



3° CONFERENZA  
NAZIONALE DI  
CONSENSO  
Salsomaggiore Terme  
5-6 novembre 2010



**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?**

Anna Cantagallo e Mauro Mancuso

Lavori di gruppo:

Gianettore Bertagnoni (med), Emanuele Biasutti (med), Maria Grazia Gambini (psico), Nadia Magnani (med), Angela Morreale (med), Andrea Petracco (LT), Gabriella Vallies (med)

Con la partecipazione di:  
Stefano Pelliccioli (familiare)



3° CONFERENZA  
NAZIONALE DI  
CONSENSO  
Salsomaggiore Terme  
5-6 novembre 2010



Società  
Italiana di  
Medicina  
Fisica e  
Riabilitativa



## Items

In tutti i pazienti, anche solo temporaneamente, ma in molti casi anche fra gli esiti, sono presenti menomazioni e disabilità cognitivo-comportamentali.

Consensus Conference sull'efficacia della riabilitazione neuropsicologica  
Siena, Febbraio 2010: per funzioni nps e per quadri sindromici.

Tre items di interesse nuovo:

### 1. **Trattamenti farmacologici** dei disturbi comportamentali

1. Diagnosi, prognosi e trattamento riabilitativo dei disturbi neuropsicologici e comportamentali **nella fase di amnesia post-traumatica (PTA) o post- evento acuto**

2. Diagnosi, prognosi e trattamento riabilitativo dell'**anosognosia**



3° CONFERENZA  
NAZIONALE DI  
CONSENSO  
Salsomaggiore Terme  
5-6 novembre 2010



## Tempi

La ricerca bibliografica ha portato all'individuazione di 8361 abstract, che sono stati valutati in maniera indipendente da due revisori (Edwards, 2002). Il lavoro si è articolato in 3 fasi:

- **T1: lettura abstract** e prima selezione dei lavori potenzialmente pertinenti (*setting* della valutazione, popolazione, fase di ricovero, argomenti rilevanti per il quesito della Consensus);
- **T2: ricerca e successiva lettura dei full text** dei lavori selezionati nel T1;
- **T3: analisi qualitativa dei lavori selezionati** nel T2.



**3° CONFERENZA  
NAZIONALE DI  
CONSENSO**  
Salsomaggiore Terme  
5-6 novembre 2010



## T1: lettura abstract

<b>Totale abstract letti</b>	<b>8361</b>
Esclusi	7933
Non chiari	116
Eleggibili	312
<b>TOT Full Text da reperire</b>	<b>428</b>

## T2: lettura Full-Text

<b>Totale Full-text letti</b>	<b>350</b>
Esclusi	341
Reclutati I° scelta	4
Utili/Rilevanti II° scelta	5

**T3 Full Text analizzati 9**



**3° CONFERENZA  
NAZIONALE DI  
CONSENSO**  
Salsomaggiore Terme  
5-6 novembre 2010



Società  
Italiana di  
Medicina  
Fisica e  
Riabilitativa

S. I. M. F. E. R.



## Item 1

# Trattamenti farmacologici dei disturbi comportamentali



3° CONFERENZA  
NAZIONALE DI  
CONSENSO  
Salsomaggiore Terme  
5-6 novembre 2010



## Disturbi comportamentali

- Alterazione acquisita del comportamento, immotivato e non sintonico con l'ambiente relazionale
- Capace di interferire con le attività di cura, riabilitazione e con la sicurezza per il paziente (Harmsen, 2004)
- Distinguibile in sintomi positivi e sintomi negativi (Rao, 2007)



3° CONFERENZA  
NAZIONALE DI  
CONSENSO  
Salsomaggiore Terme  
5-6 novembre 2010



# Studi disponibili

## I° Scelta

### Revisioni sistematiche

- 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
- 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

### Studi Clinici Randomizzati e Controllati

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

## II° Scelta

### Studio di Coorte

- 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



3° CONFERENZA  
NAZIONALE DI  
CONSENSO  
Salsomaggiore Terme  
5-6 novembre 2010



## Studi disponibili

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

- **Obiettivo:** valutazione dei fattori di rischio nell'uso dei neurolettici ed eventuali outcome in caso di sindrome maligna
- **8 studi inclusi** (dal 1966 al 2008)
- **Risultati :**
  - Nessuna rilevanza clinica per la esiguità delle casistiche
  - Molti papers relativi a case report
  - Non chiaro se la NMS è più grave nei TBI: mancanza di controlli
  - Warning sulla possibilità di NMS



## Studi disponibili



3° CONFERENZA  
NAZIONALE DI  
CONSENSO  
Salsomaggiore Terme  
5-6 novembre 2010

- Fleming 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
- **Obiettivo:** valutare l’efficacia di trattamenti farmacologici in pazienti agitati ed aggressivi dopo TBI
- **Metodologia:** Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline, Embase
- **6 studi inclusi relativi all’uso di Amantadina, Metilfenidato, Propanololo e Pindololo vs placebo**
- **Risultati**
  - Esiguità delle casistiche
  - Bassa rilevanza clinica per mancanza di evidenze di efficacia dei vari trattamenti
  - Raccomandazione all’uso di ff con pochi effetti collaterali
  - Maggiori evidenze di efficacia per i beta-bloccanti
  - Nota di segnalazione per lo studio di Brooke



## Studi disponibili

3° CONFERENZA  
NAZIONALE DI  
CONSENSO  
Salsomaggiore Terme  
5-6 novembre 2010

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

- **Obiettivo:** valutazione dell'efficacia del trattamento con Beta bloccanti (propranololo)
- **Metodologia:**
  - 21 pazienti con GCS < 8 nelle prime 24 h e LOC > a 1 ora
  - 11 pazienti trattati con farmaco vs 10 pazienti trattati con placebo
  - Presenza di agitazione misurata con Overt Aggression Scale
  - Trattamento con Propranololo 60mg/die incrementato fino a remissione dei sintomi o comparsa di effetti collaterali (max 420 mg/die)
- **Risultati**
  - Diminuzione dell'ampiezza delle crisi
  - Assenza di riduzione della frequenza
  - Minore necessità di contenzione fisica



## Studi disponibili

3° CONFERENZA  
NAZIONALE DI  
CONSENSO  
Salsomaggiore Terme  
5-6 novembre 2010

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:**
  - Primario: evidenziare correlazioni tra PBD e PTA
  - Secondario: valutare l'efficacia di neurolettici
- **Metodologia**
  - 60 pazienti con TBI (28 con PTA vs 32 senza PTA)
  - GCS nei primi 15 min < a 9 (media=6 range 3-13)
  - PBD → si/no
  - Vari ff neurolettici (levopromazina, pipamperon, zuclopentixolo, prometazina, aloperidolo, clorpromazina) e non neurolettici (mirtazapina, carbamazepina, biperideen, oxazepam)
- **Risultati**
  - Verosimile correlazione tra PTA e PBD
  - Correlazione dei PBD con funzioni cognitive di base (memoria attenzione)
  - Ruolo dei farmaci neurolettici nella modulazione dei processi cognitivi
  - Verosimile interferenza dell'ambiente su PBD



3° CONFERENZA  
NAZIONALE DI  
CONSENSO  
Salsomaggiore Terme  
5-6 novembre 2010



## Item 2

# Diagnosi, prognosi e trattamento riabilitativo dei disturbi neuropsicologici e comportamentali nella fase di amnesia post-traumatica



3° CONFERENZA  
NAZIONALE DI  
CONSENSO  
Salsomaggiore Terme  
5-6 novembre 2010



# Amnesia Post-Traumatica

- L' Amnesia Post- Traumatica (PTA) è caratterizzata dalla presenza di **confusione, disorientamento spaziale e temporale, e dall'impossibilità a rievocare in ordine temporale corretto gli eventi delle ultime 24 ore** (Russell e Smith, 1961).
- La durata della fase di PTA è un importante **fattore di prognosi** cognitiva generale e mnesica specifica.
- Può essere misurata con strumenti valutativi che operano in **modalità retrospettiva** (Galveston Orientation and Amnesia Test, GOAT: Levin et al., 1979), oppure in **modalità prospettica**, durante la PTA in corso (Artiola et al., 1980).

Nella fase di PTA sono presenti in associazione disturbi di

- **Funzioni Mnesiche e Orientamento**
- **Funzioni Attentive**
- **Funzioni Esecutive**
- **Comportamento**



3° CONFERENZA  
NAZIONALE DI  
CONSENSO  
Salsomaggiore Terme  
5-6 novembre 2010



## Item 2. Studi disponibili

### Il lavoro di prima scelta è uno Studio Prognostico:

- 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", *Brain Injury*, 8(6): 519-528, 1994.

### I due lavori di seconda scelta sono studi di Accuratezza Diagnostica:

- Rapoport M. , McCauley S., Levin H., Song J., Feinstein, A. "The role of injury severity in neurobehavioral outcome 3 months after traumatic brain injury" *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 5(2): 123-132, 2002.
- Weir N, Doig EJ, Fleming JM, Wiemers A, Zemljic C. "Objective and behavioural assessment of the emergence from post-traumatic amnesia (PTA)". *Brain Injury* 20(9):927-935, 2006 .



## Valutazione della qualità dello studio:

+ campione rappresentativo, non perdita al FU, misurazione degli esiti e analisi statistica appropriate, PCD

- Non studiati fattori confondimento, valutazione della PTA con Westmead (non GOAT)

Salsomaggiore Terme  
5-6 novembre 2010



**I° scelta  
Studio Prognostico  
Haslam et al.,  
1994**

<p>N=57</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Età &gt;15 aa</li> <li>2. GCS &lt; o =8 entro 6 h dal trauma o entro 48 h.</li> <li>3. GOS &lt; 4 o comunque in grado di sostenere una valutazione cognitiva dopo 12 mesi.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>GCS in</b></li> <li>2. <b>Durata coma</b></li> <li>3. <b>TAC cerebrale</b></li> <li>4. Presenza di <b>interventi NCH</b></li> <li>5. <b>Durata della PTA</b> (Scala Westmead)</li> <li>6. <b>Durata del periodo tra l'uscita dal coma e la fine della PTA (Post-Coma Disturbance)</b></li> <li>7. <b>Natura del trauma</b> (2 gruppi: incidente stradale, o di altra natura)</li> </ol>	<p>12 mesi</p> <p><b>Attenzione</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <i>Paced Auditory Serial Addition Test</i></li> <li>2) <i>Symbol Digits Modalities Test.</i></li> </ol> <p><b>Memoria Verbale</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>3) <i>Rey Auditory Verbal Learning Test.</i></li> </ol> <p><b>Intelligenza Verbale</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>4) <i>Vocabulary subtest of the Wechsler Adult Intelligence Scale- Revised.</i></li> </ol>	<p><b>Psy1: memoria anterograda</b> <b>Psy2: velocità processazione</b></p> <p><b>PTA e PCD</b> risultano essere i migliori predittori di outcome cognitivo, soprattutto se trasformati (<b>radice quadrata dei loro punteggi grezzi</b>) poiché la velocità di recupero dei 2 fattori Psy è massima all'inizio della PTA e del PCD e poi diminuisce al passare del tempo (correlazione tra PTA e outcome cognitivo non lineare)</p>
---	--	---	--



3° CONFERENZA  
NAZIONALE DI  
CONSENSO  
Salsomaggiore Terme  
5-6 novembre 2010



## Item 2. Studi disponibili

### Lavori II° scelta Accuratezza Diagnostica

Rapoport et al, 2002

Weir et al, 2006

Entrambi prendono in considerazione un campione di popolazione mista (trauma lieve-moderato-grave).

### Rapoport et al, 2002

analisi in 102 lievi, 41 moderati, 139 gravi

la presenza di disturbi cognitivi e comportamentali valutati con NBRS-R di Levin e coll

correlandoli alla entità del trauma lieve/medio/grave: mentre per i disturbi cognitivi correlazione diretta tra grado di gravità del trauma e entità del disturbo, **per i disturbi emozionali questo non è dimostrabile (trauma lieve- moderato come trauma grave)**





3° CONFERENZA  
NAZIONALE DI  
CONSENSO  
Salsomaggiore Terme  
5-6 novembre 2010



## Item 2. Studi disponibili

### Lavori II° scelta Accuratezza Diagnostica

#### Weir et al, 2006

67 casi misti

scala osservazione comportamento creata *ad hoc*

lo studio analizza l'incidenza di comportamenti inadeguati presenti all'inizio delle osservazioni e la durata di tali comportamenti nel tempo (dall'entrata in riabilitazione, e non dal TCE)

**i comportamenti che impiegano più tempo a risolversi sono:**

Aggressività, Comportamenti inappropriati, Agitazione, Alterazione del tono dell'umore, Distraibilità, Incapacità di attesa, Assenza di valutazione della sicurezza

#### Limite

la durata di tali comportamenti nel tempo è misurata dall'entrata in riabilitazione, e non dal TCE



3° CONFERENZA  
NAZIONALE DI  
CONSENSO  
Salsomaggiore Terme  
5-6 novembre 2010



## Item 3

# Diagnosi, prognosi e trattamento anosognosia



3° CONFERENZA  
NAZIONALE DI  
CONSENSO  
Salsomaggiore Terme  
5-6 novembre 2010



# Anosognosia

La "non-conoscenza" di malattia e menomazioni/disabilità:

- *anosognosia*
- *negazione*

Modello Crosson e coll. (1989)

- "*consapevolezza dichiarativa*" (o "*intellectual awareness*")
- "*consapevolezza emergente*"
- "*consapevolezza anticipatoria*" o progettuale



3° CONFERENZA  
NAZIONALE DI  
CONSENSO  
Salsomaggiore Terme  
5-6 novembre 2010



## Item 3. Studi disponibili

### Un solo lavoro, II° scelta (TCE moderati e gravi), studio di Coorte

Hart T., Sherer M., Whyte J., Polansky M., Novack T.A. "Awareness of Behavioral, Cognitive, and Physical Deficits in Acute Traumatic Brain Injury" *Arch Phys Med Rehabil* 85:1450-6, 2004.

- **consapevolezza su tre domini** (compromissione fisica, cognitiva ed emotivo-comportamentale), controllando la severità della compromissione nei differenti domini.
- Questionario di Autovalutazione (AQ) compilato dai **pazienti** alla fine della PTA e dai **neuropsicologi**
- partecipanti (N=161) suddivisi in 6 sottocampioni "più compromessi" e "meno compromessi" rispetto ai tre domini (fisico, cognitivo, comportamentale)



3° CONFERENZA  
NAZIONALE DI  
CONSENSO  
Salsomaggiore Terme  
5-6 novembre 2010



## Item 3. Studi disponibili

### Un solo lavoro, II° scelta (TCE moderati), studio di Coorte (continua)

Hart T., Sherer M., Whyte J., Polansky M., Novack T.A. "Awareness of Behavioral, Cognitive, and Physical Deficits in Acute Traumatic Brain Injury" *Arch Phys Med Rehabil* 85:1450-6, 2004.

- i casi più gravi complessivamente presentavano una minore consapevolezza per i disturbi cognitivi e comportamentali
- i casi non anosognosici non presentavano gravi disturbi cognitivi e comportamentali

#### Limiti:

- Gruppo misto
- non vengono effettuate valutazioni oggettive di ciascuno dei tre livelli, fisico (per es. FT), cognitivo e comportamentale



3° CONFERENZA  
NAZIONALE DI  
CONSENSO  
Salsomaggiore Terme  
5-6 novembre 2010



## Conclusioni

Il numero dei lavori selezionati inerenti il tema (9), rispetto al numero totale dei lavori visionati (8361) ed analizzati, è molto esiguo perché:

- vi sono **pochi finanziamenti** ed interesse per la ricerca in questi domini;
- normalmente i disordini neuropsicologici e comportamentali quando gravi e misti con altri disordini **non interessano** i neuropsicologi;
- anche quando le molecole sono più costose (antipsicotici atipici) sono riferite ad una **casistica di nicchia**;
- la possibilità di prescrizione è scarsa (**off-label**);



3° CONFERENZA  
NAZIONALE DI  
CONSENSO  
Salsomaggiore Terme  
5-6 novembre 2010



## Conclusioni

Il numero dei lavori selezionati inerenti il tema (9), rispetto al numero totale dei lavori visionati (8361) ed analizzati, è molto esiguo perché:

- 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;
- nessuno studio sui **comportamenti negativi**, in quanto meno disturbanti;
- nessuno studio sull'efficacia della **riabilitazione di struttura**;
- 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.



3° CONFERENZA  
NAZIONALE DI  
CONSENSO  
Salsomaggiore Terme  
5-6 novembre 2010



## Conclusioni

- Necessità di iniziare **nuove linee di ricerca** che possano chiarire le migliori modalità di trattamento farmacologico dei disturbi del comportamento (Harmsen, 2003), ma anche le modalità di valutazione e trattamento dei disturbi cognitivi in fase di PTA, nonché dell'anosognosia.
- Brooke, 1992: **buona attività di farmaci beta-bloccanti in particolare il propanololo**, in particolare riduzione dell'intensità dei singoli episodi e conseguentemente della necessità di ricorrere a misure di costrizione durante la fase di ospedalizzazione.





3° CONFERENZA  
NAZIONALE DI  
CONSENSO  
Salsomaggiore Terme  
5-6 novembre 2010



## Conclusioni

- Haslam e coll. (1994) dimostrano una **correlazione tra esito cognitivo e durata della PTA, e esito cognitivo e PCD non 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).
- La **gravità dei disturbi cognitivi e comportamentali** correla con il livello di **anosognosia** (Hart et al., 2004).
- La gravità dei disturbi emozionali **non** correla con la gravità del TCE (Rapaport et al., 2002).



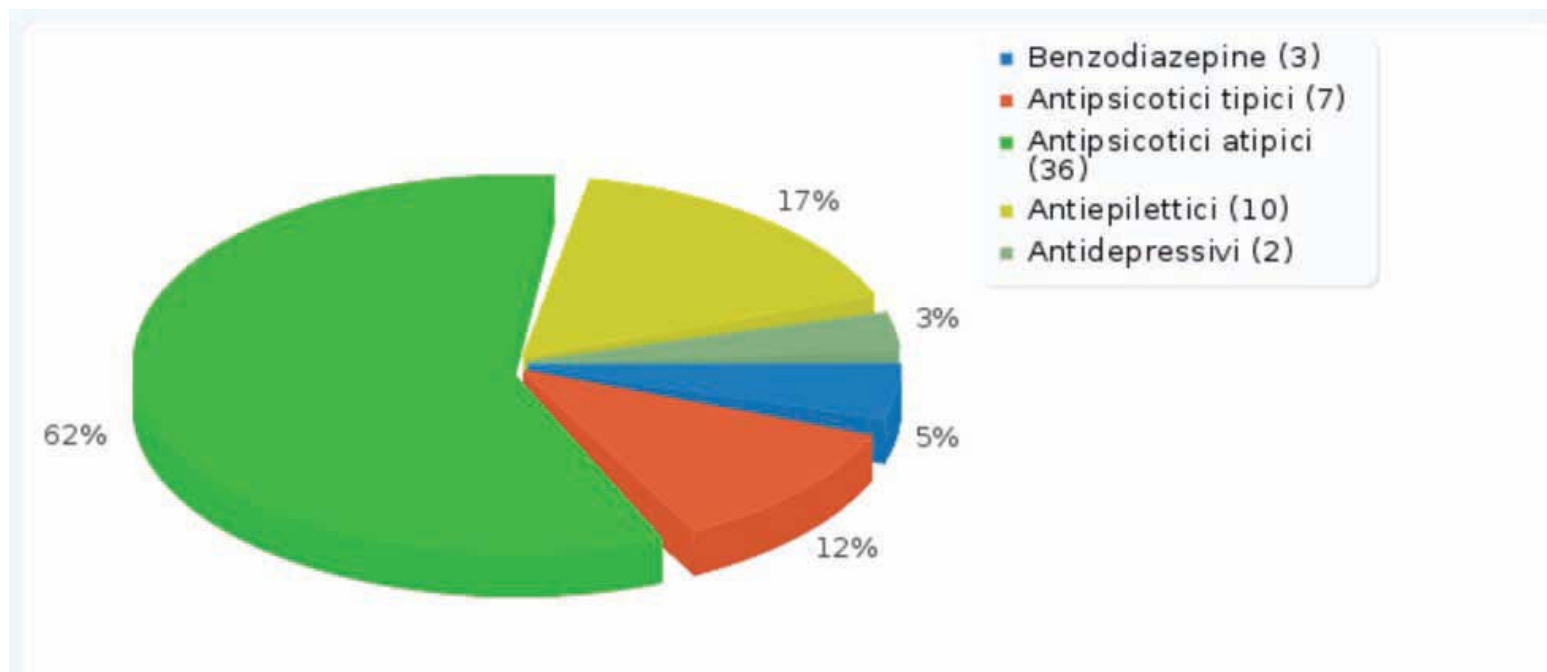
## Risultati della Survey

3° CONFERENZA  
NAZIONALE DI  
CONSENSO  
Salsomaggiore Terme  
5-6 novembre 2010

Al gruppo di lavoro è stato chiesto di formulare 5 quesiti ritenuti significativi rispetto ai 3 items: 2, 2, 1.

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

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



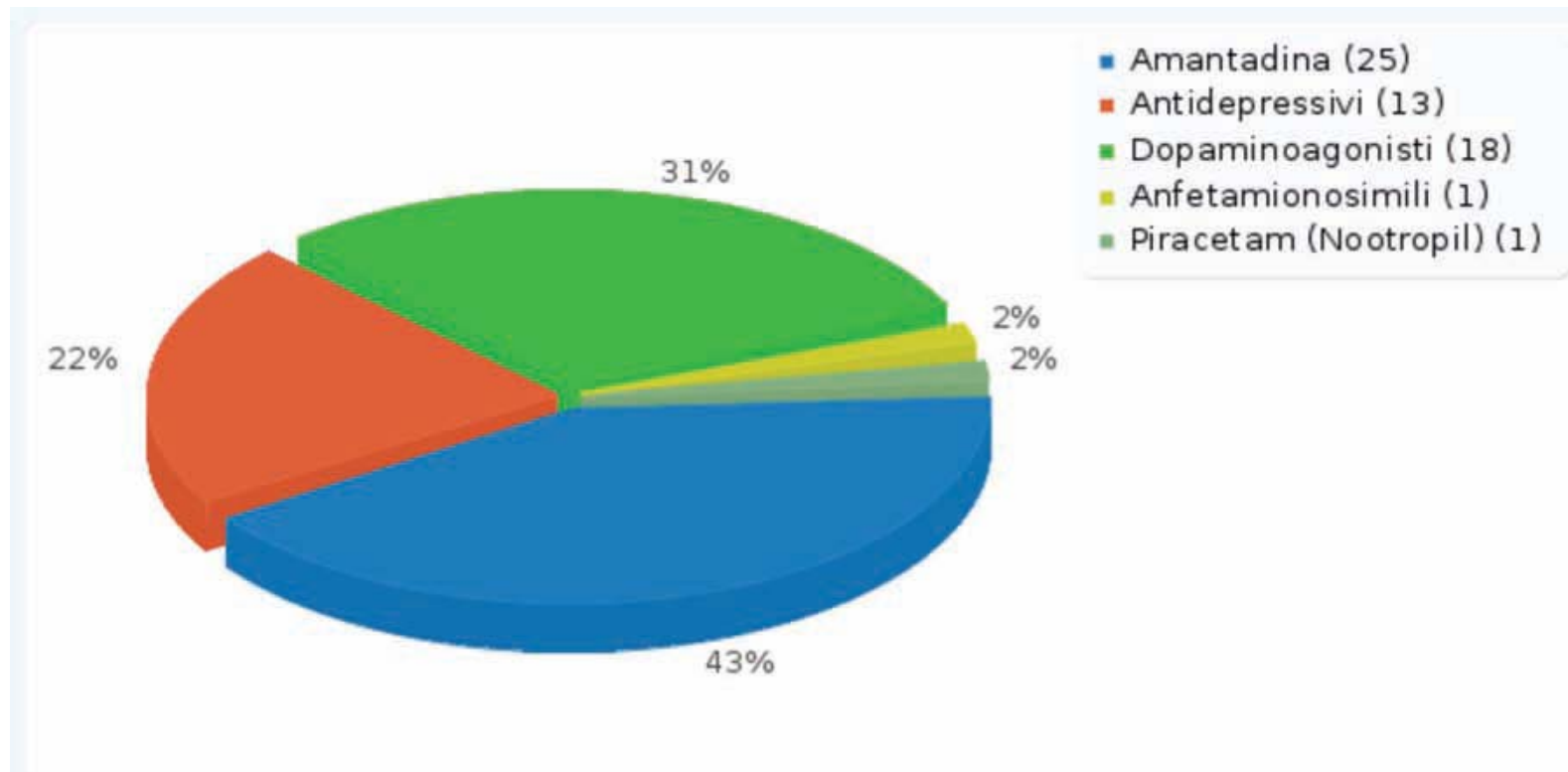


3° CONFERENZA  
NAZIONALE DI  
CONSENSO  
Salsomaggiore Terme  
5-6 novembre 2010



## Risultati della Survey

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

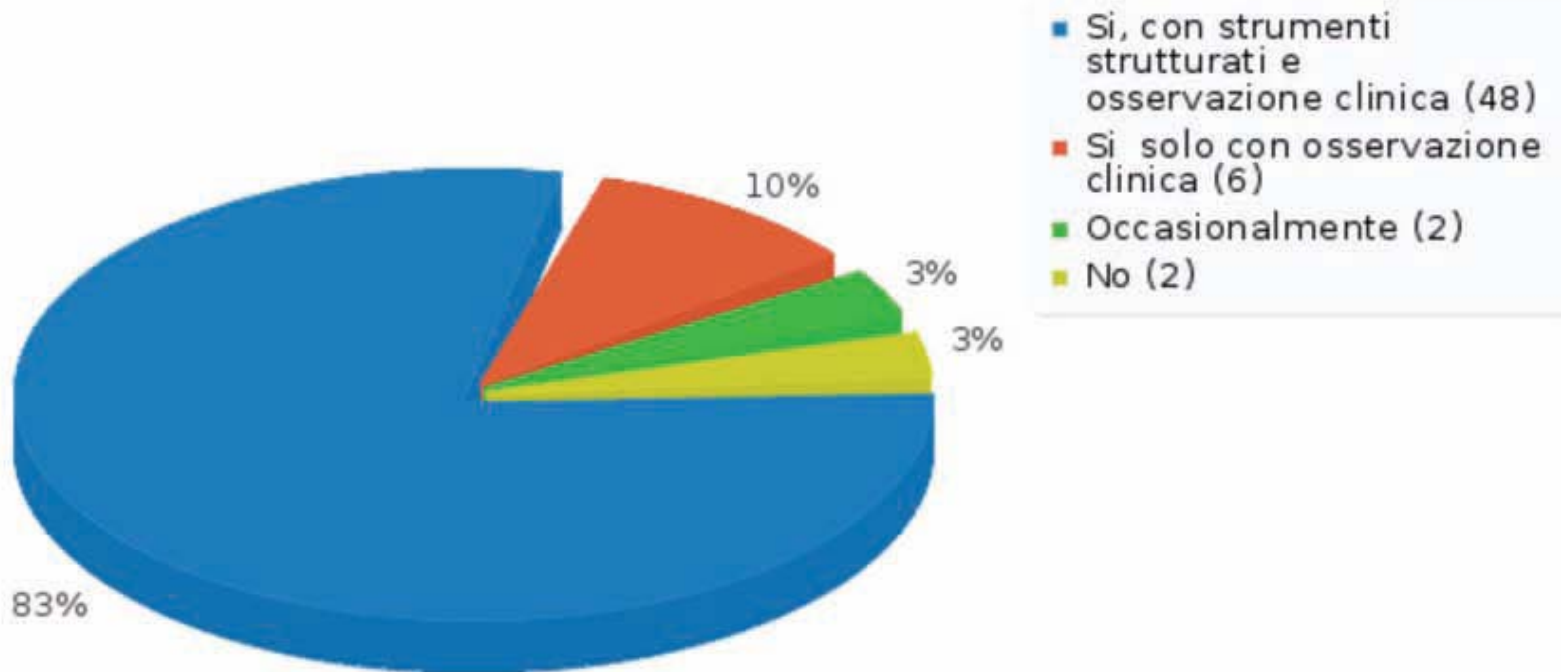




## Risultati della Survey

3° CONFERENZA  
NAZIONALE DI  
CONSENSO  
Salsomaggiore Terme  
5-6 novembre 2010

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

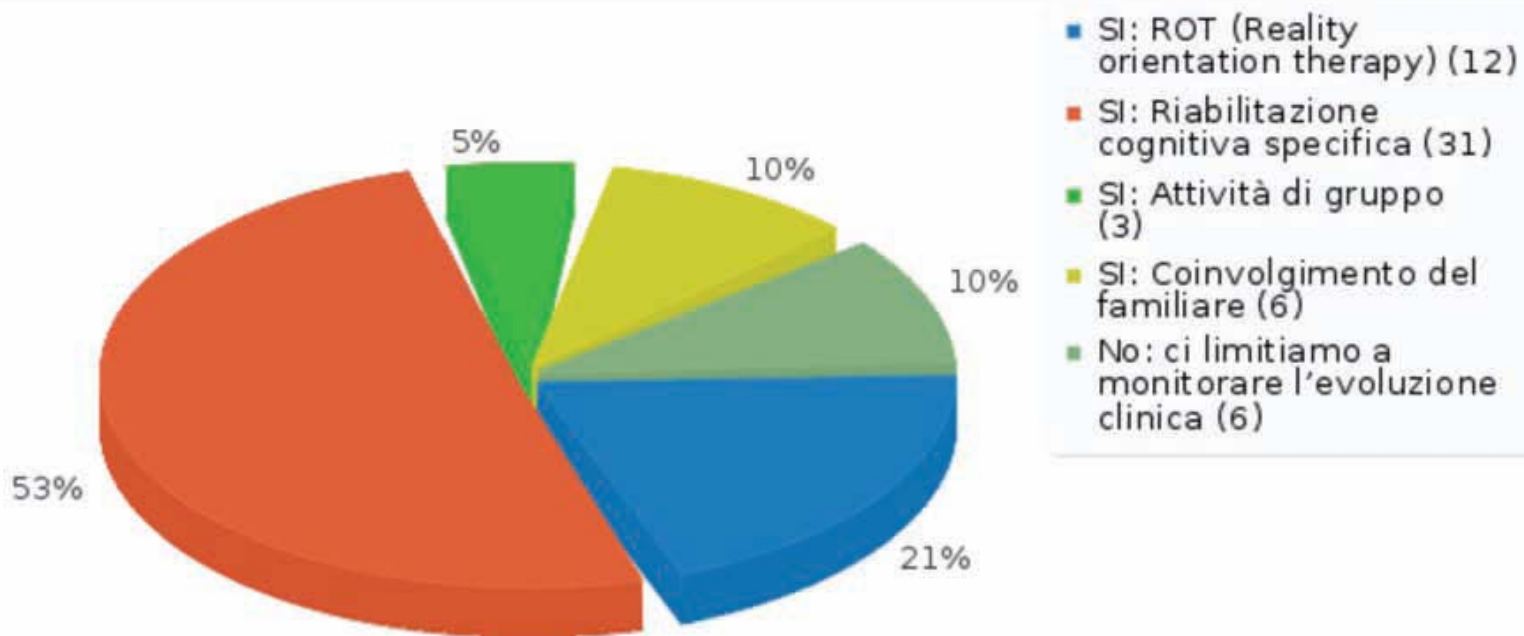




## Risultati della Survey

3° CONFERENZA  
NAZIONALE DI  
CONSENSO  
Salsomaggiore Terme  
5-6 novembre 2010

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

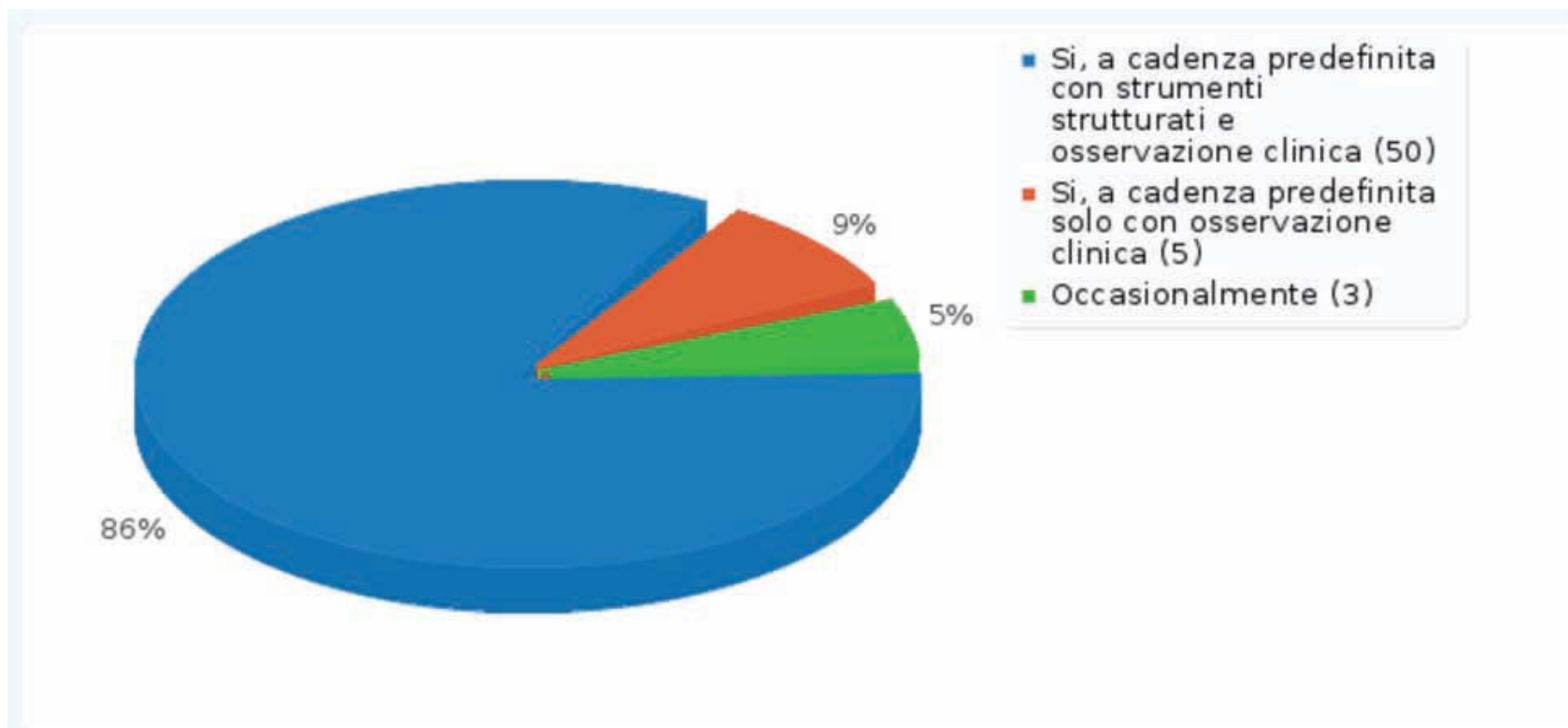




## Risultati della Survey

3° CONFERENZA  
NAZIONALE DI  
CONSENSO  
Salsomaggiore Terme  
5-6 novembre 2010

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





3° CONFERENZA  
NAZIONALE DI  
CONSENSO  
Salsomaggiore Terme  
5-6 novembre 2010



## Conclusioni Survey

- facciamo (o diciamo di fare) trattamento dei disturbi negativi del comportamento, anche se **non vi sono evidenze dell'efficacia di farmaci specifici**
- facciamo (o diciamo di fare) precise e puntuali valutazioni della PTA e dell'anosognosia, ma poi il **trattamento dei disturbi cognitivi e comportamentali durante la fase di PTA è variabile**
- facciamo (o diciamo di fare) nel 50% dei centri un trattamento specifico dei disturbi cognitivi, anche se **non esistono dimostrazioni della sua efficacia nella fase di PTA**
- facciamo (o diciamo di fare) precise e puntuali valutazioni dell'anosognosia, anche se **in letteratura i modelli cognitivi sono ancora in studio**