoiatri sollecitatori del progetto ed alle Associazioni rappresentative dei familiari ed altri stakeholders.

I risultati dello studio saranno inoltre presentati alle Istituzioni Nazionali e Regionali della programmazione sanitaria.

Un evento di presentazione pubblica dei risultati e la produzione della reportistica scientifica concluderanno le attività del progetto.

### **3. Durata del progetto**

Almeno Tre anni.

Suddiviso nelle seguenti fasi:

1. Presentazione ai Comitati Etici, presentazione agli stakeholders, kick-off meeting.
2. WP1: allineamento del data base, formazione dei valutatori utilizzatori del data-base, prima verifica di qualità dei dati: 8 mesi.
3. WP2: reclutamento e valutazione clinica dei casi, alimentazione del data base: 12 mesi
4. WP3: sviluppo del programma di follow up per il gruppo selezionato, alimentazione del data base: 18 mesi.
5. WP4: produzione del protocollo neurofisiologico e di neuroimaging funzionale, esecuzione delle indagini in un subset di casi: 24 mesi
6. WP5: elaborazione statistica, produzione di reportistica scientifica, presentazione agli stakeholders ed agli Ordini dei Medici Chirurghi e Odontoiatri sollecitatori del progetto, presentazione alle istituzioni della programmazione sanitaria: 4 mesi.
7. meeting conclusivo di presentazione pubblica dei risultati dello studio.

## 4. Risultati attesi, trasferibilità e valutazione

Ad oggi mancano completamente dati epidemiologici sulla prevalenza di persone in Stato Vegetativo in Italia. Alcune stime, ampiamente riportate di recente negli organi di stampa, ipotizzano una popolazione plausibile di 2000-3000 casi che vivono da un anno o più in questa condizione.

La necessità etica, sociale e di programmazione dei servizi impone di aprire una finestra di osservazione su queste condizioni di disabilità estrema, e va di pari passo con la necessità di assicurare il grado più alto possibile di accuratezza diagnostica, peraltro in un ambito nel quale molti restano gli elementi di incertezza.

Con questo progetto ci si propone di analizzare un campione significativo di questa popolazione al fine di valutare per la prima volta quanto incide nel contesto clinico italiano l'imprecisione diagnostica e se questa si colloca su valori confrontabili con quelli individuati in altre realtà europee. Ci si propone inoltre di favorire una crescita di attenzione della comunità clinica al problema della accuratezza diagnostica di Stato Vegetativo ed una diffusione delle "buone pratiche" nel percorso di accertamento diagnostico.

In secondo luogo, ci si attende di ricavare elementi di conoscenza sul possibile potenziale di cambiamento nelle fasi ritenute di cronicità irreversibile ("Permanente") caratterizzate peraltro di solito da un rilevante calo dell'attenzione clinica. E' questa una fase assai poco esplorata e alcune indicazioni recenti (*Chiambretto P. et al., 2008*) sembrano mostrare che anche a distanza di alcuni anni possono essere rilevate modificazioni di qualche entità in una percentuale minore (15-20%) di pazienti in SV accolti in strutture protette. Poco o nulla si sa sulla possibile percentuale di recupero tardivo della coscienza in pazienti con SV che sono stati riaccolti a domicilio dalle proprie famiglie. Modificazioni minori del quadro comportamentale e relazionale, ancorché prive di sostanziale significato in termini di autonomia personale, possono però determinare un cambiamento non lineare e non proporzionale nella percezione della rete informale e dei familiari in particolare, costituendo un fattore primario del benessere complessivo del nucleo familiare. In particolare, è possibile che soprattutto i pazienti con incongrua attribuzione diagnostica rimangano vittime di una sorta di "profezia che si autoavvera" e che variazioni minori o minime del potenziale comportamentale restino misconosciute o non valorizzate, nonostante il valore che esse possono assumere in relazione ai carichi assistenziali ed al vissuto delle famiglie.

Gli elementi di conoscenza che possono scaturire da questo progetto possono fornire un contributo anche alla programmazione sanitaria facendo luce sull'incidenza di pazienti a recupero lento o lentissimo in una popolazione ritenuta di fase "cronica" inemendabile.

Una struttura conoscitiva consolidata su una popolazione specifica di pazienti in condizioni di bassa responsività protratta potrà infine contribuire alla eventuale ed auspicabile realizzazione di un registro nazionale, la cui necessità è oggi da più parti richiamata.

### 4.1 Valutazione e Focus Group

Nella valutazione dei risultati di questo studio osservazionale saranno coinvolti gli Ordini dei Medici Chirurghi e Odontoiatri delle Province di Bologna, Ferrara, Rimini (Emilia-Romagna), Lodi, Milano, Pavia (Lombardia), Trieste (Friuli Venezia-Giulia), Latina,

Roma (Lazio), Catania, Palermo, Messina (Sicilia), Lucca (Toscana), Potenza (Basilicata) sollecitatori del progetto.

Nell'informazione sul progetto e nella valutazione dei risultati saranno sentite in qualità di stakeholders le 3 principali organizzazioni italiane rappresentative delle associazioni di pazienti e familiari: La RETE, la FNATC e la VI.VE.

## 5. Requisiti finanziari per la realizzazione del progetto

Per la attivazione e gestione del progetto sono necessari:

- |   |               |
|---|---------------|
| <input type="checkbox"/> Spese di personale: due contratti di ricerca triennali | 240.000 Euro. |
| <input type="checkbox"/> Spese di missione, meetings, convegni                  | 30.000 Euro   |
| <input type="checkbox"/> Pubblicizzazione scientifica e divulgativa             | 15.000 Euro   |
| <input type="checkbox"/> Contratto esterno per consulenza statistica            | 15.000 Euro   |
| <input type="checkbox"/> spese organizzative                                    | 30.000 Euro   |

Per una valorizzazione complessiva di 330.000 Euro come contributo richiesto.

Le Unità Operative che aderiscono al progetto potranno attivare ulteriori contratti a progetto su fondi dedicati aggiuntivi, da reperire a cura di ogni realtà partecipante.

Vanno infine aggiunti, come quota di cofinanziamento, i costi di coordinamento e i costi delle risorse umane direttamente impegnate dalle Unità Operative partecipanti.

@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@

## Riferimenti bibliografici citati

- Institute of medical ethics working party, Lancet, 1991
- Jennett B, Plum F. Persistent vegetative state after brain damage. Lancet 1972; i:734–737.
- The Multi-Society Task Force on PVS. Medical aspects of the persistent vegetative state, parte 1 e 2. N Engl J Med 1994; 330:1499–1508, 1572–1579.
- Royal College of Physicians. The vegetative state: guidance on diagnosis and management. Clin Med 2003; 3:249–54
- Tresch DD, et. al., Arch Intern Med 1991;151:930-932
- Childs N, Mercer WN, Childs HW. Accuracy of diagnosis of the persistent vegetative state. Neurology 1993; 43:1465–1467.
- Andrews K, Murphy L, Munday R, Littlewood C Misdiagnosis of the vegetative state: retrospective study in a rehabilitation unit. BMJ 1996; 313:13–16.
- Giacino JT et al. The minimally conscious state. Definition and diagnostic criteria. Neurology, 2002; 58: 349-353.

- Schnakers C. et al Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: Clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. *BMC Neurology* 2009, 9:35
- Schiff ND, Ribary U, Moreno DR, et al. Residual cerebral activity and behavioural fragments can remain in the persistently vegetative brain. *Brain* 2002; 125: 1210–34.
- Laureys S. et al. Auditory processing in the vegetative state. *Brain* 2000, 123: 1589-1601;
- Boly M. et al. Auditory Processing in Severely Brain Injured Patients. *Arch Neurol.* 2004; 61:233-238
- Laureys S, Faymonville ME, Peigneux P. et al. Cortical Processing of Noxious Somatosensory Stimuli in the Persistent Vegetative State. *NeuroImage* 17, 732–741 (2002)
- Laureys S., Owen AM, Schiff ND. Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *Lancet Neurol* 2004; 3: 537–46
- Di H et al, Neuroimaging activation studies in the vegetative state: predictors of recovery? *Clinical Medicine* 2008, 8 (5), 502-507.
- B. Kotchoubey B, Lang S, Mezger G, Schmalohr D, Schneck M, Semmler A, Bostanov V, Birbaumer N. Information processing in severe disorders of consciousness: Vegetative state and minimally conscious state. *Clinical Neurophysiology* 116 (2005) 2441–2453;
- Schoenle PW, Witzke W. How vegetative is the vegetative state? Preserved semantic processing in VS patients – Evidence from N 400 event-related potentials. *NeuroRehabilitation* 19 (2004) 329–334;
- Laureys S., Perrin F., Schnakers C. et al. Residual cognitive function in comatose, vegetative and minimally conscious states. *Current Opinion in Neurology* 2005, 18:726–733
- Schiff ND. Bringing neuroimaging tools closer to diagnostic use in the severely injured brain. *Brain* (2007), 130: 2482-2483
- Owen AM et al. Detecting Awareness in the Vegetative State. *Science*. September 2006, 313.
- Giacino JT, Kalmar K. The vegetative and minimally conscious states: a comparison of clinical features and functional outcome. *J Head Trauma Rehabil* 1997;12(4):36-51.
- Lammi MH, Smith VH, Tate RL, Taylor CM. The minimally conscious state and recovery potential: a follow-up study 2 to 5 years after traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86:746-54.
- Voss HU et al. Possible axonal regrowth in late recovery from the minimally conscious state. *J. Clin. Invest.* 116:2005–2011 (2006).
- Canavero S et al (letter). Bifocal extradural cortical stimulation-induced recovery
- of consciousness in the permanent post-traumatic vegetative state. *J Neurol* 2009
- Majerus S. et al. Behavioral evaluation of consciousness in severe brain damage. *Progress in Brain Research*, 150: 397-413, 2005
- Lombardi F. et al., The Italian version of the Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R). *Functional Neurology* 2007; 22(1):47-61.