



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FIRENZE**  
**FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA**

*DIPARTIMENTO DI SCIENZE NEUROLOGICHE  
E PSICHIATRICHE  
Dottorato in Neuroscienze – XVIII ciclo*

TITOLO DELLA TESI:

**Contributo delle indagini  
neurofisiologiche alla prognosi  
della fase acuta e post-acuta  
del coma**

**Coordinatore  
Prof. Domenico Inzitari**

**Tesi di Dottorato del  
Dott. Raffaele Petralli**

**A.A. 2004/2005**

## INDICE

<b>Introduzione</b>	<b>p.1</b>
<b>Definizioni</b>	<b>p.2</b>
<b>Cenni di fisiopatologia del coma</b>	<b>p.5</b>
Cenni di fisiopatologia del danno cerebrale post-traumatico	<b>p.6</b>
<b>Approccio clinico alla prognosi del coma</b>	<b>p.10</b>
<b>Utilità del monitoraggio della pressione intracranica (PIC)</b>	<b>p.12</b>
<b>Utilità delle neuroimmagini nella previsione della gravità e dell'outcome nel danno cerebrale post-traumatico e non</b>	<b>p.15</b>
MRI	<b>p.16</b>
SPECT	<b>p.19</b>
PET	<b>p.19</b>
<b>Contributo delle indagini neurofisiologiche alla prognosi della fase acuta e post-acuta del coma</b>	<b>p.21</b>
Utilità diagnostica e prognostica dell'EEG in UTI	<b>p.21</b>
EEG diagnostico	<b>p.22</b>
EEG prognostico	<b>p.25</b>
Monitoraggio EEG continuo (cEEG) ed EEG quantitativo (QEEG)	<b>p.28</b>
Utilità dei Potenziali Evocati (PE) in UTI	<b>p.32</b>
Utilità dei gli Potenziali Evocati Evento-correlati (ERP) in UTI	<b>p.41</b>
Applicazioni degli ERP in Terapia Intensiva	<b>p.45</b>
P300	<b>p.46</b>
Mismatch Negativity (MMN)	<b>p.48</b>
In conclusione	<b>p.52</b>
<b>Bibliografia</b>	<b>I-VI</b>

## **INTRODUZIONE**

Con il miglioramento dell'organizzazione dell'assistenza territoriale, dei servizi di emergenza-urgenza e del livello di assistenza nelle Unità di Terapia Intensiva (UTI) la sopravvivenza dei pazienti con danno cerebrale grave è notevolmente migliorata nel corso degli anni. Conseguentemente si è reso sempre più necessario, sulla base dell'aspettativa sia degli intensivisti che dei familiari dei pazienti, l'adozione di procedure di valutazione quanto più possibile accurate della probabilità di sopravvivenza ed della entità della disabilità residua dei singoli pazienti.

Nella pratica corrente la prognosi è basata principalmente sulla Glasgow Coma Scale (GCS) all'ingresso che predice però in modo affidabile solo una prognosi negativa anche se con specificità e sensibilità non elevate. Tecniche strumentali, in particolare neurofisiologiche, sono state introdotte come ausilio alla prognosi (Elettroencefalogramma, Potenziali Evocati Somatosensoriali). Sono comunque auspicabili ulteriori "indici" prognostici favorevoli da utilizzare in un approccio multiparametrico. Una prognosi precoce favorevole può essere di ausilio sia nelle decisioni assistenziali in fase acuta sia nel programmare un precoce intervento riabilitativo.

In letteratura esistono vari studi che hanno cercato di definire la prognosi dei pazienti in coma con l'ausilio di varie metodiche, ma occorre sottolineare che essa non è stata sempre intesa in maniera univoca, specialmente nei campo delle neuroimmagini, dato che soprattutto negli studi che hanno analizzato i pazienti in fase acuta la valutazione diagnostica ha prevalso su quella prognostica, confondendola con la comparsa delle complicazioni. In questo ambito a noi interessa analizzare il contributo principalmente delle indagini neurofisiologiche alla valutazione del recupero dello stato di coscienza e della disabilità residua dei pazienti in coma.

## DEFINIZIONI

Il concetto di "coscienza", comunemente inteso, ha molti significati e sfaccettature. Operativamente, in ambito medico, viene definita come "la condizione di consapevolezza di se stessi e dell'ambiente". In essa si distinguono due aspetti: il "livello di coscienza" o "vigilanza" (*arousal, wakefulness* o *vigilance*) e lo "stato di coscienza" o "consapevolezza" (*awareness*) di sé e dell'ambiente circostante, che in qualche modo rappresenta la sommatoria dei contenuti cognitivi ed affettivi della mente; (Plum e Poster, 1982; Zeman et al., 1997; Bateman, 2001)

Attualmente si ritiene che ciascuna delle due componenti, seppur dipendenti tra di loro, siano sottese da sistemi neuronali distinti e separati. La "vigilanza" sarebbe mantenuta dalla integrità anatomica e/o funzionale sia di alcune popolazioni neuronali troncoencefaliche che costituiscono parte del sistema reticolare attivatore (SRA), sia delle loro proiezioni dirette corticali e talamiche in entrambi gli emisferi (Steriade et al., 1997). Pertanto, deficit o danni di tali neuroni o delle loro proiezioni in entrambi gli emisferi determinerebbero una riduzione/perdita della vigilanza. Si ritiene, invece, che la "consapevolezza" sia dipendente dalla integrità della corteccia cerebrale e delle sue connessioni sottocorticali e le sue varie funzioni sarebbero localizzate in determinate regioni anatomiche del cervello (Dehaene, et al., 2001; Zeman, 2001; Laureys et al., 2005). Non essendo disponibile una strumentazione ad hoc la valutazione della coscienza si basa sostanzialmente sulla ricerca di alcuni segni clinici (apertura spontanea o provocata degli occhi, risposta motoria e vocale agli stimoli esogeni, ecc.) (Laureys et al., 2002).

Per condizione di "coma" s'intende la situazione di "perdita della vigilanza e conseguentemente anche dei contenuti della coscienza, in cui il paziente giace ad occhi chiusi e non è risvegliabile, nè consapevole di se stesso e dell'ambiente circostante" (Laureys et al., 2005). Tale condizione deve perdurare per almeno una ora per essere distinta dagli stati di transitoria perdita di coscienza, come la sincope. La stimolazione non è in grado di produrre una transitoria ripresa della vigilanza e apertura degli occhi come

accade nel paziente in stato vegetativo. In genere lo stato di coma si modifica nell'arco di 2-4 settimane, finanche ad un pieno recupero dello stato di coscienza. Quando si osserva la riapertura degli occhi, spontanea od in risposta agli stimoli, si considera cessato lo stato di coma. Nella pratica clinica, utilizzando la GCS, la condizione di coma viene stimata pari ad un punteggio inferiore od uguale ad 8 in cui il paziente al massimo risulta incapace di aprire gli occhi su comando verbale (E2), emette solo dei suoni incomprensibili in risposta agli stimoli dolorosi (V2) ed è in grado di accennare solo ad un movimento in flessione in risposta agli stimoli (M4). Il Punteggio ottenuto alla GCS, comunque, non ha alcun valore diagnostico del coma, ma può essere utilizzato come strumento per monitorarne il decorso clinico.

In caso di recupero della "vigilanza" accompagnato solo da una attività motoria riflessa, senza alcuna manifestazione di interazione volontaria con l'ambiente, si parla di "*stato vegetativo*" (Laureys et al., 2005), che può essere una condizione transitoria o no. Convenzionalmente si definisce "persistente" nel caso che tale condizioni si mantenga oltre il primo mese dall'evento e "permanente" qualora perduri per un tempo superiore a 12 o 3 mesi rispettivamente nel caso di danno cerebrale traumatico o no (Multi-Society Task Force on Persistent Vegetative State, 1994). Mentre la prima condizione non viene considerata irreversibile, nel secondo caso si ritiene che lo sia. Esiste comunque, la descrizione di casi di limitato recupero anche a distanza di tempo che generalmente si è verificato a seguito di danno cerebrale non traumatico senza arresto cardiaco. La presenza di movimenti oculari di fissazione o pursuit persistenti o in risposta a gesti potenzialmente pericolosi devono mettere in dubbio la diagnosi di stato vegetativo; sebbene possano essere presenti anche in pazienti in stato vegetativo, è importante accertarsi che non siano segni di percezione cosciente o movimenti volontari.

Recentemente è stata proposta la definizione di "*stato minimo di coscienza*" per i pazienti che non presentano le caratteristiche dello stato vegetativo, ma che non sono comunque in grado di comunicare in maniera sufficiente. In tali casi occorre che il paziente manifesti, seppur in maniera limitata ed incostante, dei chiari segni di consapevolezza di se stesso e

dell'ambiente circostante in maniera riproducibile e sostenuta, quali ad esempio: esecuzione di semplici comandi, accenno alla risposta sì/no a gesti o verbalmente (in maniera più o meno accurata), pronuncia di parole comprensibili, presenza di movimenti finalizzati. Tale condizione può essere permanente, ma è maggiormente suscettibile di evoluzione verso una maggiore capacità di comunicazione e di autonomia, rispetto allo stato vegetativo.

Esistono anche altre sindromi cliniche che frequentemente ricadono in diagnosi differenziale con le suddette e che talora possono porre difficoltà di diagnosi a personale non esperto. Tra di esse vi è sicuramente il quadro del cosiddetto "*mutismo acinetico*", con il quale s'intende uno stato di profonda apatia in presenza di manifestazioni di piena consapevolezza, come movimenti di fissazione dello sguardo in risposta al richiamo dell'attenzione o accenno a tentativi di comunicazione verbale, che spesso si associa a danno mediale dei lobi frontali (Zeman, 2001). È bene citare, inoltre, il quadro della "*Locked-in sindrome*" o sindrome da de-efferentazione, determinata dal danno della porzione ventrale del mesencefalo, in cui il paziente è in grado di mantenere gli occhi aperti volontariamente, è consapevole di se stesso e dell'ambiente ed è capace di comunicare tramite l'apertura e chiusura degli occhi in maniera adeguata, ma è completamente quadriplegico e anartrico.

## **CENNI DI FISIOPATOLOGIA DEL COMA**

La teoria classica del coma ritiene che esso sia causato da lesioni che coinvolgono il territorio della formazione reticolare che si estende dal terzo superiore del ponte ai limiti superiori del mesencefalo. Tale teoria deriva dai classici studi di Plum e Posner (1982) nei quali, lo stato di coma fu indagato nei casi di disfunzione cerebrale diffusa, danno esteso di entrambi gli emisferi cerebrali, ampia e diffusa demielinizzazione della sottocorteccia emisferica, distruzione del talamo oppure lesione della porzione superiore del tronco encefalico. Negli studi lesionali il coma appariva inducibile tramite un danno relativamente focale del diencefalo o del mesencefalo, mentre una lesione unilaterale degli emisferi cerebrali era incapace di provocare una alterazione permanente della coscienza ma una perdita transitoria della consapevolezza (*awareness*). Lesioni corticali focali erano in grado di provocare solo dei deficit in aspetti limitati della percezione cosciente (es.: lesioni della corteccia parietale destra che davano origine ad alterazione della percezione degli stimoli dall'emispazio sinistro).

È ormai chiaro che la formazione reticolare, piuttosto che essere un insieme omogeneo di neuroni, è una regione anatomica costituita da una serie di nuclei diversi, ciascuno dei quali opera attraverso canali anatomici e fisiologici distinti e la cui attività elettrofisiologica è modulata ed orchestrata tramite altre strutture come il talamo ed il diencefalo. Parvizi e Damasio (2003) hanno messo in evidenza, tramite l'analisi retrospettiva d'immagini di Risonanza Magnetica (MRI) di 47 pazienti colpiti da stroke del tronco encefalico, che nei pazienti che avevano sviluppato uno stato di coma le lesioni segmentali erano prevalentemente bilaterali e localizzate solo nel ponte o nel ponte superiore e mesencefalo. In particolare le aree danneggiate che erano a comune nella maggior parte di questi soggetti erano quelle del nucleo del rafe rostrale, locus coeruleus, nucleo segmentale dorsolaterale, nucleo parabrachiale e sostanza bianca internucleare. La durata del coma era molto variabile, ma comunque minore nei soggetti con lesione unilaterale, specialmente se non emorragica, rispetto a quelli con lesione bilaterale.

Sebbene per lungo tempo il sistema reticolare sia stato considerato l'elemento cruciale nel mantenimento dello stato di coscienza, attualmente si considera che esso rappresenti solo un elemento del sistema che genera la vigilanza e soprattutto l'attenzione. Certamente i processi cognitivi sono funzionalmente dipendenti dal sistema reticolare del tronco sul quale agiscono multiple aree cerebrali e che riceve informazioni sensitive dalla corteccia tramite il talamo, inducendo alcuni autori a sostenere che la base neuronale della coscienza sia distribuita. (Picton e Stuss, 1994; Turner e Knapp, 1995). Pertanto si ritiene che la coscienza sia il risultato dell'azione di varie popolazioni neuronali con localizzazione distribuita in varie aree encefaliche che agiscono in maniera integrata. La localizzazione anatomica di queste componenti può variare nel tempo e dipende dagli stimoli e dal compito richiesto. Le interazioni della neocorteccia con il talamo ed il mesencefalo rivestirebbero un ruolo cruciale in questo meccanismo (Ortinski, 2004; Picton e Stuss, 1994) lasciando ipotizzare che l'alterazione della coscienza per danno della corteccia e della sostanza bianca sottocorticale sia dovuta alla perdita di inputs sulla sostanza reticolare. Questa ipotesi è stata formulata inizialmente da Foltz e Schmidt (1956) che ipotizzarono che l'immediata perdita di funzione del Sistema Reticolare Attivatore (SRA) fosse causata da una perdita di attività afferente proveniente dal sistema sensitivo.

### **Cenni di fisiopatologia del danno cerebrale post-traumatico**

Il trauma cranio-encefalico (TCE) è in grado di determinare l'alterazione dello stato di coscienza ed il coma principalmente tramite l'induzione del danno assonale diffuso (DAI), o danno assonale traumatico (TAI) come oggi meglio si preferisce definirlo, dato che esso si ritrova principalmente localizzato in alcune aree.

I primi studi sostenevano che il tronco encefalico fosse la sede primaria del danno associato alla transitoria perdita di coscienza (Denny-Brown e Russell, 1941; Foltz e Schmidt, 1956). Più recentemente è emerso che esistono vari neuroni suscettibili di danno diffuso, provocato da forze di medio-lieve entità, che sono localizzati in sede diversa dal tronco-encefalo.



Possono essere più facilmente danneggiati, ad esempio, quei neuroni il cui assoni cambia di direzione per adeguarsi alla presenza di un vaso sanguigno o per entrare in un nucleo od in corrispondenza di una connessione (Adams et al., 1977; Grady et al., 1993; Oppenheimer, 1968; Povlishock, 1993; Yaghmai e Povlishock, 1992). I neuroni di maggior diametro sono più spesso danneggiati che quelli che li circondano. (Yaghmai e Povlishock, 1992). In particolare gli assoni appaiono più spesso danneggiati dove avviene un cambiamento nella densità dei tessuti come a livello del passaggio tra sostanza grigia e sostanza bianca. (Gentry et al., 1988; Grady et al., 1993; Peerless e Rewcastle, 1967; Povlishock, 1993).

Le forze di accelerazione/decelerazione (A/D) sono considerate i fattori principali di genesi del danno primario che agisce meccanicamente sulle strutture assonali e sui vasi sanguigni tramite l'accelerazione rotazionale (1) e traslazionale (2).

1. la prima determinerebbe un diffuso "shearing/stretch" delle membrane assonali e vascolari, aumentando la loro permeabilità ("mechanoporation") con il conseguente passaggio intracellulare del calcio che stimola la proteolisi, la rottura del citoscheletro, l'interruzione del flusso assonale, assonotmesi secondaria e la successiva reazione infiammatoria.
2. la seconda determinerebbe:
  - a. la comparsa di petecchie emorragiche che coinvolgono principalmente i lobi frontali e temporali
  - b. ematomi extradurali e sottodurali con la conseguente comparsa di rigonfiamento cerebrale, effetto massa e la comparsa del danno cerebrale secondario.

Ommaya e Gennarelli (1974) hanno fornito un modello teorico del TCE piuttosto convincente, basandosi su prove sperimentali di laboratorio. Tale modello presuppone che le forze di A/D determinano uno stiramento meccanico che opera in una "sequenza centripeta", nel senso che aumentando l'entità della forza che genera il danno, il coinvolgimento

cerebrale progressivamente si estende dalle aree cerebrali più superficiali, a quelle più profonde. Sulla base di tale modello è possibile classificare 6 gradi di entità del danno assonale: nei gradi I e II si ha un'alterazione principalmente delle connessioni cortico-sottocorticali; nel grado III si verifica anche la disconnessione di encefalica, fino ad arrivare ai gradi IV e V in cui vi è anche un coinvolgimento a livello mesencefalico. In accordo con tale modello, nei gradi 1-2 si verificano principalmente disturbi della memoria senza danno motorio e modesta alterazione dello stato di veglia. Verosimilmente il danno a questo livello non arriva ad interessare la sostanza reticolare. Viceversa, nei casi più gravi, quando si verifica un danno delle strutture cerebrali più profonde, si assiste alla comparsa del coma, parallelamente alla presenza di un danno assonale maggiore e più diffuso fino al grado V.

Sulla base di tali considerazioni, ne deriva che quando (1) un TCE è stato sufficientemente intenso da determinare la perdita di coscienza, il danno a carico del sistema cortico-sottocorticale risulta essere maggiore di quello presente a livello del tronco-encefalo; (2) che il danno troncoencefalico non può avvenire senza che non vi sia un danno maggiore a carico delle strutture cortico-sottocorticali; (3) che, mentre i sintomi cognitivi come confusione e disturbi della memoria si possono verificare senza perdita della coscienza, non può avvenire il contrario.

Tre aspetti principalmente emergono da tale modello teorico: (1) la direzione della forza (rotazionale più che traslazionale) determina la gravità del danno; (2) vi è un *continuum* del danno nel senso che un danno lieve, moderato o severo non sono entità discrete ma rappresentano un range continuo di gravità che va dalla superficie cerebrale ad ogni livello di profondità del cervello via via che le forze diventano sempre maggiori; (3) le forze A/D sono sufficienti da sole a determinare un danno cerebrale traumatico grave.

Sedi tipiche del TAI sono:

- sostanza bianca parasagittale;

- capsula interna, associata a strappamento delle arterie perforanti lenticolo-striate con possibile comparsa di ematoma in regione dei gangli della base;
- corpo calloso e fornice;
- porzione dorsolaterale della porzione superiore del tronco-encefalo (mesencefalo, parte superiore del ponte)

Le critiche a tale modello teorico si basano sul concetto che il mantenimento dello stato di coscienza dipende sostanzialmente dalle condizioni del tronco. Alcuni ricercatori, ad esempio, ritengono contraddittorio cercare di giustificare la perdita di coscienza dovuta ad una lesione della corteccia rifacendosi ad un meccanismo d'azione che coinvolge le strutture cerebrali profonde. (Shaw, 2002).

Infine fa sottolineare che il TCE raramente si verifica in modo isolato, ma è ben noto che nella maggioranza dei casi si accompagna ad alterazioni della pressione e della respirazione, anche molto prolungate, immediatamente dopo l'impatto. Senza contare che i TCE sono spesso accompagnati da lesioni associate (più del 50% dei casi) che possono agire come causa di danno secondario dell'encefalo (Miller JD et al., 1992; Teasdale et al., 1990) il quale si può manifestare con la comparsa del "*brain swelling*" o rigonfiamento cerebrale diffuso (Aldrich et al., 1992), edema vasogenico, perdita dell'autoregolazione del circolo cerebrale, aumento della pressione intracranica, comparsa di vasospasmo. A questi si possono associare altri fattori sistemici d'evoluzione del danno cerebrale secondario quali l'ipotensione arteriosa, l'ipossiemia, l'ipercapnia e l'anemia.

## **APPROCCIO CLINICO ALLA PROGNOSI DEL COMA**

Allo stato attuale delle conoscenze non è possibile una valutazione della prognosi del paziente in coma su base puramente clinica con un'affidabilità del 100% se il paziente non presenta le caratteristiche della morte cerebrale.

Esistono, comunque, delle statistiche generali dell'outcome del paziente in coma basate solo sui reperti clinici seriatamente rilevati al letto del paziente (Levy et al., 1981; Torner JC, 1992) che possono dare una idea generale della prognosi del paziente.

In linea generale il coma tossico-metabolico è quello con la prognosi più favorevole per il recupero eccettuato il caso in cui, per mancanza degli adeguati sostegni terapeutici, il paziente non incorra in un danno secondario di tipo ipossi-ischemico.

Nel caso del coma non traumatico il 15% circa dei pazienti presenta un recupero soddisfacente, ma dipendente dalla causa del coma, in quanto le cause metaboliche si associano ad una prognosi nettamente migliore rispetto alle forme ipossi-ischemiche e cerebrovascolari emorragiche. Clinicamente non è possibile stabilire con certezza la prognosi sul risveglio del paziente nei primi giorni dall'evento. Comunemente si ritiene che nel caso del coma non traumatico il mancato risveglio del paziente ad un mese dall'evento renda improbabile che ciò avvenga nelle settimane successive, anche se sono stati segnalati dei casi di risveglio dopo prolungato stato vegetativo, ma senza che ciò abbia portato ad un recupero della propria autonomia. Un ampio studio multicentrico su pazienti in coma per arresto cardiaco ha mostrato che a 3 giorni dall'evento una valutazione clinica in UTI è sufficientemente predittiva dell'outcome del paziente (Edgren et al. 1994). In particolare l'assenza del riflesso fotomotore, della risposta motoria al dolore ed un punteggio alla GCS inferiore a 5 sarebbero predittivi di un outcome neurologico negativo.

La prognosi dei pazienti in coma post-traumatico è invece molto più incerta: infatti, (a) si tratta più frequentemente di soggetti giovani; (b) il protrarsi dello stato di coma a seguito di TCE per lungo tempo non preclude

il raggiungimento di un outcome soddisfacente; (c) considerando gli stessi parametri clinici che nel caso del coma non traumatico, l'evoluzione del paziente risulta migliore in termini di sopravvivenza (Levy et al. 1981). Jennett et al. (1979) hanno preso in esame 1000 pazienti in coma per più di 6 ore dal TCE: 49% è deceduto, 3% è rimasto in stato vegetativo, 10% è sopravvissuto con una grave disabilità, 17% con media disabilità e il 22% ha presentato un buon recupero. I migliori predittori clinici dello stato del paziente a 6 mesi sono stati: profondità del coma, valutata utilizzando la scala GCS; la presenza del riflesso fotomotore; i movimenti oculari e la risposta motoria entro la prima settimana dal danno cerebrale. L'età è il principale fattore predittivo negativo sul recupero dei pazienti dopo coma post-traumatico (Testa et al., 2005).

## **UTILITÀ DEL MONITORAGGIO DELLA PRESSIONE INTRACRANICA (PIC)**

L'aumento della pressione intracranica (PIC) è associato con il decesso del paziente. Miller et al (1977), in una casistica di 160 pazienti con TCE, hanno osservato che l'aumento della pressione intracranica era stata la causa del deterioramento in circa la metà dei decessi e che un moderato incremento della PIC (>20 mmHg) si associava ad un aumento significativo della morbidità. È stato calcolato che in caso di grave TCE un aumento della PIC oltre i 25 mmHg durante il periodo di monitoraggio aumenta di due volte il rischio di morte. (Czosnyka et Pickard, 2004)

Pertanto, la misurazione continua della PIC è divenuta parte integrante del monitoraggio multiparametrico in UTI in quanto si è rivelata solida, scarsamente invasiva ed applicabile anche in centri ospedalieri meno attrezzati. (Czosnyka et Pickard, 2004). È stato stimato che il monitoraggio della PIC sia effettuato routinariamente in circa il 75% delle UTI dove si presta assistenza per il coma post-traumatico (Sahjpal, 2000).

Sebbene non esistano studi clinici randomizzati che abbiano valutato l'influenza del monitoraggio PIC sull'outcome finale dei pazienti affetti da TCE (Forsyth et al., 2005), recenti studi (Patel et al, 2003) hanno messo in evidenza che nelle unità di terapia intensiva neurochirurgica dove viene utilizzato, la mortalità risulterebbe ridotta del 50% rispetto a quelle "generali" dove ciò non viene fatto. Va detto, comunque, che il monitoraggio PIC non è l'unico elemento che possa giustificare tale differenza di mortalità.

Convenzionalmente la PIC viene calcolata con la formula (sebbene non sia certo che si tratti di una semplice relazione lineare)  $PIC = PIC_v + PIC_L$  dove  $PIC_v$  rappresenta il contributo alla PIC fornito dalla pulsazione del volume ematico cerebrale misurabile, mantenuto costante in media dai meccanismi non-lineari di autoregolazione cerebrale, mentre  $PIC_L$  rappresenta il contributo del liquido cefalorachidiano. La  $PIC_L$  può essere espressa dalla equazione di Davson:  $PIC_L = (\text{resistenze al riassorbimento del liquor}) \times (\text{formazione del liquor}) + (\text{pressione nel seno sagittale superiore})$ .

Esistono varie metodiche di monitoraggio della PIC. Il "gold standard" viene ancora considerato quello di un catetere di derivazione ventricolare collegato ad un trasduttore di pressione esterno. Tale sistema presenta un aumentato rischio di infezioni (pari a circa il 5%). (Ghajar, 1995) Le moderne metodiche che prevedono l'utilizzo di microtrasduttori intraparenchimali o sottodurali riducono il rischio d'infezioni e di emorragia. Comunque, quando si verifica l'edema cerebrale si suppone che l'incremento di PIC sia uniforme all'interno della scatola cranica, ma non è certo che lo sia, pertanto, utilizzando il più comune trasduttore intraparenchimale, il ritenere che la misura sia rappresentativa della PIC reale, pari a quella misurata a livello intraventricolare, è solo un'ipotesi.

È difficile stabilire un valore di PIC universalmente considerabile come "normale", dato che dipende da vari fattori tra cui l'età, la posizione del corpo ed alcune condizioni cliniche. In posizione orizzontale i valori normali di PIC in soggetti adulti sani varia tra 7-15 mmHg. (Albeck et al, 1991) In posizione verticale è negativa, con un valore medio di -10 mmHg, ma non oltre -15 mmHg. (Chapman et al, 1990). A seguito di un TCE qualunque valore superiore a 20 mmHg viene considerato come anormale ed un trattamento aggressivo di solito inizia con valori superiori a 25 mmHg. Questo perché la misurazione PIC viene utilizzata per stimare la pressione di perfusione cerebrale (CPP) che rappresenta il gradiente di pressione attraverso il letto cerebrovascolare, fattore importante nel mantenimento di un adeguato flusso ematico cerebrale (CBF). La CPP viene calcolata come valore medio dato dalla formula: pressione arteriosa media (PAM) - PIC media. La riserva di autoregolazione è definita come la differenza tra la PIC media ed il limite inferiore di autoregolazione; generalmente si ritiene che una bassa CPP (negli adulti il valore soglia comunemente accettato è quello di 60-70 mmHg) comporti la perdita della riserva di autoregolazione e, conseguentemente, di una adeguata perfusione cerebrale (The Brain Trauma Foundation et al., 2000, 2003). Si suppone anche che esistano delle differenze nel tempo ed anche interindividuali nel considerare i valori ottimali di CPP, pertanto il valore limite di adeguatezza della CPP dovrebbe essere considerato individualmente e frequentemente.

Il valore del monitoraggio PIC in caso di TCE, Emorragia Subaracnoidea Acuta (ESA) di basso grado od ematoma intracerebrale, è legato al fatto che l'osmotherapia, i protocolli di trattamento "CPP-oriented" od il "Lund protocol" non possono essere realizzati senza la guida della PIC, così come la scelta della craniotomia decompressiva può richiedere il supporto dell'analisi del trend della PIC. (Rosner et al, 1995; Patel et al, 2002; Bullock ,1995). L'utilizzazione dei protocolli "CPP-oriented", comunque, sembrano associati ad una maggiore incidenza di complicazioni cardio-respiratorie probabilmente per effetto del più frequente utilizzo in tali casi di trattamenti farmacologici (coma barbiturico, curarizzazione, diuretici osmotici, ecc.) con importanti effetti collaterali sistemici e neurologici. Inoltre, ci si chiede se, dal momento che i vasi cerebrali hanno perso di reattività, un aumento di CPP non possa comportare un'iperemia con conseguente incremento dell'edema vasogenico ed un secondario incremento di PIC (Asgeirsson et al, 1994; Steiner et al, 2002).

Recentemente Cremer e coll. (2005) hanno condotto un'analisi retrospettiva in due centri specializzati per il trattamento del coma post-traumatico osservando che laddove veniva adottato un protocollo di trattamento "ICP-CPP targeted" si verificava un aumento del tempo necessario per il divezzamento dei pazienti dalla ventilazione meccanica ed un aumento dell'intensità delle cure senza nessun dimostrato miglioramento dell'outcome dei pazienti misurato con la Glasgow Coma Scale Extended (GOSE) a distanza di un anno dall'evento, rispetto a quei pazienti che venivano sottoposti ad un trattamento intensivo finalizzato solo al mantenimento della PAM > 90 mmHg.

In conclusione, la relazione causale tra gli incrementi della PIC e il deterioramento neurologico non è ancora stata inequivocabilmente chiarita, e l'utilità del monitoraggio della PIC e delle strategie terapeutiche rivolte al mantenimento di un'alta CPP è ancora discussa.



## **Utilità delle neuroimmagini nella previsione della gravità e dell'outcome nel danno cerebrale post-traumatico e non.**

Le neuroimmagini rivestono un ruolo diagnostico fondamentale nel coma, mentre incerto risulta il loro contributo alla valutazione prognostica.

Per il primo scopo l'esame di scelta in fase acuta del coma è la Tomografia Computerizzata (TC) che permette di evidenziare precocemente la comparsa di una emorragia intracranica, seppure a scapito di una minore risoluzione delle strutture della fossa cranica posteriore che sono bene evidenziate dalla MRI. Anche a fini prognostici, Walder e coll. (1995) utilizzando uno score di valutazione del danno alla prima immagine TC eseguita sul paziente con TCE hanno ottenuto una significativa correlazione con il punteggio alla Glasgow Outcome Scale (GOS) a 6 mesi dall'evento, ma con bassa sensibilità e specificità.

Le immagini di risonanza convenzionale o pesate in diffusione (DWI) presentano il vantaggio di essere più accurate della TC nell'identificare precocemente le aree di danno cerebrale, ma l'utilizzo di tali tecniche è ancora limitato per vari fattori tra cui la maggior difficoltà di utilizzo in fase acuta del coma a causa della lunga durata dell'esame che può esporre a rischi non necessari per i pazienti che frequentemente sono in condizioni instabili, e la minore disponibilità nei vari centri delle attrezzature ed dell'esperienza necessaria per interpretare le nuove sequenze delle immagini MR (DWI, ecc.).

A questo proposito, pur con il vantaggio della contiguità della MRI con la UTI, Wijdicks et coll. (2001) sono stati in grado di ottenere delle immagini MR solo nel 37% dei pazienti.

La TC rimane la migliore modalità d'indagine in fase acuta in quanto permette di effettuare una diagnosi rapida della maggior parte dei tipi di danno, specialmente quelli che richiedono un trattamento d'emergenza, rendendo non necessario ricorrere all'indagine MR, seppure più sensibile nel rilevare il danno.

Invece, per quanto riguarda il ruolo che le neuroimmagini possono rivestire nella valutazione della prognosi dei pazienti in coma, non è ancora possibile esprimere un giudizio definitivo; esistono solo alcuni studi che hanno affrontato la problematica in casistiche limitate; inoltre, spesso la valutazione diagnostica ha prevalso su quella prognostica, identificando quest'ultima con la comparsa di complicazioni in fase acuta del coma.

## **MRI**

Gli studi MRI T1-T2 W generalmente sono stati condotti in fase subacuta. Nei pochi casi in cui è stato possibile studiare i pazienti anche in fase acuta risultava che la correlazione dei parametri MRI con l'outcome del paziente era inferiore. (Levin et al., 1992) L'unica eccezione è risultata la sede della lesione che già in fase acuta appare correlata con la prognosi: in particolare le lesioni localizzate a livello del tronco encefalo dorsale si associavano ad una prognosi peggiore rispetto a quelle poste in sede ventrale o superficiale tronco-encefalica (Shibata et al., 2000).

Inoltre è stato osservato che, quando l'esame MRI evidenziava lesioni dei nuclei profondi dell'encefalo e del tronco-encefalo, la durata della perdita di coscienza era maggiore (Levin et al., 1992). La MRI si è rivelata particolarmente utile anche nel dimostrare, in accordo con il modello di the Ommaya-Gennarelli, che la profondità della lesione è associata con il grado di alterazione dello stato di coscienza. Infatti, in accordo con tale modello, Jenkins et al. (1986) hanno mostrato chiaramente che nei pazienti in cui si verificava l'alterazione della coscienza ed il coma il numero di lesioni localizzati a livello delle strutture superficiali era maggiore di quelle a carico delle strutture profonde, e che il due pazienti che non avevano presentato alterazione della coscienza erano presenti solo lesioni corticali.

L'entità del danno assonale sembra essere l'elemento principale determinante l'outcome. L'MRI, rispetto alla TC, presenta il vantaggio d'identificare meglio le lesioni non emorragiche e non solo quelle petecchiali, anche in sedi come il tronco encefalico il corpo calloso o la sostanza bianca emisferica. Il numero e la sede delle lesioni identificabile alla MRI è stata correlata significativamente con il permanere del paziente in stato

vegetativo. L'utilizzo delle sequenza gradient-echo ha aumentato ulteriormente la sensibilità della metodica per il riconoscimento delle lesioni emorragiche, ma questo non ha migliorato significativamente la correlazione con l'outcome. (Sched D. et al., 2003).

Nel caso del coma post-anossico, in uno studio (Christophe C et al., 2002), condotto su soggetti di età inferiore ai 18 anni (range: 6 mesi-18 anni) è stata evidenziata una forte correlazione tra uno score di gravità ottenibile dall'esame della prima immagine MR effettuata con l'outcome neurologico dei pazienti mediamente a 2.5 anni di distanza dall'evento (range: 1 mese-8 anni) ( $p < .001$ ). La sensibilità della prima immagini MR, ottenuta anche a distanza di 3 giorni dall'evento, era 96%, con una specificità del 50% ed un valore predittivo positivo del 82%. Nonostante ciò, alcuni pazienti con marcate alterazioni MR hanno manifestato, comunque, un buon outcome neurologico.

Altri studi effettuati in fase subacuta hanno mostrato una correlazione significativa tra il volume di alcune strutture cerebrale con i parametri di outcome; in particolare un aumento delle dimensioni del terzo ventricolo o della parte frontale dei ventricolo laterali è apparsa correlata con un outcome peggiore.

Più recentemente sono state applicate nuove tecniche MR per la valutazione della prognosi dei pazienti in coma quali la risonanza in Diffusione (DWI) ed in Perfusionazione (PWI).

In uno studio su 5 pazienti a pochi giorni dall'evento traumatici Jones DK e coll. (2000) hanno evidenziato una riduzione della DWI in aree circostanti il danno cerebrale che apparivano normali nelle sequenze T2W. Talora è stato osservato che la scomparsa di tali alterazioni si associava al miglioramento clinico del paziente (Takayama et al., 2000). Hiusman e coll. (2004) usando tecniche con tensore di diffusione hanno mostrato delle modificazioni della sostanza bianca in fase acuta correlabili sia con la GCS che la scala di Rankin, che potrebbe rendere tale tecnica utile per la valutazione della gravità del danno tessutale e dell'outcome.

La PWI è una tecnica di MRI sensibile ai cambiamenti di volume microscopici del sangue a livello tissutale e che per questo è stata utilizzata negli studi clinici di stroke ischemico. Le alterazioni alla PWI possono precedere le anomalie rilevate con le tecniche standard di imaging MR. Garnett e coll. (2001a) usando questa tecnica, già a 10 giorni di distanza dall'evento, hanno evidenziato che alterazioni alla PWI erano evidenti anche nelle regioni di sostanza bianca apparentemente normale alle tecniche MR standard e che in tali pazienti vi era un peggiore outcome clinico rispetto ai controlli, lasciando supporre che non le alterazioni in fase acuta, quanto piuttosto le alterazioni emodinamiche successive, espressione del danno secondario post-traumatico, siano maggiormente responsabili dell'outcome dei pazienti.

Anche la Spettroscopia di Risonanza Magnetica (MRS) è stata utilizzata a fini prognostici, nel coma post-traumatico. La MRS protonica permette di identificare almeno quattro molecole presenti nel tessuto cerebrale (N-acetyl-aspartate (NAA), creatina, colina, mioinositolo) oltre al lattato marker del metabolismo anaerobio, presente a livelli bassissimi nei soggetti di controllo, ma molto elevato in condizioni patologiche.

In studi clinici (Sinson et al., 2001; Ashwal et al., 2000; Garnett et al., 2000a; Garnett et al., 2000b) sul TBI è stata osservata una riduzione del NAA a livello della sostanza bianca, lasciando immaginare la presenza di danno assonale e neuronale in tali aree. Tale riduzione correlava con gli indici di severità e l'outcome clinico dei pazienti.

Un incremento relativo di colina e mioinositolo è stato rilevato anche nelle regioni di sostanza bianca apparentemente normale ed essendo sostanze presenti preferenzialmente nella glia, si suppone che tale incremento sia associato alla presenza di una astrocitosi reattiva nelle regioni del danno assonale. Un incremento di lattato è stato trovato in bambini a seguito di TBI (Ashwal et al., 2000) e correlato ad un outcome peggiore rispetto ai coloro che non presentavano analogo incremento. Negli adulti un incremento di lattato è stato osservato solo nelle prime ore successive al TBI nelle regioni di danno cerebrale (Condon et al., 1998).

Invece, usando la MRS del fosforo a cui sono stati sottoposti dei pazienti con grave TCE (Garnett et al., 2001b) è stato osservato un incremento del rapporto fosfocreatina/fosforo inorganico nelle regioni di sostanza bianca apparentemente normale che potrebbe essere correlabile con l'evoluzione dell'ischemia.

### **SPECT**

SPECT con technezio-99m±HMPAO, permette la misura del flusso cerebrale regionale. Alcuni studi sostengono che in fase subacuta o cronica della TBI, la SPECT sia più sensibile nel rilevare delle aree lesionate rispetto alla TC ed MRI. Sono state descritte anche delle correlazioni tra SPECT e deficit neuropsicologici (Goldenberg et al., 1992; Oder et al., 1992). Hofman e coll. hanno identificato alterazioni alla MRI od alla SPECT in più del 77% della casistica esaminata che poi sarebbero evolute verso la atrofia cerebrale. questi elementi potrebbero indicare un possibile danno ischemico secondario nella evoluzione del danno, ma è stata rilevata solo una debole correlazione tra le neuroimmagini e l'outcome cognitivo. (Hofman et al., 2001)

### **PET**

La Positron emission tomography (PET) possiede rispetto alla SPECT una migliore risoluzione spaziale e permette anche una analisi quantitativa in-vivo del metabolismo regionale cerebrale, ma attualmente è stata osservata solo una associazione tra alterazioni metaboliche focali (ipometabolismo) ed il risultato di alcuni test neuropsicologici, talora senza che nelle stesse aree fosse evidente una alterazione alle immagini MR.

In sintesi, in caso di coma post-traumatico, sembra possibile avere una idea della prognosi del paziente a breve termine sulla base della presenza di alcuni elementi che maggiormente definiscono la gravità del coma, già visibili alla TC, quali la presenza di ematoma cerebrale, edema cerebrale e danno assonale. Comunque, sebbene al momento nessuna indagine neuroradiologica risulti superiore al semplice esame clinico in fase acuta (GCS score) o subacuta (durata amnesia post-traumatica) nel prevedere quale possa essere la prognosi del paziente, esse rivestendo un ruolo

fondamentale nella interpretazione fisiopatologica del coma e permettendo di identificare lesioni in sede critica per il mantenimento dello stato di coscienza, risultano molto utili ai fini di una valutazione complessiva della prognosi del paziente. A questo scopo, in fase subacuta o cronica del TBI le sequenze classiche di MRI hanno una più alta sensibilità e valore predittivo rispetto alla TC, mentre la DWI ancora non ha dimostrato chiaramente il suo valore predittivo. La MRS sembra in grado di fornire dei dati correlabili con l'outcome neurologico (NAA/Cr), ma non è ancora disponibile come indagine di routine. Infine, la SPECT e PET non sono ancora in grado di fornire indicazioni certe sulla prognosi dei pazienti in coma. (Solacroup, 2003).

## **CONTRIBUTO DELLE INDAGINI NEUROFISIOLOGICHE ALLA PROGNOSE DELLA FASE ACUTA E POST-ACUTA DEL COMA**

L'Elettroencefalogramma (EEG) ed i Potenziali Evocati (PE) permettono una valutazione funzionale del SNC e lo scopo del loro impiego è quello di affiancarsi all'esame clinico ed essere di complemento diagnostico alle tecniche di immagine (TC, MRI): se da un lato un'alterazione neurofisiologica può verificarsi in assenza di una lesione anatomica, viceversa una lesione anatomica può essere fuori dal dominio di indagine neurofisiologica. Le linee guida suggeriscono (Guerit et al., 1999) l'impiego dei test neurofisiologici a scopo diagnostico, prognostico e di monitoraggio. L'EEG ed i PE possono essere impiegati sia a scopo diagnostico/prognostico sia per il monitoraggio dell'evoluzione del danno cerebrale o la comparsa di un danno secondario .

### **L'utilità diagnostica e prognostica dell'EEG in UTI.**

Sebbene l'EEG sia ancora sotto impiego nel coma (Young, 2000), esso risulta essere molto utile per chi si trova a dover valutare i pazienti in UTI che presentano problematiche cliniche tali da richiedere il più possibile lo svolgimento della diagnostica differenziale a letto del paziente. Perché questo sia possibile è necessaria da parte del neurofisiologo una profonda conoscenza delle problematiche cliniche specifiche dei pazienti in UTI e chiarezza sulle indicazioni e sui limiti della metodica da parte del neurointensivista .

Varie sono le basi razionali dell'utilizzo dell'EEG come indicatore di danno cerebrale:

- 1) è strettamente correlato al metabolismo cerebrale
- 2) è sensibile alle principali cause di danno cerebrale, quali l'ipossia e l'ischemia in quanto gli strati 3 e 5 della corteccia cerebrale, che contribuiscono maggiormente alla generazione del dipolo elettrico registrato all'EEG, sono proprio i più sensibili all'ipossia.
- 3) in corso di ischemia le anomalie EEG si manifestano già per riduzioni di flusso cerebrale pari a 25-30 ml/100 g/min, mentre per valori

intorno a 16-18 ml/100 g/min si raggiunge la soglia sinaptica con soppressione EEG. La soglia del danno neuronale irreversibile si verifica per una riduzione del flusso cerebrale in grado di determinare il danno di membrana cellulare, vale a dire inferiore a 10-12 ml/100 g/min.

- 4) rimane il metodo migliore per la diagnosi dell'attività epilettica, e l'unico per rilevare uno stato epilettico non convulsivo (NCSE).
- 5) permette di ricavare informazioni utili sulla topografia del danno cerebrale, che sebbene non siano in grado di sostituirsi alle informazioni ricavabili dalle tecniche di diagnostica per immagini, possono rivelarsi utili nella gestione del paziente (es.: nella decisione di trasferirlo per effettuare un esame neuroradiologico, sottoponendolo a vari possibili rischi).

L'impiego del EEG in UTI si può ricondurre ad alcuni ambiti principali:

- a) diagnostico, sia per orientare verso una certa ipotesi patogenetica, che per verificare l'effettiva condizione clinica del paziente,
- b) prognostico, in quanto esiste un sufficiente grado di evidenza scientifica del grado di predittività dell'EEG in una fase precoce, associato ai potenziali evocati, sull'outcome del paziente in UTI,
- c) di supporto al trattamento terapeutico, ad esempio per valutare il grado di profondità di sedazione
- d) di monitoraggio dell'evoluzione del danno primario e l'insorgenza di danno secondario (effetto massa, ischemia, etc) .

Mentre per i primi due scopi è sufficiente una valutazione discontinua, per i restanti, al fine di ottenere un maggior impatto sulle strategie clinico-terapeutiche, è più utile una valutazione neurofisiologica continua o comunque seriata e ravvicinata nel tempo.

### **EEG diagnostico.**

L'evidenza della letteratura a questo riguardo è costituita essenzialmente da opinioni esperte o da serie di casi descrittivi che starebbero a dimostrare



che l'EEG è in grado sia di orientare sulle cause possibili complicanze che si possono associare al danno traumatico (metaboliche, settiche, ipossichemiche), sia di fornire indicazioni sull'effettivo stato di coscienza del paziente. In effetti, il suo apporto è determinante nello stabilire la profondità del coma e nell'evidenziare discrepanze tra l'apparente stato clinico e la reale profondità del disturbo di coscienza, soprattutto in particolari condizioni come la sindrome da de-efferentazione ("Locked-in syndrome") traumatica e vascolare, la neuromiopia del paziente critico, il mutismo acinetico da sindrome frontale o l'associazione di tali condizioni. (Fig. 1)

Infatti, considerando solo le risposte motorie, in assenza di un EEG, è molto difficile stabilire il reale disturbo di coscienza in tali condizioni (Guérit, 1999; Fisher e Mutchler, 2002). Logicamente i dati EEG devono essere integrati con le neuroimmagini ed altri test neurofisiologici. La presenza e/o la durata del coma possono essere sovrastimati considerando la sola valutazione clinica .

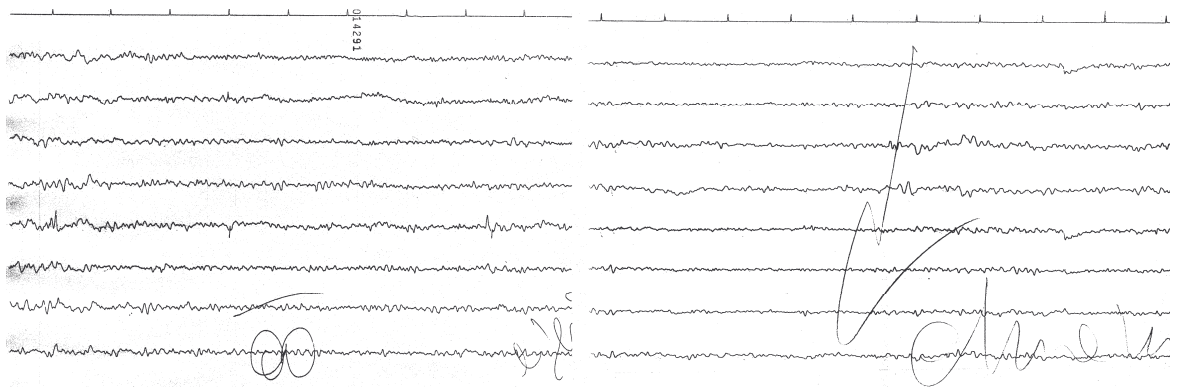


Fig.1 Locked-in da lesione ischemica ventrale ponto-mesencefalica. A sn vediamo che a seguito dell'apertura passiva degli occhi si rileva una lieve desincronizzazione del ritmo alpha. A dx lo stimolo acustico determina la comparsa di un ritmo alpha "paradosso". La presenza di un ritmo alpha reattivo conferma la diagnosi di locked-in .

L'EEG è il miglior metodo a disposizione per diagnosticare l'attività epilettica: il maggior utilizzo dell'EEG e del monitoraggio EEG continuo (cEEG) in UTI ha rivelato una sorprendente elevata frequenza (8-28%) di crisi epilettiche non convulsive e stati epilettici non convulsivi in pazienti con

danno cerebrale acuto (Claassen et al., 2004b). L'EEG è l'unico metodo disponibile per la diagnosi di tali condizioni e per la guida al loro trattamento; Young e coll. (1996) hanno proposto i criteri diagnostici primari e secondari, tuttora maggiormente seguiti (Tab. 1).

Tabella 1: Criteri EEG per la diagnosi di crisi epilettiche non convulsive (Young et al, 1996)

Criteri primari
1 Punte ripetitive generalizzate o focali, onde puntute, complessi PO ed onda puntuta-onda lenta a > 3/sec
2 idem come sopra a < 3/sec + criterio secondario n. 4
3 onde ritmiche sequenziali + criteri secondari 1, 2 e 3 ± 4
Criteri secondari
1 Inizio incrementante: incremento di V e/o riduzione F
2 Termine decrementale: riduzione V o F
3 Rallentamento o attenuazione post-critica
4 Significativo miglioramento clinico o dell'EEG di base dopo iniezione di farmaci antiepilettici

Una volta diagnosticate una crisi epilettica o uno stato epilettico non convulsivo, l'unica guida alla terapia è costituita dal monitoraggio EEG .

L'EEG è utile per la diagnosi differenziale delle manifestazioni motorie in UTI: i pazienti possono presentare un'ampia varietà di movimenti involontari e semivolontari come tremori, spasmi tetanici, rigor settico, rigidità da neurolettici, movimenti extrapiramidali, tremori ischemici, deviazioni toniche della testa e degli occhi e posture patologiche che pongono il dubbio di crisi epilettiche e che possono essere trattati come tali. La durata o la ripetizione dell'EEG deve permettere la registrazione di tali episodi.

Inoltre, l'EEG è un test confermatario obbligatorio nel nostro paese per la diagnosi di morte encefalica (ME), seppure soggetto all'azione di alcuni fattori "confondenti", principalmente i farmaci sedativi (midazolam, propofol,

ecc.) utilizzati per la neuroprotezione che ne riducono in fase acuta la validità diagnostica.

### **EEG prognostico.**

L'EEG è ampiamente utilizzato anche per la prognosi dei principali tipi di coma (*post-anossico, post traumatico, emorragico*) con un valore predittivo che dipende dall'eziologia del coma. (Young e Campbell, 1999)

A questo scopo è bene sottolineare che in letteratura il termine "prognosi" spesso non viene inteso in senso univoco, per cui con questo termine è fatto riferimento ad outcome clinici diversi, come "sopravvivenza", "risveglio" o "recupero funzionale (GOS)" del paziente; talora anche con l'insorgenza di alcune complicanze (es.: vasospasmo cerebrale). La maggior parte delle classificazioni e degli studi hanno correlato il pattern EEG in fase acuta con la sopravvivenza, in minor numero con la GOS. Alcuni studi hanno inoltre confrontato il valore prognostico dell'EEG con quello della GCS rispetto all'outcome.

L' EEG è stato ampiamente impiegato fin dagli anni '60 per la valutazione della profondità del coma e per una prognosi precoce (in fase acuta), tuttavia le differenze nei criteri di classificazione, nella selezione dei pz e nelle correlazione con altri parametri ha dato origine a dei risultati contrastanti ed ha reso difficile il confronto tra le casistiche. Esula dallo scopo di questo capitolo Una trattazione sistematica delle scale EEG per la classificazione della gravità del coma (Hockaday et al., 1965; Hughes et al., 1976; Bricolo et al.1979; Synek, 1988; Rae-Grant et al.,1991; Young et al., 1997, etc.), ricordiamo solo che tutte queste classificazioni si basano sulla valutazione dell'attività di fondo, la presenza di reattività e variabilità ed il riscontro di pattern speciali .

La classificazione di Synek (1990), riportata in tabella 2, suddivide in tre categorie a differente significato prognostico (favorevole, incerto, sfavorevole) i pattern EEG di più frequente riscontro nel coma post-traumatico e post-anossico:

<b>Significato Favorevole</b>	<b>Significato Incerto</b>	<b>Significato Sfavorevole</b>
Grade 1	Grade 2, non-reactive	Low amplitude, grade 3
Grade 2, reactive	Grade 3, diffuse delta non-reactive/ (reactive)	Burst-suppression, grade 4
		Epileptiform discharges, grade 4
		Low output, grade 4
		Isoelectric, grade 5
grade 3, "spindle pattern coma",	Epileptiform discharges, grade 3	"Alpha pattern coma" non-reactive
Frontal rhythmic delta reactive/non-reactive	"alpha coma", reactive	"Theta pattern coma"
		BIPLEDs, PEDs

Tab 2= classificazione in categorie prognostiche dei pattern EEG nel coma post traumatico e post anossico. (Synek,90 -modificata)

In generale, vi è accordo nel ritenere che l'esame EEG registrato entro 24 ore dall'evento traumatico sia più patologico e meno prognosticamente valido di quello condotto dopo 24-48h (Bricolo e Turella, 1973)

Il coma post-anossico è un coma a prognosi severa (il 70-80% dei pazienti va incontro a decesso o rimane in uno stato vegetativo) e la frequenza di pattern speciali o "low voltage" appartenenti alla categoria a prognosi sfavorevole è molto elevata in questo di tipo di coma. Nel coma post traumatico grave, invece, il quadro EEG più frequente è quello caratterizzato da delta dominante di medio voltaggio, irregolare, spesso areattivo, appartenente alla categoria a significato prognostico incerto. Osservando la tabella 2 possiamo ben capire come la minor frequenza di riscontro dei pattern EEG a significato prognostico certo (sfavorevole) nel coma post-traumatico rispetto al coma post anossico, renda ragione della minor utilità dell'EEG a scopo prognostico nel primo tipo di coma rispetto al secondo.

Il danno traumatico si realizza tramite meccanismi diversi, pertanto non è sorprendente il fatto che anche le anomalie EEG conseguenti possano essere molto varie. Sono state proposte varie classificazioni delle anomalie post-traumatiche (Hockaday et al.,1965; Prior, 1973; Markand ,1984) in cui tale ampia varietà è stata sottovalutata e alcuni patterns, come l'alpha/theta

coma, sono stati erroneamente classificati. Altre scale (Hughes et al., 1976) hanno dato un punteggio alla varietà ed alla quantità delle frequenze, ma sono difficili da usare ed i pazienti con molte frequenze ottengono un punteggio alto anche in caso di pattern a prognosi sfavorevole.

Esistono, comunque, alcune classificazioni dell'EEG, che seppur non sovrapponibili, hanno l'analogia di aver identificato pattern che hanno riscosso nel tempo un maggior agreement sulla validità prognostica sia di tipo favorevole, sia sfavorevole. Queste sono anche le più citate in letteratura (Bricolo et al., 1979; Synek, 1988; Rae-Grant et al., 1991; Young et al., 1997).

Escludendo i gradi EEG estremi a significato favorevole (alfa/theta reattivo) e sfavorevole (alfa- e theta-coma, delta di basso voltaggio, burst-suppression, tracciato EEG gravemente ipovoltato o isoelettrico) sui quadri intermedi vi è assai maggior incertezza prognostica (Synek, 1988). Vi è comunque un crescente accordo che la reattività, la variabilità spontanea e la presenza di spindles, spesso associati fra loro, costituiscano patterns a prognosi favorevole. In particolare i primi studi su tale argomento (Chatrian et al., 1963; Bergamasco et al., 1968; Bricolo et al., 1970) sono stati pubblicati oltre 30 anni fa ed un recente studio di meta-analisi (Kaplan et al., 2000) ne ha confermato il significato prognostico favorevole per la sopravvivenza in TBI. Inoltre gli stessi AA sostengono che lo spindle coma (SC) oltre ad essere un pattern a prognosi favorevole, nella maggior parte dei casi si associa anche ad un buon outcome funzionale.

La reattività EEG da sola è stata confrontata con il punteggio alla GCS e con il risultato dei SEP (Hutchinson et al., 1991, Gutling et al., 1995; Amantini et al., in press). In due studi i Potenziali Evocati Somatosensitivistesici (PES) permettevano di stabilire l'outcome meglio del EEG e della GCS, mentre in un altro la reattività EEG sembrava migliore dei PES e della GCS ed in tutti questi studi la reattività EEG si associava comunque ad una buona prognosi .

In conclusione, anche se vi è un tendenziale consenso sull'utilità dell'EEG ai fini prognostici, più nel coma ipossi-ischemico che in quello post-

traumatico, (Attia, 1998; Guèrit, 2000; Amantini et al., 2005; etc.), appare necessaria l' integrazione dell'esame con altri test (PES, etc.) per i quali vi è maggiore evidenza clinica da studi più estesi (meta-analisi) e che risultano anche maggiormente confrontabili.

### **Monitoraggio EEG continuo (cEEG) ed EEG quantitativo (QEEG)**

Lo sviluppo delle tecniche di elettroencefalografia digitale e delle reti informatiche verificatosi nell'arco degli ultimi 15 anni ha permesso di ovviare a molti dei problemi tecnici pre-esistenti ed ha consentito sia di quantificare alcuni dei parametri dell'esame EEG per semplificarne l'interpretazione, sia di adottare il monitoraggio continuo elettroencefalografico (cEEG) come strumento per la valutazione in tempo reale del danno cerebrale .

Ai pregi dell'esame EEG, precedentemente descritti, il cEEG aggiunge quello di fornire informazioni prolungate nel tempo, permettendo di evidenziare gli eventi cerebrali significativi che altrimenti potrebbero sfuggire ad un monitoraggio EEG intermittente. Per tale motivo, la durata dell'esame può variare da uno a più giorni, producendo una notevole quantità di informazioni che richiedono un periodico riesame ad opera di personale esperto. Questo si rende necessario, sia per una corretta individuazione delle possibili cause di errata interpretazione come ad esempio l'edema dello scalpo, le asimmetrie del cranio e le fluttuazioni dello stato di vigilanza, sia per la correlazione con i dati di pressione intracranica e perfusione cerebrale, che per il riconoscimento di alcuni fenomeni EEG che possono risultare sottostimati dall'analisi con cEEG, come avviene per le scariche epilettiche periodiche lateralizzate, le scariche epilettiche brevi o nella banda delta, o la burst-suppression.

Vi sono alcune indicazioni al cEEG in TI sufficientemente verificate e che riguardano sostanzialmente (1) la diagnosi ed il trattamento dello stato epilettico (SE), (2) la guida alla neuroprotezione farmacologica mediante sedazione/anestesia, (3) la valutazione dell'ischemia cerebrale .

La diagnosi e terapia dello SE sono ormai indicazioni verificate per l'utilizzo del EEG continuo in UTI. L'incidenza delle crisi e dello SE non convulsivo in

UTI è molto elevata (Tab. 3) ed è sicuramente sottostimata in assenza di registrazioni EEG prolungate o continue.

11-51% NCS pazienti in UTI ( <i>Scheuer, 2002</i> )
34% NCS e 3/4 NCSE nel DCA ( <i>Jordan,1993</i> )
12% NCS o NCSE nel grave TCE ( <i>Vespa et al., 1999</i> )
22% - 8% - 28% NCS rispettivamente nel TCE - stroke ischemico - emorragia intracranica ( <i>Claassen et al., 2004</i> )
8% NCSE in pz comatosi in assenza di manifestazioni cliniche critiche ( <i>Towne et al., 2000</i> )
12-53% NCSE dopo il trattamento di uno GCSE talora con notevole ritardo della diagnosi ( <i>De Lorenzo et al., 1997; Jaitly et al., 19997; Treiman et al.,1998</i> )

Tab. 3: frequenza delle crisi e dello stato epilettico non convulsivo in UTI

L'uso del cEEG ha permesso di evidenziare che il 34% dei pazienti in UTI presentava delle crisi epilettiche non convulsive ed il 76% aveva degli stati epilettici non convulsivi. In circa la metà dei casi la patologia sottostante risultava essere il TCE. Altri autori hanno evidenziato come il 20% dei pazienti che ricevono un trattamento per la comparsa di uno stato epilettico convulsivo, continuano ad avere scariche epilettiche od uno stato epilettico non convulsivo. Nella maggior parte dei casi, tali situazioni cliniche sono confuse con uno stato post critico, un disturbo psichiatrico, un evento ischemico cerebrale o un'encefalopatia metabolica. Il cEEG è l'unico metodo per diagnosticarli precocemente considerando che mortalità e morbilità appaiono aumentare con perdurare di tale condizione clinica od il ritardo nella diagnosi (ad es., la comparsa di uno SE aumenta di tre volte il rischio di mortalità in caso di stroke) e che il NCSE risulta essere più refrattario al trattamento, dal momento che permane nel 30% e nel 50% dei casi dopo rispettivamente 3 e 5 ore di trattamento .

Naturalmente la diagnosi di NCS e NCSE viene fatta mediante interpretazione dell'EEG convenzionale (vedasi criteri di Young esposti in precedenza), ma un EEG continuo e quantitativo (QEEG) può rappresentare uno strumento molto utile per permettere la verifica dell'efficacia della

terapia o la diagnosi di stato epilettico refrattario e per stabilire la durata e le modalità di riduzione e sospensione della terapia. (Fig. 2) .

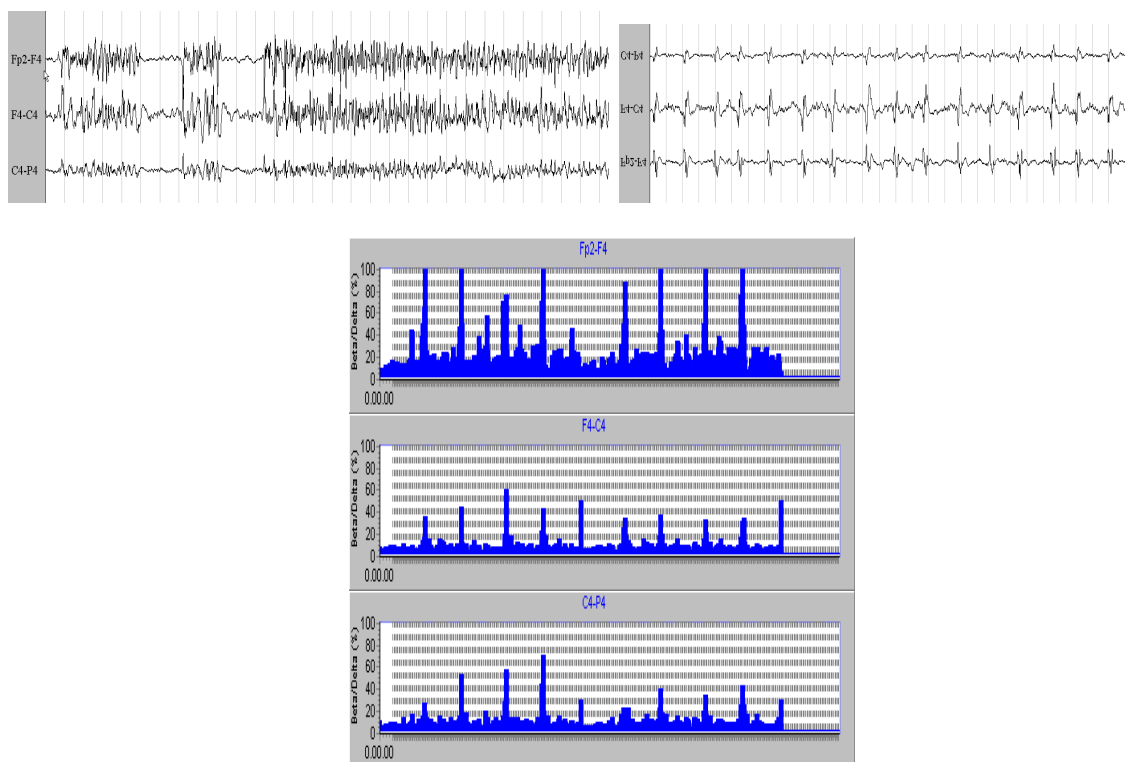


Fig. 2- NCSE in pz con ESA da rottura di un aneurisma della comunicante anteriore. In alto l' EEG convenzionale che mostra sia l'attività critica (scarica di punte multiple) sia quella intercritica (PLED) su aree fronto-centrali Dx. In basso il QEEG con visualizzazione del *trending* a barre delle crisi epilettiche (ogni barra è costituita da un rapporto di potenza con al numeratore le frequenze più rapide critiche ed al denominatore le frequenza più lente dell'attività intercritica. Ad ogni crisi vi è pertanto un picco di potenza verso l'alto ). Il QEEG rappresenta 1 h di EEG compresso .

Nei casi gravi in cui si verifica un aumento incontrollabile della PIC, l'ultimo intervento terapeutico possibile risulta quello della induzione del coma barbiturico. Anche in tali casi il cEEG viene e considerato come la maniera più attendibile per valutare il dosaggio di barbiturico, che per vari autori si basa sulla comparsa di un pattern EEG a tipo "*burst-suppression*". Ad un ulteriore incremento di dosaggio barbiturico, tale da indurre un silenzio elettrico, non corrisponde un'ulteriore riduzione significativa del metabolismo cerebrale, mentre risulta notevolmente aumentata l'instabilità cardiovascolare, in particolare con il rischio di ipotensione e shock. Il cEEG



fornisce una guida valida del sia per evitare un sottodosaggio terapeutico che un sovradosaggio tossico nell'induzione del coma barbiturico.

Per quanto riguarda la patologia ischemica cerebrale, le alterazioni EEG precedono la comparsa delle manifestazioni cliniche e la severità delle alterazioni osservate correla con la gravità dell'ischemia; in ordine temporale e di gravità l'esame EEG può mostrare: (i) perdita dei ritmi rapidi in banda alpha e beta (12-30 Hz), nonché degli sleep spindles, (ii) rallentamento dei ritmi di fondo con comparsa componente theta a 5-7 Hz, (iii) attività delta polimorfica diffusa nell'emisfero coinvolto, soprattutto frontotemporale, (iv) marcata soppressione dell'attività EEG con comparsa di burst-suppression o soppressione continua dei tracciati. In caso di effetto massa, con shift della linea mediana, può comparire attività delta frontale controlaterale e attività delta ritmica a proiezione diffusa. Recentemente, l'utilizzo del cEEG ha trovato un'indicazione, ancora potenziale, nella valutazione dello stroke e nella diagnosi di vasospasmo e di ischemia cerebrale ritardata nell'ESA. Una diffusa attenuazione di tutte le frequenze senza un incremento di delta è considerato un pattern EEG ad alto rischio in estese lesioni ischemiche (Jordan, 1999). Secondo Vespa et al (1997) il *trend* di variabilità relativa dell' alfa può predire l'insorgenza di vasospasmo anche oltre 2 gg prima della diagnosi mediante Doppler Transcranico (TCD) e angiografia. Inoltre, nell'ESA, sono stati proposti vari parametri QEEG ritenuti possibili indicatori di vasospasmo ed ischemia quali la potenza totale (1-30 Hz), l'alfa ratio (6-14/1-20 Hz ) e l'alfa/delta ratio (8-13/1-4 Hz) (Labar et al., 1991; Vespa et al., 1997; Claassen et al., 2004a) .

In uno degli studi principali sull'utilità clinica del cEEG (Jordan et al., 1993), effettuato su 200 pazienti in UTI non selezionati, è emerso che nel 54% dei casi l'esame era stato determinante nell'indirizzare la gestione del paziente in TI con TCE, potendo orientare da solo la scelta del medico curante nella decisione di trasportare un paziente per effettuare un esame neuroradiologico, o di adottare o modificare un trattamento antiepilettico o di effettuare un trattamento emodinamico rivolto ad mantenere la perfusione cerebrale.

L'utilizzazione del QEEG nel TCE è ancora un'area di studio ancora in fase relativamente precoce di sviluppo sia in ambito clinico che di ricerca (Wallace et al., 2001). Alcuni studi hanno cercato d'identificare quantitativamente alcune aree dello spettro di potenza dell'EEG per determinare l'outcome (sopravvivenza) ma non hanno fatto altro che confermare i reperti EEG qualitativamente associati al coma traumatico (Bricolo, et al., 1978). Nel complesso sono pochi gli studi sull'utilità prognostica del QEEG. Alcuni AA hanno proposto alcuni parametri quantitativi di ampiezza (EEG silence-ratio, Theilen et., 2000) e di frequenza (alfa variability ratio, Vespa et al. 2002) come efficaci indicatori prognostici. Il calcolo di tali parametri richiede una registrazione EEG prolungata per più di 24 ore ma fino adesso mancano ulteriori studi di conferma.

### ***Utilità dei Potenziali Evocati in UTI***

I potenziali evocati rivestono un ruolo importante nella valutazione prognostica del paziente in coma. Nelle ultime due decadi gli PE sono stati molto implementati sia per quanto concerne la metodologia sia per la definizione dei generatori delle varie componenti, e ora rappresentano un ampio e complesso campo di conoscenza che comprende diverse modalità (acustiche, somatosensitive, visive e motorie) e latenze (breve, intermedia e lunga latenza).

Tra i PE, i potenziali a breve latenza acustici e somatosensitivi (BAEP e PES rispettivamente) sono quelli più utilizzati in neuroranimazione (NICU) per le seguenti caratteristiche:

- a) esplorazione di sistemi neuronali specifici;
- b) capacità di esplorare strutture profonde (e.g. il tronco encefalico, che ha spesso un ruolo chiave nella prognosi),
- c) migliore comprensione dei generatori delle onde;
- d) esplorazione di strutture non valutabili clinicamente nel coma;
- e) monitoraggio della funzione cerebrale in pazienti non valutabili con la clinica e l'EEG.

La preferenza dell'utilizzo dei PES, rispetto ai BAEP, deriva dal fatto che, esplorando vie e sistemi neuronali più estesi lungo la via afferente somatosensitiva, da essi si può estrapolare informazioni sulla funzione cerebrale a livello della trasmissione troncoencefalica, talamo-corticale e intracorticale (in assenza di lesioni lungo le vie afferenti somatosensive), costituendo una sorta di indice di funzione cerebrale "globale", ma anche rendendo possibile una topografia del danno cerebrale.

Inoltre, rispetto all'EEG, i PES presentano dei significativi vantaggi, tra i quali (1) facile interpretazione della forma d'onda; (2) confrontabilità in esami successivi; (3) resistenza all'azione degli anestetici. (fig. 3)

Queste caratteristiche, nel loro insieme, rendono l'esame assai utile nel paziente in UTI spesso scarsamente valutabile clinicamente a causa della sedazione farmacologica, della curarizzazione o per la gravità stessa del coma .

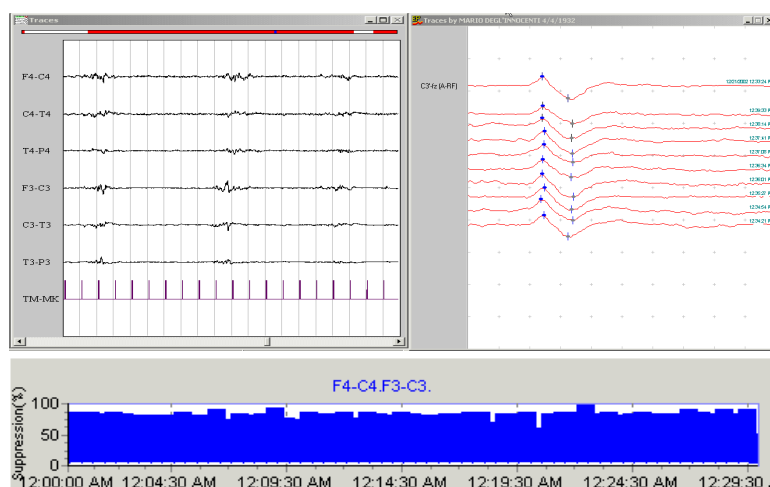


Fig. 3- In corso di infusione continua di TPS, a fronte di una soppressione di circa il 90%, che rende l' EEG non valutabile a scopo clinico, le componenti precoci del PES rimangono ben misurabili nei loro parametri di latenza ed ampiezza .

Inoltre, i PE evocati possono essere impiegati per monitorare la funzione cerebrale nei pazienti in coma. I PES sono particolarmente utili in NICU in quanto misurando la trasmissione talamo-corticale ed intracorticale, in caso di deterioramento della funzione neurologica (erniazione, ipertensione endocranica etc) possono presentare significative modificazioni.

Per quanto numerosi studi abbiano dimostrato una correlazione tra elevati valori i PIC e un outcome sfavorevole (Miller et al, 1977), una relazione causale tra gli incrementi della PIC e il deterioramento neurologico non è ancora stata inequivocabilmente dimostrata, anche data l'impossibilità di avere un gruppo di controllo in cui elevati valori di PIC non siano stati trattati.

Una delle difficoltà nel determinare una relazione tra la funzione neurologica e la PIC è stata l'assenza di una misura oggettiva, sensibile e quantitativa della funzione cerebrale nei pazienti in coma .

Esistendo in letteratura una forte correlazione fra modificazioni del PES in fase precoce e danno cerebrale che condiziona la prognosi nel singolo paziente. (Greenberg et al, 1977; Rumpl et al, 1983; Cant et al, 1986; Facco et al, 1990; Hutchinson et al, 1991; Guérit 1993; Sleight et al, 1999; Logi et al, 2003; Amantini et al., 2005), nell'arco degli ultimi anni almeno 6 studi di metanalisi su estese casistiche hanno messo in evidenza l'utilità dei PE a breve latenza ed in particolare dei PES (Zandbergen et al 1998, Attia e Cook 1998, Rothstein, 2000, Carter e Butt, 2001, Robinson et al 2003, Carter e Butt, 2005) nella valutazione prognostica precoce del coma (traumatico, ipossi-ischemico ed emorragico vascolare). (Tabella 4)

	Post traumatico (n)	Post ipossi-ischemico (n)
Zandbergen et al., 1998		563
Attia e Cook, 1998	445	446
Rothstein, 2000	1.124	624
Carter e Butt, 2001	1.724	
Robinson et al., 2003	838	1.136
Carter e Butt, 2005	529	324

Tabella 4: Metanalisi sull'utilità di PE(EEG) per la prognosi coma post-traumatico ed ipossi-ischemico.

Nel coma ipossi-ischemico Bassetti et al. (1996) hanno effettuato un'analisi multivariata della previsione dell' esito sfavorevole del coma

tenendo conto di 4 fattori prognostici (GCS <5, assenza di più di un riflesso del tronco, anomalie EEG severe ed assenza bilaterale del PES) con valore predittivo positivo sfavorevole del 100% a più di 48 ore. L'associazione delle variabili cliniche ai PES permetteva l'identificazione del 75% dei pazienti, mentre l'ulteriore associazione dell'EEG determinava un lieve incremento dei pazienti identificati (77%). Inoltre, il reperto a significato prognostico sfavorevole certo più frequentemente riscontrato era il PES assente bilateralmente (50%), seguivano la GCS < 5 (40%), anomalie EEG severe (40%), assenza di uno o più riflessi troncoencefalici (6%).

Zandbergen et al (2000) hanno proposto delle linee guida "cliniche" per la prognosi dell'esito sfavorevole del coma anossi-ischemico posponendo la valutazione prognostica a 72h e limitando la registrazione PES ai pazienti con fotomotore assente o con M 1-3 GCS e con la raccomandazione che l'interpretazione PES venisse fatta da uno o più neurofisiologi esperti. Linee guida europee sull'impiego dei test neurofisiologici in UT,I presentate al XXVII Congresso Internazionale di Neurofisiologia Clinica di Stoccolma (2005), propongono una valutazione già a 24 h.

Citiamo inoltre la meta analisi di Robinson et al (2003) nella quale non solo si conferma il significato prognostico certo dei PES nel predire un outcome sfavorevole nel coma post ipossi-ischemico (100% di outcome sfavorevole in caso di assenza bilaterale del PES), e l'elevato valore prognostico sfavorevole dell'analogo pattern dei PES nel coma post-traumatico (95% in caso di assenza bilaterale del PES), ma si evidenzia anche il significato prognostico favorevole del PES normale nel coma post-traumatico (oltre il 90% di "risveglio" in caso di PES normale bilateralmente) a differenza del coma ipossi-ischemico (50-60% di "risveglio" in caso di PES normale bilateralmente). (Fig. 4)

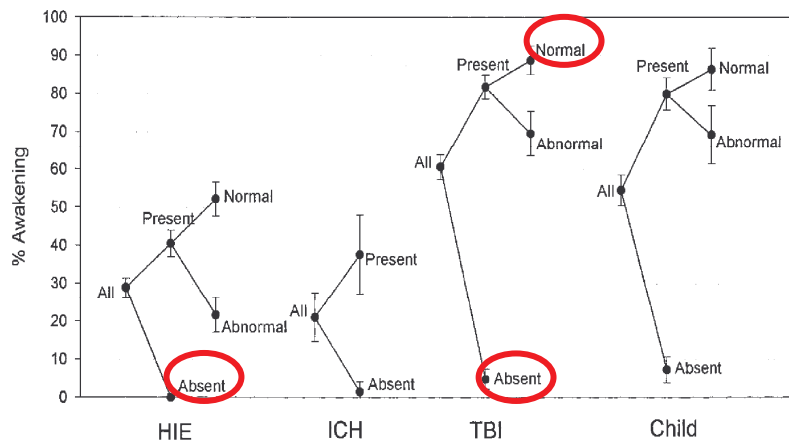


Fig. 4. Utilità prognostica del PES sulla previsione del "risveglio" in differenti categorie di coma (HIE=spesso-ischemico; ICH=emorragie intracraniche; TBI=traumatico) e di età. Tratto da Robinson et al. (2003), modificato.

Logi et al (2003) nel loro lavoro sul coma ipossi-ischemico affermano che non solo l'assenza delle risposte corticali si associa ad una prognosi sfavorevole certa per il recupero di uno stato di coscienza, ma riportano anche un valore di ampiezza del PES corticale al disotto del quale nessuno paziente si è risvegliato ( $1,2 \mu\text{V}$  per l'ampiezza picco-picco di N20 e  $0,6 \mu\text{V}$  per quella inizio-picco). Tale approccio è maggiormente applicabile al coma da danno ipossi-ischemico che produce una deplezione neuronale corticale, mentre per il coma post-traumatico, sotteso da molteplici meccanismi patogenetici, anziché indicare valori assoluti di ampiezza e di latenza (TTC) associati alla prognosi, è più utile, a nostro avviso, ricercare i *pattern* di alterazioni maggiormente predittivi.

Classificando ad esempio il *pattern* di alterazione PES su entrambi gli emisferi come in fig. 5 è possibile aggregare le alterazioni in tre categorie a diverso significato prognostico : Grado 1 [(NN, NP): **Normale**] con prognosi favorevole, Grado 3 [(AA): **Assente**] con prognosi sfavorevole e Grado 2 [(NA, PP, AA): **Preservato**] a prognosi incerta. E' da rilevare come i gradi 1 e 3 permettano di classificare correttamente il 65-70% dei pazienti con coma post-traumatico grave. Inoltre il pattern normale (grado 1) nella nostra casistica ha un indice predittivo positivo di "risveglio" superiore al 90% e di buon recupero funzionale secondo GOS di oltre l' 80% (Amantini et al., 2005).

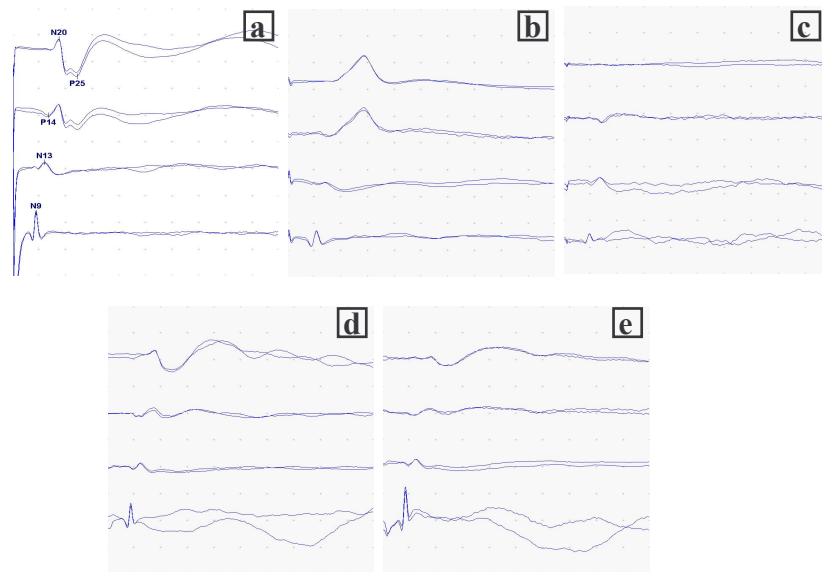


Fig. 5- esempio di classificazione PES: a) PES normale; b) PES patologico per incremento del tempo di trasmissione; c) PES corticale assente considerando sia la referenza Fz, sia la mastoide; d) ed (e) patologica asimmetria di ampiezza (>50%) del SEP corticale tra i due emisferi con normale tempo di trasmissione (Amantini et al., 2005)

Infine, una recente meta-analisi comparativa ha valutato quale fosse il miglior singolo indicatore precoce della prognosi tra PES, TC, EEG e GCS, risposte motorie e riflesso fotomotore nel coma post-traumatico e post ipossi-ischemico (Carter e Butt, 2005). Lo studio ha selezionato 26 lavori confrontabili includenti oltre 800 pz ed ha concluso che il PES risulta essere il miglior singolo indicatore prognostico. In base a tale evidenza i PES dovrebbero essere sempre associati ai test clinici per la prognosi precoce del coma da danno cerebrale acuto.

L'evoluzione del danno cerebrale non è un evento statico, bensì un processo che evolve nelle ore e nei giorni successivi all'insulto, come tale una o due isolate registrazioni PES nella fase acuta del danno cerebrale possono non riflettere tale processo evolutivo. Nonostante il vasto impiego dei PES nel monitoraggio intraoperatorio, e la dimostrata utilità prognostica del PES nel danno cerebrale acuto (stretta correlazione fra modificazioni PES in fase precoce e danno cerebrale che poi condiziona la prognosi) vi sono, in letteratura, pochissimi studi sull'impiego del monitoraggio continuo dei PES in UTI (Konasiewicz et al., 1994; Moulton et al., 1998). Dagli studi suddetti

emerge come l'outcome di un pz. con danno cerebrale non possa essere determinato solo in base ai dati PES al momento dell'ammissione in UTI ma debba basarsi sui dati ricavati da un monitoraggio PES protratto nei giorni successivi all'insulto cerebrale .

Questa ridotta presenza di studi sul monitoraggio continuo è ancor più sorprendente considerando che per il monitoraggio maggiormente diffuso nel grave danno cerebrale acuto, quello della pressione intracranica (PIC), non vi è sufficiente evidenza su una stretta relazione causale fra incrementi di PIC e danno neurologico (Forsyth, 2005, Cochrane Review).

Studi precedenti hanno dimostrato un outcome sfavorevole in quei pz. in cui si verificava un deterioramento dei PE nella fase acuta del danno cerebrale osservato tramite registrazioni seriate (**Newlon et al, 1982**). Tale deterioramento era attribuito all'effetto di un danno secondario, quale l'incremento della PIC. In realtà dallo studio di Konasiewicz et al. non emerge una correlazione temporale in cui il deterioramento dei PES è preceduto dagli incrementi della PIC per cui tale deterioramento potrebbe essere legato ad altri tipi di danno secondario che non siano l'incremento PIC o all'evoluzione del danno primario .

Dato questo forte razionale abbiamo deciso di eseguire uno studio pilota di monitoraggio continuo EEG-PES nei pazienti in coma ricoverati in NICU. Abbiamo incluso pazienti con TCE ed emorragie intracraniche con una GCS<9 e sottoposti a monitoraggio PIC. Il protocollo di registrazione prevedeva l'esecuzione di cicli alternati di EEG (generalmente 50 min) e PES (generalmente 12 min) da stimolazione alternata del n. mediano Dx e Sn con monitoraggio di entrambi gli emisferi (trend di latenza ed ampiezza con allarmi impostabili).

Oltre al razionale clinico sopracitato, Il razionale "tecnico" di un monitoraggio continuo EEG-PES in UTI sta nell'associare all'elevata sensibilità e variabilità dell'EEG la stabilità dei PES con il vantaggio della loro facile traducibilità in trend quantitativi di latenza ed ampiezza, facilmente valutabili anche da personale non esperto. Ciò, al fine di agevolare una



tempestiva interpretazione clinica dei pattern EEG-PES ad alto rischio per l'insorgenza di un deterioramento neurologico acuto o progressivo.

Nella nostra esperienza, riferita ad oltre 40 pazienti monitorati in continuo in media per circa di 8 gg, abbiamo osservato che in tutti i pazienti risultati stabili da un punto di vista clinico (valutato mediante GCS e TC seriate) i PES non hanno mai presentato modificazione significative di latenza ed ampiezza, se non quelle indotte dalla neurosedazione (Fig 6) .

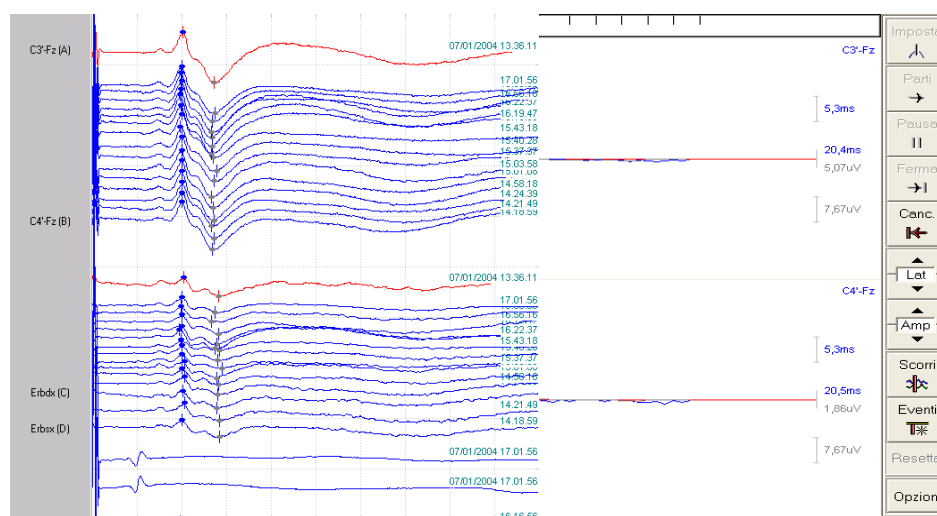


Figura 6 Monitoraggio PES stabile su entrambi gli emisferi in un paziente in coma dopo un ESA ad evoluzione favorevole (a dx i trend quantitativi di latenza ed ampiezza della risposta corticale).

Viceversa ogniqualvolta vi è stato un deterioramento clinico (20%) i PES hanno sempre presentato significative modificazioni di latenza ed ampiezza (Fig 7), con pattern differenti quali l'improvvisa scomparsa della risposta corticale (come ad esempio in caso di impegno) o il progressivo decremento di ampiezza del PES corticale (come ad esempio in caso di un progressivo instaurarsi di ischemia da vasospasmo) .

Abbiamo inoltre valutato la correlazione tra modificazioni dei PES e andamento dei valori di PIC. Abbiamo riscontrato come le modifiche del PES possano precedere o seguire un incremento PIC verosimilmente a seconda del differente meccanismo patogenetico che sottende l'instaurarsi del deterioramento neurologico (più precoci le modificazioni PES in corso di

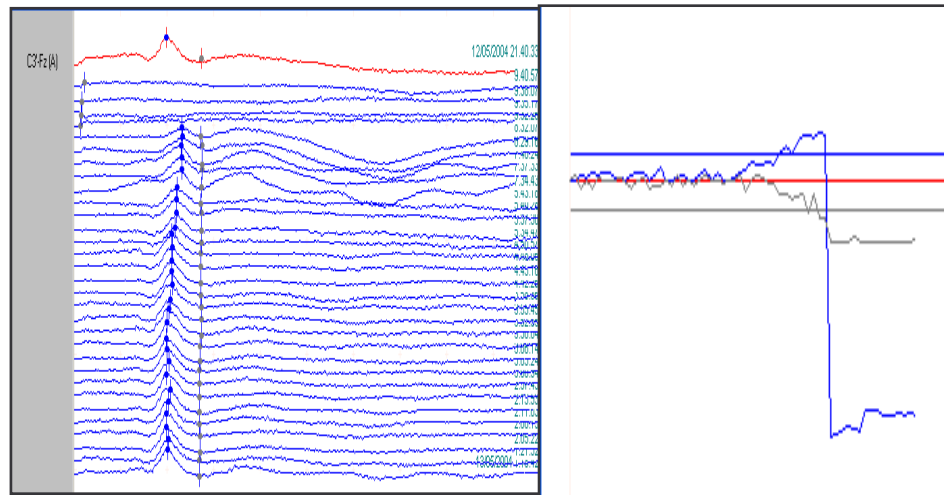


Figura 7- es. di monitoraggio PES sull'emisfero sn in un paziente in coma da TCE. Si noti la progressiva riduzione di ampiezza ed incremento di latenza fino alla scomparsa della risposta corticale a causa del progressivo instaurarsi di una grave ipertensione endocranica da incremento dell'edema cerebrale .

ischemia, meno precoci in caso di incremento dell'edema cerebrale senza associato danno ipossico).

Abbiamo, inoltre, osservato come mentre i PES (stabili o in deterioramento) correlavano con l' outcome in acuto dei nostri pazienti (stabilità o progressione del danno primario e/o insorgenza di complicanze secondarie), l'andamento della PIC, calcolata come valori medi di PIC massima giornaliera, ha presente invece un' assai scarsa correlazione con l'outcome.

Tale esperienza ci porta a ritenere che il monitoraggio neurofisiologico è un complemento ideale agli altri parametri fisiologici monitorizzati in NICU: mentre la PIC è un indice puramente pressorio (dal quale si estrapola un concetto emodinamico di perfusione cerebrale), il monitoraggio cEEG-PES riflette, in ultima analisi, la capacità dei neuroni di estrarre O<sub>2</sub> e, quindi, fino a che punto il parenchima cerebrale rimane metabolicamente attivo durante il danno cerebrale acuto. L'associazione di un monitoraggio neurofisiologico con il monitoraggio PIC e TCD può contribuire ad ottimizzare la scelta e la tempistica del trattamento nel singolo paziente.

## **Utilità degli ERP in UTI**

Esiste sia un razionale anatomico che neurofisiologico alla base dell'impiego dei potenziali evocati evento-correlati (ERP) in UTI che li rende utilizzabili come strumenti complementari alle altre metodiche neurofisiologiche per la valutazione della prognosi del coma.

Nell'EEG la presenza di un ritmo alpha reattivo documenta la presenza di uno stato di veglia e l'integrità delle strutture responsabili dell'arousal. Nei potenziali evocati a breve latenza (acustici, somatosensoriali, visivi) la presenza delle specifiche componenti (complesso IV-V, N20, P100) documenta la conservazione della trasmissione a livello del tronco-encefalo, talamo-corticale ed intracorticale (prevalentemente aree primarie) ma non sono modificati né dal livello di attenzione (globale e selettiva) né da alterazioni delle funzioni cognitive. Inoltre, come indicato precedentemente, esistono alcuni pattern evocati di risposta dei PES che possono dirimere la prognosi del paziente nell'ambito di determinati contesti eziologici del coma.

Qualora, Invece, il risultato dei PES corrisponda ad un pattern con valore predittivo incerto, gli ERP possono fornire un ulteriore supporto alla valutazione prognostico in quanto possono aiutare a comprendere se nel paziente in esame siano conservate le funzioni corticali, fornendo una sorta di valutazione sullo "stato funzionale" del Sistema Nervoso Centrale.

In effetti, le strutture anatomiche che contribuiscono alla genesi di una componente "Evento-Correlata" (es.: P300) sono molteplici (Halgren et al., 1998) e costituite prevalentemente da aree associative (corteccia omotipica eteromodale). Pertanto la presenza di una risposta agli ERP presuppone una relativa integrità di una estesa porzione di aree corticali per lo più aree primarie acustiche ma anche associative.

Nel caso del paradigma "odd-ball", il più comune di registrazione degli ERP, si possono ottenere una serie di componenti a diversa latenza che possono essere considerate come un marker elettrofisiologico dei diversi stadi d'elaborazione dello stimolo (fig. 8).

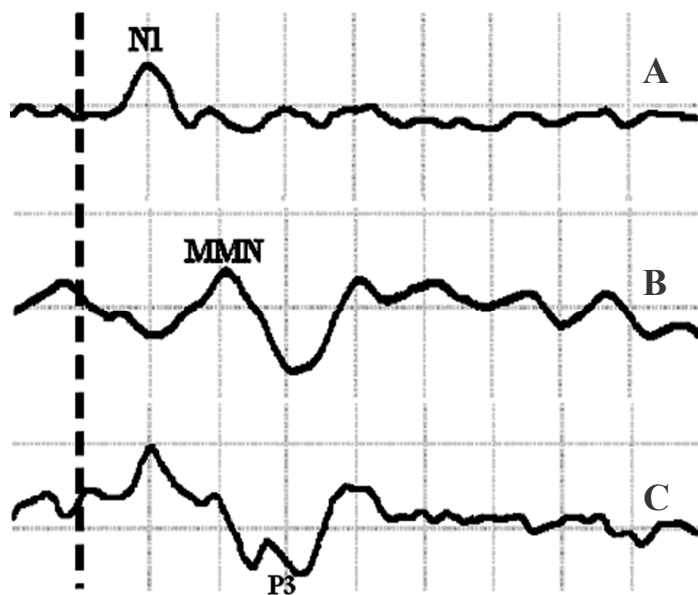


Fig. 8. Componenti evocate da uno stimolo acustico nella modalit  odd-ball presenti nelle risposte agli stimoli frequenti o standard (A), nelle risposte agli stimoli devianti (B) e nelle risposte agli stimoli rari (C) .

Dal punto di vista psicofisiologico si ritiene infatti che la N1 sia espressione della estrazione e rappresentazione delle caratteristiche fisiche dello stimolo; la Mismatch Negativity (MMN) viene considerata espressione della rappresentazione dello stimolo nella memoria sensoriale ("traccia mnesica"). Infine la P3a   indice dello switching involontario dell'attenzione e la P3b dell'aggiornamento della memoria di lavoro .

Basandosi su queste considerazioni le componenti degli ERP possono essere considerate come il marker elettrofisiologico di processi percettivi e di orientamento dell'attenzione. Su questa base, gli ERP sono uno strumento ideale per valutare le funzioni corticali residue e di conseguenza la prognosi del paziente in coma, supponendo che il recupero del paziente dipenda dalla estensione del danno cerebrale.

L'applicazione di tale metodica, per , si scontra con alcune problematiche metodologiche che ne hanno fino ad ora limitato l'uso. Le principali limitazioni sono le seguenti:

- Collaborazione del paziente: visto il contesto clinico il paziente non pu  essere istruito sul protocollo. Il rationale per l'uso in un paziente non collaborante viene dalle segnalazioni della persistenza di risposte "Evento-Correlate" durante il sonno, perlomeno in alcuni stadi

(Nielsen-Bohlman et al., 1991; Atienza et al., 2002). Devono quindi essere registrate risposte "evento-correlate" ottenute mediante paradigmi che non prevedano la collaborazione del paziente. La prima componente utilizzabile è la MMN è generata principalmente nella corteccia associative del planum temporale. Si ritiene che sia prodotta da un meccanismo di detezione automatica del cambiamento delle caratteristiche dello stimolo necessario per segnalare l'evento alla corteccia frontale coinvolta nell'attenzione selettiva. Se l'attenzione è coinvolta viene quindi generata la P300. La MMN quindi precede la P300 (Fig 8) ed è presente anche quando non è seguita dalla P300 e quindi in teoria può essere più sensibile della P300 come indicatore di residue funzioni corticali ed indicatore prognostico. In un odd-ball passiva è possibile inoltre ottenere in un certo numero di soggetti (Polich, 1989) una componente P300. Questa componente ha una distribuzione prevalentemente frontale ed è conosciuta come P3a ed è generata (Halgren et al., 1998) da molteplici aree fra cui alcune del lobo frontale coinvolte nei meccanismi dell'attenzione selettiva .

- tipo di stimolo: In questi protocolli sono utilizzati normalmente stimoli tonali. La non evocabilità della P300 anche in soggetti di controllo in stato di veglia e, come vedremo, la bassa percentuale di evocabilità nei paziente. in coma ha spinto vari autori all'utilizzo di stimoli con un maggiore significato semantico come per esempio le note musicali (Jones et al., 2000) o stimoli verbali (sillabe, parole, nome del soggetto). In alcuni studi, l'alternanza di toni (stimoli frequenti) al nome di battesimo del soggetto ha permesso di ottenere P300 più frequentemente

- farmaci: problema rilevante è la sedazione dei paziente in coma a causa della sensibilità ai farmaci delle componenti Evento-correlate. Agonisti ed antagonisti della Dopamina, Barbiturici, Benzodiazepine, sostanze morfino-simili influenzano significativamente latenza ed ampiezza sia della MMN (Simpson et al., 2002) che della P300 (Veselis et al., 2001). Anche se alcuni autori (Kane et al., 1996) hanno registrato in pazienti. con bassi livelli di sedazione, è preferibile che al

momento della registrazione i suddetti farmaci siano stati sospesi da un tempo sufficiente per la loro completa metabolizzazione per ridurre l'incidenza dei falsi negativi. Questo limita quindi l'uso degli ERP nella fase acuta del coma.

- la morfologia della risposta: altro aspetto da considerare è quello della interpretazione clinica delle risposte. A differenza dei potenziali stimolo-correlati (PES) per i quali anche in un paziente in coma possiamo considerare dei limiti di normalità per le latenze ed ampiezze delle componenti per la valutazione clinica possiamo solo considerare una valutazione qualitativa delle risposte. Alcuni autori propongono semplicemente una distinzione in risposte presenti o assenti mentre altri suggeriscono di aggiungere anche una categoria intermedia ovvero presente ma patologica per morfologia o topografia. In genere i pattern di risposta che si possono ottenere in un paradigma odd ball passivo sono quelli rappresentati nella figura 9, ovvero: presenza delle componenti N1 e P3; presenza della sola componente N1, ed infine assenza di tutte le componenti. Questo ultimo pattern è frequente in pazienti con componenti corticali del PES assenti.

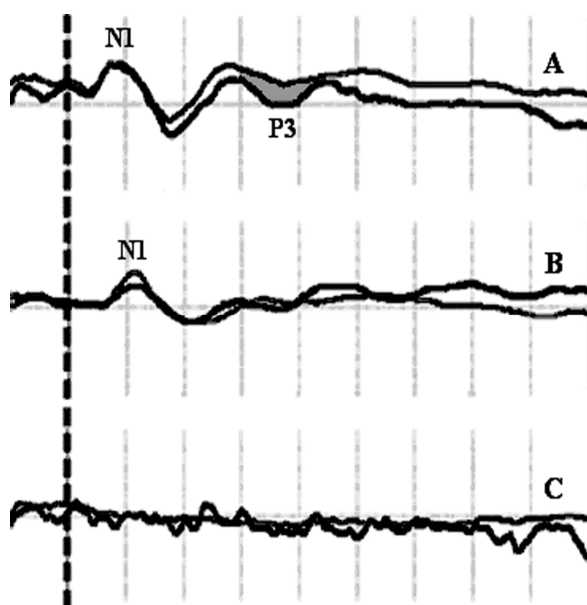


Fig. 9 Esempio di diversi pattern di risposte in pazienti in coma ottenute mediante protocollo odd-ball passivo in modalità acustica: a) presenza di N1 e P3; b) presenza della sola N1; c) assenza di tutte le componenti.

## **Applicazioni degli ERPs in UTI**

Le possibili applicazioni in UTI dei Potenziali Evento-Correlati sono relative a diverse situazioni cliniche:

1. **Discrepanza fra GCS e dati clinico strumentali**, come può verificarsi nel caso del mutismo acinetico, in condizioni di de-efferentazione (Locked-in) e di de-afferentazione (es.: sindrome di Guillame-Barrè iperacute) e in situazione di traumi cranici gravi con sovrapposta neuromiopia del paziente critico).

In effetti, dato che la profondità del coma viene valutata sostanzialmente sulla base delle risposte motorie del paziente agli stimoli, in caso di danno delle vie motorie a livello del mesencefalo o del ponte (locked-in) il controllo volontario può permanere solo per i movimenti oculari e quindi può essere difficile nelle fasi di transizione valutare clinicamente la presenza dello stato di coscienza. La registrazione della P300 può essere utile in questi casi (Onofrj et al., 1997) specialmente quando l'eziologia è traumatica con danno assonale tronco-encefalico. Una situazione simile si può avere anche in caso di una contemporanea de-efferentazione/de-afferentazione come nei rari casi di sindrome di Guillame-Barrè assonale (Ragazzoni et al., 2000)

2. **Prognosi del recupero cognitivo**: molti pazienti che recuperano la coscienza hanno esiti motori, sensoriali e cognitivi. Pochi però sono gli studi che hanno correlato la severità delle alterazioni degli ERP durante la fase di coma ed il livello di disabilità residua (pazienti con ERP vs pazienti con ERP assenti) (Signorino et al., 1995,1997; Mazzini et al., 2001; Lew et al., 2003); tuttavia la correlazione non è sufficientemente elevata per predire correttamente il livello di disabilità nel singolo paziente.

Per le prime due situazioni esistono solo delle segnalazioni occasionali mentre per la prognosi del risveglio sono disponibili in letteratura casistiche di maggiore entità .

3. **Prognosi del Risveglio:** per questa applicazione esiste invece un maggior numero di lavori anche se il numero dei pazienti in coma studiati con gli ERP (Tabella 5) è di gran lunga inferiore ai soggetti in cui sono stati registrati i potenziali a breve latenza (PES, BAEPs). Inoltre è da notare la variabilità delle eziologie e della durata del follow-up che in alcuni casi è da considerare troppo breve. Le componenti studiate sono state principalmente la P300 e la MMN evocate da stimoli tonali mentre limitati sono gli studi che hanno utilizzato stimoli verbali. La ridotta casistica permette ancora di avere delle evidenze definitive sulle modalità di stimolazione ottimale per l'uso degli ERP come indicatori prognostici del coma. Comunque le esperienze disponibili di registrazione in UTI permettono di avere attualmente indicazioni di "minima" sul loro significato prognostico, e di identificare una serie di aspetti metodologici .

AUTORI	Anno	Pz	EZIOLOGIA	Componente	GCS range	Probabilità ricorrenza	FOLLOW-UP	Mesi
							% Risvegli Pz con ERP	
Reuter et al.	1989	35	TC	P300	NV	4/35 (11,4%)	4/4 (100%)	NV
Yingling et al.	1990	8	▲	P300	3-11	2/8 (25%)	2/2 (100%)	3
Gott et al.	1991-1993	20	AI, STROKE, INFETTIVO	P300	3-14	6/20 (30%)	5/6 (83%)	1
Signorino et al.	1995-97	25 (16)	TC	P300	3-8	9/25 (36%)	7/9 (78%)	6
Mutscheler et al.	1996	20	AI	P300	<11	6/20 (30%)	3/6 (50%)	4
Kane et al.	1996	53	TC	MMN	< 8	22/53 (41,5%)	100%	3
Michel et al.	1998	1	AI	P300	?	1/1 (100%)		5
Guerit et al.	1999	83	TC, STROKE, AI ICH	P300	3-10	8/83 (9,6%)	8/8 (100%)*	?
Mazzini et al.	2001	21	TC	P300	6-10			
Lew et al.	2003	22	TC	P300	3-7	12/22 (54,4%)	12/12 (100%)	6
Fischer et al. Luauté et al.	1999-2004	346	STROKE, TC, AI, ENC, NCH	MMN	<8	88/346 (25,4%)	78/88 (88,6%)	12
Naccache et al.	2004	30	SAH, TC, STROKE, EMATOMA, TUMORIENC	MMN	<8	10/30 (33%)	9/10 (90%)	1

Tabella 5. Rassegna della letteratura relativa all'uso dei Potenziali Evento-Correlati per la prognosi del risveglio. TC= Trauma Cranico; AI=Anossi-ischemico; ICH=Emorragia Intraparenchimale; ENC= Encefalite; SAH=Emorragia Subaracnoidea; NV=Non Valutabile;

## P300

La possibilità di registrare una P300 in una certa percentuale di soggetti in coma era stata evidenziata fino dal 1989 (Reuter et al., 1989). Gli stimoli frequentemente utilizzati sono toni di 50-100 ms di durata ed intensità di 70-90dB (SPL o nHL) con diverso contenuto frequenziale (stimolo raro 2000, stimolo frequente 1000 Hz). Sono stati utilizzati più raramente una



combinazione di click e flash utilizzati sia come stimoli rari che frequenti (Kane et al., 1993; Jones et al., 2000). La P300 è stata evocata anche nella modalità somestesica mediante stimolazione elettrica del n. ulnare (Grapperon et al., 2004).

Il valore prognostico della P3a è stato riportato in coma di diversa eziologia prevalentemente traumatica, anossi-ischemica, ictale e più raramente in pazienti post-chirurgici, con encefalite od in coma metabolico. Il dato consistente è che la presenza o la ricomparsa in controlli successivi della P300 è associato a recupero dello stato di coscienza. Pochi pazienti con presenza di P300 non recuperano coscienza. Le morti di soggetti con P300 sono prevalentemente non neurologiche (infezioni etc.). Il periodo che trascorre fra la comparsa della P300 ed il recupero dello stato di coscienza è altamente variabile (da giorni a settimane) .

La P300 non ritorna in tutti i pazienti prima del recupero della coscienza. D'altra parte la P300 può essere assente, in modalità passiva, anche in soggetti normali. Inoltre la P300 può essere assente nella fase acuta del coma e ricomparire nei vari pazienti in tempi molto diversi dall'esordio della fase acuta del coma. Quindi l'assenza della P300 non ha alcun significato prognostico .

Non c'è evidenza sulla frequenza degli stimoli frequenti e rari che possa condizionare la sensibilità e specificità della P300 come indicatore prognostico. Inoltre non è stabilito se il valore prognostico sia diverso a seconda della eziologia del coma.

Alcuni autori invece dei toni, click o flash hanno utilizzato stimoli più complessi e significativi come per esempio cambiamenti di armonica, vocali e parole . Le parole hanno un particolare significato "emotivo" per i pazienti e per esempio il nome di battesimo si è rilevato più efficace del tono come stimolo raro per evocare una P300 in pazienti in coma profondo anche in pazienti in cui il tono non evocava una MMN. L'uso di stimoli verbali aumenta la sensibilità del test senza ridurne la specificità. Quindi in base alle evidenze disponibili l'uso del nome del paziente registrato con la voce di un parente è il miglior stimolo raro per ottenere una P300 ai fini prognostici .

## Mismatch Negativity

I primi studi nei quali è stata registrata la MMN hanno utilizzato una differenza di frequenza dei toni (1600 Hz devianti, 800 Hz standards) (Kane et al., 1993,1996). Altri autori invece (Fischer et al., 1999,2000) hanno registrato la MMN evocata da cambiamenti di durata (toni di 800Hz: devianti 30ms; standard 75ms). Il valore predittivo aumentava tenendo conto della presenza della N100. Jones et al. (2000) hanno dimostrato la presenza di MMN in risposta a modifiche dei pattern melodici ed armonici in pazienti in coma ma lo studio è stato condotto in numero limitato di soggetti per affermare l'utilità degli stimoli usati ai fini prognostici.

Gli studi che hanno usato la MMN indicano risultati simili a quelli che hanno utilizzato la P300. La presenza della MMN ha un significato prognostico favorevole per il recupero dello stato di coscienza ma la sua assenza non assume nessun valore predittivo. Le caratteristiche dello stimolo deviante (frequenza, intensità, durata) potrebbero determinare una differenza nel valore predittivo della presenza della MMN ma non esistono attualmente lavori che abbiano confrontato le diverse modalità .

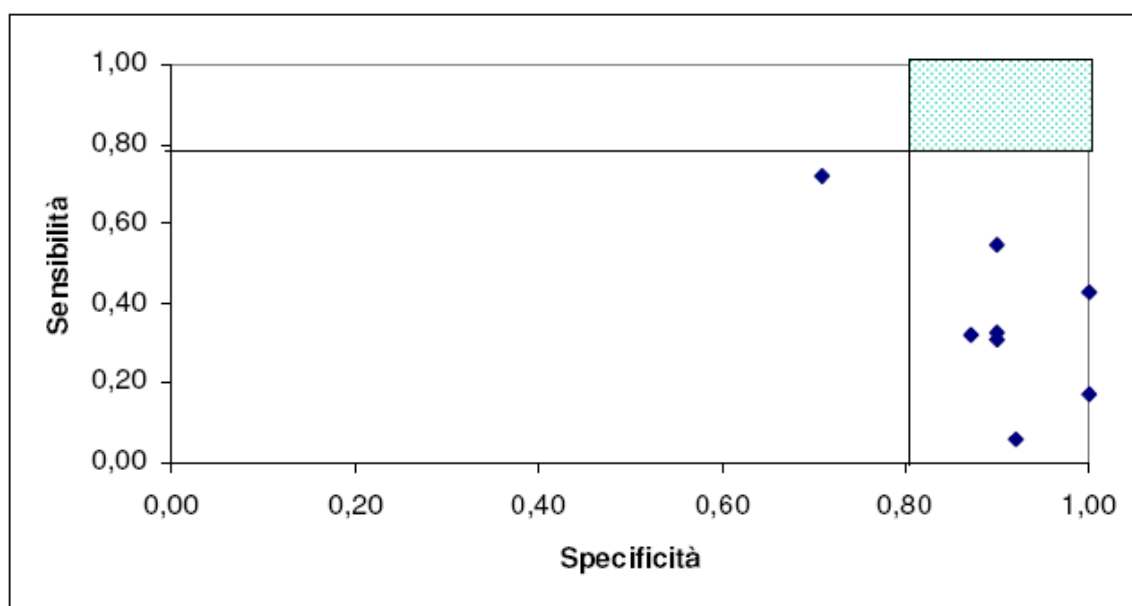


Fig. 10. Rappresentazione della Sensibilità e Specificità delle componenti Evento Correlate nel predire il Risveglio.

Cercando di sintetizzare le evidenze emerse dalla rassegna della letteratura possiamo sottolineare i seguenti punti:

1. In pazienti in fase di transizione in cui non è possibile clinicamente evidenziare "contatto" è possibile registrare delle componenti evento-correlate in circa il 30% dei soggetti. Non esiste una correlazione significativa fra profondità del coma valutata con la GCS e la probabilità di presenza di risposte cognitive .

2. Per quanto concerne il valore predittivo nella figura 10 sono riportate le sensibilità e specificità dei singoli studi nei quali erano forniti i dati sufficienti per calcolare questi indici. Si può notare una grande variabilità dei risultati fra i vari studi anche se la specificità è sempre elevata (sempre superiore al 90% ad eccezione di uno studio) mentre la sensibilità è molto variabile e comunque mai superiore al 60%. In base ad una nostra rielaborazione globale della casistica della suddetta letteratura si evince che quando le componenti a lunga latenza (MMN, P300) sono presenti la probabilità di risveglio è molto elevata (indipendentemente dai valori di latenza ed ampiezza) ovvero hanno una elevata specificità (93%) e Valore Predittivo Positivo (92,8%) con un LR+ = 6,14. Al contrario, a causa della bassa sensibilità (43,9%) la loro assenza non esclude una prognosi favorevole .

3. I pazienti studiati nelle varie casistiche erano in coma da diverse eziologie. E' possibile fare una analisi stratificata solo per il coma anossico-ischemico e traumatico. Anche disaggregando i pazienti per queste due eziologie il valore predittivo degli ERP non cambia. Queste considerazioni prognostiche sono applicabili a soggetti adulti in quanto non esistono studi sistematici su soggetti in età pediatrica .

4. La bassa sensibilità può avere varie cause. Per prima cosa anche una certa percentuale di soggetti normali può avere delle componenti a lunga latenza difficilmente registrabili o addirittura assenti. Il secondo fattore che ne condiziona la evocabilità sono le fluttuazioni dello stato di vigilanza. Il terzo fattore è legato alla operazione di media. Questa presuppone una relazione temporale costante fra stimolo e singola risposta; una variabilità eccessiva di latenza può

determinare una marcata attenuazione del potenziale durante l'operazione di average anche in caso di risposte visibili nel singolo trial. Per tale motivo, per l'applicazione in UTI di tale metodica, non è proponibile considerare dei limiti di normalità di latenza ed ampiezza di alcune componenti. Ai fini prognostici, nell'interpretazione delle risposte è sufficiente appoggiarsi ad una valutazione puramente qualitativa considerando solo la presenza/assenza delle componenti (N1, MMN, P300).

5. L'altro aspetto è quello del tipo di stimoli utilizzati. I toni, utilizzati nella maggior parte degli studi presenti in letteratura, sono stimoli aspecifici. Alcuni autori hanno utilizzato stimoli a maggior significato "semantico" (parole, nome di battesimo) segnalando una maggior ricorrenza di risposte di tipo P300 agli stimoli verbali rispetto agli stimoli tonali. Questi studi non sono stati ancora replicati su una popolazione sufficientemente grande (Mazzini et al., 2001; Lew et al., 2003). Nella nostra esperienza la componente P300 è più ampia nelle risposte agli stimoli rari costituiti dal nome di battesimo solo i 1/3 dei soggetti di controllo (Fig. 11). Sugeriamo quindi di utilizzare prima gli stimoli tonali ed in caso di assenza di risposta di utilizzare gli stimoli verbali.

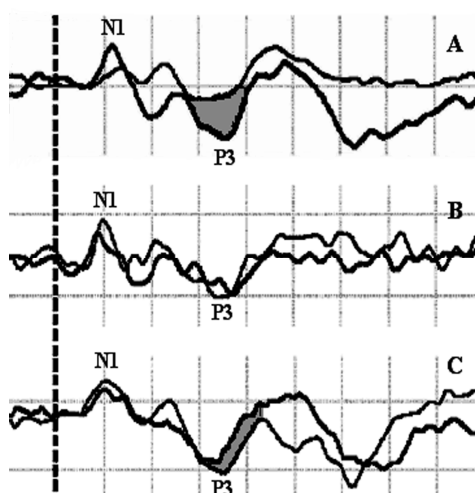


Fig. 11. Sovrapposizione delle risposte rare agli stimoli tonali (linea fine) e verbali (linea spessa) in 3 diversi soggetti di controllo.

6. Altro limite degli studi riportati in letteratura è quello di non aver associato il reperto degli ERP ad altre metodiche. Solo recentemente Lew (2003) ha verificato il valore prognostico degli ERP in associazione ad altre metodiche neurofisiologiche (PES). Anche in questo lavoro si conferma l'utilità degli ERP ma viene soprattutto evidenziato il ruolo complementare degli ERP e dei PES nella prognosi del coma; la presenza di una P300 o MMN hanno un elevato valore predittivo favorevole per il recupero di uno stato di coscienza mentre l'assenza del PES ha un valore elevato per una prognosi sfavorevole .

In conclusione gli ERP dovrebbero essere utilizzati solo in una fase successiva del coma, vale a dire in pazienti ancora "Non responsivi" e con fattori prognostici di recupero a significato "incerto". In tal caso la presenza di una componente cognitiva suggerisce che il paziente è in grado di eseguire un processo di discriminazione elementare degli stimoli presentati. La presenza di risposte "evento-correlate" (MMN e/o P300-like) assume un elevato valore prognostico favorevole per il recupero di uno stato di coscienza, ma la loro assenza non ha un significato prognostico sfavorevole certo.

L'uso di stimoli "rilevanti" (nome) può attivare in modo più efficace processi automatici di analisi sensoriale e delle tracce mnesiche. Gli ERP quindi dovrebbero essere inseriti in una batteria neurofisiologica di valutazione del paziente in coma per documentare il livello di compromissione/integrità del SNC.

## IN CONCLUSIONE

Le tecniche neurofisiologiche offrono un contributo determinante, e talora dirimente nella valutazione della prognosi del paziente in coma.

A questo proposito vale la pena di sottolineare che a causa delle maggiori difficoltà tecniche legate alla registrazione dell'EEG e dei PE in UTI, volendo assicurare la migliore attendibilità del risultato dell'esame, è necessario che il tecnico di neurofisiopatologia ed il medico neurofisiologo abbiano non solo esperienza di registrazione ed interpretazione dei PE in laboratorio per la diagnostica neurologica, ma uno specifico training in ambito intensivologico.

Ciò detto, un protocollo di valutazione prognostica tramite le metodiche neurofisiologiche da adottarsi nel paziente in coma deve necessariamente partire dalla accurata raccolta dei dati clinici e strumentali (in particolare le neuroimmagini) allo scopo di ricavare il maggior numero di dati riguardanti le cause del coma e le eventuali complicanze.

In caso di mancato "risveglio" del paziente può proposto un protocollo di questo tipo:

- **EEG** a 48h dall'esordio del coma
- **PES** con ripetizione EEG in 6<sup>a</sup>-7<sup>a</sup> giornata, nei pazienti con GCS < 8
- **PE Evento-Correlati (P300 da odd-ball passivo)** con ripetizione EEG e PES nei casi in cui, mediante la valutazione clinica nella fase post-acuta del coma, sia dubbio l'iniziale ripristino di uno stato di coscienza. In tal caso sarà necessaria la preliminare sospensione di ogni sedazione farmacologica.

In considerazione delle evidenze disponibili in letteratura gli ERP possono essere utili se sono presenti le seguenti condizioni:

- Eziologia del coma: traumatico ed anossi-ischemico
- Fase di transizione: paziente che ha riaperto gli occhi ma non è contattabile clinicamente
- Pazienti con PES preservati su almeno un emisfero.

- Presenza di un coesistente grave deficit motorio centrale o periferico tale da limitare la valutazione delle risposte motorie

La periodica ripetizione dell'esame ERP, assieme ad una rivalutazione clinica, è indicato in caso di assenza di risposta al primo approccio.

- eventuale esame elettromiografico, indicata specialmente in quei pazienti che oltre alla compromissione motoria centrale possono risultare completamente de-efferentati anche per il coinvolgimento del sistema nervoso periferico, come nel caso della neuromiopia del paziente critico.

## Bibliografia

- Adams JH, Mitchell DE, Graham DI, Doyle D. Diffuse brain damage of the immediate impact type: its relationship to primary brain-stem damage in head injury. *Brain* 1977;100:489-502.
- Albeck MJ, Borgesen SE, Gjerris F, et al. Intracranial pressure and cerebrospinal fluid outflow conductance in healthy subjects. *J Neurosurg* 1991;74:597-600.
- Aldrich E.F. , Med M.,Eisemberg H.M.,Marmarou A.,Young F.F. Diffuse brain swelling in severely head -injury children. *J. Neurosurg.*,76,450-454,1992
- Amantini, A., A. Grippo, S. Fossi, C. Cesaretti, A. Piccioli, A. Peris, A. Ragazzoni, and F. Pinto. Prediction of "awakening" and outcome in prolonged acute coma from severe traumatic head injury: evidence for validity of short latency SEPs. *Clin.Neurophysiol Jan* 2005; 116(1):229-35.
- Asgeirsson B, Grande PO, Nordstrom CH. A new therapy of post-trauma brain oedema based on haemodynamic principles for brain volume regulation. *Intensive Care Med* 1994;20:260-7.
- Ashwal S, Holshouser BA, Shu SK, et al. Predictive value of proton magnetic resonance spectroscopy in pediatric closed head injury. *Pediatr Neurol* 2000; 23:114±125.
- Atienza M, Cantero JL, Dominguez-Marin E (2002) Mismatch negativity (MMN): an objective measure of sensory memory and long-lasting memories during sleep. *International Journal of Psychophysiology* 46:215-225
- Attia J, Cook DJ. Prognosis in anoxic and traumatic coma. *Crit Care Clin* 1998;14:497-511.
- Bassetti C, Bomio F, Mathis J, Hess CW. Early prognosis in coma after cardiac arrest: a prospective clinical, electrophysiological, and biochemical study of 60 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996. Dec;61(6):610-5.
- Bateman DE, Neurological assessment of coma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71 (suppl I): i13-i17.
- Bergamasco B, Bergamini L, Doriguzzi T, Fabiani D. EEG sleep patterns as a prognostic criterion in post-traumatic coma. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1968 Apr;24(4):374-7
- Bricolo A, Turazzi S, Faccioli F (1979) Combined clinical and EEG examinations for assessment of severity of acute head injuries. *Acta Neurochir* 28:35±39
- Bricolo A, Turazzi S, Faccioli F, Odorizzi F, Sciaretta G, Erculiani P. Clinical application of compressed spectral array in long-term EEG monitoring of comatose patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1978 Aug;45(2):211-25
- Bricolo A, Turella G, Signorini GC, Mazza C, Dalle Ore G. On an unusual EEG pattern in acute traumatic coma characterized by the presence of spindles. *Riv Neurol.* 1970 Jul-Aug;40(4):269-80
- Bricolo and Tirella. *J. Neurosurg. Science.*, 1973; 17: 278-285 da Hytsory QEEG; Synek,1988).
- Bullock R. Mannitol and other diuretics in severe neurotrauma. *New Horizons* 1995;3:448-52.
- Cant BR, Hume AL, Judson JA, Shaw NA (1986) The assessment of severe head injury by short-latency somatosensory and brain-stem auditory evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 65:188-195
- Carter BG, Butt W. Are somatosensory evoked potentials the best predictor of outcome after severe brain injury? A systematic review. *Intensive Care Med.* Jun 2005;31(6):765-75.
- Carter BG, Butt W. Review of the use of somatosensory evoked potentials in the prediction of outcome after severe brain injury. *Crit Care Med.* 2001 Jan;29(1):178-86.
- Chapman PH, Cosman ER, Arnold MA. The relationship between ventricular fluid pressure and body position in normal subjects and subjects with shunts: a telemetric study. *Neurosurgery* 1990;26:181-9.
- Chatrjian GE, White LE Jr, Daly D. Electroencephalographic patterns resembling those of sleep in certain comatose states after injuries to the head. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1963 Apr;15:272-80
- Christophe C, Fonteyne C, Ziereisen F, Christiaens F, Deltenre P, De Maertelaer V, Dan B. Value of MR imaging of the brain in children with hypoxic coma. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002 Apr;23(4):716-23
- Claassen J, Hansen HC. Early recovery after closed traumatic head injury: somatosensory evoked potentials and clinical findings. *Crit Care Med.* 2001 Mar;29(3):494-502.
- Claassen J, Hirsch LJ, Kreiter KT, Du EY, Connolly ES, Emerson RG, Mayer SA. Quantitative continuous EEG for detecting delayed cerebral ischemia in patients with poor-grade subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurophysiol.* 2004a Dec;115(12):2699-710.
- Claassen J, Mayer SA, Kowalski RG, Emerson RG, Hirsch LJ. Detection of electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critically ill patients. *Neurology.* 2004b May 25;62(10):1743-8.
- Condon B, Oluoch Olunya D, Hadley D, et al. Early 1H magnetic resonance spectroscopy of acute head injury: four cases. *J Neurotrauma* 1998; 15:563± 571.
- Cremer OL, van Dijk GW, van Wensen E, Brekelmans GJ, Moons KG, Leenen LP, Kalkman CJ. Effect of intracranial pressure monitoring and targeted intensive care on functional outcome after severe head injury. *Crit Care Med.* 2005 Oct;33(10):2207-13.



- Czosnyka M, Pickard JD. Monitoring and interpretation of intracranial pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Jun;75(6):813-21.
- Dehaene S, Naccache L. Towards a cognitive neuroscience of consciousness: basic evidence and a workspace framework. *Cognition* 2001; 79: 1-37.
- Denny-Brown D, Russell W. Experimental cerebral concussion. *Brain* 1941;64:93-164.
- Edgren, E., Hedstrand, U., Kelsey, S., et al., Assessment of neurological prognosis in comatose survivors of cardiac arrest, *Lancet*, vol. 343, pp. 1055-1059, 1994
- Facco E, Munari M, Baratto F, et al: Somatosensory evoked potentials in severe head trauma. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1990; 41:330-341
- Facco, E., Munari, M. (2000) The role of evoked potentials in severe head injury. *Intensive Care Med*. 26:998-1005
- Fischer C, Luaute J, Adeleine P, Morlet D. Predictive value of sensory and cognitive evoked potentials for awakening from coma. *Neurology*. 2004 Aug 24;63(4):669-73.
- Fischer C, Mutschler V. Traumatic brain injuries in adults: from coma to wakefulness. *Neurophysiological data Ann Readapt Med Phys*. 2002;45(8):448-55.
- Fischer, C., Morlet, D, Bouchet, P., Luaute, J., Jourdan, C., Salord, F. (1999) Mismatch negativity and late auditory evoked potentials in comatose patients. *Clinical Neurophysiology*. 110:1601-1610
- Fischer, C., Morlet, D., Giard, M. (2000) Mismatch negativity and N100 in comatose patients. *Audiol Neurootol*. 5:192-197
- Foltz E, Schmidt R. The role of the reticular formation in the coma of head injury. *J Neurosurg* 1956;13:145-54.
- Forsyth RJ, Baxter P, Elliott T. Routine intracranial pressure monitoring in acute coma. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005 Issue 4
- Gaetz M. The neurophysiology of brain injury. *Clin Neurophysiol*. 2004 Jan;115(1):4-18.
- Garnett MR, Blamire AM, Corkill RG, et al. Abnormal cerebral blood volume in regions of contused and normal appearing brain following traumatic brain injury using perfusion magnetic resonance imaging. *J Neurotrauma* 2001a; 18:585±593.
- Garnett MR, Blamire AM, Corkill RG, et al. Early proton magnetic resonance spectroscopy in normal appearing brain correlates with outcome in patients following traumatic brain injury. *Brain* 2000a; 123:2046±2054.
- Garnett MR, Blamire AM, Rajagopalan B, et al. Evidence for cellular damage in normal appearing white matter correlates with injury severity in patients following traumatic brain injury: a magnetic resonance spectroscopy study. *Brain* 2000b; 123:1403±1409.
- Garnett MR, Corkill RG, Blamire AM, et al. Altered cellular metabolism following traumatic brain injury: a magnetic resonance spectroscopy study. *J Neurotrauma* 2001b; 18:231±240
- Gentry L, Godersky J, Thompson B, Dunn V. Prospective comparative study of intermediate-field MR and CT in the evaluation of closed head trauma. *Am J Radiol* 1988;150:673-82.
- Ghajar J. Intracranial pressure monitoring techniques. *New Horizons* 1995;3:395-9.
- Goldenberg G, Oder W, Spatt J, Podreka I. Cerebral correlates of disturbed executive function and memory in survivors of severe closed head injury. A SPECT study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55:362±368.
- Grady MS, McLaughlin MR, Christman CW, Valadka AB, Flinger CL, Povlishock JT. The use of antibodies targeted against the neurofilament subunits for the detection of diffuse axonal injury in humans. *J Neuropathol Exp Neurol* 1993;52:143-52.
- Grapperon, J., Vidal, F., Bruscher, D., Cantais, E., Saliner, L., Costes, O. and Palmier, B. (2004) Les potentiels évoqués cognitifs, auditifs et somesthésiques dans les comas: valeur pronostique pour l'éveil et la réintégration socioprofessionnelle. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 23:102-108
- Greenberg RP, Becker DP, Miller JD, Mayer DJ (1977) Evaluation of brain function in severe head trauma with multimodality evoked potentials. II. Localization of brain dysfunction and correlation with post-traumatic neurological condition. *J Neurosurg* 47:163-177
- Guèrit JM, Amantini A, Amodio P, Andersen K, Buttler S, de Weerd A, Facco E, Fischer C, Hantson P, Jantti V, Litscher G, Pèron Y. Proposal of Guidelines on the Use of Neurophysiological Tests in the Intensive Care Unit (ICU). XXVII International Congress of Clinical Neurophysiology, Stockholm, 8-12 May 2005
- Guerit JM, de Tourtchaninoff M, Soveges L, Mahieu P. The prognostic value of three-modality evoked potentials (TMEPs) in anoxic and traumatic comas. *Neurophysiol Clin*. 1993 May;23(2-3):209-26
- Guerit JM, Fischer C, Facco E, Tinuper P, Murri L, Ronne-Engstrom E, Nuwer M. Standards of clinical practice of EEG and EPs in comatose and other unresponsive states. *The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*. 1999;52:117-31.
- Guèrit JM. Medical technology assessment EEG and evoked potentials in the intensive care unit. *Neurophysiol Clin*. 1999;29(4):301-17.

- Gutling E, Gonser A, Imhof HG, Landis T. EEG reactivity in the prognosis of severe head injury. *Neurology*. 1995 May;45(5):915-8.
- Halgren, E., Marinkovic, K., Chauvel, P. (1998) Generators of the late cognitive potentials in auditory and visual oddball tasks. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology*. 106:156-164.
- Hockaday JM, Potts F, Epstein E, Bonazzi A, Schwab RS. Electroencephalographic changes in acute cerebral anoxia from cardiac or respiratory arrest. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1965 May;18:575-86.
- Hofman PA, Stapert SZ, van Kroonenburgh MJ, et al. MR imaging, singlephoton emission computed tomography, and neurocognitive performance after mild traumatic brain injury. *Am J Neuroradiol* 2001; 22:441±449.
- Hughes JR, Boshes B, Leestma, Electroclinical and pathological correlations in comatose patients. *Clin EEG*,7:13-30,1976
- Huisman TA, Schwamm LH, Schaefer PW, Koroshetz WJ, Shetty-Alva N, Ozsunar Y, Wu O, Sorensen AG. Diffusion tensor imaging as potential biomarker of white matter injury in diffuse axonal injury. *AJNR*. 2004 Mar;25(3):370-6.
- Hutchinson DO, Frith RW, Shaw NA, Judson JA, Cant BR. A comparison between electroencephalography and somatosensory evoked potentials for outcome prediction following severe head injury. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1991 Mar;78(3):228-33.
- Jenkins A, Teasdale G, Hadley MD, Macpherson P, Rowan JO. Brain lesions detected by magnetic resonance imaging in mild and severe head injuries. *Lancet*. 1986 Aug 23;2(8504):445-6
- Jennett, B., Teasdale, G., Braakman, R., et al., Prognosis of patients with severe head injury, *Neurosurgery*, (1979) vol. 44, pp. 283-238
- Jones DK, Dardis R, ErvineM, et al.Cluster analysis of diffusion tensor magnetic resonance images in human head injury. *Neurosurgery* 2000; 47:306±313.
- Jones, S.J., Vaz Pato, M., Sprague, L., Munday, R., Haque,N. (2000) Auditory evoked potentials to spectro-temporal modulation of complex tones in normal subjects and patients with severe brain injury. *Brain* 123:1007-1016
- Jordan KG. Continuous EEG and evoked potential monitoring in the neuroscience intensive care unit. *J Clin Neurophysiol*. 1993 Oct;10(4):445-75
- Jordan KG. Continuous EEG monitoring in the neuroscience intensive care unit and emergency department. *J Clin Neurophysiol*. 1999 Jan;16(1):14-39.
- Kane, N.M., Butler, S.R., Simpson, T. (2000) Coma Outcome Prediction Using Event-Related Potentials: P3 and Mismatch Negativity. *Audiol. Neurootol*. 5: 186-
- Kane, N.M., Curry, S.H., Butler, S.R., Cummins, B.H. (1993) Electrophysiological indicator of awakening from coma. *Lancet* 341: 688
- Kane,N.M., Curry,S.H., Rowlands, C.A., Manara, A.R., Lewis,T., Moss,T., Cummins, B.H., Butler, S.R. (1996) Event-related potentials – neurophysiological tools for predicting emergence and early outcome from traumatic coma. *Intensive Care Med*. 22:39-46.
- Kaplan PW, Genoud D, Ho TW, Jallon P. Clinical correlates and prognosis in early spindle coma. *Clin Neurophysiol*. 2000 Apr;111(4):584-90
- Konasiewicz, S. J., R. J. Moulton, and P. M. Shedden.. Somatosensory evoked potentials and intracranial pressure in severe head injury. *Can.J.Neurol.Sci*. 1994 21:219-226.
- Labar DR, Fisch BJ, Pedley TA, Fink ME, Solomon RA.Quantitative EEG monitoring for patients with subarachnoid hemorrhage. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1991 May;78(5):325-32.
- Laureys S, Majerus S, Moonen G. Assessing consciousness in critically ill patients. In: Vincent JL, ed. 2002 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Heidelberg: Springer-Verlag, 2002: 715–27.
- Laureys S, Perrin F, et al. Residual cognitive function in comatose, vegetative and minimally conscious states. *Curr Opin Neurol* (2005) 18:726–733
- Levin HS, Williams DH, Eisenberg HM, et al. Serial MRI and neurobehavioural findings after mild to moderate closed head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55:255±262.
- Levy DE, Bates D, Corona JJ, et al. Prognosis in non traumatic coma. *Ann Intern Med*1981;94:293–301.
- Lew, H.L., Dikmen, S., Slimp, J., Temkin, N., Lee, E.H., Newell, D., Robinson, L.R. (2003) Use of Somatosensory-Evoked Potentials and Cognitive Event-Related Potentials in Predicting Outcomes of Patients with Severe Traumatic Brain Injury. *Am. J. Phys. Med. Rehabil*. 82: 53-61
- Lew, H.L., Slimp, J., Price, R., Massagli, T.L., Robinson, L. (1999) Comparison of speech-evoked v. tone-evoked P300: implications for predicting outcomes in patients with traumatic brain injury. *Am. J. Phys. Med. Rehabil*. 78:367-371
- Logi F, Fischer C, Murri L, Mauguiere F. The prognostic value of evoked responses from primary somatosensory and auditory cortex in comatose patients.*Clin Neurophysiol*. 2003 Sep;114(9):1615-27.

- Markand ON Electroencephalography in diffuse encephalopathies. *J Clin Neurophysiol.* 1:357-407,1984
- Mazzini L, Zaccala M, Gareri F, Giordano A, Angelino E. Long-latency auditory-evoked potentials in severe traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2001 Jan;82(1):57-65.
- Miller JD, Becker DP, Ward JD, Sullivan HG, Adams WE, Rosner MJ. Significance of intracranial hypertension in severe head injury. *J Neurosurg.* 1977 Oct;47(4):503-16.
- Miller JD, Jones PA, Dearden NM, Tocher JL: Progress in the management of head injury. *Br J Surg* 79:60-64,1992;
- Moulton, R. J., J. I. Brown, and S. J. Konasiewicz.. Monitoring severe head injury: a comparison of EEG and somatosensory evoked potentials. *Can.J.Neurol.Sci.* 1998 25:S7-11.
- Multi-Society Task Force on Persistent Vegetative State. Medical aspects of the persistent vegetative state (1). *N Engl J Med* 1994; 330: 1499-508.
- Newlon PG, Greenberg RP, Hyatt MS, Enas GG, Becker DP. The dynamics of neuronal dysfunction and recovery following severe head injury assessed with serial multimodality evoked potentials. *J Neurosurg.* 1982 Aug;57(2):168-77.
- Nielsen-Bohlman L, Knight RT, Woods DL, Woodward K, (1991). Differential auditory processing continues during sleep. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 79: 281-290.
- Oder W, Goldenberg G, Spatt J, et al. Behavioral and psychosocial sequelae of severe closed injury and cerebral blood flow: A SPECT study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55:475±480.
- Ommaya A, Gennarelli T. Cerebral concussion and traumatic unconsciousness: correlation of experimental and clinical observations on blunt head injuries. *Brain* 1974;97:633-54.
- Onofri M, Thomas A, Paci C, Scesi M, Tombari R. Event related potentials recorded in patients with locked-in syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997 Dec;63(6):759-64.
- Oppenheimer D. Microscopic lesions of the brain following head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1968;31:299-306.
- Ortinski, P, Neuronal Mechanisms of Conscious Awareness, *Arch Neurol*; 61, July 2004
- Parvizi J, Damasio A, Neuroanatomical correlates of brainstem coma, *Brain* (2003), 126, 1524±1536
- Patel HC, Bouamara O, King A, et al. Mortality after head trauma. Effect of neurosurgical care. *Euroacademia Multidisciplinaria Neurotraumatologica.* Graz, 2003. *Acta Neurochir (Wein)* 2003;145:1135-48.
- Patel HC, Menon DK, Tebbs S, et al. Specialist neurocritical care and outcome from head injury. *Intensive Care Med* 2002;28:547-53.
- Peerless S, Rewcastle N. Shear injuries of the brain. *CMAJ* 1967;96:577-82.
- Picton T, Stuss D. Neurobiology of conscious experience. *Curr Opin Neurobiol* 1994;4:256-65.
- Plum F, Posner JB. *The Diagnosis of Stupor and Coma.* 3rd ed. Philadelphia, Pa: FA Davis Co; 1982.
- Polich J. P300 from a passive auditory paradigm. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1989 Jul-Aug;74(4):312-20
- Povlishock JT. Pathobiology of traumatically induced axonal injury in animals and man. *Ann Emerg Med* 1993;22:980-6.
- Prior PF. *The EEG in Acute Cerebral Anoxia.* Excerpta Medica, Amsterdam, 1973
- Rae-Grant AD, Barbour PJ, Reed J. Development of a novel EEG rating scale for head injury using dichotomous variables. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1991 Nov;79(5):349-57.
- Ragazzoni A, Grippo A, Tozzi F, Zaccara G. (2000). Event-related potentials in patients with total locked-in state due to fulminant Guillain-Barre syndrome. *International Journal of Psychophysiology* 37 99-109.
- Reuter, B.M., Linke, D.B. (1989) P300 and coma. In Maurer, K. (Ed): *Topographic EEG Mapping of EEG and Evoked Potentials.* Springer Verlag. Berlin. pp 192-196.
- Robinson LR, Micklesen PJ, Tirschwell DL, Lew HL. Predictive value of somatosensory evoked potentials for awakening from coma. *Crit Care Med.* 2003 Mar;31(3):960-7
- Robinson LR, Micklesen PJ. Somatosensory evoked potentials in coma prognosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2004 Feb;15(1):43-61
- Rosner MJ, Rosner SD, Johnson AH. Cerebral perfusion pressure: Management protocol and clinical results. *J Neurosurg* 1995;83:949-62.
- Rumpl E, Prugger M, Gerstenbrand F, Hackl JM, Pallua A (1983) Central somatosensory conduction time and short latency somatosensory evoked potentials in post-traumatic coma. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 56:583-596
- Sahjpaul R, Girotti M. Intracranial pressure monitoring in severe traumatic brain injury--results of a Canadian survey. *Can J Neurol Sci.* 2000;27(2):143-7.

- Scheid R, Preul C, Gruber O, Wiggins C, von Cramon DY. Diffuse axonal injury associated with chronic traumatic brain injury: evidence from T2\*-weighted gradient-echo imaging at 3 T. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003 Jun-Jul;24(6):1049-56
- Shaw N. The neurophysiology of concussion. *Prog Neurobiol* 2002;67:281-344.
- Shibata Y, Matsumura A, Meguro K, et al. Differentiation of mechanism and prognosis of traumatic brain stem lesions detected by magnetic resonance imaging in the acute stage. *Clin Neurol Neurosurg* 2000; 102:124±128.
- Signorino, M., D'Acunto, S., Angeleri, F., Pietropaoli, P. (1995) Eliciting P300 in comatose patients. *Lancet* 345:255-256
- Signorino, M., D'Acunto, S., Cercaci, S., Pietropaoli, P., Angeleri, F. (1997) The P300 in traumatic coma: Conditioning of the odd-ball paradigm. *J. Psychophysiol.* 11:59-70
- Simpson, T.P., Manara, A.R., Kane, N.M., Barton, R.L., Rowlands, C.A., Butler, S.R.(2002) Effect of propofol anaesthesia on the event-related potential mismatch negativity and the auditory-evoked potential N1. *British Journal of Anaesthesia.* 89:382-8.
- Sinson G, Bagley LJ, Cecil KM, et al. Magnetization transfer imaging and proton MR spectroscopy in the evaluation of axonal injury: correlation with clinical outcome after traumatic brain injury. *Am J Neuroradiol* 2001; 22:143±151.
- Sleigh JW, Havill JH, Frith R, Kersei D, Marsh N, Ulyatt D (1999) Somatosensory evoked potentials in severe traumatic brain injury: a blinded study. *J Neurosurg* 91:577-580
- Solacroup JC, Tourrette JH. Assessing and predicting recovery from a coma following traumatic brain injury: contribution of neuroradiological data. *Ann Readapt Med Phys.* 2003 Mar;46(2):104-15.
- Steiner LA, Czosnyka M, Piechnik SK, et al. Continuous monitoring of cerebrovascular pressure reactivity allows determination of optimal cerebral perfusion pressure in patients with traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2002;30:733-8.
- Steriade M, Jones EG, McCormick D. *Thalamus.* New York: Elsevier, 1997.
- Synek VM. Prognostically important EEG coma patterns in diffuse anoxic and traumatic encephalopathies in adults. *J Clin Neurophysiol.* 1988 Apr;5(2):161-74.
- Synek VM. Value of a revised EEG coma scale for prognosis after cerebral anoxia and diffuse head injury. *Clin Electroencephalogr.* 1990 Jan;21(1):25-30
- Takayama H, Kobayashi M, Sugishita M, et al. Diffusion-weighted imaging demonstrates transient cytotoxic edema involving the corpus callosum in a patient with diffuse brain injury. *Clin Neurol Neurosurg* 2000; 102:135±139.
- Teasdale GM, Murray G, Anderson E, et al: Risks of acute traumatic intracranial haematoma in children and adults: Implications for managing head injuries. *Br Med J* 300:363-367,1990
- Testa JA, Malec JF, Moessner AM, Brown AW. Outcome after traumatic brain injury: effects of aging on recovery. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005 Sep;86(9):1815-23
- The Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeons. The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Recommendations for intracranial pressure monitoring technology. *J Neurotrauma.* 2000 Jun-Jul;17(6-7)
- The Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeons. The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. guidelines for the management of severe traumatic brain injury: cerebral perfusion pressure. Update notice 2003.
- Theilen HJ, Ragaller M, Tscho U, May SA, Schackert G, Albrecht MD. Electroencephalogram silence ratio for early outcome prognosis in severe head trauma. *Crit Care Med.* 2000 Oct;28(10):3522-9
- Torner, J. C., Outcome evaluation in acute neurological injury (review), *Curr Opinions Neurol Neurosurg*, vol. 5, pp. 831-839, 1992
- Turner B, Knapp M. Consciousness: a neurobiological approach. *Integr Physiol Behav Sci* 1995;30:151-6.
- Veselis RA, Reinsel HA, Feshchenko VA (2001) Drug-induced Amnesia Is a Separate Phenomenon from Sedation: Electrophysiologic Evidence. *Anesthesiology* 2001; 95:896-907
- Vespa PM, Boscardin WJ, Hovda DA, McArthur DL, Nuwer MR, Martin NA, Nenov V, Glenn TC, Bergsneider M, Kelly DF, Becker DP. Early and persistent impaired percent alpha variability on continuous electroencephalography monitoring as predictive of poor outcome after traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2002 Jul;97(1):84-92
- Vespa PM, Nuwer MR, Juhász C, Alexander M, Nenov V, Martin N, Becker DP. Early detection of vasospasm after acute subarachnoid hemorrhage using continuous EEG ICU monitoring. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;6:607-15.
- Walder AD, Yeoman PM, Turnbull A. The abbreviated injury scale as a predictor of outcome of severe head injury. *Intensive Care Med.* 1995 Jul;21(7):606-9.
- Wallace BE, Wagner AK, Wagner EP, McDevitt JT. A history and review of quantitative electroencephalography in traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil.* 2001 Apr;16(2):165-90.

- Wang JT, Young GB, Connolly JF. Prognostic value of evoked responses and event-related brain potentials in coma. *Can J Neurol Sci.* 2004 Nov;31(4):438-50. Review.
- Wijdicks EF, Campeau NG, Miller GM. MR imaging in comatose survivors of cardiac resuscitation. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001 Sep;22(8):1561-5.
- Yaghai A, Povlishock J. Traumatically induced reactive change as visualized through the use of monoclonal antibodies targeted to neurofilament subunits. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1992 Mar;51(2):158-76
- Young GB, Campbell VC. EEG monitoring in the intensive care unit: pitfalls and caveats. *J Clin Neurophysiol.* 1999 Jan;16(1):40-5.
- Young GB, Doig G, Ragazzoni A. Anoxic-ischemic encephalopathy: clinical and electrophysiological associations with outcome. *Neurocrit Care.* 2005;2(2):159-64.
- Young GB, Jordan KG, Doig GS. An assessment of nonconvulsive seizures in the intensive care unit using continuous EEG monitoring: an investigation of variables associated with mortality. *Neurology.* 1996 Jul;47(1):83-9.
- Young GB, Wang JT, Connolly JF. Prognostic determination in anoxic-ischemic and traumatic encephalopathies. *J Clin Neurophysiol.* 2004 Sep-Oct;21(5):379-90.
- Young GB. The EEG in coma. *J Clin Neurophysiol.* 2000 Sep;17(5):473-85.
- Zandbergen EG, de Haan RJ, Koelman JH, Hijdra A. Prediction of poor outcome in anoxic-ischemic coma. *J Clin Neurophysiol.* 2000 Sep;17(5):498-501
- Zandbergen EG, de Haan RJ, Stoutenbeek CP, Koelman JH, Hijdra A. Systematic review of early prediction of poor outcome in anoxic-ischaemic coma. *Lancet* 1998. Dec 5;352(9143):1808-12.
- Zeman A. Consciousness. *Brain* 2001; 124: 1263-89.
- Zeman AZ, Grayling AC, Cowey A. Contemporary theories of consciousness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 549-52.