

Corso di formazione

“Monitoraggio dei disturbi di coscienza: estensione regionale”

Firenze, 30 gennaio 2013



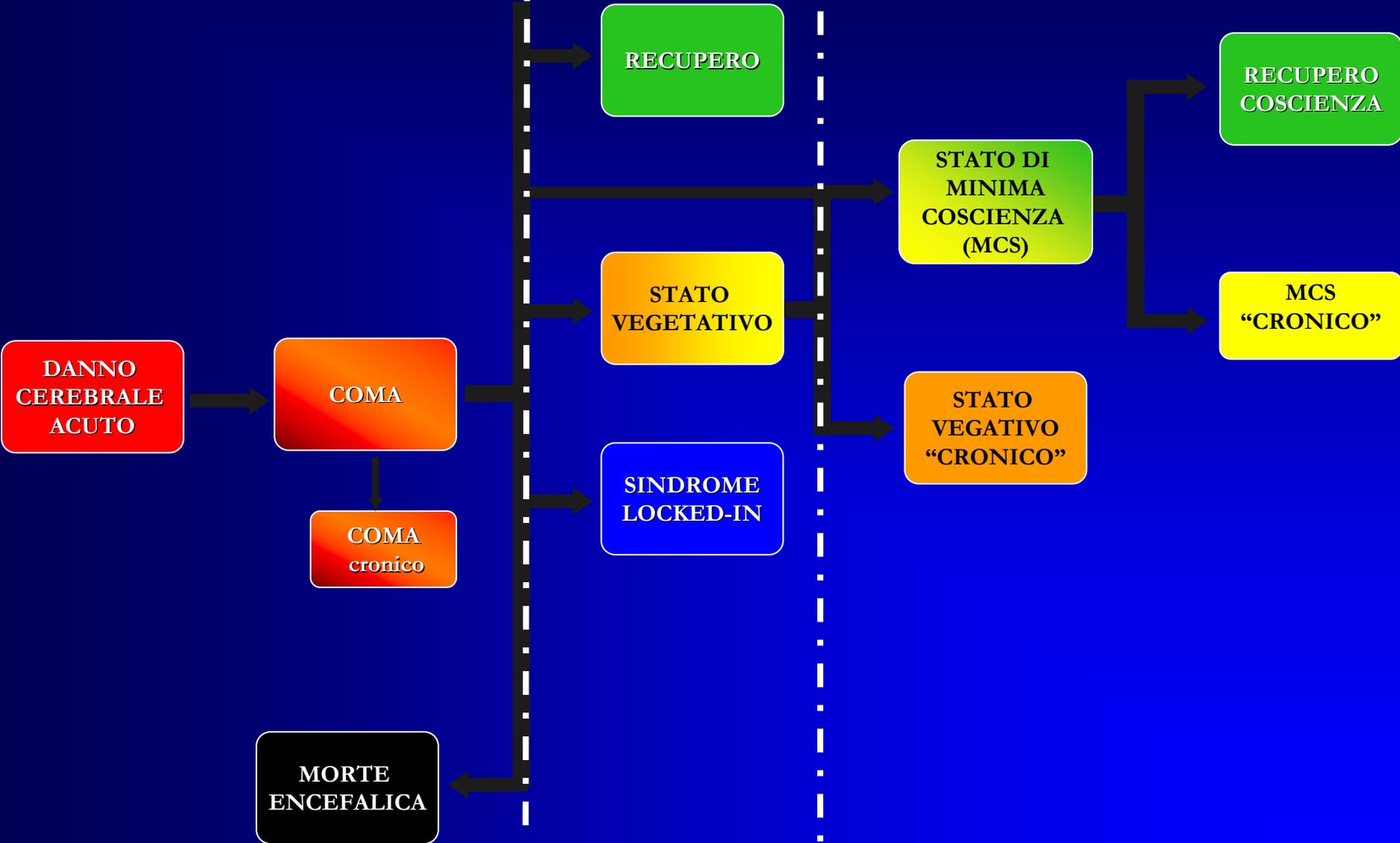
INDICATORI NEUROFISIOLOGICI

***GdL REGIONALE GCA
ARS
TOSCANA***

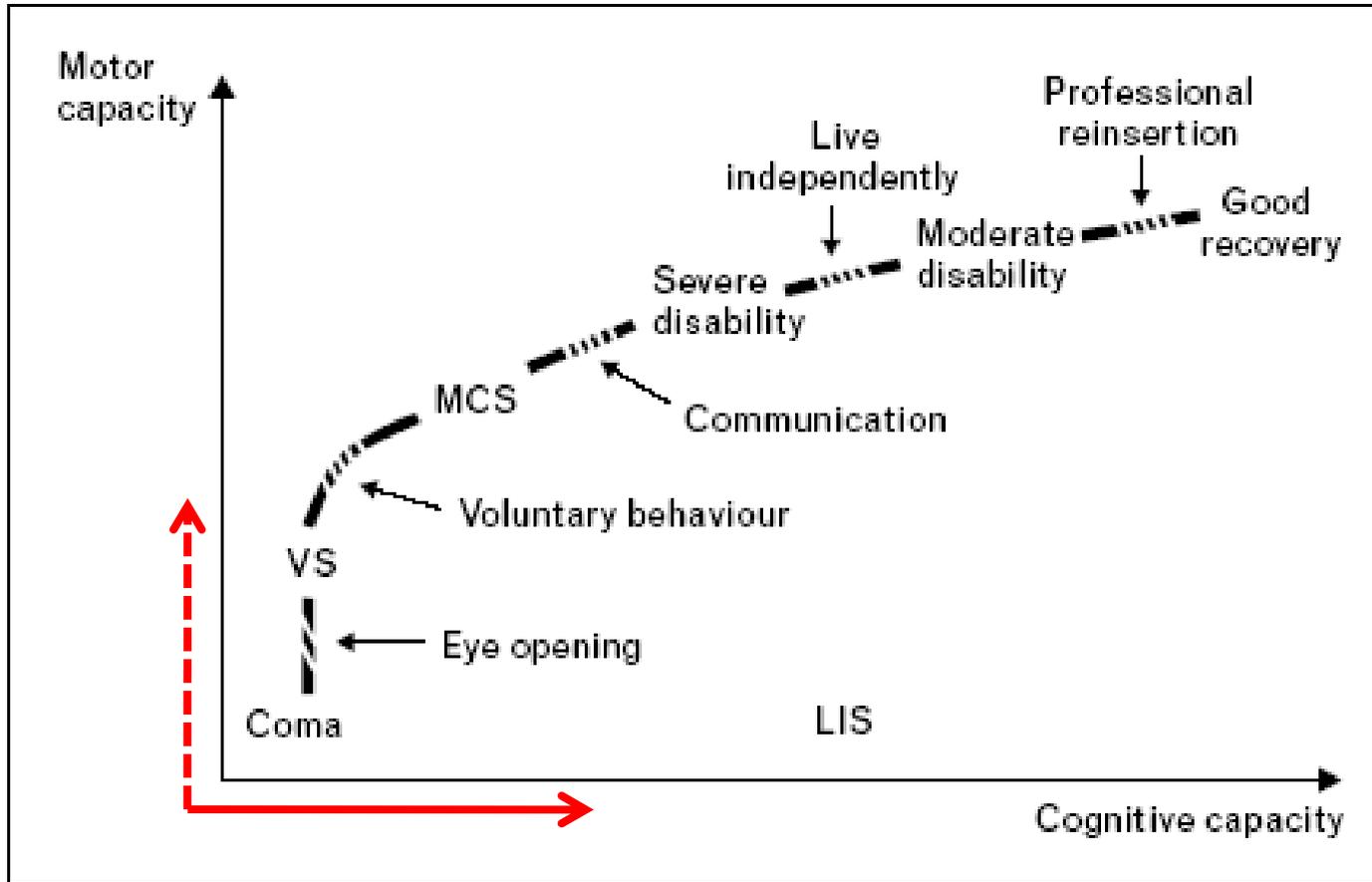
Fase acuta

Fase transizionale

Fase protratta



Razionale all'impiego di indagini strumentali



Quali indagini strumentali ?

Indagini correntemente impiegate
in ambito clinico

- Neuroimaging (CT, MRI)
- Indagini Neurofisiologiche (EEG, PE breve latenza)



Indagini ancora da considerarsi di ricerca

- Neuroimaging (PET, fMRI, DWI-DTI)
- Long latency-ERPs

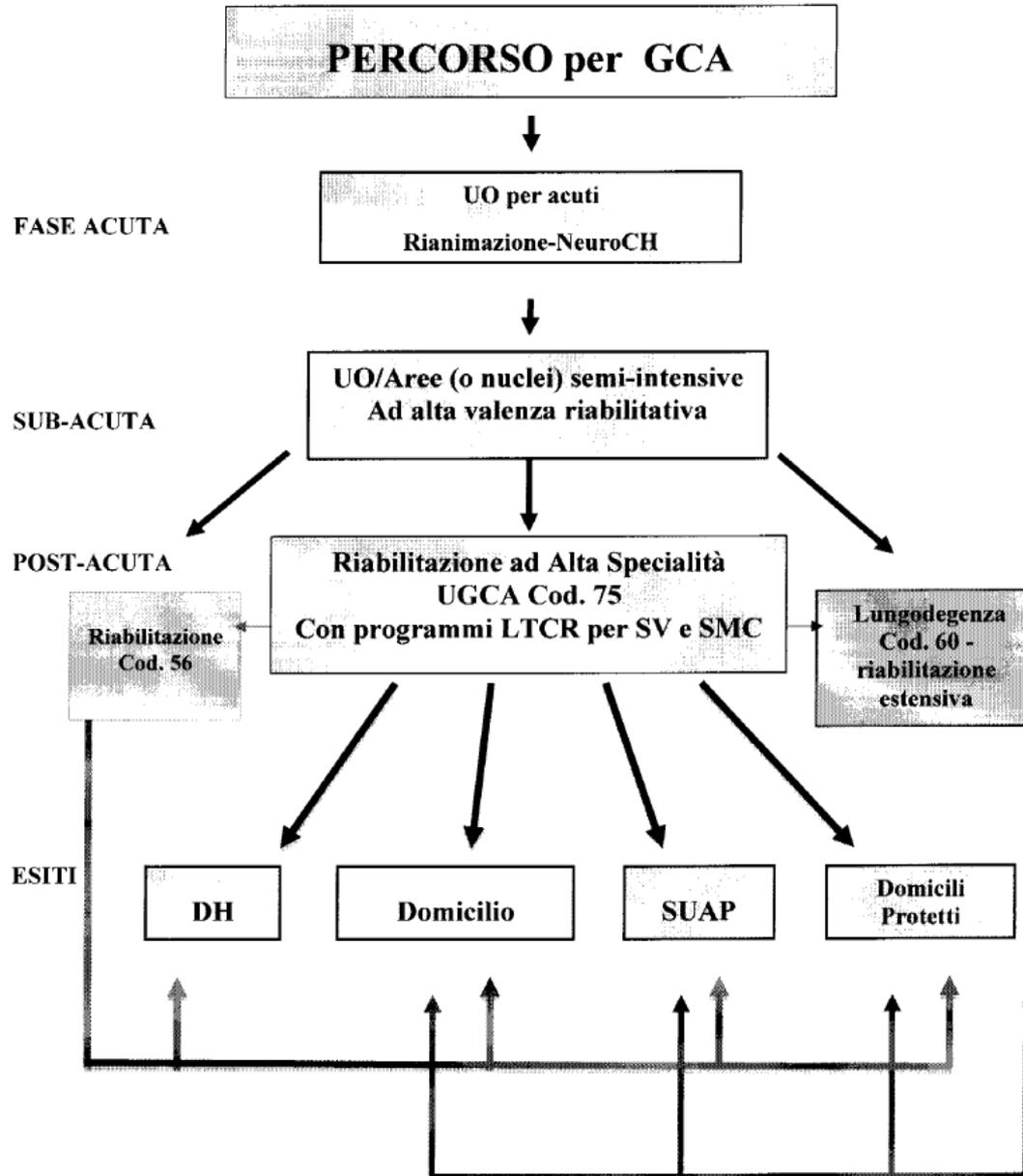


*Presidenza
del Consiglio dei Ministri*
CON L'UNITÀ UNITA

Oggetto: Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome e gli Enti locali sul documento recante "Linee di indirizzo per l'assistenza alle persone in Stato Vegetativo e Stato di Minima Coscienza".

Accordo ai sensi dell'articolo 9 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281.

A seguito della riunione tecnica svoltasi il 28 aprile u.s., il Ministero della salute, con nota in data 29 aprile 2011, ha inviato la versione definitiva del documento indicato in oggetto che recepisce le modifiche concordate nella predetta riunione tecnica .



“coma to community” 4 fasi

Fase critica/acuta (terapie intensive)

Fase subacuta (unità subintensiva/semintensiva)

Fase post-acuta (riabilitazione intensiva)

Fase degli esiti (strutture territoriali)

In parallelo:

prev compl/stabilizzazione

*approfondimento diagnostico DOC e
valutazione continua indicatori prognostici*

1°- 2° anello del percorso (fase acuta-sub-acuta)

Percorso di cura orientato sulla base di indicatori prognostici precoci:

età

anamnesi

danni associati

indicatori neurofisiologici

Indicatori neurofisiologici

- EEG
- PE breve latenza
- PE lunga latenza/ERPs
 - N100
 - MMN
 - P300
 - N400
 - N600

7 g GCS 4 (E1,M2,V1)

Fp2-F4
F4-C4
C4-P4
P4-O2
Fp2-F8
F8-T4
T4-T6
T6-O2
Fp1-F3
F3-C3
C3-P3
P3-O1
Fp1-F7
F7-T3
T3-T5
T5-O1

S
t
i
m
u
l
a
c
u
s
t
i
c
o



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Neurophysiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/clinph



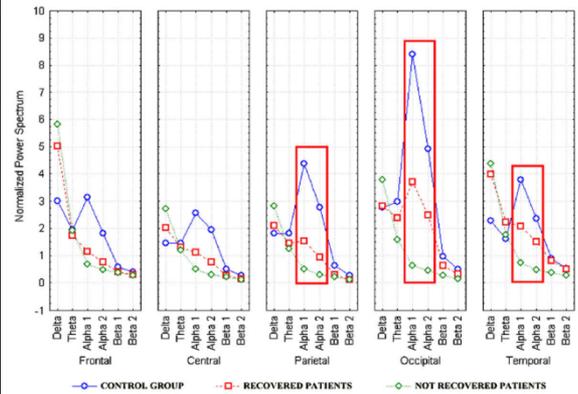
2222-2232 | 2222

Cortical sources of resting-state alpha rhythms are abnormal in persistent vegetative state patients (2009)

Claudio Babiloni^{a,b,*}, Marco Sarà^b, Fabrizio Vecchio^{c,d}, Francesca Pistoia^{b,e}, Fabio Sebastiano^f, Paolo Onorati^{b,g}, Giorgio Albertini^h, Patrizio Pasqualetti^{b,c}, Giuseppe Cibelli^a, Paola Buffo^g, Paolo Maria Rossini^{b,c,i}

Eric Landsness,^{1,2}
Olivia Gosseries,¹
Mélanie Boly¹

STATISTICAL ANOVA INTERACTION AMONG GROUP, BAND AND ROI



omme,¹ Brady Riedner,²
³ Steven Laureys,¹ Giulio Tononi² and

	awaves	REM
MCS 4	+	+
MCS 5	+	+
MCS 6	+	+
VS 1	+	-
VS 2	+	-
VS 3	+	-
VS 4	+	-
VS 5	+	-



Event-related potentials (MMN and novelty P3) in permanent vegetative or minimally conscious states

Catherine Fischer^{a,b,c,*}, Jacques Luaute^{c,d}, Dominique Morlet^{b,c}

2010

et al. 2009

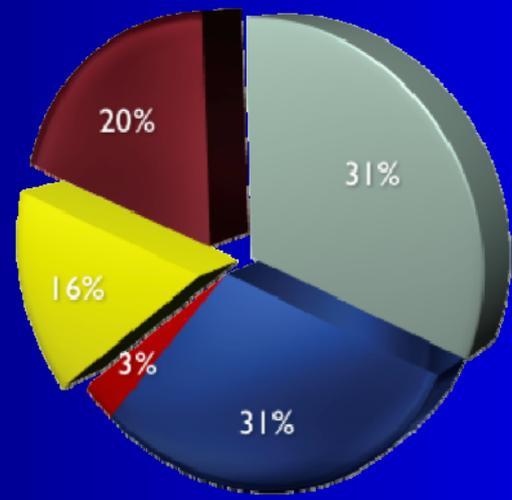
Pat	Aetiology	Sex (M, F)	Age (years)	Time from coma onset (months)	CRS	PVS or MCS	SEP (1 normal, 2 reduced, 3 absent)	BAEP (1 normal, 2 delayed, 3 abnormal)	MLAEP (1 normal, 2 reduced, 3 absent)	N100 (Present)	MMN (Present)	nP3 (Present)	P3b (Present)
1	Anoxia	M	54	5	4	PVS	2	1	3	No	No	No	No
2	Anoxia	M	34	8	10	MCS	1	1	1	No	No	No	No
3	Anoxia	M	44	13	7	PVS	3	1	2	No	No	No	No
4	Anoxia	F	72	6	4	PVS	3	2	3	No	No	No	No
5	Anoxia	M	35	72	9	MCS	1	1	2	No	No	No	No
6	Anoxia	F	22	71	7	PVS	3	1	2	No	No	No	No
7	Anoxia	F	49	40	7	PVS	1	1	1	Yes	Yes	Yes	No
8	Anoxia	M	34	14	5	PVS	3	1	1	No	No	No	No
9	Anoxia	M	68	4	5	PVS	3	2	2	No	No	No	No
10	Anoxia	F	53	6	4	PVS	3	1	3	No	No	No	No
11	Anoxia	M	31	201	11	MCS	2	1	1	Yes	No	No	No
12	Anoxia	M	47	81	6	PVS	3	1	3	No	No	No	No
13	Anoxia	M	26	73	5	PVS	3	1	3	No	No	No	No
14	Anoxia	M	38	59	11	MCS	2	3	1	Yes	No	No	No
15	Anoxia	M	22	21	4	PVS	3	3	2	No	No	No	No
16	Anoxia	F	49	7	6	PVS	1	1	2	No	No	No	No
17	Anoxia	M	19	20	9	MCS	1	1	1	Yes	Yes	Yes	No
18	Anoxia	M	45	261	4	PVS	3	1	3	No	No	No	No
19	Encephalitis	M	48	13	11	MCS	1	1	1	Yes	Yes	Yes	No
20	TBI	M	24	15	7	PVS	2	2	2	Yes	No	Yes	Yes
21	TBI	M	52	37	10	MCS	1	1	1	No	No	No	No
22	TBI	F	44	59	9	MCS	1	1	1	Yes	No	Yes	No
23	TBI	M	48	12	11	MCS	2	3	1	Yes	No	No	No
24	Stroke	F	30	11	7	PVS	1	2	1	Yes	Yes	Yes	No
25	Stroke	M	56	8	14	MCS	1	2	1	Yes	Yes	Yes	Yes
26	Stroke	F	52	94	12	MCS	1	3	2	Yes	No	No	No
27	Stroke	F	49	11	5	PVS	1	1	1	Yes	No	No	No

(Robinson et al. 2003)

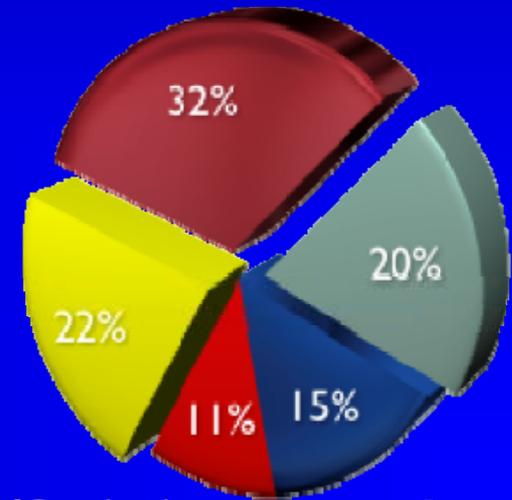
Coma post-traumatico

Grado 1 (NN,NP)	<i>Normale</i>	VP+: risveglio > 90% rec funz > 80%
Grado 2 (NA,PP,PA)	<i>Preservato</i>	
Grado 3 (AA)	<i>Assente</i>	VP - : non risveglio > 90% grave disab ~ 100%

- GOS 1 - Decesso
- GOS 2 - Stato Vegetativo
- GOS 3 - Grave Disabilità
- GOS 4 - Moderata Disabilità
- GOS 5 - Buon Recupero



(Murray et al 1999)



(Casistica personale n=120)

Manuale: significato prognostico PES

Grado 1 (NN, NP)

Grado 2 (PP, NA, PA)

Grado 3 (AA)

Significato prognostico implicito nel grado:

grado3: specifico per prognosi sfavorevole nel coma post-anossico, sfavorevole con eccezioni nel post-traumatico;

grado 2: significato prognostico incerto

grado 1: significato prognostico incerto nel post-anossico (ma pattern necessario per il recupero, poiché tutti i pazienti che recuperano hanno grado 1);

grado 1: significato prognostico favorevole nel post-traumatico

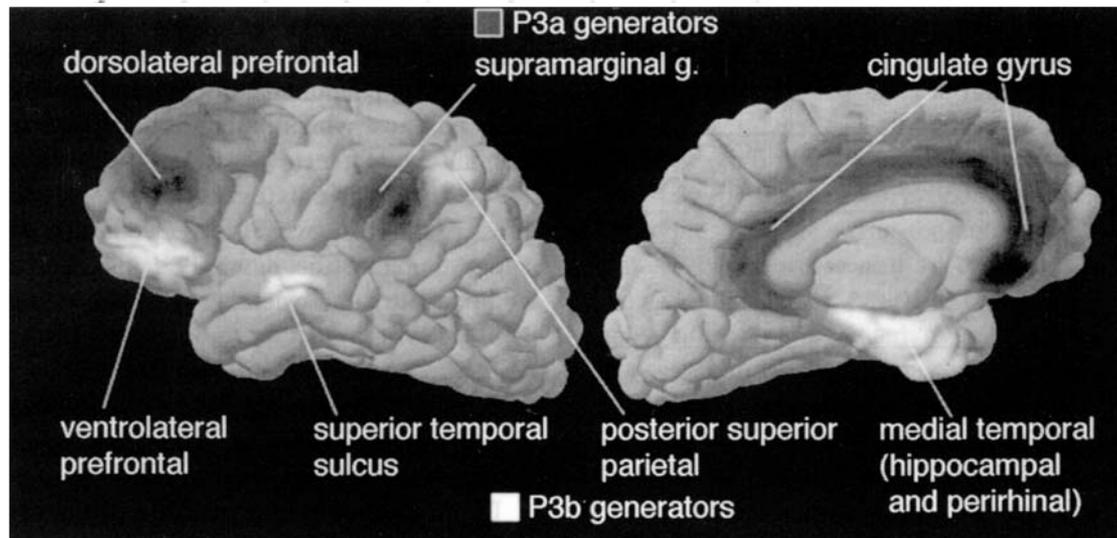
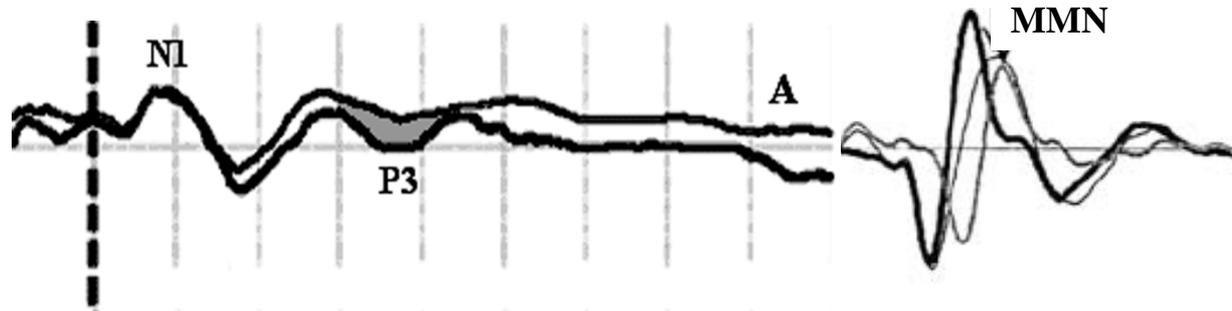
“.....despite the clear utility of short-latency sensory EPs and the widespread availability in most regional hospitals, these simple measures are rarely used”

(Coleman et al., 2009)

J. M. Sauer^a, A. Amadi^b, F. Amadio^c, K. V. Andersen^d, S. Bacter^e,
A. de Weerd^{f,g}, E. Facco^c, C. Fischer^h, P. Hantson^a, V. Jänttiⁱ,
M.-D. Lamblin^j, G. Litscher^k, Y. Péréon^l

PE lunga latenza/ERPs

Presenza/assenza



Significato prognostico delle componenti a lunga latenza (MMN, P300)

16

- La **presenza** (indipendentemente dai valori di latenza ed ampiezza) ha un elevato **VPP (92,8%)** e **specificita' (93%)** con un $LR+ = 6,14$ assumendo valore prognostico favorevole per il recupero di uno stato di coscienza nel trauma cranico grave e nel coma post-anossico
- Bassa sensibilita' (43,9%) poiche' si osservano solo in una bassa percentuale di pz (29%).
La loro **assenza** non esclude quindi una prognosi favorevole.

Manuale: significato prognostico ERPs

Componente	Presenza	Assenza
N1	(componente meno studiata rispetto a MMN/P300) significato prognostico incerto (ma la maggior parte dei pazienti che recuperano hanno la presenza di questa componente)	significato prognostico tendenzialmente sfavorevole
MMN e P300	significato prognostico favorevole per il recupero di uno stato di coscienza	nessun significato prognostico (rivalutare periodicamente)

ITEM			Momenti di rilevazione					
		modalità risposta	Entro 72 ore	4°-10° gg	Dim. TI	Dim. Subint	Entro il VI mese	I ann
EEG	Att. dominante	Alfa/ Beta/ Theta/ Delta /NI						
	Reattività	Si/No /NI						
	Att. epilett.	F ocale/ D iffusa/ A ssente/NI						
	Basso voltaggio < 20 uV	Si/No /NI						
	Componenti del sonno	P resenti/ A ssenti /NE						
Crisi epilettiche	A= Assente F= Focali G= Generalizzate M= Mioclono SE= Stato Epilettico <i>Scelta multipla</i>							
SENC		Si/No						
SEP		NR /NE /NI						
	Grado 1	NN NP						
	Grado 2	PP NA PA						
	Grado 3	AA						
<i>BAEPs</i>		<i>N /A /P /NR/NE/NI</i>						
<i>VEPF</i>		<i>N /A /P /NR/NE/NI</i>						
<i>ERPs</i>	<i>N1</i>	<i>P/A/NR/NE/NI</i>						
	<i>MMN</i>	<i>P/A/NR/NE/NI</i>						
	<i>P3</i>	<i>P/A/NR/NE/NI</i>						
CIP/CIM	Segni Clinici	Si/No/Prob.						
	<i>Segni emg</i>	<i>Si/No/NR/NE</i>						
Diagnosi		SV /SMC /COMA(<i>solo per TI e SUBTI</i>)						

EEG

Attualmente l'attività EEG risulta nel complesso meno rallentata e costituita da un'attività prevalente di banda theta (5-6c/s). Si sono ridotte le componenti lente segnalate prevalentemente su aree frontali. Non più evidente l'ipovoltaggio nelle derivazioni medio-posteriori.

Rimangono presenti alcuni elementi a fronte ripido prevalenti a Dx
Incostante, ma presente una reattività corticale agli stimoli.

C4-P4	EEG	Att. dominante	Alfa/ Beta/ Theta/ Delta /NI
P4-O2		Reattività	Si/No /NI
Fp1-F3		Att. epilett.	Focale/Diffusa/ Assente/NI
F3-C3		Basso voltaggio < 20 uV	Si/No /NI
C3-P3		Componenti del sonno	Presenti/Assen ti /NE
P3-O1		Crisi epilettiche	A= Assente F= Focali G= Generalizzate M= Mioclono SE= Stato Epilettico <i>Scelta multipla</i>
TM-MK			
ECG			

EEG

pz sedato con propofol (2.6 mg/Kg/h) ed in terapia AED con Depakin.

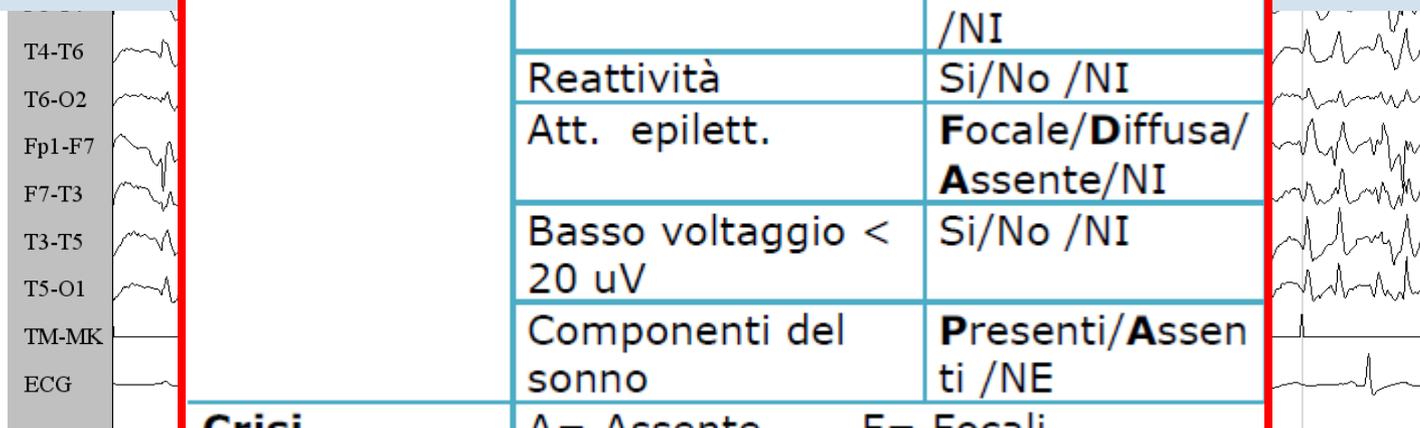
All'inizio della registrazione persiste un'attività parossistica diffusa sub-continua attenuata in ampiezza rispetto al precedente esame.

La riduzione del propofol a 1 mg/Kg/h produce un incremento in frequenza ed in ampiezza dell'attività parossistica (anche con comparsa di grafoelementi a tipo punta-multipla) e ricompaiono mioclonie palpebrali. Viene pertanto ripristinata l'iniziale posologia di propofol.

Seppur attenuata in ampiezza l'attività parossistica diffusa durante la sedazione, persiste uno stato mioclonico post-anossico che si evidenzia alla riduzione della sedazione.

Si consiglia perta

1000mg x2).



EEG	Att. dominante	Alfa/ Beta/ Theta/ Delta /NI
	Reattività	Si/No /NI
	Att. epilett.	Focale/Diffusa/ Assente/NI
	Basso voltaggio < 20 uV	Si/No /NI
	Componenti del sonno	Presenti/Assen ti /NE
Crisi epilettiche	A= Assente F= Focali G= Generalizzate M= Mioclono SE= Stato Epilettico <i>Scelta multipla</i>	

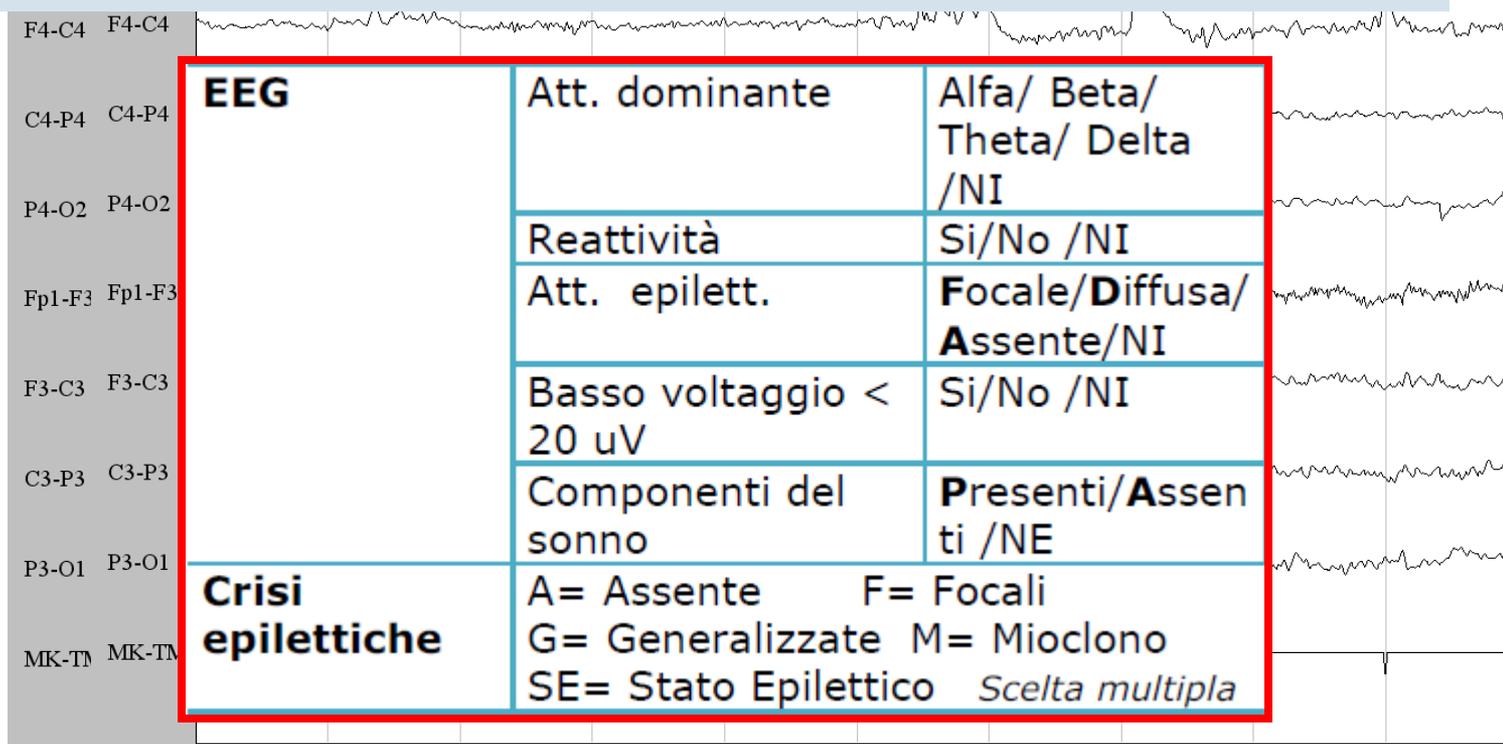
EEG

sedazione sospesa da circa 2 ore.

Tracciati EEG continui costituiti da attività rapida di verosimile origine farmacologica sovraiscritta a minori componenti theta-delta .

Presente una reattività corticale agli stimoli.

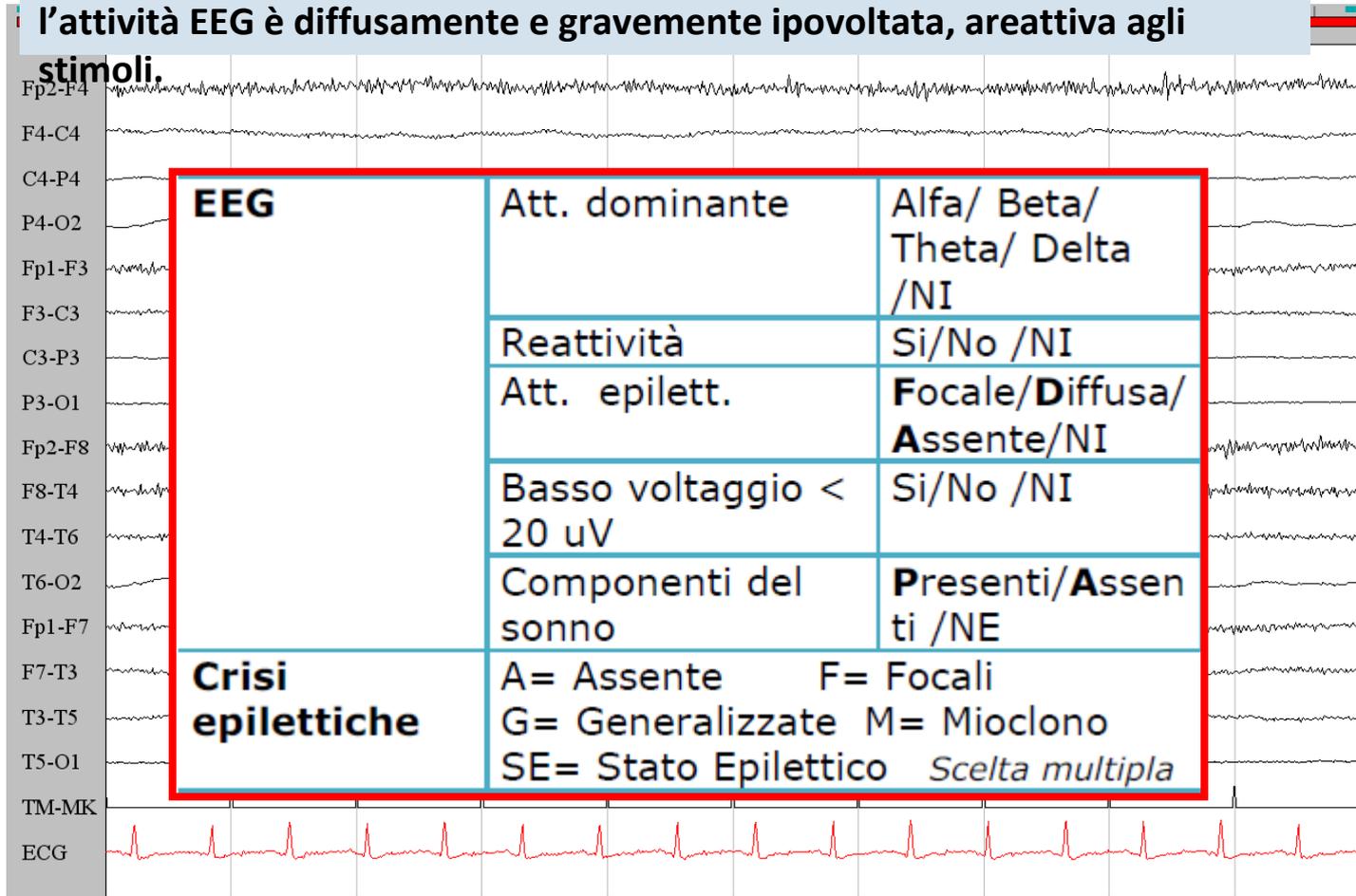
Assenti grafoelemnti epilettiformi o modificazioni critiche subclliche dei tracciati



F4-C4	F4-C4	EEG	Att. dominante	Alfa/ Beta/ Theta/ Delta /NI
C4-P4	C4-P4		Reattività	Si/No /NI
P4-O2	P4-O2		Att. epilett.	Focale/Diffusa/ Assente/NI
Fp1-F3	Fp1-F3		Basso voltaggio < 20 uV	Si/No /NI
F3-C3	F3-C3		Componenti del sonno	Presenti/Assen ti /NE
C3-P3	C3-P3		Crisi epilettiche	A= Assente F= Focali
P3-O1	P3-O1	G= Generalizzate M= Mioclono		
MK-TM	MK-TM		SE= Stato Epilettico <i>Scelta multipla</i>	

EEG

è presente sulle regioni anteriori attività di origine muscolare, ma l'attività EEG è diffusamente e gravemente ipovoltata, areattiva agli stimoli.



EEG

Tracciati EEG caratterizzati da una asimmetria interemisferica; attenuata l'attività EEG sull'emisfero sinistro, ove si rileva la presenza di alcune sequenze di onde delta anteriori. Sull'emisfero destro è presente nelle derivazioni medio-posteriori di destra un'attività ritmica posteriore a circa 8 c/sec reagente prontamente all'apertura degli occhi. Assenti grafoelementi epilettiformi.

Anomalie maggiori emisferiche sinistre; si rileva comunque una riorganizzazione dell'attività ritmica posteriore sull'emisfero Dx.

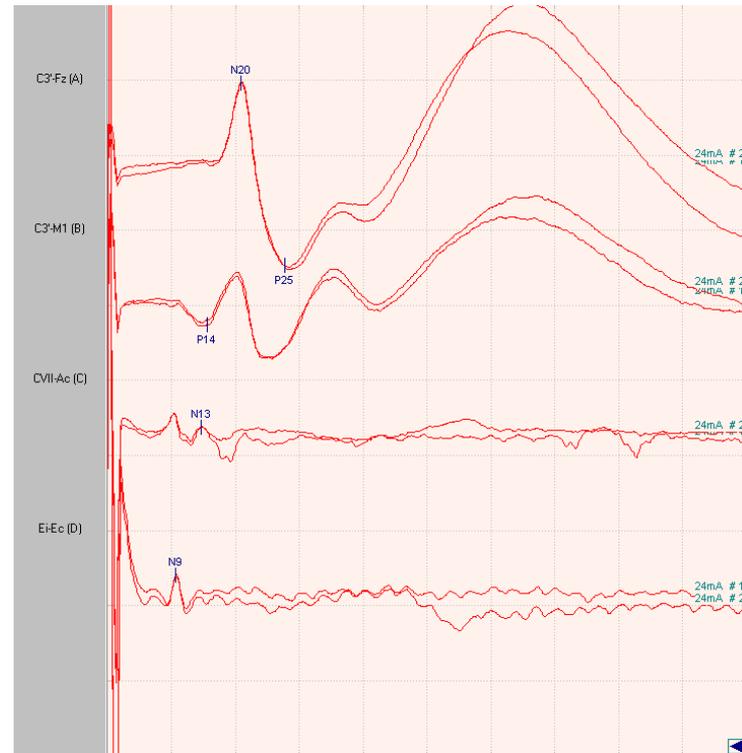
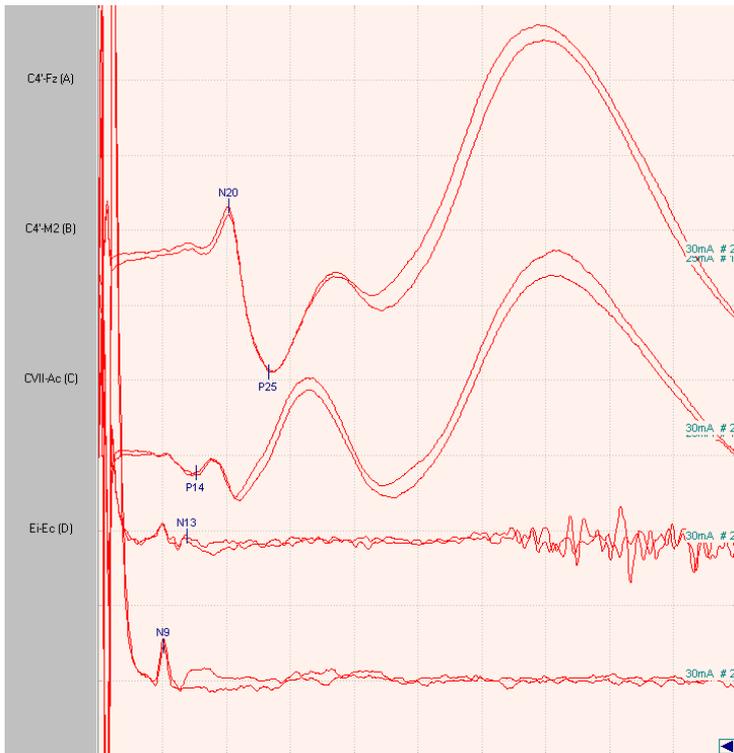
Fp2-F4			
F4-C4			
C4-P4			
P4-O2			
Fp1-F3			
F3-C3			
C3-P3			
P3-O1			
TM-MK			
ecg			

EEG	Att. dominante	Alfa/ Beta/ Theta/ Delta /NI
	Reattività	Si/No /NI
	Att. epilett.	Focale/Diffusa/ Assente/NI
	Basso voltaggio < 20 uV	Si/No /NI
	Componenti del sonno	Presenti/Assen ti /NE
Crisi epilettiche	A= Assente F= Focali G= Generalizzate M= Mioclono SE= Stato Epilettico <i>Scelta multipla</i>	

ITEM			Momenti di rilevazione					
		modalità risposta	Entro 72 ore	4°-10° gg	Dim. TI	Dim. Subint	Entro il VI mese	I ann
EEG	Att. dominante	Alfa/ Beta/ Theta/ Delta /NI						
	Reattività	Si/No /NI						
	Att. epilett.	F ocale/ D iffusa/ A ssente/NI						
	Basso voltaggio < 20 uV	Si/No /NI						
	Componenti del sonno	P resenti/ A ssenti /NE						
Crisi epilettiche	A= Assente F= Focali G= Generalizzate M= Mioclono SE= Stato Epilettico <i>Scelta multipla</i>							
SENC		Si/No						
SEP		NR /NE /NI						
	Grado 1	NN NP						
	Grado 2	PP NA PA						
	Grado 3	AA						
<i>BAEPs</i>		<i>N /A /P /NR/NE/NI</i>						
<i>VEPF</i>		<i>N /A /P /NR/NE/NI</i>						
<i>ERPs</i>	<i>N1</i>	<i>P/A/NR/NE/NI</i>						
	<i>MMN</i>	<i>P/A/NR/NE/NI</i>						
	<i>P3</i>	<i>P/A/NR/NE/NI</i>						
CIP/CIM	Segni Clinici	Si/No/Prob.						
	<i>Segni emg</i>	<i>Si/No/NR/NE</i>						
Diagnosi		SV /SMC /COMA(<i>solo per TI e SUBTI</i>)						

PES

SEP		NR /NE /NI
	Grado 1	NN NP
	Grado 2	PP NA PA
	Grado 3	AA



di normale ampiezza e morfologia e con normale TTC i PES corticali su entrambi gli emisferi.

Ben evidenti ed ampie anche le componenti a latenza intermedia.

PES

SEP	NR /NE /NI
Grado 1	NN NP
Grado 2	PP NA PA
Grado 3	AA

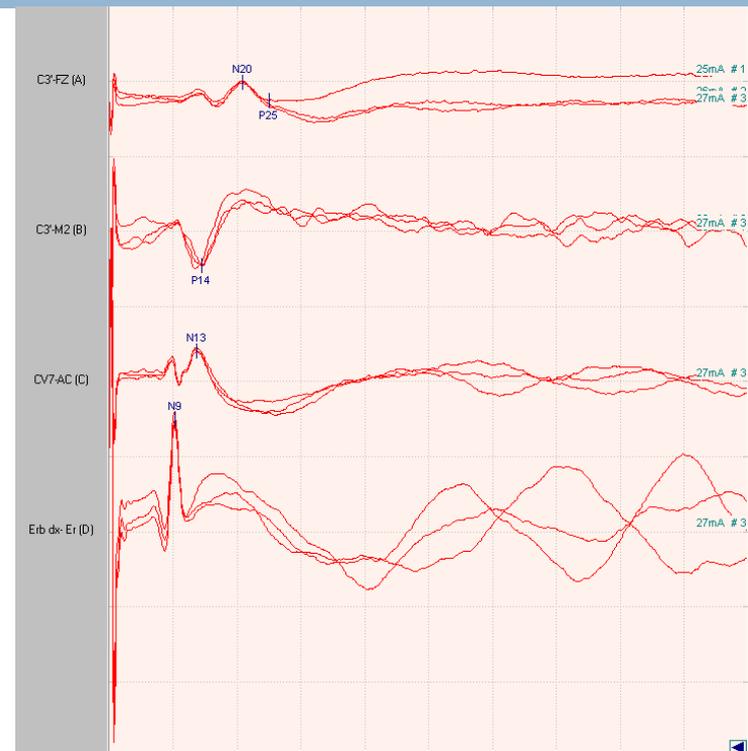
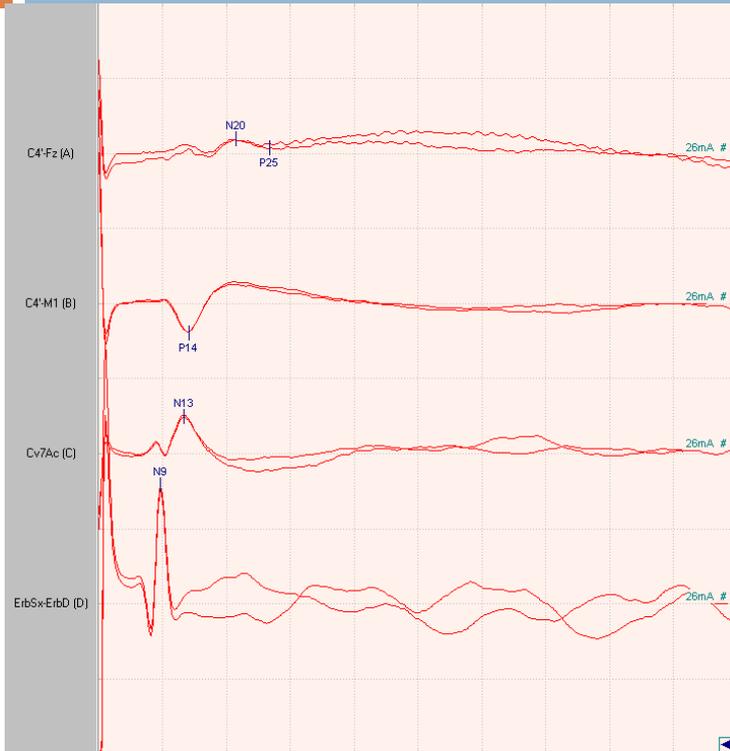


Marcatamente ipovoltato il PES corticale sull'emisfero Sn con TTC incrementato. Normale per ampiezza e TTC il PES corticale sull'emisfero Dx.

Pattern PES: patologico per ampiezza e TTC il PES sull'emisfero Sn, nei limiti della norma sull'emisfero Dx.

PES

SEP		NR /NE /NI
	Grado 1	NN NP
	Grado 2	PP NA PA
	Grado 3	AA

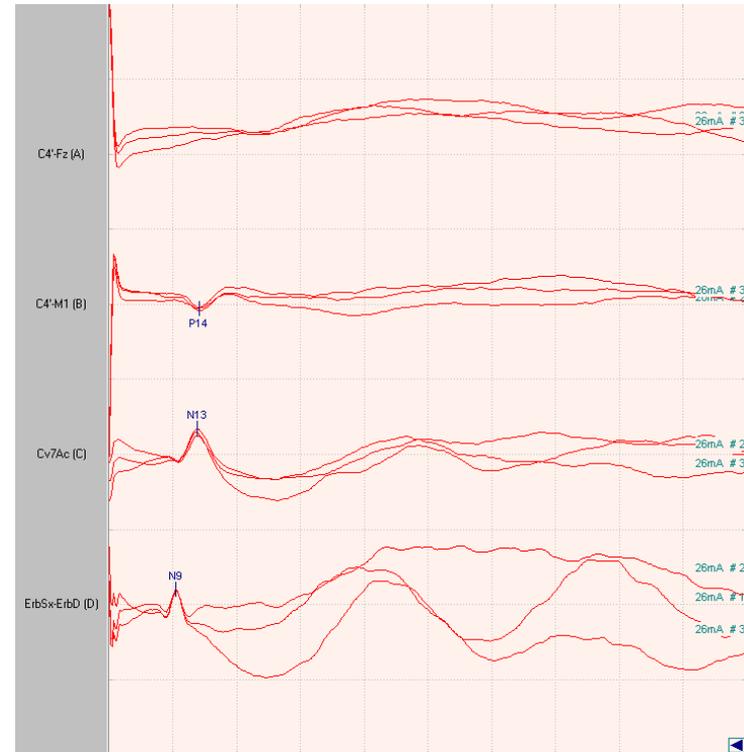


marcatamente ipovoltati i PES corticali su entrambi gli emisferi, in particolare il PES corticale sull'emisfero Dx che presenta anche TTC aumentato. Contenibile nella norma il TTC sull'emisfero Sn.

Pattern PES: PES corticali patologici per ampiezza su entrambi gli emisferi (particolarmente ipovoltati sull'emisfero Dx); TTC patologico nell'emisfero Dx, contenibile nella norma sull'emisfero Sn.

PES

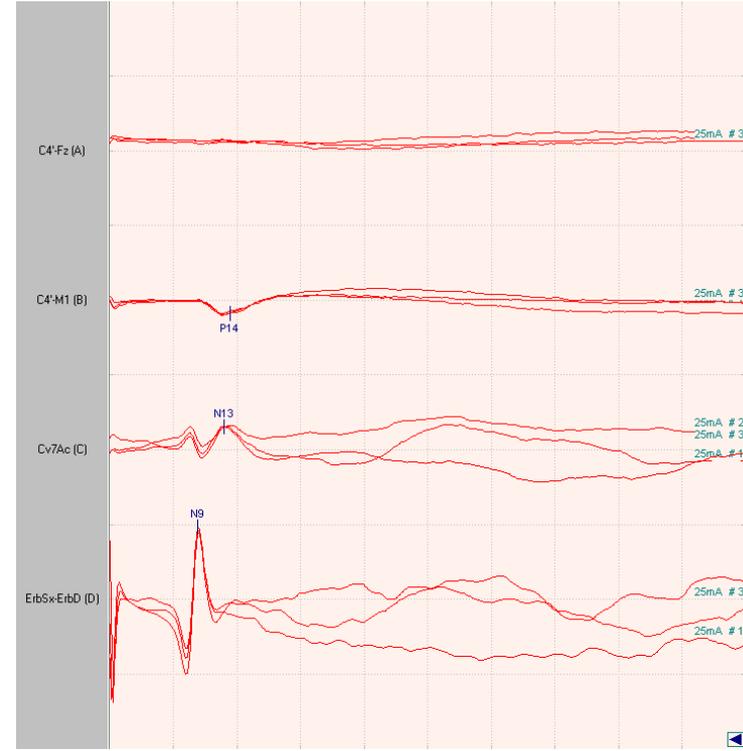
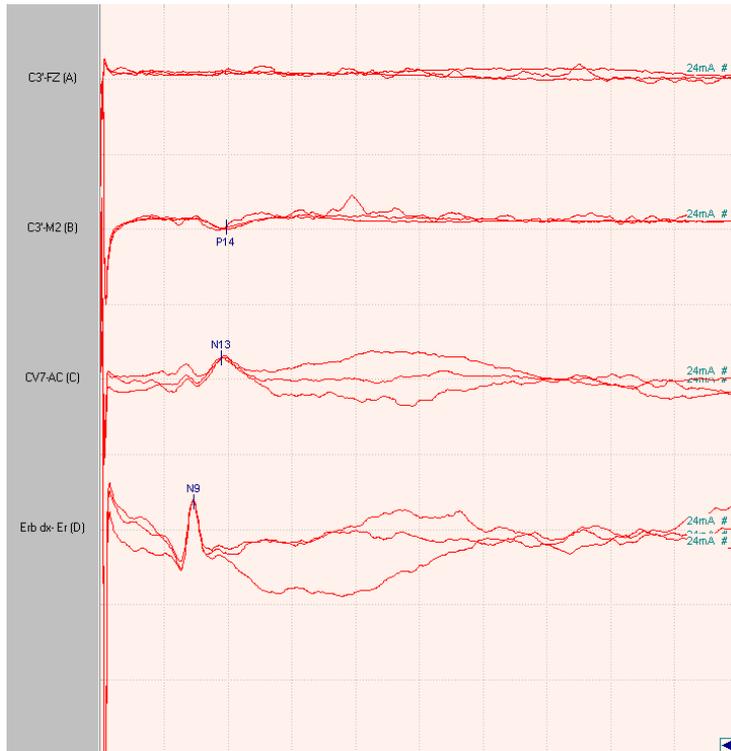
SEP		NR /NE /NI
	Grado 1	NN NP
	Grado 2	PP NA PA
	Grado 3	AA



normali e simmetriche le componenti periferiche, spinali cervicali e lemniscali caudali.
Normale il PES corticale per ampiezza e TTC in emisfero Sn.
Scarsamente identificabile e sostanzialmente assente il PES corticale sull'emisfero Dx.

PES

SEP		NR /NE /NI
	Grado 1	NN NP
	Grado 2	PP NA PA
	Grado 3	AA



Bilateralmente assenti i PES corticali.

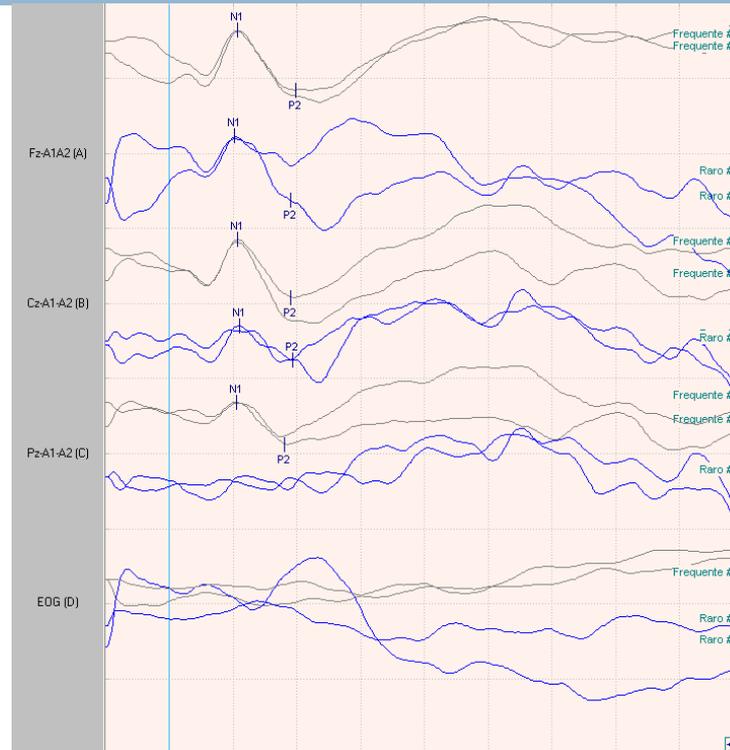
Presenti le componenti di plesso brachiale, spinale cervicale e lemniscale con latenza aumentata in rapporto all'ipotermia terapeutica in atto.

ITEM			Momenti di rilevazione					
		modalità risposta	Entro 72 ore	4°-10° gg	Dim. TI	Dim. Subint	Entro il VI mese	I ann
EEG	Att. dominante	Alfa/ Beta/ Theta/ Delta /NI						
	Reattività	Si/No /NI						
	Att. epilett.	F ocale/ D iffusa/ A ssente/NI						
	Basso voltaggio < 20 uV	Si/No /NI						
	Componenti del sonno	P resenti/ A ssenti /NE						
Crisi epilettiche	A= Assente F= Focali G= Generalizzate M= Mioclono SE= Stato Epilettico <i>Scelta multipla</i>							
SENC		Si/No						
SEP		NR /NE /NI						
	Grado 1	NN NP						
	Grado 2	PP NA PA						
	Grado 3	AA						
<i>BAEPs</i>		<i>N /A /P /NR/NE/NI</i>						
<i>VEPF</i>		<i>N /A /P /NR/NE/NI</i>						
<i>ERPs</i>	<i>N1</i>	<i>P/A/NR/NE/NI</i>						
	<i>MMN</i>	<i>P/A/NR/NE/NI</i>						
	<i>P3</i>	<i>P/A/NR/NE/NI</i>						
CIP/CIM	Segni Clinici	Si/No/Prob.						
	<i>Segni emg</i>	<i>Si/No/NR/NE</i>						
Diagnosi		SV /SMC /COMA(<i>solo per TI e SUBTI</i>)						

ITEM			Momenti di rilevazione					
		modalità risposta	Entro 72 ore	4°-10° gg	Dim. TI	Dim. Subint	Entro il VI mese	I ann
EEG	Att. dominante	Alfa/ Beta/ Theta/ Delta /NI						
	Reattività	Si/No /NI						
	Att. epilett.	F ocale/ D iffusa/ A ssente/NI						
	Basso voltaggio < 20 uV	Si/No /NI						
	Componenti del sonno	P resenti/ A ssenti /NE						
Crisi epilettiche	A= Assente F= Focali G= Generalizzate M= Mioclono SE= Stato Epilettico <i>Scelta multipla</i>							
SENC		Si/No						
SEP		NR /NE /NI						
	Grado 1	NN NP						
	Grado 2	PP NA PA						
	Grado 3	AA						
<i>BAEPs</i>		<i>N /A /P /NR/NE/NI</i>						
<i>VEPF</i>		<i>N /A /P /NR/NE/NI</i>						
<i>ERPs</i>	<i>N1</i>	<i>P/A/NR/NE/NI</i>						
	<i>MMN</i>	<i>P/A/NR/NE/NI</i>						
	<i>P3</i>	<i>P/A/NR/NE/NI</i>						
CIP/CIM	Segni Clinici	Si/No/Prob.						
	<i>Segni emg</i>	<i>Si/No/NR/NE</i>						
Diagnosi		SV /SMC /COMA(<i>solo per TI e SUBTI</i>)						

ERPs

ERPs	N1	P/A/NR/NE/NI
	MMN	P/A/NR/NE/NI
	P3	P/A/NR/NE/NI

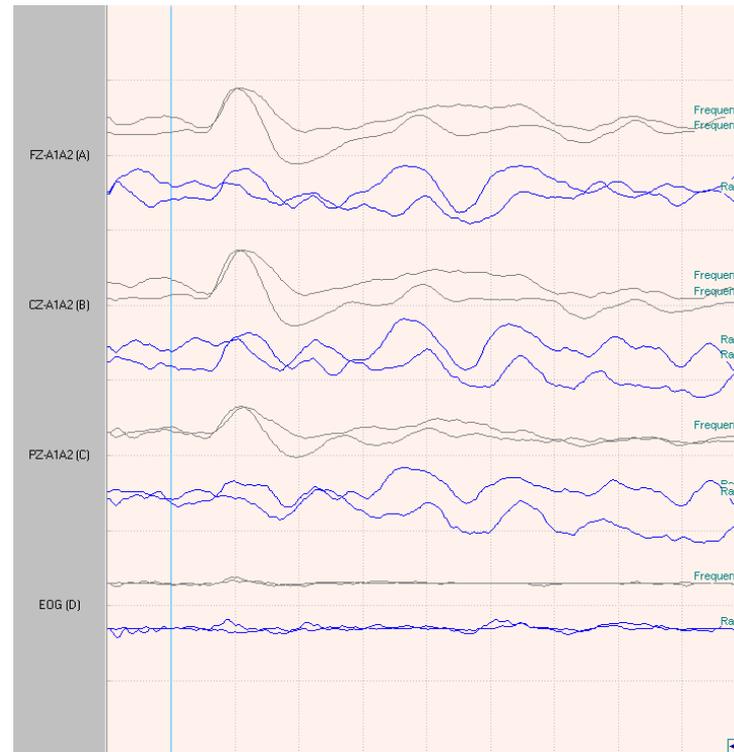


Sia in risposta agli stimoli frequenti che rari sono evidenti le componenti N1 e P2 a maggior rappresentazione nelle derivazioni frontali.

Non chiaramente riconoscibile in risposta agli stimoli rari la componente P300.

ERPs

ERPs	N1	P(A)/NR/NE/NI
	MMN	P(A)/NR/NE/NI
	P3	P(A)/NR/NE/NI

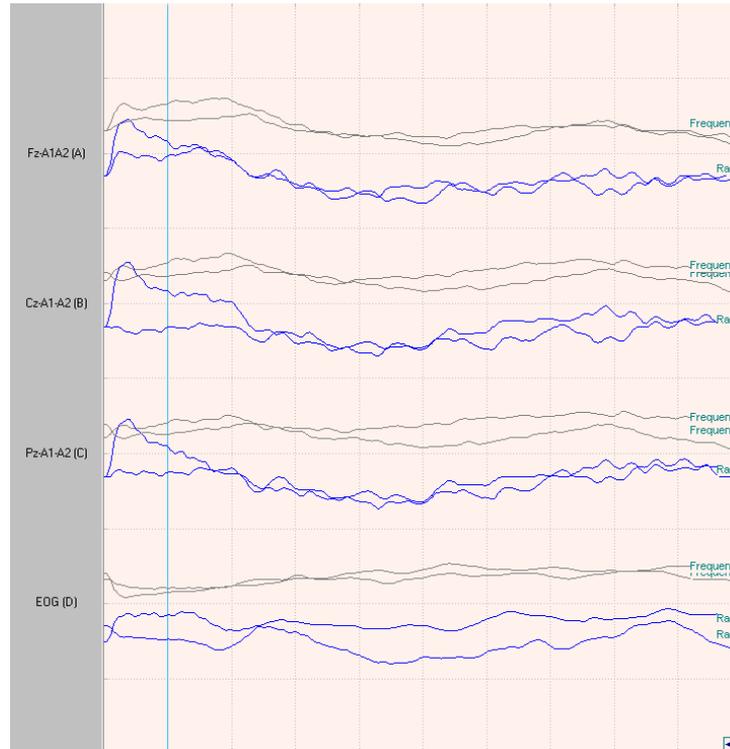


Sia in risposta agli stimoli frequenti, sia in risposta agli stimoli rari, ben evidente la componente N100 .

In risposta agli stimoli rari non sono identificabili componenti successive alla componente N100 a significato più propriamente “cognitivo”.

ERPs

ERPs	N1	P(A)NR/NE/NI
	MMN	P(A)NR/NE/NI
	P3	P(A)NR/NE/NI



La valutazione neurofisiologica mediante Potenziali Evocati evento-correlati non ha permesso di evidenziare una componente N100 (espressione di attivazione di aree acustiche primarie/periprimarie) né componenti successive a significato più propriamente cognitivo.

EEG	Att. dominante	Alfa/ Beta/ Theta/ Delta /NI				
	Reattività	Si/No /NI				
	Att. epilett.	F ocale/ D iffusa/ A ssente/NI				
	Basso voltaggio < 20 uV	Si/No /NI				
	Componenti del sonno	P resenti/ A ssen- ti /NE				
Crisi epilettiche	A= Assente F= Focali G= Generalizzate M= Mioclono					

CIP/CIM:

segni clinici - *item* obbligatorio alla dimissione dalla TI, Sub intensiva e Entro VI mese, inserire Si/No/Prob per indicare la presenza, assenza o probabile presenza dei segni clinici.

Attenzione: nel paziente con disturbo di coscienza il sospetto clinico di CIP/CIM si pone quando in presenza di ipotonia muscolare diffusa ed ipo-areflessia osteo-tendinea vi è discrepanza fra entità del danno cerebrale e scarsità/assenza di risposte motorie.

Compilazione prevista a partire dal momento di rilevazione dimissione dalla TI, compreso segni emg - *item* facoltativo, inserire Si/No per indicare la presenza, assenza dei segni emg oppure NR o NE. Compilazione prevista a partire dal momento di rilevazione dimissione dalla TI, compreso.

CIP/CIM	Segni Clinici	Si/No/Prob.				
	<i>Segni emg</i>	Si/No/NR/NE				
Diagnosi		SV /SMC /COMA(solo per TI e SUBTI)				

