

FRANZ GERSTENBRAND - RITA FORMISANO  
LEOPOLD SALTUARI

**DISTURBI DI COSCIENZA POST-TRAUMATICI:  
CLASSIFICAZIONE, VALUTAZIONE ED EVOLUZIONE  
IN SINDROME APALLICA**

Estratto dal volume

**NEUROLOGIA**

di

ALESSANDRO AGNOLI

UTET

**DISTURBI DI COSCIENZA  
POST-TRAUMATICI:  
CLASSIFICAZIONE,  
VALUTAZIONE ED EVOLUZIONE  
IN SINDROME APALLICA**

---

**INTRODUZIONE**

---

L'aumento di incidenza di infortuni stradali, dopo la seconda guerra mondiale ha determinato un incremento progressivo delle patologie conseguenti a trauma cranico. Un trauma cranico su 20 è di gravità tale da causare immediatamente o secondariamente turbe persistenti della coscienza fino al coma (Morosini, 1983). Evans e coll. riportano che ogni anno avvengono in Inghilterra e Galles circa 140.000 ricoveri ospedalieri per traumi cranioencefalici; dei pazienti dimessi, 7.000 sono portatori di handicap limitanti il loro potenziale lavorativo ed alcune centinaia completamente inabili al lavoro. I picchi di maggiore incidenza si situano tra i 15 e i 19 anni di età e oltre i 75 anni, con netta prevalenza del sesso maschile, ad eccezione che per l'età avanzata (Evans, 1982).

Dati analoghi (200-250 ricoveri ospedalieri per trauma cranico ogni 100.000 abitanti) sono riportati da Strang (1978), Kalsbeek (1980), Aitken

\* I Clinica Neurologica, Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università «La Sapienza», Roma.

\*\* Clinica Neurologica Universitaria, Innsbruck, Austria.

(1982), con un'incidenza riferita da Clifton (1980) pari al 30% dei ricoverati. Già nel 1968 Lewin calcolava che nello 0,4% dei ricoverati per trauma cranico (14-22 casi su 100.000 abitanti) si avesse coma prolungato della durata di un mese o più (Lewin, 1968). Volendo estrapolare questi dati all'Italia, si potrebbero prevedere 500-600 nuovi casi all'anno, i quali, stante la lenta evolutività di tali patologie, verrebbero via via aumentando con il passare degli anni (Di Stefano, 1983). Benché le fratture gravi del cranio siano spesso associate a danno cerebrale, queste non rappresentano un accompagnamento costante dei traumi cranioencefalici importanti.

Il termine «comozione cerebrale» è riservato al disturbo di coscienza conseguente a traumi cranici con assenza di danno organico cerebrale ed è inclusivo del concetto di rapido ritorno alla coscienza. Dal punto di vista neuropatologico è dubbio se sia di utilità diagnostica distinguere la «contusione» dalla «concussione», poiché le lesioni variano soltanto di grado in rapporto alla intensità del trauma. Un prolungato periodo di perdita di coscienza caratterizza i più gravi traumi cranioencefalici, in presenza di segni di disfunzione del tronco encefalico. Una massa sopratentoriale, sia intra- che extracerebrale, può determinare spostamento del tessuto cerebrale e dar luogo ai diversi tipi di erniazione del tessuto stesso. Un interessamento del tronco encefalico può essere primario, per danno diretto contusivo o emorragico (fase acuta), secondario per aumento della pressione endocranica e compressione diretta o per danno ischemico del tronco (fase acuta o subacuta) e infine terziario nel caso di mielinolisi pontina.

Di particolare importanza è la compressione del mesencefalo verso l'opposto margine del tentorio, con contemporaneo interessamento del III nervo cranico e dell'arteria cerebrale posteriore, omolaterali alla lesione espansiva sopratentoriale (fig. 24). I segni clinici si sviluppano nei pazienti con lesioni sopratentoriali, che determinano un cono di pressione con una sequenza di

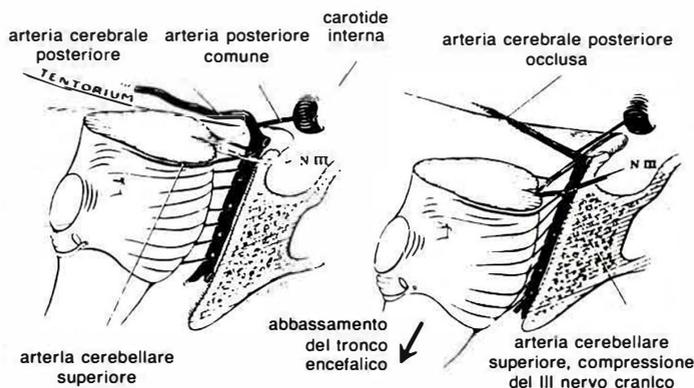


Fig. 24 - Compressione secondaria del tronco encefalico per aumento della pressione intracranica: interessamento del III nervo cranico e dell'arteria cerebrale posteriore, omolaterali alla lesione espansiva sopratentoriale (da Plum F. e Posner J.B., 1972<sup>2</sup>, modificata).

STADI DELLE LESIONI DEL TRONCO DOPO AU- MENTO DELLA PRESSIO- NE SOPRATENTORIALE		SINDROME MESENCEFALICA ACUTA (S.M.A.)				SINDROME BULBARE (S.B.A.)		
		I	IIa	IIb	III	IV	I	II
VIGILANZA		sonnolenza	sopore	coma	coma	coma	coma	coma
REAZIONE	agli stimoli acustici	lievem. rallent. si volta	assente	assente	assente	assente	assente	assente
	agli stimoli nocicettivi	pronta difesa final.	rallent. difesa final.	accenno: difesa non final.	posizion. decort.	sinerg. di decerebraz.	accenno alla decerebraz.	assente
OCULOMOTORI	posiz. bulbi oculari movim.	normali pendol.	normali saccad. osc. lent.	diverg. iniziale disconiug.	diverg. assenti	diverg. assenti	diverg. fissa assenti	diverg. fissa assenti
	dimens. delle pupille							
	reazione alla luce							
MOTILITÀ DEL CORPO	posiz. del corpo							
	motilità spontanea	movimen. e rotazioni grossolane	movimen. grossol. arti sup. estens. arti inf.	movimen. grossol. arti sup. posiz. di est. arti inf.	decort.	posiz. di decerebr.	accenno residuo di posiz. di decerebraz.	posiz. di flaccid.
	tono	normale	arti inf. lievem. aument.	aumento agli arti inferiori	aumenta	fortem. aument.	poco aument.	flaccid.
	fenomeno di Babinski							
VEGETATIVO	respiro							
	polso	lievem. acceler.	normale	acceler.	acceler.	fortem. acceler.	acceler.	rallent.
	R.R. (Riva R.)	normale	normale	normale	lievem. aument.	normale	normale	ridotta
	temperat. del corpo	normale	normale	lievem. aument.	aument.	fortem. aument.	aument.	normale ridotta

Fig. 25

segni motori, oculari e respiratori che indicano una graduale disfunzione delle strutture mesencefaliche e infine di quelle bulbari.

La prognosi di pazienti con grave trauma cranioencefalico dipende largamente dall'iniziale gravità del coma. I segni di Kocher-Cushing, che consistono nell'aumento della pressione sanguigna arteriosa e nella diminuzione del polso, non occorrono nella maggior parte delle lesioni sopratentoriali.

## SINDROME MESENCEFALICA ACUTA

Secondo Gerstenbrand e Lücking (1970) gli stati comatosi con interessamento del tronco encefalico possono essere divisi in 6 stadi, i quattro stadi della sindrome mesencefalica e i due stadi della sindrome bulbare (fig. 25).

**Sindrome mesencefalica acuta stadio I.** I più importanti segni clinici sono l'ottundimento del sensorio e una riduzione della vigilanza, con conservata possibilità di movimenti spontanei e risposta finalizzata agli stimoli esterni (fig. 26).

**Sindrome mesencefalica acuta stadio II.** Si riscontrano alterazioni della coscienza nel senso di stupor e coma. Si può osservare in questo stadio una risposta di difesa rallentata (stadio II a) o non finalistica (stadio II b) agli stimoli dolorosi, con possibile estensione degli arti inferiori, che può aumentare dopo stimoli nocicettivi ripetuti. La disfunzione del mesencefalo evoca aumento del tono muscolare, iperreflessia e segni piramidali (fig. 27).

**Sindrome mesencefalica acuta stadio III.** Tipica di tale stadio è la postura decorticata che può aumentare in risposta a stimoli dolorosi. Il diametro delle

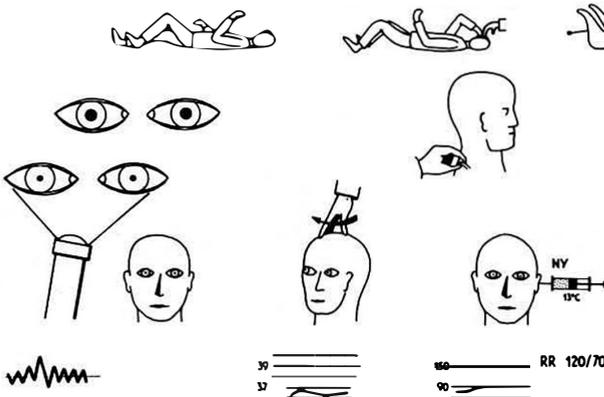
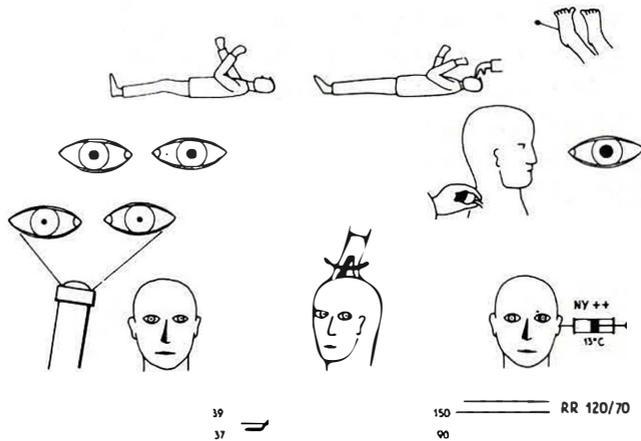


Fig. 26 - Sindrome mesencefalica acuta stadio I.

Fig. 27 - *Sindrome mesencefalica acuta stadio II.*



pupille può essere normale o ristretto con reazione rallentata alla luce. In questo stadio i bulbi oculari sono in posizione divergente (fig. 28).

**Sindrome mesencefalica acuta stadio IV.** La progressiva disfunzione motoria si manifesta con una postura e/o risposta decerebrata agli stimoli nocicettivi. Le reazioni pupillari sono assai torpide e il diametro delle pupille è spesso irregolare. In questa fase ancora più evidente è la posizione divergente dei bulbi oculari (figg. 29, 30).

**Sindrome bulbare acuta stadio I.** È caratterizzata da una diminuzione della rigidità decerebrata, midriasi ed assenza delle reazioni pupillari alla luce (fig. 31).

**Sindrome bulbare acuta stadio II.** Si osserva flaccidità marcata ed evoluzione in una midriasi fissa (fig. 32).

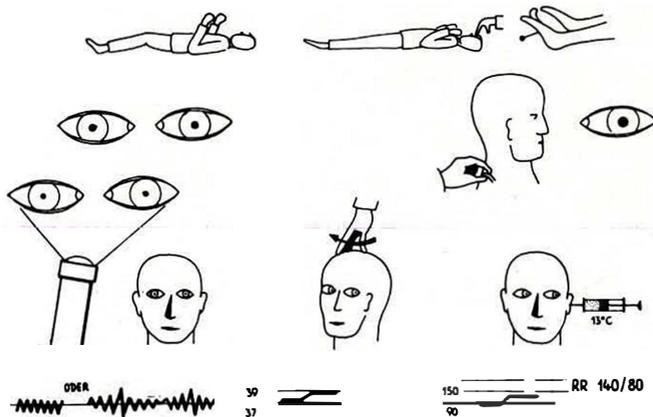


Fig. 28 - *Sindrome mesencefalica acuta stadio III.*

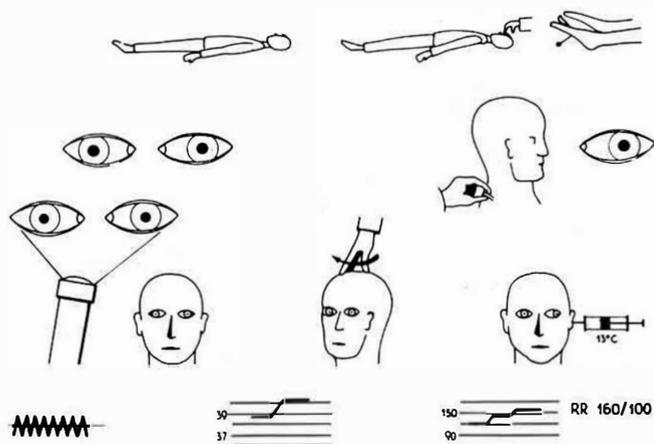


Fig. 29 - *Sindrome mesencefalica acuta stadio IV.*

Il riflesso ciliospinale, oculo-cefalico e oculo-vestibolare o calorico hanno un valore localizzatorio ai fini della disfunzione del tronco encefalico. Per quanto riguarda questo ultimo riflesso ad esempio, i movimenti degli occhi sono tonici nella sindrome mesencefalica stadio III, dissociati nella sindrome mesencefalica stadio IV e completamente assenti nelle sindromi bulbari.

Il dato clinico più rilevante per diagnosticare di una lesione del tronco encefalico è la presenza di una postura decerebrata e la comparsa di gravi anomalie della respirazione, anche in presenza di intatte risposte oculomotorie.

Gerstenbrand e Musiol (1973) descrivevano la possibilità di differenziare ulteriormente la sindrome mesencefalica in due diversi quadri semeiologici: la sindrome mesencefalica mediale e laterale. La prima segue il deterioramento

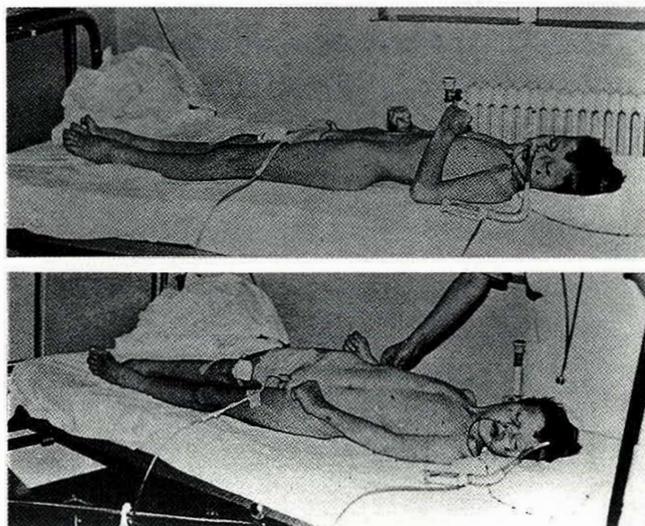
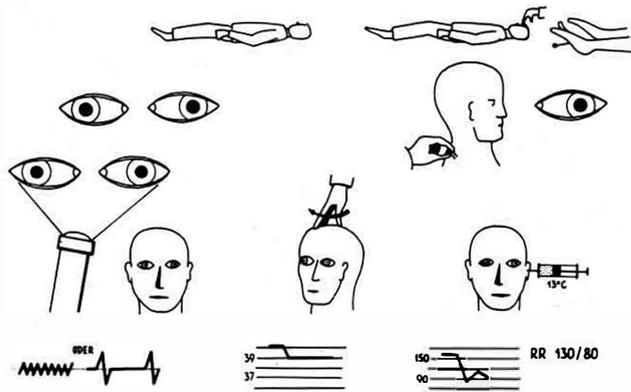


Fig. 30 - *Paziente in sindrome mesencefalica acuta stadio III (riquadro sopra). Paziente in sindrome mesencefalica acuta stadio IV (riquadro sotto).*

Fig. 31 - *Sindrome bulbare acuta stadio I.*



rostro-caudale descritto nello stadio I fino allo stadio IV della sindrome mesencefalica.

La sindrome mesencefalica laterale si presenta invece come secondaria ad un processo espansivo sopratentoriale con cono di pressione prevalentemente unilaterale e può manifestarsi con due quadri clinici di diversa gravità (figg. 33, 34).

**Fase I della sindrome mesencefalica acuta laterale.** Il paziente è soporoso, omolateralmente alla lesione sopratentoriale presenta una postura tipica dello stadio III della sindrome mesencefalica mediale (postura decorticata). Il capo e lo sguardo sono deviati verso il lato della lesione. La pupilla omolaterale al processo espansivo è dilatata e mostra una diminuita reazione alla luce.

**Fase II della sindrome mesencefalica acuta laterale.** Il paziente è in coma, omolateralmente alla lesione presenta una postura in estensione all'arto

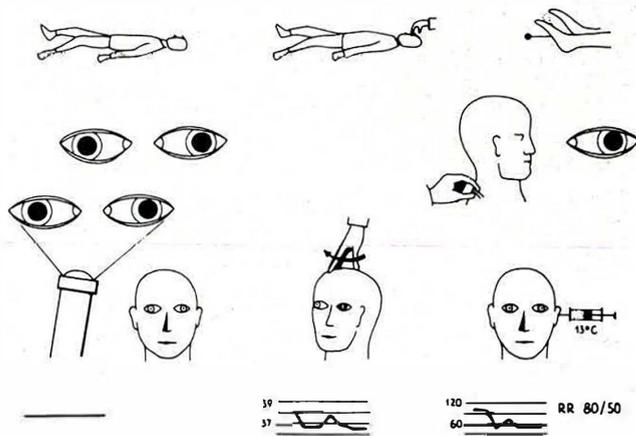


Fig. 32 - *Sindrome bulbare acuta stadio II.*

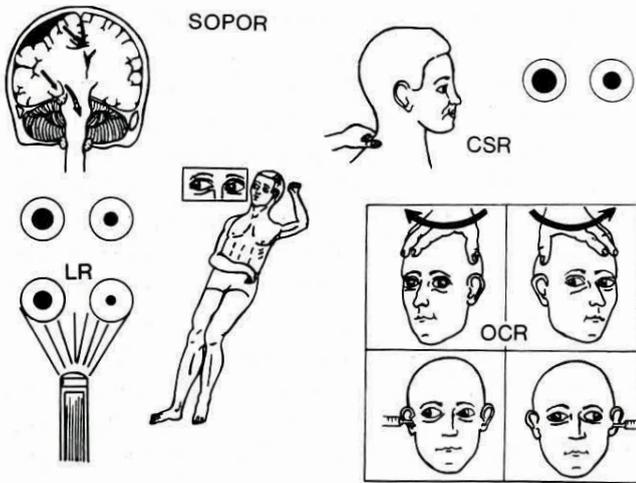


Fig. 33 - Fase I della sindrome mesencefalica laterale.

superiore e inferiore, con flessione all'arto superiore ed estensione all'arto inferiore controlateralmente. Il capo e lo sguardo mostrano una deviazione fissa verso il lato della lesione con una tendenza alla divergenza dei bulbi oculari.

La scala di Innsbruck per la valutazione del coma si propone di esaminare oltre alla risposta agli stimoli esterni (acustici e nocicettivi), l'atteggiamento e la postura spontanea del traumatizzato cranico, sia per quanto riguarda la motilità generale che per l'apertura degli occhi e il movimento dei bulbi oculari. Particolare attenzione viene inoltre concessa all'oculomotricità, al diametro e ai riflessi pupillari, quali segni importanti della funzionalità del tronco encefalico. La valutazione degli automatismi orali appare particolarmente utile nell'osservazione del coma prolungato post-traumatico, in cui tali

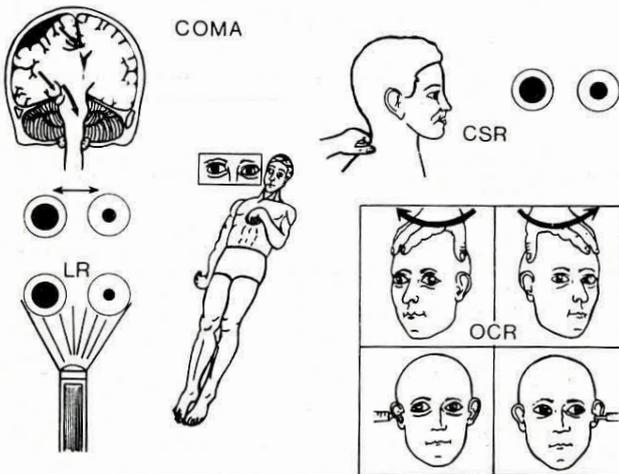


Fig. 34 - Fase II della sindrome mesencefalica laterale.

movimenti compaiono inizialmente come automatismi di masticazione, già dopo 3-7 giorni dalla fase acuta.

In accordo con la scala del coma di Innsbruck (tab. XXIV), le differenti risposte per ogni parametro sono graduate da 0 a 3. In pazienti con asimmetria di reazione, vengono considerate le migliori risposte. Quattro esami vengono ripetuti ogni giorno ed una media dei punteggi viene calcolata con esclusione dell'ultimo giorno di valutazione. Utilizzando questo semplice strumento, la casistica dei pazienti comatosi del Servizio di Rianimazione di Innsbruck, nel corso di un anno, dimostrava che nessun paziente era sopravvissuto se all'ammissione non raggiungeva almeno 6 punti secondo questa scala, una prognosi sfavorevole *quoad vitam* veniva comunque riscontrata in tutti i pazienti con un valore medio sotto gli 11 punti nel corso del coma (Gerstenbrand, 1982). L'*exitus* di pazienti con trauma cranioencefalico acuto può essere determinato o da un arresto cardiocircolatorio o da una sindrome mesencefalica secondaria in aggravamento fino alla sindrome bulbare.

**Tabella XXIII - Scala di Innsbruck per la valutazione del coma.**

	Data . . . . .	
	Ora . . . . .	
Reattività agli stimoli acustici	Si volta	3
	Migliore della reazione in estensione	2
	Reazione in estensione	1
	Nessuna reazione	0
Reattività agli stimoli nocicettivi (a livello del trapezio)	Difesa finalizzata	3
	Migliore della reazione in estensione	2
	Reazione in estensione	1
	Nessuna reazione	0
Posizione e motilità	Normale	3
	Migliore della posizione in estensione	2
	Posizione in estensione	1
	Flaccidità	0
Posizione delle palpebre	Apertura degli occhi spontanea	3
	Apertura degli occhi agli stim. acust.	2
	Apertura degli occhi al dolore	1
	Non apre gli occhi	0
Dimensione delle pupille	Normale	3
	Restringimento	2
	Dilatazione	1
	Midriasi	0
Reazione delle pupille	Pronta	3
	Torpidità	2
	Accenno	1
	Assente	0
Posizione e movimento dei bulbi oculari	Segue con gli occhi	3
	Movimenti pendolari dei bulbi ocul.	2
	Divergenti, variabile	1
	Divergente, fissa	0
Automatismi orali	Spontanei	2
	Agli stimoli esterni	1
	Nessuno	0
Punteggio massimo		23

Secondo la casistica riportata da Gerstenbrand e Rumpl (1982), un recupero graduale della coscienza è ancora possibile per ogni stadio della sindrome mesencefalica. Di 100 pazienti studiati con grave trauma cranioencefalico, i 13 che presentavano una sindrome mesencefalica stadio IV, decedevano o sviluppavano una sindrome apallica irreversibile, mentre solo 12 su 43 dimostravano questa evoluzione dalla sindrome mesencefalica stadio II.

## LA SINDROME APALLICA: DEFINIZIONE

---

La sindrome apallica viene classicamente definita (Plum, 1972) come una disfunzione cerebrale progressiva e diffusa, che coinvolge la corteccia e la sostanza bianca, in pazienti con malattie degenerative intrinseche dei neuroni e della glia. Esempi venivano ritenuti l'atrofia cerebrale senile e/o presenile, la sclerosi cerebrale diffusa, la leucoencefalite sclerosante subacuta, le forme più severe di sclerosi multipla e la sindrome di Marchiafava-Bignami. La sindrome apallica veniva in ogni caso considerata uno stato terminale irreversibile.

È nostra opinione, al contrario, che la sindrome apallica possa manifestarsi in pazienti con una disfunzione cerebrale secondaria acuta o subacuta. Questo danno può coinvolgere l'intero cervello o interrompere le vie ascendenti e discendenti, per lesione organica e/o funzionale in regione del tronco encefalico. Esempi vengono considerati l'ipossia di differenti origini (strangolamento, ostruzioni tracheali, incidenti dopo anestesia generale, arresto cardiaco, ecc.); l'edema cerebrale secondario a reazioni allergiche, le encefaliti acute, le embolie gassose, i disturbi metabolici (coma epatico, uremico, ecc.); lo shock insulinico prolungato, le intossicazioni esogene (ossido di carbonio, mercurio, ecc.); i traumi cranioencefalici, così come i tumori o i disordini circolatori in regione del mesencefalo e l'emorragia subaracnoidea con ostruzione delle cisterne basali.

Pazienti con trauma cranioencefalico acuto possono presentare un prolungamento del coma post-traumatico, con evoluzione di una sindrome mesencefalica acuta in quadri clinici cosiddetti di transizione verso una sindrome apallica (Avenarius, 1975).

### **STADI DI TRANSIZIONE DALLA SINDROME MESENCEFALICA ACUTA ALLA SINDROME APALLICA POST-TRAUMATICA (fig. 35)**

In casi con coinvolgimento primario o secondario del tronco encefalico e non remissione dei sintomi di una sindrome mesencefalica acuta, tale fase di transizione può essere classificata in tre diversi stadi: il coma prolungato (Fau,

	Sindrome mesencef. acuta	Stadi di transizione			Sindrome apallic.
		Coma prolung.	Parasom.	Mutismo acinet.	
Vigilanza					
Coscienza					
Tono muscolare					
Posizione estremità	○=	○>	○>	○>	○>
Riflessi di posizione					
Movimenti orali autonomi					
Patterns primitivi ind. da stimoli tattili					
Disordini delle risposte pupillari					
Riflessi oculocefalici					
Riflessi oculo-vestibol.					
Segni extrapiramidali					
Disregolazione vegetativa					

Fig. 35 - Stadi di transizione dalla sindrome mesencefalica acuta alla sindrome apallica.

1956; Vigouroux, 1964) la parasomnia (Jefferson, 1944) e il mutismo acinetico (Cairns, 1941, 1952) (fig. 36).

### Coma prolungato

Sebbene persista un disturbo di coscienza profondo e il paziente non mostri alcuna reazione agli stimoli esterni, compaiono spasmi in estensione dopo circa 3-5 giorni dalla fase acuta. Tali spasmi vengono elicitali inizialmente da stimoli nocicettivi e successivamente si manifestano spontaneamente. I riflessi osteotendinei sono aumentati, il riflesso di Babinski presente bilateralmente. I bulbi oculari possono essere divergenti e non più in una posizione fissa. Appena accennati sono il riflesso oculo-cefalico e quello vestibolo-oculare. Il riflesso cilio-spinale appare decisamente aumentato. La reazione pupillare alla luce è rallentata e torpida. Le funzioni vegetative tendono ad essere equilibrate. In questo stadio possono comparire spontaneamente movimenti automatici di masticazione, interpretati da Poeck e Huback come movimenti primitivi orali (Poeck, 1963). Questo stadio può durare 3-7 giorni prima di virare nello stadio di parasomnia.

### Parasomnia

Il paziente è in coma, con occhi chiusi e non mostra alcuna reazione agli stimoli esterni, a parte una tendenza alla flessione o estensione degli arti agli

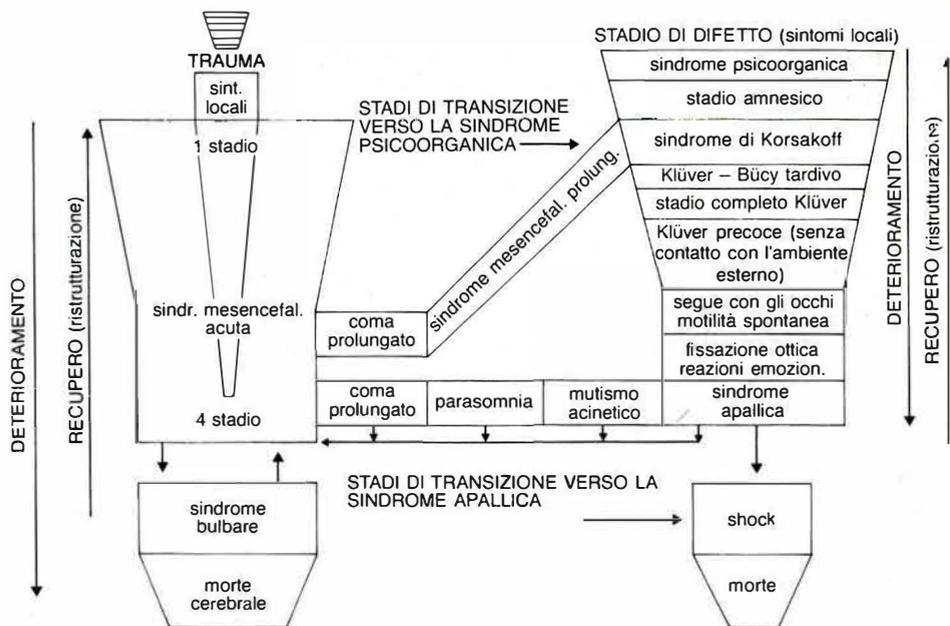


Fig. 36 - Fasi di remissione della sindrome apallica post-traumatica.

stimoli nocicettivi. Il coma inizia ad apparire più superficiale e ricorda uno stato simile al sonno (parasomnia). In questo stadio può essere presente una deviazione dello sguardo e del capo con reazione di ipertono degli arti alla rotazione del capo. I riflessi osteotendinei sono aumentati, sono presenti segni piramidali bilateralmente.

I bulbi oculari mostrano un movimento di rotazione sul piano orizzontale appena evidenziabile. È presente il riflesso oculo-cefalico e il riflesso oculo-vestibolare con una reazione tonica. Le risposte vegetative dimostrano un'ulteriore stabilizzazione, sebbene gli stimoli dolorosi determinano una reazione di allarme da parte del paziente. I movimenti automatici di masticazione compaiono spontaneamente o in risposta a stimoli esterni. Al termine di tale stadio può essere elicetabile un riflesso del muso. Lo stadio di parasomnia può durare 3-5 giorni.

### Mutismo acinetico

In questo stadio il paziente apre gli occhi, inizialmente per brevi periodi di tempo, successivamente per più lunghi periodi. Il riflesso di ammiccamento (*blink reflex*) e di minaccia sono assenti. In questa fase il paziente mostra una maggiore tendenza a rispondere agli stimoli esterni con reazioni vegetative intense. La postura in flessione o estensione agli arti superiori e inferiori ricorda quella degli stadi III e IV della sindrome mesencefalica acuta. La

flessione pronunciata ai 4 arti pare rappresentare un segno prognostico negativo. I bulbi oculari sono in posizione divergente con movimenti spontanei sul piano orizzontale. Il riflesso oculo-cefalico è presente e quello vestibolo-oculare persiste in una reazione tonica. Il riflesso cilio-spinale è chiaramente evidente, così come il riflesso del muso. I riflessi palmo-mentonieri e nasoglabellare sono presenti in quasi tutti i pazienti.

Una persistenza del coma prolungato post-traumatico oltre i 7 giorni, così come una pausa di più di 5 giorni tra i primi due stadi di transizione può costituire un segno prognostico sfavorevole. Lo stadio completo di una sindrome apallica dimostra una sintomatologia notevolmente uniforme, indipendentemente dalla sua eziologia. Ciò può essere interpretato come una restrizione delle funzioni cerebrali a livello mesodiencefalico. La sindrome apallica, che, come già detto, può consistere in uno stadio terminale in pazienti con malattie cerebrali degenerative progressive, può allo stesso modo rappresentare una sindrome reversibile in seguito a lesioni cerebrali acute, con evoluzione o meno verso una remissione e quindi uno stadio finale di stabilizzazione del danno (*defect stage*) (fig. 36).

Un prolungamento della sindrome mesencefalica acuta nel coma prolungato post-traumatico per un periodo di tempo superiore ai 3 giorni può manifestarsi, nella sindrome mesencefalica prolungata, con risoluzione progressiva del coma in una sindrome psicoorganica post-traumatica di durata variabile (Gerstenbrand, 1983).

## LA SINDROME APALLICA: TERMINOLOGIA

Esistono numerose controversie terminologiche rispetto alla definizione «sindrome apallica», termine non accettato universalmente (Peters, 1977). La prima descrizione aderente a questa sindrome riguarda probabilmente quella riportata da Rosenblath (1899). Riferisce il caso di un giovane di 15 anni, con coma post-traumatico e crampi in estensione. Dopo alcune settimane l'Autore descrive il paziente come «stranamente sveglio», con persistenza di questo stato fino alla morte, che avveniva circa 8 mesi dopo l'incidente. Il riferimento storico più importante ai fini del termine «sindrome apallica» risale alla descrizione di Kretchmer (1940), che definiva questa sindrome come risultato di un ampio e diffuso disturbo del *pallium*, nel suo intero funzionamento. La descrizione originale di Kretchmer faceva riferimento ad un paziente prostrato, sveglio e ad occhi aperti. Il mancato contatto con l'ambiente esterno veniva dimostrato dall'incapacità di comprendere qualsiasi ordine verbale, insieme all'impossibilità di focalizzare il suo sguardo e la sua attenzione su qualsiasi oggetto. L'assenza di risposte, anche soltanto emozionali, caratterizzava lo stato del paziente. A dispetto dello stato di veglia del soggetto, questi

non poteva parlare, riconoscere o eseguire alcun pattern di comportamento precedentemente appreso. Ancora Kretchmer riferiva la presenza di alcuni segni vegetativi elementari e di alcuni istinti primitivi quali rispettivamente lo sbadiglio, il succhiamento e l'afferramento (*grasping*).

Questo Autore differenziava la sindrome descritta dal coma, in quanto non era presente un disturbo della coscienza ed era mantenuto un ritmo sonno-veglia di una qualche entità. Differenziava inoltre la sindrome apallica dalla demenza, in quanto quest'ultima consistente in una quantitativa riduzione delle attività corticali superiori con relativo mantenimento di alcune capacità funzionali. La sindrome apallica veniva invece interpretata come blocco delle capacità funzionali *in toto*, idealmente e concettualmente comparabili ad una panagnosia associata a panaprassia.

Sebbene con diverse obiezioni, la maggior parte degli Autori ha preferito mantenere l'espressione di sindrome apallica per identificare ed esprimere un tale quadro clinico. Nello studio originale di Kretchmer, il paziente descritto era affetto da panencefalite sclerosante subacuta. Conrad e Delbrügge (1940) hanno descritto il caso di un trauma cranico causato da un colpo di arma da fuoco, che obliquamente e trasversalmente trapassava entrambi gli emisferi. Lo stesso Kretchmer aveva sottolineato espressamente che tale sindrome poteva derivare da altre eziologie, quali ad esempio la neurolue, focolai encefalomalacici disseminati, una grave arteriosclerosi cerebrale.

È nostra opinione che il termine «sindrome apallica» non debba essere riferito soltanto a malattie causate da esteso danno della corteccia, ma al contrario comprenda tutti quei quadri clinici in cui la connessione tra la corteccia e il tronco encefalico possa essere interrotto a qualsiasi livello, e cioè del *pallium*, della sostanza bianca sottocorticale o del mesencefalo stesso.

La confusione terminologica, già accennata precedentemente, è dovuta al fatto che gli stessi quadri clinici siano stati descritti e definiti in letteratura con termini diversi. Il termine più familiare è quello di «coma vigile», ampiamente usato nella letteratura francese. L'utilizzazione di questo termine ha comunque spesso determinato confusione, in quanto alcuni Autori quali Mollaret e Goulon (1959) descrivevano un caso clinico di un paziente definito in coma vigile, che mostrava caratteristiche cliniche molto più simili ad un sopore che non ad una sindrome apallica. Il mantenimento di questa terminologia come sinonimo di sindrome apallica è quindi ritenuto inaccettabile anche a causa della connotazione familiare del termine «coma», che sembra escludere per il paziente la possibilità di essere sveglio.

Il termine «parasonnia» veniva usato per la prima volta da Jefferson (1952) per descrivere quei tipi di disturbo della coscienza, dopo trauma cranico, in cui il paziente poteva reagire agli stimoli verbali, ma altrettanto facilmente ricadeva in tale tipo di sonno, se non nuovamente stimolato. Questo quadro clinico comprende un ottundimento della coscienza, che è invece assente nella sindrome apallica.

Anche il termine «ipersonnia», è stato in alcuni casi utilizzato per descrivere una sindrome apallica. French (1952) e Facon (Facon et al., 1958) definivano rispettivamente «ipersonnia» e «ipersonnia prolungata» due casi con caratteristiche cliniche di sindrome apallica.

Il termine più discusso è senz'altro quello di «mutismo acinetico», descritto per la prima volta da Cairns (1941). Tale sindrome veniva descritta come un'inibizione di tutte le funzioni motorie, incluse la parola, i movimenti volontari e la mimica. Secondo l'interpretazione di tale Autore, il paziente poteva essere completamente sveglio e ricordare ogni cosa avvenuta durante questa fase. Nel caso originale descritto da Cairns, la sintomatologia di mutismo acinetico scompariva completamente in seguito al drenaggio di una cisti epidermoide, situata a livello del terzo ventricolo. Tra i casi di mutismo acinetico, riportati in letteratura, Cravioto (1960) descriveva un caso di sindrome apallica determinato da occlusione dell'arteria basilare, eziologia già riportata come responsabile di una sindrome apallica da Lhermitte (1963). Bruck e Gerstenbrand (1967) infine riportavano un caso di mutismo acinetico secondario all'assunzione di alti dosaggi di fenotiazine. Castaigne e Buge (1962) riportavano un caso di mutismo acinetico, conseguente a lesione ipotalamica, da rimozione di un tumore dell'ipotalamo anteriore. La risposta terapeutica di questo tipo di paziente a terapia con Dopa-agonisti, suggeriva, secondo l'opinione di questi Autori, che l'acinesia potesse essere correlata alla diminuzione dell'input dopaminergico al giro cingolato anteriore e strutture associate, piuttosto che allo striato stesso. Del resto altri Autori descrivevano l'insorgenza di mutismo acinetico a seguito di lesione bilaterale del giro cingolato anteriore, della formazione reticolare mesencefalo-diencefalica, del globo pallido e delle strutture adiacenti al terzo ventricolo.

Un elevato numero di sindromi apalliche post-traumatiche sono state descritte con il termine di «encefalopatia post-traumatica», come ad esempio da Trillet (1940), Chavany (1955), Dechaume (1962), Jellinger (1965); Osetowka (1964) definiva la sindrome apallica post-traumatica secondo criteri morfologici «leucoencefalite edematosa post-traumatica». Kramer (1964) d'altro canto utilizzava l'espressione «encefalopatia post-traumatica progressiva» per descrivere un caso che clinicamente corrispondeva ad una sindrome apallica.

La sindrome apallica è stata occasionalmente anche descritta con il nome di «sindrome di decerebrazione o di rigidità da decerebrazione», come ad esempio da Mumenthaler (1961), il quale considerava i *brain stem spasms* come parte del quadro clinico. Soprattutto Poeck e Hubach (1963), in riferimento al termine di decerebrazione traumatica, hanno dimostrato come lo sviluppo di entrambe queste sindromi, rigidità da decerebrazione e sindrome apallica possano evolvere parallelamente o in maniera del tutto diversa l'una dall'altra.

Il termine «coma prolungato», spesso utilizzato nella letteratura francese, è un termine in realtà più generale rispetto a quello di sindrome apallica, in

quanto racchiude in sé tutti i quadri clinici in cui i pazienti sopravvivono in coma per almeno 3 settimane (Vigouroux, 1964). Nella letteratura inglese viene utilizzata frequentemente la definizione «incoscienza prolungata» (French, 1952) mentre nella letteratura russa il termine «stato prolungato di coma» è talvolta stato usato per descrivere una sindrome apallica.

L'espressione «catatonìa post-traumatica» è stata allo stesso modo occasionalmente riportata come sinonimo di sindrome apallica (Jellinger, 1965). Questo termine accettato da altri Autori comprendeva tutti i casi di trauma cranico seguito da *stupor* catatonico.

Fischgold (1957) ha descritto come «stupore ipertonico post-traumatico» un quadro clinico corrispondente ad una sindrome apallica.

L'espressione di *stupor* lucido è stata invece utilizzata da Ajuriaguerra (1954) per descrivere una sintomatologia che corrispondeva ad una sindrome apallica, secondaria ad un tumore dell'area meso-diencefalica. In diverse casistiche anatomopatologiche, alcuni Autori (Strich, 1956) hanno descritto alcune sindromi apalliche tipiche definendole «demenza severa conseguente a trauma cranico». Allo stesso modo Gruner (1965) definiva una sindrome apallica post-traumatica, corrispondente largamente alla descrizione classica, con il termine «demenza progressiva con cachessia».

L'espressione *vita reducta* è stata introdotta da alcuni Autori e talvolta utilizzata per definire un quadro clinico di sindrome apallica. Tale quadro, consistente in completa perdita dei riflessi, scarso tono muscolare e arresto delle funzioni vegetative non mostra alcuna somiglianza con la sindrome apallica, sebbene sia stato comunque riportato in letteratura che il quadro clinico di *vita reducta* poteva successivamente evolvere in quello di sindrome apallica (Castaigne et al., 1962).

Il mantenimento del termine «sindrome apallica» appare quindi utile soprattutto ai fini di una descrizione clinica del quadro, che viene riferito ad una interruzione funzionale e totale delle attività cerebrali primarie.

Un'ulteriore espressione, attualmente accettata soprattutto dalla letteratura anglosassone, ma anche da quella italiana è rappresentata dalla definizione «stato vegetativo persistente», che corrisponde clinicamente al quadro di sindrome apallica. Tale termine veniva introdotto per la prima volta da Jennet e Plum (1972) per descrivere pazienti con danno cerebrale severo, che mostravano una evoluzione del coma post-traumatico in uno stato di profonda irresponsività, con persistenza soltanto di movimenti riflessi e posturali primitivi, associati ad apertura periodica degli occhi e stato di veglia. Nella scala degli esiti di Glasgow (*Glasgow Outcome Scale*), lo stato vegetativo persistente (*persistent vegetative state*) include pazienti privi, per settimane e mesi, e fino alla morte, di qualsiasi attività spontanea normale e di reattività motoria o verbale indicativa di un contatto anche elementare con l'ambiente.

Kretchmer interpretava la sindrome apallica come una condizione in cui ci fosse una perdita delle funzioni emisferiche cerebrali e un restringimento

dell'attività del sistema nervoso centrale a livello meso-diencefalico. Questo complesso di sintomi non deve essere interpretato, a nostro parere come dovuto necessariamente ad *apallium* morfologico, né a decerebrazione o a decorticazione da danno organico, ma piuttosto a compromissione di natura funzionale delle attività emisferiche cerebrali. La conseguenza più importante di questa definizione consiste nella possibilità di considerare tale condizione come reversibile e quindi, in alcuni casi, suscettibile di remissione.

## LA SINDROME APALLICA POST-TRAUMATICA: SINTOMATOLOGIA

Lo stadio pieno di sindrome apallica è caratterizzato da segni semeiologici piuttosto specifici e costanti: occhi aperti con recupero della regolazione sonno-veglia, riflesso di minaccia assente, riflesso di ammiccamento presente anche se raro e infine assenza di reazione a stimoli esterni, ad eccezione di movimenti grossolani delle estremità in risposta a stimoli dolorosi ripetuti. Segni di compromissione del tronco encefalico vengono considerati la posizione divergente dei bulbi oculari, l'asimmetria del diametro pupillare, l'esagerazione di riflessi del tronco encefalico quali il riflesso masseterino, la postura in decorticazione o decerebrazione e infine il tono muscolare aumentato nel senso di rigido-spasticità (fig. 37). Per quanto riguarda i riflessi osteo-tendinei, può essere presente iperreflessia o in alcuni casi inelicitabilità dei riflessi per contratture e/o ossificazioni periarticolari a livello delle articolazioni maggiori (Narabayaschi, 1962). Automatismi «primitivi» orali consistenti in stereotipie di masticazione, deglutizione, digrignamento dei denti associati a movimenti ritmici e ripetuti della lingua spesso accompagnano il quadro clinico nella fase completa della sindrome. Nell'ambito dei *patterns* motori primitivi (*primitive*



**Fig. 37** - Paziente in stadio pieno di sindrome apallica post-traumatica con persistenza di una postura da sindrome mesencefalica laterale acuta.

*Schablonen* della letteratura tedesca) si riscontrano inoltre il riflesso di succhiamento e l'esagerazione di alcuni riflessi quali il riflesso del muso e il cosiddetto *riflesso bulldog* (inseguimento degli oggetti con la bocca, con ripetuti tentativi di prensione orale). Sempre nell'ambito di tali automatismi è spesso presente lo sbadiglio, che ricorda la sintomatologia neurologica di neonati con danno cerebrale. I riflessi cosiddetti mentonieri di Marinesco e Radovici sono costantemente presenti nella sindrome apallica. Il riflesso palmo-mentoniero, ottenuto mediante il graffiamento del palmo della mano (eminenza tenar) con un oggetto a punta ottusa, può determinare una contrazione non soltanto dei muscoli mentonieri, ma anche del muscolo trapezio e persino dell'intero arto superiore (allargamento dell'area riflessogena). La medesima base fisiopatogenetica del riflesso mentoniero sottende il riflesso di Bobkin, che può essere elicitato da una pressione vigorosa e simultanea di entrambi i palmi della mano, seguita da apertura della bocca. Il riflesso masseterino può rilevarsi aumentato, specialmente in caso di sindrome apallica secondaria a ipossia cerebrale.

Segni di disfunzione vegetativa autonoma sono costantemente presenti e consistono prevalentemente in tachicardia, a volte tachipnea, sudorazione profusa e seborrea localizzata soprattutto a livello della cute del viso. Nello stadio pieno di sindrome apallica, una prevalenza del tono simpatico viene interpretata come cronicizzazione della «reazione di emergenza» e può spiegare la necessità di una nutrizione ipercalorica in questi pazienti. Stati irritativi cronici, quali quelli determinati da comuni ulcere da decubito o da cistiti recidivanti, possono dar luogo ad una «reazione di allarme cronico», oltre che ad ipertensione arteriosa con tendenza alla tachicardia e altri sintomi di tipo disautonomico. Gerstenbrand (1967) sostiene che tutti i pazienti che sviluppano una sindrome apallica mostrano una disregolazione vegetativa complessa, consistente tra l'altro in un'alterazione del ritmo sonno-veglia, non più regolato dal ciclo nictemerale, ma da tempi individuali di esauribilità del paziente stesso.

Haider (1975) riportava un aumento del metabolismo basale nella sindrome apallica, con valori superiori a 110/180% rispetto al normale. In particolare veniva riscontrato un aumento del metabolismo glicidico con un marcato incremento della utilizzazione del glucosio.

Hortnagl (1980) dimostrava un incremento dei livelli plasmatici di norepinefrina durante gli stadi di transizione dalla sindrome mesencefalica acuta alla sindrome apallica post-traumatica. Tali dati venivano interpretati come una iperattività del sistema nervoso simpatico nel corso di severi traumi cranioencefalici. Lo stesso Autore suggeriva l'utilizzazione di una terapia con beta-bloccanti in tale patologia allo scopo di preservare gli organi periferici dalle conseguenze di tale ipertono simpatico di lunga durata. I sintomi vegetativi della sindrome apallica post-traumatica possono venire considerati come secondari a lesione organica e/o funzionale in regione meso-diencefalica.

L'*exitus* dei pazienti in sindrome apallica può avvenire durante lo stadio pieno della sindrome, o durante le prime fasi di remissione. La prognosi di sopravvivenza diviene favorevole dopo l'ingresso nella fase di Klüver-Bücy-Terzian-Dalle Ore (Gerstenbrand, 1980).

## STADI DI REMISSIONE DELLA SINDROME APALLICA POST-TRAUMATICA (fig. 36)

Gli stadi di remissione di una sindrome apallica sono caratterizzati da tendenza al recupero delle funzioni corticali superiori e da diminuzione dell'attività dei patterns motori primitivi fino alla loro scomparsa. I primi segni di remissione consistono infatti in una riduzione degli automatismi masticatori e di succhiamento, in un cambiamento del ritmo sonno-veglia a regolazione giorno-notte, ma soprattutto nella presenza di reazioni emozionali primitive in risposta a stimoli dolorosi e nel recupero della fissazione ottica (fase I di remissione).

Lo stadio successivo di remissione consiste in una differenziazione delle reazioni emozionali (riconoscimento di persone familiari al paziente, reazioni quali il sorridere), nel recupero della capacità di seguire con gli occhi e nella comparsa di una motilità spontanea grossolana (fase II). In questa fase la motilità presente può esprimersi in un ripetuto e stereotipato afferramento di oggetti (*grasping*). Alla fine di questa fase il paziente può in alcuni casi eseguire ordini semplici.

La fase di remissione III consiste in una sindrome cosiddetta di Klüver-Bücy precoce: il paziente tende a toccarsi i genitali in maniera ripetuta e stereotipata, senza mostrare un reale contatto con l'ambiente esterno. La fase successiva di remissione (fase IV) è caratterizzata da una sintomatologia che ricorda completamente la sindrome di Klüver-Bücy-Terzian-Dalle Ore (stadio pieno di Klüver-Bücy). I sintomi principali consistono in afferramento di oggetti che vengono portati costantemente alla bocca con tendenza a mordere e deglutire ripetutamente, bulimia con continua richiesta di cibo, ipersessualità con tendenza alla masturbazione, stereotipie anche verbali e infine alcuni sintomi della serie extrapiramidale quali amimia, ipocinesia, ipersalivazione e seborrea. In tale fase ricompare generalmente la capacità di comunicare verbalmente. La sintomatologia di Klüver-Bücy può essere interpretata come un'elevazione del livello funzionale dal tronco encefalico al sistema limbico disinibito (figg. 38, 39).

La fase di Klüver-Bücy tardiva (fase V) consiste in una persistenza di alcune stereotipie della fase precedente quali il continuo desiderio di cibo, l'iperfagia e la tendenza a esplorare gli oggetti con la bocca. Una ipersessualità larvata è diretta verso le persone circostanti con tendenza ad atteggiamenti di affettuosità, di accarezzamento, di palpazione e di bacio (*Küss Schablonen* della



**Fig. 38** - *Stadio completo di Klüver Búcy: afferramento ripetuto di oggetti con la bocca.*

letteratura tedesca). Lo stadio successivo di remissione (fase VI) ricorda la sindrome di Wernicke-Korsakoff. Segni significativi possono consistere nella labilità emotiva e diminuzione della memoria a breve termine con riempimento delle lacune mnestiche mediante confabulazione. La parola e le altre funzioni corticali superiori sono in questo stadio, che può persistere per più di un anno, in fase avanzata di recupero.

Un'ulteriore remissione è rappresentata dalla fase amnesica secondo Bleuler (fase VII). I sintomi principali consistono in disturbi dell'attenzione e della



**Fig. 39** - *Stadio completo di Klüver Búcy: tendenza a mordere ripetutamente.*

memoria a breve termine, compromissione del pensiero astratto e associativo e tendenza alla perseverazione. Un rallentamento psicomotorio o in alcuni casi un atteggiamento ipomaniacale sempre associati a incontinenza emotiva possono essere presenti in questo stadio (fig. 40).

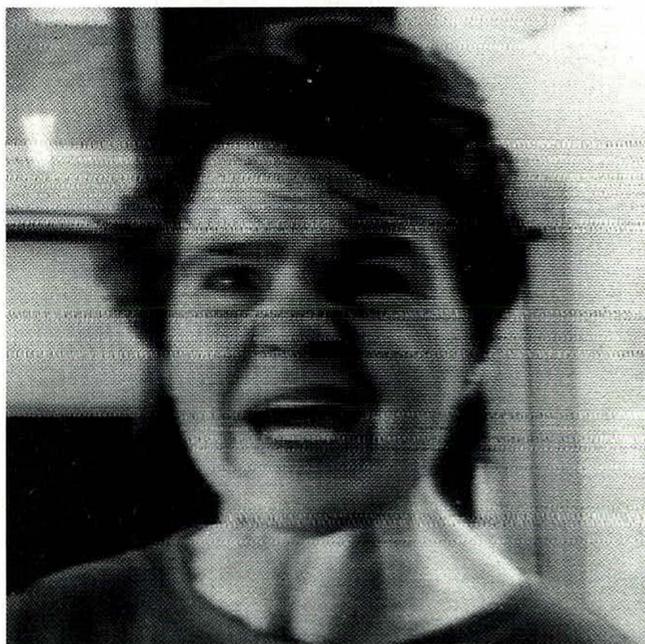
Infine la fase ultima di recupero di una sindrome apallica post-traumatica consiste in un'evoluzione nella fase di sindrome psicoorganica (fase VII). In questo stesso stadio persistono meno evidenti i disturbi della memoria a breve termine e del pensiero astratto, così come possono essere presenti labilità emotiva, sintomi di depressione, ansia e in alcuni casi tendenza ad una maggiore irritabilità.

La stabilizzazione del danno esitato o stadio cosiddetto di difetto (*defect stage*) può manifestarsi con entità sindromiche diverse:

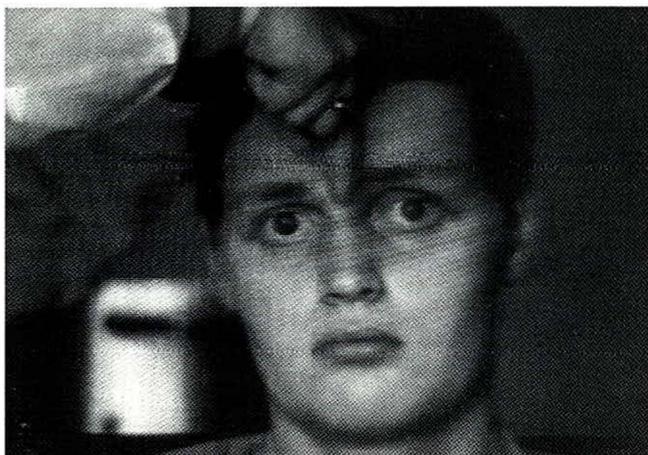
1) Prevalenza di sintomatologia extrapiramidale (amimia, scialorrea, seborrea, acinesia, rigidità, atteggiamento camptormico, riduzione dei movimenti pendolari degli arti superiori durante la marcia), in associazione a deficit dell'oculo-motricità consistenti soprattutto in limitazione della convergenza oculare (figg. 41, 42).

2) Prevalenza di deterioramento intellettivo fino ad una demenza organica, spesso associata a sindrome psicoorganica con disinibizione emotiva (incontinenza affettiva, deficit della memoria soprattutto recente).

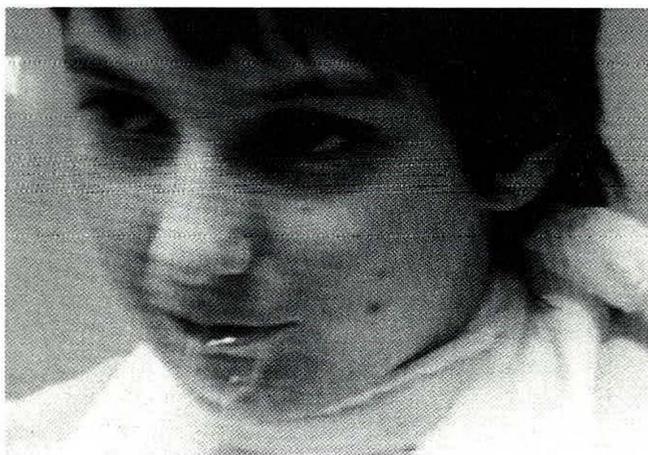
3) Sintomatologia pseudobulbare con prevalenza di spasticità (disartria, disfonia e segni piramidali uni- o bilaterali).



**Fig. 40** - Fase amnesica secondo Bleuler: incontinenza emotiva con agitazione psicomotoria e gravi disturbi amnesici.



**Fig. 41** - Stadio di difetto con prevalenza di sintomatologia extrapiramidale: è evidente l'amimia e il deficit della convergenza oculare.



**Fig. 42** - Stadio di difetto con prevalenza di sintomatologia cerebellare associata a sintomi extrapiramidali. In particolare nella foto è evidente una abbondante scialorrea.

4) Prevalenza di sintomatologia cerebellare con atassia, tremore e disartria.

Nella fase «di difetto» e/o nelle fasi precedenti, le lesioni cerebrali traumatiche possono dar segno di sé mediante espressioni sindromiche quali afasia, emiparesi spastica o altri deficit neurologici focali.

È comunque importante enfatizzare che una sindrome apallica può manifestarsi nel corso di severi traumi cranioencefalici talora come sindrome transitoria reversibile a remissione completa (assenza di sintomi defettuali) o più comunemente con esiti clinici che comunque consentono una reintegrazione in ambito familiare e/o sociale. La differenziazione tra la sindrome apallica quale stadio terminale di un processo degenerativo cerebrale progressivo e la sindrome apallica quale stadio eventualmente reversibile, secondaria a lesioni acute cerebrali, appare quindi di primaria e fondamentale importanza.

## DISTURBI DI COSCIENZA POST-TRAUMATICI: FATTORI PROGNOSTICI E ASPETTI NEUROPATOLOGICI

---

Numerosi e diversi sono i fatti considerati quali importanti ai fini dell'evoluzione di un disturbo di coscienza post-traumatico. In particolare l'età dei pazienti, l'entità del disturbo di coscienza, la durata del coma e l'incremento della pressione intracranica sembrano giocare un ruolo nell'evoluzione e nell'*outcome* del coma post-traumatico (Overgaard, 1973; Vapalahti, 1971; Levati, 1982). Carlsoon (1968) attribuiva all'età un valore prognostico, limitatamente al fatto che le complicanze extracerebrali letali del coma sembrano più frequenti nei soggetti anziani che non nei giovani.

Bozza Marubini (1983) sottolineava come di particolare importanza andassero considerati soprattutto alcuni fattori prognostici nella fase acuta del coma post-traumatico. Una impostazione metodologica analitica esaminava le categorie di dati di potenziale importanza prognostica, correlando tali dati con l'*outcome* dei pazienti studiati. L'Autrice riportava come negli studi policentrici della scuola di Glasgow, l'analisi statistica disponeva di oltre 300 variabili, di cui soltanto 17 si dimostravano necessarie e sufficienti per ottenere previsioni prognostiche di alto livello di probabilità. Tra queste ultime figuravano: l'età, il tipo di attività motoria, il grado di reattività (valutato con il sistema a punteggio), i movimenti oculari e la reattività pupillare. Levati (1982) riportava come nel trauma cranico, chirurgico o non, l'assenza dei riflessi del tronco (fotomotore e oculo-cefalico), prolungata oltre 54 ore, fosse invariabilmente connessa con una prognosi infausta.

Per quanto riguarda la pressione endocranica, dalla revisione di grandi casistiche di traumatologia cranica studiate sistematicamente con il monitoraggio della pressione intracranica, un aumento pressorio al di sopra dei 20 mmHg è evidenziabile in circa il 40% dei pazienti in coma. In tale percentuale di pazienti con pressione endocranica elevata, questa non risulta controllabile con il trattamento medico e chirurgico tradizionale ed occorre ricorrere alle sottrazioni liquorali ed al coma barbiturico. Anche se vi è accordo nel ritenere che la pressione endocranica debba considerarsi elevata sopra i 18 mmHg, una pressione che superi i 10 mmHg all'ingresso, va vista con sospetto e controllata nel tempo.

L'importanza prognostica delle diverse localizzazioni anatomiche delle lesioni cerebrali post-traumatiche è stata spesso discussa dai diversi Autori. Villani e Tomei (1983) sostenevano che il coma prolungato caratterizzasse queste lesioni con prognosi più sfavorevole quali l'ematoma subdurale, le

lesioni multiple e il danno assonale diffuso. La lesione neuropatologica fondamentale, che sottende lo stato vegetativo persistente, viene considerata dalla maggior parte degli Autori il danno primario assonale (Adams, 1982; Peerless, 1967; Strich, 1956). Altri Autori invece sottolineano il ruolo delle lesioni focali a livello del tronco encefalico, sia di tipo primario (Crompton, 1966; French, 1952) o secondario (Peters, 1977) o secondario in combinazione con il danno primario assonale (Jellinger, 1983) ovvero con il danno corticale ischemico secondario (Zoltan, 1965).

Adams et al. (1980) suggerivano che le tre lesioni più comuni associate a evoluzione fatale nel trauma cranico fossero il danno assonale diffuso, il danno cerebrale ipossico e il danno secondario del tronco encefalico.

Mc Lellan (1986) riscontrava un danno assonale diffuso in 22 dei 25 pazienti con trauma cranico chiuso, deceduti dopo sopravvivenza di almeno 28 giorni. Tale danno era caratterizzato da figure istologiche di *retraction balls*, evidenziate microscopicamente (in pazienti che sopravvivevano alcuni giorni dopo il trauma cranico), o *clusters* microgliali (dopo sopravvivenza di alcune settimane), *long-tract degeneration* (dopo sopravvivenza di alcuni mesi), o infine gliosi diffusa della sostanza bianca (dopo sopravvivenza di alcuni anni).

In aggiunta al danno diffuso, lesioni evidenziabili macro- e microscopicamente, erano presenti nel corpo calloso e in uno o entrambi i quadranti dorsolaterali della parte rostrale del tronco encefalico. Lesioni ipossiche di piccole dimensioni nell'ippocampo, erano di riscontro frequente (88% dei casi). Gli stessi Autori avevano potuto riscontrare un'associazione elevatamente significativa tra lesioni focali a livello della linea mediana del segmento del mesencefalo o del ponte, nella *substantia nigra* e nei peduncoli cerebrali ed evidenza di una precedente erniazione transtentoriale.

Binder e Gerstenbrand (1976) considerano tra le sedi più comuni di lesioni dopo trauma cranioencefalico quelle localizzate a livello delle regioni basali del lobo frontale e temporale. Le connessioni di tali aree con il sistema limbico assumono particolare importanza soprattutto ai fini delle diverse manifestazioni sindromiche della fase acuta e delle fasi successive di remissione e degli esiti. Un centro di controllo delle diverse funzioni vegetative è, ad esempio, presente a livello della corteccia frontale orbitaria delle regioni basali e mediali dei lobi frontali (Clara, 1959). Allo stesso modo, la porzione anteriore del lobo temporale sembra possedere proprietà di controllo vegetativo per le sue connessioni con le vie cortico-ipotalamiche, che attraversano la corteccia frontale orbitaria e il polo temporale. Alla luce di tali considerazioni anatomico-funzionali, diviene possibile interpretare la presenza di disordini vegetativi come secondari a danno in regione fronto- e temporobasale.

Di particolare interesse neuropatologico appare il concetto di «trauma cerebrale interno» (*inner cerebral trauma*) per la prima volta definito da Grèvič e Jacob (1965) come correlato topografico di lesioni cerebrali che si determinano all'interno della cavità cranica a seguito di trauma cranico chiuso di tipo

accelerazione-decelerazione (accelerazione lineare antero-posteriore o postero-anteriore). Per trauma cranico chiuso viene inteso ogni trauma cranico con mantenimento dell'integrità della dura.

Nenad Grčević (1982) applicava il metodo di sezioni istologiche emisferiche subseriate in 66 cervelli dopo trauma cranico chiuso, del tipo accelerazione-decelerazione, con periodi di sopravvivenza dalla morte immediata a 846 giorni. L'interesse di questo studio consiste essenzialmente nella suddivisione del materiale autoptico a seconda del tempo di sopravvivenza dopo il trauma, con possibilità di riconoscimento quindi delle lesioni acute o primarie da quelle subacute o secondarie. I primi tre gruppi comprendevano pazienti con sopravvivenza da meno di 1 ora a 4 giorni (fase acuta) in cui si mostravano prevalenti le lesioni traumatiche primarie e i processi reattivi ad esse connessi. Gli ultimi 3 gruppi (fase subacuta e cronica) di pazienti con sopravvivenza dai 5 giorni a quasi 3 anni presentavano lesioni traumatiche in fase di riassorbimento, in presenza di edema di tipo vasogenico e istotossico. In questa fase compaiono processi di proliferazione astrogliari diffusi a livello della sostanza bianca, demielinizzazione e noduli microgliali. Complicazioni degenerative terziarie come nel caso dell'idrocefalo post-traumatico possono essere inoltre determinate o aggravate da disturbi secondari di tipo metabolico, circolatorio, ipossico e tossico. Le lesioni osservate nella maggioranza dei casi studiati erano situate a livello del corpo calloso (92,4% dei casi), della tela corioidea del III ventricolo (90% del totale), dell'ippocampo e del complesso parasagittale (87,3% dei casi per entrambi tali regioni).

Il complesso parasagittale comprende la sostanza bianca sottocorticale delle aree parasagittali dal lobo frontale lungo tutta la convessità fino al polo occipitale. Nei casi subacuti e cronici lesioni necrotiche o cicatriziali potevano riscontrarsi in queste sedi miste a tracce di precedenti emorragie, che nella fase acuta spesso seguono il percorso dei vasi perforanti specie venosi. Lindenberg (1966) per primo interpretava tali lesioni biomeccanicamente come da stiramento e sanguinamento delle vene perforanti lunghe a partenza dal seno sagittale, stiramento provocato dallo scivolamento del cervello nei movimenti di rotazione antero-posteriore dopo trauma cranico frontale.

Nel concetto di «trauma cerebrale interno» di Grčević le lesioni del corpo calloso rappresentano tra i costituenti centrali del «*pattern a farfalla*» (*butterfly pattern*) tipico delle alterazioni centro-assiali. L'interpretazione biomeccanica delle lesioni del corpo calloso avanzata per primo da Lindenberg e quindi sostenuta da Grčević ipotizzava l'accorciamento del diametro lungo del cranio, dopo traumi frontali o occipitali, con successiva estensione del diametro corto e stiramento del corpo calloso, delle strutture mediane e delle pareti ventricolari. Tale espansione latero-laterale del sistema ventricolare veniva definito come effetto di cavitazione interna (*inner cavitation effect*) da Sellier e Unterharnscheidt (1963).

Ugualmente frequenti e morfologicamente molto cospicue venivano di-

mostrate sempre da Grčević le lesioni delle aree periassiali periventricolari (*periventricular complex*) riscontrate nell'83,3% dei casi studiati. Nelle fasi acute tali lesioni consistevano in piccoli ematomi, petecchie o lacerazioni necrotiche che venivano poi riscontrate come cicatrici o formazioni pseudocistiche negli stadi finali. In alcuni casi con tempo di sopravvivenza molto lungo, in queste stesse sedi si osservava demielinizzazione diffusa paraventricolare e lesioni sclerotiche che costituivano il pattern paraventricolare a farfalla (*paraventricular butterfly-like pattern*). Alla stessa categoria di lesioni appartiene la degenerazione diffusa della sostanza bianca descritta da Strich (1956), che si manifesta come un tessuto gliale e cicatriziale probabilmente con funzione riparativa secondaria ad una diffusa distruzione delle fibre nervose. La demielinizzazione e la sclerosi si mostrava più pronunciata nell'immediata vicinanza delle pareti dei ventricoli laterali con progressivo decremento verso la periferia. La sclerosi della sostanza bianca più imponente si evidenziava intorno alle lesioni focali periventricolari.

Le lesioni del setto pellucido e del fornice si riscontravano con medesima frequenza nei casi deceduti immediatamente così come in quelli a lunga sopravvivenza, incidenza che dimostrava la sicura origine traumatica di tali lesioni. Di elevata frequenza Grčević dimostrava inoltre le lesioni della tela corioidea del terzo ventricolo e del plesso corioideo (90% dei casi). Tali lesioni derivavano dal sanguinamento delle vene corioidee a livello del loro attacco alla tela, così come all'interno della tela stessa e del plesso. Questo fenomeno è descritto da Grčević come responsabile dello sviluppo dell'idrocefalo post-traumatico (Grčević, 1983). Le emorragie risultanti dallo stiramento di tali vasi vengono drenate nei ventricoli. Il sanguinamento intraventricolare può essere massivo o moderato a seconda del calibro dei vasi lesi e determina conseguentemente una reazione meningea a livello delle convessità emisferiche. Tale reazione è dovuta al *liquor* cerebrospinale emorragico che provoca la formazione di processi adesivi a livello delle meningi, a loro volta responsabili dello sviluppo dell'idrocefalo post-traumatico. Grčević dimostrava nell'88% dei suoi casi, già 5 giorni dopo un grave trauma cranioencefalico, una reazione infiammatoria delle leptomeningi in regione delle convessità emisferiche, soprattutto nella zona parieto-temporale. In quei pazienti che sopravvivevano tra i 15 e i 90 giorni dopo il trauma si potevano evidenziare adesioni leptomeningee nelle regioni già descritte. Va sottolineato che in tutti questi casi era stata esclusa un'emorragia subaracnoidea post-traumatica tramite esami neuroradiologici e/o mediante puntura lombare. Anche in pazienti che avevano subito un trauma cranico meno grave (commozione cerebrale di modesta entità), deceduti per una complicazione extracerebrale 2-3 giorni dopo il trauma, Grčević evidenziava reperti autoptici che mostravano le leptomeningi di entrambe le regioni parieto-temporali imbibite di sangue. In caso di pazienti deceduti 5-6 giorni dopo il trauma, sempre a causa di una complicazione extracerebrale, non era più possibile evidenziare alcun infarci-

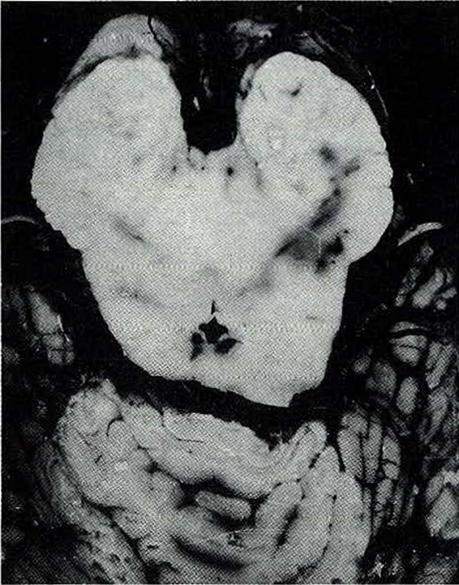


Fig. 43

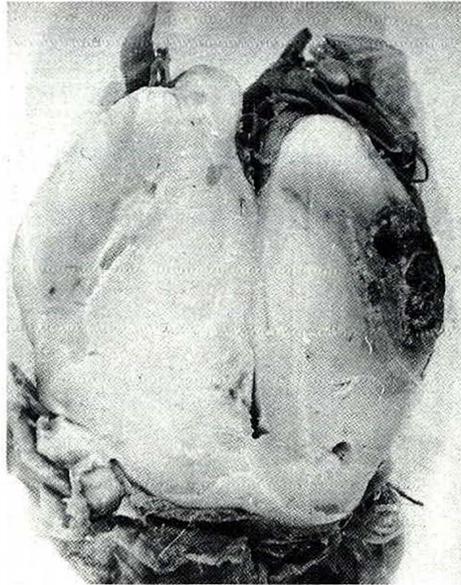


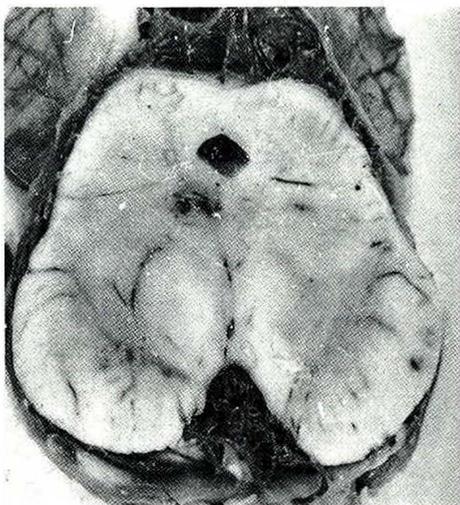
Fig. 44

**Fig. 43** - Lacerazione emorragica periacqueduttale acuta e lesioni primarie estese del mesencefalo ventrale sinistro coinvolgenti la substantia nigra. 3 giorni di sopravvivenza (per gentile concessione del Prof. Grčević N., Dipartimento di Neuropatologia, Università di Zagabria, Yugoslavia).

**Fig. 44** - Lacerazione emorragica estesa del peduncolo cerebrale sinistro coinvolgente la substantia nigra (stadio di riassorbimento subacuto). Lesioni necrotiche non emorragiche del collicolo inferiore sinistro, regione destra del grigio periacqueduttale e della porzione reticolata della substantia nigra. 3 settimane di sopravvivenza (per gentile concessione del Prof. Grčević N., Dipartimento di Neuropatologia, Università di Zagabria, Yugoslavia).

mento emorragico. Lesioni sempre sottocorticali profonde sono pure riscontrate con minore frequenza a livello dei gangli della base e del talamo, probabilmente secondarie allo scivolamento lineare del cervello verso il tentorio con stiramento dei vasi e del parenchima cerebrale. Le lesioni del *gyrus cinguli* costituiscono in alcuni casi le ali superiori della configurazione a farfalla del pattern centro-assiale determinate da un'erniazione sottofalcica secondaria o post-primaria.

Le lesioni del complesso ippocampale comprendono le aree mediobasali del lobo temporale e vengono considerate da Grčević primarie nel senso di dovute a puri meccanismi traumatici, in quanto riscontrate negli stadi acuti e in assenza di processi occupanti spazio sopratentoriali (87,8% dei casi). Le lesioni del tronco encefalico accompagnano frequentemente il trauma cerebrale interno con una frequenza più elevata per le lesioni delle aree tegmentali del mesencefalo e del ponte (95,4% dei casi) e una minore frequenza per le lesioni delle porzioni basali del ponte e del mesencefalo (37,8% dei casi) (figg. 43, 44,



*Fig. 45 - Lesione primaria del tegmento ventrale al di sotto dell'acquedotto. Lesione estesa della substantia nigra di sinistra. 6 giorni di sopravvivenza (per gentile concessione del Prof. Grčević N., Dipartimento di Neuropatologia, Università di Zagabria, Yugoslavia).*

45). Le lesioni più frequenti erano situate a livello dei quadranti laterali del mesencefalo, che includevano i collicoli inferiori e i peduncoli cerebellari superiori. Con la stessa frequenza venivano riscontrate lesioni in regione periacqueduttale seguite dalle lesioni del territorio di confine tra tegmento e base del mesencefalo e ponte. Tali lesioni erano comunque evidenziabili soltanto mediante fine esame istologico. Le lesioni tegmentali severe erano significativamente più frequenti nei casi a breve sopravvivenza come ad indicare che la morte in fase acuta sia più spesso dovuta a lesioni traumatiche primarie del tronco encefalico. In ogni caso la presenza di lesioni troncali, di diverse entità, è stata riscontrata da Grčević nei casi a diverso periodo di sopravvivenza e anche in assenza di lesioni espansive sopratentoriali, a dimostrazione della natura traumatica primaria in molte di tali lesioni (Mumenthaler, 1961).

## DISTURBI DI COSCIENZA POST-TRAUMATICI: FATTORI PROGNOSTICI E ASPETTI NEUROFISIOLOGICI

Per quanto riguarda il valore prognostico dei diversi esami elettrofisiologici, correlazioni elettrocliniche a significato sfavorevole per l'evoluzione successiva del disturbo acuto di coscienza riguardano la scomparsa di una reattività EEGrafica agli stimoli esterni e una riduzione delle attività EEGrafiche tipiche del sonno (*sleep-like activities*) (Rumpl, 1979).

I fusi del sonno lento (*spindles*) in particolare hanno dimostrato di essere associati ad una relativa buona prognosi (Chatrian, 1963; Silverman, 1963; Lücking 1970; Courjon, 1962; Stockard, 1975; Rumpl, 1979); anche se non da tutti gli Autori viene accettato il significato prognostico di tali attività (Lorenzoni, 1975; Hughes, 1977; Hansotia, 1981). In contrasto a quanto avviene nel coma post-traumatico in fase acuta, una scarsa incidenza di fusi veniva riscontrata nel coma prolungato (Rumpl, 1980), qualunque fosse l'*outcome* successivo dei pazienti (Rumpl, 1983).

La registrazione EEGrafica sia tradizionale che mediante analisi spettrale, ha consentito di classificare i quadri elettroencefalografici del coma traumatico in 5 gruppi: 1) borderline, 2) variabile tipo sonno, 3) variabile, 4) monotono lento e 5) silente. In alcuni casi è possibile riscontrare spettrogrammi nei quali la maggiore potenza sia concentrata nella banda alfa, con picchi a base più ristretta, spettralmente puri per l'estrema regolarità della frequenza del ritmo e l'assenza di modificazioni agli stimoli. Questa stabilità dell'attività alfa si accompagna generalmente ad una lesione pontina, compare solo dopo 24 ore dall'esordio della sintomatologia clinica e non subisce modificazioni significative neanche durante la comparsa di crisi di decerebrazione. Il tracciato variabile ha un significato prognostico favorevole, quando però la sua variabilità nel tempo si attenua accompagnandosi ad uno spostamento della potenza nelle frequenze più basse, segnala invariabilmente un peggioramento.

In generale i primi 3 quadri (borderline, variabile e variabile tipo sonno), pur rilevando gradi diversi di alterazione dell'elettrogenesi cerebrale, dimostrano che il SNC è ancora in grado di elaborare ritmi fisiologici e/o di modificare la propria attività spontaneamente o dopo stimolo. Il quadro monotono-lento indica invece un insulto cerebrale più grave, mentre il tracciato ipovoltato che si avvia al silenzio elettrico esprime l'avanzamento del processo fino alla morte cerebrale. Ad esempio la mortalità dei pazienti in sindrome clinica centrale o diencefalica (sindrome mesencefalica stadio II-III) è del 40%, ma raggiunge il 93% nel sottogruppo dei pazienti che hanno un tracciato monotono-lento e cade al 28% nel sottogruppo con un tracciato variabile-tipo sonno (Bricolo, 1983). Utilizzando la metodica dei potenziali evocati, come valutazione prognostica in fase acuta e nel periodo di stato dei pazienti in coma, Ducati (1983) dimostrava una buona affidabilità diagnostica dei potenziali evocati somatosensoriali (SEPs) nel predire il recupero motorio, valutando la componente primaria della risposta evocata. Più recentemente lo stesso Autore riconosceva a tale metodica un valore prognostico in fase acuta, per quanto riguarda la presenza e l'ampiezza delle onde corticali ai fini della previsione di sopravvivenza (Ducati, 1987). Lo studio dei potenziali evocati acustici (BAEPs) sembra invece in grado di identificare la presenza di lesioni primitive o secondarie a livello del tronco cerebrale, pur non mostrando una significativa correlazione con la previsione di sopravvivenza nei singoli pazienti. Più recentemente (Rumpl, 1982) lo studio di riflessi facciali, quali in

particolare il *blink reflex* ha fornito ulteriori elementi prognostici, nella fase acuta del coma post-traumatico. La non ricomparsa di tale riflesso, soprattutto della componente tardiva (soppressione o inattività del sistema reticolare polisinaptico) nel coma prolungato, può rappresentare un fattore sospetto di trasformazione del blocco funzionale reversibile della fase acuta in lesione organica irreversibile. È infatti di importante significato prognostico che la presenza di almeno una componente tardiva del riflesso di ammiccamento (*blink reflex*), nello stadio acuto della sindrome mesencefalica, sia seguita costantemente da una buona remissione del disturbo di coscienza.

## SINDROME MESENCEFALICA ACUTA E SINDROME APALLICA POST-TRAUMATICA: CENNI DI TRATTAMENTO

---

Alcuni principi generali del trattamento di questi pazienti riguardano un adeguato rifornimento di ossigeno, che dipende da una sufficiente respirazione, la quale deve essere in ogni caso assicurata dall'applicazione di un tubo endotracheale o nei casi più gravi dalla respirazione assistita (respiratore meccanico). La somministrazione simultanea di corticosteroidi e di soluzioni iperosmolari è raccomandabile per combinare l'azione lenta dei primi con il rapido ma breve effetto degli ultimi, nonostante l'utilità di tali terapie antiedemigene sia stata recentemente messa in discussione da diversi Autori (Miller, 1987). L'iperventilazione è un metodo efficace di riduzione dell'edema cerebrale. Una iperventilazione con aumento del 25/50% del volume minuto, stimato per singolo paziente, raggiunge in genere una ottima riduzione del volume cerebrale in circa 45 minuti. L'utilizzazione dei barbiturici è basata sull'osservazione che il tiopenthal tende a ridurre rapidamente la pressione intracranica nel caso di anestesia generale. L'agitazione è uno dei primi segni della sindrome mesencefalica acuta e non va affrontata con sedativi, ma piuttosto controllata mantenendo il paziente in una stanza illuminata e stimolandolo verbalmente più o meno in maniera ripetuta.

L'ematoma acuto epidurale è un'emergenza assoluta da trattare chirurgicamente. Il trattamento dell'ematoma subdurale deve essere invece individualizzato: un ematoma di diametro inferiore al centimetro, che non determini un «effetto massa» verificabile alla TAC, in un paziente con disturbo della coscienza non grave, richiede un trattamento di tipo conservativo. Per quanto riguarda l'ematoma intracranico, una larga raccolta intracerebrale situata superficialmente in un emisfero cerebrale dovrebbe essere prontamente eva-

cuata. In caso di ematomi profondi del talamo o del corpo calloso, le probabilità del paziente di sopravvivere appaiono migliori con trattamento di tipo conservativo, ad eccezione dei casi con progressivo aumento della pressione endocranica e secondaria compressione del tronco encefalico.

Per quanto riguarda la terapia antiepilettica in pazienti che abbiano subito un grave trauma cranioencefalico, l'utilità di una terapia preventiva in assenza di crisi è stata discussa dai diversi Autori (Rapport, 1873; Hoff, 1947; Popek, 1969; Servit, 1981; Whons, 1979; Young, 1979; Blackwood, 1981; Caviness, 1979; Glotzner, 1980).

Un atteggiamento diversificato è in ogni caso da adottare nell'epilessia precoce (entro la I settimana dal trauma), rispetto all'epilessia tardiva. È nostra opinione infatti che una terapia antiepilettica preventiva vada iniziata soltanto all'insorgenza della prima crisi in caso di epilessia tardiva, adottando un atteggiamento di intervento al bisogno (possibilmente con diazepam), nel primo caso (isolate crisi nella fase acuta dopo il trauma).

Per quanto riguarda il trattamento della sindrome apallica post-traumatica, nei casi di persistenza di edema cerebrale, una deidratazione intensiva può essere indicata e un trattamento con diazepam o altri farmaci antispastici può determinare un miglioramento della postura e delle reazioni in estensione (*stretch cramps*). In questi pazienti, in fase piena di sindrome apallica, un aumentato metabolismo basale è ritenuto generalmente responsabile della grave condizione di marasma in cui i pazienti generalmente evolvono (Gerstenbrand, 1973).

Visalli (1972) suggeriva a questo proposito l'utilità di una nutrizione ipercalorica, la quale è oggi generalmente accettata più o meno universalmente per il trattamento del paziente apallico (fino a 6000 calorie al giorno). L'impiego di un'alimentazione ipercalorica dovrebbe essere iniziata 36 ore dopo l'insorgenza di una sindrome mesencefalica acuta con evoluzione in sindrome apallica. Un apporto calorico intorno alle 3000-4000 calorie nei primi giorni, può essere aumentato fino alle 5000 calorie, mediante l'utilizzazione di una miscela di carboidrati, grassi e proteine, somministrata o per via parenterale o per sondino naso-gastrico.

Gerstenbrand (1982) interpretava la condizione di marasma e la necessità di nutrizione ipercalorica nei pazienti apallici come secondaria all'ipertono simpatico, frequentemente riscontrato in corso di sindrome apallica. L'utilizzazione di farmaci beta-bloccanti in tali pazienti consente infatti, nella maggior parte dei casi, una riduzione del catabolismo e dell'apporto calorico (Hornagl, 1980). Tale trattamento si mostra in grado di migliorare o correggere importanti sintomi vegetativi quali la tachicardia, la sudorazione abbondante, l'ipertermia e in alcuni casi l'ipertensione arteriosa. Nelle prime fasi di remissione di una sindrome apallica, insieme ai disordini della serie vegetativa, l'insorgenza di una sintomatologia extra-piramidale è da considerarsi a nostro parere di evenienza obbligatoria. Una modificazione di sintomi quali l'acine-

sia, l'amimia, la rigidità, l'ipersalivazione e la seborrea, costantemente presenti nei pazienti apallici, è spesso resa possibile da una terapia sostitutiva con levodopa associata a inibitori della decarbossilasi (Bricolo, 1970; Saltuari 1986). Già nel 1967 Gerstenbrand suggeriva la possibilità che una terapia con levodopa fosse in grado di migliorare il livello di coscienza e di vigilanza dei pazienti con sindrome apallica post-traumatica. Altri farmaci utilizzati allo scopo di facilitare il recupero della funzioni corticali superiori, consistono nel piracetam ad alti dosaggi (fino a 21 g al dì) per via endovenosa e la citicolina sempre per via parenterale.

Una fisioterapia passiva è indicata già nella fase acuta della sindrome mesencefalica post-traumatica. Questa attività terapeutica specifica può esercitare un'attivazione indiretta del sistema reticolare ascendente, giocando un ruolo importante durante la fase di remissione (Gerstenbrand, 1976).

Una mobilizzazione precoce nelle prime fasi del coma, associata ad un corretto posizionamento e ad un'adeguata igiene del paziente consente inoltre la prevenzione di complicanze terziarie quali le ulcere da decubito, le contratture e quindi le calcificazioni periarticolari a livello delle articolazioni maggiori. In particolare una mobilizzazione non cruenta è di primaria importanza allo scopo di evitare lo sviluppo di retrazioni tendinee e muscolari, terreno predisponente per la formazione di microtraumatismi, stravasi ematici e quindi calcificazioni periarticolari. Per quanto riguarda la terapia medica preventiva di tali ossificazioni sembra ormai acquisita l'utilizzazione dei difosfonati, in particolare dell'etano-1-idrossi-1, difosfonato, al dosaggio di 20 mg/kg/die divise in tre somministrazioni quotidiane, il quale inibisce la mineralizzazione ossea, diminuisce la sintesi di idrossicolecalciferolo e riduce l'assorbimento intestinale del calcio (Albuzza, 1983).

Gerstenbrand riportava un'incidenza delle ossificazioni periarticolari nel 25% circa dei casi con sindrome apallica, ritenendo tale complicanza come secondaria a turbe disautonomiche, consistenti particolarmente in un'alterata regolazione del metabolismo del calcio (Gerstenbrand, 1970). La condizione essenziale perché questa complicanza si manifesti va ricercata, a nostro parere, in un aumento costante e importante del tono muscolare. Un intervento di tipo chirurgico ortopedico è riservato alle retrazioni tendinee e alle ossificazioni periarticolari soltanto in fase di danno stabilizzato.

Il trattamento dei pazienti nelle diverse fasi di remissione di una sindrome apallica post-traumatica si avvale spesso di terapie sintomatiche dei diversi sintomi prevalenti: levodopa associata a inibitori delle decarbossilasi per i sintomi extrapiramidali; beta-bloccanti, anticolinergici o trazodone per il tremore cerebellare; baclofen, dantrolene, diazepam o tizanidina per la spasticità; farmaci nootropi o antidepressivi e benzodiazepine per la sindrome psicoorganica post-traumatica.

Per quanto riguarda il recupero motorio e psichico, una fisioterapia costante associata a ergoterapia costituisce il più importante trattamento di tali

pazienti, che necessitano di una neuroriabilitazione di lunga durata e di grande impegno ai fini di un reinserimento familiare e sociale soddisfacente.

## RICONOSCIMENTI

Ringraziamo il Prof. N. Grčević per la preziosa collaborazione nella stesura degli aspetti neuropatologici del capitolo. Sempre per gentile concessione del Prof. Grčević sono le figure 43, 44, 45.

## BIBLIOGRAFIA

- ADAMS J.H., GRAHAM D.I., MURRAY L.S. e SCOTT G.: *Diffuse axonal injury in humans: an analysis of 45 cases*, Ann. Neurol., 12: 557-563, 1982.
- ADAMS J.H., MITCHELL D.E., GRAHAM D.I. e DOYLE D.: *Diffuse brain damage of immediate impact type. Its relationship to «primary brainstem damage» in head injury*, Brain, 100: 489-502, 1977.
- ADAMS J.H., MITCHELL D.E., GRAHAM D.I. e DOYLE D.: *Brain damage in fatal nonmissile head injury*, J. Clin. Pathol., 33: 1130-1145, 1980.
- AITKEN C., BADDELEY, BROCKLEHURST J.C., BROOKS D.N., JENNET B., LONDON P., MEADE I., NEWCOMBE F., SHAW D.A., SMITH M. e JAMES D.R.: *Research aspects of rehabilitation after acute brain damage in adults*, Lancet, 1034-1036, 1982.
- AJURIAGUERRA J., HECEAN H. e SADOUN R.: *Les troubles mentaux au cours de tumeurs de la région méso-diencephalique*, Encéphale, 43: 406-412, 1954.
- ALBUZZA M., DI CARLO P. e MOROSINI C.: *Le calcificazioni para-articolari come danno terziario del paziente in coma*, ARICO, Atti del I Convegno Internazionale: La riabilitazione del traumatizzato cranico in coma, Milano, 18-20 nov., 1983, pp. 213-220.
- AVENARIUS H.J. e GERSTENBRAND F.: *The transition stage from midbrain to the traumatic apallic syndrome*, in DALLE ORE G., GERSTENBRAND F., LÜCKING C.H., PIETERS G. e PETERS U.H. (eds.): *The Apallic Syndrom*, Springer Verlag, Heidelberg, 1975.
- BINDER H. e GERSTENBRAND F.: *Post-traumatic vegetative syndrome. Handbook of Clinical neurology*, in VINKEN P.J. e BRUYN J.W. (eds.): *Injuries of the brain and skull. Part. II*, vol. 24, 30, 1976, pp. 575-598.
- BLACKWOOD E., MCQUEEN J., HARRIS P., TOWNSEND H., BREZINOVA V., KALBAG R., BETTY M., STRONG A. e JOHNSON A.: *A clinical trial of phenytoin in the prophylaxis of epilepsy following head injury: preliminary report*, in DAM M., GRAM L. e PIENRY K. (eds.): *Advances in Epileptology*, Raven Press, New York, 1981, pp. 521-525.
- BOZZA MARRUBINI M.: *Fattori prognostici nella fase acuta del coma post-traumatico*. Associazione Riabilitazione Comatosi (ARICO), Atti del I Convegno Internazionale: La riabilitazione del traumatizzato cranico in coma, Milano, 18-20 nov., 1983.
- BRICOLO A. e DALLE ORE G.: *Prime esperienze nel trattamento con L-DOPA degli stati comatosi prolungati post-traumatici*, Sist. nerv., 22: 175-183, 1970.
- BRICOLO A., PAUST M.L. e TURAZZI S.: *La diagnostica strumentale del paziente in coma traumatico*, ARICO Atti del I Convegno Internazionale: La riabilitazione del traumatizzato cranico in coma, Milano, 18-20 nov., 1983, pp. 27-44.
- BRUCK J. e GERSTENBRAND F.: *Funktionelle Decerebration unter dem Bild eines apallischen Syndromes bei hochdosierter Neuroleptika-Behandlung*, Nervenartz, 38: 453, 1967.

- CAIRNS H., OLDFIELD R.C., PENNYBACKER U.P. e WHITTERIDGE: *Acinetic Mutism with an Epidermoid Cyst of the 3rd Ventricle*, Brain, 273-290, 1941.
- CARLSON C.A., VON ESSENZ C. e LOFGREN Z.: *Factor affecting the clinical course of patients with severe head injuries*, J. Neurosurg., 29: 242, 1968.
- CASTAIGNE P.A., BUGE R., ECOUROLLE R. e MASSON M.: *Ramollissement pedonculaire médian, tegmento-thalamique avec ophtalmoplegie et hypersomnie*, Rev. Neurol., 106: 357-367, 1962.
- CAVENESS W., MEIROWSKY A., RISH B., MOHR J., KISTLER P., DILLON D. e WEISS G.: *The nature of post-traumatic epilepsy*, J. Neurosurg., 50: 545-553, 1979.
- CHATRIAN G. E., WHITE L.E. JR. e DALY D.: *Electroencephalographic patterns resembling those of sleep in certain comatose states after injuries to the head*, Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 15: 272-280, 1963.
- CHAVANY J.A., CARRERE J., PERRIN J. e POCHARD M.: *Sur une variété d'encéphalopathie post-traumatique*, Presse Med., 63: 1840-1842, 1955.
- CLARA M.: *Das Nervensystem des Menschen*, Leipzig, Johann Ambrosius Barth., 1959.
- CLIFTON G.L., GROSSMAN R.C., MADELLA M.E., MINER M.E., HANDEI S. e SADIH V.: *Neurological course and correlated computerized tomography findings after severe closed head injuries*, J. Neurosurg., 52: 611-621, 1980.
- CONRAD K. e DELBRUGGE M.: *Ein remittierter Fall von Panencephalitis subacuta (Pette)*, Eschr. Ges. Neurol. Psychiat., 1: 580-583, 1969.
- COURJON J.: *La place de l'électroencephalographie en traumatologie crânienne*, Cah. Med. Lyon, 38: 315-317, 1962.
- CRAVIOTO H., SILBERMANN J. e FEIGIN J.: *A clinical and Pathological Study of Akinetic mutism*, Neurol., 10: 10-21, 1960.
- CROMPTON M.R., TEARE D.R. e BOWER D.A.L.: *Prolonged coma after head injury*, Lancet, ii, 938-940, 1966.
- DI STEFANO M.: *Problemi relativi all'inserimento dei pazienti usciti dal coma*, ARICO, Atti del I Convegno Internazionale: La riabilitazione del traumatizzato cranico in coma, Milano, 18-20 nov., 1983, pp. 221-234.
- DECHAUME J.P., GIRARD P.F., TOMMASI e TRILLET M.: *Documents anatomiques concernant les encéphalopathies post-traumatiques (Comas prolongés et morts du cerveau post-traumatiques)*, Proc. IV Int. Congr. Neuropath., 3, G. Thieme, Stuttgart, 1962, pp. 238-242.
- DUCATI A.: *Valutazione prognostica in fase acuta e nel periodo di stato nei pazienti in coma, utilizzando la metodica dei potenziali evocati*, ARICO, Atti del I Convegno Internazionale: La riabilitazione del traumatizzato cranico in coma, Milano, 18-20 nov., 1983, pp. 45-47.
- DUCATI A. e SCHOENHUBER R.: *Potenziali evocati. Prospettive nel trattamento e nella riabilitazione del traumatizzato cranico*, Modena, 21-22 maggio 1987.
- EVANS C.D., DAVENPORT M.J., ROBINSON J.E. e STITCHBURY J.: *Report to the DHSS on the long term outcome of brain-damaged survivors*, in preparazione, in EVANS C.D.: *Rehabilitation of Head Injury*, in ILLIS L.S., SEDGWICK E.M. e GLANVILLE B.G.J. (eds.): *Rehabilitation of the Neurological patients*, Blackwell Scientific Publications, 1982, pp. 123-152.
- FACON E., STERIADE M. e WERTHEIM N.: *Ipersomnie prolongée engendrée par des lésions bilatérales du système activateur médial et le syndrome thrombotique de la bifurcation du tronc basilaire*, Rev. Neurol., 98: 117-133, 1958.
- FISHGOLD A.M.: *Neurogenic Nephropathy*, Arch. Int. Med., 99: 129-141, 1957.
- FRENCH J.D.: *Brain lesions associated with prolonged unconsciousness*, Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago), 68: 727-740, 1952.
- GERSTENBRAND F.: *Das traumatische apallische Syndrom*, Springer, Wien, N.Y., 1967.

- GERSTENBRAND F.: *Zur Klinik der akuten Folge-Zustände nach einem Schädel-Hirn-Trauma: akute Mittelhirn und Bulbärhirnsyndrom*, Osterr. Artzezeit., 25: 130-113, 1970.
- GERSTENBRAND F. e LÜCKING C.: *Die akuten traumatischen Hirnstammschäden*, Arch. Psychiat. Nervkrankh., 213: 264-281, 1970.
- GERSTENBRAND F. e LÜCKING C.: *Hypersexualität im Rahmen der Klüver-Bucy-Symptomatik nach traumatischen apallischem Syndrom*, Rev. Neurol. Summol., 10: 524-537, 1971.
- GERSTENBRAND F., LÜCKING C. e MUSIOI. A.: *Wczesny obraz Klyniczny wtornych uszkodzen pnia mozgu po urazach czaszki*, Olsk. Tygod. Lek., 28: 1019-1022, 1973.
- GERSTENBRAND F., BINDER H., KOTHBAUER P. e ZALLONE E.: *The apallic syndrome*, estratto dagli Atti del convegno: Uomini e strutture per la riabilitazione del neuroleso lungodegente, Putignano (Ba), 1976.
- GERSTENBRAND F. e RUMPL. E.: *Traumi cranioencefalici gravi: quadro clinico, evoluzione e trattamento*, in BERTI T. e ANGELINI C. CLENS (eds.): *Medicina in montagna*, (aggiornamenti scientifici I.S.F.), Padova, 1982, pp. 37-42.
- GERSTENBRAND F. e RUMPL. E.: *Das prolongierte Mittelhirnsyndrom traumatischer Genese*, in NUMÄRKER K.J. (ed.): *Hirnstammläsionen. Neurophysiologische, psychopathologische, morphologische und computertomographische Aspekte*, (Hrsg.) Hirzel, Leipzig, 1983, pp. 236-248.
- GLOTZNER F. L.: *Antiepileptische Prophylaxe mit Carbamazepin bei Patienten mit schweren Schädel-Hirntraumen*, in REMSCHMIDT H., RENTZ E. e JUNGSMANN J. (eds.): *Epilepsie*, 1980, pp. 144-147.
- GRČEVIĆ N. e JACOB H.: *Some observations on pathology and correlative neuroanatomy of sequels of cerebral trauma*, Proc. 8th Intern. Congr. Neurology., vol. 1, Wien, 1965, pp. 369-373.
- GRČEVIĆ N.: *Tomography and pathogenic mechanisms of lesions in Inner Cerebral Trauma*, Rad. Jazu (Med.) 402, 18: 265-331, 1982.
- GRČEVIĆ N.: *Traumatic Tears of the Tela chorioidea: A Hitberto Unrecognized Cause of Post-Traumatic Hydrocephalus*, Acta Neurochir., 32 (suppl.): 79-85, 1983.
- GRUNER J.E.: *Les lésions histologique des séquelles des traumatismes craniens*, Proc. 8th Int. Congr. Neurol., vol. 1, Wien, 1965, pp. 1-9.
- HAIDEN W., BENZER H., KRYSSTOF G., LACKNER J., MEYRGOFFER O., IRSINGLER K., KORN A., SCHLICK W., BINDER H. e GERSTENBRAND G.: *Urinary catecholamine excretion and thyroid hormone blood level in the course of severe acute brain damage*, J. Intens. Care Med., 1975a.
- HAIDER W., KRYSSTOF T., LACKNER F., MAYRHOFER O., IRSIEGLER K., KORN A., SCHLICK W., BINDER H. e GERSTENBRAND G.: *Metabolic changes in the course of severe acute brain damage*, J. Intens. Care Med., 1975b.
- HANSOTIA P., GOTTSCHALK P., GREEN P. e ZAIS D.: *Spindle coma: incidence, clinicopathologic correlates and prognostic value*, Neurology (Minneap.), 31: 83-87, 1987.
- HOFF H. e HOFF H.: *Fortschritte in der Behandlung der Epilepsie*, Mschr. Psychiat. Neurol., 114: 105-118, 1947.
- HORTNAGL H., HAMMERLE A.F., HACKL J.M., BRUCKE T., RUMPL. E. e HORTNAGL H.: *The activity of the sympathetic nervous system following severe head injury*, J. Intens. Care Med., 6: 163-177, 1980.
- HUNGHERS J.R., BOSCHES B. e LEESTMA J.: *Electroclinical and pathologic correlations in comatose patients*, Clin. Electroenceph., 7: 13-30, 1977.
- JEFFERSON M.: *Altered consciousness associated with brainstem lesions*, Brain, 75: 55, 1952.
- JELLINGER K.: *Protrahierte Formen der posttraumatischen Encephalopathie*, Beitr. Gerichtl. Med., 23: 5-118, 1965.
- JELLINGER K.: *Protrahierte Form der posttraumatischen Encephalopathie*, Proc. 8th Int. Congr. Neurol., vol. 1, Wien, 1965, pp. 405-408.

- JELLINGER K. e SEITELBERG F.: *Protracted posttraumatic encephalopathy, Pathology, pathogenesis and clinical implication*, J. Neurol. Sci., 10: 51-94, 1970.
- JELLINGER K.: *Secondary brainstem involvement in blunt head injury*, in VILLANI R., PAPO I., GIOVANELLI M., GAINI S.M. e TOMEI (eds.): *Advances in neurotraumatology*, Excerpta Medica, Amsterdam, Oxford, Princeton, 1983, pp. 58-56.
- JENNET B. e PLUM F.: *Persistent vegetative state after brain damage*, Lancet, i: 734-737, 1972.
- KALSBECK W.D., MC LAURIN R.L., HARRIS B.S. e MILLER J.D.: *The Motional head and spinal cord injury: major findings*, Neurosurg., 11: (suppl.): S 19-31, 1980.
- KRAMER W.: *Progressive post traumatic encephalopathy during reanimation*, Acta Neurol. Scand., 40: 249-258, 1964.
- KRETCHMER E.: *Das apallische Syndrom*, Zschr. Ges. Neurol. Psychiat., 169: 576, 1940.
- LEVATI A., FARINA M.L., VECCHI G., ROSSANDA M. e BOZZA MARRUBINI M.: *Prognosis of severe head injuries*, J. Neurosurg., 57: 779, 1982.
- LEWIN W.: *Rehabilitation after head injury*, Brit. Med. J., 1: 465, 1968.
- LHERMITTE F., GAUTIER J. C., MARTEAU R. e CHAIN F.: *Troubles de la conscience et mutisme achinétique. Etude anatomo-clinique d'un ramollissement paramédian, bilatéral, du pédoncule cérébral et du thalamus*, Rev. Neurol., 109: 115-131, 1963.
- LINDENBERG R.: *Significance of the tentorium in head injuries from blunt forces*, Clin. Neurosurg., 12: 129-142, 1966.
- LORENZONI E.: *Das EEG in posttraumatischen Koma*, Forsch. Neurol. Psychiat., 43: 151-191, 1975.
- LÜCKING C.: *Sleep-like patterns and abnormal arousal reactions in brainstem lesions*, Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 28: 214, 1970.
- MC LELLAN D.R., ADAMS J.H., GRAHAM D.I., KERR A.E. e TEASDALE G.M.: *The structural basis of the vegetative state and prolonged coma after non-missile head injury*, in PAPO I., COHADON F. e MASSAROTTI M.L. (eds.): *Le coma traumatique*, 1986, pp. 165-185.
- MOLLARET P. e GOULON M.: *Le coma dépassé, Mémoire préliminaire*, Rev. Neurol., 101: 3-15, 1959.
- MOROSINI C.: *Approccio alla problematica riabilitativa del traumatizzato cranico in coma*, ARICO. Atti del I Convegno Internazionale: La riabilitazione del traumatizzato cranico in coma, Milano, 18-20 nov., 1983, pp. 125-183.
- MUMENTHALER M.: *Decerebration nach Kohlenoxydvergiftung*, Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiat., 88: 248-272, 1961.
- NARABAYASCHI H.: *Athetosis of the spastic state of cerebral palsy*, 1st. Internat. Symposium on Stereoencephalotomy, Philadelphia, Confin. Neurology (Basel), 22: 364-367, 1962.
- OSETOWSKA E.: *La leuco-encéphalopathie oedémateuse post-traumatique*, J. Neurol. Sci., 1: 458-466, 1964.
- OVERGAARD J., HVID-HANSEN O., LAND A.M., PEDERSEN K., CHRISTENSEN S., HAASE J., MEIN O. e TWEED W.: *Prognosis after head injury based on early clinical examination*, Lancet, 22 September, 1973.
- PEERLESS S.J. e REWCASTLE N.B.: *Shear injures of the brain*, Can. Med. Assoc. J., 96: 557-582, 1967.
- PETERS V.H. e GERSTENBRAND F.: *Explanation of terminology*, in DALLE ORE G., GERSTENBRAND F., LÜCKING C.K., PETERS G. e PETERS U.H. (eds.): *The apallie Syndrome*, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1977, pp. 10-13.
- PETERS G. e ROTHMUND E.: *Neuropathology of the traumatic apallie syndrome*, in DALLE ORE G., GERSTENBRAND F., LÜCKING C.H., PETERS G. e PETERS C.H. (eds.): *The apallie Syndrome*, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1977, p. 78.

- PLUM E. e POSNER J.B.: *Diagnosis of stupor and coma*, DAVIS F.A. (ed.), Philadelphia, 1972.
- POECK K. e HUBACH H.: *Rhythmische orale Automatismen bei Decerebrations Zustände*, Dtsch. Zschr. Nhk., 185: 37-52, 1963.
- POEPEL K. e MUSIL F.: *Dlinický pokus o prevenci posttraumatike epilepsie potezkych eranenich mozku u dospelych*, Cas. Lek. Ces., 108: 133-147, 1969.
- RAPPORT T. e PENRY J.K.: *A survey of attitudes toward the pharmacological prophylaxis of post-traumatic epilepsy*, J. Neurosurg., 38: 159-166, 1973.
- ROSENBLATH W.: *Über einen bemerkenswerten Fall von Hirnschütterung*, Dtsch. Arch. Klin. Med., 64: 406-424, 1899.
- RUMPL E., GERSTENBRAND F., HACKL J.M., LORENZI E. e AICHNER F.: *Correlations électrocliniques du stade initial des syndromes mèsencéphaliques et bulbaires post-traumatiques*, Rev. E.E.G., Neurophysiol., 9, 2: 131-138, 1979.
- RUMPL E., LORENZI E., HACKL J.M., GERSTENBRAND F. e HENGI W.: *The EEG at different stages of acute secondary traumatic midbrain and bulbar brain syndromes*, Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 46: 487-497, 1979.
- RUMPL E.: *Elektro-neurologische Korrelationen in den frühen Phasen zum, und im Volebild des traumatischen apallischen Syndroms*, Z. EEG-EMG, 11: 43-50, 1980.
- RUMPL E., GERSTENBRAND F., HACKL J. M. e PRUGGER M.: *Some observation on the blink reflex in posttraumatic coma*, Electroencephalography and Clinical Neurophysiol., 54: 406-417, 1982.
- RUMPL E., PRUGGER M., BAUER G., GERSTENBRAND F., HACKL J.M. e PALLINA A.: *Incidence and prognostic value of spindles in post-traumatic coma*, Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 56: 420-429, 1983.
- SALTUARI L., FORMISANO R., BIRBAMER G., MAROSI M., GERSTENBRAND F. e AGNOLI A.: *Sintomatologia extrapiramidale in fase di remissione da sindrome apallica posttraumatica*, Lega italiana per la lotta contro il morbo di Parkinson e le malattie extrapiramidali (L.I.M.P.E.), XII Riunione, Perugia, 10-11 ottobre 1986.
- SELLIER K. e UNTERHARNSCHIEDT F.: *Mechanik und Pathomorphologie der Hirnschäden nach stumpfer Gewaltwirkung auf den Schädel*, Heft Unfallheid., 76, 1963.
- SERVIT Z. e MUSIL F.: *Prophylactic treatment of post-traumatic epilepsy: results of a long term follow-up in Czechoslovakia*, Epilepsia, 22: 315-320, 1981.
- SILVERMAN D.: *Retrospective study of EEG in coma*, Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 15: 486-503, 1963.
- STOCKARD J.J., BICKFORD R.G. e AUNG M.H.: *The electroencephalogram in traumatic brain injury*, in VINKEN P.J. e BRUYN G.W. (eds.): *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 23, North-Holland, Amsterdam, 1975, pp. 217-367.
- STRANG I., MAC MILLAN R. e JENNET B.: *Head injuries in accident and emergency departments at Scottish Hospital*, Injury, 10: 154, 1978.
- STRICH S.J.: *Diffuse degeneration of the cerebral white matter in severe dementia following head injury*, J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 19: 163-185, 1956.
- STRICH S.J.: *Shearing of nerve fibres as cause of brain damage due to head injury*, Lancet, ii: 443-448, 1961.
- TRILLET M.: *A propos des encéphalopathies post-traumatiques. Comas prolongés et morts du cerveau post-traumatiques*, Thész doct méd. Faculté mixte de médecine et Pharmacie de Lyon, 1940, p. 239.
- VAPALAHTI M. e TROUPP M.: *Prognosis for patients with severe brain injury*, Br. Med. J., III: 404, 1971.
- VIGOUROUX R., NAQUET R., BAURAND C., CHOUX M., SALOMON G. e KHALIL R.: *Evolution électro-radio-clinique de comas graves prolongés post-traumatiques*, Rev. Neurol., 110: 72-81, 1964.