

L'efficacia delle stimolazioni sensoriali nei soggetti in coma o in stato vegetativo: risultati di una revisione sistematica della letteratura della *Cochrane Collaboration**

The effectiveness of sensory stimulation programmes in patients in coma or vegetative states: results of a Cochrane systematic review

Mariangela Taricco¹, Alessandro Liberati^{2,5}, Francesco Lombardi³, Antonio De Tanti⁴, Elena Telaro⁵

Riassunto

Scopo di questa revisione è quello di comparare l'efficacia di programmi di stimolazione sensoriale con la riabilitazione standard in pazienti cerebrolesi in coma o in stato vegetativo. Gli studi sono stati identificati sul registro specializzato del gruppo *Cochrane Injury*, il Registro dei trial della *Cochrane Collaboration* e le principali banche dati bibliografiche (MEDLINE, EMBASE, CINAHL, PSYCHLIT) dal 1966 al 2002.

Sono stati inclusi nella revisione trial clinici randomizzati (RTC) e controllati (CCT), mentre sono stati esclusi gli studi con controlli storici, le serie di casi e i casi singoli. I pazienti potevano essere classificati in Coma o in Stato vegetativo secondo la nomenclatura proposta da *American Congress of Rehabilitation Medicine* o la *Glasgow Coma Scale (GCS)* dove il coma è definito come $GCS \leq 8$.

Dei 25 studi originariamente identificati, sono risultati eleggibili solamente un RTC e due CCT con 68 pazienti in totale. Poiché solo un trial era randomizzato e le misure di outcome utilizzate erano diverse nei vari studi, non è stato possibile combinare quantitativamente i risultati (metanalisi).

In generale nessuno dei tre studi fornisce risultati attendibili a sostegno dell'efficacia delle stimolazioni sensoriali nei pazienti in coma. Gli studi futuri dovrebbero tener conto dei limiti metodologici evidenziati da questa revisione.

Parole chiave: stato vegetativo, stimolazione fisica, revisione sistematica della letteratura

Summary

The objective of this Cochrane systematic review is to compare the effectiveness of sensory stimulation programmes to standard rehabilitation in patients in coma or vegetative state.

Studies were identified searching the Injury Group specialized register, the Cochrane Controlled Trial register and the main bibliographic databases (EMBASE, MEDLINE, CINAHL, PSYCHLIT) from 1966 to 2002.

Eligible for this review were Randomised controlled trials (RTC) and non-randomised controlled trials (CCT). Controlled trials with an historical control group, case series and case reports were excluded. Patients had to be diagnosed as brain injured with either traumatic non-traumatic etiology. Two definitions of Coma and Vegetative State were acceptable: the first is as proposed by the American Congress of Rehabilitation Medicine, the second is based on the Glasgow Coma Scale where coma is defined as $GCS \leq 8$.

Three studies (1 RTC and 2 CCTs) with 68 traumatic brain injured patients in total met the inclusion criteria. The overall methodological quality was poor and studies differed widely in terms of study design and conduct. Moreover, due to the diversity in reporting of outcome measures, a quantitative meta-analysis was not possible. None of the 3 studies provided useful and valid results on outcomes of clinical relevance for patients in coma or vegetative state.

Key words: vegetative state, systematic review, physical stimulation

* La versione originale di questa revisione è pubblicata nella *Cochrane Library*, Issue 3 2003, Update Software

¹ UO Recupero e rieducazione funzionale, Ospedale di Passirana di Rho (MI)

² Cattedra di Statistica medica, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena

³ UO Riabilitazione intensiva, Ospedale di Correggio AUSL Reggio Emilia

⁴ UO Gravi cerebrolesioni e disturbi cognitivi Villa Beretta, Costamasnaga (Lecco)

⁵ Centro Cochrane italiano, Istituto "M. Negri" Milano

Corrispondenza
Mariangela Taricco

UO Recupero e rieducazione funzionale
Azienda Ospedaliera "G. Salvini"

Via Settembrini, 1 - 20017 Passirana di Rho (MI)

Tel. 02.9323450 - Fax 02.9323582

e-mail: riabil@tiscalinet.it - martaari@tin.it

Introduzione

Il coma o lo stato vegetativo sono condizioni presenti in circa il 14% dei pazienti con trauma cranioencefalico (TCE) alle dimissioni da un *Trauma center*; la maggior parte di essi sono vittima di incidenti della strada. Secondo i dati della *Traumatic Coma Data Bank* il 52% dei pazienti sopravvissuti a un grave TCE recupera la coscienza nell'arco di un anno e il 40% migliora alla *Glasgow Outcome Scale* nei primi sei mesi¹. L'*outcome* dei pazienti in coma o in stato vegetativo per cause non traumatiche (per esempio anossia) è decisamente peggiore. Nel lavoro di Szabon e colleghi², su 100 pazienti seguiti, 20 avevano recuperato la coscienza entro cinque mesi dal trauma; a sei mesi dal trauma 31 erano deceduti mentre 49 sono rimasti in coma o in stato vegetativo permanente; solo 7 soggetti erano ancora vivi dopo 72 mesi.

All'inizio degli anni '50 gli *Institutes for the Achievement of Human Potential* (IAHP) della Pennsylvania hanno introdotto il concetto che nei pazienti in coma potessero essere vantaggiosi programmi di "arricchimento ambientale" erogati attraverso "programmi di stimolazioni multisensoriali". L'idea di fondo sostenuta dai ricercatori era che procedure basate sulla stimolazione dei cinque sensi, somministrate in modo intensivo e a intervalli regolari, fossero in grado di accelerare il recupero della coscienza e di migliorare la "reinnervazione sinaptica". Questo perché, a loro giudizio, nei pazienti in coma, anche se il problema principale è la lesione cerebrale, ci sarebbe comunque uno stato di "deprivazione sensoriale" che provocherebbe un deterioramento diffuso dei processi intellettivi e percettivi, accompagnato da cambiamenti nell'attività elettrica cerebrale³. Nonostante la mancanza di prove scientifiche, peraltro sottolineata da molti Autori⁴, i programmi di stimolazione sensoriale hanno acquisito popolarità in molti Paesi occidentali con, tuttavia, caratteristiche di intensità molto eterogenee. Alcuni Autori hanno proposto programmi basati su una o due sedute di stimolazione di circa un'ora al giorno⁵, mentre altri hanno proposto due sedute quotidiane di dieci minuti⁶. Doman invece ha elaborato un programma di stimolazione multisensoriale intensiva (IMS) composto da "cicli" di stimoli di massima intensità, applicati in successione sui recettori sensoriali, della durata di circa 15-20 minuti e ripetuti ogni ora per 12-14 ore al giorno per 6 giorni alla settimana⁷. Nel 1991 Wood ha pubblicato un'analisi critica del concetto di "stimolazione sensoriale"⁸. Nell'articolo egli sostiene che, contrariamente a quanto affermato dai fautori dell'"arricchimento ambientale", stimolazioni troppo prolungate o indiscriminate conducono a un'"abitudine" (*habituation*) al "rumore di fondo" (*noise*) che produce un calo della capacità di elaborazione delle informazioni. L'Autore ha quindi proposto un approccio basato sul "controllo" dell'ambiente sensoriale del paziente, riducendo il ritmo e la com-

plexità delle esposizioni allo stimolo. Il metodo chiamato di "regolazione sensoriale" si propone di creare un ambiente "calmo" per quanto riguarda le attività e i movimenti del personale e di regolare il modo in cui il personale comunica con il paziente, usando parole chiave e un cloquio semplificato in modo da facilitarne la comprensione, e intervallando brevi sedute terapeutiche a periodi di riposo¹⁸.

In questo panorama caratterizzato da una sostanziale assenza di prove di efficacia, e in considerazione del forte impatto che queste tecniche hanno sulle aspettative dei familiari e talvolta anche degli operatori sanitari, è di estrema importanza capire se tali programmi sono efficaci nel ridurre il periodo di non responsività nei pazienti in coma o in stato vegetativo e, comunque, nel migliorare complessivamente gli esiti.

Utilizzando la metodologia della *Cochrane Collaboration* è stata elaborata una revisione sistematica della letteratura con lo scopo di comparare l'efficacia di differenti programmi di stimolazione sensoriale con la riabilitazione standard (*usual care*) in pazienti cerebrolesi in coma o in stato vegetativo da causa traumatica e non traumatica.

Poiché in riabilitazione la fattibilità di studi clinici randomizzati è ancora oggetto di discussioni e controversie, in questo articolo saranno affrontati alcuni aspetti critici per la conduzione di questo tipo di studio.

Materiali e metodi

Ricerca delle fonti

Gli studi primari sono stati identificati con una ricerca estensiva dal 1966 al gennaio 2002 su:

- registro specializzato del Gruppo Injury e Registro dei Trial della *Cochrane Collaboration*;
- principali banche dati bibliografiche (MEDLINE, EMBASE, CINAHL, PSYCLIT).

Sono state inoltre esaminate le referenze di articoli rilevanti sul tema. Nella ricerca delle fonti non sono state fatte restrizioni sulla base della lingua di pubblicazione.

Tipi di studio

Erano eleggibili per la revisione gli studi clinici randomizzati (RCT) e non randomizzati ma con gruppo di controllo concorrente (CCT) che confrontavano tecniche di stimolazione sensoriale con la riabilitazione standard. Sono stati invece esclusi gli studi con controlli storici, le serie di casi senza gruppo di controllo e *case report*. Sono stati esclusi anche gli studi nei quali, pur in presenza di un gruppo di controllo, i pazienti del gruppo sperimentale ricevevano altri trattamenti oltre alle stimolazioni sensoriali.

I pazienti dovevano essere cerebrolesi a eziologia sia traumatica sia non traumatica di ogni età e sesso, classificati in Coma o in Stato vegetativo. In questa re-

visione sono state accettate due definizioni di coma e stato vegetativo. La prima fa riferimento alla nomenclatura proposta dall'*American Congress of Rehabilitation Medicine*¹⁵ che classifica i pazienti in due categorie:

- coma: "paziente non cosciente, assenza di ritmi sonno/veglia all'EEG, nessuna possibilità di interagire con l'ambiente". Principali criteri clinici: il paziente ha gli occhi chiusi e non li apre neppure dopo stimolazione, non esegue ordini;
- stato vegetativo: "perdita della capacità di interagire con l'ambiente nonostante il recupero dello stato di veglia (*arousal*), i cicli sonno/veglia possono essere presenti all'EEG, i riflessi subcorticali possono essere parzialmente o totalmente conservati". Principali criteri clinici: il paziente ha gli occhi aperti spontaneamente o dopo stimolazione ma non è in grado di eseguire ordini.

La seconda definizione è basata sulla *Glasgow Coma Scale* (GCS) nella quale il coma è definito come GCS ≤ 8 ¹⁴.

Gli studi identificati avrebbero dovuto permettere di comparare:

- "programmi di stimolazione multisensoriale intensiva" (IMS), come quello proposto da Doman, composto da cicli della durata di circa 15-20 minuti, ripetuti ogni ora per 12-14 ore al giorno per 6 giorni alla settimana;
- "programmi di stimolazione non intensiva", come quelli proposti da Mitchell e Wilson, composti da cicli di stimolazione della durata di 10-60 minuti ripetuti 1-2 volte al giorno;
- "programmi di regolazione sensoriale", come quelli proposti da Wood, definiti come brevi sedute di stimolazioni in un ambiente tranquillo e privo di rumori;

verso

- la riabilitazione standard mirata a minimizzare le menomazioni neuromotorie e cognitive e prevenire le complicanze attraverso interventi neurofarmacologici, *nursing* riabilitativo, fisioterapia eccetera.

Estrazione dei dati e misure di outcome

Tutti gli articoli trovati sull'argomento sono stati inizialmente letti da un revisore per escludere quelli non rilevanti per la revisione. Successivamente tre revisori (FL, ADY, MT) hanno analizzato in modo indipendente gli studi per valutarne l'eleggibilità, ne hanno estratto i dati e valutato la qualità metodologica; le divergenze sono state risolte attraverso la discussione.

Le misure di *outcome* considerate erano:

- durata di non responsività (comprendente il coma e lo stato vegetativo) definita come il tempo intercorso tra il trauma e il recupero della coscienza (risposta riproducibile a comando verbale);
- livello di coscienza misurato con la GCS¹⁴;
- livello di funzione cognitiva misurato con *Level*

of Cognitive Functioning (LCF)¹⁵;

- *outcome* funzionali come la *Glasgow Outcome Scale* (GOS)¹⁶ o la *Disability Rating Scale* (DRS)¹⁷;
- presenza di effetti collaterali, come per esempio aumento della pressione intracranica eccetera.

Qualità metodologica

La valutazione della qualità metodologica è stata eseguita verificando in ogni singolo studio la completezza e la correttezza della descrizione dei seguenti criteri:

- tipo e caratteristiche dei pazienti e degli interventi;
- misure di *outcome* e loro tempi di misurazione;
- modalità di randomizzazione;
- metodi usati per selezionare i due gruppi;
- presenza di mascheramento (*blinding*) per la valutazione degli *outcome*;
- numero di pazienti persi al *follow up*¹⁸.

Risultati

Descrizione degli studi

Dei 25 studi identificati^{4,10-12,19-29}, 22 sono stati esclusi per le seguenti ragioni: 1 CCT¹⁹ includeva nel gruppo sperimentale altri interventi oltre alle stimolazioni sensoriali, 4 erano studi con un gruppo di controllo storico^{4,12,20,22}, 15 studi erano serie di casi senza gruppo di controllo^{10,11,21-28}, 2 erano *case report*^{24,25}.

Le caratteristiche degli studi inclusi sono descritte in dettaglio nella tabella 1.

Il primo studio (Johnson, 1993)²⁶ è un RCT che include 14 maschi affetti da TCE da incidente stradale con GCS ≤ 8 ammessi nelle prime 24 ore in una Terapia intensiva. I pazienti sono stati suddivisi in modo randomizzato in due gruppi. Sette soggetti (età media 27,7, GCS media 4,8) sono stati assegnati al gruppo sperimentale ed effettuavano sedute di stimolazione (olfattive, visive, uditive, gestatorie e tattili) della durata di 20 minuti una volta al giorno per la durata di ricovero in Terapia intensiva. I sette pazienti del gruppo di controllo (età media 31,4, GCS media 4,8) ricevevano un'assistenza standard senza nessun programma di stimolazione. Le misure di *outcome* rilevate erano: *Glasgow Coma Scale* (GCS), respiro, movimenti oculari spontanei, riflessi oculocefalici e oculoestubolari, valutati giornalmente. La conduttanza cutanea, la frequenza cardiaca e i livelli ematici di catecolamine, serotonina, acetilcolinesterasi, 3-metossi-4-idrossifenilglicole, venivano valutati 20 minuti prima e dopo il periodo di trattamento.

Il secondo studio (Kater, 1989)²⁷ è un CCT che compara un programma di stimolazione multisensoriale con la riabilitazione standard in 30 pazienti TCE ad almeno due settimane dall'esordio (18 maschi e 12 femmine, età media 28 anni, GCS da 3 a 14, durata di coma da 6 ore a 6 mesi; la causa del TCE era, per 26 pazienti, un incidente stradale e, per 4,

Tabella 1 - Caratteristiche degli studi inclusi

Studio	Metodi	Partecipanti	Interventi	Misure di outcome
Johnson 1993 ³⁶	RCT (studio clinico randomizzato). Il metodo di randomizzazione non è descritto.	14 maschi, affetti da TCE da incidente stradale con GCS ≤ 8, ammessi consecutivamente nelle prime 24 ore in una terapia intensiva (n). Gruppo sperimentale: 7 soggetti, età media 27,7 (12,3), GCS media: 4,8 (1,9). Gruppo di controllo: 7 soggetti, età media 31,4 (11,2), GCS media: 4,8 (1,4). Criteri di esclusione: presenza di disordini psichiatrici, abuso di alcol o droghe, precedenti TCE	Gruppo sperimentale: stimolazione dei cinque sensi per 20 minuti al giorno per la durata di degenza in TI (media degenza 8,1 giorni). L'ordine di presentazione degli stimoli era randomizzato. Il gruppo di controllo non veniva stimolato durante la degenza in TI (media degenza 3,7 giorni)	Glasgow Coma Scale (GCS), respiro, movimenti oculari spontanei, riflessi oculocefalici e oculovestibolari, valutati giornalmente. Livelli ematici di catecolamine, serotonina, acetilcolinesterasi, 3-metossi-4-idrossifenilglicole, conduttanza cutanea, frequenza cardiaca, valutati 20 minuti prima e dopo il periodo di trattamento
Kater 1989 ³⁷	CCT (studio clinico controllato). Due gruppi di pazienti, appaiati per età, sesso e tipo di trauma, selezionati da due differenti ospedali	30 soggetti con TCE, 26 da incidente stradale (18 maschi e 12 femmine con età media 28 anni, range 18-47), almeno due settimane dal trauma. GCS da 3 a 14, durata di coma da 6 ore a 6 mesi. I 15 soggetti del gruppo di controllo sono stati appaiati con 15 soggetti del gruppo sperimentale in base a età, sesso, tipo di trauma, GCS e tempo intercorso dal trauma	Gruppo sperimentale: sei tipi di stimolazione: visiva, uditiva, olfattiva, cutanea, cinestesica, orale. Sessioni di 45 minuti due volte al giorno per 6 giorni alla settimana, per un periodo da 1 a 3 mesi secondo la durata del coma. I parenti erano coinvolti nell'effettuazione delle sedute terapeutiche. Il gruppo di controllo riceveva l'assistenza standard senza sessioni di stimolazioni strutturate	Level of Cognitive Functioning (LCF) a due settimane dal trauma (baseline) e tre mesi dopo il trauma
Mitchell 1990 ³⁸	CCT (studio clinico controllato). Due gruppi di pazienti, appaiati per età, sesso, tipo e sede del trauma, GCS e intervento NCH, all'ingresso in ospedale	24 soggetti con TCE, divisi in due gruppi di 12, trattati nella stessa Unità neurologica. Gruppo sperimentale: 10 maschi e 2 femmine, età media 22,3 (6,15), range 17-40, GCS all'ingresso range 4-6. Gruppo di controllo: 10 maschi e 2 femmine, età media 22,75 (6,77), range 17-42, GCS all'ingresso range 4-6. I due gruppi sono stati appaiati per età, sesso, tipo e sede del trauma, GCS e intervento NCH	Gruppo sperimentale: stimolazione visiva, uditiva, olfattiva, tattile, gustatoria, cinestesica e vestibolare. Le sessioni di stimolazione iniziavano da 4 a 12 giorni dopo il trauma (media 7,08 giorni) e avevano la durata di un'ora, 1 o 2 volte al giorno. Il gruppo di controllo non riceveva sessioni di stimolazioni strutturate	Durata totale di coma (in giorni). Glasgow Coma Scale (GCS)

una caduta). I due gruppi (sperimentale e di controllo), con 15 pazienti per gruppo, sono stati appaiati per età, sesso e tipo di trauma e provenivano

da due differenti ospedali. All'interno dei due gruppi i pazienti erano stati ulteriormente suddivisi in tre sottogruppi in base alla profondità di coma: profon-

do (GCS 3-6), moderato (GCS 7-10) e lieve (GCS 11-14). Il trattamento sperimentale si basava su sei tipi di stimolazione (visiva, uditiva, olfattiva, cutanea, cinestesica, orale) della durata di 45 minuti due volte al giorno per 6 giorni alla settimana, per un periodo da 1 a 3 mesi secondo la durata di coma. Il gruppo di controllo riceveva l'assistenza standard senza sessioni di stimolazioni strutturate. Le misure di *outcome* utilizzate erano *Level of Cognitive Functioning* (LCF) a due settimane e a tre mesi di distanza dal trauma.

Il terzo studio (Mitchell, 1990)³⁸ è un CCT che ha confrontato un programma di *coma arousal* (CAP) in 12 soggetti con TCE con la riabilitazione standard di 12 soggetti con TCE trattati nella stessa Unità neurologica. I due gruppi erano appaiati per età, sesso, tipo e sede del trauma, GCS e intervento NCH, all'ingresso in ospedale. Il *trial* iniziava quando i pazienti erano stabilizzati dal punto di vista clinico (distanza media dall'evento 7,9 giorni). Il trattamento sperimentale consisteva in sessioni di stimolazione visiva, uditiva, olfattiva, tattile, gustatoria, cinestesica e vestibolare della durata di un'ora somministrate 1 o 2 volte al giorno. Il gruppo di controllo non riceveva sessioni di stimolazioni strutturate. Le misure di *outcome* utilizzate erano la GCS registrata settimanalmente e la durata complessiva del coma espresso in giorni.

Qualità metodologica degli studi inclusi

Solo uno studio era randomizzato ma il metodo di randomizzazione non è stato riportato dagli Autori. Negli altri due studi mancano importanti informazioni necessarie a capire le effettive modalità di reclutamento utilizzate (per esempio, se i pazienti erano stati effettivamente arruolati consecutivamente, se vi erano differenti criteri di ammissione nei diversi centri partecipanti eccetera).

Nessuno degli studi ha utilizzato metodi per la valutazione in cieco degli esiti. Tutti gli studi hanno incluso nell'analisi finale i pazienti reclutati originariamente, sebbene per i due CCT una valutazione certa di questo aspetto non è possibile data la natura del disegno di studio. Per quanto riguarda l'appropriatezza delle misure di esito, due studi hanno usato solamente la GCS senza usare nessun altro indicatore funzionale. Lo studio di Kater ha usato la LCF ma i risultati sono stati analizzati in modo inadeguato in quanto la scala è stata valutata come variabile continua anziché come descrittiva nominale. Solamente uno studio ha presentato una valutazione degli esiti a distanza (3 mesi). Infine, il numero di pazienti effettivamente inclusi era comunque molto basso (*range* 14-30) e anche il *follow up* breve (massimo 3 mesi).

Outcome

Poiché solo un *trial* era randomizzato e le misure di *outcome* utilizzate erano diverse nei vari studi, non

è stato possibile combinare quantitativamente i risultati (metanalisi).

In generale, nessuno dei tre studi ha fornito risultati conclusivi a conferma dell'efficacia delle stimolazioni sensoriali nei pazienti in coma. Nello studio di Johnson non sono riportate le variazioni della principale misura di *outcome* (GCS), mentre venivano riportate esclusivamente le variazioni di parametri di dubbia rilevanza clinica quali la frequenza cardiaca, la conduttanza cutanea, i livelli ematici di catecolamine eccetera. I risultati dello studio di Kater non sono validi a causa di un errore nell'analisi statistica della misura di *outcome* utilizzata (LCF) che viene analizzata come una variabile continua anziché categorica. Per questo motivo la differenza statistica significativa a favore del trattamento non può essere considerata attendibile.

Nello studio di Mitchell viene riportata una differenza significativa nella durata del coma a favore del trattamento sperimentale: 22 giorni (DS 9,7) verso 26,9 giorni (DS 6,6) nel gruppo di controllo, $p < 0,05$. La rilevanza clinica di tale differenza, in assenza di altri indicatori funzionali, è discutibile.

Discussione

Nonostante i risultati di questa revisione non possano né confermare né escludere l'efficacia delle stimolazioni sensoriali nei pazienti in coma o in stato vegetativo, riteniamo che la valutazione critica degli studi fin qui pubblicati possa essere importante per future ricerche in questo campo. Uno dei principali limiti metodologici è l'imprecisione nella definizione di coma e stato vegetativo che può portare a importanti variazioni nei criteri di valutazione del risveglio. Nello studio di Kater, per esempio, pazienti con GCS tra 10 e 14 erano inclusi nello studio, e ciò fa sorgere importanti dubbi sulla comparabilità dei risultati con altri studi. Questo dato, unitamente alla mancanza di "cecità" nella valutazione degli *outcome*, potrebbe aver introdotto errori sistematici (*bias*) nelle conclusioni dello studio.

La mancanza di rigore metodologico è evidente anche nella descrizione del trattamento sperimentale. Nello studio di Kater, per esempio, i familiari erano invitati a effettuare le sedute di stimolazione ma non era indicato se e come era stato fatto loro il *training*, o se le stimolazioni fatte dai parenti fossero fatte in aggiunta o al posto di quelle dei terapisti. Inoltre, ai parenti veniva chiesto anche di fare delle valutazioni, ma non ci sono informazioni su come tali valutazioni fossero o meno inglobate nell'analisi dei risultati. Nello studio di Mitchell le sessioni terapeutiche duravano 60 minuti ma potevano essere fatte una o due volte al giorno; nessuna spiegazione era tuttavia riportata su quali parametri venivano utilizzati per decidere la diversa intensità dei trattamenti.

Due dei tre studi hanno usato misure di *outcome* di discutibile rilevanza clinica senza associare indicato-

ri funzionali. Johnson ha utilizzato esclusivamente misure fisiologico/biochimiche e Mitchell ha misurato solo la lunghezza del coma senza considerare se questa era associata a una più bassa incidenza di disabilità.

Sfortunatamente lo studio di Kater, che aveva utilizzato un indicatore che può essere considerato di tipo funzionale (LCF), lo ha valutato in modo inadeguato dal punto di vista statistico rendendo i risultati non attendibili.

Questa revisione fornisce un'ulteriore dimostrazione del fatto che per aree importanti di assistenza sanitaria non esistono ancora informazioni affidabili circa l'efficacia degli interventi. Il metodo del *trial* clinico randomizzato (RCT) non è ancora molto utilizzato in campo riabilitativo ed è già stato ampiamente discusso in letteratura se questo comportamento sia giustificato o meno⁴⁶.

Nel caso specifico del problema analizzato in questa revisione, comunque, non emergono forti ragioni per le quali non si sarebbero potuti condurre studi clinici randomizzati. Infatti, considerando i miglioramenti avvenuti negli ultimi anni nella qualità dell'assistenza/riabilitazione ai pazienti in coma e in stato vegetativo, i programmi di stimolazione sensoriale rappresentano un intervento "aggiuntivo" ed è pertanto difficile sostenere l'impossibilità di randomizzare i pazienti.

Inoltre, poiché errori sistematici nella conduzione di questi studi possono derivare soltanto da errori nella valutazione fatta dagli operatori, è abbastanza facile evitarli facendo valutare gli esiti da un gruppo indipendente di valutatori. Un'altra ragione per la quale sembra difficile condurre studi randomizzati nel campo della riabilitazione è che la competenza/capacità dell'operatore possa influenzare i risultati. Questo può essere vero, ma si tratta di un'obiezione che potrebbe essere fatta per altri campi della medicina (per esempio nella chirurgia o nel campo degli interventi psicosociali) dove gli RCT sono normalmente utilizzati.

Infine, va ricordato che un limite importante per la conduzione di studi affidabili su pazienti con alterazioni dello stato di coscienza è rappresentato dalla mancanza di strumenti sufficientemente sensibili in grado di valutare in modo affidabile l'evoluzione del recupero della responsività. Le scale di valutazione disponibili⁴¹⁻⁴⁵ sono ancora carenti sotto il profilo metodologico e nessuna di esse può essere considerata come il *gold standard*. Molte, infatti, non sono state validate in un campione sufficiente di soggetti e anche la loro riproducibilità, in particolare la riproducibilità tra valutatori - caratteristica particolarmente rilevante visto lo scopo che questi strumenti si prefiggono - è stata poco studiata.

Conclusioni

Questa revisione sistematica documenta una sostanziale assenza di prove di efficacia affidabili a supporto dei programmi di stimolazione sensoriale nei

pazienti in coma e in stato vegetativo. La necessità di accrescere le conoscenze in questo campo suggerisce che i trattamenti basati su programmi di stimolazioni sensoriali dovrebbero essere effettuati esclusivamente all'interno di *trial* clinici randomizzati ben disegnati e con un numero sufficiente di pazienti.

Futuri studi in questo campo dovrebbero reclutare pazienti in condizioni cliniche stabilizzate dopo la fase di terapia intensiva. È noto, infatti, che circa il 50% dei pazienti ha un recupero spontaneo entro un mese⁴⁷. Inoltre, programmi riabilitativi complessi sono difficili da eseguire in terapia intensiva, dove il paziente è spesso sedato e le valutazioni sono basate principalmente su parametri fisiologici. Il numero dei pazienti dovrebbe essere sufficientemente ampio da poter permettere la rilevazione di differenze importanti dal punto di vista clinico; questo potrebbe essere raggiunto attraverso l'organizzazione di studi multicentrici. Le misure di *outcome* non dovrebbero essere incentrate solo sulla dimensione del danno/menomazione, ma comprendere anche indicatori di disabilità. Infine, visto il potenziale errore derivante dalla soggettività degli operatori, le misure di *outcome* dovrebbero essere valutate attraverso rigorose tecniche di "mascheramento" (*blinding*).

Ringraziamenti

Gli Autori ringraziano Frances Bunn e Reinhard Wentz del *Cochrane Injuries Review Group* per l'aiuto fornito nella ricerca bibliografica. Inoltre ringraziano Fausto Zuccheri, Anna Maria Perino e Claudio Perino per l'aiuto fornito nella preparazione del protocollo di questa revisione.

Bibliografia

- 1) Levin HS, Saydjari C, Eisenberg HM, Foulkes M et al. Vegetative State after closed head injury: A traumatic coma data bank report. *Arch Neurol* 1991; 48: 580-5.
- 2) The Multi-Society Task Force on PVS. Medical aspects of the persistent vegetative state (second of two parts) *N Engl J Med* 1994; 330: 1572-9.
- 3) Szabon L, Zagreba F, Ronen J, Solzi P, Costeff H. Course and outcome of patients in vegetative state of non-traumatic aetiology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 407-9.
- 4) Le Winn EB, Dimancescu MD. Environmental deprivation and enrichment in coma. *Lancet* 1978; 2: 156-7.
- 5) Wood RL. Critical analysis of the concept of sensory stimulation for patients in vegetative states. *Brain Injury* 1991; 4: 401-10.
- 6) Zasler ND, Kreutzer JS, Taylor D. Coma stimulation and coma recovery a critical review. *NeuroRehabilitation* 1991; 1: 33-4.
- 7) Andrews K. International working party on the management of the vegetative state: summary report. *Brain Inj* 1996; 11: 797-806.
- 8) Giacino JT, Zasler ND, Katz DI, Kelly JP, Roseburg 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.
- 9) Mitchell S, Bradley VA, Welch JL, Britton PG. Coma

- arousal procedure: a therapeutic intervention in the treatment of head injury. *Brain Injury* 1990; 4(3): 273-9.
- 10) Wilson SL, Powell GE, Elliot K, Thwaites H. Sensory stimulation in prolonged coma: four single case studies. *Brain Inj* 1991; 5(4): 393-400.
 - 11) Doman G, Wilkinson R, Dimancescu MD, Pelligra R. The effect of intense multisensory stimulation on coma arousal and recovery. *Neuropsychological Rehabilitation* 1993; 3(2): 203-12.
 - 12) Wood R, Winkowski TB, Miller JL, Tierney L, Goldman L. Evaluating sensory regulation as a method to improve awareness in patients with altered states of consciousness: a pilot study. *Brain Injury* 1992; 6: 411-8.
 - 13) American Congress of Rehabilitation Medicine. Neurobehavioral Criteria in Recommendations for use of uniform nomenclature pertinent to patients with severe alterations in consciousness. *Arch Phys Med Rehabil* 1995; 76: 205-9.
 - 14) Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness: A practical scale. *Lancet* 1974; 2: 81-4.
 - 15) Hagen C, Malkmus D, Durham P. Levels of Cognitive Functioning. In: *Rehabilitation of the head injured adult. Comprehensive physical management. Professional Staff Association of Rancho Los Amigos Hospital, Downey CA* 1979.
 - 16) Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* 1975; 1: 480-4.
 - 17) Rappaport M, Hall KM, Hopkins HK, Belleza T, Cope DN. Disability Rating Scale for severe head trauma: coma to community. *Arch Phys Med Rehabil* 1982; 63(3): 118-23.
 - 18) Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias: dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 1995; 273: 408-12.
 - 19) Mackay LE, Bernstein BA, Chapman PE, Morgan AS, Milazzo LS. Early intervention in severe head injury: long-term benefits of a formalized program. *Arch Phys Med Rehabil* 1992; 73: 695-41.
 - 20) Wood RL, Winkowski T, Miller J. Sensory regulation as a method to promote recovery in patients with altered states of consciousness. *Neuropsychological Rehabilitation* 1993; 3(2): 177-90.
 - 21) Boyle MEM, Greer RD. Operant procedures and the comatose patient. *J Appl Behav Anal* 1983; 16: 3-12.
 - 22) De Young S, Grass RB. Coma recovery program. *Rehabilitation Nursing* 1987; 12(3): 121-4.
 - 23) Hall MEM, MacDonald 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 Inj* 1992; 6(5): 435-45.
 - 24) Johnson MJ, Omery A, Nikas D. Effects of conversation on intracranial pressure in comatose patients. *Heart Lung* 1989; 18: 56-63.
 - 25) Pierce JP, Lyle DM, Quine S, Evans NJ, Morris J, Fearnside MR. The effectiveness of coma arousal intervention. *Brain Inj* 1990; 4(2): 191-7.
 - 26) Rader MA, Alston JB, Ellis DW. Sensory stimulation of severely brain-injured patients. *Brain Inj* 1989; 3(2): 141-7.
 - 27) Rosadini G, Sannita WC. Inter- and intra-hemispheric topographic analyses of quantitative EEG in patients in coma. *Research Communications in Psychology, Psychiatry and Behavior* 1982; 7(1): 97-107.
 - 28) Schinner KM, Chisolm AH, Grap MJ, Siva P, Hallinan M, LaVoice-Hawkins AM. Effects of auditory stimuli on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in traumatic brain injury. *Journal of Neuroscience Nursing* 1995; 27(6): 348-54.
 - 29) Sisson R. Effects of auditory stimuli on comatose patients with head injury. *Heart Lung* 1990; 19: 373-8.
 - 30) Weber FL. Sensorimotor therapy: its effect on electroencephalograms of acute comatose patients. *Arch Phys Med Rehabil* 1984; 65: 457-62.
 - 31) Wilson SL, Powell GE, Elliot K, Thwaites H. Evaluation of sensory stimulation as a treatment for prolonged coma - Seven single experimental case studies. *Neuropsychological Rehabilitation* 1993; 3(2): 191-201.
 - 32) Wilson SL, Brock D, Powell GE, Thwaites H, Elliot K. Constructing arousal profiles for vegetative state patients - a preliminary report. *Brain Inj* 1996; 10(2): 105-13.
 - 33) Wilson SL, Powell GE, Brock D, Thwaites H. Behavioural differences between patients who emerged from vegetative state and those who did not. *Brain Inj* 1996; 10(7): 509-16.
 - 34) Guina FD, Cosic T, Kracun L, Dunic Z. Sensorimotor stimulation of comatose patients. *Acta Medica Croatica* 1997; 51: 101-3.
 - 35) Jones R, Hunt E, Morton Anderson A, Whappet L. Auditory stimulation effect on a comatose survivor of traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1994; 75: 164-71.
 - 36) Johnson DA, Roething-Johnston K, Richards D. Biochemical and physiological parameters of recovery in acute severe head injury: responses to multisensory stimulation. *Brain Inj* 1993; 7(6): 491-99.
 - 37) Kater KM. Response of head-injured patients to sensory stimulation. *West J Nurs Res* 1989; 11(1): 20-33.
 - 38) Mitchell S, Bradley VA, Welch JL, Britton PG. Coma arousal procedure: a therapeutic intervention in the treatment of head injury. *Brain Inj* 1990; 4: 273-9.
 - 39) Cooper JB, Jane JA, Alves WM, Cooper EB. Right median nerve electrical stimulation to hasten awakening from coma. *Brain Inj* 1999; 13(4): 261-7.
 - 40) Whyte J. Toward a methodology for rehabilitation research. *Am J Phys Med Rehabil* 1994; 6: 428-35.
 - 41) Ansell BJ, Keenan MA. Western Neuro Sensory Stimulation Profile: a tool for assessing slow-to-recover head injured patients. *Arch Phys Med Rehabil* 1989; 70: 104-8.
 - 42) Rader MA, Ellis DW. Sensory Stimulation Assessment Measure (SSAM): a tool for early evaluation of severely brain injured patients. *Brain Inj* 1989; 8: 309-21.
 - 43) Giacino JT, Kezarsky MA, De Luca J, et al. Monitoring rate of recovery to predict outcome in minimally responsive patients. *Arch Phys Med Rehabil* 1991; 72: 897-901.
 - 44) Rappaport MD, Allison Dougherty BA, Devon L, et al. Evaluation of coma and vegetative states. *Arch Phys Med Rehabil* 1992; 73: 628-34.
 - 45) Freeman EA. New methodology. The Coma Exit Chart: assessing the patient in prolonged coma and the vegetative state. *Brain Inj* 1996; 10: 615-24.
 - 46) Gill-Thwaites H. The Sensory Modality Assessment and Rehabilitation Technique. A tool for assessment and treatment of patients with severe brain injury in vegetative state. *Brain Inj* 1997; 11: 723-34.
 - 47) Grosswasser Z, Sazbon L. Outcome in 134 patients with prolonged post-traumatic unawareness. *J Neurosurg* 1990; 72: 81-4.