

LA NEUROFISIOLOGIA CLINICA NEL BAMBINO "CRITICO": VALUTAZIONE E MONITORAGGIO CON EEG E POTENZIALI EVOCATI

Clinical Neurophysiology in "critical" child: evaluation and monitoring with EEG and Evoked Potentials

E. Veneselli
M. Stagnaro
M.M. Mancardi
M.G. Baglietto
L. Doria Lamba

U.O. e Cattedra di Neuropsichiatria Infantile, Istituto G. Gaslini; Dipartimento di Neuroscienze, Oftalmologia e Genetica, Sezione di Neuroscienze dello Sviluppo - Università di Genova

RIASSUNTO

Dinanzi al bambino in condizioni neurologiche "critiche", l'apporto congiunto della valutazione clinica, delle neuroimmagini e delle indagini elettrofisiologiche fornisce un bilancio globale fondamentale per la diagnosi, il trattamento e la prognosi. L'obiettivo principale in fase acuta è costituito dall'identificazione dell'eziologia e dalla quantificazione della compromissione neurologica. Successivamente, occorre effettuare un trattamento razionale mirato ed evidenziare elementi prognostici significativi. Il bilancio neurofisiologico si avvale essenzialmente dell'EEG e dei Potenziali Evocati Cerebrali (PE), da realizzarsi con modalità tecniche e con protocolli differenziati per la fase acuta (bilancio neurofisiologico) e post-acuta (monitoraggio neurofisiologico) a seconda dei contesti clinici. L'interpretazione richiede una preliminare valutazione di fattori interferenti non patologici, come la temperatura corporea ed i farmaci. Differenti sono i contributi della Neurofisiologia alla clinica. La valutazione EEG fornisce importanti informazioni sulla disfunzionalità corticale, con l'approfondita disamina dell'attività di fondo e della sua reattività e dei patterns aggiuntivi patologici e non patologici. Il monitoraggio EEG continuo risulta particolarmente rilevante nello stato di male non convulsivo, isolato o successivo ad uno stato di male convulsivo. Si tratta di una condizione di discreta incidenza nelle Unità di Terapia Intensiva, specie in età pediatrica, che richiede un riconoscimento precoce ed un trattamento mirato. I PE multimodali concorrono alla determinazione delle funzioni corticali e troncali nei soggetti comatosi, anche attraverso specifici indici (ICGF e IBSC), sia nel bilancio in "acuto" che nel monitoraggio. Nella valutazione longitudinale della funzionalità corticale, in più condizioni rivestono un ruolo preponderante i PE somestesici corticali e sottocorticali. Il bilancio e il monitoraggio di EEG e PE in associazione sono particolarmente utilizzati nelle compromissioni cerebrali post-iposo ischemiche, post-traumatiche, da epatopatie e da uremie gravi e nell'attestazione della Morte Cerebrale.

SUMMARY

The combined clinical, neurophysiological and neuroradiological assessment provides crucial information to the diagnosis, treatment and prognosis when facing with patients in critical conditions. During the acute stage, the main aims are the identification of the etiology and the quantification of the neurological impairment, followed by administration of specific treatment and identification of prognostic features. Neurophysiological evaluation includes EEG and Evoked Potentials (EPs) that should be performed according to different protocols in the acute stage (neurophysiological assessment) and during the follow-up (neurophysiological monitoring). As a rule, the interpretation of neurophysiological investigations requires a preliminary evaluation of nonpathological factors such as body temperature and drugs. The EEG gives information on cortical dysfunction, through the evaluation of the background activity and reactivity as well as recognition of different pathological patterns. Continuous monitoring EEG gives crucial information in case of nonconvulsive status epilepticus, either isolated or secondary to convulsive status epilepticus. It is relatively frequent in the Pediatric Intensive Care Unit and needs early detection and appropriate treatment. Multimodal EPs gives information on cortical and brainstem functions in comatose states, also with peculiar index (ICGF and IBSC), both in the acute phase and during monitoring. To this purpose, cortical and subcortical somatosensory EPs play a very important role. Combined EEG and EPs investigations are particularly useful in post-anoxic ischemic and post-traumatic conditions, as well as in severe liver and kidney dysfunctions and in the brain death diagnosis.

PAROLE CHIAVE

Neurofisiologia Clinica - EEG - Potenziali Evocati - Bambino critico - Coma

KEY WORDS

Clinical Neurophysiology - EEG - Evoked Potentials - Critical child - Coma

INTRODUZIONE

Dinanzi al bambino in condizioni neurologiche "critiche", l'apporto congiunto della valutazione clinica, delle neuroimmagini e delle indagini elettrofisiologiche fornisce un bilancio globale fondamentale per la diagnosi, il trattamento e la prognosi¹⁻³.

In fase acuta, la valutazione clinica è focalizzata alle ricerche eziologiche e alla graduazione della compromissione dello stato di coscienza con le specifiche scale; le indagini neuroradiologiche come la TC e la RMN evidenziano possibili lesioni o interessamenti di ordine morfologico. Successivamente, nel follow-up si pongono le indicazioni ad un monitoraggio clinico e laboratoristico indirizzato ad impostare un trattamento razionale mirato e ad evidenziare elementi prognostici significativi.

A complementare integrazione, il bilancio neurofisiologico fornisce importanti dati sulla disfunzionalità cerebrale: utilizza infatti esami sensibili alle alterazioni ipossico-ischemiche e metaboliche, indispensabili per la diagnosi e il trattamento delle crisi epilettiche e dello stato epilettico (convulsivo e non-convulsivo), importanti per la prognosi degli stati comatosi e per determinare gli effetti delle terapie sedative⁴.

Ha il vantaggio di essere eseguibile anche in soggetti curarizzati e di ottenere dati oggettivi utilizzabili nel monitoraggio.

Comporta tecniche non invasive, effettuabili al letto del paziente, ripetibili, relativamente poco costose, che richiedono personale dedicato ed esperto, a disposizione in tempo reale o quasi, per l'interpretazione dei dati.

Per l'età evolutiva, le procedure in uso nell'adulto devono essere modulate a seconda dell'età del bambino e del contesto clinico.

Numerosi sono i contributi sull'uso delle indagini elettrofisiologiche nella valutazione e nel monitoraggio dei pazienti "critici", specie nei ricoverati in Unità di Terapia Intensiva (UTI).

In questo ambito in particolare nel 1999 l'International Federation of Clinical Neurophysiology ha elaborato le Raccomandazioni sugli standard della pratica clinica dell'EEG e dei Potenziali Evocati negli stati comatosi e non responsivi⁵, e del tutto recentemente² è stato pubblicato il Consensus sull'uso degli esami neurofisiologici in UTI da parte di un gruppo di esperti internazionali.

Si tratta in generale di lavori concernenti prevalentemente casistiche di adulti, con risultati di validità generale. La loro significatività per l'età evolutiva è articolata e modulata da esperienze e da casistiche pediatriche.

METODICHE

Elettroencefalografia

Numero di canali

La scelta dipende dai quesiti clinici cui si deve rispondere, dal numero degli amplificatori disponibili, dal numero dei canali dedicati alla registrazione degli artefatti extracerebrali, dalle possibili limitazioni legate alle caratteristiche del cuoio capelluto.

Il montaggio con 16-21 canali del sistema internazionale 10-20 va preferito nella fase iniziale, quando si deve localizzare con precisione un focolaio epilettico o una zona di attività rallentata, o precisare la natura di alcune attività (es. complessi K, onde trifasiche, alfa coma, theta coma, alfa-theta coma).

Un montaggio ridotto è accettabile in caso di neonati o lattanti e in molti casi anche in soggetti di età maggiore, nella diagnosi di morte cerebrale e nella fase di controllo della profondità del coma o di identificazione di pattern tipo *burst-suppression*.

Tipo di registrazione

Alla prima registrazione standard può far seguito una ripetizione periodica dell'EEG ovvero si può aprire un monitoraggio continuo, con numero limitato di elettrodi, mediamente con 6-8 canali, sino ad un minimo di due.

Tipologia degli elettrodi

Mentre la registrazione standard di base si avvale degli elettrodi tradizionali, nelle registrazioni prolungate o nel monitoraggio continuo la scelta verte su altri elettrodi di superficie o ad ago.

Gli elettrodi di superficie possono essere a coppetta, applicati con gel di conduzione o fissati con pasta avente caratteristiche sia adesive sia conduttive (e con ricorso al collodio riservatamente in condizioni di particolare difficoltà tecnica, per ragioni di sicurezza); necessitano di essere riempiti di gel conduttivo almeno 2 volte al giorno e di misurazione ripetuta dell'impedenza. Possono anche essere raccolti in una cuffia precablata per ridurre il rischio di spostamento.

Occorre tener presente che gli elettrodi di superficie, se utilizzati per lungo tempo e specialmente se inseriti in una cuffia, possono causare lesioni o irritazioni al cuoio capelluto.

Gli elettrodi ad ago sono da limitare alle registrazioni con numero ridotto di canali, nei casi in cui non si possano applicare o non siano adatti gli elettrodi di superficie (es. in presenza di bendaggi o drenaggi); ovviamente non devono essere presenti infezioni e difetti della coagulazione.

Gli aghi intradermici sterili al platino-iridio fissati con nastro chirurgico e bendaggio del capo, possono essere usati per 1-2 settimane; presentano il vantaggio di non dare origine ad alcun artefatto ⁶.

Metodiche EEG integrate

L'esame del segnale EEG può essere integrato dalla Poligrafia, dalla Saturimetria e dalla Video-EEG con o senza Poligrafia.

Si possono infatti registrare e/o monitorare l'attività cardiaca (ECG), respiratoria oronasale, toracica, addominale (o pneumogramma, PNG), oculare (EOG) e muscolare (EMG).

La Saturimetria informa sullo stato di ossigenazione periferica.

La Videoregistrazione è indicata soprattutto quando si osservino eventi parossistici di sospetta genesi epilettica, per diagnosi e diagnosi differenziale con eventi non epilettici.

Le tecniche digitali e le trasmissioni del segnale per via cavo, vie ottiche o via radio, permettono la visualizzazione dell'EEG a distanza dal letto del paziente, nel laboratorio del settore.

Stimolazioni

Usualmente sono somministrati stimoli acustici, con richiamo verbale e con "claps", apertura passiva degli occhi, stimoli dolorosi a livello somatico e nel distretto cranico.

Monitoraggio EEG continuo

La registrazione elettroencefalografica continua (CEEG) è dotata di una significativa risoluzione spaziale e temporale (circa 2-4 msec negli apparecchi digitali convenzionali) e può essere utilizzata sia in disordini strutturali (come lesioni occupanti spazio che possono determinare effetto massa) sia in disordini epilettici o metabolici (danno postanossico, encefalopatie metaboliche).

Le difficoltà di registrazione dell'EEG al letto del paziente sono state superate con l'avvento delle tecniche di registrazione digitale e con la trasmissione dei dati via reti telematiche.

Il maggiore problema resta la disponibilità di personale esperto per interpretare in tempo reale o quasi i dati registrati con il monitoraggio continuo ⁷.

Vantaggi e svantaggi

L'EEG registra l'attività elettrica neuronale corticale, a sua volta influenzata sia da strutture sottocorticali (diencefalo e troncoencefalo) sia da fattori tossici e/o metabolici. Pertanto spesso i pattern EEG risultano aspecifici e non aiutano a differenziare l'eziologia dello stato comatoso. Altre limitazioni sono la relativa sensibilità dell'EEG al rumore elettrico ambientale e all'eventuale somministrazione di sedativi.

D'altro canto l'EEG consente una valutazione in tempo reale dell'attività elettrica corticale e questo lo rende uno strumento insostituibile per individuare rapidi cambiamenti della funzione corticale ⁸.

Il monitoraggio EEG continuo crea problemi di artefatti legati ad essiccamento della pasta degli elettrodi (quando si lavora con elettrodi di superficie), a spostamenti degli elettrodi causati dagli operatori o dai movimenti della testa del paziente (soprattutto lavorando con elettrodi ad ago), a movimenti o artefatti muscolari in pazienti non curarizzati, oltre agli artefatti ambientali. È fondamentale, pertanto, individuare e, se possibile, rimuovere, le fonti di tali artefatti.

Potenziali Evocati Cerebrali (PE)

La scelta di quali PE effettuare nel paziente "critico", sia corticali che sottocorticali, deve essere guidata dalla clinica e dalla metodologia dei singoli laboratori.

Occorre innanzitutto escludere eventuali patologie del sistema sensoriale periferico, valutando l'integrità dei sistemi recettoriali (per es. coclea, retina e nervo ottico, plesso brachiale), soprattutto in caso di danno ipossico-ischemico (specie la coclea), trauma cranico (prevalentemente il nervo acustico e i nervi periferici), disordini metabolici (specie la retina e i nervi periferici), somministrazioni di farmaci ototossici. Ciò può essere realizzato con la registrazione delle componenti periferiche di alcuni PE, per cui sono raccomandabili le ricerche del picco I e dell'intervallo III ai Potenziali

Evocati Acustici del Tronco (Brainstem Auditory Evoked Potential, BAEP), del potenziale di azione nervoso sensitivo (SNAP) per i PE somestesici (SEP), del picco I ai PE Visivi (VEP) o all'Elettroretinogramma (ERG), la N100 al PE uditivo cognitivo.

La valutazione iniziale generalmente è multimodale, con BAEP, SEP e VEP.

Nel controllo ripetuto e/o nel monitoraggio sono utilizzati prevalentemente i BAEP e i SEP o solo i SEP qualora le condizioni troncali appaiano stabili e si desidera rilevare essenzialmente l'attività corticale anche a fini prognostici.

Questi PE, cosiddetti "esogeni" in quanto generati dalla recezione passiva di stimoli sensoriali, sono classificati per il tipo di stimolo usato e per la loro analisi della finestra temporale (*PE a breve, media o lunga latenza*).

Lo studio con i PE esogeni può completarsi con quello dei PE "endogeni" o "cognitivi", generati invece dal trattamento cognitivo degli stimoli sensoriali.

Per lo studio dei PE in questo ambito è consigliato il riferimento alle *Linee Guida della Federazione Internazionale di Neurofisiologia Clinica (IFCN)*⁹.

Contributi della neurofisiologia clinica: bilancio e monitoraggio

Per poter interpretare i risultati delle indagini elettrofisiologiche e per poterne stabilire l'attendibilità, è importante *raccogliere più informazioni possibili* riguardanti la possibile eziologia della condizione clinica, il quadro clinico precedente, le immagini neuroradiologiche, la valutazione clinica del momento (episodi critici, movimenti anomali), i parametri vitali (temperatura corporea, funzione cardiaca e renale), l'eventuale sedazione e/o curarizzazione, la presenza di lesioni del cuoio capelluto e/o di dispositivi per il monitoraggio della pressione intracerebrale⁵.

Se possibile, è opportuno seguire uno *specifico protocollo* da adattare, poi, ad ogni singolo caso.

L'*intervento del personale medico* è richiesto per scegliere i test da effettuare, stabilire i casi in cui non possa essere applicato il protocollo standard e analizzare i dati interpretandoli sulla base del quadro clinico specifico⁵.

Nei soggetti in stato comatoso si possono verificare gravi alterazioni cerebrali, funzionali e/o strutturali, prima che significativi cambiamenti clinici diventino evidenti;

ovvero il deterioramento può diventare evidente solo quando la condizione clinica è ormai irreversibile.

Questo ha portato a ricercare *nuovi strumenti combinati* che consentano un bilancio e un monitoraggio più accurato del paziente in coma, in modo da poter intervenire prontamente⁷.

La *valutazione neurofisiologica estensiva dell'EEG e dei PE* fornisce informazioni sul funzionamento del cervello e dei sistemi sensitivo-sensoriali, che devono essere interpretati negli specifici contesti clinici, per il singolo soggetto, nelle varie fasi evolutive del disturbo in atto.

1. Bilancio e monitoraggio con EEG

L'EEG nelle alterazioni dello stato di coscienza

Le *caratteristiche dell'EEG nel soggetto con alterazione dello stato di coscienza* è stata ben codificata⁶ e prevede l'attenta disamina dell'attività di fondo, la sua simmetria, la reattività e la stabilità e il rilievo di pattern aggiuntivi fisiologici o patologici, riportati in Tabella I.

La valutazione della profondità del coma

Da tempo l'EEG è utilizzato per la valutazione della profondità del coma, in quanto risente sensibilmente delle influenze di un danno neuronale primitivo, di eventi fisiologici e patologici, specie a livello di encefalico e troncale, e di fattori metabolici o tossici.

Per essa è raccomandato l'uso del sistema di *classificazione in 3 gradi di Synek* (Tab. II), che è applicabile nei comi anossici e traumatici¹⁰ e che riassume in modo semplificato precedenti sistemi di classificazione, quali quelli in 5 gradi proposti da Hockaday et al.¹¹ e da Scollo-Lavizzari¹² per le forme anossiche.

La reattività EEG si può manifestare non solo con la desincronizzazione o con la riduzione di voltaggio, ma anche con una reattività paradossa, complessa o con prolungate sequenze di onde delta.

Una riduzione della variabilità in un CEEG può essere un segno premonitore di vasospasmo¹³.

Il miocloni post-anossico, di significato prognostico sfavorevole, può essere confuso con la reattività EEG: esso è scatenato da stimoli anche minimali e può variare da clonie palpebrali a violente scosse massive; può manifestarsi durante un EEG continuo o durante burst-suppression (sovente in modo sincrono)¹⁴.

TAB. I. Caratteristiche EEG nel paziente "critico" - (da Guérit et al, 1999⁵, mod.).

1	Attività di fondo	3	Patterns aggiuntivi (non patologici)
1.1	Ritmo Alpha (occipitale, reattivo all'apertura degli occhi)	3.1	Complessi K
1.2	"Alpha coma" (frontale, areattivo)	4	Patterns aggiuntivi (patologici)
1.3	Attività farmaco-indotta nel range del ritmo Alpha (fronto-centrale)	4.1	Attività Delta Ritmica Intermittente (IRDA) (frontale o occipitale)
1.4	Ritmo Theta		4.1.1 correlata a stimolazione
1.5	"Theta coma"		4.1.2 non correlata a stimolazione
1.6	Ritmo Beta (simmetrico/asimmetrico)	4.2	Onde trifasiche
1.7	Ritmo Delta (diffuso)	4.3	Eventi Episodici di Bassa Ampiezza (ELAE)
1.8	Ritmo Delta (focale)	4.4	Pattern alternanti (correlati al respiro tipo Cheyne-Stokes)
1.9	Fusi (simmetrici/asimmetrici)	4.5	Attività epilettica:
2	Simmetria, reattività, variabilità		4.5.1 generalizzata
2.1	Asimmetria (non posteriore)		4.5.2 Scariche Epilettiche Periodiche Lateralizzate (PLEDs)
2.2	Soppressione posteriore		4.5.3 Punta focali
2.3	Reattività	4.6	"Suppression burst"
	2.3.1 riduzione di voltaggio	4.7	Punte periodiche
	2.3.2 complessi K	4.8	Pattern a basso voltaggio
	2.3.3 bursts prolungati di onde Delta	4.9	Silenzio elettrico cerebrale
2.4	Variabilità		

È segno altrettanto sfavorevole il pattern alpha-coma predominante a livello frontale ed areattivo a stimoli esterni. Rispetto all'uso dell'EEG (e dei PE) per monitorare la profondità della sedazione farmacologica, ad oggi non esistono sistemi o indici atti a ciò.

Inoltre sono stati elaborati anche sistemi di presentazio-

ne di segnale compresso, come il *Cerebral Function Monitor (CFM)* o l'*array spettrale compresso*: essi sono soggetti a facili artefatti, risentono di patologie varie, richiedono la collaborazione stretta di intensivista e neurofisiologo esperto, con controlli con EEG standard. Sono adottati prevalentemente dagli intensivisti,

TAB. II. Classificazione di Synek delle alterazioni EEG nel coma, con riferimento alle proposte di Hockaday-Prior e di Scollo-Lavizzari.

Grado	Descrizione	Classificazione di Synek
0	Normale	+ coma con spindles
1	Alfa+theta dominante (HP) (+ theta - delta [SL])	= pattern benigni
2	Theta dominante (HP) (theta- delta [SL]+alfa)	
3	Theta dominante (HP) (theta- delta [SL])	pattern incerto
4	Delta, alfa-coma, periodico (HP) delta, possibilmente con brevi intervalli inattivi (SL)	+ burst suppression + theta, alfa coma
5	Piatto sino al silenzio elettrico cerebrale	= patterns maligni

che con essi hanno un monitor anche per le funzioni cerebrali, sia pur semplificato.

Molti parametri e indici semplicistici sono stati inoltre proposti al proposito, ma essi risentono così ampiamente di variabili contingenti che vengono sconsigliati dai gruppi esperti ².

Il monitoraggio EEG continuo

Il monitoraggio EEG continuo (CEEG) fornisce utili informazioni circa il funzionamento cerebrale che guidano spesso il clinico nelle *scelte terapeutiche* (antiepilettici, sedativi, terapie che garantiscano una migliore perfusione cerebrale) e nella *decisione di effettuare ulteriori indagini neuroradiologiche*.

Inoltre può supportare la *gestione del coma metabolico* e aiutare a prendere decisioni dopo gravi danni al SNC in quanto fornisce elementi significativi sulla *prognosi* rispetto al recupero cerebrale ⁷.

Una delle principali *indicazioni* del monitoraggio continuo EEG è la *diagnosi precoce dello stato epilettico non convulsivo*.

Il CEEG, inoltre, può essere impiegato nella *diagnosi tempestiva di vasospasmo* dopo un'emorragia cerebrale o di eventi ischemici transitori durante l'evoluzione di uno stroke ⁷.

II. Bilancio e monitoraggio con Potenziali Evocati

Per valutare e seguire in follow-up i pazienti critici, a miglioramento della comunicazione con l'intensivista ed a sistematizzazione della metodologia di lavoro, Guérit ha proposto nel 1993 ¹⁵ due indici per la valutazione del coma: l'*Indice di Funzione Corticale Globale* (IGCF) e l'*Indice della Conduzione Tronco Encefalica* (IBSC). L'IGCF viene calcolato sulla base dei Potenziali Evocati Acustici (AEP) e delle componenti corticali dei SEP, mentre l'IBSC si basa sui BAEP e sulle componenti sottocorticali e corticali primarie dei SEP (Tab. III).

Per i IGCF sono stati definiti i 5 gradi: il grado 0 corrisponde a IGCF normale e si riscontra nella sindrome del chiavistello e nel coma psicogeno, il grado 4 corrisponde alla perdita delle componenti corticali (morte cerebrale), mentre i gradi 1-3 corrispondono a situazioni intermedie. Guérit ha dimostrato una correlazione significativa tra IGCF e il Glasgow Coma Score ^{8 16}.

Per quanto riguarda l'IBSC, viene riportato che alterazioni minori di esso sono spesso correlate a fattori non neurologici quali l'ipotermia, i farmaci e i disordini metabolici, mentre alterazioni maggiori riflettono un importante danno strutturale del cervello ¹⁷.

TAB. III. Indici funzionali corticali e troncali (da Guérit, 2005 ¹⁶, mod.).

Determinazione dell'indice di funzione globale corticale (IGCF)			Valutazione qualitativa del Tronco-Encefalo (IBSC)			
	VEPs	SEPs	Livello di lesione del Tronco-Encefalo	SEPs	AEPs di media latenza	BAEPs
Grado 0	Normale	Normale	Mesencefalo	P14 normale, N20 ritardata o assente	Anormale	Normale
Grado 1	Incremento di latenza del picco III, picco VII presente	N20, P24 e P27 normali, N30 presente	Ponte	P14 normale, N20 ritardata o assente	Anormale	Anormale
Grado 2	Incremento di latenza del picco III, picco VII assente	N20 e P24 normali, N30 assente	Bulbo	P14 assente, N20 ritardata o assente	Normale	Normale
Grado 3	Incremento di latenza del picco III, nessuna attività successiva	N20 normale, nessuna attività successiva				
Grado 4	VEPs non riproducibili, ERG presente	Nessuna attività corticale, P14 presente				

Sulla base dei due indici Guérit ha poi individuato 4 possibili pattern nei 3 giorni successivi l'esordio del coma post-traumatico.

Il pattern 1 si caratterizza per alterazioni di IGCF senza variazioni di IBSC o con alterazioni minori; è suggestivo di una disfunzione corticale isolata senza interessamento del troncoencefalo (TE) ed è simile a quello osservato nel coma postanossico. Il pattern 2 corrisponde ad una disfunzione del TE; in caso di assenza delle componenti corticali dei SEP la prognosi è negativa. Il pattern 3 corrisponde ad una progressiva erniazione transtentoriale; è osservato raramente, essendo un pattern transitorio. Il pattern 4 corrisponde alla morte cerebrale.

Guérit conclude che i Potenziali Evocati permettono una valutazione funzionale del sistema nervoso in modo più specifico e con significativo valore prognostico rispetto all'EEG, che comunque resta la tecnica di elezione per il monitoraggio di Epilessie o delle fluttuazioni dello stato di vigilanza¹⁶.

In letteratura viene portata particolare attenzione al contributo dei Potenziali Evocati somestesici (SEP) alla valutazione dei soggetti comatosi.

I SEP, utilizzati per lo studio del Sistema Nervoso Centrale (SNC) e Periferico (SNP), sono in grado di mostrare una lesione delle vie somatosensitive e di aiutare a localizzarla; possono avere un significato prognostico¹⁸.

Nel paziente in coma la misurazione dei SEP del nervo mediano consente la valutazione simultanea delle afferenze sottocorticali lemniscali (vie tronco-encefaliche, diencefaliche e talamocorticali) e della funzione della corteccia cerebrale (Tab. IV).

Solitamente la *diagnosi* non costituisce lo scopo principale dei SEP nel soggetto comatoso, tranne in alcune situazioni, quali la localizzazione di una lesione organica troncoencefalica nel coma di origine non nota (qualora non sia possibile eseguire neuroimmagini), il supporto alla diagnosi di stati deafferentati o non responsivi di origine psicologica, e, in associazione ad altri strumenti, la conferma della morte cerebrale¹⁸.

L'utilizzo di una referenza uditiva ipsilaterale per la registrazione di SEP del n.mediano, evidenzia il P14 lemniscale o il complesso P13-P14 oltre alle attività corticali. Ciò ci permette di escludere patologie extracraniche come causa di assenza dei SEP corticali, definire meglio il tempo di conduzione troncoencefalica con il calcolo della latenza dell'interpicco P14-N20, fare diagnosi differenziale tra morte cerebrale (P14 assente) e alcuni casi di stati vegetativi associati a perdita di PE corticali (P14 presente). L'uso di una referenza non cefalica ci consente di mostrare la N18 in aggiunta al complesso P13-P14, la cui registrazione è importante per valutare il livello di deterioramento rostro-caudale⁵.

TAB. IV. SEP n mediano: valutazione delle funzioni Sottocorticali e Corticali (da Cruccu et al., 2008¹⁸, mod.).

Valutazione sottocorticale		Correlato anatomico	Valutazione corticale	
Livello	Descrizione		Livello	Descrizione
0	Normale		0	Normale
1a	P14 normale Aumento P14-N20 senza distorsione di N20	Disfunzione TE o sottocorticale, di solito reversibile (farmaci, alterazioni metaboliche, ipotermia)	1	Scomparsa P 45, conservazione di N20, P24, P27 (parietale), N30 (frontale)
1b	N20 alterato, P14 assente	Pattern incerto, necessità di dimostrare integrità dei recettori e delle vie spinali	2	Scomparsa P45, P27 (parietale), N30 (frontale), conservazione N20, P24
2	P14 normale, distorsione uni/bilaterale N20	Lesione TE o sottocorticale, di solito irreversibile	3	Conservazione N20, assenza di tutti gli altri picchi
3	P14 normale, scomparsa uni/bilaterale N20	Lesione corticale	4	N20 assente

La *morte cerebrale* è associata alla perdita di tutte le componenti sottocorticali e corticali dei SEP, compreso P14, con il risparmio del potenziale di azione nervoso sensitivo, di N13 e P13. Inoltre, la resistenza di N20 ai farmaci sedativi rende i SEP tra i migliori strumenti a nostra disposizione per confermare la morte cerebrale nei pazienti sedati¹⁸.

Molti studi hanno mostrato l'*utilità prognostica* dei SEP nei pazienti in coma, differenziando tra coma post-anossico e coma post-traumatico¹⁸⁻²¹.

L'*assenza bilaterale di N20 con la preservazione di P14 per più di 12 ore dall'esordio del coma post-anossico* è stata sempre associata a morte cerebrale o a stato vegetativo persistente; questo rende i SEP lo strumento più utile per stabilire una prognosi negativa in tali condizioni.

Recenti studi¹⁹ hanno sottolineato il valore prognostico dei SEP anche nel *coma post-traumatico*, sottolineando come, a differenza del coma post-anossico, la presenza di SEP normali abbia un valore predittivo favorevole sia per il "risveglio" sia per le sequele con varie disabilità. I SEP devono comunque essere sempre integrati con la valutazione clinica e le altre indagini neurofisiologiche.

Recentemente viene inoltre sottolineato che i *PE a lunga latenza* (includenti i PE uditivi, visivi, somatosensoriali e i *Potenziali evento-correlati (ERP)* sono in grado di fornire utili e significative indicazioni per la prognosi a distanza nei soggetti comatosi²². Pertanto, dato il loro attuale limitato uso in UTI, ne viene raccomandato un maggior utilizzo.

III. Bilancio e monitoraggio con EEG e Potenziali Evocati

Come cita il Consensus del 2009² l'*indicazione* al monitoraggio neurofisiologico continuo si pone quando il riconoscimento precoce di un processo patologico può prevenire conseguenze a distanza; può influenzare e contribuire alla gestione del paziente, adulto e bambino.

Le *principali condizioni reversibili* sono:

- le crisi e lo stato di male non convulsivo;
- le conseguenze neurologiche dell'ipertensione endocranica;
- le modifiche EEG nell'encefalopatia epatica e da farmaci;

- le variazioni EEG e dei PE nella penombra ischemica.

La realizzazione del neuromonitoraggio necessita di specifiche competenze del neurofisiologo e la collaborazione e un training mirato dell'intensivista e del personale infermieristico.

Nell'*età pediatrica* esistono alcune peculiarità importanti, che occorre tener presente:

- indicazioni cliniche differenti;
- reperti e dati normativi secondo l'età;
- diversa sensibilità del cervello immaturo ai processi patologici (ad es. l'apertura della fontanella protegge dall'ipertensione endocranica);
- limiti tecnici condizionanti le scelte degli esami.

Nei neonati e nei lattanti, le dimensioni della circonferenza cranica comportano la riduzione del numero degli elettrodi; la complessità di taluni stati richiede maggiormente il ricorso a registrazioni poligrafiche.

Più che negli adulti, possono essere utili registrazioni prolungate (ad es. per 45 minuti).

Le influenze dei farmaci sono analoghe, a parte la possibilità di EEG discontinuo per piccole dosi di oppioidi.

Nei bambini di più di due mesi, le indicazioni sono le stesse dell'adulto, con le seguenti note:

- l'incidenza dello stato di male non convulsivo è discussa;
- l'apertura della fontanella contiene l'effetto dell'ipertensione endocranica;
- l'utilità dei SEP corticali a fini prognostici nell'ansia e nel trauma ha ancora dati insufficienti ad attestarne la stessa significatività dell'adulto.

MONITORAGGIO EEG CONTINUO

Stato di male non convulsivo

Per *stato epilettico non convulsivo (SENC)* si intende una attività epilettica continua che dura più di 30 minuti in assenza attività convulsiva e che si manifesta con un'alterazione dello stato mentale o con il coma. Poiché non ci sono manifestazioni cliniche evidenti, la sua diagnosi e il trattamento necessitano della registrazione EEG.

È discusso se il *rischio* di stato epilettico non convulsivo sia maggiore nei soggetti di età inferiore a 18 anni rispetto agli adulti^{23 24}; in recenti casistiche è riportato

incidere nell'11-55% dei pazienti adulti ricoverati in UTI e nel 23-24% dei bambini^{23,25}.

Dati di letteratura riportano la *comparsa* di stato epilettico non convulsivo entro 24-48 ore da un evento acuto. Pertanto una registrazione EEG standard di 30 minuti, eseguita precocemente, non è sufficiente per diagnosticare tale condizione e iniziare tempestivamente un'adeguata terapia farmacologica, con prevedibili conseguenze sulla prognosi.

Alcuni studi⁷ sottolineano l'utilità della prosecuzione del CEEG dopo la risoluzione di uno stato epilettico convulsivo, in quanto hanno evidenziato la persistenza di crisi elettriche, soprattutto nei casi in cui non si assiste ad una pronta ripresa di coscienza/responsività. Hyllienmark e Amarck²⁶ hanno condotto uno studio in soggetti ricoverati in UTI pediatrica eseguendo un CEEG di almeno 12 ore nei casi in cui vi era anamnesi positiva per epilessia e/o per incremento della pressione intracranica. Il CEEG si è rivelato utile per la diagnosi di stato epilettico convulsivo e non convulsivo, guidando le scelte terapeutiche e monitorandone l'efficacia, con ripercussioni anche sulla prognosi.

Tay et al.²⁵ hanno effettuato un'analisi retrospettiva su 19 pazienti pediatriche di età compresa tra 83 giorni e 17 anni, di cui il 26% di età inferiore ad 1 anno, nei quali era stata fatta diagnosi di stato epilettico non convulsivo mediante registrazione EEG continua (almeno 12 ore con 21 canali secondo il sistema internazionale 10-20). La durata media dello SENC è stata di 48 ore. In circa il 64% esso era successivo a crisi epilettiche isolate e brevi. Tra le conclusioni gli autori hanno sottolineato l'utilità del CEEG in soggetti con precedente stato epilettico convulsivo, soprattutto se prolungato, e in coma, affermando la necessità di studi prospettici per chiarire l'utilità di un CEEG o di frequenti EEG standard in soggetti con SENC dopo crisi epilettiche isolate.

Inoltre le esperienze con CEEG in UTI hanno evidenziato un'elevata incidenza di *crisi epilettiche non convulsive* (CNC), senza particolare rapporto con l'eziologia, anche nei soggetti curarizzati. Il loro riconoscimento può influenzare il trattamento antiepilettico.

Altri contributi

Nel bambino critico lo studio EEG standard, con monitoraggio ed eventualmente con videoEEG è utile nello *stato di male epilettico* e nelle *crisi epilettiche*, in

quanto le caratteristiche dell'EEG si integrano con la tipologia delle manifestazioni critiche per permettere un inquadramento nosografico epilettologico ben definito, oltre che per eseguire una terapia farmacologica modulata.

È altresì informativo per differenziare le crisi epilettiche da *manifestazioni motorie di vario tipo* e da *crisi psicogene*, per riconoscere *stati deafferentati* e per identificare *fattori tossici e metabolici nel coma di eziologia non nota*.

Bilancio e Monitoraggio EEG e PE

A fini diagnostici, l'associazione di più metodiche elettrofisiologiche consente di differenziare tra fattori tossico-metabolici e lesioni organiche negli stati di coma ad eziologia non nota: sono infatti pattern suggestivi di eziologia tossico-metabolica per l'EEG le onde trifasiche e i ritmi beta, e per i PE i prolungamenti di latenza senza alterazioni morfologiche^{2,27}, anche nei bambini²⁸.

Permette quindi di individuare lesioni del TE (grazie soprattutto ai BAEP e/o ai SEP), di riconoscere stati deafferentati e stati di non responsività psicogena e di confermare lo stato di morte cerebrale.

Il Consensus² sottolinea comunque che la Neurofisiologia clinica valuta lo stato funzionale cerebrale e che ogni informazione prognostica necessita di essere riportata alle condizioni globali in caso di eventuali complicazioni.

Premesso ciò, essa fornisce *importanti informazioni per la prognosi*.

Influenza di fattori non neurologici sull'EEG e sui PE

L'interpretazione dell'EEG e dei PE richiede la preliminare valutazione dei fattori che possono interferire con le funzioni cerebrali, sia quelli non patologici (temperatura corporea, farmaci), come riportato di seguito in Tabella V, sia quelli patologici extra-cerebrali (malattie o disordini metabolici, patologie del sistema sensoriale periferico)⁵.

Nei PE a breve latenza l'aumento di latenza degli interpicchi senza distorsione della morfologia dei picchi è un reperto solitamente reversibile in caso di ipotermia e di disturbi tossici o metabolici.

Dato il frequente uso dei farmaci in UTI, occorre conoscere le principali *interferenze dei farmaci sedativi*.

TAB. V. Influenza di fattori non neurologici sull'EEG e sui PE.

Influenza di fattori non neurologici	Variazioni EEG	Variazioni PE
Temperatura corporea	Rallentamento fino alla scomparsa del segnale a 24°C	Aumento dei tempi di conduzione centrale dei SEP e di tutte le latenze degli interpicchi dei BAEP Scomparsa di N20 e P14 dei SEP tra 21°C e 17°C Scomparsa dei BAEP a 20°C
Farmaci	1) Scomparsa di ritmo alpha e comparsa di ritmo beta con progressivo rallentamento fino a ritmi theta e delta 2) Burst-suppression (con benzodiazepine e barbiturici)	Aumento sia delle latenze dei picchi intermedi dei BAEP, sia del tempo di conduzione centrale dei SEP (con farmaci liposolubili) Nessuna variazione con farmaci interferenti sui neurorecettori (benzodiazepine e oppioidi)

Rispetto all'EEG, gli *agonisti specifici del GABA* (propofol, etomidato) inducono un'iniziale comparsa di attività rapida (anche di fusi del sonno), seguita da un rallentamento progressivo, da burst-suppression e da soppressione dell'attività, analogamente a quanto si può riscontrare nell'encefalopatia epatica. Ciò giustifica la possibile reversibilità di reperti di silenzio elettrico nei soggetti sedati o con compromissione metabolica. Gli *anestetici volatili* e i *barbiturici* inducono rallentamenti EEG e burst-suppression, talvolta intramezzati da pattern epilettiformi. La dexmetedomidina può dare un pattern somigliante al sonno lento con i fusi. Alcuni farmaci producono pattern specifici, quali il beta frontale da nitrossido, i ritmi theta da chetamina, attività lente centrali da xenon.

Rispetto ai PE, non interferiscono i farmaci interagenti con i recettori cerebrali (benzodiazepine ed oppioidi), mentre aumentano le latenze dei PE a breve latenza gli *agenti interferenti con le membrane neuronali* (gas alogenati, propofol, thiopentale), per azione sulla conduzione sottocorticale.

Tutti i farmaci che agiscono sull'EEG interferiscono sui PE con la stessa frequenza, per azione diretta sui generatori corticali o per variazioni nel signal-to-noise ratio (ad es. in caso di burst-suppression).

Inoltre in un soggetto sedato e con EEG "soppresso", gli stimoli sensoriali possono produrre burst, peraltro ben riconoscibili per la caratteristica latenza di circa 200 ms.

Ciò nonostante, i PE a breve latenza (inclusa la N20) sono particolarmente significativi, in quanto restano

presenti anche con un livello di sedazione sufficiente a indurre silenzio elettrico cerebrale all'EEG. La loro scomparsa nei soggetti sedati ha quindi un significato prognostico sfavorevole.

Comunque se si rende opportuna una valutazione al di fuori della sedazione, si può ricorrere a farmaci sedativi ad azione rapida come il propofol, che può essere rapidamente e temporaneamente sospeso e permettere una registrazione "esente" da dubbi interpretativi.

Coma anosso-ischemico

Usualmente esso comporta una *compromissione della corteccia cerebrale, con risparmio delle strutture troncali*.

Occorre ricordare che le varie regioni cerebrali non sono ugualmente sensibili ai deficit di perfusione. Sono infatti *più sensibili*: la sostanza grigia rispetto alla sostanza bianca, le regioni rostrali rispetto alle caudali, le regioni di confine tra i territori delle arterie di maggior calibro.

Inoltre si può realizzare una "*penombra ischemica*", con un iniziale sopperimento al deficit energetico ed una reversibilità del disturbo conduttivo e trasmissivo neurale; sovente nelle fasi iniziali di un coma anossico, essa si accompagna a fenomeni distruttivi, realizzando una commistione di disfunzioni reversibili ed irreversibili; se poi il deficit persiste, subentra una distruzione neuronale irreversibile, dopo un periodo di tempo che dipende dalla severità dell'ischemia.

Infine la *coesistenza di un'epilessia* può aggravare le conseguenze dell'anossia.

Per la prognosi, i BAEP non hanno significatività nell'anossia, data la relativa resistenza del ponte. Si può riscontrare in fase acuta un'anomalia periferica da anossia cocleare transitoria, aspecifica. Se si riscontra un'alterazione dei BAEP con perdita delle componenti troncali (dalla III alla V) e/o un'anomalia del rapporto di ampiezza V/I, essa difficilmente è in relazione diretta all'anossia, mentre induce ad ipotizzare che vi sia stato un arresto cardiaco in conseguenza ad un danno – ad es. emorragico – primitivo del tronco o che l'anossia abbia causato un'ipertensione endocranica secondaria.

I SEP da nervo mediano invece sono riconosciuti avere alta significatività prognostica nel coma anossico. In particolare in esso l'assenza del SEP corticale (N20) è il principale predittore di non risveglio e può pertanto incidere sulle decisioni concernenti il proseguimento delle cure intensive. Per avere significatività, è richiesto che si abbia la certezza dell'integrità nervosa cervicale o periferica, con la presenza bilaterale della P14 ottenuta con una referenza auricolare o non-cefalica, e che la scomparsa bilaterale sia registrata dopo almeno 24 ore dall'evento acuto. Infatti, dopo un arresto circolatorio sistemico l'N20 può scomparire transitoriamente in pochi secondi e ricomparire rapidamente dopo ripresa del flusso ematico (senza sequele neurologiche). È anche accettato un intervallo di 12 ore qualora siano presenti altri segni di grave anossia, clinici, come uno Glasgow Clinical Score (GCS) inferiore o pari a 5, in assenza di farmaci sedativi e/o di contesti quali un arresto cardiaco di lunga durata.

Per predire un successivo risveglio, la preservazione del SEP a breve o a media latenza non è criterio prognostico utile, mentre è predittiva l'integrazione dei SEP da nervo mediano con i PE cognitivi: i gradi 1, 2 e 3 dell'IGCF sono associati a ripresa della coscienza rispettivamente nel 65%, 40% e 10%^{15 17}; la presenza dei Potenziali a lunga latenza (N100 uditiva) e dei Potenziali evento-correlati (la mismatch negativity, MMN e/o la P300) correlano altamente con la successiva ripresa della coscienza e mai con lo stato vegetativo persistente, anche se sono possibili sequele cognitive.

Per l'encefalopatia ipossico-ischemica del bambino, Abend e Licht¹ hanno effettuato una revisione della letteratura ed hanno riportato la loro esperienza casistica; hanno quindi sottolineato come le migliori

informazioni prognostiche si abbiano parecchi giorni dopo l'evento, spesso con l'utilizzo di test multipli congiuntamente alla valutazione neurologica.

In primo luogo, occorre pertanto registrare i PE esogeni per individuare i casi di maggiore gravità, quindi, se non ci sono cospicue alterazioni di IGCF, registrare i PE cognitivi per identificare i casi a maggiore probabilità di ripresa di coscienza.

Nella Tabella VI sono sintetizzati i principali pattern dell'EEG e dei PE rispetto al significato prognostico nel coma anossico².

Dopo la prima settimana dall'esordio del coma e in assenza di terapie sedative, il valore prognostico della Neurofisiologia clinica lascia il passo alla valutazione clinica.

Coma post-traumatico

Per comprendere il significato prognostico della Neurofisiologia clinica nel danno cerebrale traumatico rispetto al danno anossico, occorre conoscere la *differente fisiopatologia* correlata al trauma cerebrale.

Essa associa una *disfunzione primaria* ed una *disfunzione secondaria*.

La *disfunzione primaria* può essere in relazione a *lesioni meccaniche* solitamente *irreversibili*, ad *edema cerebrale anche reversibile*, a *lesioni anossiche* nei soggetti che sono stati rianimati dopo l'evento e che presentano quindi una *patologia mista* (con possibile dominanza della componente anossica). A loro volta le lesioni meccaniche possono essere rappresentate da contusioni meccaniche corticali superficiali e/o troncali profonde oppure da lesioni assionali diffuse della sostanza bianca emisferica, del corpo calloso, del tronco. Il *tronco cerebrale* risulta avere una *particolare vulnerabilità* alla decelerazione del capo, tanto che può anche essere compromesso isolatamente.

La *disfunzione secondaria* può essere su base ischemica per ipotensione sistemica, epilettica, da ipertensione endocranica direttamente o attraverso complicazioni che intervengono in una seconda fase quali l'erniazione transtentoriale e la morte cerebrale.

Mentre nel coma anossico il rischio per la vita è immediato, nel trauma cranico esso è soprattutto legato alle complicazioni. In quest'ultimo quindi, il valore predittivo degli esami in fase precoce risulta essere poco sensibile e poco specifico, se non addirittura eccessivamente ottimistico.

TAB. VI. Valore prognostico del pattern EEG e PE nel coma anossico (da Guérit et al., 2009², mod.).

Prognosi	Descrizione	Note
Morte o stato vegetativo, senza eccezioni	SEP nervo mediano: assenza bilaterale dell'N20 con conservazione di P14 e/o N18 dopo almeno 24 ore l'insorgenza del coma	Controllare ed escludere ogni possibile fattore interferente
Prognosi riservata	Pattern EEG maligni, burst-suppression incluso (classificazione di Synek)	Follow-up a breve termine (6h)
Pattern incerti	EEG: pattern incerti (Synek) BAEP: livello 0-1 (a,b) PE corticali preservati ERP assenti	Follow-up a medio termine (24h)
Buona prognosi	EEG: pattern benigni, reattività	
Prognosi migliore, risveglio dei pazienti > 95%	Preservazione dei ERP (MMN, P3)	Massima rianimazione

Inoltre mentre *nel coma anossico* la topografia delle lesioni è prevalentemente a carico della *sostanza bianca*, *nel trauma* si ha una *commistione di lesioni focali e diffuse della corteccia* (contusioni focali, ischemia da ipoperfusione sistemica), della *sostanza bianca emisferica* (lesioni assionali diffuse, ischemia secondaria a erniazione transtentoriale) o del *tronco* (lesioni troncali primitive, pontine meccaniche, secondarie a ischemia da erniazione transtentoriale).

Ne consegue che *nel coma traumatico* il GCS e l'EEG hanno *minor significatività* rispetto al *coma anossico* e che i PE hanno *maggior valore*.

Per quanto riguarda l'EEG, la *persistenza di reattività* correla con una *buona prognosi*, mentre gli altri contesti hanno sovente un ruolo incerto.

Nel trauma cranico l'IBSC ha *maggior sensibilità*, con meccanismo diretto per effetto primario della decelerazione cranica sul mesencefalo, e con meccanismo indiretto per aumento della pressione intracranica o per erniazione transtentoriale.

Per la *prognosi post-traumatica* peraltro, la *normalità bilaterale dei PE a breve latenza* (BAER, SEP) correla significativamente con il risveglio in circa il 90% dei casi e con una *prognosi favorevole* nel 75-80% ed il livello 1° di anomalie si associa al 69% di *prognosi favorevole*, mentre *non vi sono correlati significativi nel coma anossico*. In questi casi ci possono essere edema cerebrale e/o lesioni assionali diffuse senza coinvolgimento troncale. Per contro i livelli 2 o 3

di anomalie correlano con morte o stato vegetativo in oltre il 90% dei casi e con grave disabilità nel 100%.

L'assenza bilaterale del SEP corticale non è indicativa come nell'anossia, in quanto può ugualmente essere in rapporto a morte cerebrale o stato vegetativo, ma, a differenza di essa, può anche indicare una *disfunzione troncale o sottocorticale predominante*, con BAEP relativamente preservati (livello 0 o 1) e con presenza di elettrogenesi corticale all'EEG, ai VEP e ai PE uditivi a lunga latenza.

In questa condizione pertanto è utile l'*apporto della RM* per confermare la possibile reversibilità del disturbo troncale e valutare l'estensione delle lesioni assionali diffuse.

La preservazione degli ERP (P300, MMN) è il miglior segno prognostico, analogamente a quanto riscontrabile nell'anossia. La loro assenza non fornisce indicazioni.

Come nell'anossia, l'EEG eseguito dopo 24-48 ore ha una maggior significatività rispetto a quello delle prime 24 ore, presumibilmente perché risente tanto delle lesioni cerebrali irreversibili quanto delle disfunzioni reversibili.

Per contro i *livelli 2 e 3 di anomalie dei PE a breve latenza* indicano una lesione strutturale troncale e/o sottocorticale e sono *importanti già dalle prime ore dal trauma*.

A differenza dall'anossia cerebrale, *il coma traumatico o lo stato vegetativo può evolvere anche per varie*

settimane o mesi, dato che giustifica la registrazione seriata dell'EEG e degli ERP.

Encefalopatia epatica

Per essa, si hanno le *Linee Guida per gli esami neurofisiologici della Società Internazionale per l'Encefalopatia epatica e il Metabolismo Nitrogeno (ISHEN)* ²⁹.

L'insufficienza epatica acuta, trattata in UTI, pone il problema dell'avvio al trapianto di fegato. La selezione dei pazienti richiede un'attenta valutazione clinica e laboratoristica. Il grado di encefalopatia epatica è valutato clinicamente, mentre non si ha evidenza scientifica che la gradazione EEG aggiunga ulteriori elementi e l'esperienza con i PR è limitata.

In queste condizioni, la valutazione neurofisiologica attualmente è utile per valutare l'efficacia della terapia dell'edema cerebrale e per prevenire o trattare prontamente le crisi non convulsive, con il monitoraggio EEG e con l'uso complementare di SEP e BAEP se c'è ipertensione endocranica (talora in alternativa al monitoraggio invasivo, se esiste sanguinamento). Aiuta inoltre a riconoscere i soggetti con lesioni cerebrali talmente gravi e irreversibili da porre in discussione l'eventuale trapianto, con un ruolo unicamente complementare. In caso di assenza bilaterale del SEP corticale, occorre comunque escluderne sempre la possibile reversibilità, da interferenza della compressione troncale sulla conduzione sottocorticale, eseguendo una RM o una TAC cerebrale.

Per le forme minori, la scelta della tecnica deve essere guidata dalla gravità del contesto, ad iniziare con l'EEG e i Potenziali Cognitivi nei casi meno compromessi.

Le differenti variazioni dell'EEG e dei PE nell'Encefalo-

patia epatica sono riportati nella Tabella VII, in rapporto a quanto riscontrato nell'Encefalopatia uremica.

Attestazione di Morte Cerebrale

La Morte Cerebrale (MC) corrisponde alla distruzione dell'intero cervello con preservazione del restante sistema nervoso centrale extracranico e del sistema nervoso periferico.

Esiste un generale consenso nel riconoscere che la diagnosi di MC, dopo avere identificato l'origine del coma, si basa sull'esame clinico.

In questo contesto, la Neurofisiologia Clinica ha valore di conferma dell'esame clinico, a ulteriore sicurezza, e permette di differenziare situazioni confusive.

La MC è associata a silenzio elettrico cerebrale e a perdita di tutte le componenti dei PE corrispondenti a generatori neurali cerebrali, in persistenza delle componenti dei PE alimentate unicamente dal circolo extracerebrale, quali l'ERG, lo SNAP, la N13 cervicale e, nel 50% dei casi, la P13 ai SEP del nervo mediano e nel 20-25% dei casi il picco I dei BAEP.

Dopo una fase iniziale in cui sono stati utilizzati l'EEG e i PE, l'EEG è ancora raccomandato, ma il suo ruolo è stato progressivamente ridimensionato, con l'eccezione per alcuni rari casi di particolare difficoltà o quando si teme che l'assenza di attività EEG possa falsare la percezione di una diagnosi di MC. La registrazione del silenzio elettrico cerebrale è infatti tecnicamente sovente difficile da ottenere; essa poi perde la sua significatività in presenza di farmaci sedativi.

I PE multimodali offrono peraltro diversi vantaggi sull'EEG: sono meno sensibili ai rumori ambientali (elevati in UTI), valutano la funzionalità sia corticale che troncale, sono insensibili a quei farmaci che ad alto dosaggio possono causare EEG isoelettrico.

TAB. VII. Indici funzionali corticali e troncali.

Encefalopatie metaboliche	Variazioni EEG	Variazioni PE
Encefalopatia epatica	1) Progressivo rallentamento 2) iniziale aumento poi riduzione di ampiezza, pattern discontinuo fino al tracciato isoelettrico 3) onde trifasiche	Le componenti sottocorticali dei PE di solito sono più resistenti; se sono alterate bisogna escludere una preesistente o concomitante lesione del TE, un'encefalopatia uremica o l'influenza di farmaci
Encefalopatia uremica	Rallentamento o comparsa di punte, con/senza eventi clinici correlati	Rallentamento della conduzione tronco-encefalica

Ponendo a confronto le varie metodiche rispetto alla valutazione dell'intero cervello, nessuna tecnica è in grado di provare la scomparsa di tutti i neuroni intracranici: tanto l'esame clinico quanto i PE multimodali non lo valutano per intero; un EEG isoelettrico è compatibile con la persistenza di alcune centinaia di neuroni; una persistenza di attività EEG è stata registrata anche in assenza di flusso all'angiografia dei 4 vasi cerebrali. Gli esami elettrofisiologici inoltre sono eseguibili al letto del paziente.

È per ciò che la diagnosi di Morte Cerebrale è basata su *multiple metodiche*.

In questa ottica, più che un'approccio fenomenologico che richiede la dimostrazione della perdita di tutti i neuroni intracorticali, è raccomandabile un *approccio fisiopatologico*, che verifica l'esistenza di un processo sufficiente a causare una diffusa distruzione neuronale, la cui estensione è incompatibile con ogni eventuale ripresa di quei network neuronali richiesti per lo stato di coscienza umana. Nella maggior parte dei casi infatti la Morte Cerebrale è la conseguenza di un trauma cranico o di un emorragia cerebrale, che ha comportato una degenerazione rostrocaudale successiva ad un'ipertensione endocranica intrattabile.

L'approccio fisiopatologico permette di escludere le condizioni dell'anencefalia e di alcuni stati post-anossici estremi, in cui si possono osservare l'assenza di tutti i potenziali evocati corticali ed un EEG isoelettrico, ma in cui persistono le componenti troncali, a dimostrazione della loro differenza dalla Morte Cerebrale.

Rispetto alle condizioni suscettibili di errori diagnostici, gli esami neurofisiologici possono fornire elementi importanti:

- nelle *complicanze tossiche e metaboliche*, si può avere un silenzio elettrico cerebrale transitorio, ma i PE a breve latenza sono preservati;
- nell'*ipotermia profonda*, si può registrare silenzio elettrico cerebrale sotto i 25°, ma i PE a breve latenza sono preservati sino a 24°;

- nelle *gravi poliradicoloneuriti*, è possibile l'abolizione di ogni risposta ai SEP ed anche ai BAEP, ma l'EEG e i VEP sono inalterati;
- nelle *lesioni politraumatiche*, in rapporto alla linea di base dell'EEG si possono evidenziare
 - *lesioni bilaterali dei nervi ottici*, con abolizione del VEP, ma ERG preservato;
 - *lesioni bilaterali dei nervi acustici*, con preservazione del solo picco I ai BAEP;
 - *sezione spinale a livello della giunzione cervico-midollare*, con possibile preservazione di SNAP, N13 e P13.

Le esperienze in età evolutiva sono oggetto di un'ampia revisione da parte di Ashwal e Serna-Fonseca³⁰ su bambini e neonati: in essa viene sottolineato che la diagnosi di MC si basa sugli stessi criteri degli adulti, la significatività delle metodiche neurofisiologiche è affine sia pur con minori evidenze (in particolare rispetto all'assenza di N20) e con opportunità di controlli per tempi relativamente maggiori, l'integrazione delle modalità diagnostiche fornisce un utile contributo alla valutazione clinica.

CONCLUSIONI

Sono numerosi ormai gli studi che sottolineano l'utilità e del monitoraggio EEG continuo nello stato di male convulsivo e non convulsivo e del bilancio neurofisiologico multimodale nei soggetti in stato comatoso, specialmente nei casi in cui l'identificazione precoce di alterazioni fisiopatologiche è richiesta per prevenire conseguenze a lungo termine.

Una moderna organizzazione sanitaria deve pertanto prevedere lo sviluppo delle metodiche neurofisiologiche anche nel paziente "critico" dell'età evolutiva, per una diagnostica sempre più avanzata e per una crescita delle conoscenze prognostiche e delle prospettive di neuroprotezione.

BIBLIOGRAFIA

¹ Abend NS, Licht DJ. *Predicting outcome in children with hypoxic ischemic encephalopathy*. Pediatric Critical Care Medicine 2008;9:32-9.

² Guérit JM, Amantini A, Amodio P, et al.

Consensus on the use of neurophysiological tests in the intensive care unit (ICU): Electroencephalogram (EEG), evoked potentials (EP), and electroneuromyography (ENMG). Neurophysiol Clin 2009;39:71-83.

³ Shewmon, Alan D. *Coma prognosis in children: part I: definitional and method-*

ological challenges. J Clin Neurophysiol 2000;17:457-66.

⁴ Fossi S, Amantini A, Grippo A, et al. *Continuous EEG-SEP monitoring of severely brain injured patients in NICU: methods and feasibility*. Neurophysiol Clin 2006;36:195-205.

- ⁵ Guérit JM, Fischer C, Facco E, et al. *Standards of clinical practice of EEG and EPs in comatose and other unresponsive states*. In: Deuschl G, Eisen A, eds. *Recommendations for the Practice of Clinical Neurophysiology: Guidelines of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1999;52(Suppl):117-31.
- ⁶ Guérit JM. *Medical technology assessment EEG and evoked potentials in the intensive care unit*. Neurophysiol Clin 1999;29:301-17.
- ⁷ Scheuer ML. *Continuous EEG monitoring in the intensive care unit*. Epilepsia 2002;43(Suppl 3):114-27.
- ⁸ Guérit JM. *The usefulness of EEG, exogenous evoked potentials, and cognitive evoked potentials in the acute stage of post-anoxic and post-traumatic coma*. Acta Neurol Belg 2000;100:229-36.
- ⁹ Deuschl G, Essen A. *Recommendations for the Practice of Clinical Neurophysiology*. Guidelines of the International Federation of Clinical Physiology (EEG suppl. 52), Amsterdam, Netherlands: Elsevier Science BV, 1999.
- ¹⁰ Synek VM. *Prognostically important EEG coma patterns in diffuse anoxic and traumatic encephalopathies in adults*. J Clin Neurophysiol 1988;5:161-74.
- ¹¹ Hockaday JM, Potts F, Epstein E, et al. *Electroencephalographic changes in acute cerebral anoxia from cardiac or respiratory arrest*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1965;18:575-86.
- ¹² Scollo-Lavizzari G, Bassetti C. *Prognostic value of EEG in post-anoxic coma after cardiac arrest*. Eur Neurol 1987;26:161-70.
- ¹³ Vespa PM, Nenov V, Nuwer MR. *Continuous EEG monitoring in the intensive care unit: early findings and clinical efficacy*. J Clin Neurophysiol 1999;16:1-13.
- ¹⁴ Prior PF, Garcia-Larrea K, Nagendran K, et al. *Neurophysiological investigation in the intensive care unit*. In: Binnie CD, Cooper R, Manguière F, et al., eds. *EEG, paediatric neurophysiology, special techniques and applications*. Clinical Neurophysiol, vol. 2. Amsterdam, Netherlands: Elsevier Science BV 2003.
- ¹⁵ Guérit JM, de Tourchaninott M, Soveges L, et al. *The prognostic value of three-modality evoked potentials (TMPS) in anoxic and traumatic comas*. Neurophysiol Clin 1993;23:209-26.
- ¹⁶ Guérit JM. *Evoked potentials in severe brain injury*. Prog Brain Res 2005;150:415-26.
- ¹⁷ Guérit JM. *Neurophysiological patterns of vegetative and minimally conscious states*. Neuropsychol Rehabil 2005;15:357-71.
- ¹⁸ Cruccu G, Aminoff MJ, Curio G, et al. *Recommendations for the clinical use of somatosensory-evoked potentials*. Clin Neurophysiol 2008;119:1705-19.
- ¹⁹ Amantini A, Grippo A, Fossi S, et al. *Prediction of 'awakening' and outcome in prolonged acute coma from severe traumatic brain injury: evidence for validity of short latency SEPs*. Clin Neurophysiol 2004;116:229-35.
- ²⁰ Lew HL, Dikmen S, Slimp J, et al. *Use of somatosensory-evoked potentials and cognitive event-related potentials in predicting outcomes of patients with severe traumatic brain injury*. Am J Phys Med Rehabil 2003;82:53-61.
- ²¹ Robinson LR, Micklesen PJ, Tirschwell DL, et al. *Predictive value of somatosensory evoked potentials for awakening from coma*. Crit Care Med 2003;31:960-7.
- ²² Daltrozzo J, Wioland N, Mutschler V, et al. *Predicting coma and other low responsive patients outcome using event related brain potentials: a meta-analysis*. Clin. Neurophysiol 2007;118:606-14.
- ²³ Abend NS, Dlugos DJ. *Nonconvulsive status epilepticus in a pediatric intensive care unit*. Pediatr Neurol 2007;37:165-70.
- ²⁴ Saengpatrachai M, Sharma R, Hunjan A, et al. *Nonconvulsive seizures in the pediatric intensive care unit: Etiology, EEG and brain imaging findings*. Epilepsia 2006;47:1510-18.
- ²⁵ Tay SK, Hirsch IJ, Leary L, et al. *Nonconvulsive status epilepticus in children: clinical and EEG characteristics*. Epilepsia 2006;47:1504-9.
- ²⁶ Hyllienmark L, Amark P. *Continuous EEG monitoring in a paediatric intensive care unit*. Eur J Paediatr Neurol 2007;11:70-5.
- ²⁷ Logi F, Fischer C, Murri L, et al. *The prognostic value of evoked responses from primary somatosensory and auditory cortex in comatose patients*. Clin Neurophysiol 2003;114:1615-27.
- ²⁸ Chéliout-Heraut F, Rubinsztajn R, Ios C, et al. *Prognostic value of evoked potentials and sleep recordings in the prolonged comatose state of children. Preliminary data*. Neurophysiol Clin 2001;31:283-92.
- ²⁹ Guérit JM, Amantini A, Fischer C, et al. *Neurophysiological investigations of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines*. Liver International 2009;10:1111-1478-3231.
- ³⁰ Ashwal S, Serna-Fonseca T. *Brain death in infants and children*. Critical Care Nurse 2006;26:117-28.

Corrispondenza: Edvige Veneselli, U.O. di Neuropsichiatria Infantile, Istituto G. Gaslini, largo G. Gaslini 5, 16148 Genova - Tel. +39 010 5636432 - Fax +39 010 381303 - E-mail: neurosvi@unige.it