

RELAZIONE PER LA GIURIA

GRUPPO APPROFONDIMENTO 3: Problematiche delle condizioni di ridotta responsività:

Modalità cliniche e strumentali ed indicatori per la definizione di diagnosi, prognosi e monitoraggio nei pazienti in stato vegetativo o a basso contenuto di coscienza; trattamenti farmacologici e modalità riabilitative atti a favorire il recupero dell'interazione con l'ambiente

Quesiti:

1 Quali sono le modalità cliniche e strumentali più appropriate per la definizione di diagnosi e prognosi nei pazienti in stato vegetativo o a basso contenuto di coscienza e quali gli indicatori per il monitoraggio?

2 Quali sono i trattamenti farmacologici più efficaci e le modalità riabilitative più appropriate per favorire il recupero dell'interazione con l'ambiente e prevenire le complicanze?

La lettura critica degli articoli e la stesura del presente documento è stata curata da: P Moretti, medico; F Gambino, medico; S Feller, medico; I Guidi, medico; B Aiachini, medico, M E Ciocca, psicologo; A Paioli, fisioterapista; A Estraneo, medico; L Simoncini, logopedista.

Hanno aderito al gruppo di lavoro e partecipato ai lavori preliminari: F. Lombardi, medico; C Pisoni, psicologo; F Posteraro, medico; D Tulli, Medico; AM Bogetti, fisioterapista; S Colombo, medico; K Pastura; B Lanzillo, medico; MG Di Stefano, medico; S Marino, medico; A Attanasio, familiare; A Battistini, medico; I Bo, medico; L. Betti, medico.

1. Introduzione

Gli ultimi anni sono stati caratterizzati da un rinnovato interesse del mondo medico e scientifico per i disordini della coscienza (DOC). D'altra parte i progressi della medicina negli ultimi 50 anni, soprattutto per quanto riguarda la terapia intensiva e le tecniche di rianimazione, hanno portato ad un sensibile incremento di sopravvivenza dopo danno cerebrale grave che, in numerosi casi, si traduce in disturbi prolungati della coscienza. Questo ha generato un rinnovato interesse per queste problematiche e portato alla necessità di definirne meglio i criteri nosologici. La definizione ed i criteri diagnostici di coma, stato vegetativo (SV), stato di minima coscienza (SMC) ed emersione dallo stato di minima coscienza hanno cominciato ad essere sistematizzati solamente negli ultimi 20 anni (1)

Negli anni '90 i progressi della medicina dell'emergenze hanno contribuito ad un aumento dell'accesso delle gravi cerebrolesioni ai reparti riabilitativi, "costringendo" i riabilitatori a dotarsi di strumenti clinici che cercassero di descrivere ed intercettare i cambiamenti delle funzioni neurocognitive.

Parallelamente si sono cominciati ad esplorare i meccanismi fisiopatologici dei disturbi della coscienza con le nuove tecniche di neuroimaging disponibili: la risonanza magnetica funzionale (fMRI) che studia le variazioni di ossigeno e la tomografia funzionale ad emissione di positroni (PET) che valuta il flusso e metabolismo cerebrale.

Oltre agli aspetti diagnostici si sono affrontati gli aspetti terapeutici dei pazienti con disturbi della coscienza cominciando dal ripristinare il compenso funzionale di base fino a cercare di sostenere la ripresa dell'interazione con l'ambiente.

Le tipologie di intervento possono essere distinte in 3 categorie principali: gestione fisica del paziente, neuromodulazione farmacologica e neuromodulazione non farmacologica.

(1) Practice parameter: assessment and management of persons in the persistent vegetative state. Neurology 1995;45:1015–1018; The minimally conscious state: Definition and diagnostic criteria NEUROLOGY 2002;58:349–353; The Vegetative State Guidance on diagnosis and management ROYAL COLLEGE OF PHYSICIANS 2003

Complementare al percorso diagnostico-terapeutico si è sviluppato una linea di ricerca sui fattori prognostici esplorando il valore di vari parametri amnestico-clinici (es. tempo, GCS, ERP, SEP, neuroimaging).

Obbiettivi del gruppo di lavoro:

- a) identificare gli elementi diagnostici e i fattori prognostici utili nella presa in carico dei pazienti in stato vegetativo o in stato di coscienza minima
- b) identificare i trattamenti più efficaci ed appropriati per i soggetti con grave cerebrolesione acquisita e compromissione della coscienza.

Metodo

Il gruppo di lavoro supportato dalla metodologa si è trovato a dover affrontare un compito complesso. Infatti i quesiti con i quali si è dovuto confrontare nel processo di valutazione della letteratura sono quesiti articolati, con contenuti differenti, ampi e spesso intrinsecamente problematici.

Nell'ambito dei quesiti del gruppo sono state poi individuate alcune “aree grigie” di chiara incertezza attraverso un processo di esplicitazione delle problematiche rilevanti e di prioritarizzazione condivisa delle stesse.

Queste le aree selezionate:

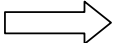
1. diagnosi differenziale tra stato vegetativo e minima coscienza
2. indicatori prognostici in relazione al recupero della coscienza, alla disabilità (GOS, E-GOS, DRS) ed alla qualità della vita (in relazione a quest'ultimo aspetto si è deciso di scegliere come elemento significativo, il carico assistenziale sostenuto dai “care givers”)
3. trattamenti (farmacologici e non)

4. fattori interferenti con il recupero della coscienza

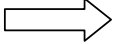
Il gruppo ha poi dovuto affrontare specificità come la popolazione di interesse e il “setting”. Infatti, negli studi da selezionare, si è dovuta prendere in considerazione una sottopopolazione particolare, quella con alterazioni dello stato di coscienza (SV e SMC) non sempre ben definita e distinguibile. Inoltre come problema aggiuntivo, questa particolare sottopopolazione, negli ultimi anni, ha presentato rilevanti novità di definizione nosologica e clinica. E’ stato pertanto deciso di valutare la letteratura successiva al 2001, periodo nel quale la classificazione clinico-nosologica ha raggiunto una migliore definizione con l’introduzione del concetto di coscienza minima e di prendere in considerazione solo i lavori nei quali la sottopopolazione era ben distinguibile, in particolare per gli esiti. Per quanto riguarda il “setting”, il gruppo ha invece deciso, per gli aspetti prognostici, di estenderlo fino al momento dell’evento acuto. E’ sembrato infatti troppo riduttivo escludere elementi che possono diventare decisivi per giudizio prognostico e decisioni terapeutiche che ci si trova a prendere proprio nel periodo della degenza riabilitativa.

Il successivo lavoro di prioritarizzazione della revisione critica della letteratura e di stesura del documento finale per la giuria ha comportato la necessità di procedere ad un’ulteriore suddivisione in sub-item. Per esempio l’area degli indicatori prognostici è stata ulteriormente frazionata in: elettrofisiologia, neuroimmagini e altri indicatori.

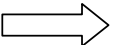
2.Processo di selezione degli studi

3623 (totali) [lettura titoli e abstract]  3235 NO

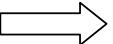


388 (SI e NC) [lettura abstract]  129 NO *



259 (SI e NC) [lettura abstract/fulltext]  105 NO



154 [lettura fulltext]  108 NO



53 Presenti nel documento finale (compresi 7 studi aggiunti) °

* articoli eliminati perché antecedenti il 2001. data

°articoli reclutati successivamente alla conclusione della ricerca bibliografica, proposti dagli esperti e vagliati secondo i criteri di selezione definiti per il gruppo

Si segnala che non vengono espone nelle tavole sinottiche in generale studi privi di gruppo di controllo (es. case report, case series), le revisioni non sistematiche o altri tipi di studio di interesse documentale a contenuto narrativo.

Primo quesito:

Quali sono le modalità cliniche e strumentali più appropriate per la definizione di diagnosi e prognosi nei pazienti in stato vegetativo o a basso contenuto di coscienza e quali gli indicatori per il monitoraggio?

Item diagnosi / Sub Item Risonanza Magnetica Funzionale (RMf)

Studi di accuratezza diagnostica

Studio Anno	Aspetti clinici /Setting	Popolazione	Disegno di studio	Target condition e Standard di riferimento	Index e comparator test	Follo w-up	Risultati	Commenti Limiti
Monti M. Willful Modulation	Unità di ricerca con pz. con disturbi di coscienza di	54 pazienti con grave cerebrolesione	Cross sectional	Disturbo di coscienza (SV e SMC)	RMf su compito di immaginazio ne motorio e	No	5 pazienti (4 SV 1SMC) trovati in grado di modificare volontariamente la	QUADAS SI 9/14

of Brain Activity in Disorders of Consciousness N Engl J Med 2010;362:579-89	varie eziologie inviati da 2 unità riabilitative.	23 in stato vegetativo 31 in stato di minima coscienza			spaziale CRS-R		propria attività cerebrale. 1 pz in SV (unico su cui provato) in grado di modulare l'attività dando risposta si/no a domande semplici	NO 1/14 NC 4/14 LIMITI: Criteri di inclusione molto ampi. Non dichiarate le scale con cui fatta diagnosi di disturbo di coscienza. Non chiaro se fatta rivalutazione clinica prima della fMRI. (vedi seguito in nota sotto)
--	---	---	--	--	-------------------	--	--	--

(nota): ALTRO: Un numero consistente (10% totale, 17% di SV) di pazienti è in grado di eseguire una modulazione su richiesta, dato in contrasto con la diagnosi clinica. Paradossalmente le migliori risposte si sono avute con pazienti con diagnosi clinica di SV piuttosto che SMC. TRASFERIBILITÀ limitata dalla presenza della MRf

<p>Coleman</p> <p>Towards the routine use of brain imaging to aid the clinical diagnosis of disorders of consciousness</p> <p>Brain 132 :2541-2552</p>	<p>Pazienti con menomazione della coscienza, in cui vengono valutate con RMf le risposte a stimoli uditivi semplici (rumore) e complessi (linguaggio : frasi a bassa e alta ambiguità) e comparate alla diagnosi da valutazione comportamentale al momento dello scanning e a 6 mesi</p> <p>Setting :unità di riabilitazione (UK)</p>	<p>41 pz , 22 SV, 19 SMC (età range 17-68, 28 M, 16 F)</p> <p>Tempo dall'evento: 2-122 mesi , 13 pz oltre 12 mesi (range 13-122)</p> <p>Eziologia: SV – 9 anossici, 11 traumatici, 2 stroke; SMC – 2 anossici, 15 traumatici, 2 stroke</p>	<p>Cross-sectional</p>	<p>Menomazione della coscienza (SV, SMC)</p> <p>Valutazione comportamentale con CRS-R, SMART</p>	<p>RMf</p> <p>CRS-R, SMART</p>	<p>CRS-R a 6 mesi</p>	<p>risposta significativa al suono (low-level auditory contrast)</p> <p>6 pazienti (2SV, 4 SMC)</p> <p>FDR <0,05</p> <p>Risposta significativa sia al suono che al linguaggio</p> <p>19 pazienti (7SV, 12 SMC), di cui 4 (2SV, 2 SMC) hanno mostrato una risposta al contrasto tra le frasi a bassa e alta ambiguità (high-level semantic ambiguity contrast)</p> <p>3 nessuna risposta significativa agli stimoli uditivi</p> <p>16 pz (13 SV, 3 SMC)</p> <p>FOLLOW UP a 6 mesi (38 pazienti, 3 deceduti prima di followup)</p> <p>8 SV emersi in SMC (7 RMf con risposta media allo stimolo linguistico o risposta alta all'aspetto semantico del linguaggio)</p> <p>Associazione tra livello di</p>	<p>QUADAS :</p> <p>SI 7/14</p> <p>NO 3/14</p> <p>NON CHIARO : 4/14</p> <p>LIMITI</p> <p>Non descritti criteri di selezione.</p> <p>Molti pz in fase cronica (12 pazienti >1anno)</p> <p>Carenza nelle tabelle con le caratteristiche dei pazienti al followup.</p> <p>Cecità non chiara</p> <p>Dichiarate difficoltà tecniche per i movimenti del capo ed elaborazione grafiche delle regioni cerebrali</p> <p>ALTRO</p> <p>I risultati sembrano indicare che non vi sia una correlazione fra disturbo di coscienza e quadro RMf.</p> <p>Vi sarebbe però una correlazione fra quadro di attivazione RMf e prognosi a 6 mesi:questa tutti i pazienti in stato vegetativo con quadro RMf di risposta di medio od alto livello allo stimolo verbale a 6 mesi sono passati</p>
---	---	--	------------------------	--	--------------------------------	-----------------------	---	---

							processamento uditivo dimostrato con RMf e CRS : a 6 mesi : $r_s=0.81$, $P<0,001$ al momento fMRI : $r_s=0.3$, $P<0,06$ (vedi nota sotto)	a SMC. TRASFERIBILITÀ: limitata dalla presenza della RMf e da consistente numero di pazienti in fase cronica.
(nota) Dentro ogni gruppo diagnostico : a 6 mesi : SV , n 22, $r_s=0.8$, $P<0,001$; SMC, n 16, $r_s=0.81$, $P<0,001$ al momento RMf : SV $r_s= -0.07$, $P<0,38$; SMC $r_s=0.15$, $P<0,29$ secondo eziologia indipendentemente da diagnosi clinica : a 6 mesi : non traumatici $r_s= 0.76$, $P<0,001$, traumatici $r_s=0.74$, $P<0,001$ al momento RMf : non traumatici $r_s=0.24$, $P<0,2$, traumatici $r_s=0.3$, $P<0,08$								
Fernandez-Espejo Cerebral response to speech in vegetative and minimally conscious states after traumatic brain injury Brain Injury 22: 882-890	Pazienti con menomazione della coscienza da danno cerebrale di origine traumatica e da un in cui vengono valutate con fMRI entro il primo anno dopo il trauma risposte a stimolo uditivi semplici (suono) e complessi (linguaggio : frasi presentate avanti e indietro)	7 pazienti , 3 SV, 4 MCS, età range 13-48, media 28.8 ± 13.6 ; 5 M 2F Range dall'evento: 1-11 mesi Eziologia : traumatica 19 volontari sani (età range 19-49, 8M 11F)	Cross-sectional	Menomazioni della coscienza (SV, SMC) Valutazione comportamentale con DRS e LCF	RMf	No Riportato il dato di un pz SV al momento dello scanning, emerso da questo stato con	Esclusi i dati di 1 paziente a causa dell'alto livello di movimento nella maggior parte degli scan Nessuna risposta 2 pz (1 SV e 1 SMC) Risposta contrasto due modalità di racconto/silenzio 2 pazienti (1 SV e SMC)	QUADAS : SI 8/14 NO 4/14 NON CHIARO : 2/14 LIMITI : Campione selezionato : solo eziologia traumatica, esclusi i pazienti con lesioni nelle aree attive nel gruppo di controllo per il contrasto tra frasi lette in avanti e indietro I test standard usati (LCF, DRS) non rappresentano la best practice per diagnosi SMCLa valutazione con il

	<p>e comparate con la diagnosi da valutazione comportamentale (DRS, LCF)</p> <p>Setting : Centro di Neuroriabilitazione, Ospedale generico (Spagna)</p>					<p>recupero della coscienza a 9 mesi</p>	<p>Risposta a contrasto racconti avanti/indietro</p> <p>2 pz (1SV e 1SMC) , il paziente SV a 9 mesi è emerso da questo stato e ha recuperato la coscienza</p>	<p>test indice non è stata fatta in cieco</p> <p>Problematica l'esecuzione dell'RMf, in pazienti che producono molti movimenti del capo durante lo scanning (per la qual ragione esclusi i dati di un paziente)</p> <p>ALTRO</p> <p>I 2 gruppi (SV e SMC) hanno risposto nelle medesime proporzioni ai tipi di stimolazione sonora.</p> <p>TRASFERIBILITÀ: limitata dalla presenza della fMRI</p>
--	---	--	--	--	--	--	---	--

<p>Di</p> <p>Cerebral response to patient's own name in the vegetative and minimally conscious states</p> <p>Neurology 68 : 895-899</p>	<p>Pazienti con menomazione della coscienza in cui vengono valutate con RMf le risposte a stimolo uditivo semplice (rumore) e complesso (proprio nome pronunciato da voce familiare –SON-FV) e comparate con risultati valutazione comportamentale CRS-R al momento dello scannino e a 1,2 e 3 mesi</p>	<p>12 pazienti, 7 SV e 5 SMC (range età 21-61, 10M 2F)</p> <p>Range dall'evento): 2-48 mesi</p> <p>Eziologia :</p> <p>10 traumatici, 2 anossici</p>	<p>prospettivo</p>	<p>Menomazioni della coscienza (SV, SMC)</p> <p>GLS ,CRS-R, WHIM, CUAS (Clinical Unawareness Assessment Scale), CVSS (Chinese Vegetative state Scale) per diagnosi SV/SMC</p>	<p>RMf</p> <p>CRS-R</p>	<p>CRS-R a 1,2 e mesi</p>	<p>SV :</p> <p>2 pazienti nessuna attivazione significativa</p> <p>5 pazienti attivazione significativa (p<0,05) corteccia uditiva primaria</p> <p>2 pazienti attivazione significativa estesa alla corteccia uditiva associativa</p> <p>SMC</p> <p>Tutti i pazienti hanno mostrato attivazione significativa alla corteccia uditiva primaria e associativa</p> <p>Follow-up</p> <p>I due pazienti SV con attivazione significativa estesa alla corteccia uditiva associativa sono evoluti in SMC a 3 mesi dalla RMf, nessuna variazione di stato per gli altri pazienti</p>	<p>QUADAS :</p> <p>SI 8/14</p> <p>NO 1/14</p> <p>NON CHIARO : 5/14</p> <p>LIMITI</p> <p>Non descritti criteri di selezione</p> <p>Pazienti cronici (> 2aa, gli altri<8mesi)</p> <p>Followup troppo corto in pazienti con trauma recente.</p> <p>Non presenti tutte le scale di valutazione al followup.</p> <p>Cecità non chiara</p> <p>Problematica l'esecuzione dell'RMf, in pazienti che producono molti movimenti del capo durante lo scannino (1 paziente escluso)</p> <p>ALTRO</p> <p>2 SV che hanno presentato un'attivazione anche delle aree associative corticali (21 e 22) a 3 mesi sono passati a SMC.</p> <p>TRASFERIBILITÀ: limitata dalla presenza della fMRI e da consistente numero di pazienti in fase cronica.</p>
--	---	---	--------------------	---	-------------------------	---------------------------	---	--

Discussione:

La RMf tecnica di neuroimaging che misura la risposta emodinamica in relazione all'attività neurale è relativamente giovane ed i primi studi su pazienti con disturbi di coscienza sono degli ultimi 10 anni.

Per questo subitem non vi sono studi con popolazione omogenea e riferibile esclusivamente al nostro setting di interesse (vi sono molti pazienti cronici). In tutti gli studi inoltre non vi è presente o non è chiara se vi sia la cecità rispetto a colui che interpreta la RMf rispetto alla diagnosi clinica del paziente. Da segnalare che la diagnosi dei disturbi della coscienza nei diversi studi è stata fatta in maniera diversa (o solo clinica o con scale di misura diverse) e che i paradigmi di stimolazione sono molto vari (suoni, nomi, frasi, richiesta di eseguire compiti motori od immaginari).

Dagli studi in letteratura emerge comunque che alcuni pazienti in stato vegetativo mostrano l'attivazione di aree associative corticali a stimolazioni uditive (Di 2007) mentre in altri studi (Fernandez Espejo 2008, Coleman 2009) si segnala che non vi sono differenze sostanziali nei quadri RMf fra i gruppi SV e SMC.

Da segnalare che la fMRI fa evidenziare nei pazienti con gravi disturbi della coscienza attività corticali presenti in soggetti normali. Tale dato è in contrasto con una diagnosi esclusivamente clinica (Monti 2010).

Al momento la RMf sembra avere una sensibilità (pz. positivi al test sul totale dei pazienti con diagnosi di SMC) e specificità (pazienti negativi al test sul totale dei pz. in SV) ancora basse. Naturalmente la valutazione dei compiti, quando richiesti, può essere inficiata da molteplici cause (es. variazioni temporanee della coscienza, deficit di comprensione, disturbo della working memory e delle funzioni esecutive).

Item Diagnosi/SubItem PET

Studi non tabellati :

Boly Auditory Processing in Severely Brain Injured Patients *Arch Neurol.* 2004;61:233-238

In 5 pazienti SMC e 15 pazienti PVS (Persistent Vegetative State) viene valutato con O-radiolabeled water -PET il pattern di attivazione cerebrale in seguito a stimolo uditivo (click) comparato con quello di 18 soggetti sani. Vengono inoltre indagate le differenze nella connettività funzionale cortico-corticale tra pazienti PVS e SMC. Da segnalare che non risulta chiaro dallo studio il tempo intercorso dall'evento acuto. Sia nei pazienti SMC che nei soggetti sani la stimolazione uditiva attivava il giro temporale superiore bilateralmente (Brodmann 41, 42 e 22), mentre nei pazienti PVS l'attivazione era ristretta alle aree di Brodmann 41 e 42. Tuttavia l'analisi dell'interazione gruppo (SMC vs PVS) per compito (stimolazione vs riposo) non mostrava differenze significative nell'attivazione cerebrale tra i 2 gruppi di pazienti. La connettività funzionale era significativamente più alta nei pazienti SMC comparata a quella dei pazienti PVS.

Discussione

La PET come studio dell'attivazione del metabolismo cerebrale nei pazienti con SV e SMC, pur evidenziando pattern di attivazione diversi, a causa della scarsità del numero di studi, fra l'altro con numero basso di pazienti reclutati ed ampia eterogeneità di eziologia e timing, al momento non sembra essere uno strumento affidabile in grado di differenziare SV da SMC.

Item Diagnosi/SubItem Neurofisiologia

Studio Anno	Aspetti clinici /Setting	Popolazione	Disegno di studio	Target condition e Standard di riferimento	Index e comparator test	Follow-up	Risultati	Commenti Limiti
Fischer Event-related potentials (MMN and novelty P3) in permanent vegetative or minimally conscious states Clin Neurophysiol 2010 121 : 1032-1042	Pazienti con menomazione della coscienza (PVS/SMC) in cui viene valutata la presenza o meno di markers elettrofisiologici relativi alla Cognizione Lo studio vuole verificare se Permanent VS (PVS) e SMC possono essere ulteriormente	27 pazienti Età range 19-72 (42±13), 18 M Eziologia : 18 anossia, 4 trauma, 4 stroke, 1 encefalite virale Tempo da evento:range 4-261 mesi (media 45)	Cross - sectional	PVS/SMC Valutazione clinica (ripetuta su un periodo di alcuni mesi, da più esaminatori)	ERP (uditivi, somatosensoriali, uditivi evento-correlati con Oddball e Nome del soggetto) CRS-R nel medesimo giorno		Potenziali uditivi del tronco (BAEP) non differenti fra SV e SMC (X2 = 0.02, p = 0.89) N1 assente maggiormente nei SV rispetto SMC (X2 = 4.24, p = 0.04) P300 assente in 10 pazienti Non differenze SV e SMC (X2 = 0.10, p = 0.75); MMN non differenze fra SMC e SV. (v2 = 0.29, p =	QUADAS SI 8/14 NO 2/14 NC 4/14 LIMITI Non chiari i criteri di selezione e il cieco. Molti pazienti cronici ALTRO:Non risulta una differenza

	<p>distinti sulla base delle loro abilità cognitive neurali tenendo in considerazione l'eziologia e il tempo dall'evento</p> <p>Setting : centri di riabilitazione, 1 paz al domicilio</p>	<p>Anossici > 3mesi da insorgenza coma (media 53, range 4-261 m); Traumatici > 1 anno (range 12-58 m) da insorgenza coma, Stroke media 31 m (range 8-94) da insorgenza coma, encefalite 13 m da insorgenza acuta</p>				<p>0.59)</p> <p>Non correlazione fra P300 e quadro clinico fra SMC e SV ($r^2 = 0.34$, $p = 0.56$).</p> <p>Correlazione fra P300 e quadro non anossico-anossico ($r^2 = 4.07$, $p = 0.04$)</p>	<p>statisticamente significativa nella presenza di ERP con componenti cognitive(MMN, P300) fra SV e SMC</p> <p>TRASFERIBILITÀ: presenza della macchina per ERP e personale formato. Molti pazienti in fase cronica.</p>
--	--	---	--	--	--	--	---

<p>Schnakers</p> <p>Voluntary brain processing in disorders of consciousness</p> <p>Neurology 2008 71 : 1614-1620</p>	<p>Pazienti con menomazione della coscienza (SV/SMC)</p> <p>Viene valutata con ERP la risposta (ampiezza e latenza N1, P2, N2 e P3) a stimolo passivo e attivo</p> <p>Nello studio viene esplorato un nuovo paradigma attivo ERP come metodo alternativo per l'individuazione di attività cerebrale volontaria</p>	<p>29 pazienti</p> <p>Dati di 7 paz scartati per problemi tecnici o artefatti</p> <p>22 pazienti analizzati ; 8 SV, 14 SMC; età 49±15, 15 M (esclusi dati di 7 pazienti per ampi artefatti)</p> <p>Eziologia : trauma (10), anossia (8), stroke (1), emorragia (1), metabolica (1), encefalite (1)</p> <p>Tempo dall'evento : 18 cronici (range 1.1 mesi – 23.7 anni); 4 fase acuta (range 12-22 giorni)</p>	<p>Cross-sectional</p>	<p>Danno cerebrale severo con menomazione della coscienza</p> <p>Diagnosi SV/ SMC secondo criteri internazionali</p>	<p>ERP</p> <p>CRS-R</p> <p>Paradigma</p> <p>condizione passiva : presentazione nome proprio (SON) vs nomi non famigliari (UN)</p> <p>condizione attiva 1: contare un nome tra 7 nomi non famigliari (target UN) e ignorare gli altri</p> <p>condizione attiva 2 : contare il proprio nome (target SON) e ignorare gli altri</p>	<p>No</p>	<p>Analisi di varianza: no group effect (F= 0.58; p=0.56) su ampiezze ERP (controlli/Vs/MCS)</p> <p>Forte effetto di interazione tra gruppo, componente e target (F= 40.6; p<0.01)</p> <p>Analisi Post hoc : nessuna differenza significativa tra stimoli e componenti N1, P2, N2 in controlli/SV/SMC; differenza tra stimoli per P3 in controlli e SMC</p> <p>Ampiezza P3</p> <p>Controlli</p> <p>P3 più ampia SON vs UN</p> <p>(condizione passiva) F=18.54</p> <p>p< 0.001</p> <p>P3 significativamente più ampia nelle 2 condizioni attive vs condizione passiva</p>	<p>QUADAS :</p> <p>SI 10/14</p> <p>NO 2/14</p> <p>NON CHIARO : 2/14</p> <p>LIMITI</p> <p>prova effettuata solo una volta per paziente. Campione eterogeneo per fase, presenti molti pazienti in fase cronica. Non viene descritto se chi somministra val comportamentale è in cieco rispetto ai risultati ERP.</p> <p>ALTRO</p> <p>l'ERP passivo con il proprio nome rispetto ad un altro nome incrementa l'ampiezza dell'onda P3 in sani ed SMC. L'ERP attivo (richiedere di contare il proprio</p>
--	--	--	------------------------	--	---	-----------	--	--

		20 volontari sani (età 53±9, 8 M)					counted SON vs listening SON F=5.97 p< 0.05 counted UN vs listening UN F=18.74 p< 0.001 segue in nota	nome) incrementa ulteriormente l'onda P3 ma non in tutti gli SMC. Non vi sono invece variazioni dell'ampiezza dell'onda per i SV. TRASFERIBILITÀ: presenza della macchina per ERP e personale formato. Molti pazienti in fase cronica.
<p>Segue da nota: Risposta P3 più ampia nelle 2 c. attive per lo stimolo target vs gli altri. target UN vs UN. F=20.26 . p< 0.001. target SON vs UN F=20.52 . p< 0.001. SMC. P3 più ampia SON vs UN (condizione passiva) F=7.97. P=0.01. P3 significativamente più ampia counted UN vs listening UN. F=4.15. P<0.05. P3 più ampia nelle 2 c.attive per lo stimolo target vs gli altri. target UN vs UN. F = 6.94 p< 0.05 target SON vs UN F=9.30 p< 0.05 9/14 P3 più ampia c.attiva vs c. passiva 4 counted UN vs listening UN 5 counted SON vs listening SON 9/14 P3 più ampia nelle 2 c. attive per lo stimolo target vs gli altri Differenza significativa nella proporzione delle risposte in base all'ordine di presentazione (χ^2 4.5; p=0.05), no in base al compito (χ^2 0.45; p>0.05) SV Ampiezza non significativa in nessuna condizione Latenza P3 SMC >controlli SON passivo (F=9.80, p<0.01) UN passivo (F=123.89, p<0.001) Target SON (F=50.78, p<0.001) Target UN (F=31.26 p<0.001)</p>								

<p>Perrin</p> <p>Brain Response to One's Own Name in Vegetative State, Minimally Conscious State, and Locked-in Syndrome</p> <p>Arch Neurol 2006 63: 562-569</p>	<p>Pazienti con danno cerebrale severo (SV, SMC, Locked-In Syndrome –LIS)</p> <p>Viene valutata con ERP (ampiezza e latenza N1,P2, N2 e P3) la risposta a proprio nome (SON) vs altri nomi (OFN)</p> <p>Viene inoltre valutata a livello individuale e al letto del paziente, la possibile preservazione di un residuale processamento linguistico che differenzi VS da MCS e LIS con un esame elettrofisiologico obiettivo</p>	<p>18 pazienti</p> <p>3 pazienti esclusi per problemi tecnici nella registrazione</p> <p>15 pazienti (età 54.9±17.2), 5 SV (età 51.8±13.0; 4 M), 6 SMC (età 58.5± 19.5; 5 M), 4 LIS (età 53.3± 21.9; 2 M)</p> <p>Eziologia</p> <p>VS - 4 non traumatici e 1 traumatico; MCS – 3 non traumatici, 3 traumatici; LIS – 4 non traumatici</p> <p>Tempo dall'evento</p> <p>Range 13 giorni-7 anni</p>	<p>Prospettico</p>	<p>Danno cerebrale severo</p> <p>Diagnosi SV/SMC/LIS secondo criteri internazionali</p>	<p>ERP</p> <p>GLS (Glasgow Liegi Scale)</p> <p>CRS-R</p>	<p>Outcome funzionale (GOS) a 1 anno</p>	<p>Ampiezza P3</p> <p>SON : P3 presente in tutti i pazienti LIS e MCS e in 3VS</p> <p>t score significativo (p<0.05) per tutti i pz tranne 2 SV e 1 LIS</p> <p>Analisi multivariata di varianza (MANOVA) : nessun group-effect significativo per le ampiezze ERP (p=65)</p> <p>Interazione tra componente e nome effetto significativo sull'ampiezza dell'ERP (F_{3,48} =26.53; p<0,001)</p> <p>Analisi post hoc : ampiezza P3 significativamente più alta SON vs OFN</p> <p>per tutti i gruppi (p<0.05)</p> <p>Nessuna differenza significativa per le altre componenti (p<0.05)</p> <p>Latenza P3</p> <p>MANOVA : interazione significativa</p>	<p>QUADAS :</p> <p>SI 9/14</p> <p>NO 2/14</p> <p>NON CHIARO : 3/14</p> <p>LIMITI:</p> <p>Numero ridotto di pazienti. Una sola prova per paziente. Campione eterogeneo per fase, sebbene i cronici siano in misura minore rispetto ad acuti. Non viene descritto se chi valuta dati ERP è in cieco rispetto ai risultati della valutazione comportamentale.</p> <p>ALTRO</p> <p>Il paradigma SON versus OFN è in grado di indurre un'onda P3 nei 3 gruppi. Non vi sono però differenze statisticamente significative fra SV</p>
---	---	---	--------------------	---	---	--	---	--

		5 volontari sani (età 54.6± 11.3; 3 M)					<p>gruppo x componente ($F_{9,48} = 3.5, p < 0.01$)</p> <p>Latenza significativamente ritardata SV vs LIS e controlli, SMC vs controlli</p> <p>GOS a 1 anno</p> <p>SV : 3 GOS 2, 2 GOS 1</p> <p>SMC : 4 GOS 1, 2 GOS 3</p> <p>LIS : 4 GOS 3</p>	<p>ed SMC.</p> <p>TRASFERIBILITÀ:</p> <p>presenza della macchina per ERP e personale formato. Consistente numero di pazienti in fase cronica.</p>
--	--	---	--	--	--	--	---	---

<p>Bekinschtein</p> <p>Can electromyography objectively detect voluntary movement in disorders of consciousness?</p> <p>J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007 79: 826-828</p>	<p>Pazienti con menomazione della coscienza (Sv/SMC)</p> <p>Viene valutata, in risposta ad un comando, attività muscolare con EMG, per individuare movimenti volontari sotto la soglia comportamentale</p> <p>Protocollo :</p> <p>Elettrodi di superficie sulle mani (fl superficiale dita e abduttore breve pollice)</p> <p>Comandi : “Please try to move your right hand” “Please try to move your left hand”, al termine ““Please do not move, stay still”, 2 frasi di controllo “Today is a sunny day” “It is raining outside today”</p>	<p>10 pazienti 8 SV, 2 SMC</p> <p>età range 19-56, 6 F</p> <p>Eziologia</p> <p>Traumatica con DAI 6 pz (4 SV, 2 SMC); anossica-ischemica 3, encefalite-arresto cardiaco 1</p>	<p>Cross-sectional</p>	<p>Menomazione della coscienza</p> <p>Ripetute misure comportamentali della coscienza (CRS, WHIM), valutazione neurologica</p>	<p>EMG bilaterale muscoli della mano</p>	<p>no</p>	<p>Punteggio CRS</p> <p>SV range 5-9/23</p> <p>SMC range</p> <p>14-16/23</p> <p>Punteggio WHIM</p> <p>SV range 5-16/62</p> <p>SMC range</p> <p>26-28/62</p> <p>Risposta EMG</p> <p>2 pz (1 SV e 1 SMC) attività EMG significativamente più alta in una mano ma non nell'altra, non risposte comportamentali soprasoglia durante lo stimolo target vs controllo</p> <p>(Tukey's HSD post hoc $p < 0.05$ in entrambe i casi)</p> <p>1 pz (SMC) risposte comportamentali soprasoglia e attività EMG in risposta ai</p>	<p>QUADAS:</p> <p>SI 8/14</p> <p>NO 0</p> <p>NON CHIARO 6/14</p> <p>LIMITI</p> <p>Numero esiguo. Non presenti i dati demografici dei pazienti. Mancano alcune caratteristiche del campione come la fase. Non ci sono i punteggi CRS-R (non reperibile tab on line a cui gli autori rimandano). Non riportato se valutatori che interpretano EMG sono ciechi rispetto a risultati val comportamentale.</p> <p>ALTRO</p> <p>In alcuni pazienti con grave disturbo motorio e di coscienza è possibile evidenziare attraverso l'elettromiografia attività muscolari volontaria non visibile clinicamente.</p>
---	--	--	------------------------	---	--	-----------	---	--

							<p>comandi target in entrambe le mani.</p> <p>Nessun aumento significativo dell'attività EMG in risposta ai comandi target negli altri pz SV</p>	<p>TRASFERIBILITÀ:</p> <p>potenzialmente buona anche se non chiaro il timing dei pazienti. Necessaria presenza di elettromiografo</p>
--	--	--	--	--	--	--	--	---

<p>Schnakers</p> <p>Diagnostic and prognostic use of bispectral index in coma, vegetative state and related disorders</p> <p>Brain Injury 2008 22: 926-931</p>	<p>Pazienti con menomazione della coscienza (SV-SMC), indagati con EEG Bispectral Index (BIS).</p> <p>Setting : intensive care, unità di neurologia e neuro riabilitazione; 2 ospedali (Belgio)</p> <p>Viene valutata la capacità del BIS di differenziare tra SV e MCS, comparata ad altri parametri EEG (SEF95 , F-EMG)</p> <p>Viene valutato anche valore prognostico del BIS rispetto al recupero funzionale a 1 anno (GOS)</p>	<p>43 pazienti (età media 58±19)</p> <p>13 VS, 30 MCS</p> <p>Eziologia</p> <p>16 trauma, 10 encefalopati a post-anossica-ischemica, 8 stroke ischemico o emorragico, 2 emorragia subaracnoid ea, 2 encefalopati a metabolica, 2 stato epilettico, 3 encefalite</p> <p>Tempo prima valutazione</p> <p>9±10 giorni da evento</p>	<p>Multicentrico prospettico</p>	<p>Menomazione della coscienza</p> <p>Valutazione comportamentale (GCS, CRS-R)</p>	<p>EEG BIS versus altri parametri EEG (SEF95, F-EMG)</p> <p>Protocollo : data set (EEG, Val comportamentale)</p> <p>2 valutazioni a settimana, intervallo 3</p>	<p>GOS a 1 anno</p>	<p>Pazienti seguiti 1-11 sett (6±5 valutazioni per paziente), analisi statistica su prime 6 sett da evento</p> <p>Tot 274 osservazioni (EEG, val comportamentale): 44 escluse per qualità subottimale, 38 per leggera sedazione del pz (in totale 82 il 29% delle valutazioni iniziali)</p> <p>Tot 156 osservazioni utilizzate</p> <p>Differenze significative per i parametri EEG in funzione dello stato di coscienza : BIS (F=15.9, p<0.001), SEF95 (F=6.6, p<0.001), F-EMG (F=9.0, p<0.001)</p> <p>Segue in nota</p>	<p>QUADAS :</p> <p>SI 10/14</p> <p>NO 3/14</p> <p>NON CHIARO : 1/14</p> <p>LIMITI</p> <p>Followup telefonico</p> <p>Campione rappresentativo per eziologia , parzialmente per fase, l'inizio delle valutazioni è in ICU.</p> <p>I unico esaminatore per valutazione comportamentale (GCS, CRS-R) e EEG.</p> <p>ALTRO</p> <p>E' presente una correlazione statisticamente significativa fra BIS index e scale di valutazione della coscienza quali GCS e CRS-R. Correlazione presente anche con il recupero ad 1 anno.</p> <p>TRASFERIBILITÀ: legata alla presenza del</p>
---	---	--	----------------------------------	--	---	---------------------	---	---

Segue da nota:

Tukey post-hoc analisi : BIS differenza tra SV e SMC ($t=3.6$; $p<0.001$), non significativi SEF95 e F-EMG. Differenze BIS per eziologia : non significative. Follow Up (1 anno): 23 deceduti (GOS 1). 2 ancora VS (GOS). 3 severa disabilità (GOS 3). 9 moderata disabilità (GOS 4). 5 buon recupero (GOS 5). I valori più alti di BIS nella prima registrazione sono stati osservati nei pazienti con buon recupero rispetto a quelli con cattivo recupero a 1 anno ($F=5.64$, $p=0.02$)

<p>Schnakers</p> <p>Bispectral analysis of electroencephalogram signals during recovery from coma: Preliminary findings</p> <p>Neuropsychol Rehabil 2005 15(3/4) : 381-388</p>	<p>Pazienti con danno cerebrale severo emersi dal coma, reclutati in ICU.</p> <p>Vengono indagati i parametri EEG e correlati con misure comportamentali di coscienza .</p> <p>Viene valutata l'utilità del Bispectral Index (BIS) come indice obiettivo di funzione cerebrale in pazienti con danno cerebrale severo.</p>	<p>29 pazienti</p> <p>età 61±18, 38% F</p> <p>52 % deceduti</p> <p>Eziologia</p> <p>76% non traumatica (9 encefalopati a anossica, 10 stroke, 2 encefalite, 1 encefalopati a metabolica),</p> <p>24% traumatica</p> <p>Tempo prima valutazione</p> <p>5±3 giorni da ricovero</p>	<p>Prospettico</p>	<p>Danno cerebrale severo (coma all'ingresso)</p> <p>Valutazione clinico-comportamentale secondo criteri internazionali per diagnosi di coma, SV e SMC</p>	<p>EEG</p> <p>Glasgow Liegi Scale (GLS)</p> <p>Protocollo : data set (EEG, Val comportamentale)</p> <p>2 valutazioni a settimana, intervallo 3 giorni</p>		<p>7±4 valutazioni per paziente</p> <p>Tot 193 osservazioni (EEG, val comportamentale)</p> <p>38 escluse per leggera sedazione pazienti, 49 per qualità sub ottimale EEG</p> <p>Tot 106 osservazioni utilizzate</p> <p>BIS fortemente correlato con GLS (r=0.60, p<0.001) e WHIM score (r=0.57, p<0.001)</p> <p>WHIM num comportamenti r=0.54, p<0.001</p> <p>Correlazione SEF-95 GLS r=0.41, p<0.05</p> <p>WHIM score r=0.44, p<0.05</p> <p>WHIM num comportamenti r=0.49, p<0.001</p>	<p>QUADAS :</p> <p>SI 7/14</p> <p>NO 1/14</p> <p>NON CHIARO : 6/14</p> <p>LIMITI</p> <p>breve followup (22±16 giorni) e l'alto abbandono per mortalità (52%)</p> <p>I criteri di selezione non sono chiaramente descritti,; riportato solo "comatosi all'ingresso" senza specificare se consecutivi</p> <p>Non chiaro quanta parte delle valutazioni sia fatta in fase acuta (ICU)</p> <p>Non riportato se i valutatori erano ciechi rispettivamente per il risultato dello standard e del test indice</p> <p>ALTRO</p>
---	--	--	--------------------	--	---	--	---	---

						<p>Correlazione F-EMG GLS $r=0.49$, $p<0.001$</p> <p>WHIM score $r=0.49$, $p<0.001$</p> <p>WHIM num comportamenti $r=0.54$, $p<0.001$</p> <p>Post-hoc ROC analysis :</p> <p>Cut-off BIS = 50</p> <p>Sensibilità 75%</p> <p>Specificità 75%</p>	<p>E' presente una correlazione statisticamente significativa fra BIS index e scale di valutazione della coscienza quali GLS e WHIM. Presente correlazione anche per SEF95 e fEMG.</p> <p>TRASFERIBILITÀ: legata alla presenza del software EEG</p>
--	--	--	--	--	--	---	---

Studi Non Tabellati:

- **Schoenle** -How vegetative is the vegetative state? Preserved processing in VS patients-Evidence from N400 event related potentials Arch Neurol. 2004;61:233-238. 120 pazienti con danno cerebrale severo indagati con ERP (N400) per valutare capacità residue di processamento del linguaggio e contribuire a diagnosi differenziale sugli stati di alterazione di coscienza. Tale studio riporta la possibilità di evocare un'onda N400 anche in pazienti con grave disturbo di coscienza. Da segnalare una ampia eterogeneità eziologica ed il fatto che vengono usate categorie diagnostiche (near vegetative state e danno cerebrale severo) non confrontabili con altri studi.

- **Coleman J** Neurol Neurosurg Psychiatry 2005 76: 432-434: studio di correlazione PET-EEG in 10 pazienti con grave disturbo di coscienza (VS e MCS) minore di 6 mesi. In cieco il clinico non dichiarata la cecità di colui che referta i dati PET ed EEG. Non sono state rilevate differenze significative del metabolismo cerebrale fra i 2 gruppi. Presente invece un alto EEG-PRI (power ratio index) statisticamente significativo nei VS rispetto a MCS.

Discussione

Tutti gli studi valutati per gli ERP presentano campioni di pazienti eterogenei per eziologia e timing dall'evento acuto (molti pazienti in fase cronica), inoltre non è chiara, o manca, la cecità rispetto alla diagnosi di chi valuta l'ERP (Potenziali evento correlati). Negli studi tabellati da segnalare che la diagnosi clinica è fatta con CRS-R. In conclusione gli ERP comunque negli studi analizzati non sembrano avere un potere di differenziare MCS e VS (Fischer 2010, Perrin 2006), paradigmi attivi sembrano aumentare l'onda P300 (Schnakers 2008) mentre sembra che in alcuni pazienti con grave disturbo di coscienza possa essere evocabile anche un'onda N400 (Schoenle 2004).

L'uso di EMG di superficie per individuare attività elettriche volontarie in pazienti con grave disturbo di coscienza è stato valutato in un solo studio (Bekinschtein 2007) con tanti limiti (numero esiguo dei pazienti, non chiari i dati demografici dei pazienti e la cecità dei valutatori dell'EMG)

Fra i diversi tipi di rilevazione EEG emerge che il BIS (Bispectral index) è correlato con gli stati di VS e MCS nella fase acuta (Intensive care). Tale indice sembra essere comunque poco utilizzato e gli studi sul BIS sono fondamentalmente di 1 gruppo (Schanker 2005 2008). Fra l'altro nel primo studio (2005) sembra che il BIS non sia nettamente migliore degli altri indici elettrofisiologici e viene riportata una sensibilità e specificità del test (75%) di cui non si rintracciano i dati di estrapolazione. Tale potere diagnostico non viene più citato nello studio più recente.

ITEM Diagnosi/SubItem Scale di valutazione Comportamentale

Studio Anno	Aspetti clinici /Setting	Popolazione	Disegno di studio	Target condition e Standard di riferimento	Index e comparator test	Follow-up	Risultati	Commenti Limiti
Schnakers Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: Clinical consensus versus standardized neurobehavioral	Pazienti con menomazione della coscienza Setting : ICU, unità di neurologia, centri di neuro riabilitazione (Belgio)	103 pazienti (74 ICU e neurology units, 29 centri neuroriab) 71 M (69%) età media 55±19, 44 pz (45%) in	Prospettico	Menomazione della coscienza (VS/MCS) CRS-R	Diagnosi clinica basata su consensus (CCD): osservazione comportamentale giornaliera, inclusa osservazione fatta nelle ultime 24 h da team clinico (medico, psicologo, logopedista,terapista occupazionale,	No	44 pz VS secondo CCD : 18/44 (41% misdiagnosis) MCS secondo CRS-R Misdiagnosis maggiore nei paz cronici (14/29, 48%)	QUADAS : SI 10/14 NO 2/14 NON CHIARO : 2/14 La CRS-R è in

<p>assessment</p> <p>BMC Neurology,2009 9: 35</p>	<p>Viene comparata la diagnosi VS/MCS basata su consensus team clinico vs diagnosi basata su punteggio CRS-R</p>	<p>fase acuta (12±7 giorni)</p> <p>57 pz (55%) in fase cronica (22±52 mesi)</p> <p>Eziologia</p> <p>Trauma (39), encefalopatia postanossica-ischemica (31), stroke ischemico o emorragico (16), emorragia sub aracnoidea (6), encefalopatia metabolica (5), , miscellanea condizioni neurologiche acute (6)</p>			<p>fisioterapista, infermiere)</p> <p>CRS-R</p>		<p>rispetto ad acuti (4/15, 27%)</p> <p>Chi² = 7; p<0.01; CI (95%) = 39.55 – 60.45</p> <p>Segni comportamentali CRS-R : movimenti volontari degli occhi (fissazione, inseguimento)</p> <p>41 pz MCS secondo CCD : 4/41 (10% misdiagnosis) EMCS secondo CRS-R</p> <p>18 pz undiagnosis secondo CCD : 16/18 (89%; 8 acuti, 8 cronici) hanno manifestato segni di coscienza secondo CRS-R</p> <p>Nessuna differenza su accuratezza diagnostica comparando traumatici vs non traumatici</p>	<p>grado di intecettare segni comportamentali di coscienza (risposte ad ordini verbali, inseguimento visivo) in misura significativamente maggiore rispetto allo standard clinico.</p> <p>Trasferibilità: buona</p> <p>LIMITI</p> <p>Lo studio non era in doppio cieco.</p> <p>Non vengono riportati nello studio i dati relativi ai punteggi CRS-R</p>
---	--	---	--	--	---	--	---	---

Altri studi non tabellati:

- Schnaker-A French validation study of the Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R)-Brain Injury, September 2008; 22(10): 786–792: Validazione della CRS-R in francese e confronto la scala con GCS, FOUR e WHIM. Studio prospettico multicentrico in cui le 4 scale sono state somministrate in ordine randomizzato non meglio specificato a 77 pazienti in SV e SMC. La validità concorrente delle 4 scale è stata determinata confrontando gli score totali della CSR-R con gli score totali delle altre 3 scale. Basandosi sui criteri di Aspen sono state sviluppate delle definizioni operative di SV e SMC per la GCS, FOUR e WHIM. L'analisi statistica ha mostrato che la proporzione di pazienti con diagnosi di MCS fatta con l'utilizzo della CRS-R era significativamente più elevata quando confrontata con la scala GCS ($\chi^2=21$ $p<0,05$) rispetto alla FOUR ($\chi^2=5,4$ $p<0,05$) e della WHIM ($\chi^2=7,36$ $p<0,05$)
- Giacino-The JFK Coma Recovery Scale–Revised: Measurement Characteristics and Diagnostic Utility -Arch Phys Med Rehabil Vol 85, December 2004: Validazione della CRS-R e come secondo obiettivo la definizione della sensibilità diagnostica. Degli 80 pazienti partecipanti i dati di 60 sono stati estrapolati retrospettivamente da un preesistente data base facente riferimento al programma CIP. Basandosi sui criteri di Aspen sono state sviluppate delle definizioni operative di SV e SMC per la DRS. La validità concorrente delle 2 scale è stata determinata confrontando gli score totali della CSR-R con gli score totali della DRS. Con l'eccezione dei 20 pazienti arruolati nella frazione di studio di validazione gli score della DRS sono stati ottenuti retrospettivamente. Gli score totali della CRS-R correlano in maniera significativa con gli score totali della CRS e della DRS indicando un accettabile validità concorrente. La CRS-R si è dimostrata in grado di diagnosticare la condizione di SMC 10 pazienti invece erroneamente classificati dalla DRS in condizione di SV. La CRSR ha mostrato una elevata concordanza tra i valori misurati da differenti somministratori.
- Gill-Thwaites 2004 The sensory modality assessment and rehabilitation technique (SMART): a valid and reliable assessment for vegetative state and minimally conscious state. Brain injury 18:1255. 60 pazienti partecipanti reclutati in un periodo di 2 anni. Confronto fra SMART, WNSSP ed LCF (calcolata dalla lettera di trasferimento). Riportata una buona riproducibilità inter ed intraoperatore. Buona correlazione con la WNSSP. Riportata una frequenza del 28% di pazienti che con diagnosi di SV alla SMART mostravano segni di consapevolezza.
- Lombardi F. The Italian version of the Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R). Funct Neurol. 2007 Jan-Apr;22(1):47-61.

Discussione

Dati i criteri clinici di diagnosi dei disturbi di coscienza (VS e MCS) accettati internazionalmente come “gold standard” (2) le scale di misura comportamentali sono il primo strumento utile per standardizzare e classificare la valutazione clinica.

Attualmente la “best practice” viene considerata la CRS-R che ha dimostrato un alta validità inter ed intraoperatore con potere diagnostico di MCS maggiore rispetto alla DRS,GCS, FOUR e WHIM (Giacino 2004, Schnakers 2008) e maggiore (fino al 41%) rispetto alla osservazione clinica non strutturata (Schnakers 2009). Per quanto riguarda Schnaker 2009 l’autrice riferisce che essendo gold standard debole (di fatto un consensus clinico), il rischio intrinseco delle scale di valutazione è la generazione di un numero non trascurabile di falsi positivi.

(2)The minimally conscious state: Definition and diagnostic criteria NEUROLOGY 2002;58:349–353; The Vegetative State Guidance on diagnosis and management ROYAL COLLEGE OF PHYSICIANS 2003

Item Prognosi/ Sub Item Potenziali evocati somatosensoriali

Revisioni sistematiche

Studio Anno Argomento	Scopo	N studi inclusi	Outcomes	Durata degli studi (range)	Interventi/ controlli *	Misura di associazione (95% IC)	Commenti: AMSTAR Rilevanza clinica Trasferibilità Altro
Lee et al. (2010) Neurology “Accuracy of clinical signs, SEP and EEG in predicting outcome of hypoxic coma. A meta-analysis” NEUROLOGY	Valutare il potere predittivo di dati clinici (risposte motorie pupillari), dei SEP e dell’EEG in pazienti anossici.	Su 25 articoli sono stati selezionati 14 per SEP e 5 per EEG Totale: 1495 pazienti	GOS 1-2-3 “Bad outcome” (morte SV grave deficit neurologico) GOS 4-5 “good outcome (1-12 mesi	SEP precoci (0-72 ore)	Differenza tra area sotto la curva tra SEP e M1(24 ore) piccola (= .105, 95% CI(0.023-0.187) SEP e M1(72 ore) 0.038 CI (-0.033-0.109)	AMSTAR: 8/11 Rilevanza clinica: discreta Trasferibilità: buona Limiti: gli studi esaminati utilizzano una definizione di outcome e un FU disomogenei. Non è esplicitata l’assenza di conflitto di interesse. Non chiarissimi la probabilità di bias di pubblicazione ed una descrizione appropriata della

2010;74:572-580						<p>qualità degli studi nella formulazione delle conclusioni. La selezione degli studi non è effettuata in doppio.</p> <p>Conclusioni</p> <p>La review conferma lo scarso potere predittivo dell'EEG e rinforza il potere predittivo dei dati clinici (risposta motoria e pupillare) rispetto a quelli neurofisiologici. Conclude infatti che l'assenza dei SEP registrati ha valore predittivo per cattivo outcome solo marginalmente superiore dell'assenza di risposta motoria e dei riflessi pupillari nelle prime 24 ore; questa superiorità si riduce ancora se si prendono in considerazione le prime 72 ore e $M \leq 3$ (componente motoria della GCS)</p>
-----------------	--	--	--	--	--	---

<p>Carter</p> <p>“ Are somatosensory evoked potentials the best predictor of outcome after severe brain injury? A systematic review.</p> <p>Intensive Care Med. 2005 Jun;31(6):765-75. Epub 2005</p>	<p>Valutare il valore predittivo dei SEP verso dati clinici (GCS,risposte motorie e pupillari) e EEG in pazienti In coma di diversa eziologia</p>	<p>25 articoli selezionati su 151</p> <p>Totale 1048 pazienti</p>	<p>Valutazione con GOS: “poor outcome”= 1-2-3 good outcome =4-5</p>	<p>Durata FU non specificata</p>	<p>SSEP (0-6 mesi)</p>	<p>SEPs vs GCS per good outcome ROR: 2,10 95% CI: 0.95-4.67); per bad outcome ROR 5,16 (95% CI: 2.16-12.31)</p> <p>Per gli altri confronti vedi tab 8 pag. 771</p>	<p>AMSTAR 6/11</p> <p>Rilevanza clinica : discreta</p> <p>Trasferibilità : discreta</p> <p>Limiti: follow up imprecisato. Eziologia mista. L'esito considerato non consente di valutare la ripresa di coscienza. Non sono indicati due estrattori indipendenti nella selezione degli studi. Manca l'elenco dei lavori esclusi. Non viene espressa con chiarezza la probabilità di bias di pubblicazione. Non viene esplicitata l'assenza di conflitto di interesse</p> <p>Conclusioni: i SEP sono il miglior singolo predittore di outcome, ma questo potere predittivo migliora se associato a segni clinici (risposta mot., rifl. Pupillare, GCS).</p>
<p>Robinson L.,Lew H.</p> <p>“Predictive value of somatosensory evoked potentials for awakening in</p>	<p>Valutare l'affidabilità dei SSEP effettuati precocemente dopo l'esordio della condizione di coma nel predire la non ripresa della</p>	<p>41 studi, 2701 pazienti</p>	<p>Ripresa della coscienza</p> <p>GOS 1-2/GOS 3-4-5 (tempo di Valutazione del FU molto variabile (16 gg- 3 anni) ed in alcuni casi</p>	<p>6-12 mesi</p>	<p>SSEP precoci</p> <p>Timing 0-11 mesi (la maggioranza tra 0-2 mesi)</p>	<p>Per ogni eziologia il tasso di risveglio è calcolato con intervallo di confidenza del 95%. Adulti anossici se SEP assenti 0%(0-!%),</p>	<p>AMSTAR = 6/11</p> <p>Discreta rilevanza clinica.</p> <p>Trasferibilità: buona</p> <p>Limiti: presenti anche soggetti in età evolutiva. Tabelle poco leggibili. FU molto variabile .</p>

coma”	coscienza		imprecisato Gli esiti sono presentati per gruppi eziologici (traumatici, vascolari, anossici ecc.)			anormali 22%(17-26%), presenti 52%(48-56%); adulti emorragici: normali 1% (0-4%), presenti 38% (27-48%); Traumatici adulti assenti5% (2-7%), anormali 70% (64-75%) normali 89% (85-92%);	Utilizzata un'unica sorgente di ricerca. Non specificato il criterio di selezione in base allo stato di pubblicazione. Manca un'elenco dei lavori esclusi. Non definito il rischio di bias di pubblicazione e non specificata l'assenza di conflitto di interesse Conclusioni: negli anossici le possibilità di risveglio con SEP assenti sono inferiori all'1%. Nei traumatici con SEP assenti, 5% di probabilità di ripresa della coscienza e 1% di probabilità di raggiungere un livello superiore di GOS 3
Crit Care Med 2003; 31(3):960-967							

Potenziali evocati somatosensoriali.

Studi prognostici

Referenza bibliografica (1)	Tipo studio (2)	Numero pz inclusi (3)	Caratteristiche pz (4)	Fattori prognostici (5)	Durata FU (6)	Esiti e risultati (7)	Commenti: Limiti studio (8) Rilevanza clinica Trasferibilità Altro (9)
Houlden D. “Early somatosensory evoked potential grades in comatose traumatic brain injury patients	Studio prognostico. Coorte prospettica	81 pazienti comatosi (GCS modificata)	Pazienti comatosi (GCS modificata <= a 9 su 10 il 76% GCS <= 6 su 10). Eziologia traumatica	SSEP (gradazione da 1-6 dove 1 = assenza bilaterale e 6	GOS,, Indice di Barthel , Rivermead head	C'è una correlazione significativa tra la gradazione dei SSEP e la GOS e il BI indipendentemente dalla giornata di rilevazione	Rilevanza clinica: buona Trasferibilità: collegata alla disponibilità dei dati di fase acuta e della metodica

<p>predict cognitive and functional outcome”</p> <p>Crit Care Med. 2010 Jan;38(1):167-74.</p>		<p>a <= a 9 su 10 il 76% GCS <= 6 su 10). Eziologia traumatica)</p>		<p>normali bilateramente in 1°, 3°, 7° giornata.</p>	<p>injury Follow up :questionario, 28 item general health , test per l’attenzione (stroop, digit, paced auditory serial addition task). A un anno.</p>	<p>(3° giornata marginalmente meglio). Vi è anche una significativa correlazione tra la gradazione SSEP in 3° e 7° giornata e i test di attenzione e velocità di processazione delle informazioni a 1 anno</p>	<p>Limiti: sottopopolazione di pazienti traumatici e incompleta descrizione pazienti. Non chiara la perdita al follow up di un anno</p> <p>Conclusioni: i SSEP, per i quali è già riconosciuto un sufficientemente specifico potere prognostico negativo, se classificati con un’appropriata gradazione possono assumere valore prognostico favorevole anche rispetto a parametri funzionali “neuropsicologici” (attenzione, memoria di lavoro)</p>
<p>Zandbergen E (2006)</p> <p>“Prediction of poor outcome within 3 days of post-anoxic coma”</p> <p>Neurology 2006; 66(1):62-68</p>	<p>Multicentrico coorte prospettica</p>	<p>407 paz. Anossici (coma > 24 ore)</p>	<p>Anossici per arresto cc età > 18</p> <p>Setting: ICU 32 centri</p>	<p>EEG (class. Hockaday) a 72 ore SEP: ASSENTE/NO ASSENTE, GCS, riflessi pup. E corn., NSE- sierica 24-48-72 h</p>	<p>Tutti a 1 mese e 58 sopravvissuti ad 1 anno tutti concludono lo studio a un mese</p>	<p>Assenza bilaterale SEP entro 72 ore o NSE > 33 microgr/l valore prognostico per cattivo outcome (morte o SV a 1 mese)</p>	<p>Limiti: valutazione outcome a 1 mese e telefonica a 1 anno con perdita al follow up superiore all’85% (a 1 anno)</p> <p>Trasferibilità : pazienti anossici con durata coma > 24 ore</p>

<p>Amantini A.</p> <p>“Prediction of 'awakening' and outcome in prolonged acute coma from severe traumatic brain injury: evidence for validity of short latency SEPs.</p> <p>Clinical Neurophysiology 2005;116(1):229-35</p>	<p>Osservazione longitudinale (coorte ad un braccio)</p> <p>Setting ICU</p>	<p>60 pz.</p>	<p>età media 27</p> <p>eziologia traumatica, GCS in acuto < 7</p> <p>durata coma > 7 gg.</p>	<p>EEG (reattività presente o assente)</p> <p>SEPs (10-12 gg dopo insulto): & patterns classificati in 3 gradi severità (III:AA; II AN-AP-PP; I:NN,NP)</p> <p>GCS > 5 o > 5</p>	<p>> 1 anno dopo dimissione</p> <p>Tutti concludono lo studio</p>	<p>Grado III SEP ha valore prognostico predittivo per Bad outcome (GOS:1-3) del 100% e per awakening (GOS 3-5) del 72 %. Mentre grado I (NN) ha valore prognostico positivo > 90% per “awakening” e 80% per functional recovery. Mentre GCS e EEG reattività hanno basso valore predittivo.</p>	<p>Limiti: Val FU telefonica. Breve FU. Sottopolazione traumatici</p> <p>Test di facile esecuzione</p>
<p>Logi F.</p> <p>“The prognostic value of evoked responses from primary somatosensory and auditory cortex in comatose patients”</p> <p>Clin Neurophysiol 2003;114(9):1615-1627</p>	<p>Monocentrico (ICU) prognostico</p>	<p>131 pazienti con sec. In ICU.</p>	<p>Pazienti ricoverati in ICU.</p> <p>GCS < 8 al momento registrazione SSEP.</p> <p>Eziologia mista.</p>	<p>SSEP quando considerati utili per la prognosi</p>	<p>GOS a 1 e 3 mesi</p>	<p>Al 3° mese 41% morti, 47% recupero coscienza, 11,5% non recupero coscienza. Nessuno dei pazienti post anossici nei quali era assente N20 (SEP) e Pa uditivo ha recuperato la coscienza.</p>	<p>Limiti: Casistica limitata soprattutto se considerate le sottopolazioni per eziologia. Momento di registrazione dei potenziali indeterminato. FU al terzo mese</p> <p>Conclusioni: Il valore prognostico dei potenziali dipende dall'eziologia. L'assenza dei potenziali nei post-anossici ha valore predittivo di non recupero della coscienza. La loro presenza non garantisce il recupero della coscienza</p>

DISCUSSIONE

Per quanto riguarda i potenziali evocati somatosensoriali (SEP) la letteratura esaminata (3 revisioni sistematiche e 4 studi prognostici) è concorde nell'attribuire un valore prognostico negativo (mancata ripresa della coscienza e/o disabilità molto grave) alla assenza bilaterale dei SEP in fase precoce (Lee 2010, Carter 2005, Robinson 2003, Houlden 2010, Amantini 2005, Zandbergen 2006, Logi 2003) con alta specificità e sensibilità soprattutto nei casi ad eziopatogenesi anossica (Robinson 2003,, Lee 2010, Logi 2003, , Zandbergen 2006,), . Questo valore predittivo è incrementato se i potenziali vengono associati ad altri semplici elementi anamnestici e clinici come l'eziopatogenesi (Logi 2003), l'età, la risposta motoria alla GCS, i riflessi pupillari e il valore della NSE > 33 microgr/l. Nella recente revisione di Lee (2010) nella quale si riesamina in maniera critica il potere predittivo attribuito all'assenza dei SEP in fase precoce in pazienti anossici, si ribadisce lo scarso potere predittivo dell'EEG, ma si rinforza il potere predittivo dei dati clinici (risposte motoria e pupillare) nei confronti dei SEP. La revisione conclude infatti che il valore dell'assenza dei SEP è solo marginalmente superiore all'assenza di risposta motoria e dei riflessi pupillari nelle prime 24 ore e che questa superiorità si riduce ancora se si prendono in considerazione le prime 72 ore. Per quanto riguarda la capacità predittiva per buona prognosi, comunemente non riconosciuta ai SEP (Amantini 2005 e Houlden 2010) affermano che l'utilizzazione dei SEP in maniera meno grossolana (gradazione che tenga conto non solo della dicotomia assenza bilaterale/ presenza, ma anche di SEP presenti, ma alterati) può far acquisire loro capacità predittiva per prognosi favorevole.

La maggioranza degli studi selezionati prende in esame la rilevazione dei potenziali in fase precoce (24-240 ore), con l'eccezione di Carter (0-6 mesi), in "setting" di terapia intensiva, mentre il periodo del FU è molto variabile (1-36 mesi) . La misura di outcome utilizzata è in genere la GOS (Glasgow Outcome Scale) o una scala derivata. Questo dà il vantaggio di fornire una visione, seppur grossolana, omogenea dell'outcome. Varia però il cut off di punteggio utilizzato per separare la cattiva prognosi (1-2 o 1-2-3) dalla buona prognosi (3.4.5 o 4-5), individuando così nel primo caso il recupero della coscienza e nel secondo caso il superamento di un livello di disabilità molto grave. Solo il recente lavoro di Houlden (2010) entra più nello specifico utilizzando strumenti di misura più sensibili. L'eziopatogenesi è spesso mista e solo in pochi casi viene effettuato un'analisi dei risultati per sottopopolazioni separate

La qualità dei lavori comprese le revisioni è comunque mediocre. Il punteggio AMSTAR delle revisioni è compreso tra 6 e 8/11 . Gli studi prognostici presentano nella maggioranza dei casi limiti in relazione alla numerosità della casistica ed alla trasferibilità (disomogeneità e/o mancata conoscenza del "setting" e del momento del follow up).

Item Prognosi /SubItem Potenziali uditivi evento correlati

Revisioni sistematiche

Studio Anno Argomento	Scopo	N studi inclusi	Outcomes	Durata degli studi (range)	Interventi/ controlli *	Misura di associazione (95% IC)	Commenti: AMSTAR Rilevanza clinica Trasferibilità Altro
Daltrozzo J. “Predicting coma and other low responsive patients outcome using event-related brain potentials: a meta-analysis” Clinical Neurophysiology Volume 118, Issue 3, March 2007, Pages 606-614	Valutare il potere predittivo per il “risveglio” (GOS>2) dei potenziali uditivi correlati(N100, MMN, P300) in pazienti con basso contenuto di coscienza, GCS<12 in fase acuta, e con eziologia mista (traumatici, vascolari, anossici)	10 studi Totale: 468 pz per MMN, 346 per P300, 603 per N100	FU con GOS tra 1 e 12 mesi dall’esordio “coma” Esito : recupero della coscienza (passaggio da GOS 2 a GOS 3)	1-12 mesi	ERP (non chiaro il momento di registrazione, probabilmente molto disomogeneo)	N100 OR = 1.05 (0.65-1.45) MMN OR = 1.88 (1.27 – 2.49) P300 OR = 2.17 (1.59 – 2.76)	AMSTAR 7/11 Rilevanza clinica: buona Trasferibilità : limitata (per limitata disponibilità della metodica) Limiti: campione ad eziologia mista. Follow Up valutato con scala poco sensibile e fino a 12 mesi anche per i TCE. Non esplicitato conflitto di interesse. Non presente elenco dei lavori esclusi. Non esplicitato letteratura “grigia”. Conclusioni: Le componenti MMN e P300 degli ERP hanno valore predittivo sul “risveglio” inteso come passaggio da GOS 2 a GOS 3

Items prognosi .Subitem: Potenziali uditivi evento correlati

Studi prognostici

Referenza bibliografica (1)	Tipo studio (2)	Numero pz inclusi (3)	Caratteristiche pz (4)	Fattori prognostici (5)	Durata FU (6)	Esiti e risultati (7)	Commenti: Limiti studio (8) Rilevanza clinica Trasferibilità Altro (9)
<p>Fischer C.</p> <p>“Novelty P3 elicited by the subject’s own name in comatose patients”</p> <p>Clin Neurophysiol 2008; 119(10):2224-2230</p>	Monocentrico (ICU), prospettico	50 pazienti coma > 24h in ICU	<p>GCS < 8 eziologia mista (15 traumatici)</p> <p>Età 19-87</p> <p>Criteri di esclusione morte cerebrale e BAEP assenti</p>	ERPS componenti N100-MMN e P300 da paradigma uditivo odd-ball con il nome del paziente come stimolo nuovo (Novelty P3 SON) in media 20-24 gg dall’esordio coma (1-90 gg media 24)	3 mesi (GOS) e caratteristiche per SMC	E’ presente una correlazione significativa tra la proporzione di risvegli e la presenza di P300 elicitata dal nome proprio del soggetto (Chiquadro = 13.557, p= 0.0002; per contro la presenza di MMN non era significativamente correlata con la ripresa della coscienza Chiquadro = 3.072; p = 0.0797 . La presenza di P300 elicitata dal nome proprio del soggetto ha alto valore prognostico positivo su ripresa coscienza (con specificità e sensibilità >	<p>Clinicamente rilevante.</p> <p>Trasferibilità: limitata dalla difficoltà a disporre della metodica, ma potenzialmente utile.</p> <p>Commento: P300 elicitata dal nome proprio ha valore prognostico positivo sulla ripresa della coscienza soprattutto negli anossici. La sua presenza indicherebbe preservazione di alcuni processi cognitivi connessi alla memoria.</p> <p>Limiti: durata FU solo 3 mesi</p>

						MMN). i.	
Luauté J. “Late auditory and ERP can be useful to predict good functional outcome after coma” Arch Phys Med Rehabil 2005; 86(5):917-923	Monocentric Coorteprospettiva	346 pazienti in reparti di rieducazione post rianimazione	Comatosi (GCS<8) ad eziologia mista (96 traumatici) Tutti concludono lo studio	ERPs (1-77 giorni dall'esordio coma)	1 anno GOS	MMN è la variabile singola indipendente con miglior valore prognostico favorevole (70% di probabilità di buona prognosi indipendentemente dall'eziologia). Per gli anossici il migliore indicatore è MMN, per i traumatici e altre eziologie, il riflesso pupillare e N100 sono i migliori indicatori.	Rilevanza clinica buona (, valido modello che utilizza dati elettrofisiologici e clinici) . Trasferibilità: buona Limiti: Difficoltà a evidenziare prognosi come recupero coscienza perché Follow up con cut off tra GCS 3 e 4. Casistica limitata per le sottopopolazioni

3. Discussione:

Per i potenziali uditivi evento correlati (ERP) sono disponibili una revisione sistematica (Daltrozzo 2007) ed una serie di studi prognostici. La maggior parte degli studi concorda su un'utilità (soprattutto della componente MMN nei pazienti anossici) come indicatori di buona prognosi per la ripresa della coscienza (Daltrozzo 2007, Luauté, 2005, Fischer 2008). Se presente MMN, la probabilità di evoluzione positiva verso GOS 4-5 è del 70 % (Luauté 2005). Per i pazienti ad eziopatogenesi diversa da quella anossica i migliori indicatori sarebbero, oltre ai riflessi pupillari le risposte N100 (Luauté. 2005) e N100 + MLAEP (Fischer 2008). Inoltre un lavoro recente (Fisher 2008) ha evidenziato come l'utilizzazione come stimolo significativo del nome proprio del paziente (risposta P300) abbia valore prognostico positivo sulla ripresa della coscienza, con specificità e sensibilità maggiore della MMN, soprattutto negli anossici. .

Item Prognosi/SubItem EEG

Referenza bibliografica (1)	Tipo studio (2)	Numero pz inclusi (3)	Caratteristiche pz (4)	Fattori prognostici (5)	Durata FU (6)	Esiti e risultati (7)	Commenti: Limiti studio (8) Rilevanza clinica Trasferibilità Altro (9)
Rossetti Prognostication after Cardiac Arrest and Hypothermia A Prospective Study Ann Neurol. 2010 Mar;67(3):301-7	Monocentric coorte prospettico (a 1 braccio-studio osservazionale longitudinale)	111 pz anossici trattati con ipotermia	Pazienti con disordini della coscienza ricoverati in ICU dopo arresto cardiaco e trattati con ipotermia	Analisi qualitativa EEG secondo Synek (1988), assenza e presenza dei SEP confrontati con i dati clinici prognostici secondo le linee guida americane (mioclono, riflessi del tronco encefalo, risposta motoria al dolore)	a 3 e 6 mesi misurato con Glasgow-Pittsburgh Cerebral Performance Categories	Questo studio suggerisce un valore predittivo negativo della non reattività EEG e dell'assenza dei SEP maggiore rispetto ai dati clinici in pazienti anossici trattati con ipotermia	Trasferibilità: valore prognostico dell'EEG anche nei pz anossici trattati con ipotermia Limite: FollowUp telefonico con perdita di circa il 60% dei pazienti
Babiloni C. “ Cortical sources of resting state alpha rhythms are abnormal in PSV patients” Clin Neurophysiol 2009; 120(4):719-729	Monocentric retrospettivo caso controllo	50 pazienti Setting: UGC Controllo: 30 soggetti	Soggetti in SV ad eziologia mista (esclusi i soggetti con lesioni tronco encefalo)	Analisi quantitativa del ritmo alfa EEG parietale e occipitale a riposo (localizzazione con tomografia elettromagnetica LORETA)	3 mesi con LCF (SV: 1-2; MCS: 3-4; Cosciente: =>5)	Si dimostra l'utilità dell'analisi quant. va EEG del ritmo alfa parietale e occipitale in condizioni di riposo per predire l'evoluzione dei pazienti in stato vegetativo (se ritmo	Trasferibilità limitata per difficoltà di disporre di questi dati. Inoltre l'esclusione dei pazienti con lesioni troncoencefaliche limita il risultato ad un'ulteriore sottopopolazione

		normali (15 M.età m. 47.1)				alfa più evidente, migliore prognosi di recupero	
Daubin B “ A clinical EEG scoring system that predicts early cortical response (N20) to somatosensory evoked potentials and outcome after cardiac arrest” BMC Cardiovasc Disord 2008; 8:35	coorte retrospetti va a 1 braccio	66 pz ricoverati in ICU dopo arresto cardiaco Esclusion e: morte o recupero< 72 h	ricoverati in ICU età media 57 aa	Variabili analizzate: EEG classificato secondo Synek registrati senza terapia, al ricovero, dopo 1e 3 gg; SEP 3 gg (P/A)	Outcome con Glasgow- Pittsburgh Cerebral Performan ce category scale 4- 5(bad outcome), 1-3 (good outcome) a 6 mesi. Valutazio ne blinded	La combinazione di dati clinici (risposta al dolore, riflesso corneale, mioclono) e pattern maligno all’EEG registrati in fase precoce hanno un potere predittivo per bad outcome (morte e SV) minore dell’assenza dei SEP, ma di supporto prognostico negativo in pz con SEP presenti o in caso di impossibilità a registrare SEP	Commento: proposta di modello prognostico alternativo ai SEP Trasferibilità: solo pz anossici con SEP presenti o con impossibilità alla registrazione dei SEP Limiti: Casistica limitata Necessità di interrompere la terapia per la registrazione EEG

DISCUSSIONE:

Pochi e discordanti sono i dati sul valore prognostico dell’EEG. L’analisi qualitativa dell’EEG in soggetti rianimati dopo arresto cardio-circolatorio (identificando specifici pattern secondo la classificazione di Syneck o la sola presenza/assenza di reattività) può rinforzare il valore predittivi di dati clinici e dei potenziali evocati (Daubin 2008) anche in pz anossici trattati con ipotermia (Rossetti, 2010) . Babiloni 2009 afferma l’utilità di un’analisi quantitativa EEG del ritmo alfa parietale e occipitale (tomografia elettromagnetica LORETA) in condizioni di riposo per predire l’evoluzione di pazienti in stato vegetativo ad eziopatogenesi mista in assenza di danno tronco-encefalico.

Item Prognosi/Subitem neuroimaging

Studio Anno	Setting/D isegno	Popolazi one (N)	Gruppo di Controllo	Follow-up	Interventi	Outcomes e risultati	Commenti Limiti
<p>Gofton TE, et al.</p> <p>Functional MRI study of the primary somatosensory cortex in comatose survivors of cardiac arrest.</p> <p>Exp Neurol 2009; 217(2):320-327.</p>	<p>ICU</p> <p>coorte</p>	<p>19 pazienti in coma</p>	<p>10 controlli sani</p>	<p>A</p> <p>3 mesi con GOS e la modified Rankin Scale</p>	<p>I pazienti e i controlli sono stati sottoposti a SSEP del nervo mediano e a fMRI con misura del BOLD (blood oxigenation-level dependent signal) in S1 controlaterale</p>	<p>Valore prognostico dell'MRF con BOLD in S1 per il recupero neurologico dei pazienti a 3 mesi. Differenze significative in BOLD in S1 tra i pazienti non survivors al follow up e i controlli sani($p < 0,05$). Incremento di Bold in S1 in funzione dei livelli della GOS; decremento in funzione dei livelli della MRS ($p < 0.05$).</p> <p>Valore > di BOLD in S1 nei pz che presentano SSEP in N20, rispetto ai pazienti in cui sono assenti le risposte corticali.</p>	<p>Buona rilevanza clinica.</p> <p>Discreta trasferibilità viziata da scarsa numerosità del campione, ma buona impostazione metodologica.</p>

<p>Tollard E,</p> <p>Experience of diffusion tensor imaging and 1H spectroscopy for outcome prediction in severe traumatic brain injury: Preliminary results.</p> <p>Crit Care Med 2009; 37(4):1448-1455.</p>	<p>ICU</p> <p>Coorte prospettica</p>	<p>45 pazienti (41 maschi e 4 femmine) con esiti di TCE grave con necessità di ventilazione meccanica definiti non responsivi.</p>	<p>15 volontari sani (10 maschi and 5 femmine).</p>	<p>A 1 anno con GOS e DRS</p>	<p>Immagini di Diffusion Tensor Imaging (DTI), E H proton magnetic resonance spectroscopy (MRS) eseguite</p> <p>24 ± 11 giorni dopo severo TCE..</p>	<p>Da analisi statistica multivariata emerge che i valori di FA (DTI) e NAA-Cr (MRS) sono più bassi nel gruppo con out come sfavorevole(GOS 1-3), intermedi nel gruppo con out come favorevole (GOS 4-5) e i più alti nel gruppo di controllo.</p> <p>La combinazione di DTI MRS</p> <p>ha sensibilità dell'86% e specificità del 97% nel predire outcome sfavorevole al follow up.</p>	<p>Rilevanza clinica buona.</p> <p>Trasferibilità buona ma da confermare con studi con maggiore numerosità</p>
<p>Wu O.</p> <p>Comatose patients with cardiac arrest: predicting clinical outcome with diffusion-</p>	<p>Prognostico retrospettivo</p>	<p>80 Pazienti in ICU</p> <p>Pazienti in coma dopo arresto cardiaco (49</p>	<p>Pazienti in coma dopo arresto cardiaco (49 maschi, 31 femmine; età media 57±16).</p>	<p>MRI Whole brain Apparent Diffusion Coefficient (ADC)</p>	<p>6 mesi con Modified Rankin Scale</p>	<p>Lo studio dimostra che una grave riduzione del valore di ADC nei primi giorni dopo il come postanossico è altamente specifico di una invalidità permanente. Si è riscontrata una forte associazione tra la localizzazione e il grado di</p>	<p>Buona rilevanza clinica.</p> <p>Buona trasferibilità dei risultati.</p>

weighted MR imaging. Radiology 2009; 252(1):173-181		maschi, 31 femmine; età media 57±16).				riduzione di ADC e un outcome sfavorevole (Rankin score >3 e assenza di apertura occhi). Il valore prognostico di ADC varia in base alla regione cerebrale indagata e al timing di esecuzione dell'esame.	
Coleman et al. Towards the routine use of brain imaging to aid the clinical diagnosis of disorders of consciousness. Brain 2009; 132; 2541–2552.	Prognostico caso controllo	Tot. 41; follow up su 38 pz (16 MCS).	22 pazienti in SV da diversa eziologia e 19 pazienti in MCS da diversa eziologia	Valutano la corrispondenza tra il livello di processazione uditiva alla fMRI e la CRS a T0 e a 6 mesi. I pazienti sono stati divisi in tre gruppi: con risposta significativa solo al suono (gruppo 1); con risposta significativa sia al suono che al linguaggio (gruppo2); con nessuna risposta	6 mesi con CRS	L'analisi ha rilevato una significativa associazione tra il grado di processazione uditiva valutato con la fRMN e il punteggio CRS dei pazienti a sei mesi (rs = 0.81, P<0.001). Mentre non è significativa al momento dell'esecuzione della fRMN l'associazione tra i risultati di pro cessazione uditiva e i punteggi CRS (rs = 0.3, P = 0.06).	Buona rilevanza clinica. Trasferibilità dei risultati limitata poichè l'intervallo temporale tra l'evento acuto e l'esecuzione della RMN è molto variabile (da 2 a 122 mesi).

				significativa a nessuno stimolo uditivo (gruppo 3).			
Wijman et al. Prognostic Value of Brain Diffusion Weighted Imaging After Cardiac Arrest. Ann Neurol. 2009 April ; 65(4): 394–402.	Prospettico caso controllo	51 pazienti (anossici entro 7gg dopo arresto cardiaco)	In ICU Divisione del campione in tre gruppi di outcome (Group 1: dead or vegetative; Group 2A: GOS score of 4 or 5 at 6 months; Group 2B: GOS 3 a 6 mesi)	DWI (brain diffusion weighted MRI). Viene individuato un valore soglia di ADC associato ad ogni gruppo prognostico.	A 6 mesi con GOS	Il timing DWI MRI a uso prognostico è tra la 49 e 108 esima ora dopo arresto cardiaco. Il valore soglia di ADC significativo nel distinguere gruppo 1 da gruppo 2A e 2B è al di sotto di $650-700 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sec}$ ($p < 0.001$), mentre la soglia per distinguere gruppo 2A e 2B è $400-450 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sec}$ ($p = 0.003$).	Rilevanza clinica molto buona, valore prognostico buono. Trasferibilità buona
Weiss N, et al. A combined clinical and MRI approach for outcome assessment of	Prospettico coorte	73 pazienti sottoposti a MRI. Pazienti con di TCE ventilati	Pazienti con esiti di TCE ventilati meccanicamente che non hanno segni clinici di	Si valuta il valore prognostico dei dati emersi dalla combinazione dell'esame clinico con la	A 1 anno con GOS.	L'approccio combinato mostra un valore prognostico superiore rispetto all'approccio con la sola RMN ($P < 0.009$). All'analisi multivariata vengono individuate dei	Buona rilevanza clinica. Trasferibilità dei risultati buona, ma limitata dalla scarsa numerosità del

traumatic head injured comatose patients. J Neurol 2008; 255(2):217-223.		mecc. che non hanno segni clinici di rec. coscienza dopo 2 settimane dall'evento .	recupero della coscienza dopo 2 settimane dall'evento e ad almeno 48 h dalla sospensione della sedazione.	RMN. Analizzate 4 variabili cliniche: grasping, yawning, chewing e crisi vegetative; e localizzate le sedi di lesione tramite RMN.		“cluster” di sedi di lesione che risultano predittivi di outcome sfavorevole; quando vengono associate le variabili cliniche, l'età, il grasping e il chewing hanno il più alto valore OR (CI 95%) risultando predittivi di outcome sfavorevole.	campione.
Carpentier A. et al. Early morphologic and spectroscopic MR in severe TBI can detect invisible brain stem damage and predict VS. J. Of Neurotrauma (2006)	prospettivo	40 pazienti Traumatici	pz TBI	Spettroscopia RM +RMN	18 mesi dopo il trauma con GOS e DRS	L'analisi multivariata che associa spettroscopia RM e RMN tradizionale può essere utile alla diagnosi di livello di coscienza e prevedere l'evoluzione.	Rilevante clinicamente a fini diagnostici e prognostici. Trasferibilità limitata per la non diffusa disponibilità dell'esame.

DISCUSSIONE:

Dagli articoli analizzati emerge che possono essere utilizzati al fine prognostico, per valutare l'evoluitività dello stato di coscienza, alcuni esami di neuroimaging. Nello studio di Weiss (2008) si sostiene il valore prognostico dell'approccio combinato di MRI ed esame clinico: la MRI viene

utilizzata per individuare le sedi di lesione che associate a variabili cliniche, quali età, grasping e chewing, risultano da analisi multivariata predittive di outcome sfavorevole nei pazienti traumatizzati. In particolare, il valore prognostico della DWI (Diffusion Weighted MRI) con analisi dei valori di ADC (Apparent Diffusion Coefficient) risulta superiore a quello della MRI convenzionale (Wijman, 2009; Wu, 2009). La MRS (Spectroscopy Magnetic Resonance), attraverso la misurazione dei valori di Naa/Cr, sembra essere sensibile e specifica per l'indicazione di outcome sfavorevole (Uzan, 2003). La sensibilità e la specificità nel predire l'outcome sfavorevole aumenta associando DTI (diffusion tensor imaging), MRS (spectroscopy magnetic resonance) e MRI (Carpentier, 2006; Tollard, 2009). Un limite generale di questi studi è rappresentato dalla ridotta dimensione del campione.

Per quanto riguarda la fMRI, dagli studi emerge che non può ancora essere utilizzata come strumento predittivo dell'outcome, (Coleman, 2009 e Gofton, 2009) tuttavia nello studio di Gofton 2009 si sottolinea la significatività del parametro di fMRI BOLD in S1 nel differenziare i pazienti non survivors dai pazienti con prognosi sfavorevole: la riduzione del valore di questo parametro nei pazienti in coma è indicativa di outcome sfavorevole.

I risultati degli studi presi in esame che hanno ipotizzato l'utilizzo a fini prognostici di PET e SPECT non sono significativi nonché inficiati da vizi metodologici, e quindi allo stato dell'arte le indagini di PET e SPECT non hanno valore predittivo dell'outcome (Beuthien-Baumann B, 2003. Rudolf J, 2002). L'utilizzo combinato di SPECT, PEV e ERP può avere valore discriminante nel distinguere prognosticamente i pazienti che persistono in SV dai pazienti che recuperano coscienza (Hildebrandt, 2007).

Item Prognosi/SubItem Interventi riabilitativi

Ref. Biblio	Tipo studio	N pz	Caratteristiche pz	Fattori prognostici	Durata followup	Esiti e risultati	Commenti:

<p>Lippert-Gruner et al.</p> <p>Early rehabilitation concepts in therapy of the comatose brain injured patients.</p> <p>Acta Neurochir Suppl 2002; 79:21-23</p>	<p>Studio prognostico prospettico</p>	<p>16 pz in coma</p>	<p>16 pz, 12 maschi e 4 femmine, di età compresa tra 16 e 77 anni. Durata media del coma: 22.2 gg. esiti di TCE grave, coma per almeno 48 h (GCS<8), stabilità vegetativa, pressione intracranica normale, non ventilati, non sedati e senza infezioni gravi.</p>	<p>Cambiamenti di 2 parametri vegetativi (frequenza cardiaca e respiratoria) dopo terapia di stimolazione sensoriale multimodale precoce (MEOS) eseguita per 1-30 gg.</p>	<p>A 2 anni con GOS</p>	<p>Da osservazione clinica emerge che i cambiamenti nei parametri vegetativi precedono qualunque visibile cambiamento comportamentale.</p> <p>A FU: 1 pz rimasto in VS (GOS=2), 2 pz hanno GOS=3, 6 hanno GOS=4, 3 GOS=5. 2 di questi tornano a lavorare.</p>	<p>Rilevanza clinica molto buona.</p> <p>Trasferibilità limitata (Manca analisi statistica e campione non omogeneo).</p>
--	---------------------------------------	----------------------	--	---	-------------------------	---	--

DISCUSSIONE:

E' stato reclutato un solo studio (Lippert-Gruner 2001) gravato da limiti metodologici importanti e da trasferibilità limitata che valuta i cambiamenti di due parametri vegetativi (frequenza cardiaca e frequenza respiratoria) a seguito di terapia di stimolazione sensoriale multimodale precoce (MEOS) nei pazienti comatosi con TCE. Tali variazioni si verificano prima di qualunque visibile cambiamento comportamentale nei pazienti che presentano al follow up un outcome favorevole.

Item prognosi/Subitem Indicatori clinici e comportamentali

Studio Anno	Setting/ Disegno	Popolazione (N)	Gruppo di Controllo	Follow-up	Interventi	Outcomes e risultati	Commenti Limiti
<p>Chiang MF et al.</p> <p>Association between apolipoprotein E genotype and outcome of traumatic brain injury.</p> <p>Acta Neurochir 2003; 145: 649–654.</p>	<p>ICU</p> <p>Coorte prospettica</p>	<p>100 pz con TCE</p> <p>81 pz sono gene apoE4 (-)</p> <p>e 19 apoE4(+)</p>	<p>e 19 apoE4(+).</p>	<p>6 mesi</p>	<p>Viene stimata la frequenza dell'allele apoE4 nei pz con TCE. Si comparano i due gruppi apoE4(+) e apoE4(-) per stimare i rischi e l'effetto comportati dalla presenza del gene. Con analisi multivariata si valuta l'interferenza di altri fattori(età, alcool) sull'outcome.</p>	<p>Relazione significativa tra la presenza del gene apoE4 e l'occorrenza di outcome sfavorevole con assenza di recupero di coscienza. Al follow up, 10 dei 19 pz con allele apoE4(52.6%) mostrano outcome sfavorevole; degli 81 senza apoE4 20 mostrano outcome sfavorevole (24.1%) (p=0.017).</p> <p>Risultati invariati anche dopo aggiustamento e analisi multivariata di altri fattori interferenti.</p>	<p>Buona rilevanza clinica.</p> <p>Buona analisi statistica (test chi quadro e tabelle di contingenza, analisi multivariata, intervalli di confidenza affidabili $P < 0.001$, OR CI 95%).</p> <p>Trasferibilità limitata perchè non sono note le caratteristiche (omogeneità) del campione.</p>

<p>Gan BK et al.</p> <p>Outcome of moderate and severe traumatic brain injury amongst the elderly in Singapore</p> <p>Ann Acad Med Singapore 2004; 33(1):63-67</p>	<p>Studio prognostico retrospettivo coorte</p>	<p>324</p> <p>Un gruppo di pz ≥ 64anni (N=65; età media 73.86 +/- 8.0) e un gruppo di pz tra 20 e 40 anni (N=148; età media 29.2 +/- 5.7). Eziologia varia; TCE di gravità media o severa. GCS all'ammissione: gruppo anziano media GCS= 8.3, gruppo giovane media GCS=8.59</p>	<p>Età; sesso; GCS all'ammissione; meccanismo di lesione; abuso di alcool; scansioni CT; presenza di Emorragia subaracnoidea di origine traumatica.</p> <p>3 outcome (morte, outcome sfavorevole, outcome favorevole) valutato nei due gruppi di età suddivisi ulteriormente in base</p>	<p>6 mesi con GOS</p>	<p>L'età viene indicata quale importante predittore prognostico del recupero del pz. Nel gruppo anziano: tasso di mortalità 55.4%(vs 20.9%), outcome sfavorevole 21.4%(vs 14.2%), favorevole 23%(vs 64.9%). Le donne anziane hanno tasso di mortalità più alto degli uomini anziani(70.4% vs 44.7%).</p> <p>SPSS; p<0.05)</p>	<p>Sufficiente rilevanza clinica.</p> <p>Trasferibilità dei risultati sufficiente per variabile età indagata con analisi statistica effettuata con</p>
---	--	---	--	-----------------------	--	--

		8.3, gruppo giovane media GCS=8.59		al punteggio GCS dei rispettivi pz (≤ 8 o > 8) ($p < 0.05$).			
<p>Tan JE et al.</p> <p>Patients who talks and deteriorate: a new look at an old problem</p> <p>Ann Acad Med Singapore. 2004; 33(4):489-93.</p>	<p>Studio prognostico retrospettivo caso controllo</p>	<p>38 pz (27 maschi, 11 femmine)</p>	<p>Pz dai 16 ai 96 anni con TCE che hanno parlato prima di peggiorare ed entrare in coma.</p>	<p>Età, sesso, GCS all'ammissione, GCS dopo peggioramento, scansioni CT, ICP e presenza di coagulopatia.</p>	<p>A 6 mesi con GOS.</p> <p>(Buon outcome con GOS 4e5, Outcome sfavorevole con GOS 1,2e3.)</p>	<p>La presenza di un ematoma intracranico si conferma un fattore significativo in questa tipologia di pz; la presenza di una coagulopatia risulta un forte indicatore prognostico di outcome sfavorevole, insieme a età, sesso, e tipo di lesione intracranica.</p>	<p>Rilevanza clinica discreta.</p> <p>Analisi statistica eseguita per aggiustamento dei fattori di confondimento (con $P < 0.05$), ma trasferibilità limitata per scarsa numerosità campione.</p>

<p>Bender-Pape TL e al.</p> <p>”A measure of neurobehavioural functioning after coma. Theory, reliability, and validity of the Disorders of Consciousness Scale”</p> <p>J Rehab Res Devel; 42(1): 1-18, 2005</p>	<p>Studio longitudinale caso controllo</p> <p>Setting: misto(I CU, Riab.intensiva. Riab est.)</p>	<p>95 GCA eziopatogenesi mista (68 traumatici, 27 altri)</p>	<p>Pazienti con cattivo esito/pazienti buon esito(recupero coscienza)</p>	<p>154-180 giorni dall’evento acuto</p>	<p>DOCS T1 (22-43 gg evento acuto). Poi DOCS T2 (44-65 gg), T3(66-87, T4 (88-109), T5(110-131), T6 (132-153)</p>	<p>Buona affidabilità interoperatore.</p> <p>Buona validità (costrutto)</p> <p>Buona validità predittiva: la DOCS somministrata entro la 94 giornata è significativamente predittiva del recupero della coscienza entro l’anno.</p> <p>P= 0.01, Odd Ratio = 0.2 (95% CI; 0.06, 0.67)</p>	<p>Limiti: campione di piccole dimensioni; perdita al follow up del 24%, obiettivo primario studio di validazione</p> <p>Rilevanza clinica: buona</p> <p>Trasferibilità: Buona</p>
<p>White J, e al.</p> <p>Predictors of outcomes in prolonged post traumatic disorders of consciousness and assessment of medications effects:a multiceter study</p> <p>Arch Phys Med Rehab 86, marzo 2005</p>	<p>Coorte</p>	<p>147 pazienti</p>	<p>Traumi cranici 88 maschi e 34 femmine</p>	<p>DRS all’arruolamento, variazione della DRS, intervallo dall’evento acuto, dati neuroradiologici, amantadina, dantrolene</p>	<p>Follow up a 16 settimane</p>	<p>Esiti misurati: DRS alla sedicesima settimana ed intervallo di comparsa dell’esecuzione di ordini. La DRS all’inserimento, l’intervallo dall’evento acuto, e il tasso di variazione della DRS nelle prime due settimane erano altamente predittivi degli esiti misurati.</p>	<p>Rilevanza clinica:: discreta (quesito rilevante e risultati utilizzabili)</p> <p>Trasferibilità: discreta (sottopopolazione di traumi)</p>

DISCUSSIONE:

Negli studi che considerano diverse variabili cliniche con possibile valore prognostico non si osserva una coerenza di risultati che possa definire con chiarezza quale variabile sia univocamente significativa per la prognosi ,

L'età avanzata è stata identificata come un fattore prognostico sfavorevole (**Gan, 2004**). La stessa ipotesi è supportata dallo studio di **Tan (2004)** che la prende in esame associata ad altre variabili, quali sesso, tipo di lesione intracranica e presenza di coagulopatia. Tuttavia, poiché lo studio è condotto in una sottopopolazione di pazienti con esiti di TCE che hanno parlato prima di peggiorare ed entrare in coma, i risultati non sono trasferibili. In generale si segnala che gli studi hanno scarsa numerosità per giungere a conclusioni certe.

Lo studio di **Chiang (2003)** effettuato su pazienti con esiti di TCE in coma, evidenzia una relazione significativa tra la presenza dell'allele apoE4 e l'occorrenza di outcome sfavorevole (non recupero di coscienza) a 6 mesi, anche dopo analisi multivariata con altre variabili (età, abuso di alcool, GCS).

Per quanto riguarda gli strumenti di valutazione comportamentale, lo studio di **White (2005)** evidenzia una correlazione prognostica significativa tra la DRS all'ingresso, l'intervallo con l'evento acuto e il tasso di variazione della DRS nelle prime due settimane nei confronti della DRS a 16 settimane e della ripresa della coscienza; lo studio di **Bender-Pape(2005)**, pur con gli evidenti limiti legati alla dimensione del campione, evidenzia una significativa predittività della DOCS somministrata entro la 94 giornata dall'evento acuto sul recupero della coscienza ad un'anno.

Secondo quesito:

Quali sono i trattamenti farmacologici più efficaci e le modalità riabilitative più appropriate per favorire il recupero dell'interazione con l'ambiente e prevenire le complicanze?

3. trattamenti farmacologici (e non) per favorire il recupero dell'interazione con l'ambiente.

4. fattori interferenti con il recupero della coscienza

Item: trattamenti farmacologici e non in grado di favorire il recupero dell'interazione con l'ambiente.

Subitem trattamenti farmacologici

Revisioni

Studio , anno, argomento	Scopo	N studi inclusi (n° pazienti)	Esiti misurati	Durata degli studi	Interventi /controlli	Misura di associazione (95% IC)	Commenti AMSTAR Rilevanza clinica Trasferibilità Altro
Georgiopoulos M. "Vegetative state and Minimally Conscious State: A Review of the	Revisionare la letteratura delle diverse tipologie di trattamento farmacologico e non nei disturbi della coscienza	16 complessivamente (12 per trattamenti farmacologici)	Miglioramento inteso come: risposta ad ordine semplice, comunicazione attiva, uso funzionale di oggetti, LCF, CRS-R)	Non descritta	Trattamenti farmacologici (L-Dopa, amantadina, Zolpidem). Non farmacologica	Nessuna misura di associazione riportata per ciascuno degli esiti descritti nei singoli studi. Per l'esito « miglioramento »	AMSTAR: 5/10 Limiti: descritto disegno studi solo in sei articoli (2 RCT cross over controllati con placebo e in doppio cieco e 1 studio osservazionale prospettico privo di gruppo di controllo e 3 case

therapeutic Interventions” Stereotact Funct Neurosurg 2010;88:199-207	cronici	(28 pazienti) e 4 non farmacologici (221 pazienti))			(stimolazione nervo mediano, stimolazione spinale, cerebrale profonda, cerebrale superficiale, baclofen intratecale) Gruppo di controllo presente in 2 RCT cross-over controllati con placebo entrambi per lo Zolpidem (Uno con singolo paziente e uno con 14 pazienti)	esso è riportato in 11 studi farmacologici su 12 e in 4 su 4 degli studi che valutano trattamenti non farmacologici.	studies). Trasferibilità: limitata pazienti con durata DOC da 3 mesi a 278 mesi) Conclusioni: miglioramento del livello di coscienza in alcuni casi.
---	---------	--	--	--	--	--	--

Subitem trattamenti farmacologici

Altri studi

Studio	Setting/ Disegno	Popolazione (N)	Gruppo di Controllo	Follow-up	Interventi	Outcomes e risultati	Commenti Limiti
Anno							

<p>Krimchansky B., et al.</p> <p>Differential time and related appearance of signs, indicating improvement in the state of consciousness in vegetative state traumatic brain injury patients after initiation of dopamine treatment.</p> <p>Brain Inj 2004; 18(11):1099-1105</p>	<p>Setting: Riabilitazione intensiva comi</p> <p>Disegno: case series</p> <p>Trattamento con L-Dopa e osservazione clinica di 8 pazienti SV selezionati in base a criteri clinici e radiologici</p>	<p>8 SV</p> <p>- Sesso: 5M/3F</p> <p>- Eziologia: TBI</p> <p>- distanza da evento acuto: 30-210 gg</p> <p>- GCS inizio: 3-7</p>	<p>no</p>	<p>Tempo non specificato- durata del ricovero?</p> <p>Ultima osservazione riportata a 31 giorni</p>	<p>Trattamento con dosi incrementali di L-Dopa da 62.5 mg x 4 fino a 250 mg x 3 e valutazione clinica con 4 criteri:</p> <ul style="list-style-type: none"> - muovere un arto su richiesta - eseguire più di due comandi successivi - aprire la bocca su comando - interazione reciproca 	<p>Outcome:</p> <ul style="list-style-type: none"> - valutare la risposta dei pazienti - con SV postraumatico al trattamento con dosi incrementali di dopaminergici <p>Risultati:</p> <p>tutti gli 8 pazienti hanno risposto positivamente al trattamento entro 2 settimane di trattamento; 7/8 sono usciti completamente da SV e MCS fino alla capacità di interazione; 1 è rimasto MCS</p>	<p>Limiti:</p> <ul style="list-style-type: none"> - piccola popolazione - mancano alcune informazioni cliniche - manca gruppo di controllo - non è specificato il follow-up <p>Commenti:</p> <p>vista l'assenza di AE severi possibile trasferibilità clinica.</p>
---	---	---	-----------	---	--	--	--

Studio	Pazienti inclusi	Intervento/	Outcomes e	Commenti. Limiti studio
Anno	Descrizione e numero	Controllo (N)	risultati	Rilevanza clinica. Trasferibilità Altro
Whyte J, Myers R. “Incidence of clinically Significant responses to Zolpidem among patients with disorders of consciousness” Am J Phys Med Rehabil. 2009 May;88(5):410-8 Studio in doppio cieco cross-over placebo controllato	15 pazienti con DOC: -12 SV e 3 MCS - eziologia: 8 TBI, 5 anossici, 1 tossico, 1 vascolare - 5 pazienti ospedalizzati(evento acuto < 1 y) - range di tempo dall’evento acuto: 1 mo - 23 yr (mediana 30.5 mos)	- <u>Intervento</u> (15/15): valutazione seriata con CRS-R 1 ora prima e una volta all’ora per 6 ore dopo somministrazione Zolpidem 10 mg - <u>Controllo</u> (15/15): valutazione seriata con CRS-R 1 ora prima e una volta all’ora per 6 ore dopo somministrazione placebo Le due valutazioni a 7 gg di distanza una dall’altra	- <u>Outcome primari</u> : 1. identificare la frequenza di responders al trattamento 2. valutare se nei non responders vi fosse qualche sottile variazione clinica, per definire se la risposta a zolpidem sia tutto/nulla o un continuum - <u>Outcome secondario</u> : valutare possibili differenze cliniche tra responders e non responders <u>Risultati</u> : - 1 solo paziente responder (SV da 50 mesi in seguito a TBI) con passaggio da SV a MCS nella finestra terapeutica del farmaco (out come primario 1.: 6.7% di responder) - nessun grado di risposta intermedia tra i non responders (out come primario 2. non raggiunto)	- Limiti studio: non specificata la randomizzazione: fatta dalla farmacia dell’ospedale (alcuni pazienti prima valutati con trattamento poi senza, altri viceversa) eterogeneità dei pazienti (eziologia, condizione clinica, tempo dall’evento acuto, setting di provenienza) piccolo numero di pazienti - Rilevanza clinica: comunque alta, visto il basso costo e l’assenza di AE del trattamento sperimentale - trasferibilità: alta, vista la buona qualità dei metodi di studio applicati, aumento da un punto di vista clinico (scala di valutazione adeguata, tempo di wash-out appropriato).

			- - Outcome secondario non valutabile vista la presenza di 1 solo responder	
--	--	--	---	--

Studio Anno	Pazienti inclusi Descrizione e numero	Intervento/ Controllo (N)	Outcomes e risultati	Commenti Limiti studio Rilevanza clinica Trasferibilità Altro
Aquilani R., Boselli M., et al “Branched-chain amino acids may improve recovery from a vegetative or minimally conscious state in patients with traumatic brain injury: a pilot study” Archives of physical medicine and rehabilitation 2008; 89:1642-1647 Studio RCT	41 pazienti con DOC post-traumatico (SV o MCS): - sesso: M/F:29/12 - distanza da evento acuto (19-90 giorni) - tutti pazienti provenienti da rianimazione, inclusi nello studio entro una settimana dall'arrivo nel reparto di riabilitazione	- <u>Intervento</u> (22/41): valutazione DRS all'ingresso, dopo 15 giorni di trattamento con Aminoacidi ramificati ev e alla dimissione dal reparto. - <u>Controllo</u> (19/41): valutazione DRS all'ingresso, dopo 15 giorni di trattamento con placebo ev e alla dimissione dal reparto. - studio randomizzato in doppio cieco	- <u>Outcome</u> : determinare se l'infusione ev di aminoacidi ramificati possa migliorare il recupero da SV o MCS in pazienti sottoposti a riabilitazione intensiva dopo TBI - <u>Risultati</u> : miglioramento significativo della scala DRS del gruppo trattato (espressa come media geometrica) rispetto al gruppo placebo, sia al termine del trattamento (15 giorni)(p<0.001) che alla	- Limiti studio: _ piccolo campione _ outcome misurato solo a breve termine (non possibile dire se il trattamento migliori il recupero o solamente lo acceleri) _ metabolismo cerebrale dei pazienti non studiato con PET o fMRI _ non analizzata la variabile sesso nei due gruppi _ non specificato il numero di SV e MCS nei due gruppi e la eventuale diversa risposta al trattamento - Rilevanza clinica: alta: buon rationale di studio, buon metodo di studio dal punto di vista clinico. - Trasferibilità: possibile applicabilità nella pratica clinica

Subitem trattamenti farmacologici

Metanalisi di “studi di numerosità uno”

Studio Anno	Pazienti inclusi Descrizione e numero	Intervento/ Controllo (N)	Outcomes e risultati	Commenti Limiti studio Rilevanza clinica Trasferibilità Altro
Martin R.T., Whyte J. “The effects of methylphenidate on command following and yes/no communication in persons with severe disorders of consciousness”. Am J Phys Med Rehabil 2007; 86(8):613-620	22 SV o MCS: - sesso: M/F: 14/8 - eziologia: 17 TBI, 5 non traumatici (vascolari ischemici o emorragici) - tempo dall'evento acuto: specificato per l'ingresso in reparto di riabilitazione ma non per il trattamento	<u>Intervento:</u> (22/22): protocollo di valutazione della capacità di risposta Sì/no e di esecuzione su comando effettuata prima e durante il trattamento con metilfenidato (MPH) alla dose media di 10 mg due volte al dì. <u>Controllo:</u> (22/22) protocollo di valutazione della capacità di risposta Sì/no e di esecuzione su comando effettuata in giornate senza trattamento con MPH	<u>Outcomes:</u> Primari: - valutare l'efficiacia di MPH in questa categoria di pazienti Secondario: - valutare se prevalga l'effetto di attivazione o quella di accuratezza nella risposta - valutare se vi sia differenza di efficacia in SV rispetto a MCS <u>Risultati:</u> nessun effetto significativo di MPH né sulla quantità di risposte né sulla loro accuratezza (p=0.8)	<u>Limiti studio:</u> - campione piccolo/scarso potere statistico - possibile non accuratezza dello strumento di valutazione utilizzato <u>Rilevanza clinica:</u> buona: buon metodo di studio dal punto di vista clinico <u>Trasferibilità:</u> buona: come per rilevanza clinica.

DISCUSSIONE

E' stata selezionata una revisione sistematica di bassa qualità metodologica (Georgiopoulos) che per quanto riguarda i trattamenti farmacologici descrive una risposta positiva in alcuni casi alla somministrazione di L-Dopa, amantadina e zolpidem. Nella stessa direzione per quanto riguarda la L-Dopa vanno i risultati di una piccola "case series" (Krimchansky, 2004). E' stato riportato in tabella anche lo studio randomizzato e controllato relativo allo zolpidem di White (2009) anche se già incluso nella revisione sistematica (Georgiopoulos) per sottolineare che solo uno dei 14 pazienti trattati ha risposto al trattamento. Una metanalisi sul metilfenidato (piccolo campione) (Martin R., 2007) non evidenzia effetti del farmaco sulla capacità di generare risposte significative.

Uno studio randomizzato e controllato prende in considerazione la supplementazione con aminoacidi ramificati evidenziando un miglioramento significativo alla DRS (Aquilani 2008).

Tutti questi studi hanno importanti limiti di dimensione del campione e di conduzione dello studio.

Item Trattamenti /Subitem trattamenti non farmacologici (DBS):

Studio Anno	Setting/ Disegno	Popola zione (N)	Gruppo di Controllo	Follow- up	Inter venti	Outcomes e risultati	Commenti Limiti
Yamamoto K, et al. Deep brain stimulation therapy for the vegetative state. Neuropsychol Rehabil 2005; 15(3-4):406-413	<u>Setting:</u> Riabilitazione sub-acuti <u>Disegno:</u> studio di coorte di 26 pazienti trattati con DBS e follow-up fino a 10 anni	26 pazienti: 21 SV, 5 MCS - eziologia: SV: 9 TBI, 9 cerebrovascolari, 3 anossici; MCS: 3 TBI, 2 cerebrovascolari - distanza da evento acuto: 3-6 mesi	nessuno	Fino a 10 anni	DBS cronica mediante impianto di elettrodo con chirurgia stereotassica.	<u>Outcomes:</u> - valutazione neurofisiologica dei pazienti SV - follow-up a lungo termine dei risultati della DBS <u>Risultati:</u> - tutti i pazienti hanno mostrato risposta di attivazione - 8/21 sono usciti da SV; 7/8 rimangono comunque allettati.	- non specificato dopo quanto tempo dal trattamento i pazienti sono emersi da SV o MCS - manca gruppo di controllo

						- 4/5 sono usciti da MCS - follow up solo di sopravvivenza	
--	--	--	--	--	--	---	--

Item Trattamenti /Subitem trattamenti non farmacologici : Stimolazione sensoriale

Review:

Studio	Scopo	n. studi inclusi	outcomes	Durata degli studi (range)	Interventi/ controlli	Misura di associazione (I.C.95%)	Commenti: AMSTAR Rilevanza clinica Trasferibilità Altro
Lombardi F. “Sensory stimulation of brain injured individuals	Confrontare l’efficiacia dei programmi di stimolazione sensitiva	3 studi: 68 pazienti traumatici 1: RCT 2: CCT	1: valutazione giornaliera di GCS, ventilazione, movimenti oculari spontanei, risposta oculocefalica,	1: non specificato 2: fino ad uscita dal coma;	1: gruppo sperimentale: stimolazione Dei 5 sensi per 20’ Ogni giorno con presentazione	Non è stata condotta una metanalisi dei dati a causa dell’eterogeneità degli studi specificata	AMSTAR: 8/11 Rilevanza clinica: dubbia

in coma or vegetative state: results of a Cochrane systematic review” Clin Rehab, 2002 Cochrane Data Systematic Reviews 2002 John Wiley &	con I trattamenti riabilitativi standard n pazienti in coma in coma o SV di eziologia traumatica e non.	Tutti studi su pazienti in coma in ICU	risposta oculovestibolare. 2: LCF a 2 settimane e a 6 mesi dall’evento acuto. 3: GCS settimanale per 4 settimane, per tutta la durata del coma	massimo 3 mesi 3: fino ad uscita dal coma, massimo 4 settimane.	random degli stimoli; gruppo di controllo non stimolato 2: stimolazione di 6 canali dalla 2 settimana di coma per tutta la durata del coma 45’ al di per 2/di 6gg/w 3: stimolazione multisensoriale iniziata 4-12 gg dopo evento indice per 1h 2volte al di.	Trasferibilità: non evidenza a supporto dell’efficiacia Dei programmi di stimolazione Multisensoriale intensiva nella gestione dei pazienti in coma o SV. Altro: solo uno studio con follow-up lungo (3 mesi); pochi pazienti inclusi (range 14-30)
--	---	--	---	---	--	--

DISCUSSIONE

Per quanto riguarda i trattamenti non farmacologici sono stati selezionate due revisioni sistematiche e uno studio di coorte.

Una revisione sistematica di buona qualità (Lombardi 2002) sulle stimolazioni sensoriali che non mostra evidenze a supporto di un'efficacia per quanto riguarda il recupero della coscienza (Limiti dei tre studi selezionati nella revisione. RCT: non riportato metodo di randomizzazione, CCT: non riportati i metodi di selezione dei gruppi: nessuno dei tre lavori utilizza un metodo in cieco per la valutazione degli outcomes).

L'altra revisione sistematica (Georgiopoulos, 2010) di bassa qualità, prende in considerazione la stimolazione periferica del nervo mediano, la stimolazione spinale, la stimolazione cerebrale profonda e superficiale rilevando in ciascuna metodica un miglioramento in alcuni casi. Si tratta di tre studi su caso singolo e di uno studio osservazionale prospettico non controllato, non randomizzato (sulla stimolazione spinale) che mostra un tasso di miglioramento del 54% (109/201 pazienti in SV).

Per quanto riguarda la stimolazione cerebrale profonda è stato selezionato uno studio di coorte privo di gruppo di controllo (Yamamoto, 2005) che ha dimostrato un miglioramento dello stato di coscienza in 12 su 26 pazienti.

Item fattori interferenti con il recupero della coscienza

Studi non tabellati :

Pickard JD e al. “Hydrocephalus, ventriculomegaly and the vegetative state: A review.” *Neuropsychological Rehabilitation* 15 (3/4), 224-236, 2005. Si tratta di una revisione non sistematica in cui gli autori affrontano il problema della diagnosi differenziale tra idrocefalo e ventricolomegalia in soggetti in Stato vegetativo. Gli autori valutano 5 studi e sottolineano l'importanza di escludere la presenza di idrocefalo prima di porre diagnosi di stato vegetativo (test di infusione, RM, TAC) prendendo in considerazione la derivazione, ma informando con completezza il care giver per non alimentare false aspettative.

Elliot L e al. “Effect of posture on level of arousal and awareness in vegetative and minimal conscious state patients: a preliminary investigation” *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76(2): 298-299, 2005. Studio preliminare caso controllo con piccolo campione (12 pz), non specificata la distanza dall'evento acuto che valuta l'effetto della verticalizzazione sul livello di coscienza. Otto pazienti su 12 mostrano un miglioramento del livello di allerta con la verticalizzazione (WHIM).

Discussione :

La review di Pickard (non sistematica) focalizza l'attenzione sull'idrocefalo come causa che può interferire con la progressione migliorativa dei disturbi della coscienza e quindi sulla necessità di prendere sempre in considerazione questo aspetto nei casi di Stato vegetativo e Minima Coscienza. Lo studio caso controllo con importanti limiti di casistica e metodologici mostra un effetto positivo della verticalizzazione sulla vigilanza e le prestazioni dei soggetti alla WHIM.

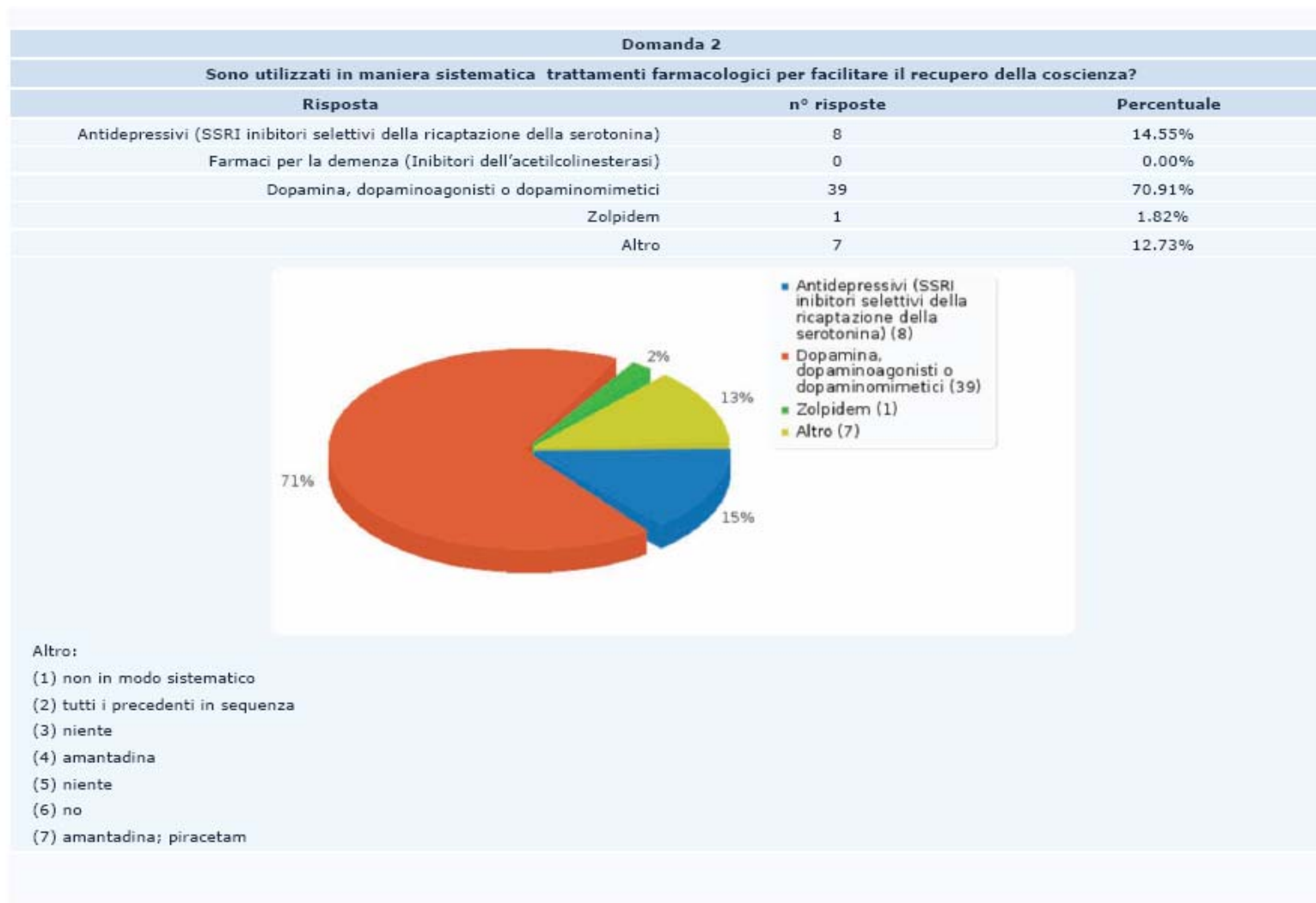
Eliminato: ¶

4) Survey

Dall'analisi dei dati della survey relativi ai pazienti con disturbi della coscienza emerge un quadro abbastanza omogeneo di comportamenti.



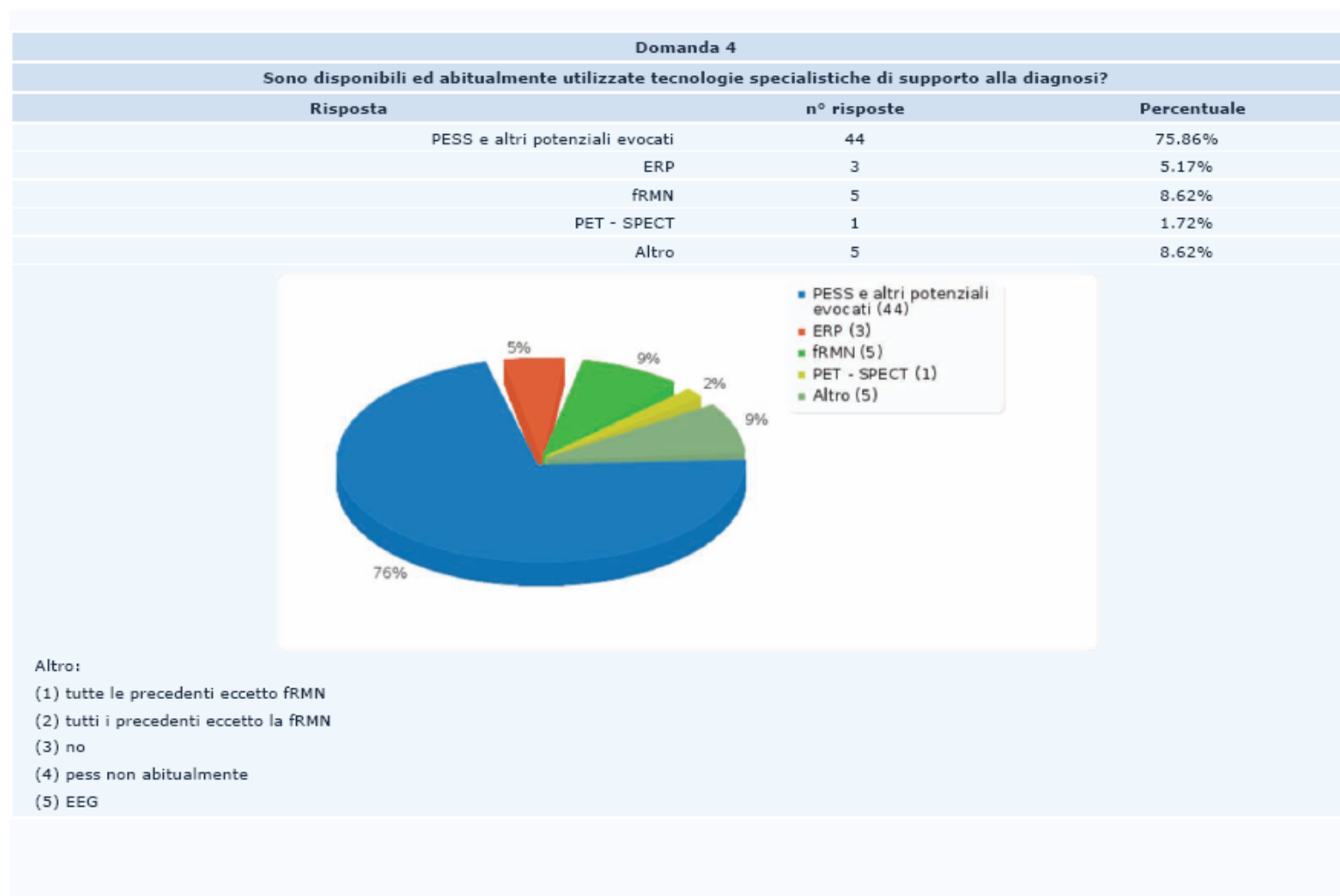
Per il monitoraggio dello stato di coscienza l'utilizzazione sistematica di una scala comportamentale, da sola, o associata ad altre metodiche è il comportamento adottato da più del 75% dei centri, mentre l'utilizzazione di sistemi di registrazione continua di parametri neurofisiologici è relativamente poco diffusa (3,45%). Un certo numero di centri si affida esclusivamente ad una osservazione clinica non strutturata (19%).



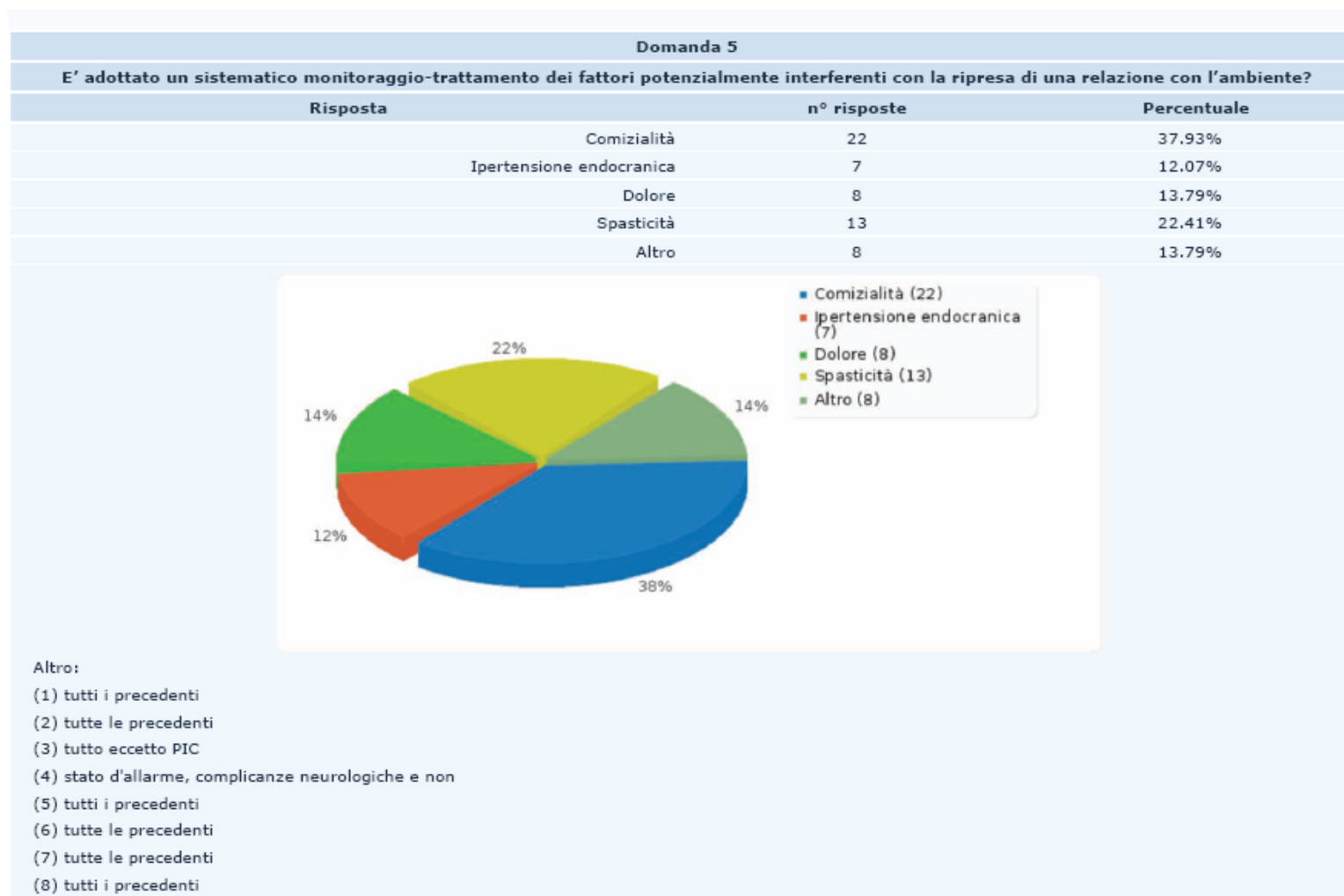
Per il trattamento farmacologico più del 75% dei centri fa uso di dopamina o farmaci dopaminomimetici o dopaminergici e il 14,6% di farmaci SSRI.



Per il trattamento non farmacologico un'utilizzazione di afferenze in forma di stimolazioni sensoriali o regolazione sensoriale è adottata in più del 90% dei centri (stimolazioni sensoriali 50% - regolazione sensoriale 40%).



Fra le tecnologie diagnostiche più del 75% dei centri utilizza i potenziali evocati sensoriali, le altre metodiche vengono utilizzate marginalmente, anche se è interessante rilevare che è presente un 8,62% di centri che è in grado di disporre di Risonanza magnetica funzionale.



La comizialità e la spasticità emergono come le problematiche che risvegliano maggiore attenzione nel monitoraggio dei fattori interferenti con il recupero della coscienza.

5. Conclusioni

L'esame della letteratura in relazione al problema della diagnosi dei disordini della coscienza (Stato Vegetativo e Stato di Minima Coscienza) non ha consentito di reperire revisioni sistematiche, ma solo studi di accuratezza diagnostica in grande maggioranza di tipo "cross sectional" con limiti di numerosità della casistica e disomogeneità di popolazione e "setting". Dai dati della letteratura selezionata, comunque, non emergono modalità cliniche o strumentali superiori all'attuale "gold standard" (scale di valutazione comportamentale), nell'approccio diagnostico a queste condizioni; d'altra parte, è interessante anche rilevare che alcuni studi di Risonanza Magnetica funzionale e di elettrofisiologia (Potenziali Evento Correlati ERP) evidenziano attività cerebrale strutturata in alcuni soggetti classificati in stato vegetativo con la valutazione clinico comportamentale (Monti e Fisher 2010).

Per la prognosi sono state selezionate quattro revisioni sistematiche ed una serie di studi prognostici. Anche in questo caso si tratta di studi che presentano limiti legati soprattutto ad una grossa disomogeneità nei tempi del follow up ed a una limitata trasferibilità da attribuirsi in genere a problemi di "setting" o alla scarsa diffusione della metodica. Dalla letteratura individuata emergono come indicatori di qualche rilevanza elementi clinico anamnestici di base come l'eziopatogenesi, la distanza dall'evento acuto, l'età, la presenza dei riflessi pupillari, la GCS, (Carter 2005, Tan e Gan 2004) e indagini strumentali come le tecniche di immagine neurodiagnostica e le tecniche elettrofisiologiche.

Va premesso comunque che solo due degli esiti scelti come significativi all'inizio del processo della Conferenza di Consenso dal gruppo di lavoro sono estrapolabili dai dati della letteratura disponibile: la ripresa della coscienza ed una grossolana valutazione del grado di disabilità; mentre nessun elemento è deducibile per quanto riguarda il carico assistenziale che devono sostenere i "care givers".

Per ciò che attiene i dati clinico anamnestici sono emersi quali fattori predittivi di prognosi negativa l'eziopatogenesi anossica (Robinson e Logi 2003), l'intervallo dall'evento acuto (Whyte, 2005), l'assenza dei riflessi pupillari e un basso punteggio di GCS motoria (Lee 2010).

Per i dati di immagine neurodiagnostica solo la risonanza magnetica con alcune tecniche specifiche (DWI, MRS e RMf) sembra utilizzabile nella pratica, in associazione con altri parametri, per individuare i soggetti con prognosi negativa (Tollard, 2009, Weiss, 2008).

In relazione all'elettrofisiologia è confermato il valore dell'assenza bilaterale dei SEP quale indicatore prognostico negativo, anche se questo valore non sembra sostanzialmente superiore a quello di altri semplici indicatori clinici quali per esempio i riflessi pupillari (Lee 2010). Sempre per i SEP una utilizzazione come indicatori prognostici positivi è proposta in alcuni lavori recenti, ma è da confermare e richiede una gradazione che tenga conto anche di un giudizio quantitativo (Houlden 2010, Amantini 2005). Per quanto riguarda i potenziali evocati stimolo correlati è riportato un significato prognostico positivo per le componenti MMN e P300 (Daltrozzo, 2007). I dati sull'EEG nelle sue varie modalità di registrazione sono controversi e comunque il valore prognostico è riferito sempre a modalità classificative ancora poco sistematizzate (Rossetti 2010, Daubin 2008).

L'integrazione di più indicatori viene proposta in numerosi studi della letteratura che rivelano come un'utilizzazione combinata degli stessi possa rinforzare la capacità prognostica (Carter 2005).

Interessanti sono infine i lavori di Whyte e della Bender-Pape (2005) che mostrano la capacità predittiva di strumenti di valutazione comportamentale come la DRS e la DOCS.

Per quanto riguarda il trattamento è disponibile una revisione sistematica che presenta importanti limiti di casistica (numerosi casi singoli), di omogeneità (durata della malattia: 3-278 mesi, sistemi di misurazione dell'esito molto differenti e poco standardizzati) e metodologici (mancata descrizione della tipologia della maggioranza degli studi). Questa revisione riporta effetti favorevoli con percentuali diverse per tutte le tipologie di intervento prese in esame sia farmacologiche (l-dopa, amantadina, zolpidem), sia non farmacologica (stimolazione periferica del nervo mediano, stimolazione cerebrale profonda e superficiale, stimolazione spinale). A parte segnaliamo lo studio di Aquilani (2008) che suggerisce un'effetto positivo, sull'esito inteso come miglioramento alla DRS, dell'integrazione della dieta con aminoacidi ramificati.

In conclusione, dopo l'esame complessivo della letteratura selezionata e dei risultati della survey, possiamo affermare che:

- La letteratura scientifica disponibile sui pazienti con disturbi della coscienza in “setting” riabilitativo intensivo è scarsa e gravata da limiti metodologici e di casistica, sia per quanto riguarda gli strumenti diagnostici e di monitoraggio sia per quanto riguarda gli aspetti terapeutici.
- Sono emerse pochissime informazioni utilizzabili su aspetti particolari come i fattori interferenti con la ripresa della coscienza e gli eventi avversi da trattamento.
- Non è stata mai preso in considerazione come misura di esito il carico assistenziale e psico-fisico (“burden”) dei caregivers che è elemento importante come misura del successo di un intervento su questi pazienti complessi.
- L'analisi dei dati della survey, dei centri italiani interpellati, dimostra comportamenti abbastanza omogenei e coerenti con i dati delle evidenze scientifiche disponibili

Bibliografia degli articoli presenti dal documento finale

(si segnala che i primi 6 sono gli articoli reclutati dopo la ricerca bibliografica e proposti dal gruppo)

1.	Monti M. “Willful Modulation of Brain Activity in Disorders of Consciousness” N Engl J Med 2010;362:579-89
2.	Fischer “Event-related potentials (MMN and novelty P3) in permanent vegetative or minimally conscious states” Clin Neurophysiol 121 : 1032-1042

3.	Lee et al. "Accuracy of clinical signs, SEP and EEG in predicting outcome of hypoxic coma. A meta-analysis" <i>NEUROLOGY</i> 2010;74:572-580
4.	Daltrozzo J. "Predicting coma and other low responsive patients outcome using event-related brain potentials: a meta-analysis" <i>Clinical Neurophysiology</i> Volume 118, Issue 3, March 2007, Pages 606-614
5.	Pickard JD, et al. "Hydrocephalus, ventriculomegaly and the vegetative state: a review" <i>Neuropsychological Rehabilitation</i> 15(3/4), 224-236, 2005
6.	Rossetti "Prognostication after Cardiac Arrest and Hypothermia A Prospective Study <i>Ann Neurol.</i> 2010 Mar;67(3):301-7
7.	Georgiopoulos M. "Vegetative state and Minimally Conscious State: A Review of the therapeutic Interventions" <i>Stereotact Funct Neurosurg</i> 2010;88:199-207
8.	Coleman Towards the routine use of brain imaging to aid the clinical diagnosis of disorders of consciousness <i>Brain</i> 2009 132 :2541-2552
9.	Fernandez-Espejo Cerebral response to speech in vegetative and minimally conscious states after traumatic brain injury <i>Brain Injury</i> 22: 882-890
10.	Di Cerebral response to patient's own name in the vegetative and minimally conscious states <i>Neurology</i> 2007 68 : 895-899
11.	Boly Auditory Processing in Severely Brain Injured Patients <i>Arch Neurol.</i> 2004;61:233-238
12.	Schnakers Voluntary brain processing in disorders of consciousness <i>Neurology</i> 71 : 1614-1620
13.	Perrin Brain Response to One's Own Name in Vegetative State, Minimally Conscious State, and Locked-in Syndrome <i>Arch Neurol</i> 63: 562-569
14.	Bekinschtein Can electromyography objectively detect voluntary movement in disorders of consciousness? <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 79: 826-828
15.	Schnakers Diagnostic and prognostic use of bispectral index in coma, vegetative state and related disorders <i>Brain Injury</i> 22: 926-931
16.	Schnakers Bispectral analysis of electroencephalogram signals during recovery from Coma: Preliminary findings <i>Neuropsychol Rehabil</i> 15(3/4) : 381-388
17.	Schoenle How vegetative is the vegetative state? Preserved processing in VS patients-Evidence from N400 event related potentials <i>Arch Neurol.</i> 2004;61:233-238.
18.	Coleman 2004 Neurometabolic coupling in the vegetative and minimally conscious states: preliminary findings. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 2005; 76(3):432-434.
19.	Schnakers Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: Clinical consensus versus standardized neurobehavioral

	assessment BMC Neurology, 9: 35
20.	Schnaker-A French validation study of the Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R)-Brain Injury, September 2008; 22(10): 786–792
21.	Giacino-The JFK Coma Recovery Scale–Revised: Measurement Characteristics and Diagnostic Utility -Arch Phys Med Rehabil Vol 85, December 2004
22.	Gill-Thwaites 2004 The sensory modality assessment and rehabilitation technique (SMART):
23.	Lombardi F. The Italian version of the Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R). <u>Funct Neurol</u> . 2007 Jan-Apr;22(1):47-61.
24.	Carter “ Are somatosensory evoked potentials the best predictor of outcome after severe brain injury? A sistematic review. <u>Intensive Care Med</u> . 2005 Jun;31(6):765-75. Epub 2005
25.	Robinson L.,Lew H. “Predictive value of somatosensory evoked potentials for awakening in coma” Crit Care Med 2003; 31(3):960-967
26.	Houlden D. “Early somatosensory evoked potential grades in comatose traumatic brain injury patients predict cognitive and functional outcome” <u>Crit Care Med</u> . 2010 Jan;38(1):167-74.
27.	Zandbergen E “Prediction of poor outcome within 3 days of post-anoxic coma” Neurology 2006; 66(1):62-68
28.	Amantini A. Prediction of 'awakening' and outcome in prolonged acute coma from severe traumatic brain injury: evidence for validity of short latency SEPs.Clinical Neurophysiology 2005;116(1):229-35
29.	Logi F.“The prognostic value of evoked responses from primary somatosensory and auditory cortex in comatose patients”Clin Neurophysiol 2003; 114(9):1615-1627
30.	Fischer C. “Novelty P3 elicited by the subject’s own name in comatose patients” Clin Neurophysiol 2008; 119(10):2224-2230
31.	Luautè J.“Late auditory and ERP can be useful to predict good functional outcome after coma”Arch Phys Med Rehabil 2005; 86(5):917-923
32.	Babiloni C. “ Cortical sources of resting state alpha rhythms are abnormal in PSV patients” Clin Neurophysiol 2009; 120(4):719-729
33.	Daubin B“ A clinical EEG scoring system that predicts early cortical response (N20) to somatosensory evoked potentials and outcome after cardiac

	arrest” BMC Cardiovasc Disord 2008; 8:35
34.	Gofton TE, et al. Functional MRI study of the primary somatosensory cortex in comatose survivors of cardiac arrest. <i>Exp Neurol</i> 2009; 217(2):320-327.
35.	Tollard E, Experience of diffusion tensor imaging and 1H spectroscopy for outcome prediction in severe traumatic brain injury: Preliminary results. <i>Crit Care Med</i> 2009; 37(4):1448-1455.
36.	Wu O. Comatose patients with cardiac arrest: predicting clinical outcome with diffusion-weighted MR imaging. <i>Radiology</i> 2009; 252(1):173-181
37.	Coleman et al. Towards the routine use of brain imaging to aid the clinical diagnosis of disorders of consciousness. <i>Brain</i> 2009; 132; 2541–2552.
38.	Wijman et al. Prognostic Value of Brain Diffusion Weighted Imaging After Cardiac Arrest. <i>Ann Neurol</i> . 2009 April ; 65(4): 394–402.
39.	Weiss N, et al. A combined clinical and MRI approach for outcome assessment of traumatic head injured comatose patients. <i>J Neurol</i> 2008; 255(2):217-223.
40.	Carpentier A. et al. Early morphologic and spectroscopic MR in severe TBI can detect invisible brain stem damage and predict VS. <i>J Neurotrauma</i> 2006; 23(5):674-685.
41.	Lippert-Gruner et al. Early rehabilitation concepts in therapy of the comatose brain injured patients. <i>Acta Neurochir Suppl</i> 2002; 79:21-23
42.	Chiang MF et al. Association between apolipoprotein E genotype and outcome of traumatic brain injury. <i>Acta Neurochir</i> 2003; 145: 649–654.
43.	Gan BK et al. Outcome of moderate and severe traumatic brain injury amongst the elderly in Singapore <i>Ann Acad Med Singapore</i> 2004; 33(1):63-67
44.	Tan JE et al. Patients who talks and deteriorate: a new look at an old problem <i>Ann Acad Med Singapore</i> . 2004; 33(4):489-93.
45.	Bender-Pape T, et al. ”A measure of neurobehavioural functioning after coma. Theory, reliability, and validity of the disorders of consciousness Scale” <i>J Rehab Res Develop</i> 42(1): 1-18, 2005
46.	Whyte J, et al. Predictors of outcomes in prolonged post traumatic disorders of consciousness and assessment of medications effects: a multicenter

	study Arch Phys Med Rehab 86, marzo 2005
47.	Krimchansky B., et al. Differential time and related appearance of signs, indicating improvement in the state of consciousness in vegetative state traumatic brain injury patients after initiation of dopamine treatment. Brain Inj 2004; 18(11):1099-1105
48.	Whyte J, Myers R. "Incidence of clinically Significant responses to Zolpidem among patients with disorders of consciousness" <u>Am J Phys Med Rehabil.</u> 2009 May;88(5):410-8
49.	Aquilani R., Boselli M., et al "Branched-chain amino acids may improve recovery from a vegetative or minimally conscious state in patients with traumatic brain injury: a pilot study" Archives of physical medicine and rehabilitation 2008; 89:1642-1647
50.	Martin R.T., Whyte J. "The effects of methylphenidate on command following and yes/no communication in persons with severe disorders of consciousness". Am J Phys Med Rehabil 2007; 86(8):613-620
51.	Yamamoto K, et al. Deep brain stimulation therapy for the vegetative state. Neuropsychol Rehabil 2005; 15(3-4):406-413
52.	Lombardi F. "Sensory stimulation of brain injured individuals in coma or vegetative state: results of a Cochrane systematic review" Clin Rehab, 2002 Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2002 Issue 2 John Wiley & S 2002
53.	Elliott L., et al "Effect of posture on levels of arousal and awareness in vegetative and minimally conscious state patients: a preliminary investigation". J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76(2):298-299

Bibliografia degli articoli letti fulltext esclusi dal documento finale

1.	Clauss R. Drug induced arousal from the permanent vegetative state. NeuroRehabilitation 2006; 21(1):23-28
2.	Kotchoubey Evidence of cortical learning in vegetative state. J Neurol 2006; 253(10):1374-1376.
3.	Nakayama Relationship between regional cerebral metabolism and consciousness disturbance in traumatic diffuse brain injury without large focal lesions: an FDG-PET study with statistical parametric mapping analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006; 77(7):856-862.

4.	Owen AM Detecting awareness in the vegetative state. Science 2006; 313(5792):1402.
5.	Schnakers Does the FOUR score correctly diagnose the vegetative and minimally conscious states? Ann Neurol 2006; 60(6):744-745.
6.	Staffen W. Selective brain activity in response to one's own name in the persistent vegetative state. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006; 77(12):1383-1384.
7.	Boly, Cerebral processing of auditory and noxious stimuli in severely brain injured patients: differences between VS and MCS. Neuropsychol Rehabil 2005; 15(3-4):283-289.
8.	Graham, Neuropathology of the vegetative state after head injury. Neuropsychol Rehabil 2005; 15(3-4):198-213.
9.	Hinterberger, A device for the detection of cognitive brain functions in completely paralyzed or unresponsive patients. IEEE transactions on bio medical engineering 2005; 52:211-220.
10.	Juengling, Separating functional and structural damage in persistent vegetative state using combined voxel-based analysis of 3-D MRI and FDG-PET. J Neurol Sci 2005; 228(2):179-184.
11.	Owen AM Residual auditory function in persistent vegetative state: a combined PET and fMRI study. Neuropsychol Rehabil 2005; 15(3-4):290-306.
12.	Schiff, fMRI reveals large-scale network activation in minimally conscious patients. Neurology 2005; 64(3):514-523.
13.	Wijdicks E.F.M, Clinical diagnosis of prolonged states of impaired consciousness in adults. Mayo Clin Proc 2005; 80(8):1037-1046.
14.	Maxwell WL , Differential responses in three thalamic nuclei in moderately disabled, severely disabled and vegetative patients after blunt head injury. Brain 2004; 127(Pt 11):2470-2478
15.	Borer-Alafi N , Loewenstein communication scale for the minimally responsive patient. Brain Inj 2002; 16(7):593-609.
16.	Owen AM, Detecting residual cognitive function in persistent vegetative state. Neurocase 2002; 8(5):394-403.
17.	Pandit JJ Bispectral index-guided management of anaesthesia in permanent vegetative state. Anaesthesia 2002; 57(12):1190-1194.
18.	Schiff Residual cerebral activity and behavioural fragments can remain in the persistently vegetative brain. Brain 2002; 125(Pt 6):1210-1234.
19.	Eickhoff SB, Dafotakis M, Grefkes C, Stocker T, Shah NJ, Schnitzler A et al. fMRI reveals cognitive and emotional processing in a long-term comatose patient. Exp Neurol 2008; 214(2):240-246.

20.	Leon-Carrion J, Martin-Rodriguez JF, Damas-Lopez J, Martin JM, Dominguez-Morales MR. Brain function in the minimally conscious state: a quantitative neurophysiological study. <i>Clin Neurophysiol</i> 2008; 119(7):1506-1514.
21.	Nakase-Richardson R, Yablon SA, Sherer M, Evans CC, Nick TG. Serial yes/no reliability after traumatic brain injury: implications regarding the operational criteria for emergence from the minimally conscious state. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 2008; 79(2):216-218.
22.	Pistoia F, Sacco S, Palmirotta R, Onorati P, Carolei A, Sara M. Mismatch of neurophysiological findings in partial recovery of consciousness: a case report. <i>Brain Inj</i> 2008; 22(7-8):633-637.
23.	Ammermann H, Kassubek J, Lotze M, Gut E, Kaps M, Schmidt J et al. MRI brain lesion patterns in patients in anoxia-induced vegetative state. <i>J Neurol Sci</i> 2007; 260(1-2):65-70.
24.	Neppe VM. Differential cerebral cortical responsiveness examination in minimally conscious versus persistent vegetative states: a new role for neuropsychiatry and behavioral neurology. <i>J Neuropsychiatry Clin Neurosci</i> 2007; 19(4):478-479.
25.	Vanhauzenhuysen A, Assessment of visual pursuit in post-comatose states: use a mirror. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 2008; 79(2):223.
26.	Vernon M, Differential cerebral cortical responsiveness examination in minimally conscious versus persistent vegetative states: a new role for neuropsychiatry and behavioral neurology. <i>J Neuropsychiatry Clin Neurosci</i> 2007; 19(4):478-479.
27.	Avesani R, Gambini MG, Albertini G. The vegetative state: a report of two cases with a long-term follow-up. <i>Brain Inj</i> 2006; 20(3):333-338.
28.	Lancioni GE, A learning assessment procedure to re-evaluate three persons with a diagnosis of post-coma vegetative state and pervasive motor impairment. <i>Brain Inj</i> 2009; 23(2):154-162.
29.	Schnakers C, 2009
30.	Balazs S, Conjugate eye movements and gamma power modulation of the EEG in persistent vegetative state. <i>J Neurol Sci</i> 2006; 246(1-2):65-69.
31.	Faran S. Late recovery from permanent traumatic vegetative state heralded by event-related potentials. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 2006; 77(8):998-1000.
32.	Fischer C, Improved prediction of awakening or nonawakening from severe anoxic coma using tree-based classification analysis. <i>Crit Care Med</i> 2006; 34(5):1520-1524.
33.	Pape, Establishing a prognosis for functional outcome during coma recovery. <i>Brain Inj</i> 2006; 20(7):743-758.

34.	Rech, Serum neuron-specific enolase as early predictor of outcome after in-hospital cardiac arrest: a cohort study. Crit Care 2006; 10(5):R133.
35.	Bekinschtein T. Assessing level of consciousness and cognitive changes from vegetative state to full recovery. Neuropsychol Rehabil 2005; 15(3-4):307-322.
36.	Bonfiglio, Spontaneous blinking behaviour in persistent vegetative and minimally conscious states: relationships with evolution and outcome. Brain Res Bull 2005; 68(3):163-170.
37.	Crossley M Monitoring emergence from coma following severe brain injury in an octogenarian using behavioural indicators, electrophysiological measures and metabolic studies: a demonstration of the potential for good recovery in older adults. Brain Inj 2005; 19(9):729-737.
38.	Fischer, Evoked potentials for the prediction of vegetative state in the acute stage of coma. Neuropsychol Rehabil 2005; 15(3-4):372-380.
39.	Luaute, Late auditory and event-related potentials can be useful to predict good functional outcome after coma. Arch Phys Med Rehabil 2005; 86(5):917-923.
40.	Naccache, Auditory mismatch negativity is a good predictor of awakening in comatose patients: a fast and reliable procedure. Clin Neurophysiol 2005; 116(4):988-989.
41.	Ng, States of severely altered consciousness: clinical characteristics, medical complications and functional outcome after rehabilitation. NeuroRehabilitation 2005; 20(2):97-105.
42.	Pfeifer Outcome after cardiac arrest: predictive values and limitations of the neuroproteins neuron-specific enolase and protein S-100 and the Glasgow Coma Scale. Resuscitation 2005; 65(1):49-55.
43.	Shibata Use of the bispectral index during the early postresuscitative phase after out-of-hospital cardiac arrest. J Anesth 2005; 19(3):243-246.
44.	Shiel a, Can behaviours observed in the early stages of recovery after traumatic brain injury predict poor outcome? Neuropsychol Rehabil 2005; 15(3-4):494-502.
45.	Su YY, Evaluation of coma patients after cardiopulmonary resuscitation. Chin Med J (Engl) 2005; 118(21):1808-1811.
46.	Tiainen M, Somatosensory and brainstem auditory evoked potentials in cardiac arrest patients treated with hypothermia. Critical Care Medicine 2005; 33:1736-1740
47.	Uzan M, Association between interleukin-1 beta (IL-1beta) gene polymorphism and outcome after head injury: an early report. Acta Neurochir (Wien

) 2005; 147(7):715-720.
48.	Els T , Diffusion-weighted MRI during early global cerebral hypoxia: a predictor for clinical outcome? Acta Neurol Scand 2004; 110(6):361-367.
49.	Fabregas N , Can bispectral index monitoring predict recovery of consciousness in patients with severe brain injury? Anesthesiology 2004; 101(1):43-51.
50.	Fischer C , Predictive value of sensory and cognitive evoked potentials for awakening from coma. Neurology 2004; 63(4):669-673.
51.	Torbey MT , Brain arrest neurological outcome scale (BrANOS): predicting mortality and severe disability following cardiac arrest. Resuscitation 2004; 63(1):55-63
52.	Ushewokunze S , Elderly patients with severe head injury in coma from the outset--has anything changed? Br J Neurosurg 2004; 18(6):604-607.
53.	Wartenberg KE , Is magnetic resonance spectroscopy superior to conventional diagnostic tools in hypoxic-ischemic encephalopathy? J Neuroimaging 2004; 14(2):180-186.
54.	Albanese J , Decompressive craniectomy for severe traumatic brain injury: Evaluation of the effects at one year. Crit Care Med 2003; 31(10):2535-2538.
55.	Beuthien BB , Persistent vegetative state: evaluation of brain metabolism and brain perfusion with PET and SPECT. Nuclear medicine communications 2003; 24:643-649.
56.	D'Avella, Traumatic acute subdural haematomas of the posterior fossa: clinicoradiological analysis of 24 patients. Acta Neurochir (Wien) 2003; 145(12):1037-1044.
57.	Lew HL , 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(1):53-61
58.	Uzan M , Thalamic proton magnetic resonance spectroscopy in vegetative state induced by traumatic brain injury. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74(1):33-38
59.	Hoffmann B , Neurological and social long-term outcome after early rehabilitation following traumatic brain injury. 5-year report on 240 TBI patients. Acta Neurochir Suppl 2002; 79:33-35.
60.	Rudolf J, The correlation between cerebral glucose metabolism and benzodiazepine receptor density in the acute vegetative state. Eur J Neurol 2002;

	9(6):671-677.
61.	Ho CL, Wang CM, Lee KK, Ng I, Ang BT. Cerebral oxygenation, vascular reactivity, and neurochemistry following decompressive craniectomy for severe traumatic brain injury. <i>J Neurosurg</i> 2008; 108(5):943-949.
62.	Taussky P, Widmer HR, Takala J, Fandino J. Outcome after acute traumatic subdural and epidural haematoma in Switzerland: a single-centre experience. <i>Swiss Med Wkly</i> 2008; 138(19-20):281-285.
63.	Chibbaro S, Tacconi L. Role of decompressive craniectomy in the management of severe head injury with refractory cerebral edema and intractable intracranial pressure. Our experience with 48 cases. <i>Surg Neurol</i> 2007; 68(6):632-638.
64.	D'Amato L, Piazza O, Alliata L, Sabia G, Zito G, Frassanito L et al. Prognosis of isolated acute post-traumatic subdural haematoma. <i>J Neurosurg Sci</i> 2007; 51(3):107-111.
65.	Prohl J, Rother J, Kluge S, de HG, Liepert J, Bodenburg S et al. Prediction of short-term and long-term outcomes after cardiac arrest: a prospective multivariate approach combining biochemical, clinical, electrophysiological, and neuropsychological investigations. <i>Crit Care Med</i> 2007; 35(5):1230-1237.
66.	Choi SP, Park HK, Park KN, Kim YM, Ahn KJ, Choi KH et al. The density ratio of grey to white matter on computed tomography as an early predictor of vegetative state or death after cardiac arrest. <i>Emerg Med J</i> 2008; 25(10):666-669.
67.	Dolce G, Quintieri M, Serra S, Lagani V, Pignolo L. Clinical signs and early prognosis in vegetative state: a decisional tree, data-mining study. <i>Brain Inj</i> 2008; 22(7-8):617-623.
68.	Qin P, Di H, Yan X, Yu S, Yu D, Laureys S et al. Mismatch negativity to the patient's own name in chronic disorders of consciousness. <i>Neurosci Lett</i> 2008; 448(1):24-28.
69.	Schnakers C, Ledoux D, Majerus S, Damas P, Damas F, Lambermont B et al. Diagnostic and prognostic use of bispectral index in coma, vegetative state and related disorders. <i>Brain Inj</i> 2008; 22(12):926-931.
70.	Vanhauzenhuysse A, Blink to visual threat does not herald consciousness in the vegetative state. <i>Neurology</i> 2008; 71(17):1374-1375
71.	Hildebrandt H, Happe S, Deutschmann A, Basar-Eroglu C, Eling P, Brunhofer J. Brain perfusion and VEP reactivity in occipital and parietal areas are associated to recovery from hypoxic vegetative state. <i>J Neurol Sci</i> 2007; 260(1-2):150-158.
72.	Mannion RJ, Cross J, Bradley P, Coles JP, Chatfield D, Carpenter A et al. Mechanism-based MRI classification of traumatic brainstem injury and its

	relationship to outcome. J Neurotrauma 2007; 24(1):128-135.
73.	Wijnen VJ, van Boxtel GJ, Eilander HJ, de GB. Mismatch negativity predicts recovery from the vegetative state. Clin Neurophysiol 2007; 118(3):597-605.
74.	Aarabi B, Comparative study of decompressive craniectomy after mass lesion evacuation in severe head injury. Neurosurgery 2009; 64(5):927-939
75.	Arrich J, Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. Arrich Jasmin , Holzer Michael , Herkner Harald , Müllner Marcus Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2009 Issue 4 John Wiley & Sons , Ltd Chichester, UK DOI : 10 2009.
76.	Bouwes A, Somatosensory evoked potentials during mild hypothermia after cardiopulmonary resuscitation. Neurology 2009; 73(18):1457-1461.
77.	Hammer L, Immediate prehospital hypothermia protocol in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. Am J Emerg Med 2009; 27(5):570-573.
78.	Narotam PK, Brain tissue oxygen monitoring in traumatic brain injury and major trauma: outcome analysis of a brain tissue oxygen-directed therapy. J Neurosurg 2009; 111(4):672-682
79.	Roest A, The prognostic value of the EEG in postanoxic coma. Neurocrit Care 2009; 10(3):318-325.
80.	Stammet P, Bispectral index (BIS) helps predicting bad neurological outcome in comatose survivors after cardiac arrest and induced therapeutic hypothermia. Resuscitation 2009; 80(4):437-442.
81.	Sydenham E, Hypothermia for traumatic head injury. Sydenham Emma , Roberts Ian, Alderson Phil Hypothermia for traumatic head injury Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2009 Issue 2 John Wiley & Sons , Ltd Chichester, UK DOI : 10 1002 /14651858 CD001048 pub4 2009.
82.	Al TE, Predictors of poor neurologic outcome after induced mild hypothermia following cardiac arrest. Neurology 2008; 71(19):1535-1537
83.	Kofler M. Levetiracetam suppresses long-loop reflexes at the cortical level. Muscle Nerve 2006; 33(6):785-791
84.	Hughes, Amantadine to enhance readiness for rehabilitation following severe traumatic brain injury. Brain Inj 2005; 19(14):1197-1206
85.	Lalau JD Unexpected recovery from prolonged hypoglycemic coma: a protective role of metformin? Intensive Care Med 2005; 31(3):493.
86.	Matsuda, Levodopa treatment for patients in persistent vegetative or minimally conscious states. Neuropsychol Rehabil 2005; 15(3-4):414-427

87.	Rivera VM Modafinil for the treatment of diminished responsiveness in a patient recovering from brain surgery. <i>Brain Inj</i> 2005; 19(9):725-727
88.	Sorbo a, Outcome after severe brain damage, what makes the difference? <i>Brain Inj</i> 2005; 19(7):493-503
89.	Yamamoto T, DBS therapy for the vegetative state and minimally conscious state. <i>Acta Neurochir Suppl</i> 2005; 93:101-104
90.	Clauss RP, Effect of zolpidem on brain injury and diaschisis as detected by 99mTc HMPAO brain SPECT in humans. <i>Arzneimittelforschung</i> 2004; 54(10):641-646.
91.	Giacino JT , Rehabilitative management of patients with disorders of consciousness: grand rounds. <i>J Head Trauma Rehabil</i> 2004; 19(3):254-265
92.	Jiang JY , Effect of arousal methods for 175 cases of prolonged coma after severe traumatic brain injury and its related factors. <i>Chin J Traumatol</i> 2004; 7(6):341-343
93.	Laureys S , Cerebral processing in the minimally conscious state. <i>Neurology</i> 2004; 63(5):916-918.
94.	Davis AE , Cognitive-behavioral recovery in comatose patients following auditory sensory stimulation. <i>J Neurosci Nurs</i> 2003; 35(4):202-9, 214
95.	Matsuda W , Awakenings from persistent vegetative state: report of three cases with parkinsonism and brain stem lesions on MRI. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 2003; 74(11):1571-1573.
96.	Xie K , Clinical study on effect of HBO plus electric stimulation on treatment for the vegetative state. <i>Acta Neurochir Suppl</i> 2003; 87:19-21
97.	Yamamoto T , 2003
98.	Lippert-Gruner M , Ernestus RI, Klug N. Early rehabilitative concepts in therapy of the comatose brain injured patients. <i>Acta Neurochir Suppl</i> 2002; 79:21-23
99.	Liang W, Xiaofeng Y, Weiguo L, Gang S, Xuesheng Z, Fei C et al. Cranioplasty of large cranial defect at an early stage after decompressive craniectomy performed for severe head trauma. <i>J Craniofac Surg</i> 2007; 18(3):526-532.
100.	Sharova EV, Mel'nikov AV, Novikova MR, Kulikov MA, Grechenko TN, Shekhter ED et al. Changes in spontaneous brain bioelectrical activity during transcranial electrical and electromagnetic stimulation. <i>Neurosci Behav Physiol</i> 2007; 37(5):451-457
101.	Cohen SI, Duong TT. Increased arousal in a patient with anoxic brain injury after administration of zolpidem. <i>Am J Phys Med Rehabil</i> 2008; 87(3):229-231.

102.	Singh R, McDonald C, Dawson K, Lewis S, Pringle AM, Smith S et al. Zolpidem in a minimally conscious state. Brain Inj 2008; 22(1):103-106.
103.	Blazicek H, Oder W. Recurrent fever in patient in a minimally responsive state: An unusual origin of infection. Brain Inj 2007; 21(3):339-341.
104.	Brefel CC, Payoux P, Ory F, Sommet A, Slaoui T, Raboyeau G et al. Clinical and imaging evidence of zolpidem effect in hypoxic encephalopathy. Annals of Neurology 2007; 62:102-105.
105.	Sara M, Sacco S, Cipolla F, Onorati P, Scoppetta C, Albertini G et al. An unexpected recovery from permanent vegetative state. Brain Inj 2007;
106.	Canavero S, Bifocal extradural cortical stimulation-induced recovery of consciousness in the permanent post-traumatic vegetative state. J Neurol 2009; 256(5):834-836
107.	Fridman EA, Fast awakening from minimally conscious state with apomorphine. Brain Inj 2009; 23(2):172-177.
108.	Sara M , Intrathecal baclofen in patients with persistent vegetative state: 2 hypotheses. Arch Phys Med Rehabil 2009; 90(7):1245-1249

Allegato 1

GLOSSARIO GENERALE

ADC = Apparent Diffusion Coefficient (Coefficiente apparente di diffusione)

AE = Adverse Events (Eventi avversi)

AMSTAR = Assessment of Multiple Systematic Review (Valutazione delle revisioni sistematiche multiple)

BAEP = (Brief latency Auditory Evoked Potentials (Potenziali evocati uditivi a breve latenza)

BIS = Bispectral Index (Indice bispettrale = metodo di analisi quantitativa elettroencefalografica)

BOLD = Blood Oxygenation Level Dependent (tecnica di Risonanza magnetica)

CCD = Consensus Clinic Diagnosis (Diagnosi fondata sul consenso clinico)

CCT = C Controlled Trial (studio controllato)

CI = Confidence Interval (Terminologia statistica: Intervallo di confidenza)

CIP = Coma Intervention Program (programma di intervento per il coma)

Care giver = persona che si fa carico dell'assistenza complessiva di un paziente/disabile

CT = Computerized Tomography (Tomografia computerizzata)

DAI = Danno cerebrale diffuso

DBS = Deep Brain Stimulation (stimolazione cerebrale profonda)

DOC = Disorders of Consciousnes (Disturbi della coscienza)

DTI = Diffusion Tensor Imaging (Tecnica RM di Diffusione Tensoria)

DWI RMf = Diffusion Weighted RM (Risonanza magnetica funzionale con diffusione pesata)

EEG = Elettroencefalografia

EMG = Elettromiografia

ERP =Event Related Potentials (Potenziali Evento Correlati)

FDG-PET = FDG – Tomografia a Emissione di positroni

Gold Standard = test di riferimento dotato della migliore accuratezza diagnostica

ICP = Internal Cranial Pressure (Pressione intracranica)

ICU = Intensive Care Unit (unità di terapia intensiva)

LIS = Locked In Syndrome

L-DOPA = Levo - dopa

MANOVA = Terminologia statistica: analisi di varianza multipla

MEOS = Multimodal Early O Stimulation (Stimolazione multimodale sensoriale precoce)

MLAEP = Medium latency Auditory Evoked Potentials (Potenziali evocati uditivi a media latenza)

MMN = Mismatch Negativity (parametro dei potenziali evocati evento correlati)

MPH = Metilphenidate (metilfenidato)

MRS = Magnetic Resonance Spettroscopy (Spettroscopia con Risonanza magnetica)

N 1, N2, P3 , N100, N 400 = onde negative dei potenziali evocati

P 300 = onde positive dei potenziali evocati

Pz= pazienti

NAA/Cr = N- Acetil Aspartato/Creatinina

NC = Non Chiaro

Novelty P3 SON = onda dei potenziali evocati indotta dall'ascolto del proprio nome

NSE = Neuron Specific Enolase (proteina del sistema nervoso)

OFN = Other F Name (Terminologia neurofisiologica: stimolo di induzione verbale rappresentato da una parola)

PET = Positron Emission Tomography (Tomografia ad emissione di positroni)

QUADAS = Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (valutazione di qualità per gli studi di accuratezza diagnostica)

OR = Odd Ratio (terminologia statistica: tasso di probabilità)

RCT = Randomized Controlled Trial (studio randomizzato e controllato)

RMf = Risonanza magnetica funzionale (fMR = functional Magnetic Resonance)

ROC = Receiver Operator Characteristic (curva statistica che rappresenta la specificità e la sensibilità di differenti valori possibili del test di screening)

ROR = Reduction of Odd Ratio Risk

SEP = Somatosensory Evoked Potentials (Poterziali somatosensoriali evocati PES)

Setting = ambiente dove viene prestata l'assistenza /cura

SMC = Stato di Minima Coscienza

SPECT = Single Photon Emission computed Tomography (tomografia computerizzata a singola emissione fotonica)

SPSS = Statistical Package Social Science (programma di analisi statistica)

SSRI = farmaci inibitori selettivi del reuptake della serotonina

Survey = Indagine conoscitiva effettuata, in genere, con questionari.

SV = Stato Vegetativo

SVP = stato vegetativo persistente

TBI = Traumatic Brain Injury (Lesione traumatica cerebrale)

TCE = Trauma Cranio-Encefalico

UGC = Unità Gravi Cerebrolesioni

UGCA = Unità Gravi Cerebrolesioni Acquisite

GLOSSARIO ELENCO - SCALE DI VALUTAZIONE

BI = Barthel Index

CNC = Coma Near Coma

CRS = Coma Recovery Scale

CRS-R = Coma Recovery Scale – Revised

CPC = Cerebral performance categories (Pittsburg)

CUAS = Clinical Anawareness Assessment Scale

CVSS = Chinese Vegetative State Scale

DOCS = Disorder Of Consciousness Scale

DRS = Disability Rate Scale

FOUR = Full Outline of UnResponsiveness Coma Scale

GCS = Glasgow Coma Scale (Scala del coma di Glasgow)

GLS = Glasgow Liegi Coma Scale

GOS = Glasgow Outcome Scale (Scala degli esiti di Glasgow)

E-GOS = Extended Glasgow Outcome Scale

LCF = Level of Cognitive Functioning

SMART = Sensory Modality Assessment and Rehabilitation Techniques

WHIM = Wessex Head Injury Matrix

WNSSP= Western Neuro Sensory Stimulation Profile