

RELAZIONE PER LA GIURIA
GRUPPO APPROFONDIMENTO 5
Problematiche dell'Area delle Menomazioni Cognitivo- Comportamentali

Anna Cantagallo e Mauro Mancuso

Lavori di gruppo:

Gianettore Bertagnoni, Emanuele Biasutti, Maria Grazia Gambini,
Nadia Magnani, Angela Morreale, Andrea Petracco, Gabriella Vallies

Con la partecipazione di:

Stefano Pelliccioli

Quesito

Nella fase post-acuta riabilitativa quali sono le modalità e procedure più appropriate per la valutazione ed il trattamento delle menomazioni e disabilità cognitivo- comportamentali?

Introduzione

Conseguentemente a un trauma cranico, circa il 3-5% dei casi sviluppa un quadro di grave cerebro lesione acquisita (GCLA) caratterizzata da una condizione di coma (GCS \leq 8 per più di 24 ore), al quale conseguono alterazioni della sfera cognitiva e comportamentale capaci di produrre grave disabilità.

Questa condizione patologica si può sviluppare per molte cause etiologiche, quali il trauma cranio encefalico (TCE), l'anossia cerebrale secondaria a patologie cardiache o vascolari, patologie infettive, metaboliche etc.

Classicamente i pazienti con grave cerebro lesione acquisita vengono ricoverati in reparti che caratterizzano la fase acuta (rianimazione o neurochirurgia), prima di passare alla successiva fase post-acuta (precoce e tardiva) caratterizzata invece da ricovero in reparti riabilitativi che si differenziano per la diversa intensità di cura. Il percorso si completa con la terza fase caratterizzata dal rientro in famiglia e dalla prosecuzione di eventuali interventi riabilitativi sul territorio.

Nell'ambito della letteratura disponibile, pubblicata negli ultimi 20 anni, è stata effettuata una selezione da parte di specialisti esperti nel settore delle gravi cerebro lesioni cerebrali, pertinenti alle modalità più appropriate per la valutazione e il trattamento delle menomazioni e disabilità cognitivo-comportamentali in fase di ricovero ospedaliero. La ricerca bibliografica ha portato all'analisi di 8361 abstract suddivisi in 4 gruppi di lettura ed analisi. Per evitare errori sistematici nella selezione dei lavori, ogni studio è stato valutato in maniera indipendente da due revisori (Edwards, 2002). Al T1 le 4 coppie di revisori hanno proceduto alla lettura dei soli abstract della bibliografia individuata ed alla successiva esclusione dei lavori che non rispecchiavano pienamente i criteri della Consensus (*setting* della valutazione, popolazione, fase di ricovero, argomenti non rilevanti per il quesito della Consensus). I lavori non esclusi, invece, sono stati classificati come

non chiari, se la lettura dell'abstract non era sufficiente per individuare i criteri di pertinenza, ed **eligibili** per quei lavori potenzialmente utili.

T1: lettura abstract

Totale Abstracts letti	8361
Esclusi	7933
Non Chiari	116
Eligibili	312
Totale Full Text da reperire	428

La ricerca dei full text ha permesso di individuare 350 articoli per i quali è stata effettuata la seconda fase (T2) del lavoro. Dopo la lettura dell'articolo integrale si è proceduto all'esclusione dei lavori che, per parametri diversi, non rispondevano ai criteri di inclusione. Si è, pertanto, passati ad un'ulteriore scrematura dei lavori selezionati per i quali, nella fase finale (T3), si è proceduto ad effettuare un'analisi qualitativa.

T2: lettura full text

Esclusi	<i>Totale</i>	<i>Item A</i>	<i>Item B</i>	<i>Item C</i>
	341	114	126	101
Reclutati	<i>Totale</i>	<i>Item A</i>	<i>Item B</i>	<i>Item C</i>
	4	3	1	0
Utili/Rilevanti	<i>Totale</i>	<i>Item A</i>	<i>Item B</i>	<i>Item C</i>
	5	2	2	1

Considerato l'esiguo numero di pubblicazioni reclutate (solo 4 di I° scelta), i revisori hanno deciso di tenere in considerazione anche quei lavori considerati utili/rilevanti per qualità metodologica (5 di II° scelta), pur non rispettando pienamente i criteri di inclusione della Consensus definiti per popolazione e *setting*.

Item 1. Trattamenti farmacologici dei disturbi comportamentali

1.1 Introduzione

In letteratura viene evidenziato come i disturbi del comportamento siano caratteristici del malato con GCLA in tutte le fasi del percorso riabilitativo, con una frequenza dall'11 al 50%. Anche se alcuni autori hanno messo in evidenza che in una fase iniziale l'agitazione può essere interpretata come fattore positivo, predittivo di un buon outcome, in realtà questi, quando presenti, interferiscono pesantemente con il processo di riabilitazione in tutte le sue fasi¹.

¹ McAllister T.W. Neurobehavioral sequelae of traumatic brain injury: evaluation and management. (2008) *World Psychiatry*; 7:3-10.

I disturbi comportamentali, possono essere suddivisi in due grandi categorie riconducibili a sintomi negativi come l'apatia, l'ipocinesia, il mutismo la perdita della spinta emotiva o dell'iniziativa, e a sintomi positivi caratterizzati da comportamenti eccessivi e inappropriati come irrequietezza, ipercinesia, impulsività, disinibizione agitazione fino ad arrivare all'aggressività².

Ovviamente entrambe le categorie interferiscono pesantemente con il trattamento riabilitativo, ma il comportamento a prevalente componente di sintomi positivi, è quello prevalentemente percepito dal team della riabilitazione, e di conseguenza anche maggiormente considerato dagli studi clinici. Infatti, tutti gli studi selezionati si occupano delle problematiche poste dalla presenza di sintomi positivi, a causa della loro interferenza con gli interventi riabilitativi propriamente detti ma anche con l'assistenza infermieristica di base, e la sicurezza del paziente.

Le motivazioni che producono i disturbi del comportamento in pazienti con TBI non sono del tutto chiare. Attualmente è possibile avanzare soltanto alcune ipotesi che pongono questo tipo di alterazione in correlazione con sintomi cognitivi come il disorientamento temporale e spaziale, deficit della funzione attenzionale e della memoria³.

Molti autori hanno messo in evidenza come i disturbi comportamentali da sintomi positivi, siano persistenti nella fase dell'amnesia post-traumatica (PTA) e come tendano ad esaurirsi a conclusione di questa fase.^{4 5 6 7}

Gli approcci proposti per il trattamento dei disturbi comportamentali sono sostanzialmente due. Uno riguarda le modificazioni dell'ambiente, l'altro invece prevede l'utilizzo di trattamenti farmacologici.

La modificazione-adattamento dell'ambiente riguarda la creazione di una condizione strutturata, sicura e tranquilla, con la allocazione di un solo paziente per camera, un incremento dell'assistenza infermieristica, ben dosata con interventi terapeutici a letto del paziente, una riduzione del numero di caregivers e dei terapisti. Inoltre la stanza viene arredata con orologio analogico e digitale ben visibile con indicata l'ora ma anche il giorno, e il posizionamento di oggetti familiari al paziente e di fotografie di parenti e amici. Infine viene provveduto a trasmettere al paziente feedback consistenti ma di facile decodifica del suo comportamento, durante tutte le 24 ore della giornata.

Quando possibile vengono coinvolti i parenti, con impegno orario progressivo e soltanto se necessario vengono utilizzate misure di sicurezza come video controllo, un secondo letto in posizione più bassa per eventuali cadute o l'applicazione di cintura pelvica in carrozzina.

² Rao V., Handel S., Sandeep V., Keach S., Robbins B., Spiro J., Ward J., Berlin F., Psychiatric sequelae of traumatic brain injury: a case report, (2007) *Am J Psychiatry* may; 164:5.

³ Riggio S., Wong M., Neurobehavioral sequelae of traumatic brain injury. (2009) *Mount Sinai Journal of Medicine*; 76:163-172.

⁴ Jennett B. Assessment of outcome after severe brain damage. *The Lancet* 1975; 1: 480-484.

⁵ [Edgar C](#), [Dean AD](#), [Wroe SJ](#). The cognitive and psychomotor effects of remacemide and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy *Epilepsy Behav.* 2009 Mar;14(3):522-8.

⁶ Remillard S, Pourcher E, Cohen H, Long term effects of risperidone versus haloperidol on verbal memory, attention, and symptomatology in schizophrenia. *J int Neuropsychol Soc.* 2008 Jan; 14 (1):110-8

⁷ Harmsen M., Geurts A. C. H., Fasott L. and Bevaart B. J. W. "Positive behavioural disturbances in the rehabilitation phase after severe traumatic brain injury: an historic cohort study" *Brain Injury*, 2004; vol. 18, NO. 8, 787-796.

Tutti questi interventi sono sostanzialmente fondati sul buon senso, ma non esiste alcun riferimento bibliografico di nostra conoscenza che ne dimostri l'efficacia con metodologia scientifica.

Relativamente ai trattamenti farmacologici che vengono più comunemente usati ritroviamo gli psicostimolanti come amantadina e metilfenidato, o farmaci più utili per il contenimento come i beta bloccanti, gli antiepilettici, i neurolettici tipici e atipici, e le benzodiazepine.

I dati relativi all'uso dei farmaci pone molti dubbi e problemi. Infatti mentre per alcuni non sono ben chiari i meccanismi attraverso i quali riescono a modulare il comportamento, come per esempio i beta bloccanti, per altri devono essere tenuti in considerazione gli effetti secondari come le alterazioni del tono muscolare per gli antipsicotici tipici, e la capacità di ridurre le funzioni cognitive come l'attenzione per le benzodiazepine, gli antiepilettici⁵ ed anche gli antipsicotici⁶. Questo ultimo effetto collaterale innesca un meccanismo paradossale per cui nel tentativo di ridurre l'agitazione si somministra un farmaco che però come effetto collaterale incrementa i meccanismi che sembrano sottendere l'agitazione, come la riduzione di attenzione, creando quindi un loop di difficile interpretazione⁷.

Nessun cenno viene fatto relativamente alle indicazioni ed alla prescrivibilità *off-label*.

1.2 Lavori selezionati

Revisioni sistematiche

I° scelta

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
Bellamy CJ, Kane-Gill SL, Falcione BA, Seybert L, "Neuroleptic malignant syndrome in traumatic brain injury patients treated with haloperidol" J Trauma 2009;66 (3): 954-958	Descrizione dei fattori di rischio e degli outcomes clinici possibili in sindrome maligna da neurolettici in pazienti TBI trattati con aloperidolo	8	Outcome primario: non prestabiliti, multipli e diversi per ogni studio. Outcomes secondari: comportamento irritabile e non controllabile; distrubo della memoria a breve termine; autonomia nelle ADL riduzione del discontrollo comportamentale	10 gg	Singoli casi	no	AMSTAR: 1/11 RILEVANZA:nessuna rilevanza clinica a causa del basso numero di casi selezionati; non specifica se la NMS è più frequente in TBI o è più grave, non ci sono controlli. TRASFERIBILITA': nessuna trasferibilità. Mette in guardia sulla possibilità della NMS

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
Fleminger S, Greenwood-Richard RJ, Oliver DL, "Pharmacological management for agitation and aggression in people with acquired brain injury (review)" Cochrane Database of systematic reviews: Reviews 2006 Issue 4 John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK DOI 2006	Valutare l'efficacia di trattamenti farmacologici in pazienti agitati ed aggressivi dopo TCE	6	<p>Obiettivo Primario: presenza di agitazione e/o aggressione. Quando presenti sono descritti cambiamenti in gravità, frequenza o tipo di agitazione/aggressione</p> <p>Obiettivo secondario: Autonomia ADL</p> <p>Grado di partecipazione ad attività riabilitative: eventi avversi (deficit cognitivi, morte, etc.)</p>	2 sett-11 sett (non è specificata per tutti gli studi la durata del trattamento)	<p>Amantadina vs placebo</p> <p>Metilfenidato vs placebo</p> <p>Propanololo vs placebo</p> <p>Pindololo vs placebo</p>	no	<p>AMSTAR: 9/11</p> <p>RILEVANZA: bassa rilevanza clinica per mancanza di evidenze dell'efficacia dei vari trattamenti.</p> <p>CONCLUSIONI: L'efficacia dei Beta Bloccanti è maggiormente documentata. E' importante scegliere farmaci con pochi effetti collaterali.</p> <p>TRASFERIBILITA'</p> <p>Bassa trasferibilità</p>

Studi Clinici Randomizzati e Controllati

Studio Anno	Pazienti inclusi (N)	Intervento/Controllo (N)	Outcomes e risultati
<p>M. Brooke, D. Patterson, K. Questand, D. Cardenas, L. Farrel-Roberts, “<u>The Treatment of Agitation During Initial Hospitalization After Traumatic Brain Injury</u>”</p> <p>Arch Phys Med Rehabil Vol 73, October 1992.</p>	<p>21 pazienti con TCE grave con perdita di coscienza superiore a 1 ora e GCS<8 all’ammissione presso il centro di riabilitazione. Tutti i pazienti dimostravano agitazione definita come alterazione del comportamento verbale o motorio capace di interferire con l’assistenza, la terapia o la sicurezza del paziente.</p> <p>I criteri utilizzati erano:</p> <p>1- agitazione tanto severa da essere registrata con la Overt Aggression Scale;</p> <p>2- presenza di una chiara documentazione di questo comportamento</p> <p>3- uso di misure contenitive o farmacologiche per l’agitazione</p>	<p>Interventi:</p> <p>Dopo una settimana di valutazione di baseline ogni soggetto è stato trattato con 60 mg al giorno di propranololo incrementato di 60 mg al giorno ogni giorno fino a un massimo di 420 mg a meno che non scomparisse l’agitazione o comparissero effetti collaterali. (N=11)</p> <p>Durata del trial 7 settimane.</p> <p>Controllo: placebo per 7 settimane. (N = 10).</p>	<p>Principali misure di outcome:</p> <p>-tipo e severità dell’agitazione è stata registrata con la Overt Aggression Scale.</p> <p>-il punteggio della OAS è stato calcolato settimanalmente per registrare il numero di episodi settimanali.</p> <p>-numero di pazienti contenuti con costrizione in trattamento con placebo.</p> <p>Risultati: il punteggio medio degli episodi di agitazione per settimana era significativamente più alto nel gruppo placebo (OAS) (Wilcoxon matched pairs test $z = -2.028$, $p < 0.05$).</p> <p>Il numero medio di episodi per settimana non era più alto nel gruppo placebo (Wilcoxon matched pairs test $z = -1.5213$).</p> <p>Un numero significativamente più elevato di pazienti con placebo sono stati contenuti con sistemi di costrizione.</p> <p>(Wilcoxon matched pairs test $z = -2.022$, $p < 0.05$).</p> <p>Non ci sono state differenze nei trattamenti farmacologici tra i gruppi per il trattamento del dolore, dell’insonnia o altri sintomi depressivi (Wilcoxon matched pairs test $z = -0.104$).</p>

Studi Caso Controllo e di Coorte

Studio Anno	Setting / disegno	Popolazione (N)	Gruppo di controllo	Follow-up	Interventi	Outcomes e risultati	Commenti e limiti
M. Harmsen, A. C. H. Geurts, L. Fasott, B. J. W. Bevaart Positive behavioural disturbances in the rehabilitation phase after severe traumatic brain injury: an historic cohort study Brain Injury, Vol. 18, n° 8 (August 2004), 787–796	Obiettivo principale dello studio era di evidenziare la correlazione tra la PTA e il PBD; il secondo obiettivo era valutare l'efficacia dei neurolettici nel trattamento dei PBD in una coorte di pazienti con TCE. Disegno dello studio: Coorte storica. Metodologia: Sono stati esaminati 60 pazienti con TCE selezionati tra i ricoveri per riabilitazione in un periodo di 5.5 anni, nei quali è stata verificata la presenza di PTA (amnesia post traumatica) e disturbi del comportamento all'ammissione in riabilitazione oltre alla concomitante assunzione di farmaci neurolettici	60 TCE adulti ammessi al centro di riabilitazione dal settembre 1996 al gennaio 2002, con grave TCE (GCS iniziale <9 per più di 15' e/o PTA > 1 settimana), con anamnesi pre-trauma negativa per patologia psichiatrica o disturbo comportamentale e in condizioni di stabilità cardiovascolare e polmonare Il campione è stato suddiviso in due gruppi: 1) 28 pazienti con PTA presente (casi) 2) 32 pazienti con PTA assente (controlli)	32 pazienti con PTA assente (controlli) (vedi caratteristiche riportate nella precedente colonna)	Per ogni TCE sono stati registrati tutti i PBD documentati durante le prime due settimane dall'ammissione, che sono stati trattati con farmaci psicotropi e come questi pazienti hanno risposto ad ogni variazione di farmacoterapia Valuta inoltre la terapia psicofarmacologica alla dimissione.	Tutti i pazienti con TCE all'ammissione sono stati sottoposti a interventi infermieristici specifici finalizzati a rendere l'ambiente più strutturato e sicuro, un numero minimo di caregivers e fornendo semplici e consistenti feedback. Uso e risposta a farmaci psicotropi è stato misurato all'ammissione e durante il periodo di riabilitazione prima della dimissione. Prima della dimissione l'uso del neurolettico è stato ridotto al minimo o sospeso	Dei 28 pazienti con PTA all'ammissione, 16 mostravano PBD (valore predittivo positivo 0.57 (95% CI 0.45–0.70) A sette dei 17 pazienti con PBD (41%) è stato prescritto neurolettici. Di questi, 5 pazienti (81%) hanno mostrato effetti indesiderati. Grazie alle misure infermieristiche è stato possibile sospendere il trattamento farmacologico sostituendolo con farmaci non neurolettici, in tutti i pazienti entro tre settimane senza peggioramento dei sintomi.	Studio di 2° scelta per la CC perché include TBI gravi e moderati (GCS: media 6; range 3-13) Campione troppo piccolo per valutare le indicazioni o meno al trattamento neurolettico In termini positivi lo studio analizza separatamente anche i diversi risultati conseguiti in un piccolo campione di 10 pazienti con disturbi psichiatrici e comportamentali pregressi al TBI (esclusi dai 60 pazienti reclutati nello studio)

1.3. Discussione

Gli studi disponibili per rispondere al quesito posto in questo item sono in totale quattro ma di questi uno è da considerare di seconda scelta (M. Harmsen, 2004), perchè la casistica presa in considerazione non è esclusiva ma riguarda anche pazienti con GCS nelle prime 24 ore compreso tra 9 e 13, quindi non GCLA. In ogni caso abbiamo deciso di includerlo essendo l'unico studio di coorte che abbiamo trovato per questo item.

Gli altri lavori esaminati riguardano il trattamento dei disturbi comportamentali con beta-bloccanti, in particolare propanololo (Brooke, 1992.), con neurolettici (Bellamy, 2009) e con Amantadina, Metilfenidato Propanololo e Pindololo vs placebo (Fleminger, 2006). Infine l'ultimo lavoro è una revisione sistematica Cochrane della letteratura inerente il tema della consensus che include anche lo studio di Brooke selezionato anche da noi. Lo studio di Brooke è stato comunque preso in considerazione a parte, nonostante fosse già incluso nella revisione sistematica di Fleminger sia per la specificità del campione arruolato, sia per la buona qualità. Infatti questo studio riguarda specificamente pazienti con trauma cranico grave con GCS inferiore a 8 punti nelle prime 24 ore e perdita di coscienza superiore a 1 ora, che presentano disturbi del comportamento misurato con scala specifica, mentre nello studio di Fleminger erano compresi anche pazienti con encefalite.

Dai lavori presi in considerazione non emergono elementi di rilevanza clinica perché gli studi presenti in letteratura sono numericamente molto pochi e le casistiche esaminate sono sempre molto ridotte di numero. Tutti gli studi in questo ambito sono di basso livello di evidenza e spesso si tratta di case report. In particolare tra i risultati della revisione sistematica viene messo in evidenza la mancanza di studi di qualità per la valutazione della farmacoterapia nel trattamento dell'agitazione e dell'aggressività in pazienti con TCE, e la conseguente difficoltà a fare ricerca scientifica in questo ambito. Tra le cause ipotizzate dagli autori segnaliamo la comprensibile intolleranza del personale a gestire l'aggressività dei pazienti che entrano in trattamento farmacologico più tardi (necessario per gli studi con placebo), la impossibilità per i pazienti di fornire il consenso informato, la fisiologica fluttuazione dei sintomi agitazione ed aggressività, e la eterogeneità della popolazione con GCLA, oltre ovviamente ad altri fattori considerati minori, come per esempio la sensibilità di questi pazienti agli effetti collaterali, in particolare la confusione che verosimilmente innesca l'agitazione o l'atteggiamento aggressivo.

In ogni caso, fatte queste premesse lo studio di Brooke sull'uso del propanololo è quello di migliore qualità. Questo studio conclude che i beta-bloccanti non servono a ridurre il numero di episodi di aggressività ma solo a ridurre l'intensità dei singoli episodi e conseguentemente riducono la necessità di ricorrere a misure di costrizione durante la fase di ospedalizzazione.

Infine la revisione sistematica di Forsyth, sull'uso degli agonisti monoaminergici mette in evidenza come tra tutti gli studi presi in considerazione non ve ne sia nemmeno uno in grado di soddisfare i criteri di qualità, e quindi non sia possibile effettuare alcuna conclusione (per questo motivo non abbiamo inserito la scheda della revisione del lavoro).

Bibliografia item 1 lavori inclusi

Bellamy CJ, Kane –Gill, Falcione BA, Seybert AL “Neuroleptic Malignant Syndrome in Traumatic Brain Injury Patients Treated With Haloperidol” . *J Trauma* 2009; 66 (3): 954-958

Brooke M., Patterson D., Questand K., Cardenas D., Farrel-Roberts L., “The Treatment of Agitation During Initial Hospitalization After Traumatic Brain Injury” *Arch Phys Med Rehabil* Vol 73, October 1992

Fleminger S, greenwood- Richard RJ, Oliver DL “Pharmacological management for agitation and aggression in people with acquired brain injury (Review)” *Cochrane Database of Systematic Reviews*: Reviews 2006 Issue 4 John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK DOI 2006

Forsyth RJ, Jayamoni B, Paine TC, “Monoaminergic agonists for acute traumatic brain injury (Review)” *Cochrane Database of Systematic Reviews : The Cochrane Library*, 2010, Issue 6 JohnWiley & Sons, Ltd

Harmsen M., Geurts A. C. H., Fasott L. and Bevaart B. J. W. “Positive behavioural disturbances in the rehabilitation phase after severe traumatic brain injury: an historic cohort study” *Brain Injury*, 2004; vol. 18, NO. 8, 787–796

Bibliografia item 1 lavori esclusi

Beaulieu C, Wertheimer JC, Pickett L, Spierre L, Schnorbus T, Healy W et al. Behavior management on an acute brain injury unit: evaluating the effectiveness of an interdisciplinary training program. *J Head Trauma Rehabil* 2008; 23(5):304-311

Ballesteros J, Guemes I, Ibarra N, Quemada J, I. The effectiveness of donepezil for cognitive rehabilitation after traumatic brain injury: a systematic review (Provisional abstract). *Journal of Head Trauma Rehabilitation* 2008; 23:171-180

Dyer KF, Bell R, McCann J, Rauch R. Aggression after traumatic brain injury: analysing socially desirable responses and the nature of aggressive traits. *Brain Inj* 2006; 20(11):1163-1173

Harmsen M, Geurts AC, Fasotti L, Bevaart BJ. Positive behavioural disturbances in the rehabilitation phase after severe traumatic brain injury: an historic cohort study. *Brain Inj* 2004; 18(8):787-796

Krieger D, Hansen K, McDermott C, Matthews R, Mitchell R, Bollegala N et al. Loxapine versus olanzapine in the treatment of delirium following traumatic brain injury. *NeuroRehabilitation* 2003; 18(3):205-208

Leone H, Polsonetti BW. Amantadine for traumatic brain injury: does it improve cognition and reduce agitation? *J Clin Pharm Ther* 2005; 30(2):101-104

Mysiw WJ, Bogner JA, Corrigan JD, Fugate LP, Clinchot DM, Kadyan V. The impact of acute care medications on rehabilitation outcome after traumatic brain injury. *Brain Inj* 2006; 20(9):905-911

Morris P, Hopwood M, Maguire K, Norman T, Schweitzer I. Blunted prolactin response to D-fenfluramine in post-stroke major depression. *J Affect Disord* 2003

Silver JM, Koumaras B, Meng X, Potkin SG, Reyes PF, Harvey PD et al. Long-term effects of rivastigmine capsules in patients with traumatic brain injury. *Brain Inj* 2009; 23(2):123-132

Temple MJ. Use of atypical anti-psychotics in the management of post-traumatic confusional states in traumatic brain injury. *J R Army Med Corps* 2003; 149(1):54-55

Item 2. Diagnosi, prognosi e trattamento riabilitativo dei disturbi neuropsicologici e comportamentali nella fase di amnesia post-traumatica o post- evento acuto

2.1 Introduzione

L' "Amnesia Post-Traumatica" (*Post-Traumatic Amnesia*: PTA) è caratterizzata dalla presenza di confusione, disorientamento spaziale e temporale, e dell'impossibilità a rievocare in ordine temporale corretto gli eventi delle ultime 24 ore (Russell e Smith, 1961⁸). I pazienti con amnesia anterograda presentano gravi difficoltà nella rievocazione libera di stimoli nuovi, mentre vengono in parte favoriti dalle prove di riconoscimento a scelta multipla: questa sproporzione è stata interpretata come disordine della pianificazione e dell'utilizzo di appropriate strategie di memorizzazione nella fase di codifica dell'apprendimento o nella di ripescaggio delle informazioni, piuttosto che come deterioramento del magazzino di deposito delle informazioni stesse (Gronwall and Wrighton, 1981⁹).

La durata della fase di APT è un importante fattore di prognosi cognitiva, poco influenzato dalla sedazione nei reparti intensivi: esso è utile per individuare non solo il livello di autonomia globale del paziente nel lungo termine (Jennett et al., 1981¹⁰; Mandelberg and Brooks, 1975¹¹), ma anche la presenza o meno di disordini di funzioni cognitive e nello specifico di disordini della memoria stessa (Van Zomeren and Van den Burg, 1985¹²).

La durata della fase di PTA viene misurata con strumenti valutativi che operano in modalità retrospettiva (Galveston Orientation and Amnesia Test, GOAT: Levin et al., 1979¹³), oppure in modalità più accurata, vale a dire prospettica, durante la PTA in corso (Artiola et al., 1980¹⁴).

Vengono in tale fase utilizzati dal team per migliorare l'orientamento e la memoria prospettica ausili esterni passivi, quali orologi, calendari, ed attivi, quali agende.

In tale fase oltre ai disturbi di orientamento e memoria sopra descritti si associano nel paziente anche disturbi delle funzioni attentive, di quelle esecutive e della comunicazione, come ben descritto nello strumento descrittivo mono-item LCF-R universalmente utilizzato per percorrere gli stadi di recupero cognitivo dopo cerebrolesione grave (Hagen, 2000¹⁵).

⁸ Russell W. R., Smith A. Post-Traumatic Amnesia in closed head injury. *Arch Neurol* 1961; 5:16-19.

⁹ Gronwall, D., Wrighton, P. Memory and information processing capacity after closed head injury. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1981; 44: 889-895.

¹⁰ Jennett B., Snoek J., Bond M., Brooks N. Disability after severe head injury: observations on the use of the Glasgow Outcome Scale. *Journal on Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1981; 44: 285-293.

¹¹ Mandelberg I. A., Brooks D.N. Cognitive recovery after severe head injury. Part 1,2. *J Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1975; 38:1121-1132.

¹² Van Zomeren A., Van Den Burg W. Residual complaints of patients two years after severe head injury. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1985; 48: 21-28.

¹³ Levin H. S., O'Donnell V.M., Grossmann R.G. The Galveston Orientation and Amnesia Test. *The Journal of nervous and Mental Disease* 1979; 176(11): 675-684.

¹⁴ Artiola L., Fortuny I., Briggs M., Newcombe F., Ratcliff G., Thomas C. Measuring the duration of Post-Traumatic Amnesia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1980; 43:377-379.

¹⁵ Hagen C. LCF-Revised. Downey, CA, Professional Staff Association of Rancho Los Amigos Hospital, 2000.

In fase post-acuta tutte le componenti dell'attenzione (Van Zomeren e Brouwer, 1994¹⁶) possono essere compromesse:

a. Componenti Intensive dell'attenzione (permettono il mantenimento costante nel tempo di un livello di attivazione o prontezza fisiologica a rispondere agli stimoli):

- Allerta: risposta rapida a tutti gli stimoli ambientali;
- Attenzione Sostenuta: mantenere nel tempo una buona accuratezza ed una buona velocità;

b. Componenti Selettive dell'attenzione (permettono lo svolgimento di uno o più compiti):

- Attenzione Focalizzata: capacità di selezionare stimoli ambientali attraverso processi sia di attivazione che di inibizione di specifiche risposte;
- Attenzione Divisa: abilità a rispondere simultaneamente a compiti multipli.

E' noto da tempo che, in seguito a trauma cranio-encefalico (TCE) i pazienti, confermati dai loro familiari, riferiscono spesso, anche dopo anni dal TCE, affaticabilità mentale, cattiva concentrazione, lentezza ideo-motoria, e soprattutto difficoltà ad eseguire contemporaneamente due compiti: questi disordini interferiscono con lo svolgimento delle attività quotidiane (Oddy et al., 1978¹⁷).

Nella fase acuta post-TCE, cioè nei primi livelli di LCF (fino al 5), non si è dimostrato alcun valore aggiunto di programmi di riabilitazione neuropsicologica specifica effettuato dallo specialista per le funzioni attentive, rispetto al solo intervento di condizionamento ambientale che il paziente riceve in un reparto di riabilitazione per gravi cerebrolesioni, da tutti gli operatori e dai familiari (Ponsford e Kinsella, 1988¹⁸). Invece, nella fase post-acuta, da livelli LCF 6 in poi, il trattamento specifico per attenzione selettiva ed attenzione divisa, rispetto al trattamento aspecifico (per es. videogames) porta miglioramenti significativi a fine trattamento, mantenuti anche nel follow-up (trials randomizzati: Gray et al., 1992¹⁹), con generalizzazione anche sulle funzioni attentive non rieducate (in casi singoli: Sohlberg e Mateer, 1987²⁰).

All'interno del capitolo delle funzioni esecutive troviamo un gruppo eterogeneo di abilità come (Levin et al., 1991²¹):

- Inibizione di imitazione e di perseverazione,
- Inibizione di risposta automatica,
- Flessibilità reattiva (o capacità di rispondere a nuove situazioni con modificazioni del comportamento in atto) e Flessibilità spontanea (o inventività) (Lezak, 1996²²),
- Problem-Solving (nelle sue fasi: *selezione della strategia, applicazione delle strategie, valutazione dei risultati*),
- Ragionamento logico-deduttivo astratto,
- Pianificazione,

¹⁶ Van Zomeren A.H. and Brouwer W.H. Clinical Neuropsychology of Attention. Oxford:Oxford University Press, 1994.

¹⁷Oddy M., Humphrey M., Utley D. Subjective impairment and social recovery after closed head injury. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1978; 41: 10-15.

¹⁸ Ponsford J, Kinsella G. Evaluation of remedial programme for attentional deficits following closed-head injury. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology 1988; 10: 693-708.

¹⁹ Gray JM, Robertson I, Pentland B, Anderson S. Microcomputer- based attentional retraining after brain damage: a randomised group controlled trial. Neuropsychological Rehabilitation 1992; 2: 97-115.

²⁰ Sohlberg, MM, Mateer CA. Effectiveness of an attention-training program. Journal Clinical Experimental Neuropsychology 1987; 9: 117-130.

²¹ Levin HS, Eisenberg H.M., Benton A.L. Frontal lobe Function and Dysfunction. NYC, Oxford University Press, 1991

²² Lezak M. Neuropsychological Assessment. New York: Oxford University Press, 1996

- Giudizio Critico,
- Capacità Decisionale (Godefroy et al., 1999²³).

Il paziente in seguito a grave cerebrolesione risulta particolarmente “rigido”, o meglio definito dai familiari e conoscenti, “cocciuto ed ottuso”, ripetitivo, e fuori posto in ambienti nuovi o in situazioni contestuali differenti; inoltre egli ha ridotto la propria astrazione, e, come viene descritto in situazioni di vita quotidiana, è “superficiale e banale” (Faglioni, 1996²⁴). Futilità, volubilità e avventatezza per incapacità a formulare progetti realizzabili e a perseguirli con coerenza, perdita di iniziativa, di originalità, di creatività, tendenza a reazioni emotive inadeguate o indifferenza, sono gli elementi caratteriali descritti con maggior frequenza nel paziente frontale o disesecutivo (per una revisione della letteratura: Damasio, 1995²⁵).

2.2 Gli studi disponibili

Dopo un’accurata valutazione della letteratura pubblicata dal 1992 ad oggi, sono stati individuati 3 studi pertinenti all’argomento della Consensus, ovvero alla valutazione diagnostica, prognostica e terapeutica dei disturbi neuropsicologici e comportamentali nella fase di amnesia post-traumatica o post-evento acuto. Di questi solo uno (Haslam, 1994) rispecchia pienamente i criteri presi in esame. I restanti due, studi di accuratezza diagnostica, pur trattando di argomenti in linea con quelli della Consensus, non rispecchiano i criteri relativi alla popolazione ed alla gravità del trauma, valutata secondo GCS (popolazione mista grave e moderata): per questi motivi vengono presi in considerazione come studi di seconda scelta (Rapoport, 2002; Weir, 2006).

Di seguito vengono riportate le tavole sinottiche degli studi sopra citati.

²³ Godefroy, O., Cabaret, M., Petit-Chenal, V., Pruvo, JP., Rousseaux, M., Control functions of the frontal lobe. Modularity of the central-supervisory system? Cortex 1999; 35:1-20

²⁴ Faglioni P. Lobo Frontale. In: Manuale di Neuropsicologia. Normalità e patologia dei processi cognitivi. Bologna:Zanichelli, 1996; pp 701-750.

²⁵ Damasio A.R. Decarte’s error. Emotion, reason and the human brain. (Ed.Italiana) Milano:Adelphi, 1995.

Tabella Sinottica per studi Prognostici

I° scelta

Referenza Bibliografica	Tipo di studio	Numero pz Inclusi	Caratteristiche pz	Fattori Prognostici	Durata Follow-up	Outcome e risultati	Commenti
Haslam C., Batchelor J., Fearnside, M.R. Haslam S.A., Hawkins S., Kenway E., "Post-coma disturbance and post-traumatic amnesia as nonlinear predictors of cognitive outcome following severe closed head injury: findings from the Westmead Head Injury Project" <i>Brain Injury</i> , 8(6): 519-528; 1994	Accuratezza Prognostica	- 57 pz (N = 57); - età > 15 aa; - GCS < 8 entro 6 ore dal trauma o entro 48 ore se sopraggiungevano complicazioni; - GOS < 4 o comunque in grado di sostenere una valutazione cognitiva dopo 12 mesi.	- Pz > 15 anni, ricoverati in ospedale; - Diagnosi di Grave TCE, in grado di sostenere una valutazione cognitiva dopo 12 mesi (GOS < 4)	Tutti i pazienti sono stati valutati su sette indici neurologici rilevati al momento del ricovero: 1-GCS all'ingresso, 2-Durata del coma, 3-TAC cerebrale, 4-Presenza di Interventi neurochirurgici 5-Durata della PTA misurata con la Scala Westmead, 6-durata in giorni del periodo tra l'uscita dal coma e la fine della PTA (Post-Coma Disturbance) 7-Natura del trauma (2 gruppi: incidente stradale, o di altra natura come aggressioni, cadute ecc.)	Durata: 12 mesi Strumenti usati per la valutazione: 1) <i>Paced Auditory Serial Addition Test</i> . 2) <i>Symbol Digits Modalities Test</i> . 3) <i>Rey Auditory Verbal Learning Test</i> . 4) <i>Vocabulary subtest of the Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised</i> Questo subtest è stato usato per valutare l'intelligenza prima del trauma".	Le analisi statistiche sono state effettuate per step: In primo luogo sono state analizzate le misure psicologiche per ricondurre queste variabili a fattori discreti (Psy1: memoria recente, Psy2: velocità di processazione dell'informazione) . La seconda fase dell'analisi prevedeva la trasformazione di PCD e PTA al fine di rendere queste variabili predittori di esito. Gli autori concludono che: "la compromissione maggiore delle funzioni cognitive si ha per i pazienti con una PTA più lunga". PTA e PCD risultano essere i migliori predittori di outcome cognitivo se trasformati (radice quadrata dei loro punteggi grezzi) poiché la velocità di peggioramento dei 2 fattori è massima all'inizio della PTA e del PCD e poi diminuisce al passare del tempo, confermando che la correlazione tra PTA e outcome cognitivo non è lineare PCD trasformato e PTA trasformato spiegano circa il 50% della varianza dei punteggi grezzi alle prove usate per la valutazione nella performance cognitiva	La valutazione della qualità prognostico ha evidenziato: 1.1: il campione di popolazione studio presenta le caratteristiche fondamentali della popolazione d'interesse. 1.2: non sembra esserci p... follow-up anche se non è... 1.3: i fattori prognostici misurati in maniera adeguata... partecipanti allo studio. 1.4: gli esiti di interesse modo adeguato nei parte... studio anche se non è ch... definito il setting di misu... esiti. 1.5: Non sembrano esse... possibili fattori di confor... 1.6: l'analisi statistica è... disegno di studio. Lo studio fornisce una de... ai fini diagnostici e riabi... Cognitive Outcome. La durata della PTA è... Westmead PTA scale no... elemento che potrebb... trasferibilità in altri cent...

Tabelle sinottiche per studi di Accuratezza Diagnostica

II° scelta

Riferimento bibliografico	Tipo di studio	Qualità dello studio	N° di pazienti	Prevalenza	Caratteristiche dei pazienti	Interventi	Misure di Outcome	Sensibilità e specificità	Fattori predittivi posit. e negat.	Finanziamento	Commenti
<p>Rapoport M. , McCauley S., Levin H., Song J., Feinstein, A. The role of injury severity in neurobehavioral outcome 3 months after traumatic brain injury.</p> <p><i>Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology</i>, 5(2): 123-132; 2002</p>	Accuratezza diagnostica	<p>-Sufficiente descrizione del campione di persone preso in considerazione.</p> <p>-Buona descrizione dello strumento utilizzato.</p>	<p>-102 pazienti con trauma cranico lieve;</p> <p>- 41 pazienti con trauma moderato;</p> <p>- 139 pazienti con trauma cranico grave.</p>	Non nota	<p>Pazienti con trauma lieve:</p> <p>-GCS\geq 13; -Perdita di coscienza per un tempo inferiore ai 20 minuti;</p> <p>-durata PTA non superiore 24h; -assenza di complicanze cerebrali documentate alla TC.</p> <p>Pazienti con trauma moderato: -GCS <12 e >9; -presenza di complicanze intracerebrali documentate alla TC.</p> <p>Pazienti con trauma grave: -GCS<8; -presenza di alterazioni cerebrali documentabili alla TC nelle prime 24 h; -assenza di ipossia, ipotensione.</p>	<p>-NRS e/o NRS-R</p> <p>-GOS</p> <p>-GCS</p>	<p>Mediante la scala Neurobehavioral Rating Scale-Revised vengono indagate:</p> <p>1) disturbi neuropsicologici quali:memoria, comprensione orale, capacità di pianificazione, senso di appagamento;</p> <p>2) statoemozionale (irritabilità, ansia, depressione, agitazione);</p> <p>3) iperattivazione (eccitazione, disinibizione).</p>	<p>Lo studio analizza la presenza di disturbi cognitivi, e comportamentali, correlandoli alla entità del trauma lieve/medio/grave.</p> <p>Da questo confronto si evidenzia che, mentre per i disturbi cognitivi e per quelli dell' iperattivazione si può fare una correlazione diretta con il grado di gravità del trauma e l'entità del disturbo, per i disturbi emozionali questo non è dimostrabile. Infatti i pazienti con trauma lieve-moderato presentavano disturbi dello stato emozionale della stessa entità dei pazienti con trauma grave.</p>	Non riportato	Non riportato	<p>Limiti:</p> <p>-Popolazione mista (trauma lieve/moderato/ grave);</p> <p>-Elevato numero di pazienti con trauma lieve;</p> <p>- Manca descrizione dei sintomi</p>

Riferimento bibliografico	Tipo di studio	Qualità dello studio	N° di pazienti	Prevalenza	Caratteristiche dei pazienti	Interventi	Misure di Outcome	Sensibilità e specificità	Fattori predittivi positivi e negativi	Finanziamento	Commenti
Weir N, Doig EJ, Fleming JM, Wiemers A, Zemljic C. Objective and behavioural assessment of the emergence from post-traumatic amnesia (PTA). <i>Brain Inj</i> ; 20(9):927-935; 2006	Accuratezza diagnostica	-Non accurata la descrizione dei casi; - non specificata la gravità; - non specificato l'utilizzo dei diversi strumenti	-69 pazienti TBI; - perdita di coscienza (non specificata la durata) -TAC positiva; - età compresa tra i 16 ed i 65 anni. - Non specificati se tutti i pazienti sono stati reclutati oppure no. <u>Esclusi:</u> -pazienti con storia psichiatrica e patologia neurologica	Non nota	-69 partecipanti (52 uomini e 17 donne) - età media pari a 33.1 anni. (SD 13.01); -GCS iniziale 6.2 (SD 3.21); - durata media del ricovero ospedaliero 32.2 giorni (SD 28.39); -durata media della riabilitazione 50.24 giorni (SD 53.96);	- West mead PTA Scale -the Oxford PTA scale	Scale e osservazioni funzionali (scala realizzata per lo studio)	Lo studio analizza l'incidenza di determinati comportamenti inadeguati presenti all'inizio delle osservazioni (ammissione in riabilitazione) e la durata di tali comportamenti nel tempo in relazione al superamento della PTA. I comportamenti disturbanti in ordine di durata temporale (dalla durata minore alla maggiore) sono i seguenti:(i numeri sono media e DS della durata del comportamento valutata in giorni a partire dalla prima valutazione) -Aggressività 6.5 (6.9) -Incapacità di riconoscere le persone 9.0 (12.9) -Comportamenti inappropriati 10.1 (6.2) -Agitazione 10.5 (7.6)	Non riportato	Non riportato	<u>Limiti:</u> -Popolazione mista. -Durata dei comportamenti misurata dalla prima valutazione effettuata che conferma la PTA e non dalla data dell'evento. -Casi difficilmente confrontabili tra loro

			pregressa.					<ul style="list-style-type: none">-Errori 10.6 (7.7)-Alterazione del tono dell'umore; 13.0 (12.1)-Distraibilità 13.6 (13.8)-Incapacità di attesa 14.6 (15.5)-Assenza di valutazione della sicurezza 15.1 (19.7) <p>Tali comportamenti rappresentano i comportamenti che impiegano più tempo a risolversi.</p>			
--	--	--	------------	--	--	--	--	---	--	--	--

2.3 Discussione

Haslam e coll. (1994) dimostrano una correlazione tra (a) esito cognitivo e durata della PTA, e (b) esito cognitivo e PCD che non è lineare: la gravità dei fattori è massima all'inizio della PTA e del PCD e poi diminuisce al passare del tempo. L'outcome cognitivo a 12 mesi dal trauma è definito da due fattori: "memoria recente" e "velocità di processazione dell'informazione".

I disturbi comportamentali più persistenti nel tempo durante la fase di PTA sono: aggressività, eloquio incoerente, comportamenti inappropriati, agitazione, alterazione del tono dell'umore, distraibilità, insofferenza dell'attesa, assenza di valutazione della sicurezza (Weir et al., 2006).

Lo studio di Rapoport e coll. (2002) analizza la presenza di disturbi cognitivi, emozionali e di iperattivazione (eccitazione e disinibizione) correlandoli alla gravità del trauma in pazienti con trauma cranico lieve/medio/grave: mentre i disturbi cognitivi e dell'iperattivazione presentano una correlazione diretta con il grado di gravità del trauma, i disturbi emozionali nei pazienti con trauma lieve- moderato sono della stessa entità di quelli nei pazienti con trauma grave.

Questi tre studi selezionati offrono una panoramica ristretta sugli strumenti procedurali in ambito di diagnosi, prognosi e trattamento dei disturbi cognitivi in pazienti in fase di PTA. Solo il lavoro Haslam e coll. (1994) è stato giudicato rilevabile ed utile, pur non riportando un livello di trasferibilità a largo raggio negli altri centri riabilitativi a causa dell'utilizzo della scala Westmead PTA, meno conosciuta della GOAT.

Gli altri due studi presentavano errori di tipo metodologico quali: presenza di una valutazione dei disturbi cognitivi soltanto dal momento della prima valutazione della PTA e non sin dall'evento acuto, popolazione mista, popolazione poco omogenea e confrontabile.

Bibliografia item 2 lavori inclusi

Haslam C., "Post-coma disturbance and post-traumatic amnesia as non linear predictors of cognitive outcome following severe closed head injury: findings from the Westmead Head Injury Project", *Brain Injury*, 1994 Vol. 8, no. 6, 519-528.

Rapoport M., M.D., F.R.C.P.C., McCauley Stephen, Ph.D., Levin Harvey, Ph.D., Song James, M.S., and Feinstein Anthony, M.Phil., F.R.C.P.C., "The role of injury severity in neurobehavioral outcome 3 months after traumatic brain injury". *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 2002 Vol15, No 2, 123-132.

Weir N, Doig EJ, Fleming JM, Wiemers A, Zemljic C. "Objective and behavioural assessment of the emergence from post-traumatic amnesia (PTA)". *Brain Injury*, 2006; 20(9):927-935.

Bibliografia item 2 lavori esclusi

Andriessen TMJ, de JB, Jacobs B, van der Werf SP, Vos PE. Sensitivity and specificity of the 3-item memory test in the assessment of post traumatic amnesia. *Brain Injury* /20; 23(4):345-352.

Beer JS, John OP, Scabini D, Knight RT. Orbitofrontal cortex and social behavior: integrating self-monitoring and emotion-cognition interactions. *J Cogn Neuroscience* 2006; 18(6):871-879.

- Constantinidou F, Thomas RD, Scharp VL, Laske KM, Hammerly MD, Guitonde S. Effects of categorization training in patients with TBI during postacute rehabilitation: preliminary findings. *J Head Trauma Rehabil* 2005; 20(2):143-157.
- De Guise E, Leblanc J, Feyz M, Thomas H, Gosselin N. Effect of an integrated reality orientation programme in acute care on post-traumatic amnesia in patients with traumatic brain injury. *Brain Inj* 2005; 19(4):263-269.
- Floden D, Stuss DT. Inhibitory control is slowed in patients with right superior medial frontal damage. *J Cogn Neuroscience* 2006; 18(11):1843-1849.
- Frey KL, Rojas DC, Anderson CA, Arciniegas DB. Comparison of the O-Log and GOAT as measures of posttraumatic amnesia. *Brain Inuryj* 2007; 21(5):513-520.
- Hart T, Sherer M, Whyte J, Polansky M, Novack TA. Awareness of behavioral, cognitive, and physical deficits in acute traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85(9):1450-1456.
- Karzmark P. Prediction of long-term cognitive outcome of brain injury with neuropsychological, severity of injury, and demographic data. *Brain Inj* 1992; 6(3):213-217.
- Leach K, Kinsella G, Jackson M, Matyas T. Recovery of components of memory in post-traumatic amnesia. [References]. *Brain Injury* 2006;(12):1241-1249.
- Mysiw WJ, Corrigan JD, Carpenter D, Chock SKL. Prospective assessment of posttraumatic amnesia: a comparison of the GOAT and the OGMS. *Journal of Head Trauma Rehabilitation* /19; 5(1):65-71.
- Nakase-Richardson R, Sepehri A, Sherer M, Yablon SA, Evans C, Mani T. Classification schema of posttraumatic amnesia duration-based injury severity relative to 1-year outcome: analysis of individuals with moderate and severe traumatic brain injury. *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation* /20; 90(1):17-19.
- Nakase-Thompson R, Sherer M, Yablon SA, Nick TG, Trzepacz PT. Acute confusion following traumatic brain injury. *Brain Inj* 2004; 18(2):131-142.
- Niemeier JP, Kreutzer JS, Taylor LA. Acute cognitive and neurobehavioural intervention for individuals with acquired brain injury: preliminary outcome data. *Neuropsychol Rehabil* 2005; 15(2):129-146.
- Rohling ML, Faust ME, Beverly B, Demakis G. Effectiveness of cognitive rehabilitation following acquired brain injury: A meta-analytic re-examination of Cicerone et al.'s (2000, 2005) systematic reviews. [References]. *Neuropsychology* 2009;(1):20-39.
- Saneda DL, Corrigan JD. Predicting clearing of post-traumatic amnesia following closed-head injury. *Brain Inj* 1992; 6(2):167-174.
- Shores EA. Further concurrent validity data on the Westmead PTA Scale. *Applied Neuropsychology* 1995;(3-4):167-169.
- Tate RI, Perdices M, Pfaff A, Jurjevic L. Predicting duration of posttraumatic amnesia (PTA) from early PTA measurements. *Journal of Head Trauma Rehabilitation* /20; 16(6):525-542.

Tate RL, Pfaff A, Baguley IJ, Marosszeky JE, Gurka JA, Hodgkinson AE et al. A multicentre, randomised trial examining the effect of test procedures measuring emergence from posttraumatic amnesia. [References]. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2006;(7):841-849.

Vakil E, Sharot T, Markowitz M, Aberbuch S, Groswasser Z. Script memory for typical and atypical actions: controls versus patients with severe closed-head injury. *Brain Injury* /20; 17(10):825-833.

Vaughan N, Agner D, Clinchot DM. Perseveration and wandering as a predictor variable after brain injury. *Brain Inj* 1997; 11(11):815-819.

Weir N, Doig EJ, Fleming JM, Wiemers A, Zemljic C. Objective and behavioural assessment of the emergence from post-traumatic amnesia (PTA). *Brain Inj* 2006; 20(9):927-935.

3. Diagnosi, prognosi e trattamento riabilitativo dell'anosognosia.

3.1 Introduzione

La “non-conoscenza” di malattia e disabilità può presentarsi come conseguenza di due disordini, l'*anosognosia* e la *negazione*, riconducibili a differenti livelli di compromissione: nel primo caso i disordini di veglia, o percezione (livello neurologico), oppure di comprensione contestuale, o memoria, o capacità logica (livello neuropsicologico), alterano le capacità del soggetto di poter verificare sul campo le difficoltà quotidiane; nel secondo caso un meccanismo di difesa dai problemi conseguenti alla malattia (a livello anche non cerebrale) viene spontaneamente attuato dal soggetto come difesa nei confronti di situazioni percepite come non affrontabili perché troppo stressanti.

Crosson e coll. (1989)²⁶ hanno proposto un modello teorico-interpretativo dell'anosognosia che potesse in qualche modo anche suggerire modalità di valutazione della stessa e prospettare facilitazioni per il suo superamento. Essi distinguono:

- una consapevolezza cognitiva (o “*intellectual awareness*”) quando il soggetto riesce a spiegare, attraverso un'intervista strutturata o non, in modo sufficientemente completo le proprie disabilità;
- la “*consapevolezza emergente*” si verifica di fronte alle difficoltà in attività quotidiane o durante l'esecuzione di prove prestabilite;
- infine la consapevolezza che riesce a prevedere le difficoltà future nel breve o nel lungo termine o “*consapevolezza anticipatoria*” o progettuale, comprende oltre ad una buona capacità di analisi della situazione presente anche una discreta capacità di programmazione e pianificazione delle proprie attività future adeguatamente alle proprie abilità residue (“questo riuscirò e questo non riuscirò a farlo”). Un disordine di tale alto livello di consapevolezza è forse il più difficile

²⁶ Crosson B., Poeschel Barco P., Velozo C.A., Bolesta M.M., Cooper P.V., Werts D., Brobeck T. Awareness and compensation in postacute head injury rehabilitation." *J Head Trauma Rehabil* 1989; 4(3): 46-54.

scoglio da superare nell'ambito della riabilitazione neuropsicologica, che si deve avvalere dell'indispensabile aiuto della psicologia clinica e cognitiva.

4.2 Studi disponibili

La lettura della bibliografia a disposizione ha permesso di individuare un solo studio che però non rientra pienamente nei criteri della Consensus e per tale motivo viene considerato di seconda scelta.

Di seguito si riporta la tabella sinottica.

Tabella sinottica studio di Coorte

II° scelta

Studio Anno	Setting / disegno	Popolazione (N)	Gruppo di controllo	Follow-up	Interventi	Outcomes e risultati	Commenti e limiti
Hart T., Sherer M., Whyte J., Polansky M., Novack T.A. Awareness of Behavioral, Cognitive, and Physical Deficits in Acute Traumatic Brain Injury <i>Arch Phys Med Rehabil</i> 85:1450-6 ;2004	Scopo: confrontare la compromissione della consapevolezza su tre domini (compromissione fisica, cognitiva ed emotivo-comportamentale) in pazienti con TBI in fase acuta, controllando la severità della compromissione nei differenti domini. Setting: tre programmi di riabilitazione in pazienti ricoverati Disegno: Coorte Prospettica. Persone con TBI in fase acuta sono state testate appena possibile dopo l'uscita dalla PTA con Awareness Questionnaire (AQ) Compilato dal paziente e dal neuropsicologo calcolati nei tre domini (fisico, cognitivo e funzionamento del comportamento.)	I partecipanti erano 161 persone con TBI moderato, reclutati consecutivamente dai ricoveri in tre centri di riabilitazione Tutti i partecipanti avevano più di 16 anni, ed avevano diagnosi di TBI con o senza penetrazione con GCS iniziale inferiore a 13 ed evidenza per TBI alle neuroimmagini	I partecipanti sono stati suddivisi in 6 sottocampioni "più compromessi" e "meno compromessi" rispetto ai tre domini (fisico, cognitivo, comportamentale) dell'AQ compilato dai neuropsicologici che effettuano il trattamento riabilitativo. Sono inoltre stati individuati 2 piccoli gruppi che presentano un livello omogeneo di gravità nei 3 domini considerati (rispettivamente 37 pazienti "meno compromessi" in tutti i 3 domini e 18 pazienti "più compromessi" nei 3 domini)	La somministrazione del AQ viene effettuata per i pazienti "quanto prima possibile dopo la remissione della PTA". Entro tre giorni lavorativi dal completamento del AQ, lo stesso strumento è stato completato dal neuropsicologo che ha effettuato il trattamento. Non viene condotto altro follow-up.	Non vengono applicati interventi	Per i partecipanti valutati dai medici come più compromessi in almeno 1 dominio (cioè, il punteggio più basso AQ), le auto-valutazioni differiscono significativamente tra loro in tutti e tre i domini, con punteggio più alto nel dominio comportamento, punteggio più basso nel dominio fisico e punteggio intermedio nel dominio cognitivo. Nel sottogruppo di partecipanti con punteggi allo stesso livello dei clinici in tutti e tre i domini, il punteggio del dominio fisico era più basso, valutazione maggiormente in accordo con i clinici. I partecipanti tendevano a darsi punteggi sostanzialmente invariati per gli aspetti cognitivi e comportamentali rispetto al punteggio assegnato dai clinici	Studio di 2° scelta per la CC perché include TBI gravi e moderati (GCS: media 8.2 DS 4.1; range 3–15). Mancanza di una verifica più oggettiva dei 3 domini (compromissione fisica, cognitiva, comportamentale) rispetto alla valutazione condotta mediante AQ compilato dai neuropsicologi che effettuano il trattamento.

4.3 Discussione

Ad una scala di valutazione dell'anosognosia suddivisa nei fattori fisico, cognitivo e comportamentale, somministrata al paziente e al neuropsicologo, i casi più gravi complessivamente presentavano una minore consapevolezza per i disturbi cognitivi e comportamentali; inoltre i casi non anosognosici non presentavano gravi disturbi cognitivi e comportamentali (Hart et al., 2004).

Questo lavoro viene considerato non eleggibile (in quanto il campione è di pazienti misti, gravi e moderati), ma rilevante seppure con seri limiti nella trasferibilità. Un limite dello studio è stato quello di non avere utilizzato valutazioni oggettive di ciascuno dei tre livelli, fisico, cognitivo e comportamentale. Lo riportiamo in quanto essere l'unico studio sulla consapevolezza delle GCLA durante la fase di ricovero riabilitativo.

Bibliografia item 3 lavori inclusi

Hart T., PhD, Sherer Mark, PhD, Whyte John, MD, PhD, Polansky Marcia, ScD, Novack Thomas A., "Awareness of Behavioral, Cognitive, and Physical Deficits in Acute Traumatic Brain Injury" *PhD Arch Phys Med Rehabil* Vol 85, September 2004.

Bibliografia item 3 lavori esclusi

Bach LJ, David AS. Self-awareness after acquired and traumatic brain injury. *Neuropsychol Rehabil*; 16(4):397-414 2006.

Borgaro SR, Prigatano GP, Alcott S, Kwasnica C, Cutter N. The Patient Distress Scale questionnaire: factor structure and internal consistency. *Brain Inj* 2003.

Borgaro SR, Prigatano GP. Modification of the Patient Competency Rating Scale for use on an acute neurorehabilitation unit: The PCRS-NR. [References]. *Brain Injury* 2003;(10):847-853.

Borgaro SR, Prigatano GP, Alcott S, Kwasnica C, Cutter N. The Patient Distress Scale questionnaire: factor structure and internal consistency. *Brain Inj* 2003.

Cheng SK, Man DW. Management of impaired self-awareness in persons with traumatic brain injury. *Brain Injury*; 20(6):621-628; 2006.

Fleming JM, Ownsworth T. A review of awareness interventions in brain injury rehabilitation. [References]. *Neuropsychological Rehabilitation*;(4):474-500; 2006.

Garmoe W, Newman AC, O'Connell M. Early self-awareness following traumatic brain injury: comparison of brain injury and orthopedic inpatients using the Functional Self-Assessment Scale (FSAS). *J Head Trauma Rehabil* 2005; 20(4):348-358.

Goverover Y, Johnston MV, Togliola J, Deluca J. Treatment to improve self-awareness in persons with acquired brain injury. *Brain injury*; 21:913-923 2007.

O'Keeffe FM, Dockree PM, Moloney P, Carton S, Robertson IH. Characterising error-awareness of attentional lapses and inhibitory control failures in patients with traumatic brain injury. *Exp Brain Res*; 180(1):59-67 2007.

Sawchyn JM, Mateer CA, Suffield JB. Awareness, Emotional Adjustment, and Injury Severity in Postacute Brain Injury. [References]. *The Journal of Head Trauma Rehabilitation* 2005;(4): 301-314.

Sherer M, Hart T, Whyte J, Nick TG, Yablon SA. Neuroanatomic basis of impaired self-awareness after traumatic brain injury: findings from early computed tomography. *J Head Trauma Rehabil* 2005; 20(4):287-300.

Sherer M, Hart T, Nick TG. Measurement of impaired self-awareness after traumatic brain injury: a comparison of the patient competency rating scale and the awareness questionnaire. *Brain Inj* 2003; 17(1):25-37.

Sherer M, Nakase-Thompson R, Yablon SA, Gontkovsky ST. Multidimensional assessment of acute confusion after traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86(5):896-904.

Sherer M, Hart T, Nick TG, Whyte J, Thompson RN, Yablon SA. Early impaired self-awareness after traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2003.

4. Risultati della survey

Come da indicazione del comitato promotore, al gruppo di lavoro è stato chiesto di formulare 5 quesiti ritenuti significativi della pratica clinica per le problematiche relative all'area dei disturbi cognitivo- comportamentali.

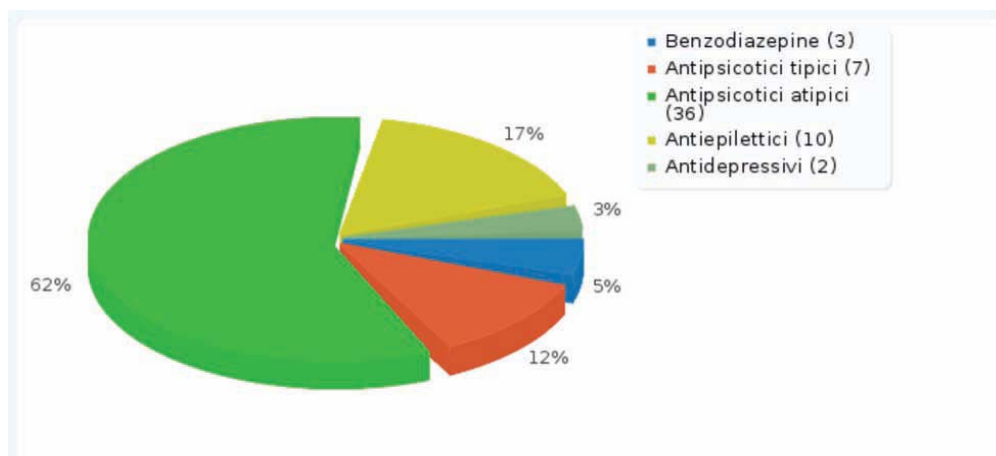
Il questionario della survey è stato compilato *on line* da parte di 58 strutture riabilitative.

La distribuzione delle risposte è riportata nei grafici sottostanti.

Item 1: Trattamento farmacologico dei disturbi comportamentali

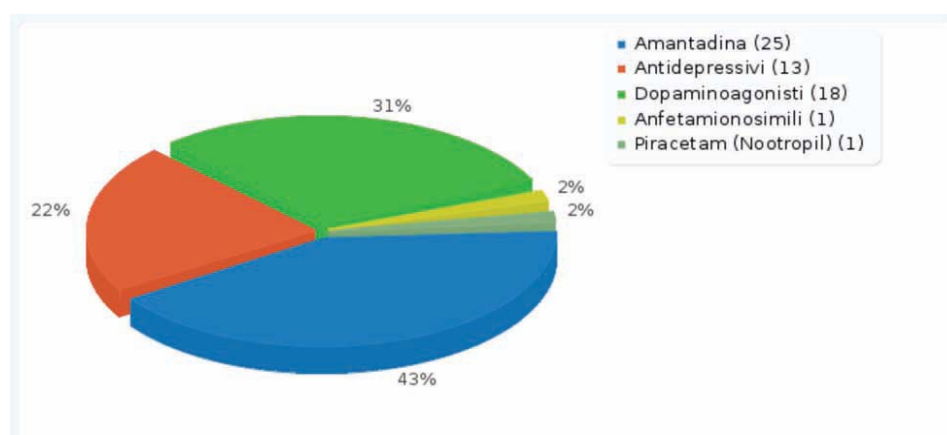
Quali farmaci utilizzate più frequentemente nel trattamento dell'agitazione post-lesionale?

Risposta	n° risposte	Percentuale
Benzodiazepine	3	5.17%
Antipsicotici tipici	7	12.07%
Antipsicotici atipici	36	62.07%
Antiepilettici	10	17.24%
Antidepressivi	2	3.45%



Quali farmaci utilizzate più frequentemente nel trattamento dell'inerzia post-lesionale?

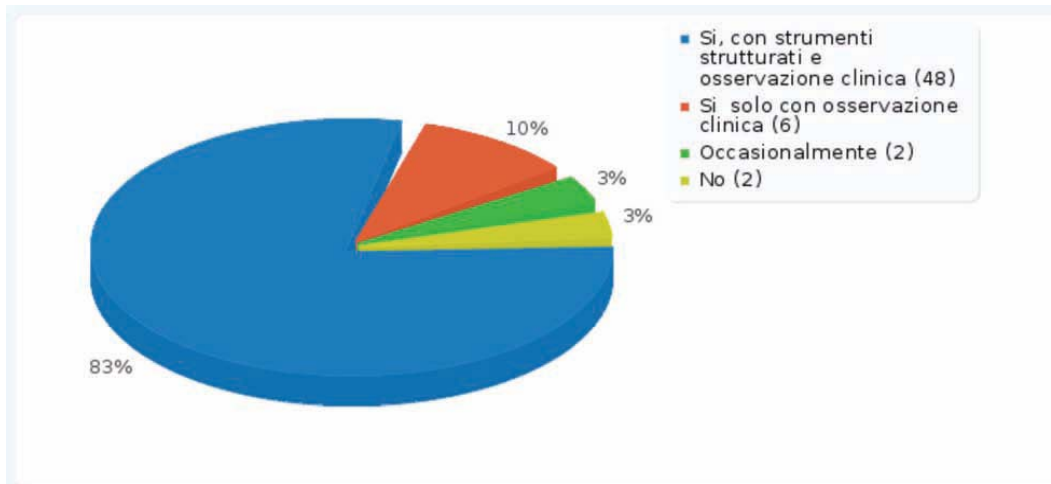
Risposta	n° risposte	Percentuale
Amantadina	25	43.10%
Antidepressivi	13	22.41%
Dopaminoagonisti	18	31.03%
Anfetamionosimili	1	1.72%
Piracetam (Nootropil)	1	1.72%



Item 2: Valutazione e trattamento dei disordini cognitivo- comportamentale in fase PTA

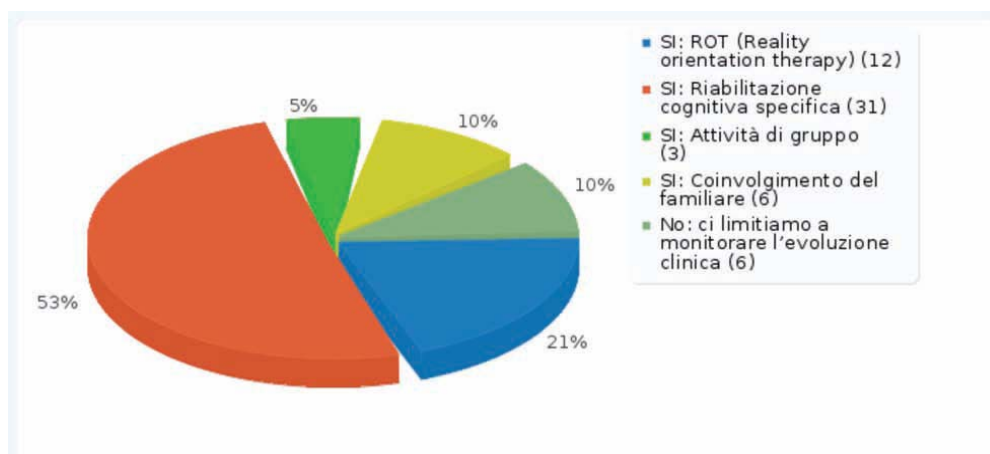
Nel vostro Centro utilizzate programmi di valutazione dei disordini cognitivo-comportamentali nella fase di Amnesia Post-traumatica/lesionale?

Risposta	n° risposte	Percentuale
Si, con strumenti strutturati e osservazione clinica	48	82.76%
Si solo con osservazione clinica	6	10.34%
Occasionalmente	2	3.45%
No	2	3.45%



Utilizzate programmi di trattamento dei disordini cognitivo-comportamentali nella fase di Amnesia Post-traumatica/lesionale?

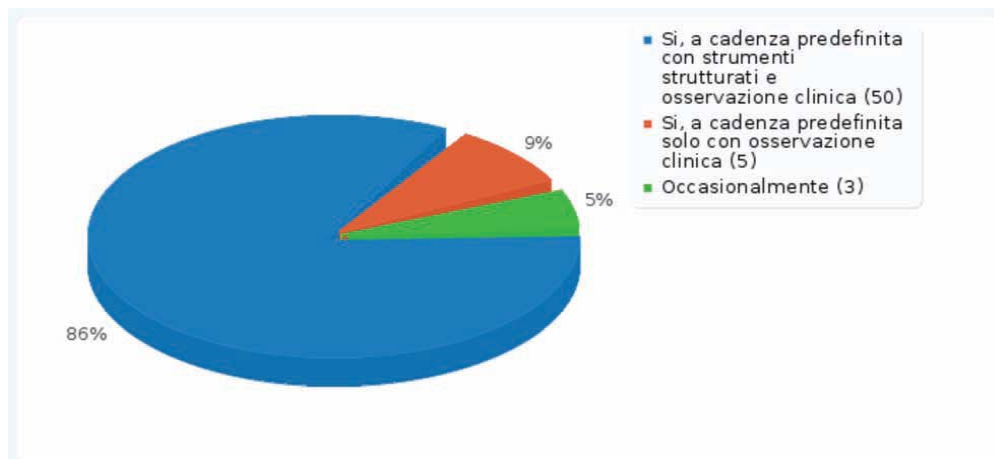
Risposta	n° risposte	Percentuale
SI: ROT (Reality orientation therapy)	12	20.69%
SI: Riabilitazione cognitiva specifica	31	53.45%
SI: Attività di gruppo	3	5.17%
SI: Coinvolgimento del familiare	6	10.34%
No: ci limitiamo a monitorare l'evoluzione clinica	6	10.34%



Item 3: valutazione dell'anosognosia

Nel vostro Centro utilizzate strumenti di valutazione del livello di consapevolezza dei disordini cognitivi nelle GCA?

Risposta	n° risposte	Percentuale
Si, a cadenza predefinita con strumenti strutturati e osservazione clinica	50	86.21%
Si, a cadenza predefinita solo con osservazione clinica	5	8.62%
Occasionalmente	3	5.17%
No	0	0.00%



Conclusioni generali

Il numero dei lavori selezionati inerenti il tema, rispetto al numero totale dei lavori letti ed analizzati, è molto esiguo perché:

- vi sono pochi finanziamenti (le molecole impiegate sono a basso costo e quindi non suscitano interesse di marketing);
- anche quando le molecole sono più costose (antipsicotici atipici) sono riferite ad una casistica di nicchia;
- la possibilità di prescrizione è scarsa (off-label)
- la difficoltà a fare studi RCT è obiettivamente evidente a causa della difficile gestione dei problemi conseguenti al non trattamento del gruppo placebo e alla grande variabilità della casistica:
 - normalmente i disordini neuropsicologici e comportamentali quando gravi e misti con altri disordini non interessano i neuropsicologi e la ricerca;
 - le conoscenze sui modelli dell'anosognosia sono molto scarse e pertanto la letteratura sulle modalità di valutazione e trattamento è ancora agli inizi di un lungo percorso futuro.

La trasferibilità delle conclusioni è molto scarsa, per non dire nulla, a causa della specificità dei casi e degli approcci.

I lavori selezionati sul trattamento farmacologico in fase ospedaliera dei disturbi comportamentali sono molto pochi e genericamente di basso profilo scientifico, pertanto le conclusioni tratte non sono trasferibili alla pratica clinica.

Le informazioni dedotte dagli studi considerati mettono in evidenza la mancanza di indicazioni di spessore scientifico per il trattamento dei disturbi comportamentali conseguenti a trauma cranico e conseguentemente la necessità di iniziare linee di ricerca che possano chiarire le migliori modalità di approccio al trattamento di queste problematiche (Harmsen, 2003)..

Uno studio che evidenzia una buona attività di farmaci beta-bloccanti in particolare il propranololo, per il controllo dei disturbi del comportamento in un campione ben selezionato di pazienti con GCLA in fase acuta. In particolare evidenzia la capacità di questo farmaco di ridurre l'intensità dei singoli episodi e conseguentemente la riduzione della necessità di ricorrere a misure di costrizione durante la fase di ospedalizzazione (Brooke 1992).

Haslam e coll. (1994) dimostrano una correlazione tra esito cognitivo e durata della PTA, e esito cognitivo e PCD che non è lineare: essa è alta all'inizio della PTA e del PCD e poi diminuisce al passare del tempo.

I disturbi comportamentali più persistenti durante la fase di PTA sono: agitazione, aggressività, eloquio incoerente, distraibilità, insofferenza dell'attesa, assenza di valutazione della sicurezza alterazione del tono dell'umore (Weir et al., 2006).

Mentre i disturbi cognitivi e dell'iperattivazione presentano una correlazione diretta con il grado di gravità del trauma, i disturbi emozionali nei pazienti con trauma lieve- moderato sono della stessa entità di quelli nei pazienti con trauma grave (Rapaport et al., 2002).

Ad una scala di valutazione dell'anosognosia somministrata al paziente e al neuropsicologo, la gravità dei disturbi cognitivi e comportamentali correla con il livello di anosognosia (Hart et al., 2004).

Osservando infine i dati della survey, facciamo (o diciamo di fare) precise e puntuali valutazioni della PTA e dell'anosognosia, ma poi il nostro comportamento non è uniforme a livello di trattamento dei disturbi cognitivi e comportamentali durante la fase di PTA, che è variabile e non strutturato.

Glossario

GCLA	Grave Cerebrolesione Acquisita
GCS	Glasgow Coma Scale
TCE	Trauma Cranio Encefalico
PTA	Post Traumatic Amnesia
TBI	Traumatic Brain Injury
ADL	Activities Daily Living
PBD	Positive Behavioural Disorders
LCF	Levels of Cognitive Functioning
LCF-r	Levels of Cognitive Functioning-Revised
PCD	Post-Coma Disturbance
APT	Amnesia Post Traumatica
GOAT	Galveston Orientation and Amnesia Test
GOS	Glasgow Outcome Scale
ROT	Reality Orientation Therapy
RCT	Randomized Controlled Trial
off-label	indicazione della patologia in questione non presente sul bugiardino del farmaco