

Dealing with patients with consciousness disorders: a multimodal approach to support the diagnosis and prognosis

PI Dott.ssa Leonor Josefina Romero Lauro

Co-PI Dott.ssa Vincenzina Lo Re

Ente Finanziatore: Ministero della Salute

Destinatario Istituzionale: IRCCS Istituto Mediterraneo per i Trapianti e Terapia ad alta specializzazione - ISMETT

Bando: Ricerca Finalizzata 2016

Costo complessivo del progetto: euro 889.020,00

Contributo del Ministero della Salute: euro 449.460,00

Unità Operative: UO1 IRCCS ISMETT (Capofila), UO2 IRCCS Centro Neurolesi "Bonino Pulejo"; UO3 Università degli Studi di Milano

Durata: 36 mesi

Background

I disturbi dello stato di coscienza, a seconda della severità, possono essere classificati in: a. coma (stato in cui gli occhi sono chiusi e non vi è nessuna risposta neanche dopo intensa stimolazione); b. sindrome della veglia arespensiva (UWS) (la vigilanza è recuperata ma la coscienza non è integra); c. stato di minima coscienza (MCS) (sono visibili i primi segni di comunicazione funzionale e consapevolezza).

La difficoltà della diagnosi differenziale tra UWS e MCS è rappresentata dal fatto che i pazienti potrebbero recuperare la consapevolezza del sé e dell'ambiente che li circonda, ma allo stesso tempo avere una compromissione delle loro capacità comunicative tale da non potersi esprimere adeguatamente, portando così ad un'alta probabilità di diagnosi errate. La ricerca ha cercato di risolvere questo problema esaminando l'attività cerebrale dei pazienti con grave compromissione dello stato di coscienza attraverso l'uso di neuroimaging funzionale ed elettrofisiologia. In questi studi in genere viene indagata la presenza di pattern tipici di risposte neurali alla presentazione di stimoli o a comandi verbali, evitando così di affidarsi alla capacità del paziente di muoversi per stabilire se vi è una coscienza residua o meno.

Recentemente una tecnica innovativa, che unisce stimolazione magnetica transcranica ed elettroencefalografia (TMS-EEG), è stata utilizzata con successo per rilevare e misurare, al letto del paziente, il recupero della consapevolezza in pazienti affetti da disturbo della coscienza impossibilitati a muoversi o comunicare.

Innovazione e impatto

Nonostante la ricerca metta in evidenza la sua inadeguatezza, il "*gold standard*" nella diagnosi dei

disturbi dello stato di coscienza rimane ancora la valutazione clinica basata sull'osservazione del comportamento dei pazienti, che potrebbero però non essere in grado di mostrare i segni della loro consapevolezza poiché affetti da gravi deficit delle capacità cognitive, motorie e sensoriali. L'uso di tecniche alternative, come ad esempio la risonanza magnetica cerebrale funzionale ad alto campo magnetico o la TMS-EEG, è ad oggi limitato all'ambito della ricerca e non influisce sulla pratica clinica. Traducendo le più recenti e promettenti evidenze della ricerca scientifica (vedi dati preliminari) in un nuovo approccio diagnostico inserito nella routine ospedaliera, il nostro progetto offre un metodo strategico e risolutivo per affrontare la delicata questione del riconoscimento della consapevolezza nella valutazione dei DOC. Fornendo informazioni sullo stato di coscienza attraverso misure dirette dell'attività cerebrale, obiettive e indipendenti dal comportamento, il presente progetto offre un metodo diagnostico innovativo, che consente di migliorare le previsioni prognostiche e quindi le indicazioni per le terapie ed i programmi di riabilitazione più appropriati.

Obiettivi dello studio

Il progetto mira a implementare un approccio diagnostico multimodale per i pazienti con disturbo di coscienza che integri le osservazioni cliniche standard con dati sull'attività cerebrale, misurati tramite l'uso di un sistema integrato che combina Stimolazione Magnetica Transcranica ed Elettroencefalografia (TMS-EEG) e mediante Imaging di Risonanza Magnetica strutturale e funzionale (sMRI e fMRI).

L'obiettivo principale è migliorare la capacità di valutare lo stato di coscienza in pazienti minimamente o per nulla responsivi dal punto di vista comportamentale, come i pazienti in stato di minima coscienza (MCS) o i pazienti con sindrome della veglia non responsiva (UWS). Ciò permetterà una maggiore accuratezza diagnostica e, di conseguenza, potrà fornire informazioni prognostiche oggettive per migliorare l'approccio terapeutico in questi pazienti. Inoltre, tale ricerca fornirà dati utili a validare ulteriormente lo stesso approccio multimodale, favorendo il progresso della conoscenza scientifica circa i meccanismi neuronali che sottendono i disturbi della coscienza.

Pubblicazioni/Risultati raggiunti

Il progetto è ancora in corso. Sono stati analizzati i dati intermedi finora raccolti e i risultati possono essere così sintetizzati:

- 1) Esiste un buon grado di concordanza tra la diagnosi clinica standard dei pazienti, le valutazioni multimodali neurofisiologiche e di neuroimaging, con un apporto di informazioni complementari tra loro.
- 2) la valutazione strumentale si è dimostrata imprescindibile per misurare in modo oggettivo lo stato funzionale dei circuiti cerebrali e la loro capacità di sostenere lo stato di coscienza. I risultati ottenuti mediante TMS-EEG indicano che questo approccio è irrinunciabile per identificare potenzialità per un recupero di coscienza nei pazienti in cui è difficile individuare la presenza di comportamenti volontari. Questi risultati supportano finora l'utilità diagnostica dell'approccio

strumentale multimodale implementato dal progetto. Oltretutto, la singola valutazione TMS-EEG invece si è dimostrata più affidabile e robusta della valutazione clinica perché non è influenzata dalla responsività comportamentale e misura in modo diretto e oggettivo lo stato funzionale dei circuiti cerebrali.

Diffusione dei risultati:

- *“A non-invasive perturbational approach to DOC”*. Biomarkers of awareness and wakefulness and therapeutic options in patients with disorders of consciousness, International Symposium MIDOC 2019, Milano 16-17/12/2019. (Speaker: dr. S. Casarotto)

- *“TMS-EEG is sensitive to the brain’s capacity for consciousness: a reproducibility study”*. E Varoli, S De Salvo, E Lo Gerfo, N Muscarà, F Corallo, L Romeo, A Comanducci, A Quartarone, S Marino, L Bonanno, V Lo Re, LJ Romero-Lauro, S Casarotto. 6th Annual Brain Stimulation and Imaging Meeting 2020 (Comunicazione orale)

- *“Complementing the standard clinical approach with TMS-EEG improves the assessment of disorders of consciousness”*. Varoli E, Lo Re V, De Salvo S, Avorio F, Hassan G, Lo Gerfo E, Muscarà N, Corallo F, Quartarone A, Marino S, Bonanno L, Mamone G, Sparacia G, Casarotto S, Romero Lauro LJ. XXVIII Congresso della Società Italiana di Psicofisiologia e Neuroscienze Cognitive. 2020 (Comunicazione orale)