



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI FIRENZE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche

Dottorato in Neuroscienze XX Ciclo
Settore Med 26
Coordinatore: Prof D. Inzitari

*Monitoraggio neurofisiologico continuo EEG-PES in
pazienti in coma con danno cerebrale acuto in
neuroranimazione.*

Tutor
Prof. Francesco Pinto

Dottoranda
Dr.ssa Selvaggia Fossi

Anno Accademico 2007

Sommario

<u>Sommario.....</u>	<u>2</u>
<u>Abbreviazioni.....</u>	<u>3</u>
<u>INTRODUZIONE.....</u>	<u>4</u>
<u>SCOPI.....</u>	<u>17</u>
<u>MATERIALI E METODI.....</u>	<u>18</u>
<u>RISULTATI.....</u>	<u>24</u>
<u>DISCUSSIONE.....</u>	<u>35</u>
<u>CONCLUSIONI E FUTURI SVILUPPI.....</u>	<u>42</u>
<u>Bibliografia.....</u>	<u>43</u>

Abbreviazioni

AcoA = arteria comunicante anteriore

CEEG = EEG continuo

CPP = pressione di perfusione cerebrale

CSA = compressed spectral array

Dx = destro

EEG = Elettroencefalogramma

EIP = emorragia intraparenchimale

ESA = emorragia subaracnoidea

GCS = Glasgow Coma Scale

MAP = Pressione Arteriosa Media

MCA = Arteria Cerebrale Media

NICU = neuro-intensive care unit

PAS = Pressione Arteriosa Sistolica

PbtO₂ = Brain tissue partial oxygen tension

PE = Potenziali evocati

PES = potenziali evocati somatosensitivi

Pz. = paziente

PIC = pressione intracranica

QEEG = quantitative EEG

SE = stato epilettico

SENC = stato epilettico non convulsivo

SNC = sistema nervoso centrale

SvjO₂ = jugular venous oxygen saturation

TC = Trauma cranico

TCD = doppler transcranico

TI = terapia intensiva

TPS = tiopentone

INTRODUZIONE

I meccanismi patofisiologici alla base del danno cerebrale sono numerosi e complessi: ad oggi ben poco può essere fatto per prevenire e far regredire le conseguenze del danno primario, provocato da un insulto di qualsiasi natura (traumatica, ischemica, emorragica), e del danno secondario, principale determinante dell'outcome dei pazienti, che spesso si instaura sovrapponendosi temporalmente al decorso del danno primario. Il danno secondario può avere natura sistemica e quindi essere determinato da uno stato ipotensivo, ipossico, da una anemizzazione, da un disturbo dell'equilibrio acido-base o origine intracranica e quindi dipendere da uno stato di ipertensione endocranica, o di edema cerebrale, da episodi convulsivi, modificazioni del flusso ematico regionale, squilibri metabolici e ionici, disfunzioni mitocondriali o dall'azione di radicali liberi.

Nonostante studi incoraggianti compiuti su animali, nessuno dei trials clinici svolti su pazienti con danno cerebrale per valutare l'efficacia di agenti farmacologici neuroprotettori (ad es. antagonisti del glutammato, della bradichinina, dei canali del Calcio, steroidi, scavengers dei radicali liberi, fattori di crescita....) ha dato risultati positivi; pertanto le strategie attuali di gestione clinica sono rivolte a minimizzare gli effetti del danno secondario sull'outcome dei pazienti.

Il Monitoraggio è parte integrante della gestione del paziente con danno cerebrale acuto ricoverato in Terapia Intensiva: la sua principale finalità è quella di individuare, prima che determinino danni irreversibili, modificazioni delle attività fisiologiche cerebrali, permettendone la diagnosi ed un trattamento efficace e fornendo momento per momento un feedback di informazioni utili per impostare una terapia sistemica potendone valutare i risultati in tempo reale (**Wartenberg et Al, 2007**). Dal momento che il danno secondario può avere origine sia cerebrale che sistemica anche il monitoraggio deve includere entrambe le componenti e, sebbene tenere sotto controllo parametri generali come la Pressione Arteriosa, la Temperatura, la morfologia dell'ECG, la Saturazione arteriosa d'Ossigeno, la CO₂ di fine espirazione, la Pressione venosa centrale e molti altri, sia di vitale importanza per individuare modificazioni emodinamiche e respiratorie con frequenti ricadute cerebrali, tecniche di monitoraggio di specifici parametri di

funzionalità cerebrale, quali la Pressione intracranica (PIC), la Saturazione venosa giugulare d'ossigeno (SjvO₂), il Flusso Ematico Cerebrale (FBC), la Pressione di Perfusione Cerebrale (PPC), permettono valutazioni e interventi clinici maggiormente appropriati e focalizzati (**Wright, 2007**). Un importante ausilio è costituito da numerose modalità di imaging (ad es. TC, Risonanza Magnetica, xenon-TC, PET, Risonanza Magnetica spettroscopica...) che consentono l'analisi di anomalie strutturali, del flusso e del metabolismo cerebrale, fornendo informazioni dettagliate su aree anatomiche diverse, seppur non in modo continuo e non al letto del paziente.

Nella storia del monitoraggio della funzione cerebrale ed alla base di esso si trova l'esame neurologico: per quanto eseguito con accuratezza esso è discontinuo, può non riconoscere precocemente il deterioramento delle condizioni del paziente, può variare a seconda dell'esecutore e soprattutto può non essere attuabile o per la gravità stessa del coma o per la presenza di neurosedazione. (**Gress DR. et al.;2004**)

Nell'arco degli ultimi decenni si sono sviluppate svariate metodiche di monitoraggio in NICU. Tra queste esistono tecniche che forniscono dati relativi alla perfusione, all'ossigenazione ed al metabolismo cerebrali sia globali che regionali. Le informazioni di tipo globale giungono dalla misurazione del flusso ematico cerebrale, ottenuta indirettamente tramite il TCD, dall'Ossimetria al bulbo della giugulare (SjvO₂). Il monitoraggio della perfusione e dell'ossigenazione cerebrale regionale, invece, è ricavato tramite la Flussometria laser doppler, la Flussometria a diffusione Termica, la Spettroscopia del vicino infrarosso (NIRS) e la misurazione della Tensione Parziale di Ossigeno Tissutale (PbtO₂). Infine, tramite la Microdialisi, che analizza le molecole presenti nello spazio extracellulare, vengono fornite informazioni sul metabolismo cerebrale (**Wright, 2007**).

Ciascuna di queste nuove metodiche, con vantaggi e svantaggi, offre una prospettiva leggermente diversa sulla fisiologia e fisiopatologia cerebrale, ma nessuna di esse, presa singolarmente può garantire un monitoraggio completo.

Oggi dunque, si tende a creare nelle NICU un sistema di monitoraggio multiparametrico o multimodale, cioè che combini più metodiche, in modo da superare le limitazioni di ognuna di esse e da ottenere informazioni più dettagliate, accurate e tempestive sullo stato dei pazienti.

EEG e PES

Gli esami elettrofisiologici (Elettroencefalogramma -EEG- e potenziali evocati -PE-) forniscono, nel paziente in coma, una valutazione funzionale del sistema nervoso centrale (SNC) e come tali il loro scopo è di integrare la valutazione clinica in modo complementare alle metodiche di immagine (TC, RMN) che forniscono una valutazione morfologica. Infatti, così come le alterazioni del SNC possono manifestarsi con o senza evidenza di una lesione strutturale, vi possono anche essere lesioni del SNC che determinano alterazioni funzionali non evidenziate dagli esami elettrofisiologici. (**Guérit et al, 1999**)

Nell'ambito dello spettro delle metodiche neurofisiologiche utilizzabili in un unità di terapia intensiva (UTI), quelle che danno un maggior contributo informativo sono l'EEG ed i Potenziali evocati somatosensoriali (PES).

L'EEG fornisce una valutazione in tempo reale della funzione cerebrale risultando, così, uno strumento unico per esaminare rapidi cambiamenti dell'attività cerebrale (elementi critici o intercritici, onde trifasiche, pattern periodici, reattività corticale agli stimoli) (**Young e Campbell, 1999**). Varie sono le basi razionali dell'utilizzo dell'EEG come indicatore di danno cerebrale:

- ≡ è strettamente correlato al metabolismo cerebrale
- ≡ è sensibile alle principali cause di danno cerebrale, quali l'ipossia e l'ischemia .
- ≡ in corso di ischemia mostra le prime modificazioni nelle fasi di danno cerebrale reversibile.
- ≡ rimane il metodo migliore per la diagnosi dell'attività epilettica, e l'unico per rilevare uno stato epilettico non convulsivo (SENC).

≡ permette di ricavare informazioni utili sulla topografia del danno cerebrale.

I Potenziali Evocati Somatosensitivi sono sensibili sia al danno strutturale traumatico, sia a quello ipossi/ischemico e sono in grado di indicare una topografia lesionale. Ma oltre a ciò, in assenza di rilevanti lesioni lungo le vie afferenti somatosensitive, da essi può essere estrapolato un indice di funzione cerebrale “globale” a livello della trasmissione troncoencefalica, talamo-corticale ed intracorticale su entrambi gli emisferi. Quest’ultima informazione è assai utile nel pz. in UTI spesso scarsamente valutabile clinicamente a causa della sedazione farmacologica, della curarizzazione o per la gravità stessa del coma. I PES hanno, inoltre, il vantaggio di essere resistenti agli anestetici, avere una forma d’onda facilmente interpretabile e confrontabile in esami successivi

Il monitoraggio neurofisiologico e’ stato recentemente impiegato in particolare per la diagnosi ed il trattamento dello stato epilettico (raw EEG e QEEG) nel paziente epilettico e nel danno cerebrale acuto, mentre minori dati vi sono sull’apporto della neurofisiologia circa la sorveglianza dell’evoluzione del danno cerebrale primario e dell’insorgenza del danno secondario. In particolare sorprende come i potenziali evocati, largamente impiegati nei monitoraggi intraoperatori, abbiano trovato scarsissimo impiego, ai fini di monitoraggio, in NICU. Da un punto di vista concettuale un paziente monitorizzato in sala operatoria potrebbe continuare un appropriato monitoraggio durante la successiva degenza in terapia intensiva fino alla stabilizzazione precoce della funzione neurologica.

Le indicazioni al CEEG in Terapia Intensiva consistono nella *diagnosi e trattamento di attività epilettica*: Il CEEG è di fondamentale importanza per la diagnosi ed il trattamento precoce del SENC che può contribuire ad un minor

livello di coscienza del paziente e causare un peggioramento del danno neurologico con un pessimo impatto sull'outcome del paziente. (**Young et Al, 1996; Vespa et al, 1999**)

Nell'ambito della patologia epilettica, l'uso del CEEG ha permesso di evidenziare che il 34% dei pazienti in neuroranimazione presentava delle crisi epilettiche non convulsive (NCS) ed il 76% di questi aveva degli stati epilettici non convulsivi. (**Jordan et al, 1999a**) Anche escludendo quei pz. con segni clinici o anamnestici di crisi, ben l'8% dei pz. in coma presenta crisi non convulsive. Il 27% dei pz. con alterato stato di coscienza presenta NCS, 48% dei pz. dopo la cessazione di uno SE convulsivo, 22% dopo trauma cranico severo, 6% dopo stroke ischemico e il 28% dopo emorragia cerebrale) (**Claassen et al, 2004a**). Ai vantaggi suddetti va aggiunto che il CEEG fornisce un contributo assai utile per la diagnosi differenziale fra manifestazioni motorie epilettiche e non epilettiche. Assai frequenti sono infatti, in NICU, fenomeni motori (rigor settico, tremori, posture abnormi etc) che possono essere erroneamente attribuite a cause epilettiche.

Inoltre, l'EEG può essere adoperato come *guida alla neuroprotezione farmacologica*: nelle più recenti linee guida per il trattamento del trauma cranico, infatti, viene consigliato il monitoraggio della PIC. Nei casi gravi in cui si verifica un aumento incontrollabile di tale parametro, l'ultimo intervento terapeutico possibile risulta quello dell'induzione del coma barbiturico. In tali casi il CEEG viene 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 del 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.

Infine il CEEG può essere utile per il *monitoraggio della danno secondario*:

- Ischemia cerebrale: Nell'ambito della patologia ischemica cerebrale le alterazioni EEG precedono la comparsa della manifestazioni cliniche e la severità delle alterazioni osservate correla con la gravità dell'ischemia. In ordine temporale e di gravità l' 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 di 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. L'EEG è molto sensibile all'ischemia e usualmente le modifiche EEG compaiono quando si verificano reversibili modifiche del flusso cerebrale (25-30 mL/100g per minuto), fase in cui un intervento terapeutico è ancora possibile. D'altro canto l'EEG è anche molto sensibile al ripristino del flusso cerebrale e può pertanto presentare un recupero dell'attività elettrica prima che siano evidenti i segni clinici della riperfusione.
- Vasospasmo cerebrale: il CEEG è stato utilizzato anche per riconoscere e diagnosticare precocemente il vasospasmo molte ore prima della comparsa delle manifestazioni cliniche dell'ischemia. (**Vespa et al, 1997; Claassen et al, 2004b**), tramite la comparsa di una riduzione dell'alpha relativo che

può anche precedere la comparsa del vasospasmo nel 70% dei casi. Pertanto il CEEG potrebbe rivelarsi utile per instaurare un trattamento precoce, dato che il 20-45% dei casi con vasospasmo soffrono di ischemia focale acuta. Nel 45% di casi di ischemia cerebrale focale acuta, Jordan ha descritto un aumento dell'attività lenta focale, la comparsa di scariche epilettiche o un rallentamento diffuso. Nel 50% le alterazioni scompaiono con il recupero della perfusione, come avviene con la terapia ipertensiva ipervolemica.

- Incremento della pressione intracranica: ci sono ancora pochi studi sulla correlazione tra incremento della PIC e modifiche EEG. Sembra, comunque, che l'attività EEG sia influenzata solo per valori di PIC molto elevati.

I **potenziali 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 di PIC e outcome sfavorevole (**Miller et al, 1977**), una relazione causale tra gli incrementi 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 pz. in coma.

Come già sottolineato in precedenza, esiste 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; Brown et al, 1998; Sleigh et al, 1999; Rothstein et al, 2000; Robinson et al, 2003; Logi et al, 2003; Amantini et al, 2004**) Tale correlazione fornisce un ulteriore contributo sulla possibile utilità dell'impiego dei PES nell'ambito di un monitoraggio elettrofisiologico continuo dell'evoluzione del danno cerebrale primario e delle eventuali complicanze secondarie. I PES possono essere registrati e analizzati in tempo reale al letto del paziente ed essere confrontati con altri parametri fisiologici, come tali sono uno strumento molto utile per la monitorizzazione della funzione cerebrale nella fase acuta del danno cerebrale.

L'evoluzione del danno cerebrale non è un evento statico, bensì un processo che evolve nelle ore e nei giorni successivi all'insulto, pertanto isolate registrazioni PES nella fase acuta del danno cerebrale possono non riflettere tale processo evolutivo. Esistono pochissimi dati in letteratura sul monitoraggio continuo dei PES in NICU, (**Konasiewicz et al, 1994; Moulton et al, 1998**) e da questi 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 NICU ma debba, bensì, basarsi sui dati ricavati da un monitoraggio PES protratto nei giorni successivi all'insulto cerebrale.

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.

PIC

La misurazione continua della Pressione Intracranica Cerebrale è ormai parte integrante del monitoraggio multiparametrico in quanto si è rivelata solida, scarsamente invasiva ed applicabile anche in centri ospedalieri meno attrezzati (**Czosnyka et Pickard, 2004**). Sebbene non esistano studi clinici randomizzati che abbiano valutato l'influenza del monitoraggio PIC sull'outcome finale dei pazienti affetti da trauma cranico, recenti studi (**Patel HC 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. Il valore del monitoraggio PIC in caso di trauma cranico, ESA di basso grado od ematoma intracerebrale, è legato al fatto che la terapia può essere ottimizzata in base ad un parametro, la PIC appunto, ormai universalmente accettato come indicatore di danno che è sicuramente più sensibile di quanto possa essere il monitoraggio clinico o quello strumentale. (**Rosner et al, 1995; Patel et al, 2002; Bullock,1995**).

Esistono varie metodiche di monitoraggio PIC. La tecnica di misurazione considerata "gold standard" prevede l'inserimento di un catetere di derivazione ventricolare posizionato in un ventricolo laterale collegato ad un trasduttore di pressione esterno. Tale sistema permette inoltre il periodico drenaggio liquorale ma presenta un rischio di infezioni piuttosto elevato (5%, **Ghajar, 1995**) e sia il posizionamento della sonda sia la misurazione non sono sempre agevoli. Le moderne metodiche prevedono l'utilizzo di microtrasduttori intraparenchimali o sottodurali che riducono il rischio d'infezioni e di emorragia. Comunque, quando si verifica l'edema cerebrale, considerare che l'incremento PIC sia uniforme è

solo una supposizione. 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. Inoltre tali trasduttori non possono ricalibrare lo zero che nei monitoraggi prolungati può spesso alterarsi. È difficile stabilire un valore di PIC universalmente ritenuto “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 trauma cranico qualunque valore superiore a 20 mmHg viene considerato come anormale ed un trattamento aggressivo di solito inizia con valori > 25 mmHg. 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.

Ciononostante, le strategie terapeutiche volte al mantenimento di un'alta CPP sono ancora discusse, in quanto ci si domanda se, avendo i vasi cerebrali perso la 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**). Attualmente si suppone 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.

TCD

Il Doppler Transcranico è una metodica estremamente utile di monitoraggio non invasivo dell'emodinamica cerebrale che sfrutta l'effetto Doppler per ottenere in tempo reale la velocità di spostamento dei globuli rossi all'interno di arterie della base cerebrale e ricavarne una misurazione di flusso ematico cerebrale (CBF). L'esame viene condotto tramite una sonda che emette un segnale a ultrasuoni a bassa frequenza (2MHz) pulsato e il vaso più frequentemente analizzato è l'Arteria Cerebrale Media (MCA) in quanto di facile reperibilità, di notevole portata ematica e posizionata in modo tale da permettere un facile fissaggio della sonda per monitoraggi prolungati. **(Bhatia A. e Gupta A.K.; 2007)**

L'onda prodotta dal segnale emesso dalla sonda ha una forma analoga a quella di una pulsazione arteriosa e fornisce dati sulle velocità di flusso ematico sistolica, diastolica e media; quest'ultima rappresenta una media pesata delle differenti velocità di ogni singolo globulo rosso contenuto nel vaso colpito dal fascio di ultrasuoni. Cambiamenti nella velocità di flusso correlano strettamente con variazioni del CBF ammesso che per tutta la durata dell'esame rimangano costanti sia il diametro del vaso sia l'angolo tra la sonda ed il vaso.

Una delle applicazioni più utili del Doppler in Neuroranimazione è il suo uso nella individuazione di vasospasmo e nella differenziazione di questo con uno stato iperemico ai fini dell'impostazione della terapia più appropriata. Velocità di flusso a livello della MCA superiori a 120cm/s sono considerate patologiche. Se a questi valori si associa un Indice di Lindegaard > 3 (rapporto tra le velocità di

flusso della MCA e della Arteria Carotide Interna) il sospetto di vasospasmo è molto elevato altrimenti si parla di Iperemia. Nonostante l'angiografia rimanga l'esame indispensabile per fare diagnosi definitiva il Doppler mostra comunque alti livelli di specificità e un alto valore predittivo positivo per la diagnosi di vasospasmo (**Horn et al.;2001**).

Attualmente la letteratura si sta interessando all'applicazione del TCD nella stima non invasiva di PIC e CPP. Il TCD ha una sensibilità del 96,5% ed una specificità del 100% nella diagnosi di morte encefalica; insieme all'angiografia rappresenta la metodica ideale per diagnosticare l'arresto del flusso ematico cerebrale e quindi la cessazione delle attività cerebrali ma rispetto ad essa è notevolmente più semplice, meno dispendioso e applicabile al letto del paziente. Il TCD deve tuttavia essere considerato un metodo complementare a quelli già presenti e non sostitutivo: infatti la morte encefalica e l'arresto di flusso cerebrale non sono sinonimi.

Se da un lato il TCD rappresenta una metodica non invasiva, relativamente economica, praticabile al letto del paziente dall'altro presenta come svantaggi essere operatore dipendente e legata alle caratteristiche della finestra acustica diverse per ciascun paziente; inoltre il TCD monitorizza le arterie cerebrali di maggiori dimensioni senza fornire informazioni sul microcircolo e soprattutto non consente un monitoraggio continuo del flusso ematico cerebrale per ottenere il quale si stanno sviluppando altre tecniche come la Flussometria Laser Doppler e la Flussometria a diffusione Termica.

SCOPI

L'impiego integrato dell'EEG e dei PES, a scopo di monitoraggio, permette di affiancare i vantaggi di entrambe le metodiche privilegiando l'una o l'altra in base al quesito clinico, all'impiego di farmaci ed all'aspettativa degli eventi patologici che condizionano l'evoluzione del danno primario o l'insorgenza di un danno secondario.

Avendo precedentemente dimostrato la fattibilità (sistema di monitoraggio, accoglienza in NICU, integrazione e addestramento personale tecnico-infermieristico, consultabilità in rete) del monitoraggio neurofisiologico continuo EEG-PES in NICU (**Fossi et Al, 2006**), gli scopi del presente studio sono stati quelli di verificare la capacità del monitoraggio neurofisiologico di evidenziare modificazioni correlate al deterioramento della funzione cerebrale e di valutare, in caso di deterioramento neurologico, la correlazione tra le modifiche dei parametri neurofisiologici e la PIC.

MATERIALI E METODI

Tutti i pazienti ricoverati in NICU vengono sottoposti a monitoraggio continuo dei seguenti parametri sistemici: Frequenza Cardiaca, SaO₂, PAS e MAP, Frequenza Respiratoria, T°, CO₂ di fine-espiazione (Monitor Infinity Delta, Draeger Medical System, Lubecca, Germany).

Abbiamo sottoposto a monitoraggio neurofisiologico pazienti ammessi in NICU con GCS<9 affetti da trauma cranico, emorragia intracranica, ESA, ischemia cerebrale nei quali sia anche effettuato il monitoraggio PIC. I pazienti inseriti nel protocollo di studio presentano un monitoraggio continuo della PIC effettuato con sonda (Codman, Raynham, USA) intraparenchimale o endoventricolare posizionata chirurgicamente in sala operatoria da parte del Neurochirurgo o in NICU dal Neuroranimatore. Dei valori PIC registrati viene calcolata al termine del monitoraggio una media della PIC massima giornaliera (PIC max/die). In associazione al monitoraggio PIC viene effettuato il monitoraggio in continuo della PPC ricavata dalla differenza MAP-PIC.

I pazienti arruolati nello studio considerati a rischio di sviluppare vasospasmo sono stati sottoposti giornalmente a TCD (Multi-Dop T, DWL Compumedics, Hamburg, Germany) eseguito da consulenti neurosonologi.

Nei pazienti con problemi di ipertensione endocranica è stato effettuato anche il monitoraggio SjvO₂ per poter ottimizzare l'eventuale iperventilazione.

Il trattamento dei pz è orientato al controllo dei valori di PIC secondo il Protocollo del reparto derivato da linee guida internazionali. (**Guidelines for the management of sever traumatic brain injury. Journal of neurotrauma, 2000**)

Monitoraggio EEG-PES

Il sistema di acquisizione EEG-PES è stato realizzato dalla ditta EB Neuro (EB Neuro, sez. Ricerca e Sviluppo, Firenze, Italia)

Il pc di acquisizione si trova collocato su un carrello posizionato in fondo alla stanza di degenza della neuroranimazione lontano dal letto del paziente. **Figura 1** E' collegato tramite interfaccia a fibra ottica ad una testina di amplificazione di piccole dimensioni con 28 canali e ad uno stimolatore a doppia uscita. Entrambi vengono fissati, tramite braccio metallico flessibile, dietro la testa del paziente a circa un metro di distanza di modo da non interferire con le manovre del personale medico ed infermieristico. **Figura 2**

Il computer di acquisizione permette la consultazione in loco da parte del personale della NICU e, tramite connessione alla rete locale, la consultazione on-line del monitoraggio da remoto da varie stazioni di rilettura del servizio di Neurofisiopatologia.

Per acquisire i dati EEG vengono utilizzati elettrodi ad ago di acciaio posizionati in modo da eseguire un montaggio bipolare a 6 canali, secondo il sistema internazionale 10-20: F3-C3, C3-T3, T3-P3; F4-C4, C4-T4, T4-P4.

Per acquisire i PES viene stimolato il nervo mediano al polso destro e sinistro tramite uno stimolatore bipolare di superficie a fascia elastica e vengono utilizzati elettrodi registranti ad ago di acciaio posti al punto di Erb, al processo spinoso di C7 (riferito all'antecollis), in C3' e C4' (riferiti a Fz e alla mastoide ipsilaterale).

Il software utilizzato per il monitoraggio continuo EEG-PES rappresenta l'espansione di un sistema di acquisizione già in uso presso il servizio di neurofisiopatologia di questo ospedale (EB Neuro, Italy). Tale software consente di impostare cicli di acquisizione alternata di EEG e PES scegliendo la durata di ciascuna sessione EEG e PES e stabilendo il numero di cicli da effettuare; solitamente la durata di una sessione EEG è di 60 minuti e quella di un singolo esame PES di 12 minuti.

Il monitoraggio EEG viene visualizzato su una parte dello schermo in forma tradizionale, e sull'altra come EEG quantitativo (QEEG). **Figura 3**

Nella schermata riguardante il monitoraggio dei PES su una parte dello schermo vengono visualizzate in cascate le tracce appena acquisite e sull'altra parte è rappresentato l'andamento temporale in trend della latenza e dell'ampiezza di tutte le tracce acquisite dall'inizio del monitoraggio.

L'approccio di monitoraggio adottato prevede innanzitutto l'esecuzione di una registrazione EEG diagnostico standard (30 minuti con prove di stimolazione nocicettive ed acustiche) e una registrazione PES di base a quattro canali su ambedue gli emisferi (**Figura 4**) che permette di valutare la monitorizzabilità di uno o entrambi gli emisferi: quando il PES corticale è presente bilateralmente vengono sempre monitorizzati ambedue gli emisferi. **Figura 5**

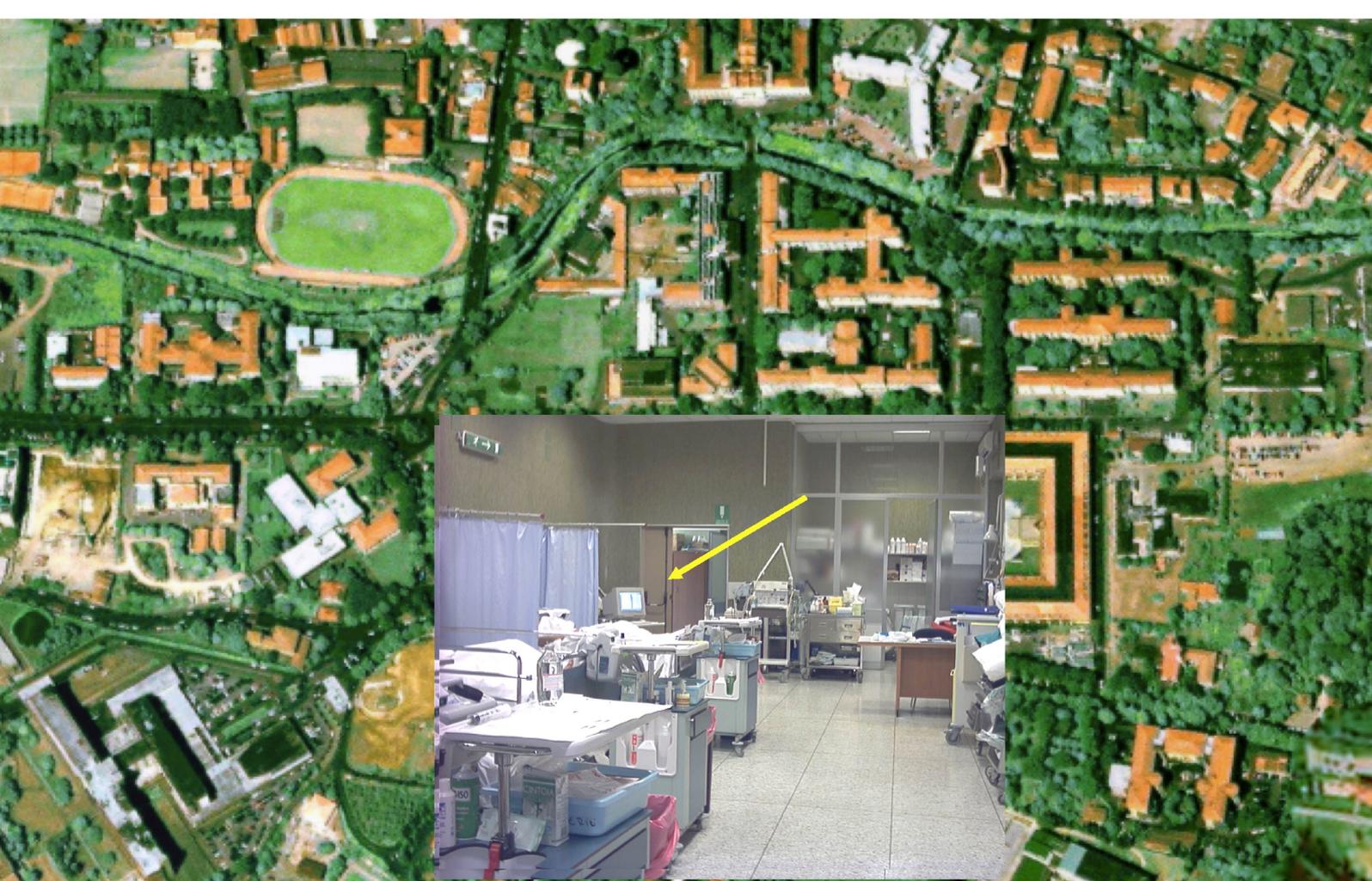
Per ogni paziente monitorizzato è disponibile un foglio elettronico su cui vengono riportati, per l'intera durata del monitoraggio, le misurazioni orarie di altri parametri monitorizzati quali la PIC, PAM, CPP, T°, PaCO₂, SvjO₂ oltre alla terapia in atto, punteggio alla GCS ed eventuali modifiche cliniche o neuroradiologiche.

Il monitoraggio, disponibile in continuo per la consultazione locale da parte del personale della neuroranimazione, viene sorvegliato tramite rete locale da tre neurofisiologi a rotazione in modo da poter confrontare le modificazioni cliniche del paziente con quelle neurofisiologiche. **Figura 6**

Le modificazioni dei PES vengono considerate significative in caso di comparsa di un decremento di ampiezza del PES superiore al 50%, mono o bilaterale, non attribuibile a variazioni della neurosedazione in corso e confermato almeno in due cicli consecutivi.

I reperti PES sono stati classificati come normali (N) in caso di un potenziale con normale ampiezza N20/P25 e tempo di conduzione centrale (TCC) ; assenti (A) nel caso di potenziale assente e patologici (P) in caso di TCC prolungato, ampiezza N20-P25 <1,2 µV o asimmetria di ampiezza interlato superiore al 50%, individuando così 6 pattern : NN, NP, NA, PP, PA, AA.

Il personale infermieristico, opportunamente addestrato, è in grado di mettere il sistema di acquisizione in pausa ogni qual volta vengano effettuate manovre, quale il nursing, possibili cause di artefatti e di effettuare semplici riposizionamenti di eventuali elettrodi staccati adoperando uno schema colorato del montaggio utilizzato lasciato nella cartella infermieristica. Il personale della NICU è stato inoltre addestrato per la annotazione diretta sul computer degli eventi quali modifiche terapeutiche e manovre sul paziente. Il personale tecnico di neurofisiologia provvede, invece, al montaggio iniziale del monitoraggio ed al suo smontaggio finale.



Q.re Gavinana-Galluz
Q.re Isolotto
Q.re Riffre
Stadio Co
Stazione
Stazione

Mappa d



NFP

MODALITA' VOLO

Con la cloch

Direzionale

TOUR

↓

↑

⊙

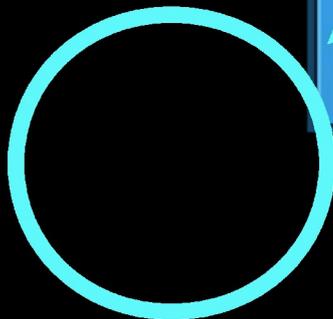
RESET

↕

↔

↕

↔



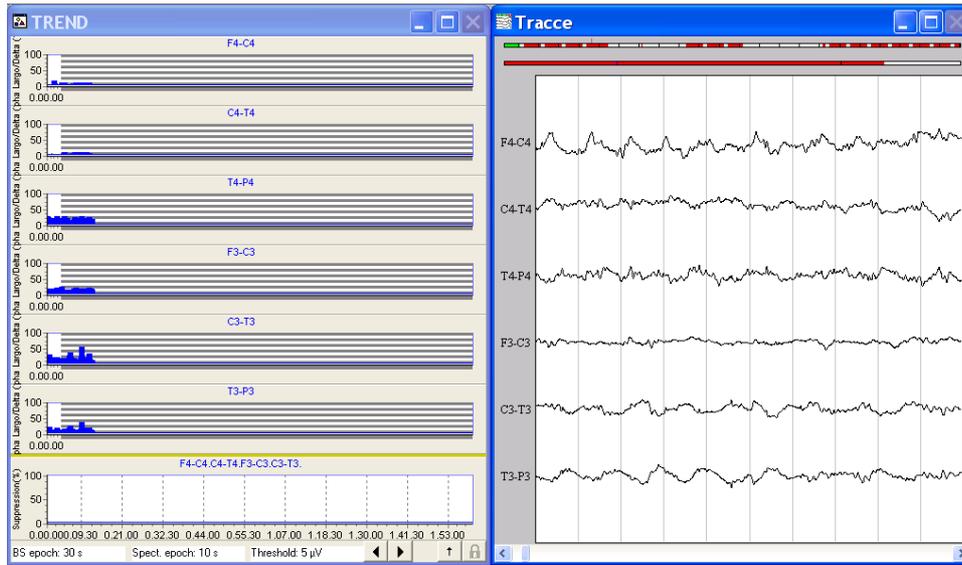


Figura 3: rappresentazione EEG convenzionale e QEEG.

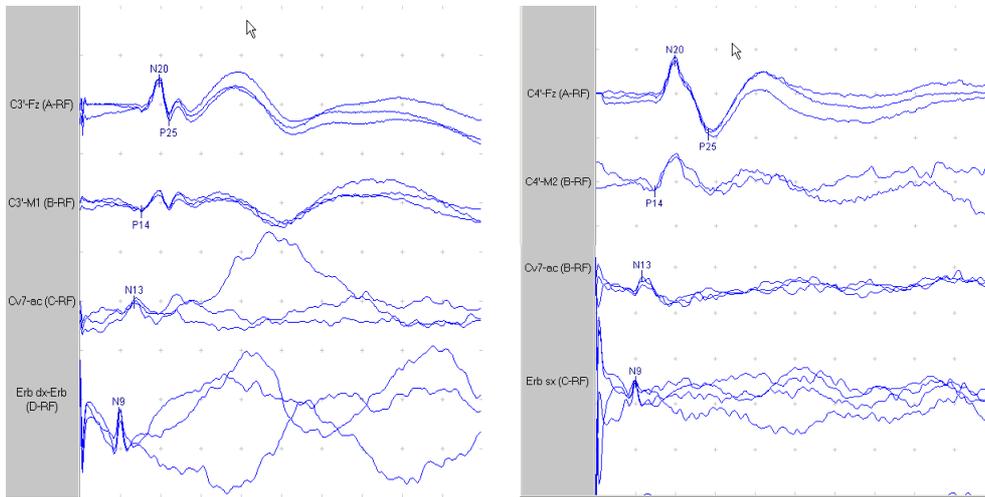


Figura 4: registrazione di un PES di base a 4 canali.

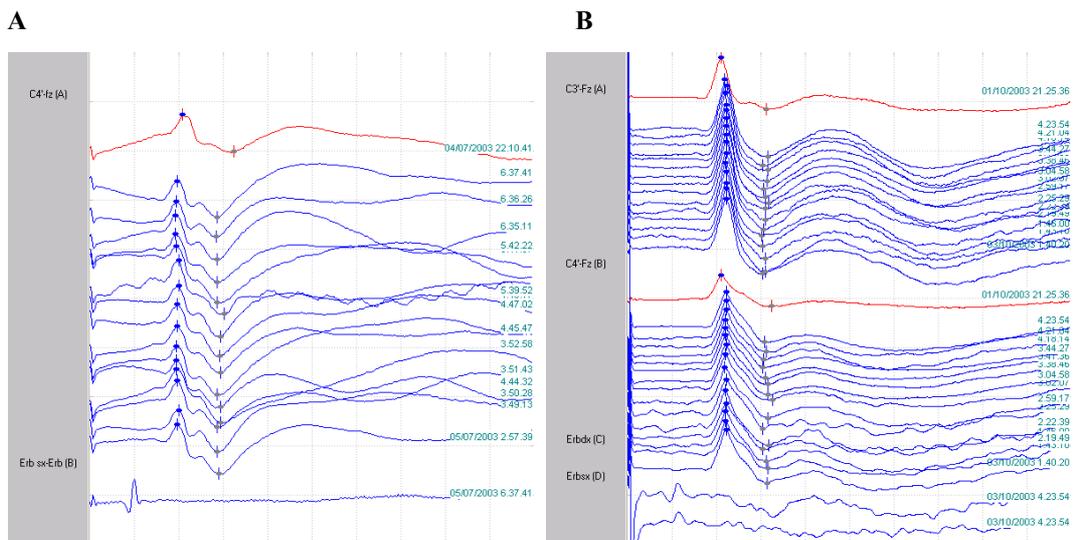


Figura 5: scelta di un monitoraggio unilaterale (A) o bilaterale (B).



Figura 6: trasmissione dei dati in rete.

RISULTATI

Casistica

Lo studio è stato condotto presso la Neuroranimazione dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi. Su 979 pz. ammessi in NICU (216 Traumi cranici (TC), 232 Emorragie subaracnoidee (ESA), 193 Emorragie intraparenchimali) da Febbraio 2003 a Settembre 2007 abbiamo inserito nel protocollo di studio 66 pazienti (46 maschi, 20 femmine, età media 49 anni; range 15-74): 28 traumi cranici, 14 emorragie intraparenchimali, 19 ESA, 5 ictus ischemici. Il GCS medio dei pazienti all'ammissione era 6 con GCS Motorio medio 4. Il numero di pazienti arruolati è stato molto limitato dalla disponibilità di una sola postazione di monitoraggio.

Tredici pz. sono stati esclusi dallo studio perché presentavano Potenziali Somato-Sensoriali assenti su entrambi gli emisferi; 10 di questi sono deceduti (9 morti cerebrali in NICU), e di 3 ne è stato perso l'outcome.

La durata media del monitoraggio è stata di 8 gg (range 2-19 gg).

Tutti i pz. arruolati sono stati sottoposti a monitoraggio della Pressione Intracranica: il 59% con sonda intraparenchimale, il 15% intraventricolare ed il 26% sottodurale.

58 pz (88%) sono stati sottoposti ad intervento neurochirurgico e 33 (50%) hanno ricevuto una craniectomia decompressiva mono o bicoronale.

Tutti i pazienti studiati, al momento dell'inclusione nello studio, presentavano l'infusione di uno o più sedativi (propofol, midazolam, remifentanyl) e 21 (32%) di essi sono stati sottoposti a coma barbiturico con tiopentone (TPS) fino al raggiungimento del 100% della soppressione elettrica dell'EEG.

Nella maggioranza dei pz. l'EEG è risultato parzialmente o completamente non valutabile a causa della sedazione farmacologica e nello studio è stato utilizzato principalmente per fare diagnosi e trattare gli stati epilettici non convulsivi (NCSE), riscontrati in 2 pz., e come guida alla neuroprotezione farmacologica.

L'outcome è stato valutato a 6 mesi adoperando come scala di valutazione la Glasgow Outcome Scale (GOS): 1) Death, 2) Persistent Vegetative State, 3) Severe Disability, 4) Moderate Disability, 5) Good Recovery. **(Jennett B et al.;1975)**

Aspetti clinici e PIC

Dei 26 pz. in cui la media della PIC massima giornaliera è rimasta stabilmente <20mmHg per l'intero periodo di monitoraggio, 25 hanno manifestato anche una stabilità clinica e neurofisiologica o un miglioramento neurologico: 8 di questi pz. avevano un GCS alla dimissione ≥ 11 , 8 avevano un punteggio GCS ≤ 8 e 2 pz sono deceduti per cause non neurologiche. Dei 37 pz. con valori PIC ritenuti "critici" ($20 \leq \text{PIC} \leq 40$), 29 (78%) sono rimasti stabili o sono migliorati e la GCS media alla dimissione era 8 (range 4-11), mentre 8 (22%) hanno mostrato un deterioramento clinico e neurofisiologico. I tre pz. con almeno una rilevazione di PIC massima giornaliera >40mmHg sono deceduti. **(Figura 7)**

PIC, PES e Clinica

Dei 66 pazienti monitorizzati con PES ed EEG 54 (82%) sono risultati stabili o in miglioramento sotto il profilo TC e GCS ed il trend dei PES non ha presentato significative variazioni di ampiezza e latenza se non quelle attribuibili alla sedazione, sia in pz. con buoni valori di PIC e CPP, sia in quelli con valori ritenuti "critici" ($\text{PIC} > 20\text{mmHg}$).

I rimanenti 12 pz. (18%) hanno presentato un deterioramento neurologico (3 Emorragie intraparenchimali, 3 Traumi cranici, 5 ESA ed 1 ictus ischemico) rappresentato in 4 casi da un danno focale ischemico secondario e in 8 da un danno neurologico diffuso che ha portato a 6 decessi per morte encefalica.

In questi 12 pz. i PES hanno mostrato alterazioni significative che, talvolta, hanno preceduto l'incremento della PIC, risultando così il primo campanello di allarme di un deterioramento neurologico confermato successivamente dalla clinica e dagli esami strumentali.

Più dettagliatamente, riguardo la correlazione temporale PIC-PES, in 3 casi (25%) la modificazione dei PES ha preceduto l'innalzamento dei valori di PIC, in 5 casi (42%) i due avvenimenti sono stati contemporanei ed in altri 3 casi l'incremento PIC ha preceduto il deterioramento dei PES. In un solo caso (8%) la PIC non si è modificata.

Nelle tabelle successive è riportato l'andamento del monitoraggio PES e PIC e le

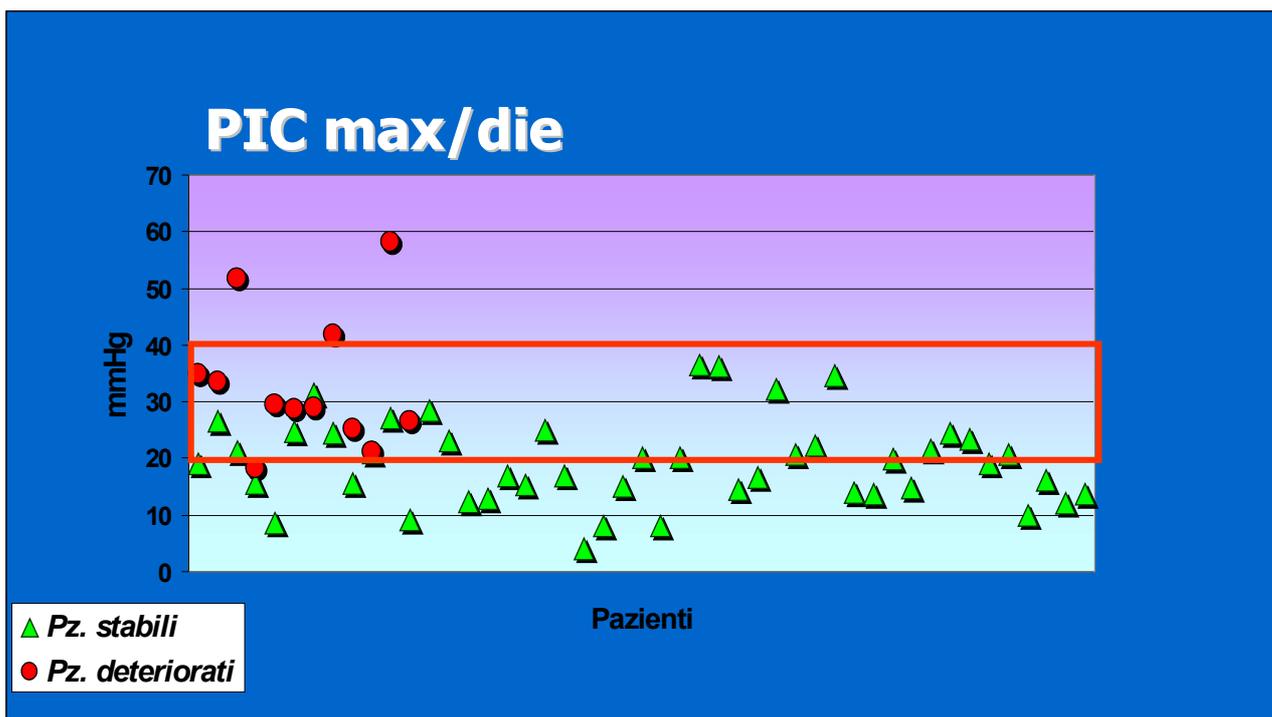


Figura 7 Grafico della media della PIC massima giornaliera in tutti i pz arruolati nello studio (sia con PES stabili che deteriorati). Nel riquadro evidenziati i pz, con valori PIC giudicati "critici".

modificazioni della GCS sia nei pz con PES deteriorati (**Tabella A**) che stabili (**Tabella B**).

Legenda Tabelle:

DC = craniectomia decompressiva, TPS = coma barbiturico, PESi = pattern PES di inizio monitoraggio, PESu = pattern PES di fine monitoraggio, A = assente, P = patologico, N = normale, GCSi = punteggio GCS di inizio monitoraggio, GCSu = punteggio GCS di uscita dalla Neuroranimazione, GOS = Glasgow Outcome Scale.

Tabella A

ID	NOME	SESSO	Età	Eziologia	DC	TPS	PICm/die	PESi	PESu	GCSi	GCSu	GOS
4	LA	M	45	ESA		X	35	NN	NP	5	11	4
7	RM	F	56	EIP		X	33	PP	AA	5	3	1
9	MM	M	41	Trauma	si	X	52	NP	AA	7	3	1
12	VR	M	54	ESA	si	X	18	AP	AA	3	3	1
21	BH	M	22	Trauma	Si	X	29	NP	AA	5	3	1
23	MR	F	70	ESA		X	29	NN	NP	6	7	1
34	BE	M	63	Trauma	si		29	PP	PP*	5	5	1
39	BR	F	51	ESA		X	42	NN	AA	7	3	1
42	BE	F	32	EIP			25	NN	NP	7	10	1
43	GV	M	55	EIP			21	PP	PP*	6	5	1
44	BA	F	51	ESA			58	NP	AA	6	3	1
55	MG	M	50	Ischemico	si	X	27	NA	AA	7	3	1

Tabella B

ID	NOME	SESSO	Età	Eziologia	DC	TPS	PICm/die	PESi	PESu	GCSi	GCSu	GOS
1	PD	M	33	Trauma	si		19	AP	AP	5	5	2
2	SR	M	37	Trauma	si		27	NN	NN	6	11	4
3	SF	M	18	Trauma	si	X	21	AP	AP	5	8	5
5	TG	F	28	Trauma	si	X	16	PP	PP	5	9	5
6	RL	M	15	Trauma			9	NN	NN	7	12	5
8	VI	F	53	Trauma	si	X	25	AN	AN	7	11	5
10	SF	M	67	Trauma			23	NP	NP	4	0	1
11	BS	M	54	EIP		X	31	AN	AN	6	10	4
13	LS	M	18	Trauma			24	PP	PP	5	11	5
14	VB	M	70	EIP		X	16	AP	AP	6	8	1
15	CA	M	40	Trauma			21	NN	NN	7	11	5
16	AG	M	52	EIP			27	AN	AN	4	5	1
17	MB	M	66	Trauma			9	NP	NP	8	10	1
18	FA	F	49	EIP		X	28	AP	AP	4	4	4
19	CI	M	58	Trauma	si	X	23	NN	NN	7	9	3
20	RG	M	35	Trauma			12	NN	NN	8	13	1
22	TG	M	72	Trauma			13	NP	NP	5	5	5
24	BM	F	52	ESA			17	NN	NN	6	8	1
25	BG	F	60	Ischemico			15	AN	AN	7	10	
26	ML	F	64	ESA			25	PP	PP	8	11	4
27	GS	M	66	EIP			17	NN	NN	8	11	
28	KA	M	66	Trauma			4	PP	PP	7	11	
29	SM	M	22	Trauma	si		8	AN	AN	7	10	
30	RG	M	50	ESA			15	NN	NN	5	9	2
31	NP	M	71	Trauma	si		20	AP	AP	7	8	5
32	MF	M	48	ESA			8	NN	NN	6	11	5
33	GD	M	33	EIP			20	AN	AN	5	11	3
35	PM	F	58	Ischemico	si		36	AN	AN	4	10	1
36	BG	M	44	EIP			36	AN	AN	4	11	4
37	BS	F	43	ESA	si		15	NP	NP	7	11	
38	DA	F	59	ESA	si		17	AN	AN	5	9	
40	FG	M	45	EIP	si	X	32	AN	AN	4	6	
41	GG	F	48	Ischemico	si		21	AN	AN	6	7	
45	MM	M	46	Trauma	si		22	NN	NN	4	11	4
46	SF	M	36	EIP	si	X	35	AP	AP	4	8	
47	PA	M	38	EIP	si	X	14	AN	AN	5	6	
48	GG	M	65	Trauma			14	NN	NN	7	11	
49	WY	M	32	EIP	si	X	20	NN	NN	7	10	
50	MP	F	42	ESA	si		15	NP	NP	4	7	
51	CR	M	60	Ischemico	si		21	AN	AN	7	11	
52	DR	M	48	ESA	si		24	NP	NP	5	8	5
53	TC	F	51	ESA	si		23	NP	NP	7	10	
54	BM	M	41	Trauma			19	NP	NP	4	4	
56	BG	M	46	Trauma	si	X	21	NN	NN	8	10	
57	SP	F	60	ESA	si		10	PP	PP	5	5	1
58	PA	F	60	ESA	si		16	NP	NP	5	9	2
59	II	M	29	Trauma	si		12	AN	AN	7	10	1
60	MD	M	62	ESA			14	NN	NN	8	8	
61	DN	F	70	Trauma			24	NP	NP	9	6	
62	LE	M	49	ESA	si		40	NN	NN	4	11	
63	GR	M	60	ESA				NN	NN	6	10	
64	BE	M	69	Trauma	si		19	NP	NP	8	10	
65	BA	M	48	Trauma	si			NP	NP	7	9	
66	JA	M	28	Trauma	si	X		AN	AN	5	11	1

Caso clinico 1

B. R., 51 anni. ESA da rottura di aneurisma della A.Co.A.

La paziente giunge al PS con GCS 15 in seguito a insorgenza improvvisa di violenta cefalea con irradiazione del dolore in sede nucale. La TC cranio mostra ESA con sangue nelle cisterne della base e nella scissura di Silvio bilateralmente.

Figura 8

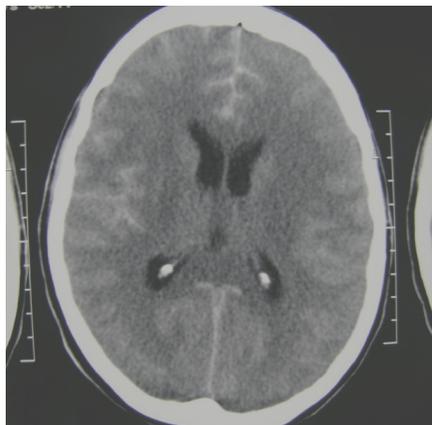


Figura 8 TC di ingresso: ESA diffusa

Lo studio angiografico mostra la presenza di 3 aneurismi: uno, responsabile del sanguinamento, a carico della Co. A., uno sulla Cerebrale Media dx e uno sulla Pericallosa Dx. Si procede ad embolizzazione per via endovascolare dei primi 2 aneurismi mentre il terzo rimane non trattato per impossibilità tecnica (**Figura 9**).

La pz al termine della procedura presenta crisi ipertensiva con comparsa di anisocoria Sx/dx: una TC eseguita in urgenza mostra ematoma del corpo calloso con sangue nel IV ventricolo dovuto alla rottura dell'aneurisma della Pericallosa; pertanto si procede al clippaggio chirurgico dell'aneurisma ed al posizionamento di un Catetere di Derivazione Esterna. All'ingresso in Neurorianimazione la paziente, in finestra di sedazione, presenta GCS 6 (E1V1M4). **Figura 10**

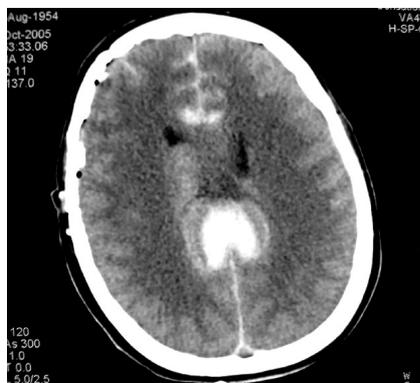


Figura 9 TC post-angiografia



Figura 10 TC post intervento chirurgico

Il monitoraggio neurofisiologico, iniziato al rientro dalla sala operatoria, rimane stabile, con PES corticali presenti su entrambi gli emisferi, per i primi 3 giorni (**Figura 11**), mentre la PIC mostra fin dall'inizio valori elevati il cui controllo richiede alte dosi di farmaci sedativi e più di 3 somministrazioni/die di terapia osmotica. Il TCD inizialmente rileva normali velocità di flusso sulle Cerebrali Medie e accelerazioni aspecifiche sulle Comunicanti Anteriori.

In quarta giornata il PES dx diviene instabile ed in quinta si riduce al 50% rispetto al valore iniziale. **Figura 12** Il TCD rileva vasospasmo sulle Cerebrali Medie (122cm/sec; 122cm/sec) con Indice di Lindegard >3 e i valori PIC risultano ancora controllabili con la terapia farmacologica. La TC non mostra modificazioni significative.

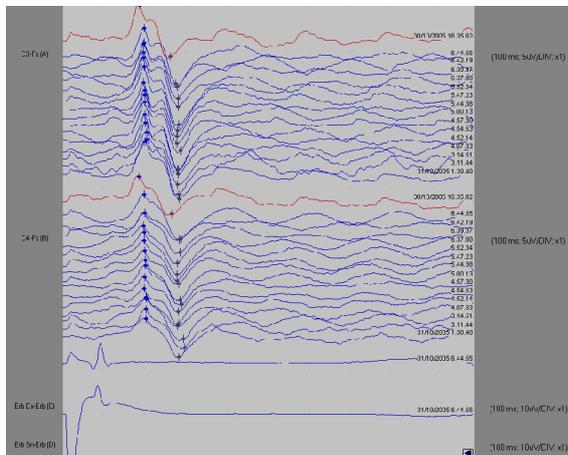


Figura 11 Stabilità PES su entrambi gli emisferi durante i primi 3 giorni di monitoraggio

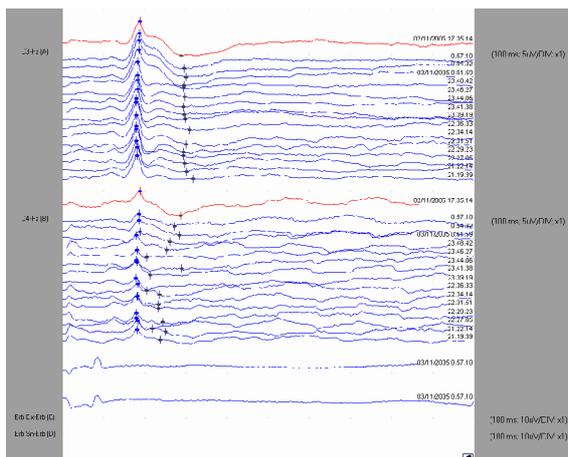


Figura 12 Instabilità e progressiva riduzione di ampiezza del PES dx.

La pz viene sottoposta a coma barbiturico con soppressione EEG del 90-100%. Il PES corticale dx mostra un aumento di ampiezza con scomparsa della asimmetria; (**Figura 13**) i valori PIC mostrano solo una lieve risposta alla terapia ed al TCD risulta una persistenza del vasospasmo.

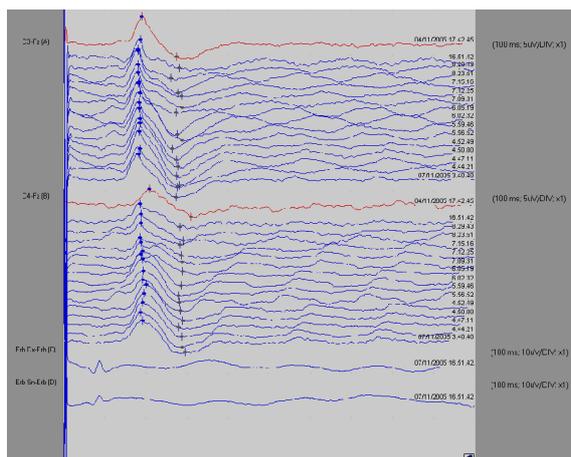


Figura 13 Recupero progressivo dell'ampiezza del PES destro durante infusione di TPS.

L'infusione di TPS viene sospesa dopo tre giorni per complicanze sistemiche e per la relativa inefficacia nel controllo della PIC. Il PES mostra nuovamente l'instabilità nell'ampiezza sull'emisfero dx fino a scomparire del tutto in dodicesima giornata di monitoraggio. L'EEG, non più soppresso dall'infusione di barbiturico mostra un progressivo aumento di asimmetria con comparsa di bassi voltaggi sull'emisfero dx e scomparsa delle componenti rapide (theta/alpha).

Figura 14

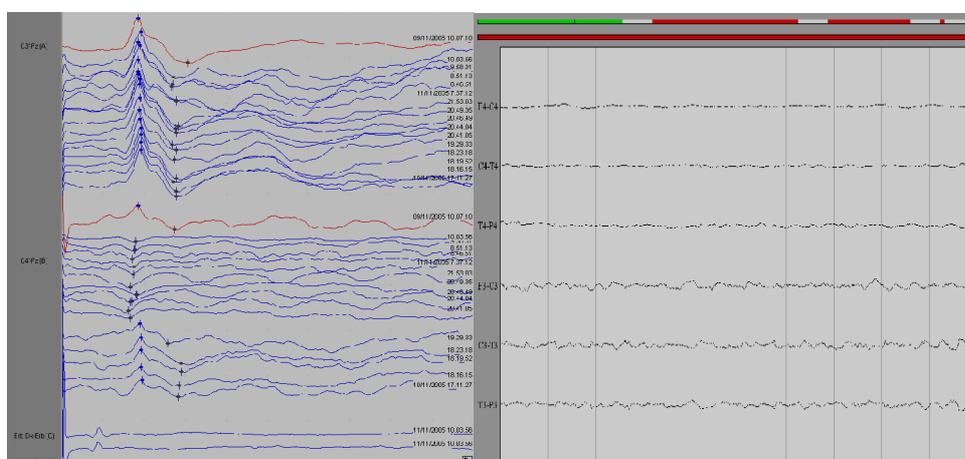


Figura 14 Scomparsa del PES dx e comparsa di voltaggi molto bassi all'EEG.

Contemporaneamente si rileva un incremento del vasospasmo sulle Cerebrali Medie (181cm/sec, 228cm/sec) con Indice di Lindgard > 6 in dodicesima giornata. La TC cranio mostra un netto incremento dell' edema cerebrale diffuso.

Figura 15 La situazione evolve verso la morte encefalica che sopraggiunge in quattordicesima giornata. **Figura 16**



Figura 15 TC: edema cerebrale massivo.

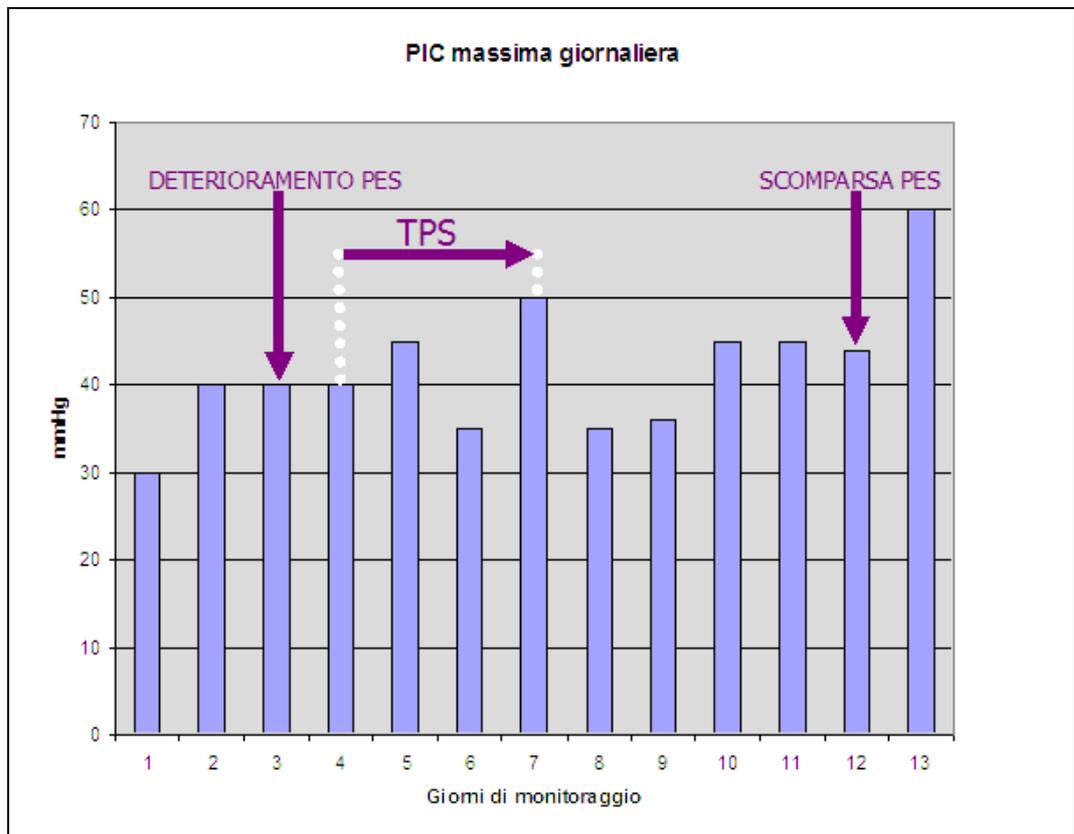


Figura 16 Il grafico evidenzia la persistenza di elevati valori PIC per tutta la durata del monitoraggio, comprese le fasi più critiche di deterioramento del PES in terza e dodicesima giornata, con scarsa risposta sia alla terapia diuretica sia alla sedazione sia al coma barbiturico mantenuto dalla quarta alla settima giornata.

Caso clinico 2

L. A., 44 anni. ESA da rottura di aneurisma del sifone carotideo.

Giunge al pronto soccorso con GCS 5 (E1,V1,M3). La TC mostra una vasta emorragia cerebrale del nucleo lenticolare dx, inondazione ematica biventricolare associata ad ESA bilaterale. **Figura 17** L'angiografia rileva la rottura di un aneurisma del sifone carotideo Dx.

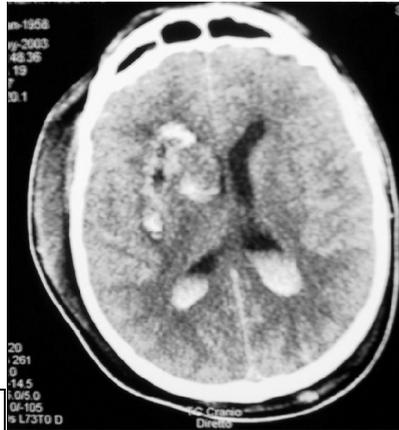


Figura 17 TC di ingresso

Emorragia cerebrale del nucleo ventricolare dx, inondazione ematica biventricolare, ESA diffusa. Il pz. viene sottoposto a chirurgia con posizionamento di una sonda PIC intraparenchimale. All'ingresso in TINCH presenta pupille isocore e normoreagenti, GCS8 (E2,V1,M6), emiparesi sn. In seconda giornata viene iniziato il monitoraggio neurofisiologico con riscontro dei PES su entrambi gli emisferi con una lieve asimmetria di ampiezza (< sull'emisfero Dx).

Figura 18 PES di inizio monitoraggio (I° monitoraggio)

Il pz. viene sottoposto a chirurgia con posizionamento di una sonda PIC intraparenchimale. All'ingresso in TINCH presenta pupille isocore e normoreagenti, GCS8 (E2,V1,M6), emiparesi sn. In seconda giornata viene iniziato il monitoraggio neurofisiologico con riscontro dei PES su entrambi gli emisferi con una lieve asimmetria di ampiezza (< sull'emisfero Dx).

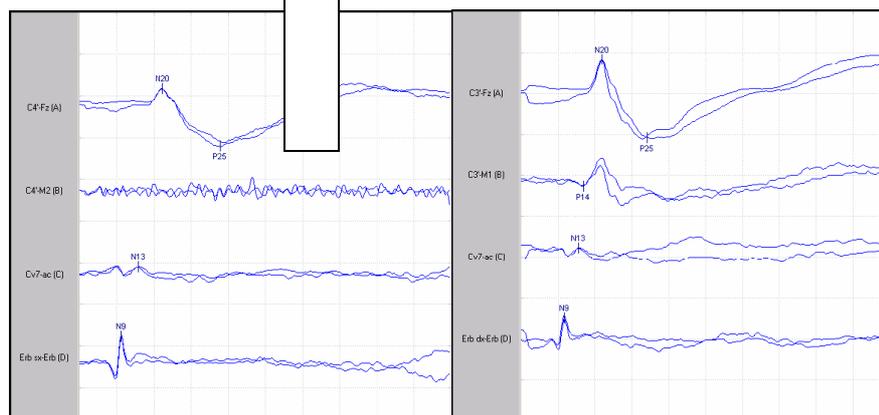


Figura 18 PES di inizio monitoraggio (I° monitoraggio)

In 3° giornata, per la persistenza di elevati valori PIC non responsivi ad altre terapie, viene instaurato il coma barbiturico, mantenuto per tre giorni, con buon controllo PIC e senza significative variazioni dei PES se non quelle attribuibili

alla sedazione. Dopo un iniziale recupero di ampiezza, il PES sull'emisfero Dx (8° gg) presenta una progressiva riduzione di ampiezza ed instabilità. **Figura 19** In 9° giornata si verifica un ulteriore riduzione di ampiezza del PES e un progressivo incremento PIC. La TC di controllo risulta sostanzialmente invariata.

Figura 20

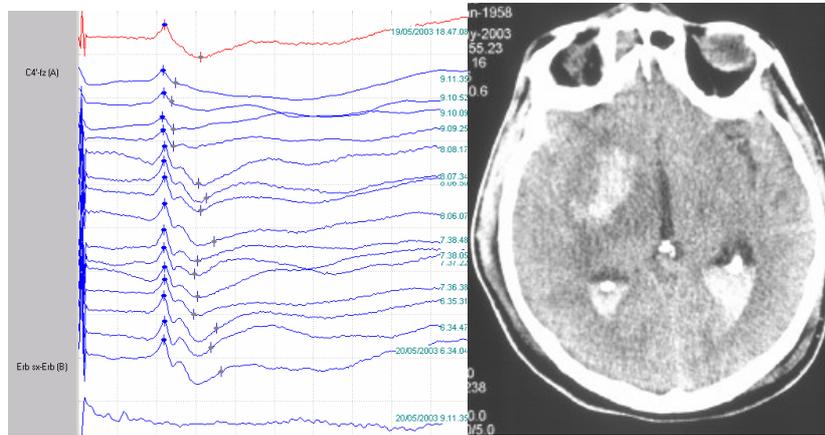


Figura 19

Figura 20

Deterioramento PES in nona giornata TC di controllo invariata (nona giornata)

Il giorno successivo (10°gg) viene ripreso il monitoraggio neurofisiologico (sospeso per l'esecuzione della TC) con riscontro della scomparsa del PES sull'emisfero Dx ed un'accentuazione dell'asimmetria interemisferica all'EEG.

Figura 21

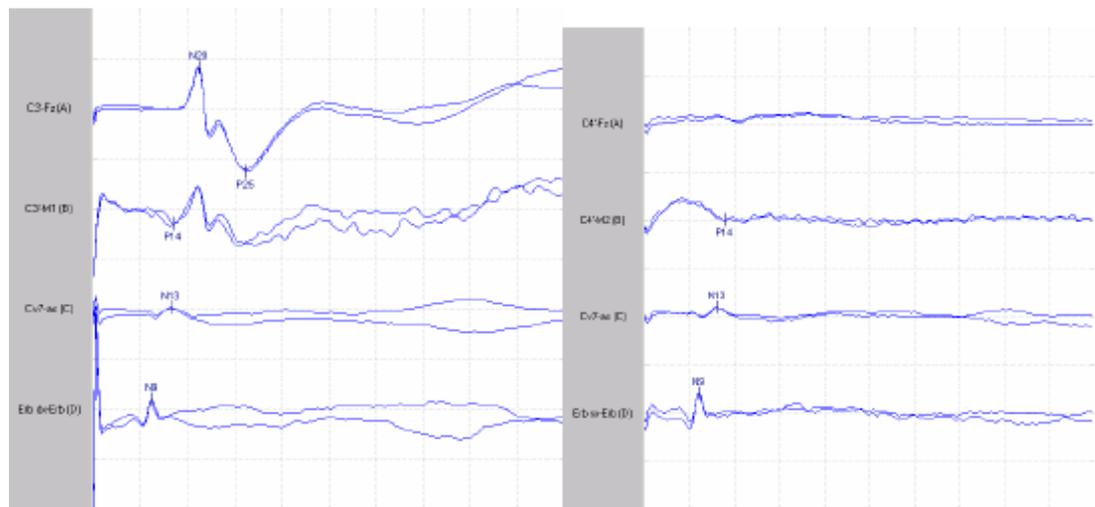


Figura 21 Scomparsa del PES dx in decima giornata.

Per la persistenza di valori di PIC intrattabili viene iniziata nuovamente l'infusione di TPS per 5 giorni con buon controllo dei valori PIC. Una TC alla fine del coma barbiturico evidenzia la comparsa di una nuova lesione ischemica parietale Dx. **Figura 22**

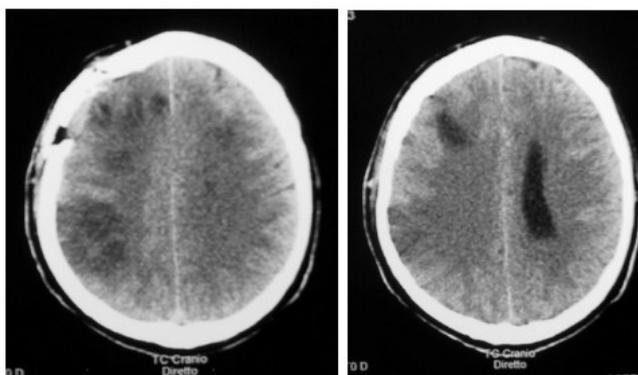
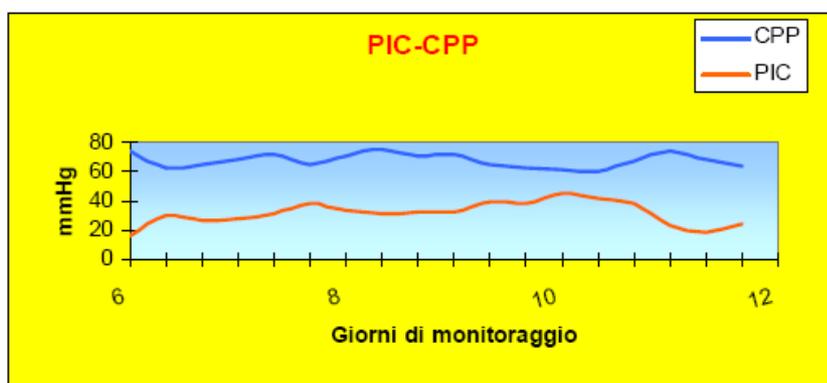


Figura 22 TC al termine del secondo coma barbiturico (II° secondo monitoraggio)

Comparsa di nuova area ischemica nell'emisfero dx.

In diciottesima giornata il pz. apre gli occhi allo stimolo doloroso. Il GCS alla dimissione è 11 (E4,V1,M6) con residua grave emiparesi sn. **Figura 23**

A



B

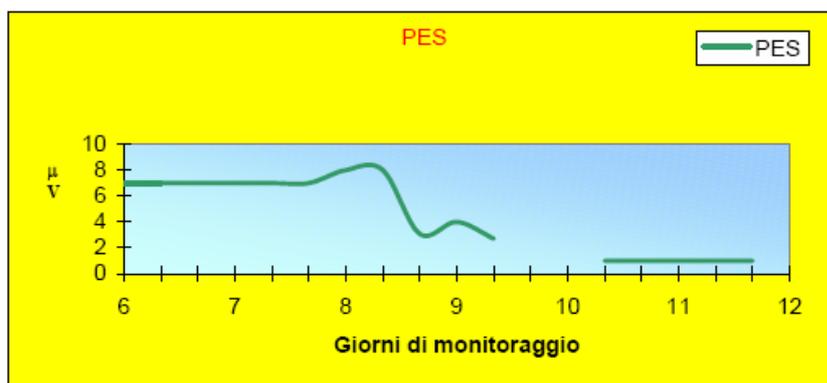


Figura 23 Andamento del monitoraggio PIC-PPC (A) e ampiezza PES sull'emisfero dx (B) tra la sesta e la dodicesima giornata di monitoraggio.

In 6°gg sospensione del I° coma barbiturico: recupero di ampiezza del PES poi nuova progressiva riduzione di ampiezza con instabilità in ottava giornata e buon controllo dei valori PIC. In 9°gg, ulteriore riduzione di ampiezza del PES seguito da un rialzo dei valori PIC. In 10°gg, alla ripresa del monitoraggio, riscontro di scomparsa del PES dx. Buon controllo dei valori PIC anche con II° coma barbiturico.

DISCUSSIONE

Il monitoraggio continuo PES-EEG è utilizzato in Neuroranimazione da più di 4 anni. Una così lunga durata di applicazione testimonia la fattibilità del monitoraggio stesso, la compliance da parte dei medici e soprattutto del personale infermieristico del reparto. L'assistenza ai pz monitorizzati, sebbene il fissaggio degli aghi sia stato con il tempo ottimizzato, richiede molta attenzione per il gran numero di collegamenti fra la testina e la testa del pz e le manovre di nursing sono inevitabilmente più difficoltose e prolungate.

I presupposti che ne hanno favorito l'impiego sono sicuramente rappresentati dal fatto che il programma di monitoraggio costituisce l'estensione di un sistema digitale EEG-PE già in uso nel servizio di neurofisiologia clinica (con il quale il personale neurofisiologico ha già confidenza) e che il personale tecnico e medico di neurofisiologia ha esperienza con le problematiche relative alla registrazione ed alla interpretazione dei dati neurofisiologici in terapia intensiva. Inoltre, la consultabilità in rete dei dati ha garantito una più stretta e continua collaborazione tra neurorimatori e neurofisiologi e ha fatto emergere negli anni la necessità, al termine di ogni singolo monitoraggio, di un debriefing comune.

Altro fattore favorente l'impiego del sistema di monitoraggio è stato la presenza di un display dedicato, con schermate facilmente consultabili e dati interpretabili, almeno in prima istanza, anche da personale non esperto.

Nel nostro studio la valutazione dell'EEG è stata spesso limitata dall'uso di sedativi ad alti dosaggi. Nei pz. studiati, infatti, l'EEG è stato utilizzato prevalentemente come guida alla neuroprotezione e solo raramente ha permesso di individuare le varie fasi di evoluzione del danno secondario. In corso di trattamento dell'ipertensione endocranica tramite somministrazione di neurosedativi (tiopentone o propofol) l'EEG esprime la percentuale di soppressione raggiunta permettendo di non incrementare ulteriormente il dosaggio dopo il raggiungimento del 100% di soppressione. Un ulteriore incremento di infusione del neurosedativo, infatti, non determina un'ulteriore riduzione della PIC bensì è associato ad un aumento del rischio di ipotensione sistemica e di ipoperfusione cerebrale. (**Kassell et al, 1980; Schwartz et al, 1984**)

Il CEEG ed il QEEG sono stati utili per la diagnosi e trattamento dello stato epilettico: in 2 pz abbiamo riscontrato uno stato epilettico non convulsivo. Il

SENC è un evento assai frequente nei pz. in NICU (**Lowenstein et Aminoff, 1992; Jordan et al, 1999b**) che può determinare un peggioramento dell'entità del danno cerebrale e che dovrebbe essere riconosciuto e trattato il più precocemente possibile. Vespa ha recentemente osservato una associazione tra SENC post-traumatico e innalzamento parossistico dei valori PIC che può verificarsi contemporaneamente alla scarica epilettica o fino a 96 ore dopo. Il CEEG può quindi contribuire, identificando il SENC precocemente a ottimizzare il controllo della PIC (**Vespa et al, 2005**). E' riportato in letteratura che la durata di uno stato epilettico non convulsivo prima dell'inizio del trattamento correla con la probabilità che lo stesso fallisca; ciononostante rimane da definire se una più tempestiva identificazione e conseguente terapia migliorino realmente l'outcome (**Scheuer, 2002**). Oltre a ciò, sono riportati diversi dati in merito al possibile peggioramento delle condizioni cliniche del pz. a causa degli effetti collaterali di un trattamento aggressivo del SENC con il rischio che la morbilità del trattamento sia superiore a quella del SENC stesso. Come già dimostrato in letteratura, il QEEG si rivela essere uno strumento indispensabile per poter seguire nel tempo la ricorrenza delle crisi monitorando l'efficacia della terapia antiepilettica.

Nella nostra casistica i PES sono risultati il parametro neurofisiologico maggiormente monitorizzabile, a conferma della loro relativa insensibilità sia all'uso di farmaci anestetici che alla moderata ipotermia, come riportato in letteratura. (**Ganes et al, 1983; Hall et al 1985; Kottenberg-Assenmacher et al, 2003**)

Abbiamo osservato, pur non avendo fatto una correlazione tra concentrazioni ematiche di specifici farmaci sedativi e modificazione dei PES, che in presenza di soppressione EEG dopo un bolo di anestetico, le componenti intermedie PES scompaiono mentre il complesso precoce intracorticale (N20) mostra scarse alterazioni di ampiezza e latenza senza variazioni di morfologia. Diversamente, in presenza di un'infusione prolungata di alte dosi di anestetici, i PES, pur rimanendo monitorizzabili, tendono a mostrare progressivamente una riduzione di ampiezza ed un incremento di latenza oltre ad una modificazione di morfologia e questo appare in accordo con quanto osservato da altri autori.. (**Lundar et al, 1983; Ganes et Lundar, 1983, Pinto et al, 1990**).

E' risultato importante monitorare con i PES, entrambi gli emisferi. Ciò infatti, offre il vantaggio di poter meglio distinguere le modificazioni PES attribuibili alla neurosedazione che si verificano bilateralmente rispetto a quelle dovute al deterioramento della funzione cerebrale, più frequentemente asimmetriche (in genere più precoci o maggiori su un emisfero).

La scelta di monitorare i PES in modo continuo trova i suoi presupposti nel forte valore prognostico ormai attribuito a questi dati e già ricordato precedentemente. La specificità dei PES come fattore prognostico di outcome sfavorevole si approssima al 100% (**Carter and Butt, 2005**). Tutti i pz della nostra casistica con deterioramento dei PES hanno presentato anche un peggioramento clinico. Data l'evoluitività del danno cerebrale nei giorni successivi all'insulto primario, effettuare registrazioni PES isolate potrebbe non essere sufficiente ad individuare in tempo reale eventi importanti a fini terapeutici e prognostici. I pochissimi dati disponibili in letteratura sostengono che l'outcome di un pz con danno cerebrale possa essere determinato solo dalla raccolta di dati PES in più giorni seguenti all'evento (**Konasiewicz et al, 1994; Moulton et al, 1998**) e dal continuo confronto di questi con altri dati clinici (GCS, diametro pupillare) e strumentali (TC) (**Carter and Butt, 2005**). Nella nostra casistica, inoltre, il 25% dei deterioramenti PES si sono verificati precedentemente all'innalzamento della PIC, costituendo un segnale precoce di scompenso della funzione cerebrale e giustificando ulteriormente la scelta del monitoraggio continuo. La rilevazione in tempo reale delle modificazioni del Potenziale Evocato data la sua chiara correlazione con il deterioramento clinico del paziente, deve indurre ad indagare le cause di tale deterioramento e verificare le possibilità di trattamento. Ciò ha portato spesso nella nostra realtà ad approfondire le indagini diagnostiche e ad aumentare l'aggressività terapeutica. In alcuni casi tale atteggiamento ha permesso di osservare un recupero, anche se transitorio, del PE.

Al fine di valutare la sensibilità dei PES nell'indicare l'insorgenza di un deterioramento neurologico abbiamo suddiviso l'andamento del monitoraggio PES in due categorie: "stabile o in miglioramento" o "deteriorato" (decrementi di ampiezza del PES >50%). Abbiamo preso in considerazione il PES di entrambi gli emisferi in quanto l'evoluzione di un danno primario, o la comparsa di un danno secondario, si manifesta in genere più precocemente sull'emisfero maggiormente danneggiato. Nella nostra casistica ogniqualevolta il monitoraggio PES è risultato

“stabile o in miglioramento” il pz. non ha evidenziato un significativo deterioramento della funzione neurologica, valutato tramite GCS e TC seriate. Diversamente, ogni qual volta il monitoraggio PES è risultato in “deterioramento” il pz. ha presentato un peggioramento neurologico ed in questi casi il deterioramento PES è sempre progredito fino alla scomparsa della risposta intracorticale.

La nostra è una casistica piuttosto limitata numericamente, ancor più tenendo conto che si tratta di una casistica mista, e questo non ci permette di ipotizzare correlazioni tra diversi pattern di deterioramento PES e diversi meccanismi patogenetici del danno cerebrale secondario. Nei casi di deterioramento neurofisiologico abbiamo osservato 3 diversi pattern di modificazione dei PES: il primo, riscontrato in 8 pz (3 TC, 3 ESA, 1 EIP, 1 Ictus), è rappresentato da una progressiva riduzione di ampiezza fino alla scomparsa della risposta intracorticale; il secondo, osservato in 2 pz (1 EIP, 1 ESA), consiste in una grave instabilità del PES, rappresentata da incrementi e decrementi transitori di ampiezza, precedente alla definitiva scomparsa ed il terzo, riscontrato sempre in 2 pz, rappresentato dalla brusca scomparsa della risposta intracorticale.

Dei 12 pz con deterioramento neurologico 8 hanno presentato un danno diffuso, che in 6 casi ha condotto alla morte encefalica, e 4 un danno focale. (2 ESA e 2 EIP).

Nella casistica la categoria di pz che ha presentato un minor numero di casi di deterioramento neurologico è stata quella dei traumi cranici : solo 3 dei 28 pz traumatizzati hanno infatti avuto un pattern PES di deterioramento. Il deterioramento osservato è stato sempre diffuso, verosimilmente espressione del fatto che la lesione traumatica grave interessa globalmente il cervello e la sua l’evoluzione negativa è comunque legata all’entità del danno primario.

Nei pz con trauma cranico i pattern PES di inizio monitoraggio osservati confermano il valore prognostico dei PES stessi: i pz con un buon pattern iniziale (NN) hanno mostrato stabilità neurofisiologica e un punteggio GCS incrementato al termine del monitoraggio.

Nei pz con danno vascolare abbiamo osservato un diverso comportamento dei PES a seconda della diversa patologia.

Tutti i pz con Ictus Ischemico arruolati nello studio presentavano ictus da trombosi della A. Cerebrale Media e pattern PES di inizio monitoraggio AN

dove A indica l'assenza del PES dal lato interessato dall'occlusione vascolare e N la conservazione del PES dal lato risparmiato dall'ischemia.

Quattro dei 5 pz hanno presentato nel corso del monitoraggio stabilità dei PES e miglioramento clinico; nell'unico pz con deterioramento neurologico abbiamo osservato una progressiva riduzione dell'ampiezza del PES associata al concomitante incremento PIC che ha poi portato all'exitus per edema cerebrale maligno.

La maggioranza dei pz con EIP monitorizzati presenta pattern PES di ingresso AN: infatti la maggior parte degli ematomi cerebrali coinvolge i nuclei della base e l'asse talamo-corticale che è la principale via di trasmissione del PES. I PES dei pz con EIP deteriorati includono pattern di grande instabilità precedente la scomparsa o pattern di deterioramento focale.

In queste 2 classi di pz quindi il comportamento PES è sostanzialmente concorde con l'obiettività clinica e anatomopatologica.

Nella casistica di pz con ESA, di cui fanno parte il maggior numero di pz con deterioramento neurologico (26%), non abbiamo riscontrato correlazione tra pattern iniziale dei PES ed evoluzione clinica: diversamente dai pz traumatizzati, il 30% dei pz con buon pattern di ingresso (NN) ha poi presentato un deterioramento neurologico e neurofisiologico. Questa differenza potrebbe essere legata al fatto che nell'ESA il danno secondario evolve in un lasso di tempo maggiore rispetto al trauma e che spesso la sua evoluzione è condizionata dall'insorgenza di vasospasmo, fenomeno che ha la massima incidenza tra il 4° ed il 10° giorno successivi all'evento patologico. Nella casistica di pz con ESA, inoltre, abbiamo riscontrato 2 dei 4 casi di deterioramento focale dei PES. E' infatti riportato in letteratura come il 50–70% dei pz. con ESA presenti vasospasmo e il 19–46% dei pz. con ESA presenti un ischemia cerebrale tardiva. **(Claassen et al, 2004)**

Nei dodici pz con deterioramento neurologico abbiamo osservato il rapporto tra deterioramento del PES e variazione della PIC supponendo che un diverso comportamento PES/PIC rifletta i diversi meccanismi determinanti l'evoluzione del danno cerebrale.

In 3 pz. (un ESA con danno ischemico secondario, un Emorragia intraparenchimale con deterioramento neurologico fino alla morte encefalica e un TC) il PES è stato il primo allarme del deterioramento neurologico, seguito, dopo

diverse ore, da un incremento della PIC. Tale dato è in accordo con quanto osservato da alcuni AA nel trauma cranico severo secondo i quali, almeno in un sottogruppo di pazienti, l'aumento della PIC non è la causa di un deterioramento PES ma piuttosto è la conseguenza di un deterioramento della funzione cerebrale. **(Konasiewicz et al, 1994)** Un deterioramento PES precedente ad un incremento PIC può essere legato ad un meccanismo di danno cerebrale primitivamente ischemico : in una prima fase di danno reversibile si assiste ad una alterazione elettrofisiologica non accompagnata da modificazioni pressorie che si manifestano solo in un secondo momento quando un'ulteriore riduzione del flusso ematico cerebrale conduce al danno di membrana irreversibile e alla definitiva scomparsa della risposta PES intracorticale.

In un pz. (1 EIP evoluta verso la morte encefalica) si è verificata l'improvvisa scomparsa bilaterale del PES, senza che vi sia mai stato un incremento della PIC. Il pz. è progressivamente deteriorato fino alla morte encefalica, sei giorni dopo la scomparsa del PES. E' infatti riportato in letteratura che il deterioramento della funzione neurologica, nel trauma cranico severo, può, seppur infrequentemente, verificarsi senza incremento della PIC. **(Miller et al, 1977; Narayan et al, 1996)**

In 5 pz. (3 ESA , 1 TC, ed 1 Ictus Ischemico) le modificazioni dei PES sono comparse contemporaneamente all'incremento PIC.

In 3 pz. (1 TC ed 1 Esa entrambi deteriorati fino alla morte encefalica ed 1 EIP) l'incremento della PIC ha preceduto di 24-36 ore il progressivo deterioramento dei PES che quindi si è manifestato solo dopo l'instaurarsi del danno cellulare in seguito a perdita del compenso metabolico-parenchimale.

L'andamento temporale del deterioramento dei PES rispetto all'ipertensione endocranica ci permette di fare alcune ipotesi patogenetiche sul danno che richiedono comunque una casistica molto più ampia per poter essere confermate.

Tutti i pz in cui si è osservato un deterioramento dei PES, hanno presentato un deterioramento clinico. D'altra parte, i pz con stabilità dei Potenziali Evocati durante il monitoraggio, hanno mostrato stabilità clinica o un miglioramento alla dimissione dalla Terapia Intensiva. In gran parte dei pz di questo gruppo non è stato possibile ottenere un buon controllo della PIC.

Analizzando l'andamento della PIC in tutti i pz è possibile osservare come valori molto elevati (>40 mmHg) di Pressione Intracranica correlano con un outcome sfavorevole in T.I. mentre valori mantenuti costantemente nella norma (27pz)

conducono ad un buon outcome del pz. Nella maggioranza dei nostri pz i valori PIC si sono mantenuti al di sopra del target di trattamento nonostante l'adozione pressoché costante di terapie estreme; tuttavia solo una piccola parte (22%) di essi ha presentato un peggioramento clinico rispetto all'ingresso in T.I. Questi stessi pz hanno mostrato un peggioramento anche sotto il profilo neurofisiologico.

Tale osservazione induce a pensare che elevati valori di PIC siano diversamente "tollerati" dai diversi pz e che le modificazioni del PES, indice funzionale, rappresentino la "soglia" di tale tolleranza. Il fatto che solo nel 25% dei casi di deterioramento la modificazione del PES preceda l'aumento della PIC, non consente ovviamente di assumere l'integrità del PES come target di terapie estreme ma invita ad approfondire lo studio per individuare i pz che presentano maggiore o minore sensibilità nello sviluppare danno da ipertensione endocranica. In questo può fornire un aiuto lo studio sistematico e continuo dei pz con TCD non solo al fine di valutare la velocità di flusso ma soprattutto nello studio della autoregolazione cerebrale.

CONCLUSIONI E FUTURI SVILUPPI

- Il Monitoraggio neurofisiologico si è inserito positivamente nel monitoraggio multimodale del paziente critico neurochirurgico che attualmente comprende, nella Neuroranimazione di Careggi, EEG, PES, TCD e PIC.
- La valutazione dell'EEG e talvolta dei PES a scopo di monitoraggio della funzione cerebrale è stata condizionata dagli alti dosaggi di anestetici necessari per il trattamento dei pz con elevati valori di PIC.
- Il CEEG ed il QEEG sono stati impiegati nella diagnosi e terapia del SENC e come guida alla neuroprotezione farmacologica.
- I PES si sono rivelati il parametro neurofisiologico maggiormente stabile e misurabile.
- Nel nostro studio è stato osservato che la stabilità dei parametri neurofisiologici ha correlato con la stabilità clinica; al contrario tutti i pazienti che hanno mostrato un deterioramento del PES hanno anche mostrato un peggioramento clinico. Il deterioramento del PES si è rivelato un fattore predittivo di outcome altamente sfavorevole: il GOS a sei mesi di 11 su 12 (92%) dei pz con PES deteriorati è 1.
- Nei casi in cui il deterioramento dei PES ha preceduto l'aumento della PIC è stato possibile intervenire attivamente modificando la strategia terapeutica.
- Come ampiamente dimostrato in letteratura il pattern iniziale dei PES nel trauma cranico correla con l'outcome dei pazienti. Più complessa appare invece la situazione nei pazienti con esa per i quali alla prognosi è maggiormente correlato il PES di fine monitoraggio.
- Per l'immediato futuro stiamo lavorando ad una più stretta integrazione del monitoraggio elettrofisiologico con il TCD non solo per lo studio delle velocità di flusso ma anche dell'autoregolazione cerebrale. Il fine è quello di individualizzare la terapia e migliorare la capacità prognostica del monitoraggio stesso. Proprio l'autoregolazione cerebrale potrebbe esserci d'aiuto nel comprendere come pz che presentano elevati valori PIC riescano a mantenere inalterati indici di funzionalità cerebrale, come i PES, e a mostrare un outcome favorevole.

Bibliografia

Albeck MJ, Borgesen SE, Gjerris F, et al. Intracranial pressure and cerebrospinal fluid outflow conductance in healthy subjects. *J Neurosurg* 1991;74:597–600.

Amantini, A., A. Grippo, S. Fossi, C. Cesaretti, A. Piccioli, A. Peris, A. Ragazzoni, and F. Pinto. 2004. Prediction of "awakening" and outcome in prolonged acute coma from severe traumatic head injury: evidence for validity of short latency SEPs. *Clin. Neurophysiol.* in press.

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.

Bhatia A, Gupta AK. Neuromonitoring in the intensive care unit. II. Cerebral oxygenation monitoring and microdialysis. *Intensive Care medicine* 2007; 33: 1322-1328.

Brown JI, Moulton RJ, Konasiewicz SJ, Baker AJ. Cerebral Oxidative Metabolism and evoked potential deteriorating after severe brain injury: new evidence of early posttraumatic ischemia. *Neurosurgery*, 42 (5): 1057-64, 1998

Bullock R. Mannitol and other diuretics in severe neurotrauma. *New Horizons* 1995;3:448–52.

Cant BR, Hume AL, Judson JA, Shaw NA. The assessment of severe head injury by short-latency somatosensory and brain-stem auditory evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1986;65(3):188-95.

Carter BG, Butt W. Are somatosensory evoked potentials the best predictor of outcome after severe brain injury? A systematic review. *Intensive care Medicine* 2005; 31: 765-775.

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.

Claassen J, Mayer SA, Kowalski RG, Emerson RG, Hirsch LJ. Detection of electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critically ill patients. *Neurology* 2004a;62:1743–1748

Claassen J, Hirsch LJ, Kreiter K, 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* 2004b, In Press

Czosnyka M, Pickard JD. Monitoring and interpretation of intracranial pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:813–821.

Facco E, Munari M, Baratto F, Dona B, Giron GP. Somatosensory evoked potentials in severe head trauma. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl.* 1990;41:330-41.

Fossi S. et al. Continuous EEG-SEP monitoring of severely brain injured patients in NICU: methods and feasibility. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2006; 36: 195-205.

Ganes T, Lundar T. The effect of thiopentone on somatosensory evoked responses and EEGs in comatose patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1983 Jun;46(6):509-14.

Ghajar J. Intracranial pressure monitoring techniques. New Horizons 1995;3:395–9.

Greenberg RP, Becker DP, Miller JD, Mayer DJ. Evaluation of brain function in severe human head trauma with multimodality evoked potentials. Part 2: Localization of brain dysfunction and correlation with posttraumatic neurological conditions. J Neurosurg. 1977;47(2):163-77.

Gress DR et al., Electrophysiological monitoring in the neurological intensive care unit. In: General principle of neurological intensive care, Ropper AH Editor, Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004

Guérit 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;23(2–3):209–26.

Guérit JM. Medical technology assessment EEG and evoked potentials in the intensive care unit. Neurophysiol Clin. 1999;29(4):301-17.

Guidelines for the management of sever traumatic brain injury. Journal of neurotrauma. 2000; Volume 17(6-7):471-595

Gupta AK. Monitoring the injured brain in the intensive care unit. Journal of postgraduate medicine 2002; 48(3): 218-225.

Hall JW. The effects of high dose barbiturates on the acoustic reflex and auditory evoked responses. Acta otolaryngol. 1985; 100:387-398.

Horn P et al. Quantitative regional cerebral blood flow techniques improve non-invasive detection of cerebrovascular vasospasm after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Cerebrovasc Disease 2001; 12:197-202

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. Electroenceph clin Neurophysiol 1991;78:228–33.

Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. Lancet 1975; I: 480-484.

Jordan KG. Continuous EEG monitoring in the neuroscience intensive care unit and emergency department. J Clin Neurophysiol. 1999(a) Jan;16(1):14-39.

Jordan KG. Non-convulsive status epilepticus in acute brain injury. J Clin Neurophysiol. 1999 (b) Jul;16(4):332-40; discussion 353.

Kassell NF, Hitchon PW, Gerk MK, Sokoll MD, Hill TR. Alterations in cerebral blood flow, oxygen metabolism, and electrical activity produced by high dose sodium thiopental. Neurosurgery. 1980 Dec;7(6):598-603.

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.

Kottenberg-Assemacher E et al. Hypothermia does not alter somatosensory evoked potential amplitude and global cerebral oxygen extraction during marked sodium nitroprusside-induced arterial hypotension. *Anesthesiology* 2003; 98(5):1112-8.

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;114(9):1615-27.

Lowenstein DH, Aminoff MJ.Clinical and EEG features of status epilepticus in comatose patients. *Neurology.* 1992 Jan;42(1):100-4.

Lundar T, Ganes T, Lindegaard KF. Induced barbiturate coma: methods for evaluation of patients. *Crit Care Med.* 1983 Jul;11(7):559-62.

Miller JD, Becker DP, Ward JD, et al. Significance of intracranial hypertension in severe head injury. *J Neurosurg* 1977;47:503-516

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.

Narayan RK, Wilberg Jr.JE, Povlishok JT. Neurotrauma. Chapter39/Electrophysiological monitoring in head injury. McGraw-Hill Health Professions Division. 1996. 39:563-575

Newlon PG, Greenberg RP, Hyatt MS, et al. The dynamics of neuronal dysfunction and recovery following severe head injury assessed with serial multimodality evoked potentials. *J Neurosurg* 1982; 57:168-177

Patel HC, Bouamra O, King A, et al. Mortality after head trauma. Effect of neurosurgical care. *Euroacademia Multidisciplinaria Neurotraumatologica.* Graz, 2003. [Abstract] *Acta Neurochir (Wein)* 2003;145:1135-48.

Pinto F, Ragazzoni A, Amantini A, et al : Anesthetic induction with thiopental : its effect on scalp topography of median nerve somatosensory evoked potentials. *Acta Anaesthesiol Scand;* 34:389-392,1990

Rosner MJ, Rosner SD, Johnson AH. Cerebral perfusion pressure: Management protocol and clinical results. *J Neurosurg* 1995;83:949-62.

Robinson LR, Micklesen PJ, Tirschwell DL, Lew HL. Predictive value of somatosensory evoked potentials for awakening from coma.*Crit Care Med.* 2003;31(3):960-7.

Rothstein TL. The role of evoked potentials in anoxic-ischemic coma and severe brain trauma. *J Clin Neurophysiol* 2000;17:486-97.

Rumpl E, Prugger M, Gerstenbrand F, Hackl JM, Pallua A. Central somatosensory conduction time and short latency somatosensory evoked potentials in post-traumatic coma. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1983;56(6):583-96.

Schwartz ML, Tator CH, Rowed DW, Reid SR, Meguro K, Andrews DF. The University of Toronto head injury treatment study: a prospective, randomized comparison of pentobarbital and mannitol. Can J Neurol Sci. 1984 Nov;11(4):434-40.

Scheuer ML. Continuous EEG monitoring in the intensive care unit. Epilepsia. 2002;43 Suppl 3:114-27.

Sleigh JW, Havill JH, Frith R, Kersel D, Marsh N, Ulyatt D. Somatosensory evoked potentials in severe traumatic brain injury: a blinded study. J Neurosurg 1999;91:577-80.

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.

Vespa PM, Nuwer MR, Juhasz C, Alexander M, Nenov V, Martin N. et Al. Early detection of vasospasm after acute subarachnoid hemorrhage using continuous EEG ICU monitoring. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1997; 6:607-15.

Vespa PM, Nuwer MR, Nenov V, Ronne-Engstrom E, Hovda DA, Bergsneider M, Kelly DF, Martin NA, Becker DP. Increased incidence and impact of nonconvulsive and convulsive seizures after traumatic brain injury as detected by continuous electroencephalographic monitoring. J Neurosurg. 1999 Nov;91(5):750-60.

Vespa PM. Multimodality monitoring and telemonitoring in neurocritical care: from microdialysis to robotic telepresence. Curr Opin Crit Care. 2005 Apr;11(2):133-8

Wartenberg KE, Schmidt JM, Mayer SA. Multimodality monitoring in neurocritical care. Crit Care Clin. 2007 Jul;23(3):507-38. Review.

Wright WL. Multimodal monitoring in the ICU: When could it be useful?. Journal of the Neurological Sciences 2007; in press.

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, Campbell VC. EEG monitoring in Intensive Care Unit: pitfalls and caveats. Journal of Clinical Neurophysiology, 16 (1): 40-45, 1999