

## 12 TELENEUROFISIOLOGIA PER L'AREA CRITICA NELL'ADULTO

Oriano Mecarelli (a), Laura Tassi (b)

(a) Dipartimento Neuroscienze Umane, Sapienza Università di Roma, Roma

(b) Centro Munari Chirurgia dell'Epilessia e del Parkinson, Ospedale Niguarda, Milano

Tutte le metodiche neurofisiologiche sono utilizzabili in regime di ricovero in area critica dal periodo neonatale, sia nel bambino che nell'adulto.

Ad oggi le metodiche maggiormente impiegate sono l'elettroencefalografia (EEG) associata ai potenziali evocati, in modo particolare i SEP (*Somatosensory Evoked Potentials*) da stimolazione al polso del nervo mediano per la diagnosi e soprattutto la prognosi delle alterazioni dello stato di coscienza, conosciute con il termine inglese *Disorders of Consciousness* (DoC). Le restanti metodiche neurofisiologiche come i potenziali evocati BAEP (*Brainstem Auditory Evoked Potentials*, BAEP), VEP (*Visually Evoked Potentials*), e TMS (*Transcranial Magnetic Stimulation*), gli ERP (*Event-Related Potential*) e l'ENMG (*Elettro-neuromiografia*) vengono effettuati in casi selezionati, in base a quesiti specifici per un miglior inquadramento diagnostico e talora come monitoraggio nel tempo di funzioni specifiche.

Tutte queste metodiche e le loro applicazioni possono beneficiare della telemedicina sia in termini di telemonitoraggio, che teleconsulto e telerefertazione.

Il termine *Disorders of Consciousness* descrive una classe di gravi condizioni neurologiche che possono essenzialmente essere classificate in coma, stato vegetativo (*Vegetative State*, VS), anche definito sindrome da veglia non responsiva (*Unresponsive Wakefulness Syndrome*, UWS), oppure stato di coscienza minima (*Minimally Conscious State*, MCS). La classificazione si basa su scale di valutazione neuro-comportamentali ben consolidate e standardizzate come la *Glasgow Coma Scale* in fase acuta e subacuta e la *Coma Recovery Scale Revised* (CRS-R) in fase cronica (1). I pazienti DoC in terapia intensiva solitamente solo quelli in fase acuta, definita anche da recenti linee guida cliniche approvate dall'American Academy of Neurology (AAN) (2, 3), entro i 28 giorni dall'evento. La fisiopatologia del DoC è eterogenea (4) e probabilmente il risultato di una combinazione di fattori il cui ruolo e l'interazione deve ancora essere completamente chiarita (5, 6).

Quindi, mentre le categorie DoC possono apparire superficialmente abbastanza omogenee, esistono importanti distinzioni in termini di diagnosi, prognosi e gestione clinica che le metodiche neurofisiologiche possono aiutare a comprendere e indirizzare (2, 3). Vista, quindi, la loro rilevanza sul versante diagnostico, prognostico e di indirizzamento terapeutico, l'esecuzione e l'interpretazione deve essere effettuata da parte di un neurofisiopatologo e un tecnico di neurofisiopatologia esperto in area critica in presenza o in remoto mediante la telemedicina.

Per una corretta interpretazione del dato neurofisiologico è fondamentale correlare sempre la registrazione con il tempo trascorso dall'evento acuto che andrà sempre quindi rigorosamente annotato insieme alla terapia farmacologica somministrata, alla clinica mediante scale validate, al dato neuroradiologico e bioumorale (biomarcatori) quando disponibile.

## 12.1 Ambiti e criteri generali di applicabilità delle metodiche elettroencefalografiche

Si distinguono le seguenti situazioni:

– *EEG nel DoC acuto*

Il vantaggio principale dell'EEG è la sua ampia disponibilità e applicabilità in Terapia Intensiva. L'ispezione visiva del tracciato EEG in telemedicina permette di rilevare alcune caratteristiche EEG che forniscono informazioni cruciali per la valutazione di pazienti con DoC in fase acuta. I due parametri fondamentali EEG da considerare sono il *background* e la reattività dell'EEG. La reattività EEG è definita come cambiamenti in frequenza e/o ampiezza nell'attività di fondo indotti da stimolazioni uditive, visive o nocicettive. Questi due fattori considerati congiuntamente possono migliorare il valore prognostico. La ricerca di una migliore generalizzabilità ha portato a una descrizione standardizzata della terminologia EEG proposta dalla American Clinical Neurophysiology Society: il *background* EEG viene descritto in base a caratteristiche definite come simmetria, frequenza predominante, reattività, ampiezza, presenza di elementi del sonno e continuità. Inoltre, questa classificazione comprende vari elementi elettroencefalografici definendoli in base sia alla loro distribuzione spaziale (generalizzata, lateralizzata, bilaterale indipendente o multifocale) sia a caratteristiche temporali (attività periodica, ritmica). Pertanto, si consiglia di utilizzare sempre questa classificazione per poter inquadrare l'EEG nella terminologia EEG standardizzata di terapia intensiva come suggerita dalle nuove indicazioni dell'American Clinical Neurophysiology Society (7, 8).

– *Fase acuta del paziente con DoC indipendentemente dall'eziologia*

Già in fase acuta, infatti, alcune caratteristiche EEG possono essere utilizzate per prevedere in modo specifico il recupero del DoC o per rilevare condizioni che possono mascherare il suo recupero o influenzare l'evoluzione clinica e che devono essere prontamente riconosciute e trattate. Quest'ultimo aspetto è cruciale per impostare la gestione iniziale del paziente per cui deve essere eseguito e interpretato tempestivamente. Un ritardo diagnostico e di trattamento nelle prime fasi del DoC potrebbe condizionarne l'evoluzione. Durante l'esame devono essere annotati sulla registrazione tutti gli eventi di rilievo relativamente al paziente e all'ambiente circostante da parte del tecnico di neurofisiopatologia o dal personale dell'unità di terapia intensiva debitamente addestrato. Condizioni come, ad esempio, lo stato epilettico non convulsivo, devono essere prontamente identificate e trattate.

– *Crisi epilettiche non convulsive o stato epilettico non convulsivo*

La maggioranza delle crisi che si verificano in terapia intensiva non sono convulsive e una diagnosi affidabile non è possibile senza un EEG (9). Le crisi epilettiche non convulsive sono frequenti nei pazienti con lesione cerebrale acuta, con infezioni del sistema nervoso centrale (es. encefalite, meningite, ascessi cerebrali), con emorragie cerebrali (es. emorragia subaracnoidea e subdurale), trauma cranico e meno frequente negli ictus ischemici. In questi pazienti, l'alterazione dello stato di coscienza può essere secondaria sia alle CNC che alla lesione cerebrale acuta sottostante che le ha causate. In particolare, l'EEG, oltre ad essere fondamentale per la diagnosi, può essere molto utile anche per verificare l'efficacia del trattamento antiepilettico.

La durata di registrazione ottimale per rilevare crisi epilettiche in pazienti in DoC è ancora oggetto di dibattito: una registrazione EEG di routine della durata di circa 20-30 minuti potrebbe essere insufficiente per rilevare le crisi nei pazienti critici (10) anche se, la mancanza

di elementi epilettiformi entro i primi 30 minuti di registrazione riduce la probabilità di crisi nelle 24 ore successive (11). Sono necessarie almeno 24 ore di monitoraggio EEG (cEEG) continuo per rilevare il 95% degli eventi critici (9) e crisi epilettiche non convulsive. L'eventuale presenza di un EEG con un continuum di elementi critici e intercritici potrebbe imporre la necessità di una finestra di registrazione anche più lunga: esistono infatti condizioni anche non convulsive ma con pattern francamente anormali che spesso si osservano nei pazienti con lesioni cerebrali in terapia intensiva e che predispongono ad un rischio elevato di crisi epilettiche. Particolarmente interessanti tra questi pattern latenti sono quelli indotti dalla stimolazione esogena; questi schemi reattivi anormali, chiamati "scariche ictali periodiche indotte da stimolo" (*Induced Rhythmic, Periodic, or Ictal Discharges, SIRPID*), possono predisporre all'instaurarsi di uno stato epilettico non convulsivo e possono essere identificati e classificati accuratamente solo con cEEG, meglio con il vEEG. cEEG con vEEG può essere molto utile nel differenziare i movimenti parossistici dalle crisi epilettiche.

### **12.1.1 Valutazione della fase acuta del paziente con DoC indipendentemente dall'eziologia**

Le tempistiche in questo contesto clinico devono essere adeguate a consentire un tempestivo riconoscimento di condizioni subcliniche evidenziabili solo all'EEG che possano confondere il quadro clinico iniziale e un conseguente trattamento farmacologico (necessaria modalità sincrona), nonché a permettere una prima classificazione del danno cerebrale secondo il quadro EEG.

In caso di registrazioni cEEG/aEEG prolungate, dopo una prima refertazione del quadro iniziale, qualora non sia possibile una continua refertazione in tempo reale (ovvero sincrona e quindi appropriatamente meglio definibile come telemonitoraggio), per problemi organizzativi, sarà opportuno concordare le tempistiche periodiche di rivalutazione in base sia al quadro EEG dei primi 30 minuti, che al quadro clinico e a quello neuroradiologico di base. Tali decisioni dovranno preferenzialmente essere concordate con l'intensivista e/o il neurofisiologo che hanno in cura il paziente.

Qualora ci siano dubbi diagnostici e/o terapeutici è possibile chiedere una *second-opinion* mediante condivisione di tutti i dati clinici, i referti e le immagini, riguardanti il caso specifico, interagendo a distanza con uno o più medici esperti anche tramite una videochiamata, in modalità sincrona se possibile, o in modalità asincrona con tempistiche da concordare. Qualunque decisione terapeutica (farmaci antiepilettici) spetta al medico che ha in cura il paziente, previo consulto con il neurofisiologo da remoto, nel rispetto dei limiti di tempo consentiti e delle condizioni cliniche del paziente.

Oltre alla sua utilità nel monitoraggio e identificazione delle crisi, l'EEG può rilevare cambiamenti caratteristici delle fasi progressive del danno cerebrale in fase acuta. In questi casi, l'analisi spettrale dell'EEG seriale (12) o del cEEG (13) evidenzia tipicamente la perdita di attività più rapida e un aumento delle basse frequenze, ad esempio, nei pazienti con emorragia sub-aracnoideale (*Sub-Arachnoid Haemorrhage*), con ischemia cerebrale, con trauma cranico o con ipertensione endocranica.

### 12.1.2 Valutazione dell'evoluzione del danno primitivo cerebrale o la comparsa di crisi elettriche non convulsive nella fase acuta del paziente con DoC indipendentemente dall'eziologia

Il telemonitoraggio con cEEG, che sia eseguito con o senza il sistema video sincronizzato (vEEG), è il *gold standard* per effettuare la diagnosi differenziale fra episodi parossistici o crisi epilettiche, per diagnosticare crisi elettriche non convulsive e verificare quindi la risposta alla terapia e per identificare precocemente un cambiamento di stato o l'instaurarsi di un danno secondario. I limiti sono: la lunga durata di registrazione, con problemi di gestione e archiviazione di file digitali molto grandi; la necessità di personale adeguatamente formato in sede per tutta la durata dell'esame.

Il vantaggio è quello di consentire il pronto riconoscimento e trattamento delle eventuali crisi epilettiche.

Se impossibilitati ad effettuare un cEEG ci si può avvalere del trend aEEG o trend spettrale che, in caso di modificazioni, potrebbe dare l'indicazione all'esecuzione dell'EEG standard da valutare in telemedicina.

#### 12.1.2.1 Prognosi basata su EEG

Le principali situazioni in cui la prognosi può essere meglio precisata attraverso l'esecuzione di EEG, anche a distanza in teleneurofisiologia sono le seguenti:

##### a. Encefalopatia ipossico-ischemica

L'EEG ha un ruolo prognostico fondamentale nell'encefalopatia ipossico-ischemica (*Hypoxic-Ischemic Encephalopathy*, HIE), all'interno di un protocollo multimodale (inclusi l'esame clinico, i biomarcatori del sangue e il *neuroimaging*) (14, 15). In questo contesto, anche potenziali fattore confondenti come la gestione mirata della temperatura (moderata ipotermia) e la sedazione spesso impiegata nei pazienti post-anossici non modificano significativamente l'accuratezza prognostica dell'EEG a 24 ore rispetto alle registrazioni effettuate dopo 2-3 giorni (16). Inoltre, è stato riscontrato che le prime registrazioni EEG in HIE hanno un valore prognostico più elevato rispetto alle registrazioni successive (dopo 24-48 ore) indipendentemente dai protocolli di sedazione (17).

Per quanto riguarda l'EEG, i risultati sono tipicamente classificati in base a tre parametri principali che sono l'attività di fondo, la reattività e gli elementi epilettiformi. Di norma, il declino della funzione cerebrale in termini di attività di fondo è accompagnato da una progressiva diminuzione sia dell'ampiezza che della frequenza. Le attività di fondo di bassa ampiezza ( $<20 \mu V$ ), oppure l'attività soppressa a 24 ore (definita tale quando  $<10 \mu V$ , la cosiddetta burst-suppression), o anche l'attività di fondo discontinua, sono predittori di esito sfavorevole. Al contrario, un'attività di fondo continua che compare a 12 ore sembra avere valore predittivo favorevole.

La reattività EEG ha un ruolo fondamentale nella previsione dell'outcome: una reattività assente è fortemente correlata a un esito sfavorevole anche durante l'ipotermia terapeutica, mentre una reattività presente può indicare un esito positivo (16). Un protocollo di stimolazione standardizzato può aiutare a migliorare la sua affidabilità predittiva per l'outcome clinico.

La presenza di elementi epilettiformi come punte, polipunte e punte-onda, definite secondo Hirsch *et al.* nel già citato lavoro del 2013 (7), sono raramente registrate isolatamente, poiché si verificano tipicamente in pattern ripetitivi (periodici o ritmici) di almeno il 10%

della registrazione. Quanto prima compaiono le caratteristiche epilettiformi dopo l'arresto cardiaco, tanto peggiore è la prognosi (18).

*b. Encefalopatie metaboliche, traumatiche, emorragiche e tossiche*

Per quanto riguarda altre eziologie (diverse da quella post-anossica), l'ampia gamma di fisiopatologia e carico lesionale complica la relazione tra caratteristiche EEG ed esito.

In pazienti con trauma cranico, le crisi epilettiche sono state associate a una mortalità precoce più elevata (19) e possono peggiorare il danno cerebrale (20); risultati simili si applicano all'emorragia subaracnoidea probabilmente più che all'emorragia intracranica (21).

Nell'emorragia subaracnoidea l'EEG può predire l'insorgenza di vasospasmo anche con l'analisi spettrale di EEG continuo (cEEG) fino a 48 ore in anticipo (20). Analogamente a HIE, la reattività EEG può essere importante nei pazienti con trauma cranico; la maggior parte dei pazienti che mostrano un aumento transitorio delle onde lente o la soppressione agli stimoli sensoriali sembrano avere un esito favorevole, rispetto a quelli senza alcuna reazione EEG; in questi casi, il potere discriminante della reattività EEG appare migliore di quello dei SEP (22).

Le encefalopatie metaboliche o tossiche, come altre alterazioni della funzione cerebrale indotte principalmente da cause extracerebrali, si evidenziano all'EEG come un rallentamento progressivo: in alcuni casi sono caratterizzate dalla comparsa di delta ritmico o onde trifasiche (23). Anche in questo caso, la reattività EEG sembra giocare un ruolo chiave nella definizione della prognosi (24).

*c. EEG durante il sonno*

La comparsa o la conservazione di specifiche caratteristiche del sonno all'EEG come i fusi, le onde lente e la loro regolazione omeostatica può riflettere il recupero o il risparmio dei processi neuronali e di rete fondamentali all'interno dei circuiti talamici e corticali per cui assumono una rilevanza per la prognosi e il monitoraggio del danno neurologico. Richiede comunque registrazioni prolungate.

*d. EEG in DoC, avvertenze tecniche*

Per una caratterizzazione dettagliata degli aspetti tecnici per le registrazioni EEG si può fare riferimento alle indicazioni dell'American Clinical Neurophysiology Society del 2006 (25, 26) e ad Alvarez e Rossetti del 2015 (27).

### **12.1.3 Valutazione della prognosi nell'encefalopatia ipossico-ischemica, traumatica, metabolica, emorragica e tossica**

La telerefertazione dei tracciati EEG-vEEG-cEEG nei pazienti con DoC nelle prime 24-48 è rilevante per la prognosi e risente quindi del regime di urgenza/emergenza entro cui tali prestazioni devono essere preferibilmente erogate; pertanto, è maggiormente indicata la modalità sincrona che permette di indirizzare specifiche strategie terapeutiche (cfr. capitolo 1).

Il teleconsulto nei pazienti con DoC è richiedibile in qualunque delle condizioni determinanti il DoC per confrontarsi in merito alla formulazione della prognosi sia in modalità sincrona che asincrona.

Il teleconsulto a scopo prognostico a seguito di una encefalopatia può avvalersi anche dei dati del telemonitoraggio ma necessita di essere correlato con tutta la documentazione clinica e strumentale (neurofisiologica, neuroimaging, dati metabolici, genetici, ecc.) e può essere condotto anche in modalità asincrona.

Il telemonitoraggio è utilizzabile in tutti i casi di encefalopatia, soprattutto nella fase acuta.

Nel paziente DoC in fase acuta, l'EEG fa parte dell'approccio multimodale di routine (esame clinico, valutazione neurofisiologica, biomarcatori di laboratorio e neuroimaging) applicato in terapia intensiva.

In questo contesto, una valutazione multimodale (EEG associato a EP) è utile per migliorare il livello di sensibilità e specificità della diagnosi e prognosi formulata e per ottenere una migliore comprensione dei meccanismi fisiopatologici sottostanti, con un impatto diretto sulle decisioni cliniche.

La valutazione EEG viene quindi integrata a quella degli EP e degli ERP.

## 12.2 Ambiti e criteri generali di applicabilità di potenziali evocati

Per le definizioni e le modalità si rimanda al capitolo 6.

I potenziali evocati (*Evoked Potentials*, EP) maggiormente utilizzati in terapia intensiva sono quelli visivi, uditivi e somestesici, essi si integrano con le altre metodiche neurofisiologiche (EEG-VEEG-aEEG) e sono di aiuto nella valutazione del danno neurologico nel paziente DoC (28,29). Rispetto all'EEG, gli EP mostrano alcuni vantaggi: facile interpretazione e scarsa sensibilità all'azione della neuro-sedazione, alle alterazioni metaboliche e alle variazioni di temperatura (30). I limiti sono la necessità di personale altamente specializzato e di accorgimenti tecnici specifici per l'area critica, che spiegano la loro ancor limitata diffusione nelle terapie intensive.

Vediamo di seguito una sintesi riguardante l'applicabilità dei potenziali evocati:

- a. I potenziali evocati uditivi del tronco cerebrale (*Brainstem Auditory Evoked Potentials*, BAEP) sono adatti a valutare precocemente la presenza di disfunzioni del tronco cerebrale. La progressiva scomparsa delle componenti tronco-encefaliche è un indicatore di gravità e di evoluzione verso la morte cerebrale.
- b. I potenziali evocati visivi (*Visually Evoked Potentials*, VEP) hanno un ruolo nella diagnosi delle patologie visive e nel loro coinvolgimento.
- c. I potenziali evocati somatosensoriali (SEP), da stimolo del nervo mediano, rivestono un ruolo cardine nella valutazione del paziente con DoC in tutte le fasi dell'età dal neonato al soggetto adulto nella quale sono elettivamente coinvolte le strutture dove si trovano i generatori dei SEPe ciò giustifica il riconosciuto ruolo prognostico della metodica sia prima che dopo l'introduzione del trattamento ipotermico.
- d. Monitoraggio Multimodale Neurofisiologico Integrato (MMNI): metodica che prevede la registrazione simultanea di diversi parametri quali la vEEG o cEEG, i SEP in continuo (cSEP) da nervo mediano destro e sinistro, registrati simultaneamente, con visualizzazione in cascata (trend-SEP), l'aEEG e il *Density Spectral Array* (DSA) (31, 32, 33, 34).
- e. Il ruolo dell'assenza bilaterale della componente N20 dei SEP da stimolo del n. mediano nel predire l'esito sfavorevole del coma è stato ormai confermato con una specificità prognostica del 100% per VS/UWS o morte in pazienti con HIE. La specificità nel predire un esito sfavorevole è elevata (87-99%) anche per encefalopatie su base vascolare e post-traumatiche (35).

Poiché questo pattern SEP caratterizzato dall'assenza bilaterale della componente N20 è stato ripetutamente riconosciuto come uno dei più potenti indicatori prognostici di esito sfavorevole (36), è stato incluso nelle principali linee guida su HIE (37). In particolare, i SEP sono solo marginalmente influenzati dall'ipotermia moderata o dalla sedazione lieve-

moderata. Nell'era dell'ipotermia terapeutica, l'assenza bilaterale della componente N20 è ancora correlata a un esito sfavorevole, non solo dopo ma anche durante l'ipotermia terapeutica moderata (38). Al contrario, la presenza bilaterale (o unilaterale) della componente N20 non implica un esito favorevole.

Dopo il trauma cranico, una scomparsa transitoria della componente N20 può essere secondaria a disfunzione focale del mesencefalo o lesioni corticali focali. Pertanto, nel DoC da trauma cranico o vascolare, è essenziale integrare i SEP con altri strumenti (come l'EEG e l'esame clinico) per migliorare il potere predittivo. A differenza dell'HIE, nel trauma cranico e nella lesione cerebrale vascolare la preservazione della componente N20 dei SEP è stata associata a un buon recupero (39).

Da notare, una recente revisione sistematica (40) ha riportato pochi pazienti che hanno avuto un buon esito neurologico dopo HIE nonostante le risposte N20 bilateralmente assenti. Per evitare previsioni imprecise, è essenziale verificare l'efficacia della stimolazione periferica e l'assenza di lesioni strategiche lungo il percorso anatomico somatosensoriale.

- f. Anche i BAEP, i VEP e i SEP a media latenza sono stati utilizzati come indicatori prognostici del DoC. L'assenza bilaterale delle componenti a media latenza dei SEP a 48-96 ore o più dopo l'arresto è un indice prognostico sfavorevole, con 0% di falsi positivi ma bassa specificità. Le diverse modalità di stimolazioni sono invece utili per lo studio dell'integrità o del grado di coinvolgimento delle vie specifiche, acustiche e visive ad esempio.

- g. Considerazioni specifiche vanno fatte per gli ERP. La letteratura sulla MMN nei pazienti in coma ha fornito una solida evidenza del suo valore prognostico predittivo per il recupero del DoC, per diverse eziologie e differenti finestre temporali che vanno da pochi giorni dopo il coma a settimane, specialmente nel trauma cranico, con un PPV per il recupero compreso tra l'80 e il 94%, indipendentemente dall'eziologia (41,42).

In modo analogo, la presenza di una risposta P3 evocata, con un paradigma *oddball passivo*, dal nome stesso del soggetto in pazienti in coma è correlata con le possibilità di recupero del paziente (43). Secondo una delle più importanti metanalisi degli ERP nei pazienti in coma, MMN e P3 dovrebbero essere considerati come predittori precoci significativi positivi ma non negativi, nei pazienti in coma (44). Quindi, la loro presenza indica in modo affidabile una buona possibilità di uscire dal coma mentre la loro assenza non predice necessariamente un esito negativo a causa della bassa sensibilità.

### 12.2.1 Prestazioni con potenziali evocati in telemedicina dell'area critica

Tutti gli EP possono essere impiegati in telemedicina, devono essere eseguiti da Tecnici di Neurofisiopatologia con esperienza in area critica.

Il telemonitoraggio viene eseguito solo con i SEP con o senza integrazione con la EEG, in modalità sincrona o asincrona in base all'andamento clinico del paziente e al quesito.

La teleferfazione del singolo esame o integrata di più esami necessita di informazioni sullo stato clinico e sullo stato comportamentale del paziente durante la registrazione, sulla temperatura e l'utilizzo di farmaci, della documentazione clinico-anamnestica e strumentale reperibile dalla cartella clinica.

Può essere utilizzata la modalità sincrona o asincrona da concordare con l'intensivista in base alle caratteristiche di urgenza.

Il teleconsulto neurofisiologico è indicato per esprimere un giudizio sia a scopo diagnostico che prognostico e richiede la condivisione di tutti i dati clinici e strumentali riguardanti il caso

specifico (*second-opinion*). Può essere utilizzata la modalità sincrona o asincrona in base alle caratteristiche di urgenza.

## 12.3 Ambiti e criteri generali di applicabilità dell'elettroneuromiografia

L'elettroneuromiografia comprende ENG (elettroencefalografia) ed EMG (elettromiografia). Per le definizioni e le modalità si rimanda al capitolo 8.

Le applicazioni dell'esame ENMG in area critica riguardano soprattutto la diagnostica in merito alla condizione denominata "debolezza acquisita in terapia intensiva" (*Intensive Care Unit Acquired Weakness*, ICUAW).

L'incidenza riportata negli adulti dipende dalla sottopopolazione specifica studiata e varia dal 70% nel contesto della sepsi al 100% nei pazienti con disfunzione multiorgano dopo sette giorni di supporto ventilatorio (45,46). Nei pazienti indifesi che richiedevano ventilazione meccanica di almeno quattro giorni, ICUAW è stata riportata nel 25-33% mediante valutazione clinica e nel 30-50% mediante valutazione elettrofisiologica (47,48). ICUAW secondaria a una malattia critica può essere determinata da una neuropatia assonale, miopatia primaria o entrambe. La miopatia da malattia critica (*Critical Illness Myopathy*, CIM) e la polineuropatia da malattia critica (*Critical Illness Polyneuropathy*, CIP) sono cause molto frequenti di ICUAW e la diagnosi differenziale è possibile solo con studi elettrofisiologici e con la biopsia muscolare (48,49). Un terzo di tutti i pazienti in terapia intensiva sviluppa CIM, CIP o entrambi (50). I meccanismi fisiopatologici sottostanti comprendono alterazioni microvascolari, elettriche, metaboliche e bioenergetiche, che interagiscono in modo complesso e culminano nella perdita di forza muscolare e/o atrofia muscolare. L'ICUAW è tipicamente simmetrica e colpisce prevalentemente i muscoli degli arti prossimali e i muscoli respiratori, mentre i muscoli facciali e oculari sono spesso risparmiati. I principali fattori di rischio per ICUAW includono un'elevata gravità della malattia al momento del ricovero, sepsi, insufficienza multiorgano, immobilizzazione prolungata e iperglicemia. In caso di presentazione o evoluzione clinica atipica, possono essere necessari ulteriori test elettrofisiologici per la diagnosi differenziale di forme neuromuscolari che possono aver determinato il ricovero ma sconosciute al momento del ricovero stesso.

### 12.3.1 Prestazioni ENMG in telemedicina dell'area critica

L'EMG ad ago può essere eseguito solo dal medico specialista e in presenza, come anche metodiche più sofisticate come la stimolazione elettrica muscolare e i cicli di recupero della velocità muscolare che forniscono informazioni in vivo sulle proprietà di eccitabilità della membrana muscolare come il potenziale di membrana (50) o lo studio del distretto respiratorio (n. frenico e muscolo diaframma) (51).

L'ENG può essere eseguito in telemedicina avvalendosi del Tecnico di Neurofisiopatologia e necessita di essere integrata da informazioni sulle cause del ricovero, lo stato clinico e di documentazione clinico-anamnestica e strumentale reperibile dalla cartella clinica.

Il neurofisiologo dovrà stabilire con il tecnico di neurofisiopatologia (TNFP) il programma di lavoro diagnostico-strumentale.

Il telemonitoraggio con ENMG non è applicabile in area critica.

La telerefertazione dell'ENG necessita della documentazione clinico-anamnestica e strumentale reperibile dalla cartella clinica. La modalità di refertazione può essere sincrona in

collegamento diretto con il Tecnico di Neurofisiopatologia che esegue l'ENG, o asincrona in base alla necessità clinica concordata con lo specialista intensivista.

Il teleconsulto dell'ENMG può essere indicato per l'ENG eseguito in presenza dal TNFP.

Per l'esame EMG ad ago vi è la possibilità che il medico neurofisiologo presente nel centro *spoke* si avvalga del Teleconsulto in *second-opinion* come descritto nel capitolo 1, con invio di materiale audio-video differiti e/o in tempo reale.

## 12.4 Livello organizzativo e appropriatezza erogativa della teleneurofisiologia in area critica

Le prestazioni di teleneurofisiologia nell'area critica (telemonitoraggio, telerefertazione, teleconsulto) devono disporre di centri *hub* collocati come segue:

– *Intra-Presidio, Intra-Aziendale*

la necessità della valutazione Neurofisiologica spesso in regime di urgenza/emergenza, richiede una organizzazione del servizio di telemedicina capillare con utilizzo di personale specializzato meglio se collocato intra-Presidio. Qualora questa modalità non sia fruibile a livello organizzativo, sarà sufficiente un'organizzazione Intra-Aziendale che consenta la disponibilità di personale specializzato al di fuori dell'area critica.

– *Inter-Aziendale*

tale modalità di erogazione del servizio di telemedicina consente di usufruire di personale altamente specializzato al di fuori del presidio Ospedaliero che richiede la prestazione. Questa modalità si basa principalmente su erogazione di servizi in modalità prevalentemente asincrona previ accordi interaziendali programmati. Data la specificità di tale modalità, si ritiene possa limitarsi a teleconsulti (*second-opinion*) eseguiti in modalità asincrona, anche per i limiti causati dalla possibile disparità di apparecchiature mediche utilizzate.

Sono elementi generali a favore della eseguibilità in teleneurofisiologia: la rapidità di valutazione, con particolare riferimento alla modalità sincrona dell'esame EEG; la possibilità di interazione fra centri *hub* and *spoke* con copertura H24 per diagnosi precoce e azioni terapeutiche tempestive; il risparmio di risorse.

Sono invece elementi a sfavore: i limiti strutturali (necessità di apparecchio in sede o di apparecchio portatile con carrello); i limiti tecnologici (necessità di collegamento alla rete aziendale o ad una rete wi-fi con copertura dati adeguata, di vEEG sincronizzata); i limiti interpretativi (necessità di stretta collaborazione fra neurofisiologo e TNFP e/o *caregiver*).

È utile soffermarsi a spiegare i motivi per cui la collaborazione fra neurofisiologo, TNFP e *caregiver* risulta essere molto rilevante in teleneurofisiologia. Tale collaborazione deve fornire i seguenti risultati fondamentali:

- raccogliere adeguate informazioni sulle condizioni del paziente e l'eventuale assunzione di farmaci ad azione sul SNC;
- facilitare l'interpretazione di artefatti, eventi clinici e manovre sul paziente durante la registrazione.

In regime di urgenza /emergenza è da preferire la modalità sincrona con le specifiche del caso.

## Bibliografia

1. Giacino JT, Kalmar K, Whyte J. The JFK Coma Recovery Scale-Revised: Measurement characteristics and diagnostic utility. *Arch Phys Med Rehabil.* 2004; 85(12):2020-9. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2004.02.033>
2. Giacino JT, Katz DI, Schiff ND, Whyte J, Ashman EJ, Ashwal S, *et al.* Comprehensive systematic review update summary: Disorders of consciousness: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology; the American Congress of Rehabilitation Medicine; and the National Institute on Disability, Independent Living, and Rehabilitation Research: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology; the American Congress of Rehabilitation Medicine; and the National Institute on Disability, Independent Living, and Rehabilitation Research. *Neurology.* 2018;91(10):461-70. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005928>
3. Giacino JT, Katz DI, Schiff ND, Whyte J, Ashman EJ, Ashwal S, *et al.* Comprehensive systematic review update summary: Disorders of consciousness: Report of the guideline Development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology; The American congress of rehabilitation medicine; And the national institute on disability, independent living, and rehabilitation research. *Arch Phys Med Rehabil.* 2018;99(9):1710-9. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2018.07.002>
4. Bernat JL. Chronic disorders of consciousness. *Lancet.* 2006;367(9517):1181-92. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68508-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68508-5)
5. Giacino JT, Fins JJ, Laureys S, Schiff ND. Disorders of consciousness after acquired brain injury: the state of the science. *Nat Rev Neurol.* 2014;10(2):99-114. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.279>
6. Naccache L. Minimally conscious state or cortically mediated state? *Brain.* 2018;141(4):949-60. <https://doi.org/10.1093/brain/awx324>
7. Hirsch LJ, LaRoche SM, Gaspard N, Gerard E, Svoronos A, Herman ST, *et al.* American clinical neurophysiology society's standardized critical care EEG terminology: 2012 version: 2012 Version. *J Clin Neurophysiol.* 2013;30(1):1-27. <https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e3182784729>
8. Hirsch LJ, Fong MWK, Leitinger M, LaRoche SM, Beniczky S, Abend NS, *et al.* American clinical neurophysiology society's standardized critical care EEG terminology: 2021 version. *J Clin Neurophysiol.* 2021; 38(1):1-29. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000806>
9. Claassen J, Mayer SA, Kowalski RG, Emerson RG, Hirsch LJ. Detection of electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critically ill patients. *Neurology.* 2004;62(10):1743-8. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000125184.88797.62>
10. Nguyen-Michel V-H, Dinkelacker V, Solano O, Levy P-P, Lambrecq V, Adam C, *et al.* 4h versus 1h- nap-video-EEG monitoring in an Epileptology Unit. *Clin Neurophysiol.* 2016;127(9):3135-9. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.06.008>
11. Alvarez V, Sierra-Marcos A, Oddo M, Rossetti AO. Yield of intermittent versus continuous EEG in comatose survivors of cardiac arrest treated with hypothermia. *Crit Care.* 2013; 17(5):R190. <https://doi.org/10.1186/cc12879>
12. Landau-Ferey J, Rivierez M, Gaches J, Philippon J. Contribution of the electroencephalogram to the diagnosis of vasospasm after rupture of intracranial aneurysms. *Neurochirurgie.* 1984; 30(1):25-9.

13. Vespa PM, Nuwer MR, Juhász C, Alexander M, Nenov V, Martin N, *et al.* Early detection of vasospasm after acute subarachnoid hemorrhage using continuous EEG ICU monitoring. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1997;103:607-15.
14. Sandroni C, Cariou A, Cavallaro F, Cronberg T, Friberg H, Hoedemaekers C, *et al.* Prognostication in comatose survivors of cardiac arrest: an advisory statement from the European Resuscitation Council and the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2014; 40(12):1816-31. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3470-x>
15. Rossetti AO, Rabinstein AA, Oddo M. Neurological prognostication of outcome in patients in coma after cardiac arrest. *Lancet Neurol.* 2016;15(6):597-609. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00015-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00015-6)
16. Rossetti AO, Tovar Quiroga DF, Juan E, Novy J, White RD, Ben-Hamouda N, *et al.* Electroencephalography predicts poor and good outcomes after cardiac arrest: A two-center study: A two-center study. *Crit Care Med.* 2017;45(7):e674-82. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002337>
17. Ruijter BJ, van Putten MJAM, van den Bergh WM, Tromp SC, Hofmeijer J. Propofol does not affect the reliability of early EEG for outcome prediction of comatose patients after cardiac arrest. *Clin Neurophysiol.* 2019; 130(8):1263-70. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.04.707>
18. Westhall E, Rosén I, Rossetti AO, van Rootselaar A-F, Wesenberg Kjaer T, Friberg H, *et al.* Interrater variability of EEG interpretation in comatose cardiac arrest patients. *Clin Neurophysiol.* 2015;126(12):2397-404. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.03.017>
19. Hesdorffer DC, Benn EKT, Cascino GD, Hauser WA. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia.* 2009; 50(5):1102-8. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01945.x>
20. Vespa PM, Miller C, McArthur D, Eliseo M, Ecc.hepare M, Hirt D, *et al.* Nonconvulsive electrographic seizures after traumatic brain injury result in a delayed, prolonged increase in intracranial pressure and metabolic crisis. *Crit Care Med.* 2007; 35(12):2830-6. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000295667.66853.bc>
21. Claassen J, Jetté N, Chum F, Green R, Schmidt M, Choi H, *et al.* Electrographic seizures and periodic discharges after intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2007;69(13):1356-65. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000281664.02615.6c>
22. Güttling E, Gonser A, Imhof HG, Landis T. EEG reactivity in the prognosis of severe head injury. *Neurology.* 1995; 45(5):915-8. <https://doi.org/10.1212/wnl.45.5.915>
23. Sutter R, Stevens RD, Kaplan PW. Clinical and imaging correlates of EEG patterns in hospitalized patients with encephalopathy. *J Neurol.* 2013; 260(4):1087-98. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6766-1>
24. Kaplan PW. The EEG in metabolic encephalopathy and coma. *J Clin Neurophysiol.* 2004;21(5):307-18.
25. American Clinical Neurophysiology Society. Guideline 1: Minimum technical requirements for performing clinical electroencephalography. *J Clin Neurophysiol.* 2006; 23(2):86-91. <https://doi.org/10.1097/00004691-200604000-00002>
26. American Clinical Neurophysiology Society. Guideline 6: a proposal for standard montages to be used in clinical EEG. *Am J Electroneurodiagnostic Technol.* 2006; 46(3):226-30. <https://doi.org/10.1080/1086508x.2006.11079581>
27. Alvarez V, Rossetti AO. Clinical use of EEG in the ICU: Technical setting: Technical setting. *J Clin Neurophysiol.* 2015; 32(6):481-5. <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000194>

28. Suppiej A, Cappellari A, Cogo PE. Prognostic role of somatosensory and auditory evoked potentials in paediatric hypoxic-ischemic encephalopathy managed with hypothermia: an illustrative case. *Neurophysiol Clin.* 2009; 39(2):101-5. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2009.02.003>
29. Moshayedi P, Elmer J, Habeych M, Thirumala PD, Crammond DJ, Callaway CW, *et al.* Evoked potentials improve multimodal prognostication after cardiac arrest. *Resuscitation.* 2019; 139:92-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.04.011>
30. Cainelli E, Trevisanuto D, Cavallin F, Manara R, Suppiej A. Evoked potentials predict psychomotor development in neonates with normal MRI after hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Clin Neurophysiol.* 2018; 129(6):1300-6. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.03.043>
31. Lori S, Gabbanini S, Bastianelli M, Bertini G, Corsini I, Dani C. Multimodal neurophysiological monitoring in healthy infants born at term: normative continuous somatosensory evoked potentials data. *Dev Med Child Neurol.* 2017; 59(9):959-64. <https://doi.org/10.1111/dmcn.134>
32. Macdonald DB, Skinner S, Shils J, Yingling C, American Society of Neurophysiological Monitoring. Intraoperative motor evoked potential monitoring - a position statement by the American Society of Neurophysiological Monitoring. *Clin Neurophysiol.* 2013; 124(12):2291-316. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.07.025>, (Min JH, Korean Intraoperative Neural Monitoring Society. Basic principles of electrodiagnostic medicine for intraoperative neurophysiological monitoring. *Korean intraoper Neural Monitoring soc.* 2022; 2(2):19-23. <https://doi.org/10.54441/jnn.2022.2.2.19>
33. Clinical Neurophysiology Committee of the Chinese Research Hospital Association, Neurophysiological Monitoring Group of the Chinese Medical Doctor Association Neurosurgery Branch. Chinese expert consensus on intraoperative neurophysiological monitoring of intracranial aneurysms (2023 edition). *Zhonghua Yi Xue Za Zhi [Chinese journal of preventive medicine]*. 2023; 103(3):158-66. <http://dx.doi.org/10.3760/cma.j.cn112137-20220909-01915>
34. Ghatol D, Widrich J. Intraoperative Neurophysiological Monitoring. 2022 Aug 30. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
35. Logi F, Fischer C, Murri L, Mauguière F. The prognostic value of evoked responses from primary somatosensory and auditory cortex in comatose patients. *Clin Neurophysiol.* 2003; 114(9):1615-27. [https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(03\)00086-5](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(03)00086-5)
36. Carter BG, Butt W. Are somatosensory evoked potentials the best predictor of outcome after severe brain injury? A systematic review. *Intensive Care Med.* 2005; 31(6):765-75. <https://doi.org/10.1007/s00134-005-2633-1>
37. Guérit J-M, Amantini A, Amodio P, Andersen KV, Butler S, de Weerd A, *et al.* Consensus on the use of neurophysiological tests in the intensive care unit (ICU): electroencephalogram (EEG), evoked potentials (EP), and electroneuromyography (ENMG). *Neurophysiol Clin.* 2009; 39(2):71-83. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2009.03.002>
38. Sandroni C, Cariou A, Cavallaro F, Cronberg T, Friberg H, Hoedemaekers C, *et al.* Prognostication in comatose survivors of cardiac arrest: an advisory statement from the European Resuscitation Council and the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2014; 40(12):1816-31. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3470-x>
39. Zhang Y, Su YY, Ye H, Xiao SY, Chen WB, Zhao JW. Predicting comatose patients with acute stroke outcome using middle-latency somatosensory evoked potentials. *Clin Neurophysiol.* 2011; 122(8):1645-9. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.11.016>
40. Amorim E, Ghassemi MM, Lee JW, Greer DM, Kaplan PW, Cole AJ, *et al.* Estimating the false positive rate of absent somatosensory evoked potentials in cardiac arrest prognostication. *Crit Care Med.* 2018; 46(12):e1213-21. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003436>

41. Fischer C, Luaute J, Adeleine P, Morlet D. Predictive value of sensory and cognitive evoked potentials for awakening from coma. *Neurology*. 2004; 63(4):669-73. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000134670.10384.e2>
42. Naccache L, Puybasset L, Gaillard R, Serve E, Willer J-C. Auditory mismatch negativity is a good predictor of awakening in comatose patients: a fast and reliable procedure. *Clin Neurophysiol*. 2005; 116(4):988-9. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.10.009>
43. Guger C, Spataro R, Pellas F, Allison BZ, Heilinger A, Ortner R, *et al*. Assessing command-following and communication with vibro-tactile P300 brain-computer interface tools in patients with unresponsive wakefulness syndrome. *Front Neurosci*. 2018 Jun 29; 12:423. <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2018.00423>
44. Daltrozzo J, Wioland N, Mutschler V, Kotchoubey B. Predicting coma and other low responsive patients outcome using event-related brain potentials: a meta-analysis. *Clin Neurophysiol*. 2007; 118(3):606-14. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.11.019>
45. Stevens RD, Marshall SA, Cornblath DR, Hoke A, Needham DM, de Jonghe B, *et al*. A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness. *Crit Care Med*. 2009; 37(10 Suppl):S299-308. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181b6ef67>
46. Hermans G, De Jonghe B, Bruyninckx F, Van den Berghe G. Interventions for preventing critical illness polyneuropathy and critical illness myopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 2014(1):CD006832. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006832.pub3>
47. Hermans G, De Jonghe B, Bruyninckx F, *et al*. Clinical review: Critical illness polyneuropathy and myopathy. *Crit Care*. 2008 Nov 25; 12:238. <https://doi.org/10.1186/cc7100>
48. de Jonghe B, Lacherade J-C, Sharshar T, Outin H. Intensive care unit-acquired weakness: Risk factors and prevention. *Crit Care Med*. 2009; 37:S309-15. <https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e3181b6e64c>
49. Tankisi A, Pedersen TH, Bostock H, Z'Graggen WJ, Larsen LH, Meldgaard M, *et al*. Early detection of evolving critical illness myopathy with muscle velocity recovery cycles. *Clin Neurophysiol*. 2021; 132(6):1347-57. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.01.017>
50. Latronico N, Bolton CF. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. *Lancet Neurol*. 2011;10(10):931-41. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70178-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70178-8)
51. Swash M, de Carvalho M. Respiratory neurophysiology in intensive care unit. *J Clin Neurophysiol*. 2020; 37(3):208-10. <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000663>