

IL VALORE PROGNOSTICO DELL'ELETTROENCEFALGRAMMA NEL PERIODO NEONATALE

The prognostic value of the electroencephalogram in neonatal pathology

V. Labellarte
F. Santoro
M. Sposato
A. Allemand*
F.R. Danti
F. Allemand

*Dipartimento di Scienze Neurologiche, Psichiatriche e Riabilitative dell'Età Evolutiva "Giovanni Bollea"; Sapienza Università di Roma; * Dipartimento di Scienze Ginecologiche, Perinatologia e Puericultura, Sapienza Università di Roma*

RIASSUNTO

Obiettivi. L'obiettivo di questo studio è determinare il ruolo prognostico che l'EEG possiede ancora oggi, in tutte le situazioni che "prevedono" un danno neurologico. Per poter raggiungere tale fine lo studio è stato condotto su un campione di neonati pretermine e a termine con compromissione neurologica.

Metodi. Abbiamo considerato 33 neonati tra nati a termine e pretermine. 17 hanno presentato EII, 13 sono prematuri con grave patologia sistemica, 2 hanno avuto un'emorragia, 1 ha avuto una malattia genetica. Tutti i neonati sono stati sottoposti ad EEG di controllo, dal primo giorno di vita fino al primo anno di età. I neonati con convulsioni sono stati inoltre monitorati con CFM. L'EEG è stato suddiviso in 4 diversi gradi di gravità basati sulle caratteristiche dell'attività di fondo: dal primo che corrisponde ad un tracciato normale fino ad arrivare al quarto corrispondente ad un tracciato inattivo. Tutti i neonati sono stati stimati da un punto di vista neurologico, cognitivo e diagnostico per immagini. In base ai risultati dei controlli i neonati sono stati suddivisi in 5 categorie: normali, con danni minori, con sequele neurologiche moderate, con sequele gravi, deceduti. La valutazione statistica è stata eseguita con le tavole Pearson Chi-square.

Risultati. Abbiamo constatato l'importante ruolo predittivo che l'EEG riveste nel periodo neonatale; si è visto come le conseguenze neurologiche più gravi si associano spesso a un tracciato parossistico, o inattivo, o *burst-suppression*. Ad esempio neonati con EII, o con crisi convulsive o un'emorragia di diverso grado, e un tracciato marcatamente alterato, hanno sequele neuromotorie molto più serie e muoiono molto più precocemente rispetto ai neonati con un tracciato normale. La valutazione statistica ha messo in luce il grado di correlazione tra EEG neonatale ed evoluzione neuro-motoria a distanza dei neonati presi in esame. Inoltre è stato valutato il grado di correlazione esistente tra la presenza o meno, in epoca neonatale, di convulsività, e, nei soggetti con asfissia, dei diversi gradi di EII con le sequele neuro-motorie.

Conclusioni. L'EEG neonatale è uno strumento affidabile nella prognosi e nella diagnosi precoce delle conseguenze neuromotorie derivanti da una nascita prematura, di basso peso, con convulsioni neonatali o altri tipici quadri "morbosi" neonatali.

SUMMARY

Objectives. The goal of this study consists in determining the prognostic value that neonatal EEG has still today, in case of neurological dysfunction. In order to achieve this objective, the above mentioned study was made on a selected number of both preterm and term newborns with neurological damages occurring in post neonatal period.

Methods. Thirty-three term and preterm newborns have been studied. Seventeen have HIE, thirteen are preterm with severe systemic pathology, two have hemorrhage, one has genetic disease. All newborns are subjected to EEG control, from the first day to the first year old. EEG was subdivided in four progressive grades of seriousness based on the characteristics of basic activity: from the first grade which corresponds to normal trace to the fourth one which corresponds to inactive trace. All newborns at the first year old are estimated from the neurologic, intellectual and imaging point of view. On the basis of the data of the follow-up the newborns are subdivided in five categories: normal, with minor damages, with moderate sequelae, with serious sequelae, died.

Results. The neonatal EEG is correlated to neuro-motor sequelae. In fact serious future neurological outcomes follow paroxysmal, inactive or burst suppression trace. The newborns with HIE of third grade, for example, have serious outcomes or early death as the newborns with seizures.

Conclusions. The neonatal EEG is able to forecast, with good accuracy and reliability, the future neuro-motor evolution. Other variables like the presence or not of seizures, the low weight and conditions of preterm birth are correlated to seriousness of neurological outcomes. The EEG holds an important diagnostic and prognostic role; in fact thanks to this instrument the diagnosis is more premature; so the timely care protects from further neurological damage that can complicate the prognosis.

PAROLE CHIAVE

Valore prognostico - Elettroencefalogramma

KEY WORDS

Prognostic value - Electroencephalogram

INTRODUZIONE

L'elettroencefalogramma (EEG) è un mezzo di esplorazione funzionale delle attività cerebrali corticali e sottocorticali, di facile applicazione, riproducibile, non traumatico, realizzabile anche con il paziente in lettino o in incubatrice, con un grande valore diagnostico e prognostico precoce nei riguardi della patologia neonatale¹. È un'eccellente presidio strumentale che, insieme alla clinica e alla iconografia, permette una valutazione globale e dinamica della funzione cerebrale².

Le indicazioni del suo utilizzo sono condizionate dalla popolazione considerata. Per quanto riguarda i neonati a termine³, l'EEG non ha indicazioni di registrazione sistematica, ma si impone solo ed esclusivamente in determinate situazioni nelle quali si presentano segni neurologici anomali, quali il disturbo della vigilanza, l'ipotonìa, segni neurovegetativi, movimenti anormali, turbe del comportamento o come "sorveglianza" dopo un'accertata sofferenza fetale grave. L'interesse diagnostico di questo strumento è rivolto all'identificazione di scariche critiche, alla ricerca di anomalie focali (come in caso di emorragie o danni vascolari cerebrali)⁴, al riconoscimento di aspetti evocatori di etiologie certe (come le malattie metaboliche o l'encefalite erpetica). L'interesse prognostico, invece, si concentra sull'analisi dell'attività di fondo e della strutturazione del sonno⁵. Le registrazioni devono essere condotte contemporaneamente alla comparsa dei primi sintomi ed è consigliabile effettuare anche una contemporanea registrazione video, possibilmente ripetuta nei giorni successivi, fino alla normalizzazione o stabilizzazione dell'EEG o più spesso in funzione dei sintomi clinici o dei risultati dell'EEG stesso.

In caso di crisi accompagnate o meno da convulsioni, invece^{6,7}, è bene effettuare una registrazione EEG prolungata insieme ad una registrazione video, oppure una registrazione tramite CFM più video. Tramite il suo ausilio infatti si può fare diagnosi di crisi (intesa come scarica di elementi ritmici per almeno 10 secondi, associati o meno a manifestazioni cliniche), di uno stato di male, di crisi subentranti o di crisi prolungate, oppure diagnosi differenziale, in particolare con le manifestazioni parossistiche non epilettiche; o ancora sospetti di diagnosi etiologica di sindromi epilettiche a debutto neonatale o di malattie metaboliche. L'EEG

si basa sulla ricerca di segni di gravità che comprendono la dissociazione elettro-clinica delle crisi, la loro frequenza, la durata del periodo critico e le anomalie intercritiche. Esso permette inoltre la valutazione dello sviluppo evolutivo del bambino e la reale risposta al trattamento farmacologico utilizzato. In presenza di crisi, la registrazione deve essere effettuata durante questa manifestazione, se possibile prima di ogni tipo di trattamento anticonvulsivante solitamente utilizzato o la somministrazione associata di sedativi; e inoltre deve essere prolungata e ripetuta in funzione dell'evoluzione clinica e dei risultati. Nei bambini prematuri⁸, l'EEG risulta essere fondamentale per la valutazione dell'attività di fondo, della continuità del tracciato, la morfologia e l'organizzazione dei grafoelementi presenti nei neonati, la ricerca di anomalie e di crisi e la messa in evidenza di punte rolandiche positive (PRP)⁹. Le PRP sopravvenute molto precocemente nei primi giorni di vita contribuiscono infatti alla diagnosi di lesioni specifiche come la Leucomalacia Periventricolare¹⁰.

Per i neonati prematuri la prognosi dipende quindi dalla presenza o meno di un'organizzazione cerebrale, da una maturazione adeguata agli aspetti neurocomportamentali relativi all'età gestazionale e dall'evoluzione delle anomalie¹¹⁻¹³.

L'abbondanza e la persistenza delle punte rolandiche positive sono una chiara dimostrazione della severità e dell'estensione delle lesioni nella sostanza bianca periventricolare¹⁴. Da ciò si deduce lo straordinario valore non solo diagnostico, ma anche prognostico che l'EEG riveste in tutte le condizioni sintomatologiche in cui coesistono diversi fattori indicativi di rischio neurologico e di specifiche anomalie come ad esempio le crisi; o, in condizioni normali, solo ed esclusivamente come valido strumento di determinazione dello stato di sviluppo neuronale.

Una situazione di rischio neurologico particolarmente frequente è rappresentata dalla semplice nascita pretermine¹⁵ alla quale sono legate conseguenze molto gravi e avverse, dalla disabilità nell'apprendimento al ritardo cognitivo e motorio, evidenti soprattutto nella "tarda" età scolare. Le origini di queste sequele sembrano essere multifattoriali. Qualcuna è chiaramente legata al danno cerebrale neonatale, altre invece sono direttamente influenzate dagli eventi patologici

della prima infanzia e dal contesto sociale ed educativo nel quale si manifestano. Inoltre, molti dei danni che si verificano nel periodo prenatale e neonatale legati allo sviluppo neurologico, tendono da un punto di vista clinico ad essere silenti. È richiesto perciò un accertamento neurologico di routine, che fornisca immagini cerebrali, insieme ad uno studio clinico e neurofisiologico del bambino. Il follow-up a lungo termine fino all'età scolare diventa quasi obbligatorio. La stima delle conseguenze a distanza, legate alle alterazioni dell'EEG, diventa un ausilio importante di diagnosi del danno cerebrale¹⁶. Questi accertamenti di routine rimangono del tutto inefficaci nell'individuazione di eventi non neurologici, come il danneggiamento sensoriale, o di eventi che avvengono dopo il periodo neonatale. Gli ultrasuoni, ad esempio, sono utilizzati per determinare le lesioni della sostanza bianca presenti nella Leucomalacia Periventricolare di tipo diffuso o cistico, l'emorragia intraventricolare unilaterale o bilaterale, l'emorragia del parenchima cerebrale e la dilatazione ventricolare. La RMN, invece, fornisce precise informazioni sulle lesioni diffuse o focali della sostanza bianca, sull'emorragia cerebellare e le anomalie dei gangli della base e del talamo. L'EEG¹⁷ neonatale permette, dal canto suo, un preciso studio della maturazione cerebrale durante la fase di rapida evoluzione, equivalente cioè al terzo trimestre di gestazione extra utero.

Risulta essere molto utile nello specificare la localizzazione delle lesioni cerebrali responsabili con ogni probabilità di grafoelementi anomali. Permette così una migliore comprensione dell'evoluzione del danno in corso. L'accuratezza¹⁸ dei dati dell'EEG dipende dal tempo delle registrazioni e soprattutto dal numero di registrazioni seriali. Infatti i bambini con convulsioni¹⁹ sottoposti a più registrazioni presentano esiti sfavorevoli soprattutto al secondo EEG; mentre, quando la seconda registrazione è già normale, si può osservare un'evoluzione neurologica favorevole. I risultati di altri studi hanno dimostrato inoltre come le sequenze seriate di EEG nei neonati con convulsioni hanno un maggior valore predittivo nella stima delle conseguenze del ritardo neurologico, dell'epilessia e della morte post natale rispetto al singolo elettroencefalogramma. Ma i danni cerebrali non sono legati solo ed esclusivamente alla nascita precoce. Le convulsioni, ad

esempio, rappresentano la più comune disfunzione neurologica del periodo neonatale, oltre che la principale causa di morte, il più elevato rischio di epilessia conclamata e il fattore dominante delle conseguenze a lungo termine²⁰. Nonostante l'aumentata attenzione della comunità scientifica nella cura delle convulsioni, rimane ancora del tutto aperta la sfida per la loro completa gestione. Molto probabilmente questa incapacità è legata alla mancanza di una vera e propria causa etiologica, che possa influenzare non solo la prognosi, ma condurre ad un'adeguata terapia. Solo negli ultimi anni si è avuto un cambiamento nel profilo etiologico delle convulsioni, ascrivibile senz'altro ad una maggiore anticipazione diagnostica²¹. Negli ultimi tempi, infatti, ci sono stati enormi sviluppi nell'ambito dell'ostetricia e della neonatologia. L'accresciuto spettro degli insulti ai quali viene esposto nel periodo neonatale il cervello umano è stato ulteriormente ampliato grazie alla crescita e al raggiungimento di un'elevata accuratezza nella diagnosi etiologica, facilitata senz'altro dalle anticipazioni della neurodiagnostica e nelle indagini di laboratorio. La mortalità neonatale legata allo sviluppo delle convulsioni ha mostrato un forte decremento negli ultimi tempi. Oggi si stima che il 20% dei neonati con convulsioni muore, contro il 40% di qualche anno fa. Nessuna variazione invece ha interessato la prevalenza di conseguenze neurologiche a lungo termine nei sopravvissuti, il cui valore, invariato, si aggira intorno al 30%²². Gli innumerevoli studi condotti per stabilire le conseguenze neurologiche a lungo termine delle convulsioni hanno dimostrato che il più importante, affidabile e precoce strumento predittivo della prognosi è proprio l'attività EEG di fondo^{23 24}. L'EEG, oltre ad essere un utile strumento per la determinazione della prognosi nei pazienti con disfunzioni cerebrali, qualche volta rappresenta il solo metodo disponibile per l'analisi della funzione cerebrale nei neonati ad alto rischio e non. È un'indagine strumentale a basso costo, non invasiva, superiore alla valutazione clinica nella diagnosi precoce delle disfunzioni cerebrali e nella loro prognosi. L'obiettivo di questo studio è quello di valutare il reale valore prognostico dell'EEG neonatale, considerando le più frequenti patologie e le conseguenze neurologiche che ad esso si associano.

MATERIALI E METODI

Il campione oggetto di studio è composto da 33 neonati sia a termine che pretermine, degenti presso la Neonatologia del Policlinico Umberto I, valutati in modo completo dal punto di vista neurologico clinico e strumentale nel periodo neonatale e seguiti costantemente a distanza per un periodo di almeno un anno. I 33 neonati sono 14 di sesso femminile e 19 di sesso maschile. Il loro peso alla nascita è compreso tra 730 g e 4370 g con una media di 2550 g. La loro età gestazionale varia tra 24 e 42 settimane con una media di 33 settimane.

La scelta dei soggetti del campione è stata giustificata dalla presenza, nel periodo postpartum, di alterazioni precoci del quadro neurocomportamentale di diversa entità.

Dei 33 soggetti presi in esame, 15 sono nati a termine e 18 sono nati pretermine.

Per quanto riguarda il motivo del ricovero, 17 di loro, a causa di un'asfissia perinatale, hanno presentato un quadro di encefalopatia ipossico-ischemica: 4 di grado 1 (3 pretermine + 1 nato a termine), 2 di grado 2 (nati a termine), e 11 di grado 3 (2 pretermine + 9 nati a termine), secondo la classificazione di Sarnat modificata²⁵.

Dei non asfittici, 2 neonati sono stati colpiti da un evento emorragico cerebrale (entrambi nati a termine, in uno dei due casi probabilmente su base malformativa vascolare), per un altro neonato è stata posta diagnosi di una malattia genetica, 13 sono prematuri le cui condizioni generali gravi hanno determinato una compromissione dello stato neurologico.

14 neonati con sofferenza da asfissia o da emorragia cerebrale hanno presentato un quadro di convulsività precoce caratterizzata in un caso da crisi sporadiche e nei restanti da crisi subentranti configuranti uno stato di male convulsivo.

Questi 14 neonati sono stati monitorati con CFM^a 26 per 96 ore dopo l'inizio della sintomatologia critica al fine di quantificare al meglio l'entità e la frequenza delle crisi. Nei soggetti con crisi convulsive si è inoltre confrontato il valore diagnostico dell'EEG con quello del CFM. Ci è parso opportuno valutare di nuovo il valore dell'EEG già conosciuto da quarant'anni perché nel frattempo è cambiata enormemente la popolazione dei neonati degenti in TIN, le modalità di trattamento, i protocolli, gli strumenti diagnostici.

Tutti i neonati compresi nel campione sono stati sottoposti a registrazioni poligrafiche seriate di lunga durata nel corso delle prime settimane di vita e durante i mesi successivi fino ad almeno tutto il primo anno di vita. Ciascun polisinnogramma ha previsto la registrazione dell'attività elettrica cerebrale, mediante il posizionamento di elettrodi cutanei sullo scalpo, tradotta in 8 derivazioni bipolari secondo i 2 montaggi in uso presso i servizi di neurologia neonatale. Sul tracciato, inoltre, è stata registrata la frequenza respiratoria (respirogramma) e la frequenza cardiaca (ECG), mediante il posizionamento di una fascia addominale e di elettrodi sulla cute del torace. Tramite l'osservazione diretta del neonato sono stati annotati i movimenti oculari e quelli spontanei a carico del viso o degli arti, sia per permettere la differenziazione dei diversi stati comportamentali e sia per attribuire ad artefatti la presenza di eventuali grafoelementi del tracciato associati a determinate variazioni comportamentali.

Ogni registrazione è durata in media 2 ore e ha compreso almeno un ciclo totale di sonno, (quando presente e ben strutturato).

L'EEG è stato suddiviso in 4 gradi progressivi di gravità in base alle caratteristiche e al ritmo dell'attività di fondo associato:

1. normale;
2. eccesso di grafoelementi aguzzi su un tracciato di fondo normale;

^a Il CFM mette in evidenza il voltaggio dell'attività di fondo, i diversi stati comportamentali e le crisi che si manifestano, in caso di stato di male, con il cosiddetto tracciato a dente di sega. I limiti tecnici della metodica non permettono però di registrare le crisi di breve durata o a tipo "slow δ " oltre naturalmente a non permettere lo studio dell'asincronia, dell'asimmetria e dell'attività parossistica non critica.

Il CFM è in grado di registrare la gran parte delle crisi del neonato ad esclusione di quelle caratterizzate da ritmi di frequenza molto bassi (< 3 c/s). Questo è dovuto al fatto che le componenti tecniche di questo strumento impongono di cancellare le frequenze inferiori a 3 Hz.

3. tracciato di basso voltaggio (5-15 microvolts), tracciato lento, tracciato eccessivamente discontinuo con assente o scarsa differenziazione spaziale e labilità, asimmetria > 35%, asincronia eccessiva per l'età gestazionale;
4. tracciato inattivo (< 5 microvolts), *burst-suppression*, permanentemente discontinuo.

I soggetti con convulsioni sono stati inoltre monitorati con CFM per 96 ore dall'esordio della sintomatologia.

I criteri scelti per definire l'asfissia perinatale sono stati i seguenti ^{27 28}:

1. presenza di sofferenza fetale acuta (decelerazioni tardive, assenza di variabilità o tracciato silente, bradicardia);
2. indice di Apgar < 5 a 5';
3. pH < 7,15 ed EB ≤ 12 entro i primi 60' dalla nascita;
4. necessità di rianimazione con intubazione oro-tracheale alla nascita.

Di tali 4 criteri dovevano esserne contemporaneamente presenti almeno 3. Inoltre i neonati dovevano presentare segni neurologici clinici che consentissero di classificarli in uno dei 3 gradi di Encefalopatia Ipossico-Ischemica (EII).

Dei 33 neonati 3 sono deceduti in epoca neonatale; i 30 soggetti sopravvissuti sono stati seguiti con cadenza mensile per almeno tutto il primo anno di vita mediante esame neurologico secondo Amiel Tison, test di sviluppo psicomotorio di Brunet e Lézine, 1° e 2° scala di Hutzigiris-Hunt per lo sviluppo cognitivo. In tutti i casi in cui la situazione clinica lo ha richiesto, i bambini sono stati inoltre sottoposti ad EEG di controllo, ad ecografia transfontanellare fin quando possibile, a risonanza magnetica nucleare cerebrale e a potenziali evocati visivi ed uditivi del tronco.

In base ai dati desunti dal follow-up i soggetti in studio sono stati suddivisi in:

1. costantemente normali;
2. con problemi lievi (anomalie neuromotorie transitorie);
3. con sequele moderate (ritardo psicomotorio lieve con QS > 0,6 e < 0,8, alterazioni posturo-motorie necessitanti di riabilitazione ma non configuranti un quadro di P.C.I.);
4. con sequele gravi (paralisi cerebrale infantile, ritardo psicomotorio grave con QS < 0,6, epilessia farmacoresistente);
5. deceduti.

La valutazione statistica, eseguita con le tavole Pearson Chi-square, ha messo in luce principalmente il grado di correlazione tra EEG neonatale ed evoluzione neuro-motoria a distanza dei neonati presi in esame. Inoltre è stato valutato il grado di correlazione esistente tra la presenza o meno, in epoca neonatale, di convulsività, e, nei soggetti con asfissia, dei diversi gradi di EII con le sequele neuro-motorie a distanza.

RISULTATI

Nella Tabella I sono esposti i risultati della correlazione tra EEG registrato nel periodo neonatale e l'evoluzione a distanza; il calcolo statistico mostra un indice di correlazione molto elevato con $p < 0,005$. (Significatività: Pearson Chi-square $p = 0,00167$).

Le Tabelle II e III mostrano lo stesso tipo di correlazione prendendo in considerazione nel primo (correlazione tra EEG neonatale ed evoluzione neuro-motoria nei nati a termine) caso soltanto i nati a termine, nel secondo i pretermine (correlazione tra EEG neonatale ed evoluzione neuro-motoria nei nati pretermine); anche in questo caso, dal computo dei soggetti associati a un determinato tipo di evoluzione, è possibile stabilire una sufficiente concordanza tra l'EEG neonatale e le sequele neuromotorie, sia per i nati a termine che per i pretermine. Nella Tabella IV appaiono i risultati della correlazione tra il grado di EII neonatale e l'outcome a distanza; in questa circostanza si è ottenuto un indice di correlazione con $p < 0,05$. (Significatività: Pearson Chi-square $p = 0,01020$). Anche il calcolo del grado di correlazione tra la presenza/assenza di convulsioni neonatali ed evoluzione neurologica a distanza ha prodotto dei risultati interessanti (Tab. V): per questa variabile, presente in 14 neonati, l'indice di correlazione è altamente significativo ($p < 0,005$). (Significatività: Pearson Chi-square $p = 0,00158$). Nei 14 soggetti con convulsioni, è stato inoltre confrontato il grado di sensibilità diagnostica per le crisi del CFM rispetto all'EEG in poligrafia, quando registrati in contemporanea. In due eventi critici su due, tre registrazioni con EEG, il CFM non si è mostrato in grado di diagnosticare la convulsione. In entrambi i casi si trattava di crisi ad attività lenta tipo *slow-delta*.

TAB. I. Correlazione tra EEG neonatale ed evoluzione neuro-motoria.

| | EEG neonatale | Evoluzione a distanza | | | | | Totale |
|----------|---------------|-----------------------|---------|--------|--------|--------|--------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |
| Numero | 1 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| Percent. | | 0,00% | 100,00% | 0,00% | 0,00% | 0,00% | |
| Numero | 2 | 0 | 11 | 1 | 1 | 1 | 14 |
| Percent. | | 0,00% | 78,57% | 7,14% | 7,14% | 7,14% | |
| Numero | 3 | 0 | 1 | 5 | 3 | 2 | 11 |
| Percent. | | 0,00% | 9,09% | 45,45% | 27,27% | 18,18% | |
| Numero | 4 | 0 | 0 | 0 | 3 | 2 | 5 |
| Percent. | | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 60,00% | 40,00% | |
| | Totale | 0 | 15 | 6 | 7 | 5 | 33 |

Significatività: Pearson Chi-square $p = 0,00167$.**TAB. II.** Correlazione tra EEG neonatale ed evoluzione neuro-motoria nei nati a termine.

| | EEG nati a termine | Evoluzione a distanza | | | | | Totale |
|----------|--------------------|-----------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |
| Numero | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Percent. | | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 0,00% | |
| Numero | 2 | 0 | 3 | 0 | 1 | 0 | 4 |
| Percent. | | 0,00% | 75,00% | 0,00% | 25,00% | 0,00% | |
| Numero | 3 | 0 | 1 | 3 | 2 | 1 | 7 |
| Percent. | | 0,00% | 14,29% | 42,86% | 28,57% | 14,29% | |
| Numero | 4 | 0 | 0 | 0 | 3 | 1 | 4 |
| | | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 75,00% | 25,00% | |
| | Totale | 0 | 4 | 3 | 6 | 2 | 15 |

Significatività: Pearson Chi-square $p = 0,00160$.**TAB. III.** Correlazione tra EEG neonatale ed evoluzione neuro-motoria nei nati pretermine.

| | EEG Pretermine | Evoluzione a distanza | | | | | Totale |
|----------|----------------|-----------------------|---------|--------|--------|---------|--------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |
| Numero | 1 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| Percent. | | 0,00% | 100,00% | 0,00% | 0,00% | 0,00% | |
| Numero | 2 | 0 | 8 | 1 | 0 | 1 | 10 |
| Percent. | | 0,00% | 80,00% | 10,00% | 0,00% | 10,00% | |
| Numero | 3 | 0 | 0 | 2 | 1 | 1 | 4 |
| Percent. | | 0,00% | 0,00% | 50,00% | 25,00% | 25,00% | |
| Numero | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Percent. | | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 100,00% | |
| | Totale | 0 | 11 | 3 | 1 | 3 | 18 |

Significatività: Pearson Chi-square $p = 0,00160$.

TAB. IV. Correlazione tra grado di EII neonatale ed evoluzione neuro-motoria a distanza.

| | Gradi di EII | Evoluzione a distanza | | | | | Totale |
|----------|--------------|-----------------------|---------|--------|--------|--------|--------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |
| Numero | 1 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 4 |
| Percent. | | 0,00% | 100,00% | 0,00% | 0,00% | 0,00% | |
| Numero | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| Percent. | | 0,00% | 100,00% | 0,00% | 0,00% | 0,00% | |
| Numero | 3 | 0 | 0 | 2 | 6 | 3 | 11 |
| Percent. | | 0,00% | 0,00% | 18,18% | 54,55% | 27,27% | |
| | Totale | 0 | 6 | 2 | 6 | 3 | 17 |

Significatività: Pearson Chi-square $p = 0,01020$.**TAB. V.** Correlazione tra la presenza/assenza di convulsioni neonatali ed evoluzione neurologica a distanza.

| | Presenza/ assenza crisi | Evoluzione a distanza | | | | | Totale |
|----------|----------------------------|-----------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |
| Numero | Crisi + | 0 | 1 | 4 | 6 | 3 | 14 |
| Percent. | | 0,00% | 7,14% | 28,57% | 42,86% | 21,43% | |
| Numero | Crisi - | 0 | 14 | 2 | 1 | 2 | 19 |
| Percent. | | | 73,68% | 10,53% | 5,26% | 10,53% | |
| | Totale | 0 | 15 | 6 | 7 | 5 | 33 |

Significatività: Pearson Chi-square $p = 0,00158$.

DISCUSSIONE

Lo scopo di questa ricerca è determinare il valore prognostico dell'EEG neonatale in condizioni di compromissione neurologica, nelle quali diventa indispensabile un'accurata valutazione funzionale ed una previsione delle sequele neuro-motorie a distanza.

Nel corso del tempo si è assistito ad una vera e propria rivoluzione nella neuro diagnostica, strumenti come la risonanza magnetica e l'ecografia cerebrale^{29 30} hanno ricoperto ruoli fondamentali nell'anticipazione diagnostica, nella quale l'EEG continua comunque a mantenere in ogni caso un potere insostituibile sostenuto dall'attenzione che la ricerca scientifica continua a dedicargli. Infatti, già negli anni Settanta, Monod e Deyfrus-Brisac³¹ furono le prime a dimostrare il grande valore predittivo che questo strumento possiede soprattutto nell'utilizzo di registrazioni seriate rispetto a quelle singole, nonché il forte legame tra le anomalie elettroencefalografiche e le conseguenze neurologiche permanenti o la morte postnatale.

Medesima situazione venne confermata anche da Rose e Lombroso³², che legarono prognosi favorevole a quadri elettroencefalografici normali. Ortibus³³ e Domenech-Martinez³⁴ qualche decennio dopo e in due studi diversi, si sono focalizzati invece sulle sequele neurologiche più frequenti associate ad EEG anomali, evidenziando una significativa associazione tra lo stato di male epilettico neonatale e gli esiti sfavorevoli, tra la frequenza delle convulsioni e lo sviluppo dell'epilessia, mentre Rowe³⁵ aveva confermato una prognosi peggiore per le convulsioni a bassa frequenza di scarica focale e con un'attività ritmica localizzata. La conclusione di questi studi è che l'EEG è uno strumento sensibile, valido per il controllo degli esiti nei bambini a rischio e non solo. L'EEG neonatale infatti, sembrerebbe essere accurato nel predire le disabilità neurologiche e quindi utile nell'ambito della definizione di prognosi.

La concezione di un utilizzo dell'EEG in maniera seria non appartiene solo alla cultura dello scorso secolo, ma costituisce ancora oggi, un mezzo diagnostico imprescindibile nelle situazioni di sofferenza neonatale.

Tra le variabili prese in esame nella nostra ricerca (convulsioni, emorragie e EII di diverso grado), l'EEG neonatale risulta essere uno strumento che bene si correla con le sequele neuro-motorie a distanza.

Nella Tabella I ad esempio, si può vedere come la maggior parte dei neonati con EEG di gravità 1 o 2 (quindi con EEG normale e EEG con pochi grafoelementi su un tracciato di fondo normale) ha mostrato un'evoluzione globalmente favorevole, rivelando uno sviluppo normale o presentando delle turbe neuro-motorie transitorie, proprio come Monod³⁶ aveva dimostrato nel suo studio.

Nei caso con EEG gravemente alterato, l'evoluzione si è rivelata molto più sfavorevole, caratterizzata da anomalie neuro-motorie gravi o dal decesso in epoca neonatale o successivamente. Così come è stato dimostrato da uno studio condotto da Lester e dalla sua équipe³⁷ in neonati con convulsioni, attività di fondo alterate sono legate ad una morte post-natale o ad un grave ritardo neurologico o ad epilessia.

La gran parte dei casi con EEG moderatamente alterato ha mostrato al follow-up uno sviluppo psico-motorio disturbato in maniera sia moderata che grave. Inoltre nel nostro studio si è rivelato, in un numero di casi più esiguo, che quando l'evoluzione è coincisa con il decesso il fattore determinante si è rivelato il basso peso alla nascita sia nei nati a termine che pretermine.

L'analisi differenziale svolta nei due gruppi, nati a termine e pretermine, ha messo in luce che per entrambi i gruppi l'EEG neonatale riveste lo stesso valore in termini di prognosi, solo leggermente meno predittivo nel caso dei pretermine dove è soprattutto l'im maturità dei diversi apparati ed organi a giocare un ruolo determinante.

La correlazione statistica tra il grado di EII e l'outcome appare significativa anche se in misura inferiore. Dalla Tabella III si desume chiaramente la correlazione positiva tra il grado lieve-intermedio di EII e le sequele lievi transitorie, mentre meno positive sono le conseguenze legate al terzo grado di EII che si associa prevalentemente con le sequele di gravità intermedia e severa e con il decesso, soprattutto quando sono intervenute variabili aggiuntive quali la prematurità, il basso peso alla nascita e lo stato settico. Il 70% dei bambini con avverse conseguenze neurologiche presenta un'EII, alla quale è legato il più alto tasso di mortalità³⁸.

La presenza o meno di convulsioni neonatali, presenti nei casi di EII o di emorragia cerebrale, si è dimostrata anche fortemente correlata alle sequele neuro-motorie a distanza (Tab. V), con una significatività pari quasi a quella calcolata per l'EEG neonatale. Infatti i casi con convulsioni hanno mostrato nel tempo un'evoluzione più sfavorevole, tranne in un caso particolare caratterizzato dalla presenza di convulsioni sporadiche anziché da uno stato di male convulsivo. Il confronto tra EEG e CFM ha mostrato inoltre che solo l'EEG da certezza diagnostica riguardo alle crisi. Anche se raramente, infatti, il CFM può anche non registrare crisi a frequenza lenta.

Tutto ciò conferma l'importanza dell'EEG neonatale negli stati di compromissione neurologica non solo come elemento utile alla formulazione del giudizio prognostico, ma anche, soprattutto nei casi di convulsività clinica, come strumento diagnostico che permette una tempestiva e accurata gestione terapeutica anticomiciale senza la quale la prognosi risulta ancora più sfavorevole.

CONCLUSIONI

In conclusione, per quanto concerne il valore prognostico e diagnostico dell'EEG in neonati a termine e pretermine con compromissione del quadro neurologico si può affermare quanto segue:

- attualmente, nonostante l'evoluzione dell'approccio intensivo neonatale e il cambiamento della popolazione trattata, nella maggioranza dei casi l'EEG neonatale è in grado di predire con buona attendibilità l'evoluzione neuro-motoria a distanza. Questo coincide con i dati della letteratura che riportano una correlazione significativa tra l'EEG tradizionale e gli esiti a distanza sottolineando che un solo EEG ha meno valore in senso prognostico rispetto all'utilizzo di registrazioni EEG seriate in epoca neonatale;
- anche altre variabili presenti in epoca neonatale, quali la gravità dell'EII, la presenza o meno di convulsività, il basso peso rispetto all'età gestazionale, e le varie condizioni cliniche generali legate alla condizioni di prematurità sono correlate in maniera significativa alla gravità delle sequele neurologiche a distanza;

- tra le variabili prese in considerazione, comunque, quella che si è rivelata essere più utile dal punto di vista prognostico, in quanto dotata dell'indice di correlazione più significativo, è l'EEG neonatale, sia nei nati a termine che nei pretermine;
- nei quadri di patologia neurologica neonatale complicata da una sintomatologia convulsiva l'EEG riveste un ruolo doppiamente importante, sia diagnostico che prognostico, in quanto la diagnosi precoce e quindi la cura dello stato comiziale

prevedono l'instaurarsi di un danno neurologico aggiuntivo che rende più sfavorevole la prognosi del neonato. Il CFM da solo in alcuni casi non può sostituire l'EEG tradizionale.

Dal punto di vista operativo ciò si traduce nell'importanza dell'uso combinato, nell'ambito della patologia neurologica neonatale, di un'accurata valutazione clinica accompagnata da mirate indagini strumentali, tra cui l'EEG, che insieme permettono di ottenere risultati eccellenti per quanto riguarda sia il valore diagnostico che la prognosi.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Allemand F. *Valore prognostico dell'EEG neonatale*. Relazione al 5° Simposio Nazionale in Neurologia Infantile. Roma 1983.
- 2 Lahorgue MN, Giraldes MM, Pinho AP, et al. *Neurological outcome of newborns with neonatal seizures*. *Arq Neuropsiquiatr* 2008;66:168-74.
- 3 Allemand F. *La prognosi delle convulsioni nel neonato a termine, Studio di 62 casi*. *Neuropsichiatria Infantile* 1979;221:1115.
- 4 Cukier F, André M, Monod N, et al. *Apport de l'EEG au diagnostic des hémorragies intraventriculaires du prématuré*. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin* 1972;2:318-22.
- 5 Allemand F. *Diagnosi della convulsività neonatale mediante monitoraggio EEG continuo*. *Neonatologica* 1991;2:97-104.
- 6 Allemand F, Palermo D. *Convulsioni neonatali*. *Neonatologica* 1993;4:121.
- 7 Allemand F, Ottaviano S, Caravale B. *Convulsioni neonatali*. Atti del XVII Convegno di Neurologia dell'Età Evolutiva, Roma 1996.
- 8 Ellingson. *EEG of premature. 3-8 years follow-up study*. *Dev Psychobiol* 1974;7:529.
- 9 Hughes JR, Kuhlman DT, Hughes CA. *Electro-clinical correlations of positive and negative sharp waves on the temporal and central areas in premature infants*. *Clin Electroencephalogr* 1991;22:30-9.
- 10 Inder TE, Buckland L, Williams CE, et al. *Lowered electroencephalographic spectral edge frequency predicts the presence of cerebral white matter injury in premature infants*. *Pediatrics* 2003;111:27-33.
- 11 Tharp BR, Cukier F, Monod N. *The prognostic value of the electroencephalogram in premature infants*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1981;51:219.
- 12 Cavazzuti M, Duffy TE. *Regulation of local cerebral blood flow in normal and hypoxic newborn dogs*. *Ann Neurol* 1982;11:247-57.
- 13 Monod N. *Dépistage et pronostic de l'état de mal néonatal d'après l'étude électroclinique de 150 cas*. *Arch Franc Pediatr* 1969;26:1085.
- 14 Calvert SA, Hoskins EM, Fong KW, et al. *Periventricular leukomalacia: ultrasonic diagnosis and neurological outcome*. *Acta Paediatr Scand* 1986;75:489-96.
- 15 Leigh E, Nigel K, Serena J, Elia F. *Natural History of brain lesions in extremely preterm infants studied with serial magnetic resonance imaging from birth and neurodevelopmental assessment*. *Pediatrics* 2006;118:536-48.
- 16 Lombroso CT. *Intracranial hemorrhages in the newborn. A prospective clinical and electrophysiological study of 37 cases*. In: *Proceedings of the IYDP Commemorative International Symposium on Developing Mental Disabilities*. Tokyo: ISBN Elsevier Science Publishing Co. 1981, pp. 251.
- 17 Monod N. *The neonatal EEG: Statistical studies and prognostic value in full-term and preterm babies*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1972;32:529.
- 18 Lombroso CT. *Some aspects of EEG polygraphy in newborn at risk for neurological disorders*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1982;36(Suppl):652.
- 19 Mizrahi EM. *Neonatal seizures: Problems in diagnosis and classification*. *Epilepsia* 1987;28:46.
- 20 Lombroso CT. *Neonatal EEG polygraphy in normal and abnormal newborns*. In: Niedermeyer E, Lopes Da Silva F eds. *Electroencephalography*. 3rd ed. Baltimore: William and Wilkins 1993, pp. 803.
- 21 Patrizi S, Holmes GL, Orzatesi M, et al. *Neonatal seizures: Characteristics of EEG ictal activity in preterm and fullterm infants*. *Brain Dev* 2003;25:427.
- 22 Lahorgue M. *Prognostic Value of non-reactive burst suppression EEG pattern associated to early neonatal seizures*. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63:14-9.
- 23 Allemand F. *L'encefalopatia ipossico-ischemica neonatale. Caratteristiche cliniche ed EEG ed evoluzione a distanza*. *Riv Ital Ped* 1988;14:35-41.

- ²⁴ Allemand F, Caravale B, Bollea L, et al. *Lamotrigina (LTG): potential neuroprotective agent in neonatal asphyxia*. Jubilee Congress, Assisi 2000.
- ²⁵ Allemand F. *Neuropsichiatria del neonato e del lattante*. Aracne Editrice, Roma 2003.
- ²⁶ Allemand F, Monod N, Larroche JC. *L'Electroencephalogramme dans les hémorragies sous-durales du nouveau-né*. Rev Electroencephalogr Neurophysiol 1977;7:365.
- ²⁷ Zeinstra E, Fock JM, Begeer JH, et al. *The prognostic value of serial EEG recordings following acute neonatal asphyxia in full-term infants*. Eur J Paediatr Neurol 2001;5:155-60.
- ²⁸ Zupan-Simunek V, Razafimahefa H, Caeymaex L. *Neurological prognosis of term infants with perinatal asphyxia*. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2003;32(Suppl 1):1S85-90.
- ²⁹ Yokochi K, Fujimoto S. *Magnetic resonance imaging in children with neonatal asphyxia: correlation with developmental sequelae*. Acta Paediatr 1996;85:88-95.
- ³⁰ Rutherford MA, Pennock JM, Dubowitz LM. *Cranial ultrasound and magnetic resonance imaging in hypoxic-ischemic encephalopathy: a comparison with outcome*. Dev Med Child Neurol 1994;36:813-25.
- ³¹ Dreyfus-Brisac G. *L'EEG dans les six premiers mois de la vie, après réanimation prolongée et états de mal neonatal. Recherche d'éléments de pronostic*. V Congrès Intern Electroenceph Clin Neurophysiol. Excerpta Med Int Congr Series 1961;37:228.
- ³² Rose A, Lombroso CT. *Neonatal seizures states*. Pediatrics 1970;45:404.
- ³³ Nguyen S. *Les aspects pathologiques de l'EEG du nouveau-né prématuré avant 30 semaines d'âge post-menstruel*. Clinical Neurophysiology 2007;37:177-221.
- ³⁴ Curzi-Dascalova L. *Manual of the methods for recording and analyzing sleep-wakefulness states in preterm and full-term infant*. Les Editions Inserm 1996.
- ³⁵ Rowe JC, Holmes GL, Hafford J. *Prognostic value of the electroencephalogram in term and preterm infants following neonatal seizures*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1985;60:183-96.
- ³⁶ De Weerd AW. *EEG in neonate. What does in the neonatal EEG tell about prognosis?* Clin Neurophysiol 2000;53(Suppl):243-9.
- ³⁷ Lester R, Lahourge M, Garcia da Silva LF. *Predictive value of sequential EEG in neonates with seizures and its relation to neurological outcome*. J Child Neurol 2008;23:144.
- ³⁸ Caravale B, Allemand F, Libenson M. *Factors predictive of neonatal seizures and neurodevelopmental outcome in newborn with perinatal depression*. Pediatr Neurol 2003;29:18.