



SINC[®]



4° CORSO RESIDENZIALE EEGe POTENZIALI EVOCATI

22 – 27 NOVEMBRE 2021

Conflitto di Interessi

- Si dichiara l'assoluta autonomia dei contenuti scientifici di questa relazione e l'indipendenza da interessi economici con possibili aziende sponsorizzatrici

Potenziali Evocati Evento- Correlati: Aspetti Metodologici ed Applicazioni Cliniche

Dott. A. Grippo

SODc Neurofisiopatologia

A.O.U. Careggi Firenze



**Azienda
Ospedaliero
Universitaria
Careggi**

 **Fondazione
Don Carlo Gnocchi
Onlus**



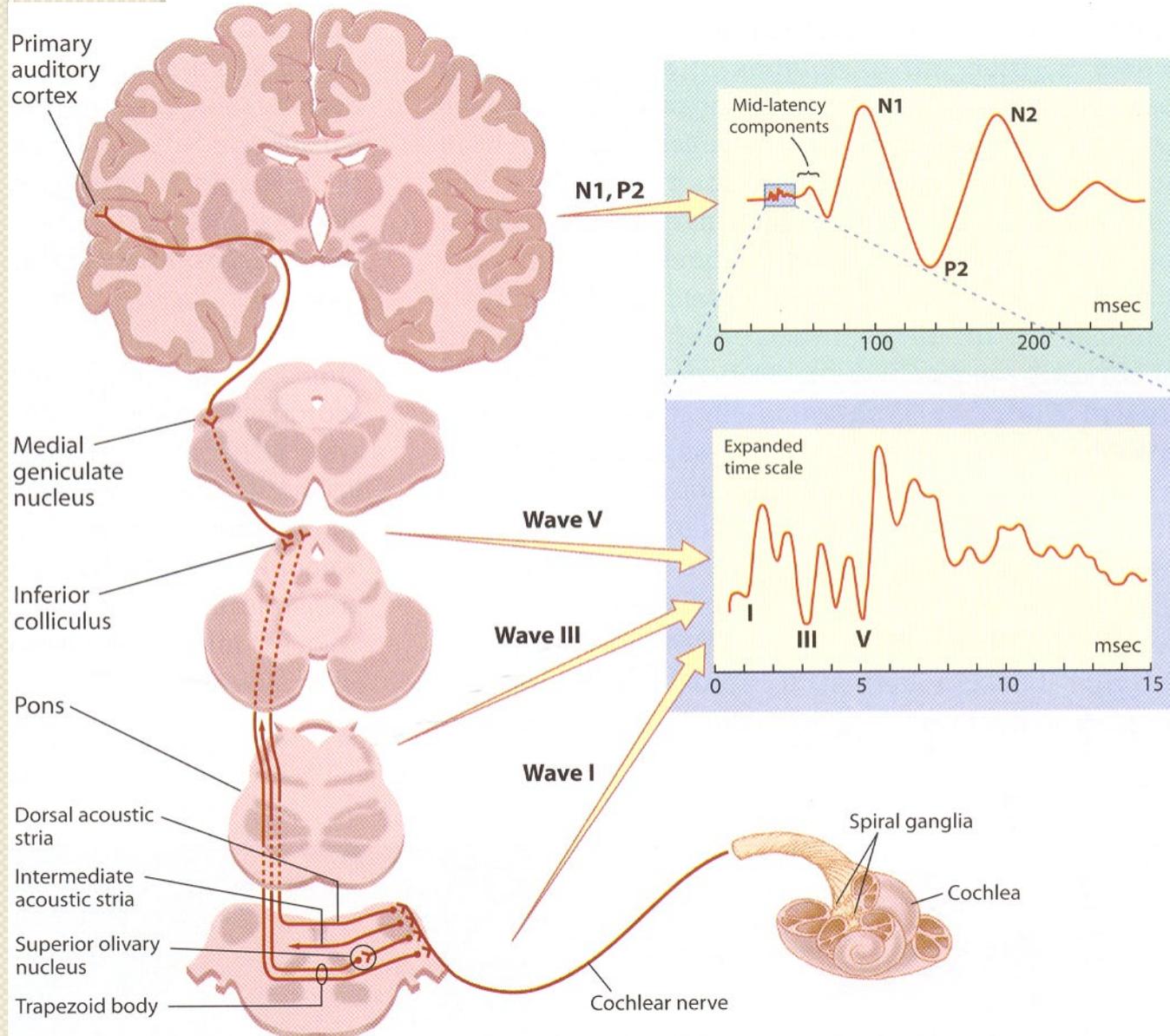
Potenziali Evento-Correlati (ERPs: Event-Related Potentials)

- **Che cosa sono ?**
- **Come si registrano ?**
- **A cosa servono ?**

Potenziali Evento-Correlati

- **“transient phasic potentials elicited in conjunction with perceptual, cognitive or motor events and regarded as concomitants of “higher” (cognitive) function”**

Potenziali Evocati



Componenti Evento-correlate

Componenti Stimolo-correlate

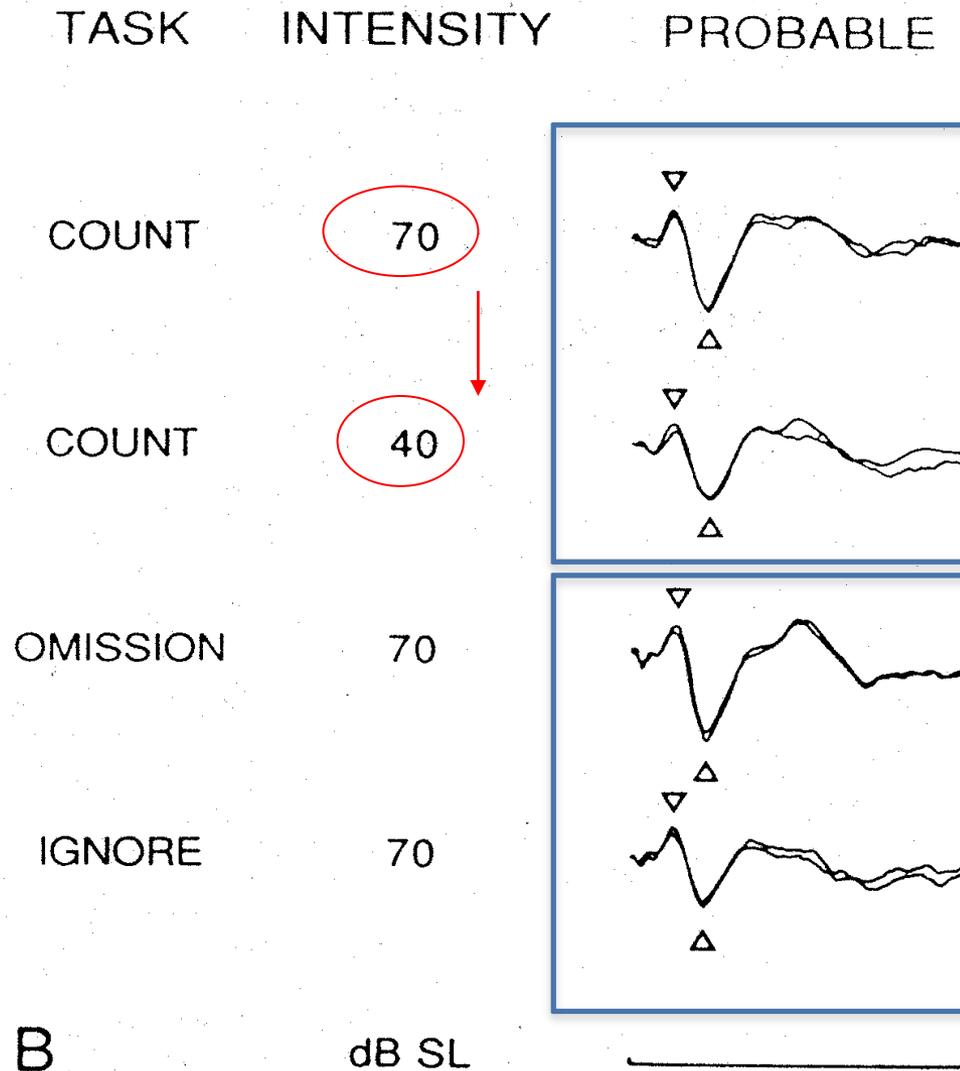
Potenziali Evocati

Stimolo Correlati - Evento Correlati

- **Componenti sensibili alla caratteristiche fisiche dello stimolo**
- **Distribuzione sullo scalpo **dipendente** dal canale sensoriale**
- **Alta stabilita' inter-intraindividuale**
- **Scarsamente influenzati dalla Neurosedazione**
- **Componenti sensibili al “significato” dello stimolo**
- **Distribuzione sullo scalpo **indipendente** dal canale sensoriale**
- **Dipendenza dai processi psicologici in relazione all'evento**
- **Sensibili alla Neurosedazione**

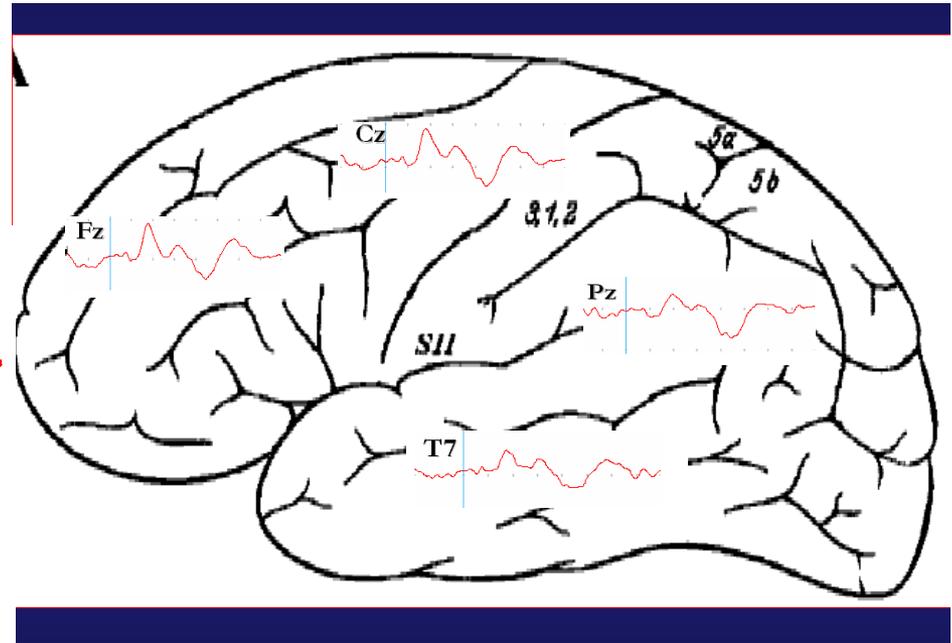
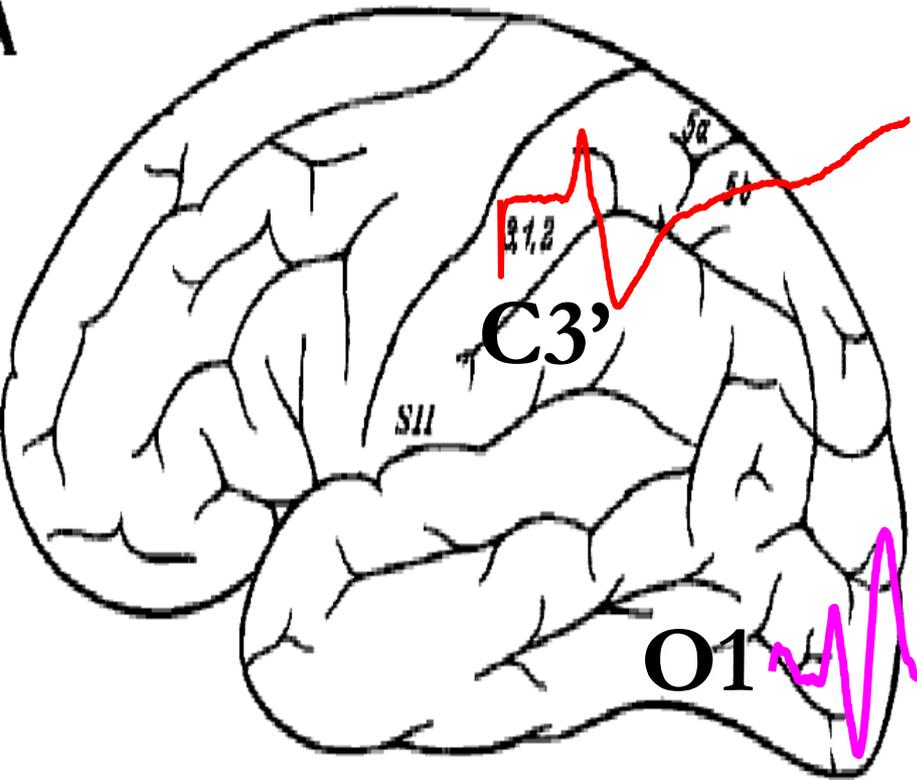
Componenti sensibili
alle caratteristiche
fisiche dello stimolo

Componenti sensibili
al “**significato**” dello
stimolo



Distribuzione sullo scalpo

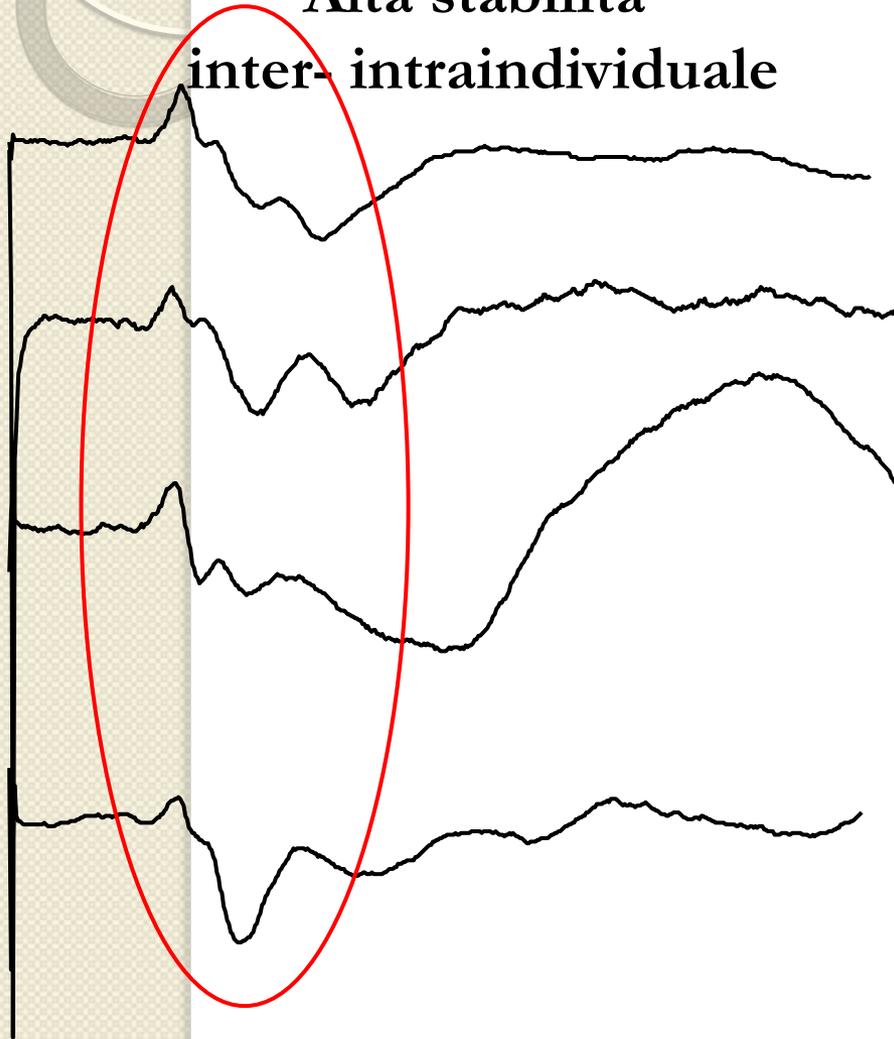
dipendente dal canale sensoriale



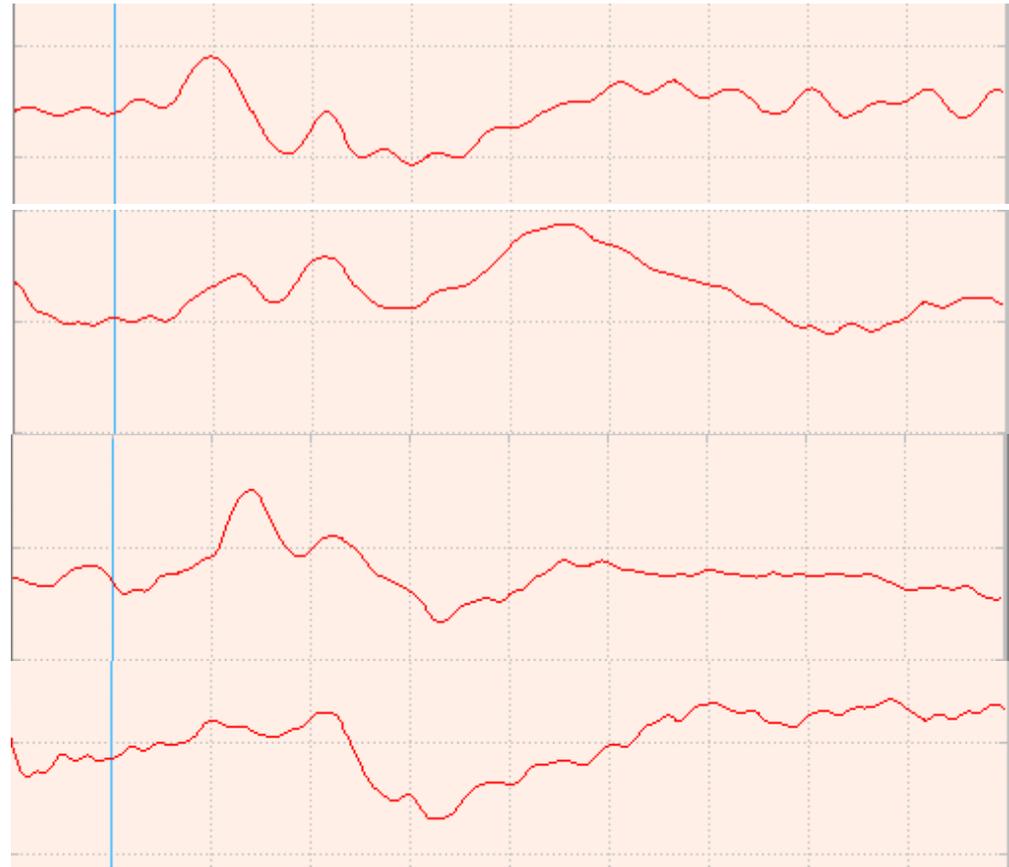
indipendente dal canale sensoriale

Morfologia della risposta

Alta stabilità'
inter- intraindividuale



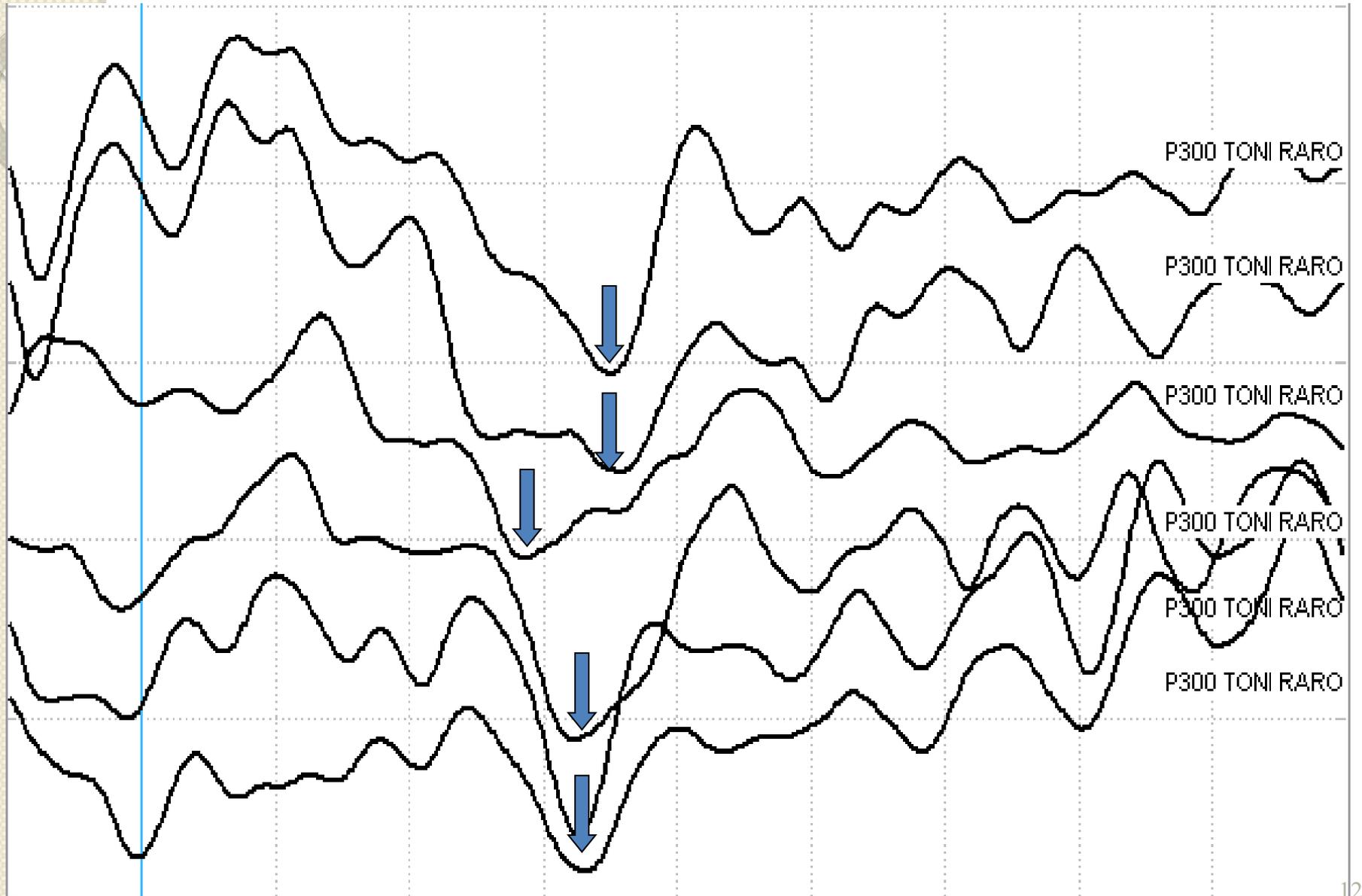
Variabilità inter-individuale



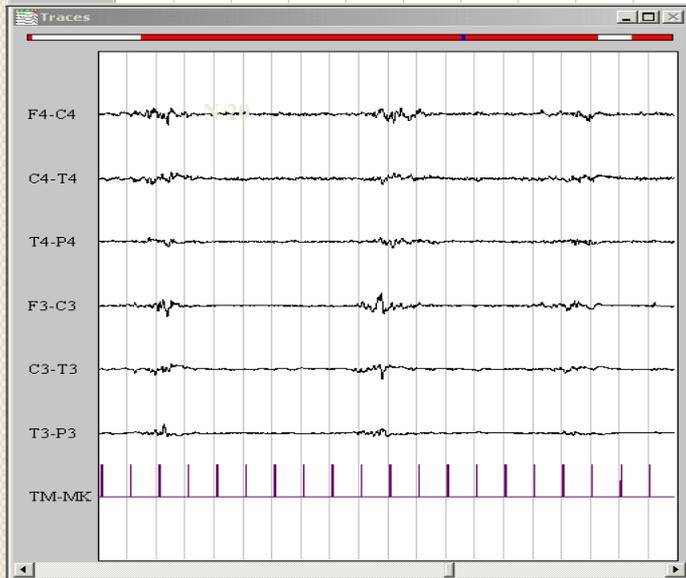
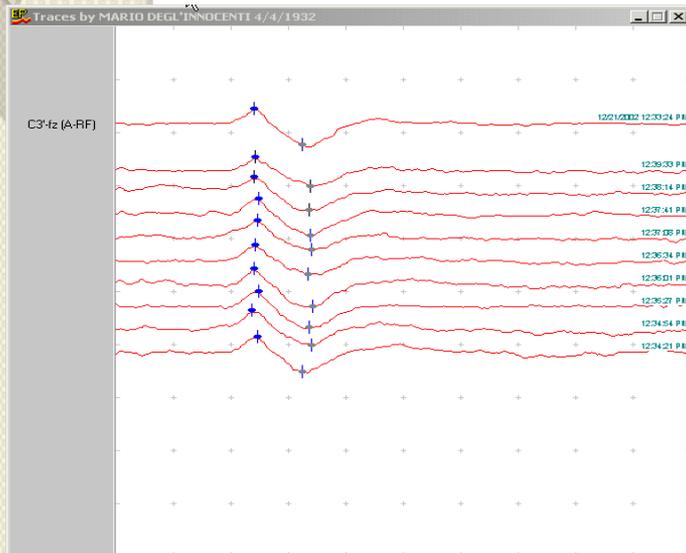
Single trial



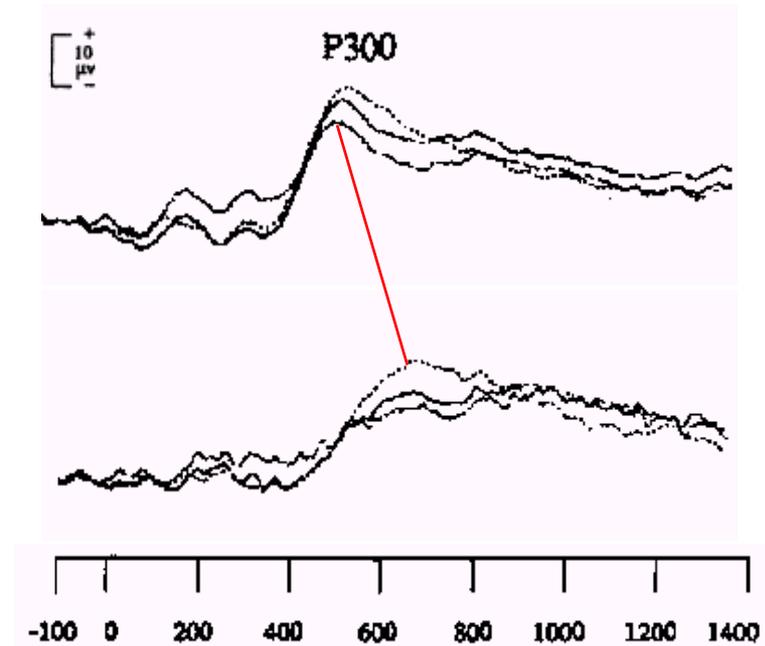
Variabilità Temporale delle singole risposte



Scarsamente influenzati dalla Neurosedazione



Sensibili alla Neurosedazione



Fowler et al., 1997



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Clinical Neurophysiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/clinph



Guidelines

Event-related potentials in clinical research: Guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400[☆]

Connie C. Duncan^{a,*}, Robert J. Barry^b, John F. Connolly^c, Catherine Fischer^d, Patricia T. Michie^e, Risto Näätänen^{f,g,h}, John Polichⁱ, Ivar Reinvang^j, Cyma Van Petten^k

Event-related potentials in clinical research: Guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400 [☆]

Connie C. Duncan^{a,*}, Robert J. Barry^b, John F. Connolly^c, Catherine Fischer^d, Patricia T. Michie^e, Risto Näätänen^{f,g,h}, John Polichⁱ, Ivar Reinvang^j, Cyma Van Petten^k

Parameter	Comment
<i>I. Stimulus factors</i>	
A. Single deviant paradigm	One frequent standard tone, one rare deviant tone
Standard	
Duration	50–150 ms (fixed), 5 ms rise/fall
Frequency	Sinusoidal tones (500–1000 Hz [fixed])
Spectrally rich sounds can be used	
Intensity	80 dB SPL
Interstimulus interval	500–1000 ms (fixed)
Location	Midline (binaural)
Deviant	10% increment or decrement in frequency or intensity. Duration deviants usually shorter than standards (e.g., 30-ms deviants for 75-ms standards, 100-ms deviants for 150-ms standards). Location deviants usually located 90° to the left or right of midline. MMN increases in amplitude and decreases in latency with increasing stimulus change from frequent to rare tone.
Probabilities	Deviant is 0.10–0.20, standard at complementary probability. At least 2 standards are presented before each deviant.
B. Optimal paradigm ^a	One frequent standard, five rare deviant tones
Standard	Harmonic stimulus comprising 3 sinusoidal partials of 500, 1000, and 1500 Hz, with intensity of second and third partials 3 and 6 dB lower than the first partial
Duration	75 ms, 5 ms rise/fall
Intensity	60 dB above individual's threshold
Interstimulus interval	500 ms (fixed)
Location	Midline (binaural)
Deviants	
Duration	25 ms, 5 ms rise/fall
Frequency	Half of frequency deviants are 10% higher partials, half are 10% lower partials.
Intensity	Half of intensity deviants are 10 dB higher, half are 10 dB lower.
Location	Half of location deviants are perceived as having a spatial location 90° to the right and half 90° to the left of the midline by introducing an interaural time difference of 800 μs.
Gap	Silent gap of 7 ms (including 1 ms rise/fall) in the middle of a 75-ms stimulus
Probabilities	.50 (standard), .10 (each of the deviants), one standard between each deviant

ERPs “cognitivi”: variabili metodologiche

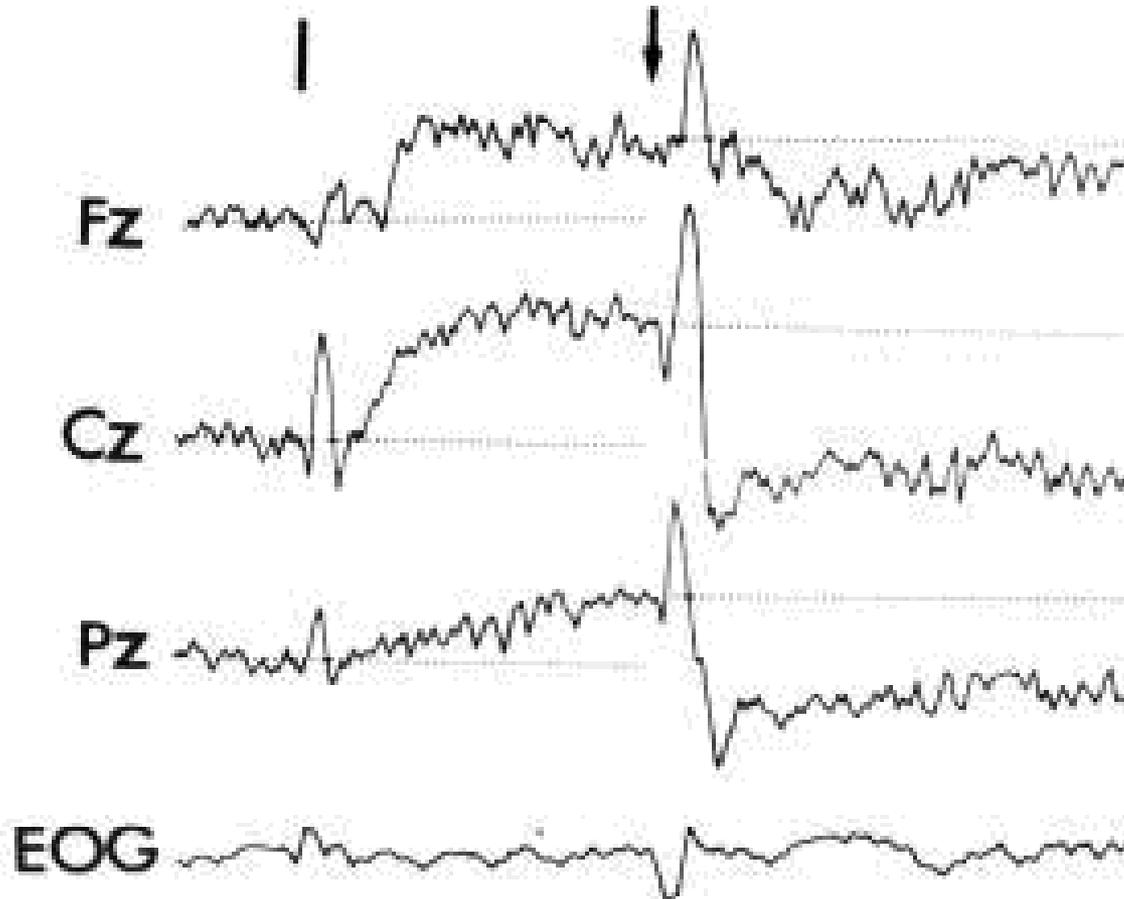
- **Paradigma Sperimentale**
- **Stimoli e Risposte**
- **Elettrodi**
- **Sistema di Amplificazione e Conversione A/D**
- **Analisi del Segnale**
- **Artefatti**
- **Misurazioni**
- **Soggetti/Pazienti**

ERPs “cognitivi”: variabili metodologiche

- **Paradigma Sperimentale**
- Stimoli e Risposte
- Elettrodi
- Sistema di Amplificazione e Conversione A/D
- Analisi del Segnale
- Artefatti
- Misurazioni
- Soggetti/Pazienti

- Sono il corrispettivo “elettrofisiologico” di un “legame” che il soggetto in esame stabilisce fra gli stimoli somministrati in una determinata sequenza:
 - **Associazione temporale fra stimolo condizionante e stimolo imperativo (CNV)**
 - **Stimolo “deviante” (MMN)**
 - **Stimolo “inatteso (novel)” (P3a)**
 - **Stimolo “significante” (P3b)**
 - **Stimolo “semanticamente non congruo” (N400)**
 - **Stimolo “sintatticamente non congruo” (P600)**
 - **presente/assente nella lista (N290-P400)**

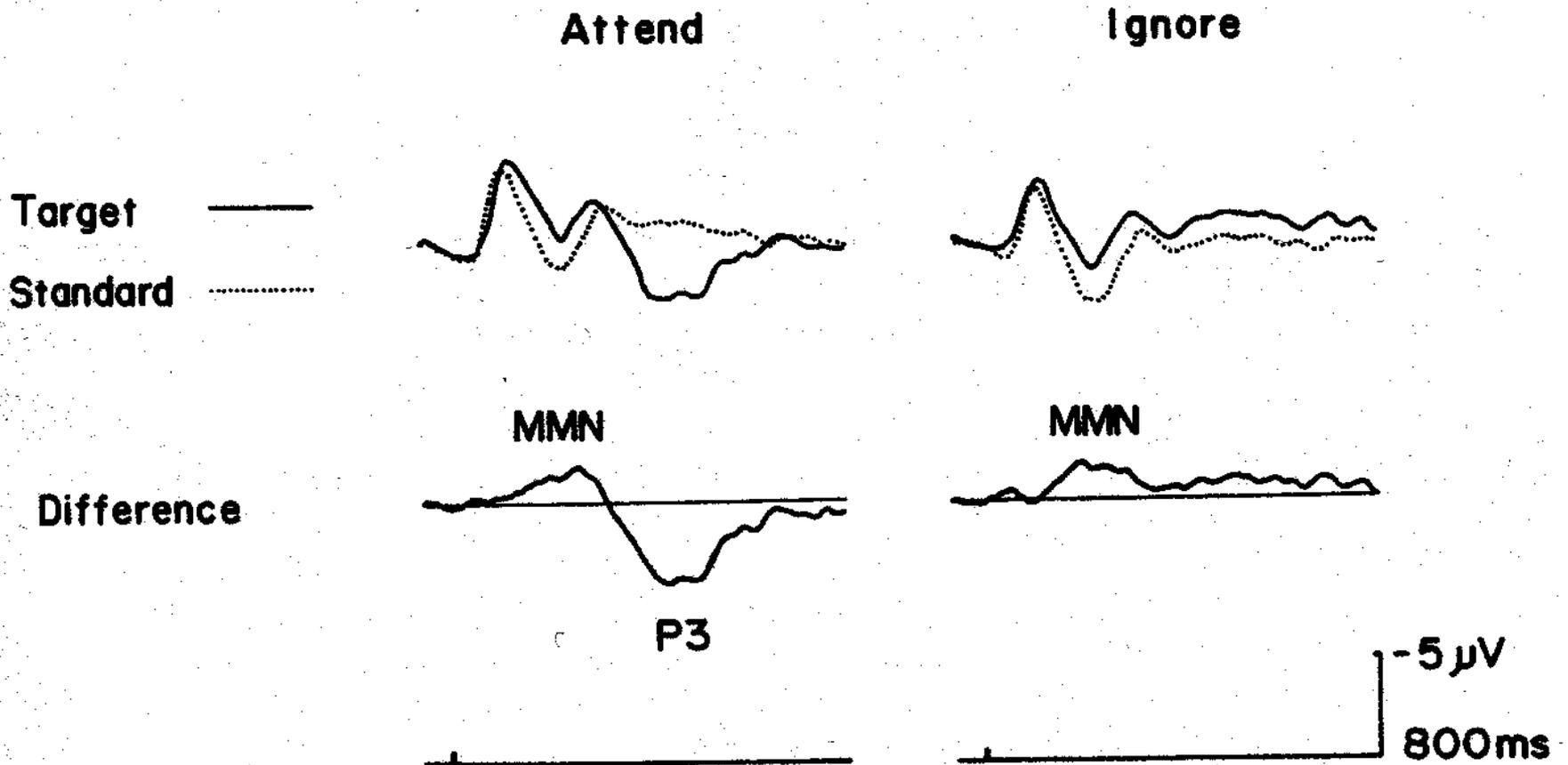
Contingent Negative Variation (CNV)



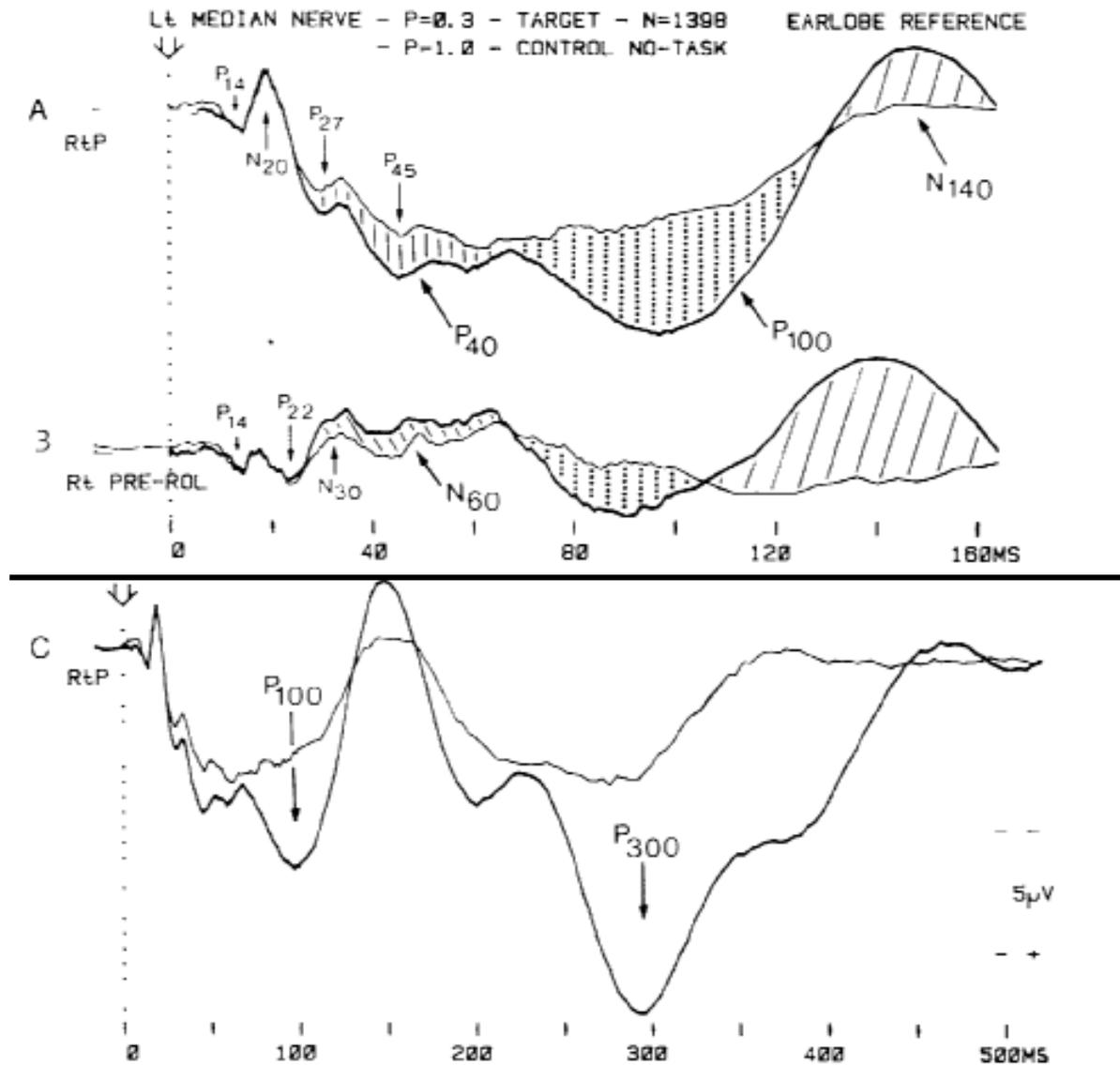
**Walter
et al,
1964**

Figure 2. Slow potentials recorded at F, C, and P sites

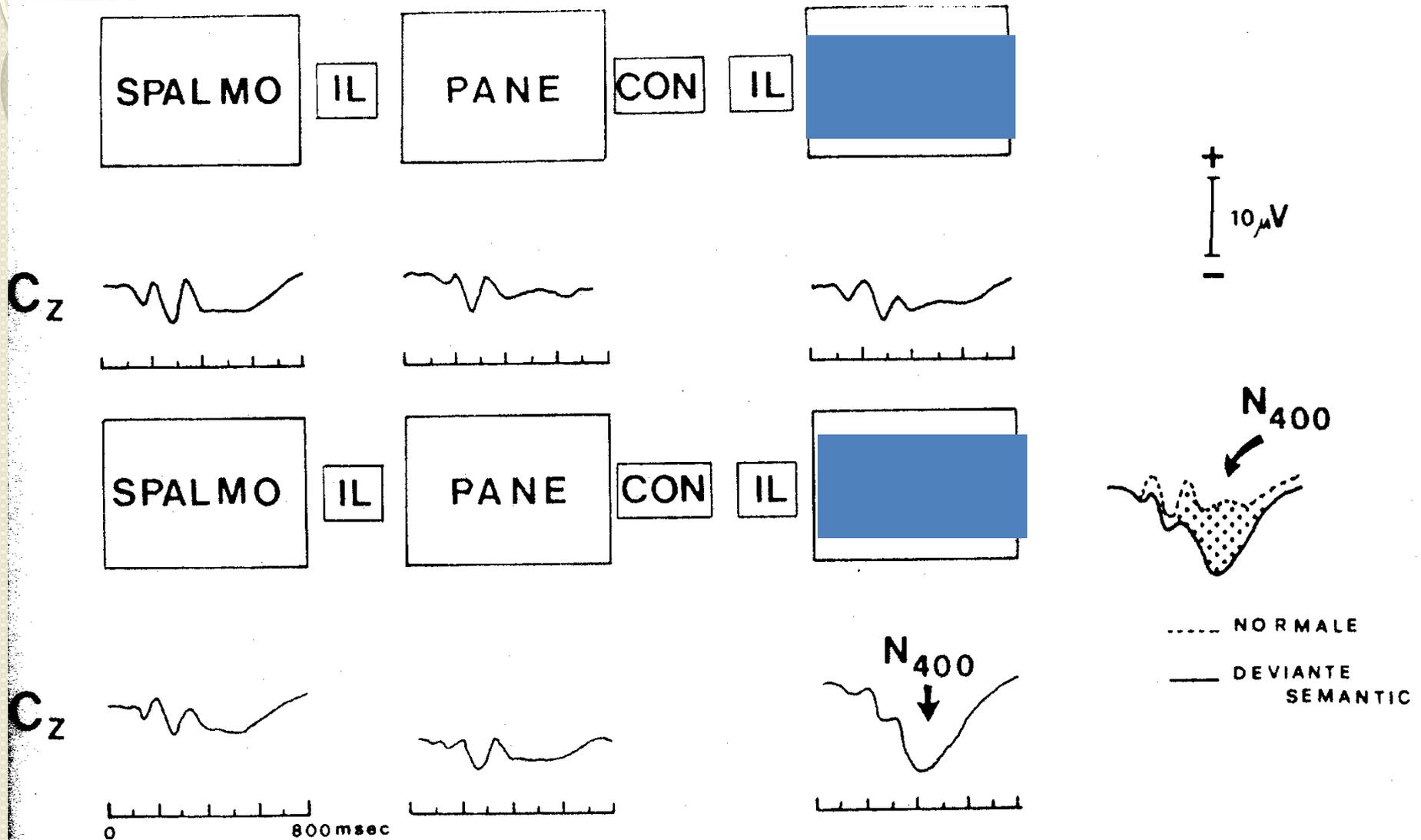
Odd-ball paradigm

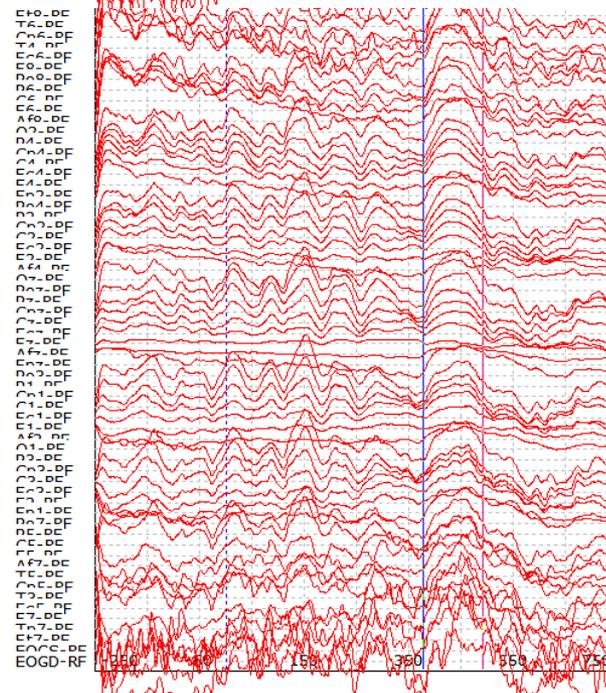
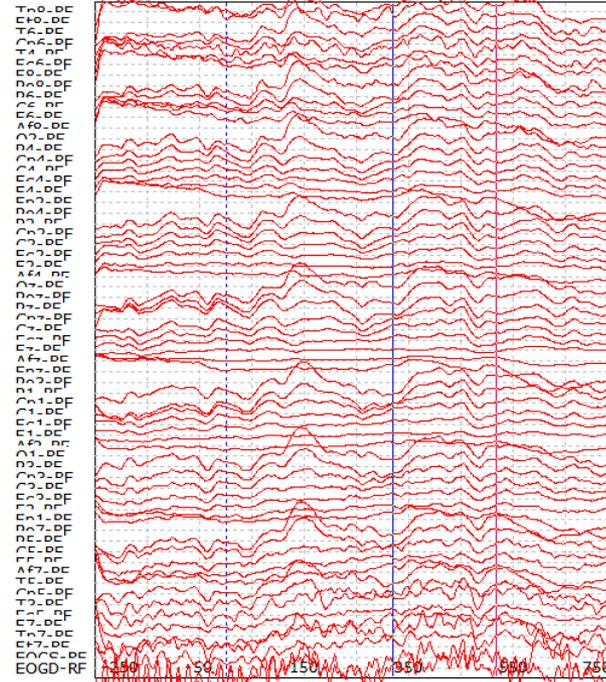
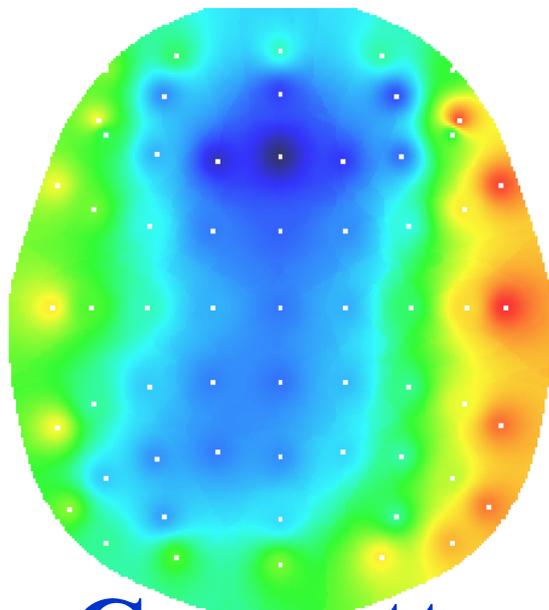
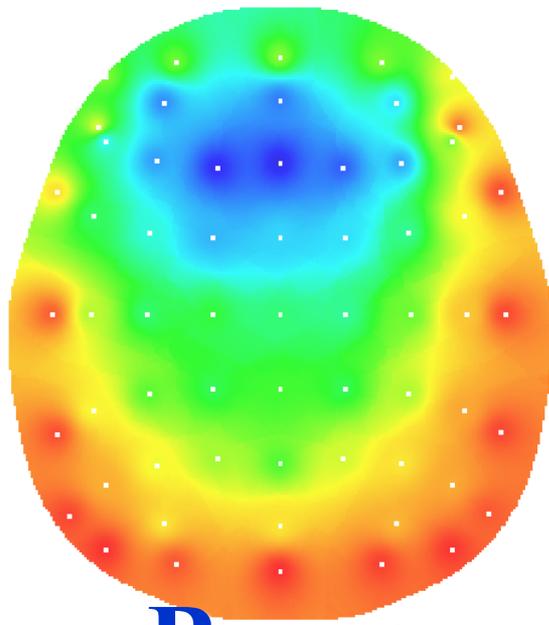


ERPs a lunga latenza “cognitivi”

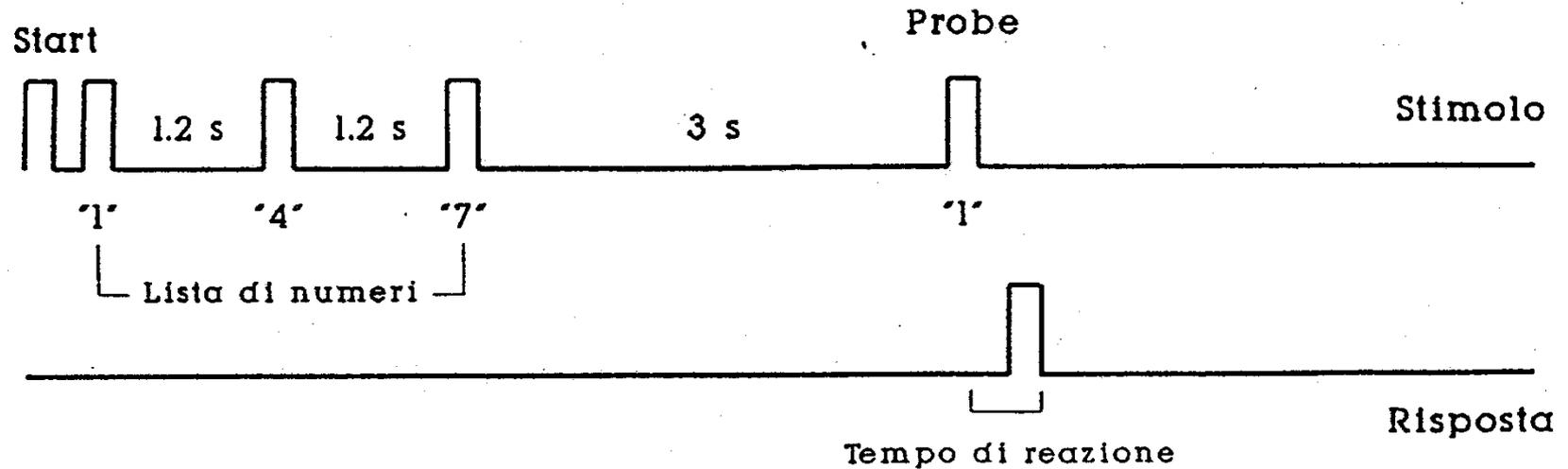


Paradigma Semantico





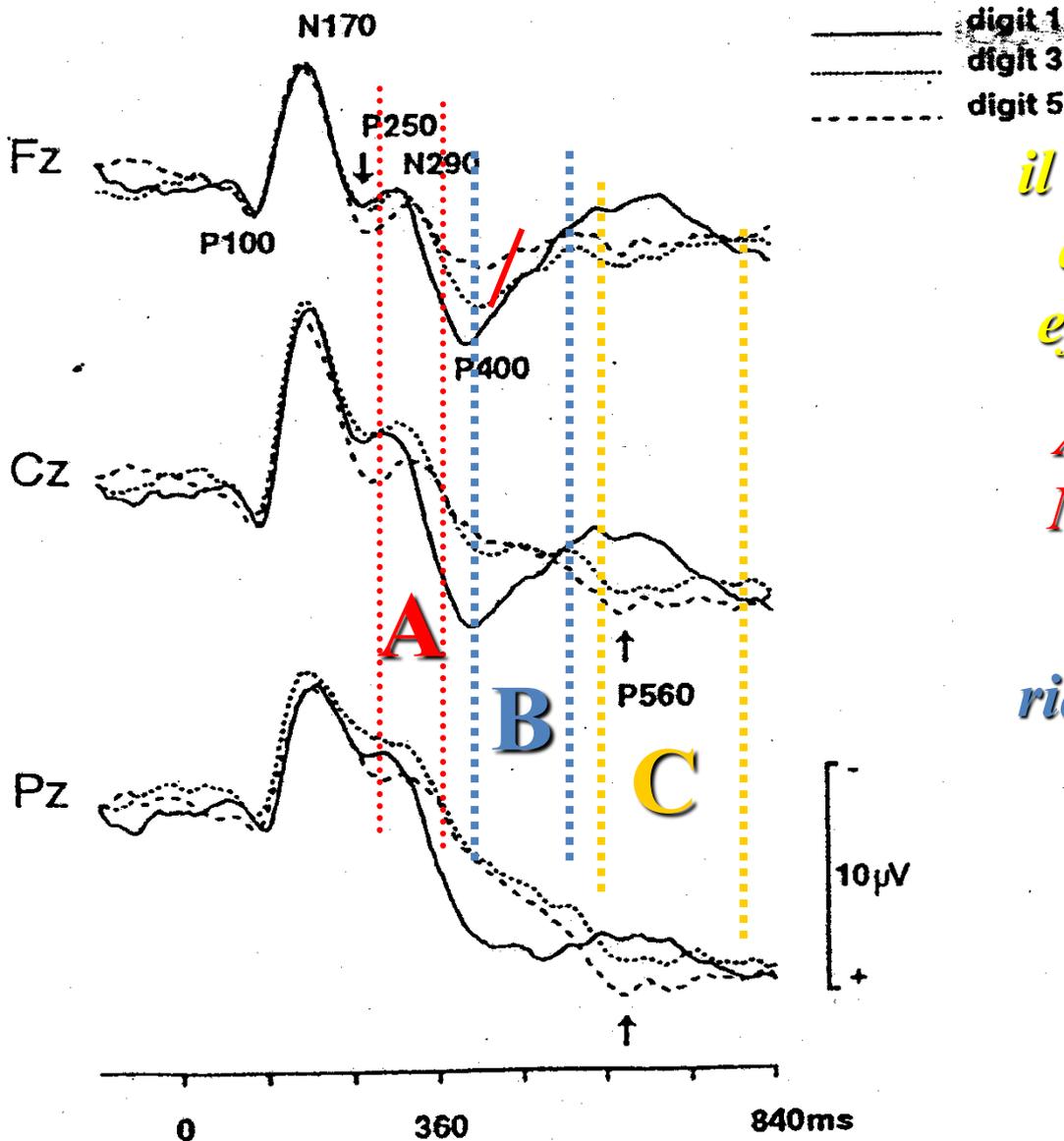
Paradigma di Sternberg



LISTA DI NUMERI	PROBE	PRESSIONE DEL PULSANTE	RISPOSTA
	6	Si	Positive Probe
	7	No	Negative Probe
1 3 6 2 5	6	No	Errore
	8	Si	Errore
	6	Nessuna risposta	Time out
		Risposta prima di 200 msec	Falso Allarme

Paradigma di Sternberg

(Searching task)



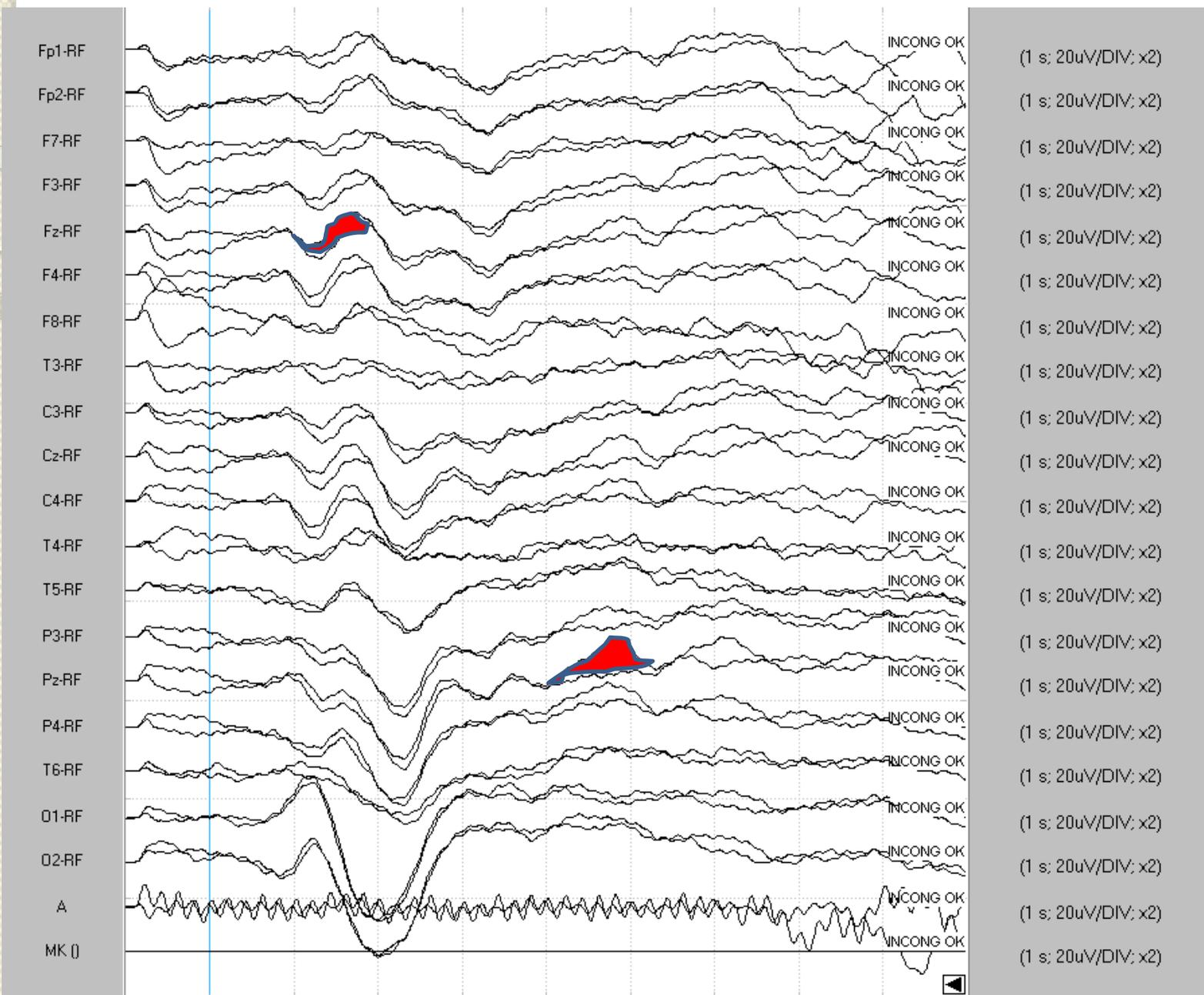
il carico di memoria (incremento della lunghezza della lista) ha effetto su più finestre temporali

A: *incremento di latenza della N290 e di ampiezza della P250*

B: *aumento di latenza e riduzione di ampiezza della P400*

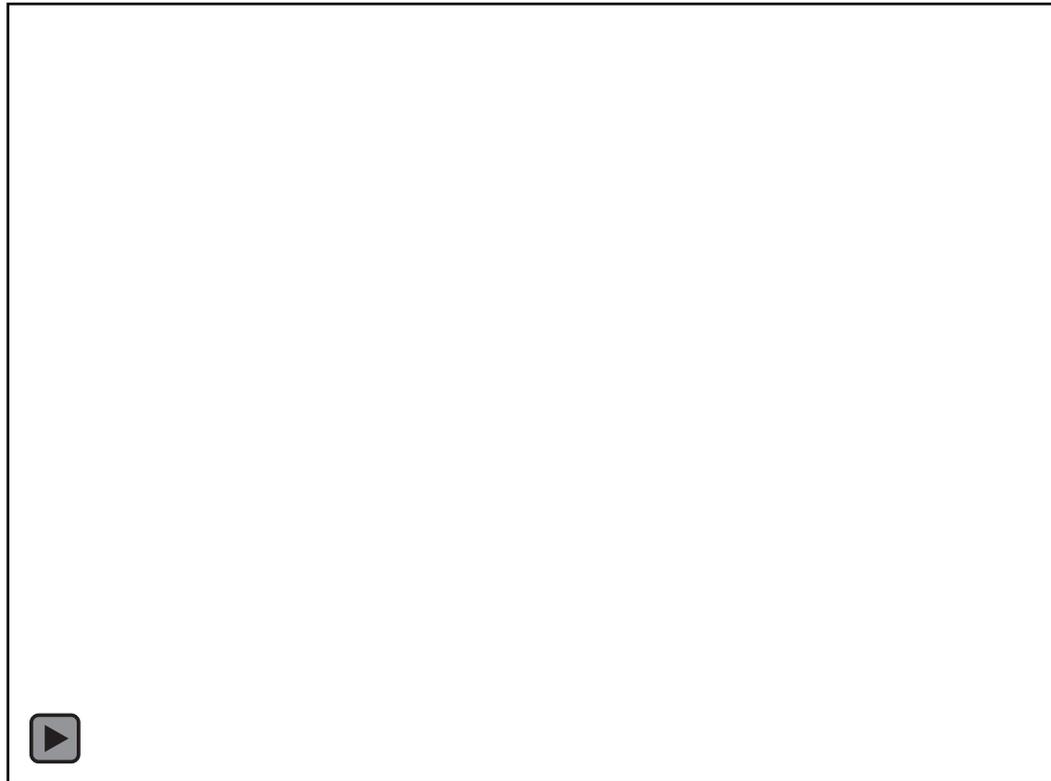
C: *comparsa di una "late positive component"*

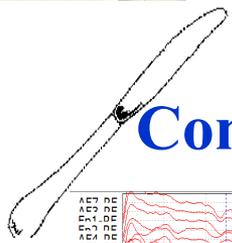
Rosso



ERP – Event Related Potential

3CVT (3-Choice Vigilance Task)

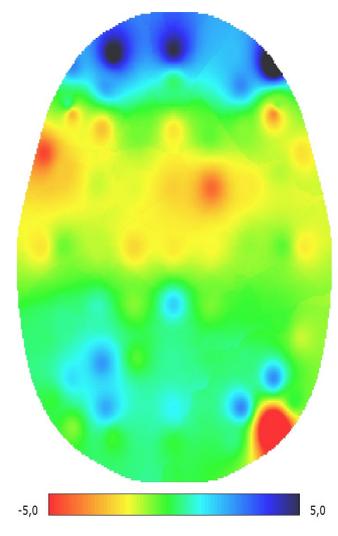
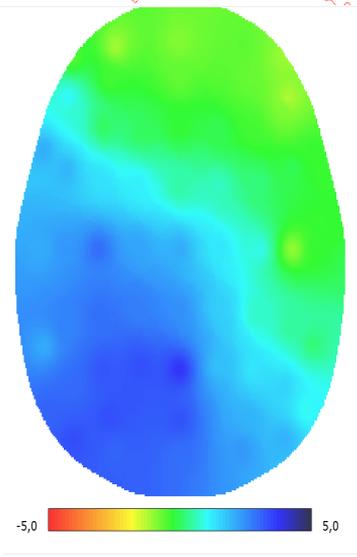
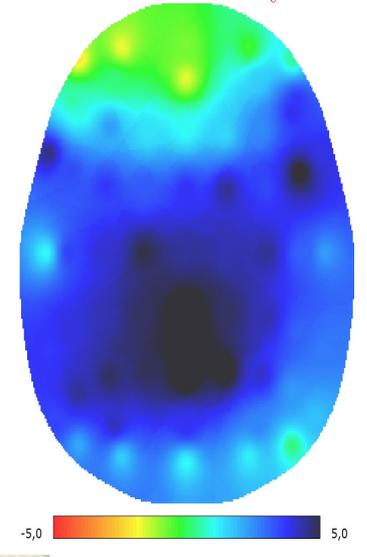
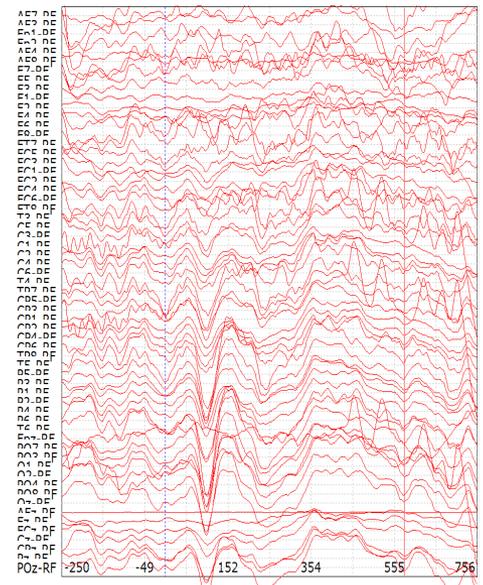
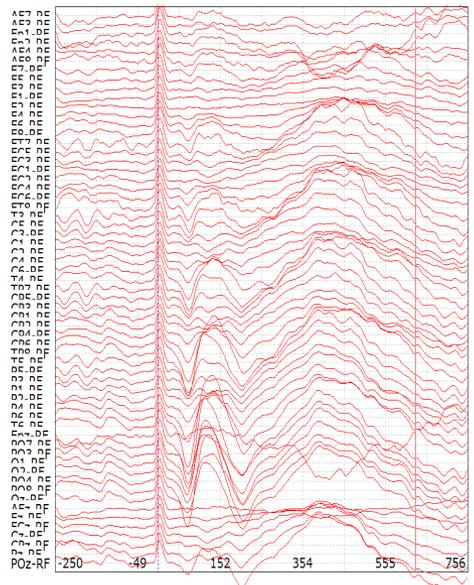
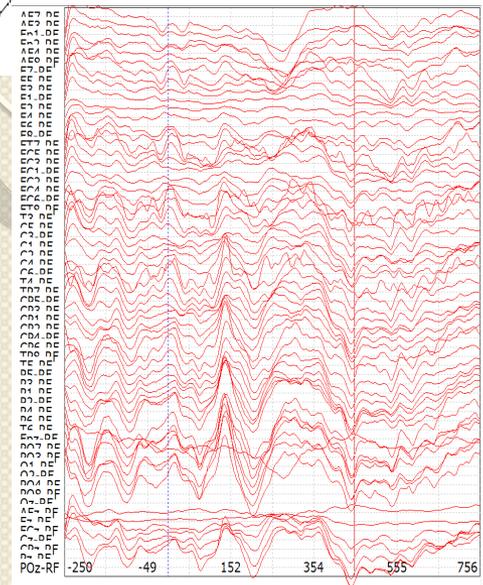




Controllo

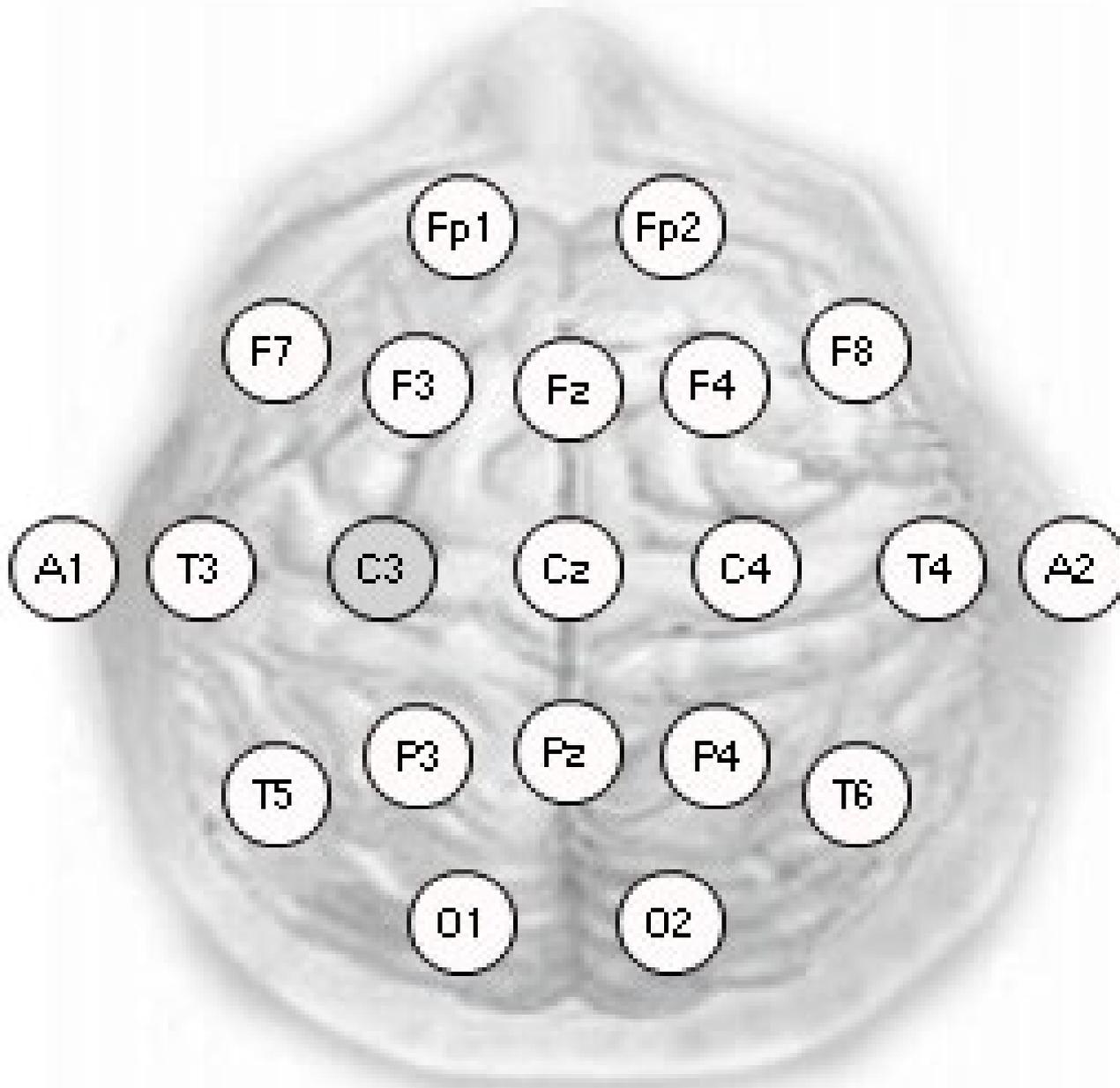
SCD

MCI



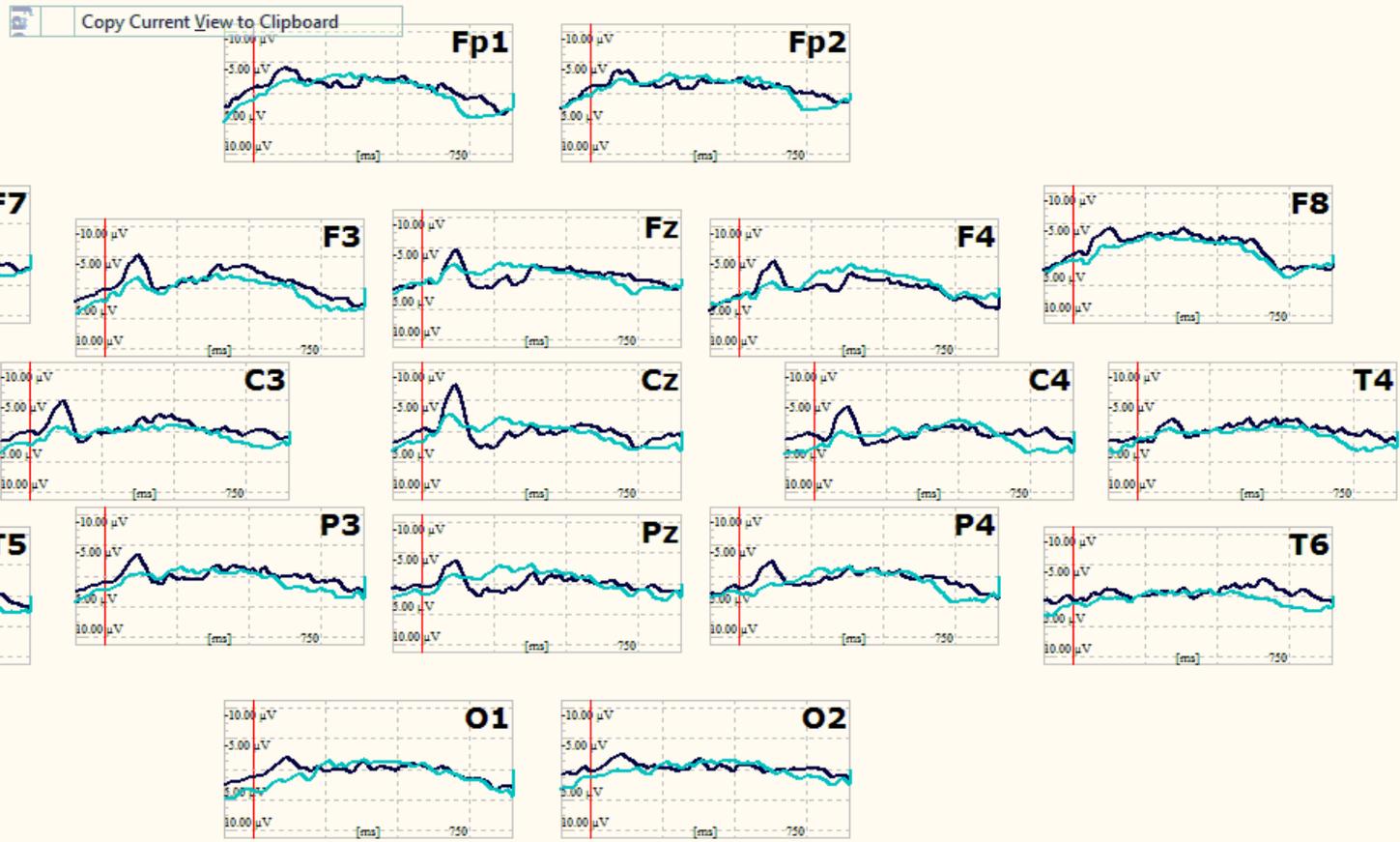
Elettrodi

- Registrare possibilmente da molteplici elettrodi sullo scalpo (migliore identificazione di componenti sovrapposte e di artefatti)
- N° di canali difettosi non $> 5\%$ del totale
- Referenza: **Common Average** (ghost potentials!), **Linked-reference** (inserted resistances!), **Offline rereferencing**



Elettrodi
situazione
ideale

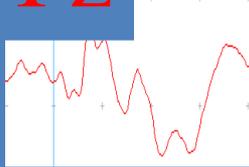
AI-A3 scalp view



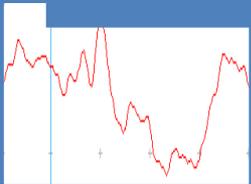
Elettrodi

Situazione
intermedia

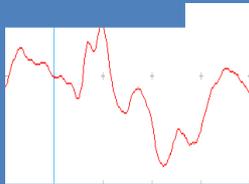
Fz



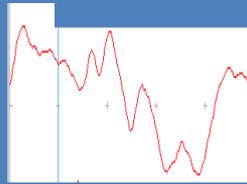
C3



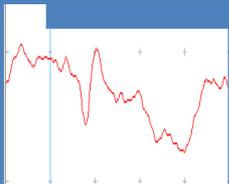
Cz



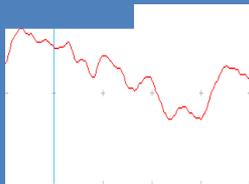
C4



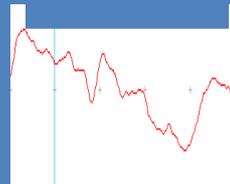
P3



Pz



P4



Fz-A1/A2

Cz-A1/A2

Pz-A1/A2

EOG

Standard Minimo!!!

Frequente
Raro

Frequente
Raro

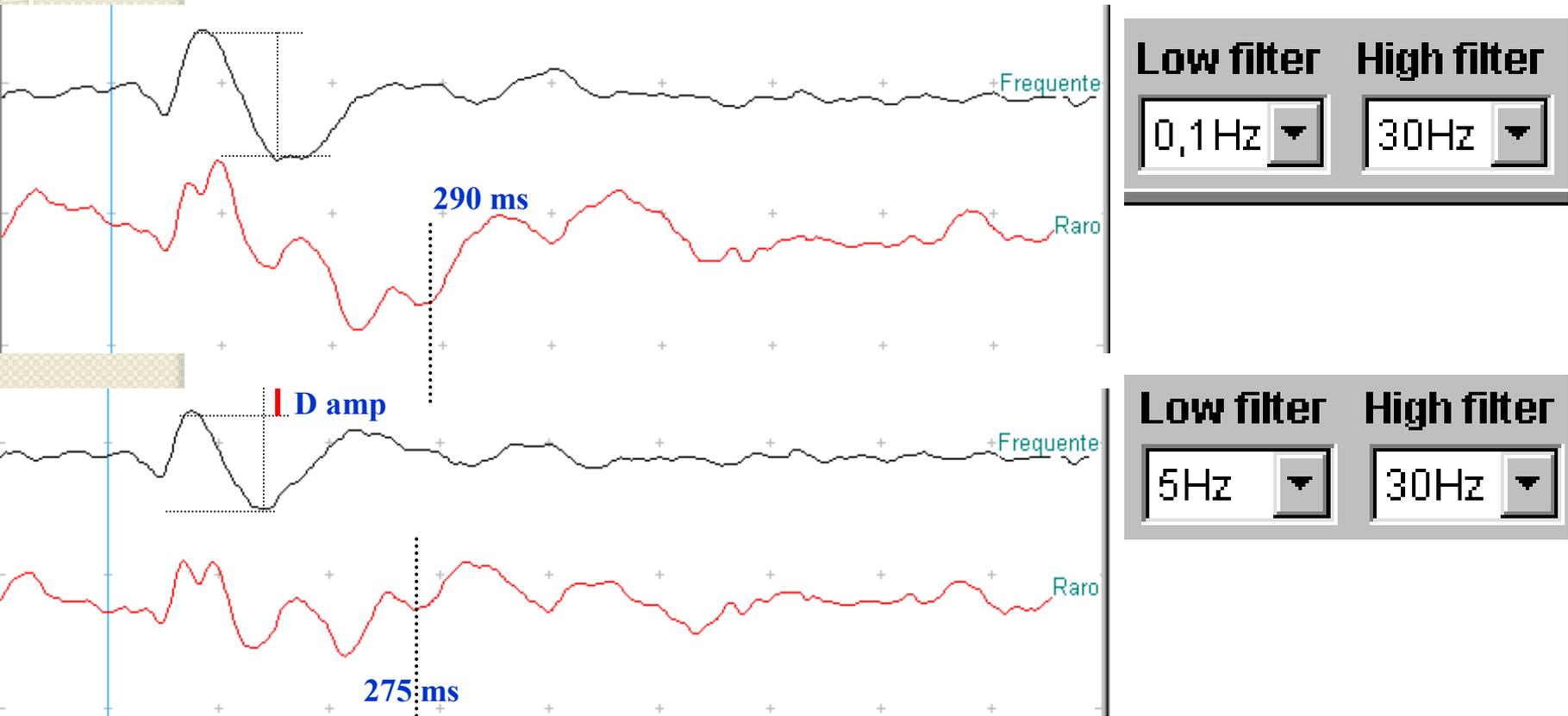
Frequente
Raro

Frequente
Raro

Amplificazione e Conversione A/D

- **Filtri: *passa-alto*, circa 1/4 del tempo di analisi (es., 1 sec=0.25 Hz); *passa-basso*, circa 1/4 della frequenza di conversione A/D (es., 200 Hz = 50 Hz)**
- **Non usare il filtro “notch”**

Effetto dei filtri



• ***passa-alto***, circa 1/4 del tempo di analisi (es., 1 sec=0.25 Hz)

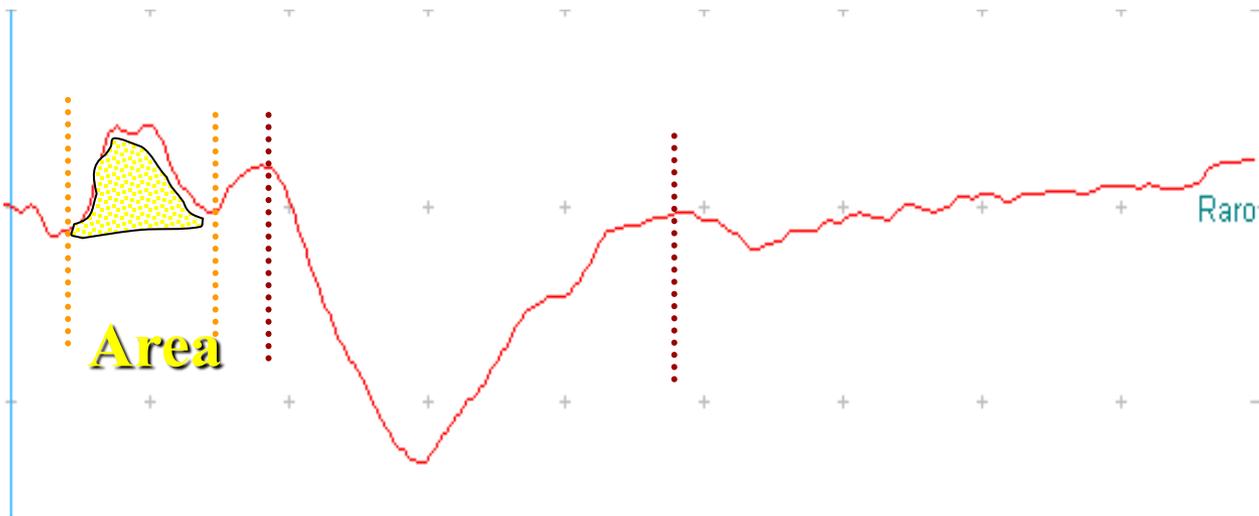
• ***passa-basso***, circa 1/4 della frequenza di conversione A/D (es., 200 Hz = 50 Hz)

Frequenza di campionamento !!!

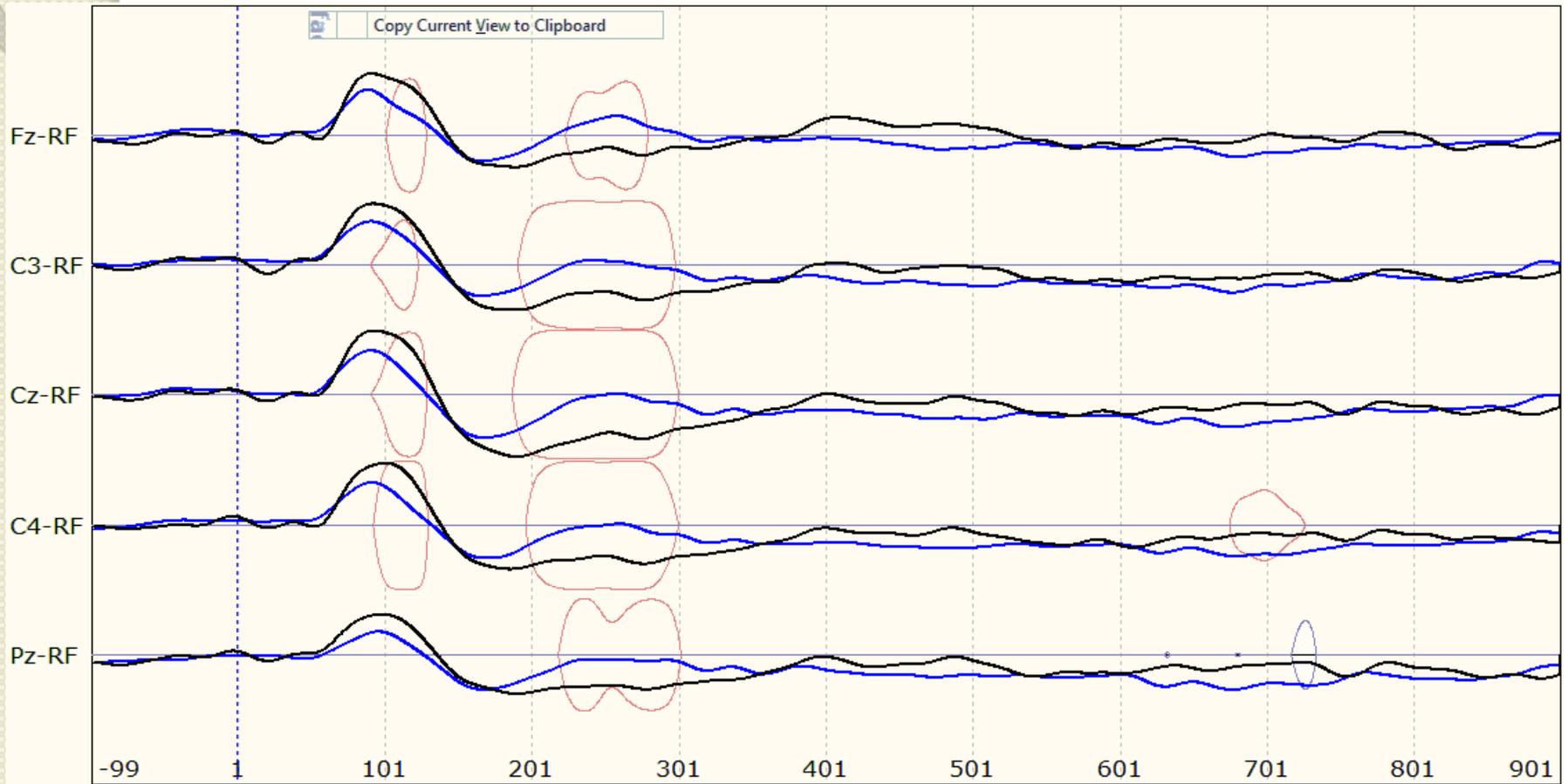
- **In teoria sarebbero sufficienti 256 campioni/secondo ma..... attenzione all'errore di misura per la latenza!!!**
- **128 Hz= +- 8 msec**
- **256 Hz= +- 4 msec**
- **512 Hz= +- 2 msec**
- **1024 Hz= +- 1 msec**

Cosa si misura?

Amp
b-p



A3d-A(3) T-TEST



Artefatti Oculari

- **Potenziale stazionario retino (-)/corneale (+) (60-100 mV): genera 20uV per grado di movimento oculare**
- **Movimenti Oculari (200-300 uV; 1 sec)**
- **Blinks (100-200 uV; 0.2-0.3 sec)**

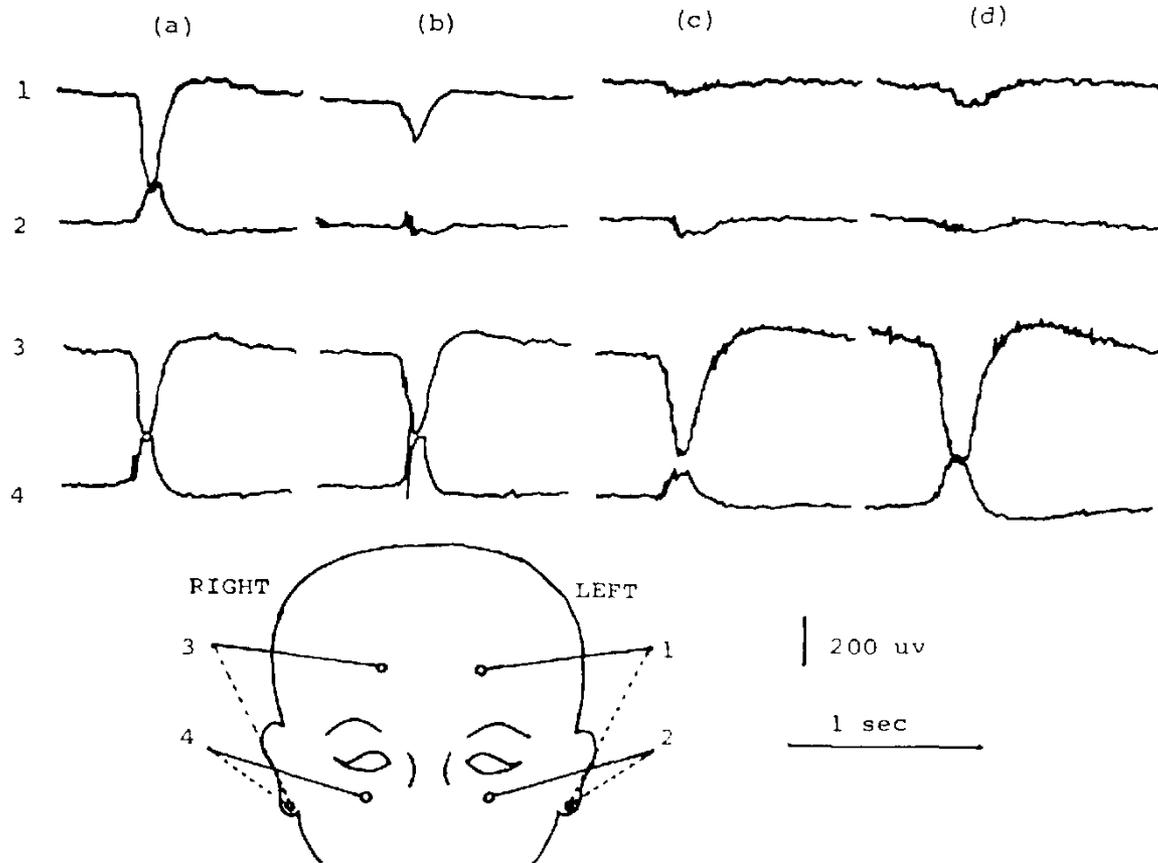
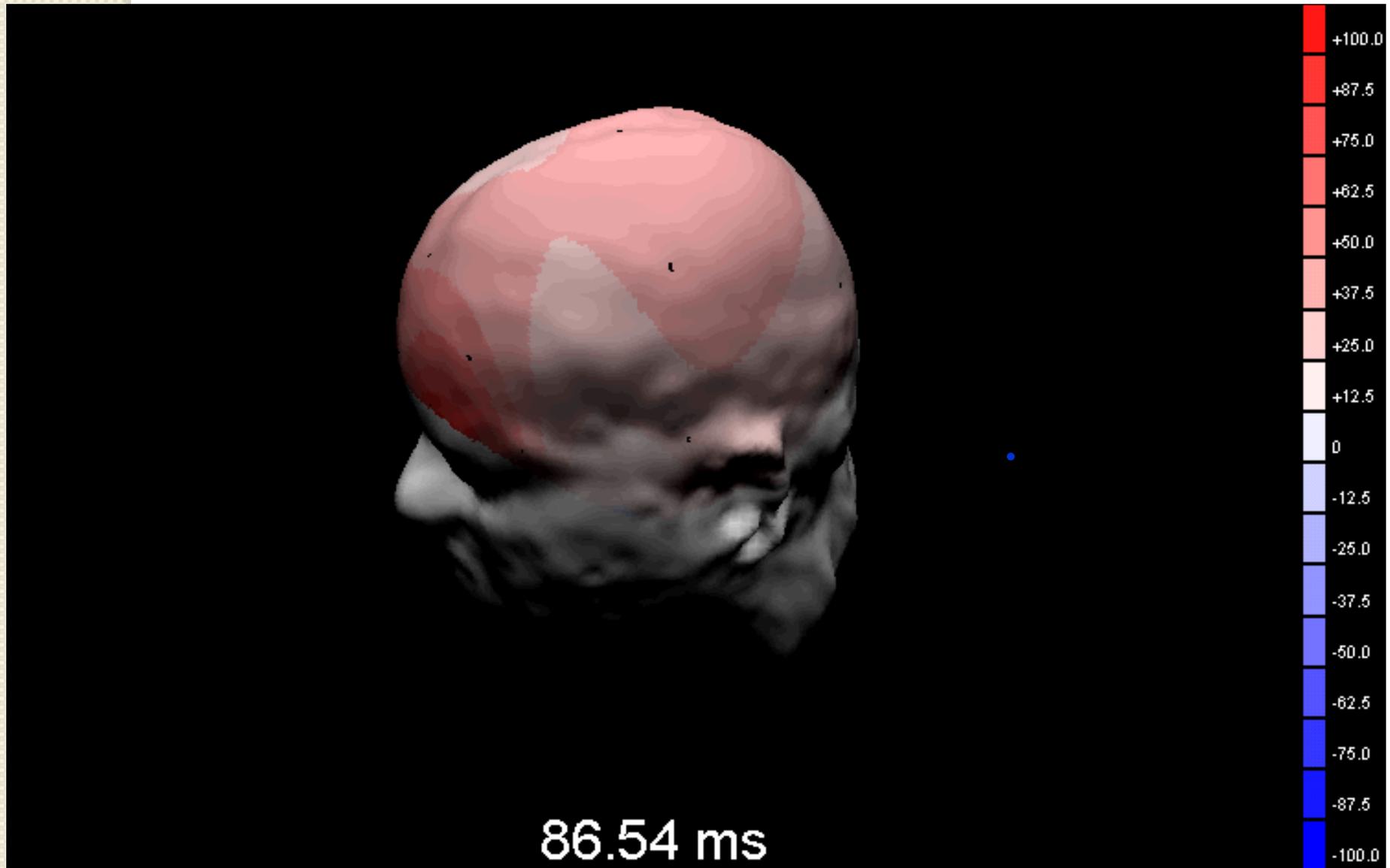


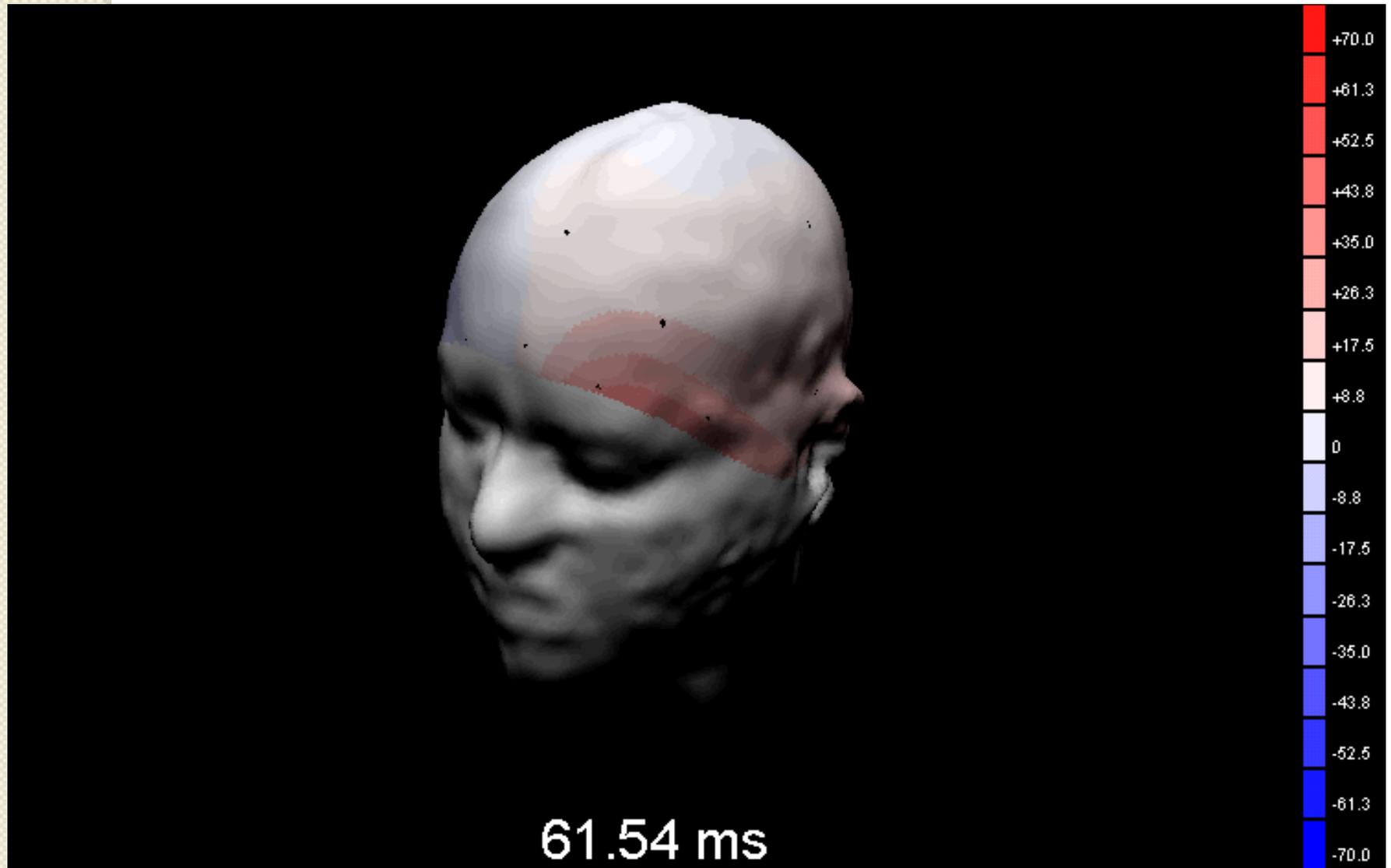
Fig. 1. *a*: Blinking by a normal individual (Subject 1). *b*: Blinking with the left eye closed. *c* and *d*: Blinking by Subject 2 with the artificial eye on the left in place and without, respectively. Upward pen deflection is negative. AC recordings with time constant 0.4 sec and with high linear frequency filter at 70 c/sec. Channels 1 through 4 correspond to the drawing.

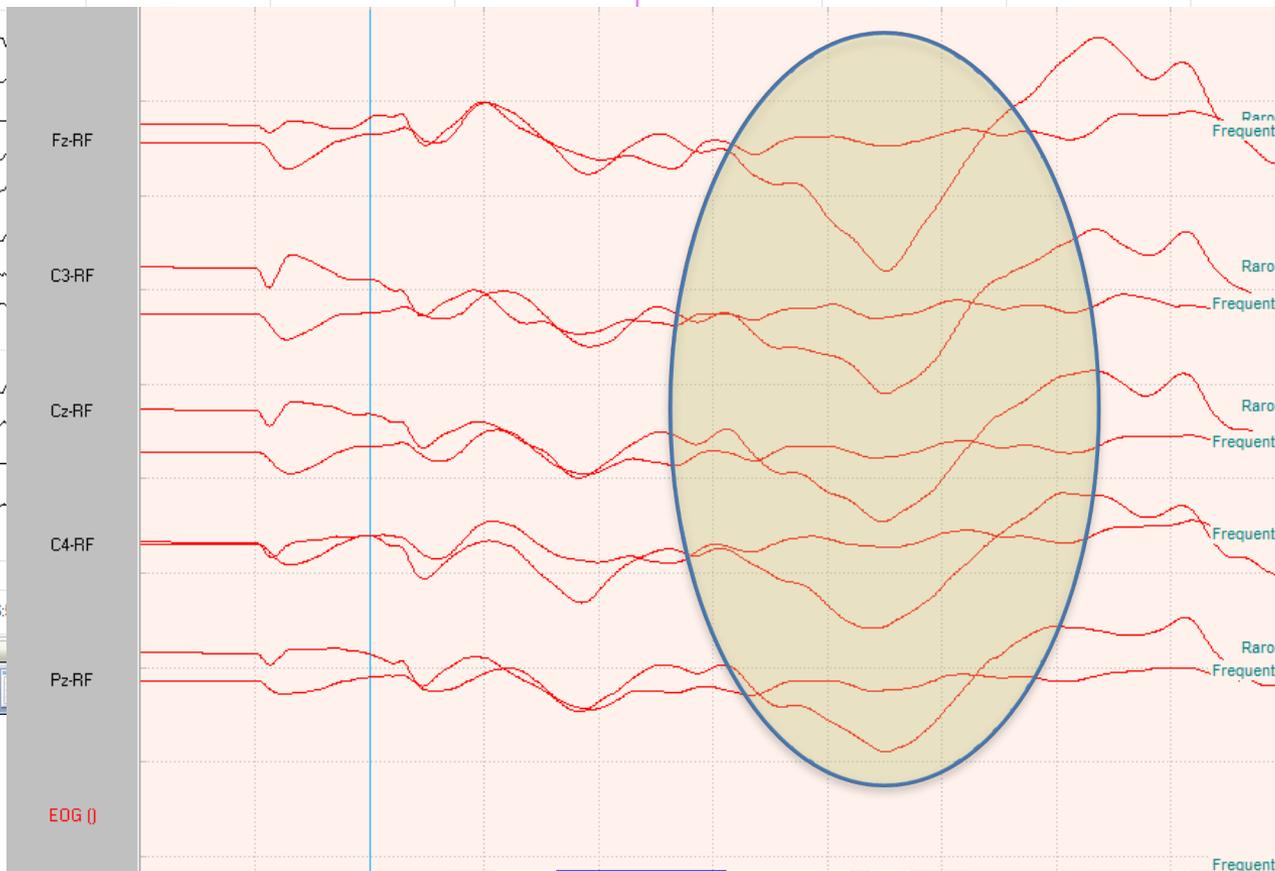
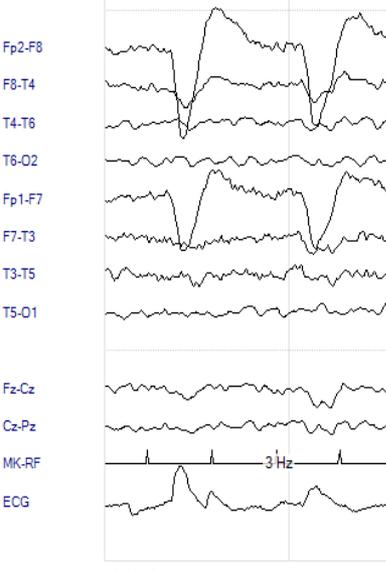
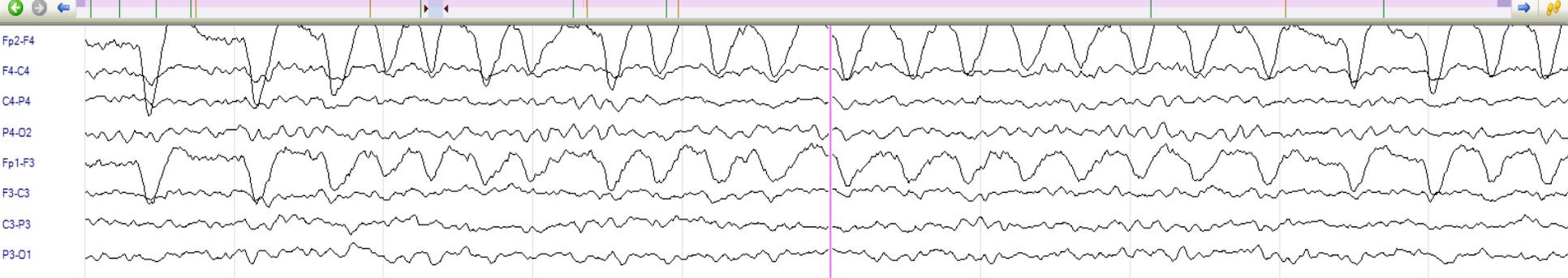
plifier was employed. Ag-AgCl disc electrodes and she had no other neurological deficits. Bell's

EOG: vertical upward saccade



EOG: horizontal left saccade



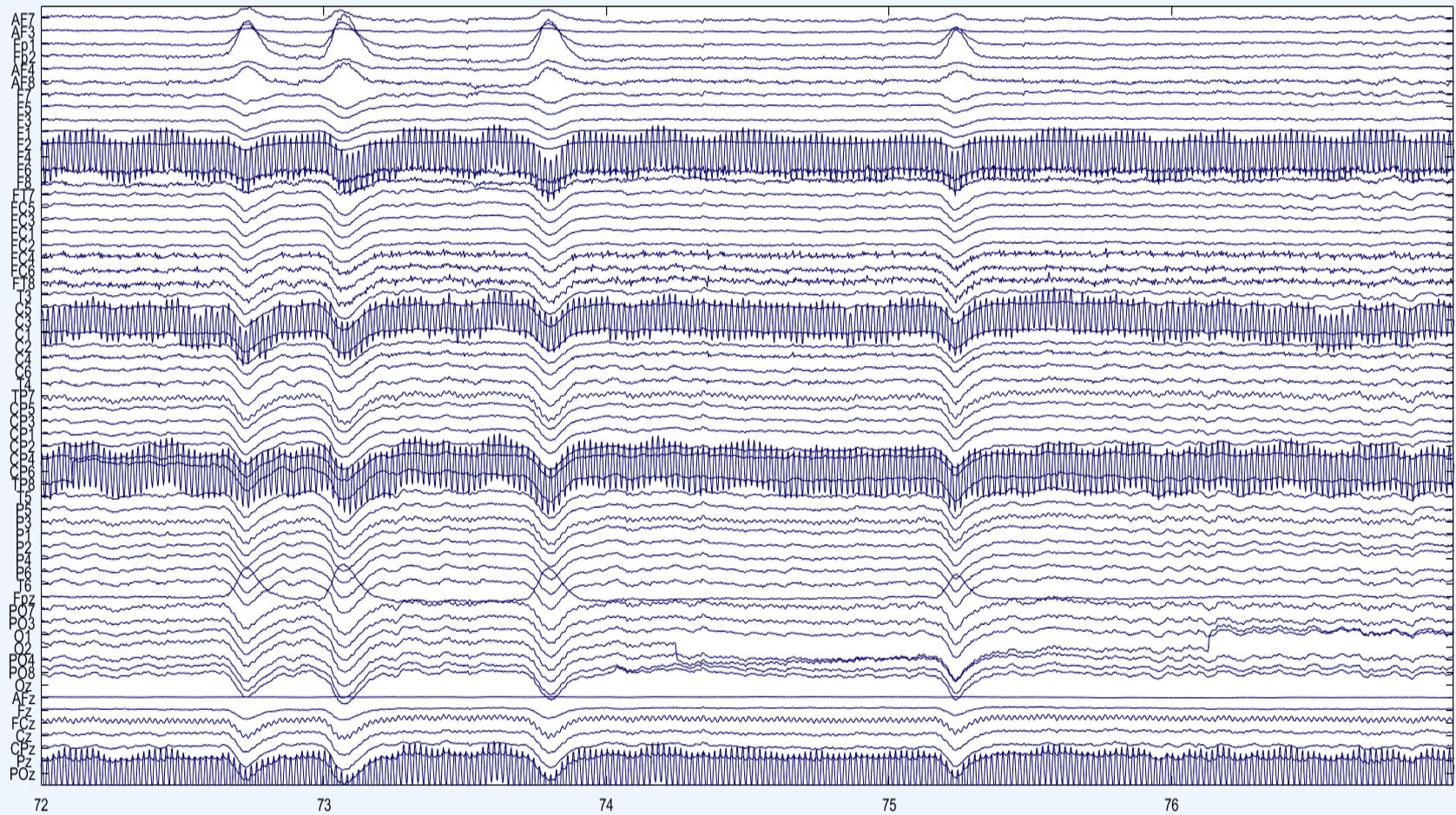


Dara1 Frequente (1 s; 7uV/DIV; x1)
Raro1 Frequente (1 s; 7uV/DIV; x1)
Raro1 Frequente (1 s; 7uV/DIV; x1)
Frequente (1 s; 7uV/DIV; x1)
Raro1 Frequente (1 s; 7uV/DIV; x1)
Frequente (1 s; 200uV/DIV; x1)

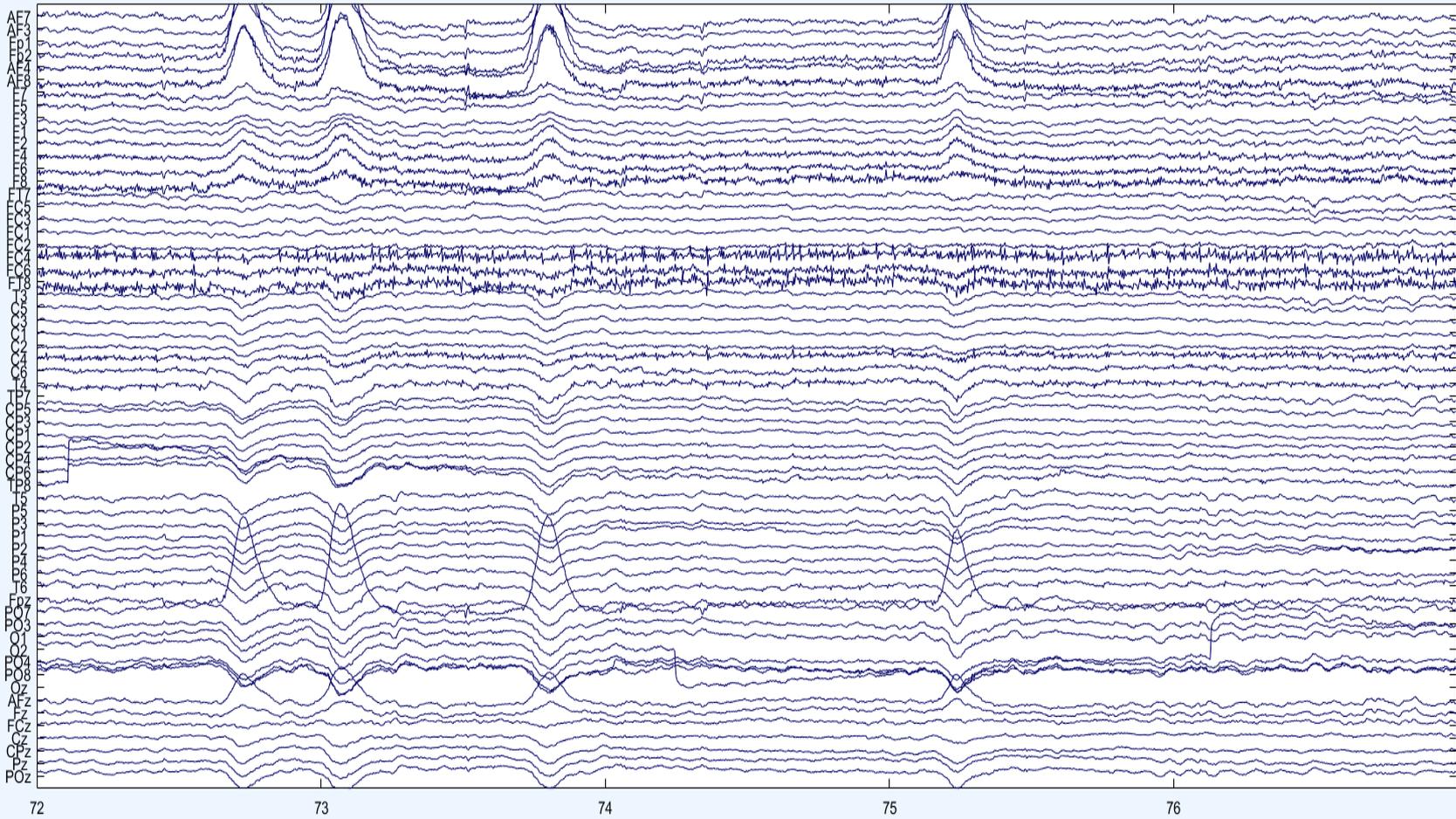
Metodi per eliminare gli artefatti oculari

- **Registrazione ad occhi chiusi**
- **Consegna di fissare una mira**
- **Procedure di *reiezione* dell'EOG**
- **Procedure di *correzione* dell'EOG**

TRACCIATO ORIGINALE



TRACCIATO CON FILTRAGGIO FIR E RIMOZIONE DEL RUMORE DI LINEA

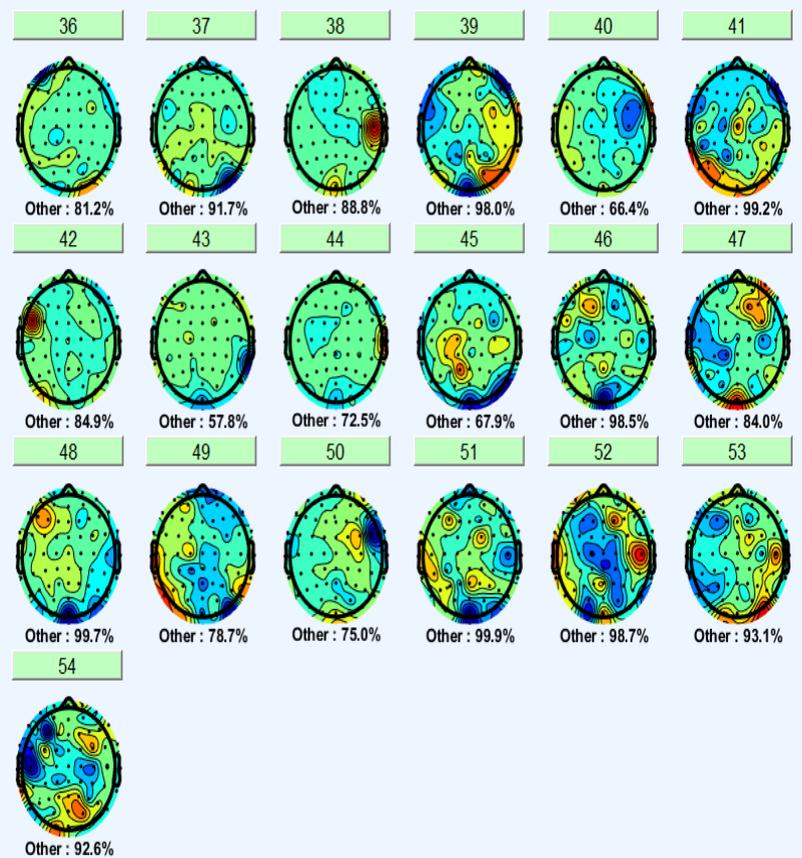
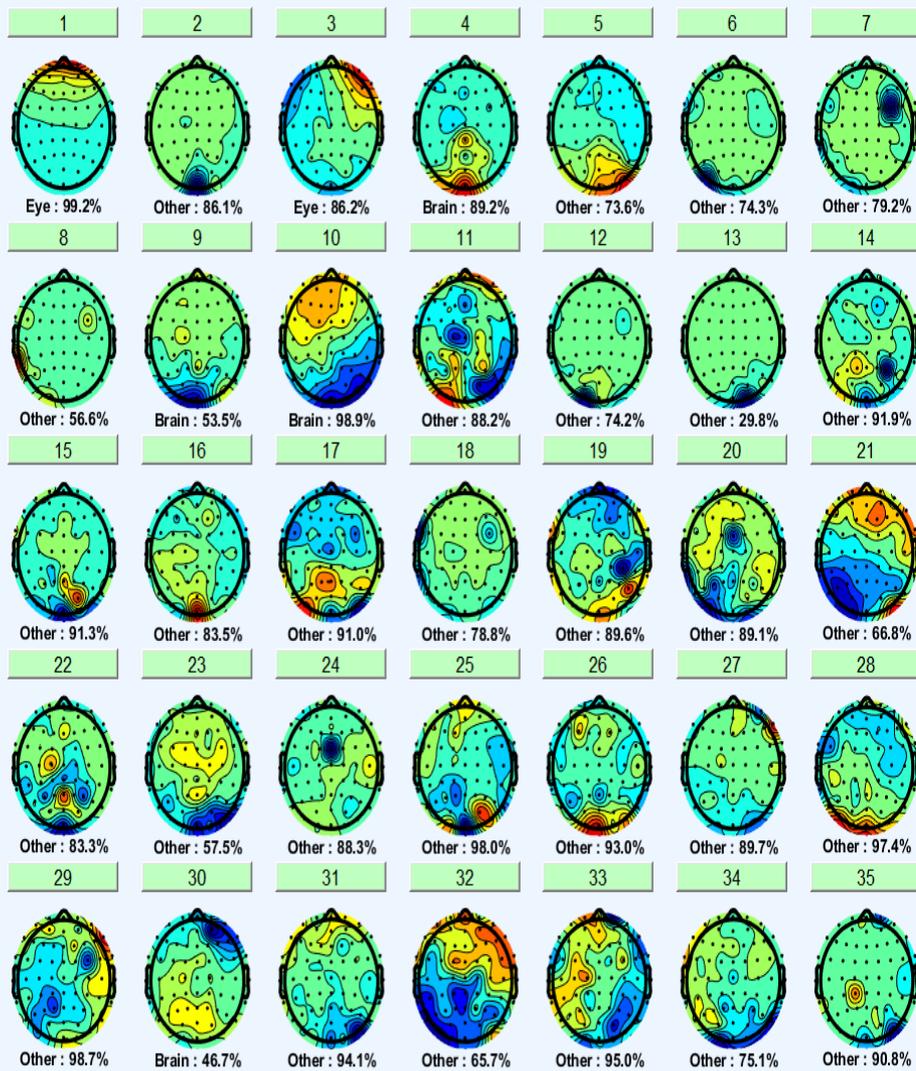


Scale

38

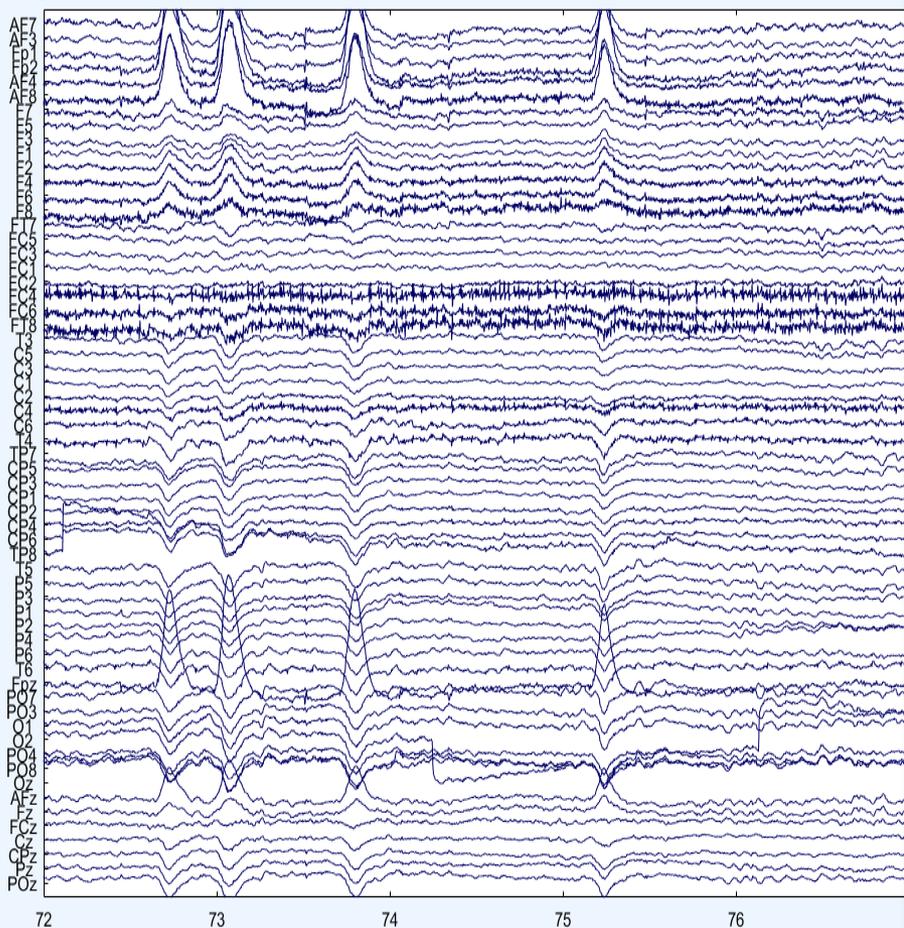


IDENTIFICAZIONE DELLE COMPONENTI ICA

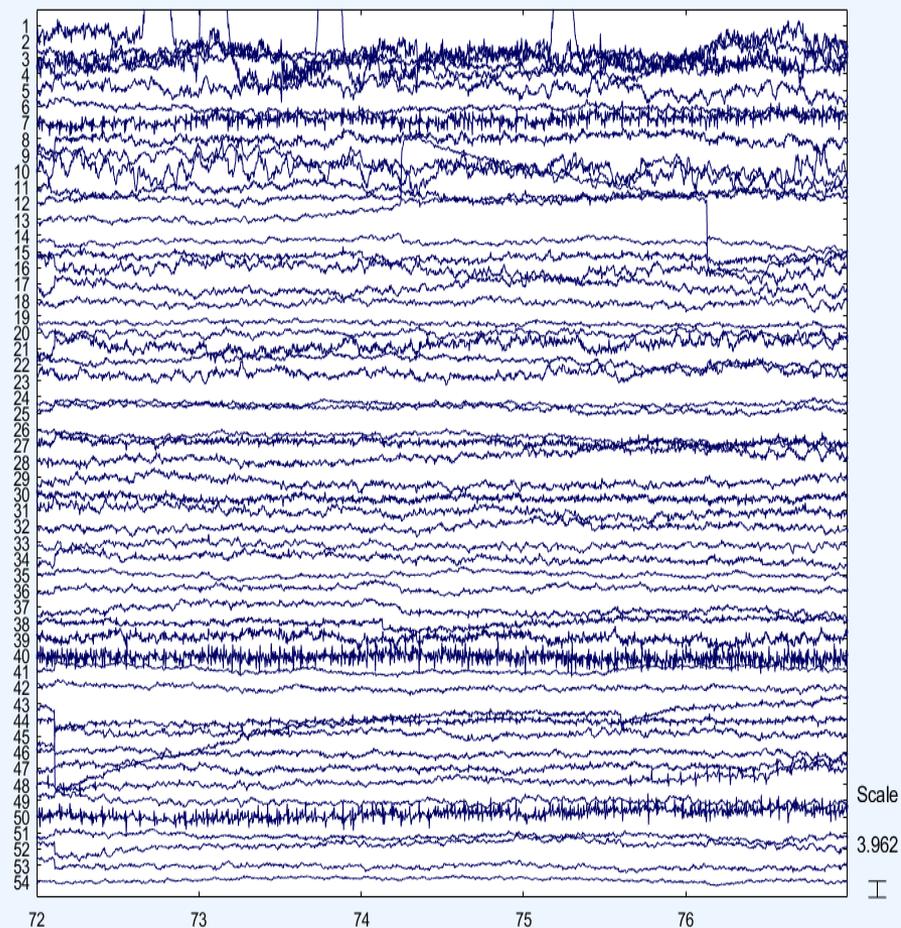


beforeDeviati... 61x394 double
beforeDeviati... 1x394 double
beforeDeviati... 61x394 double
beforeNoise 61x394 double
beforeNoiseC... 1x394 double
beforeNoiseL... 61x394 double
beforeRansac... 1x78 double
beforeRansac... 61x78 double
beforeTimeSc... 1x394 double

VISUALIZZAZIONE DEL TRACCIATO EEG E DELLE COMPONENTI ICA, IN FUNZIONE DEL TEMPO

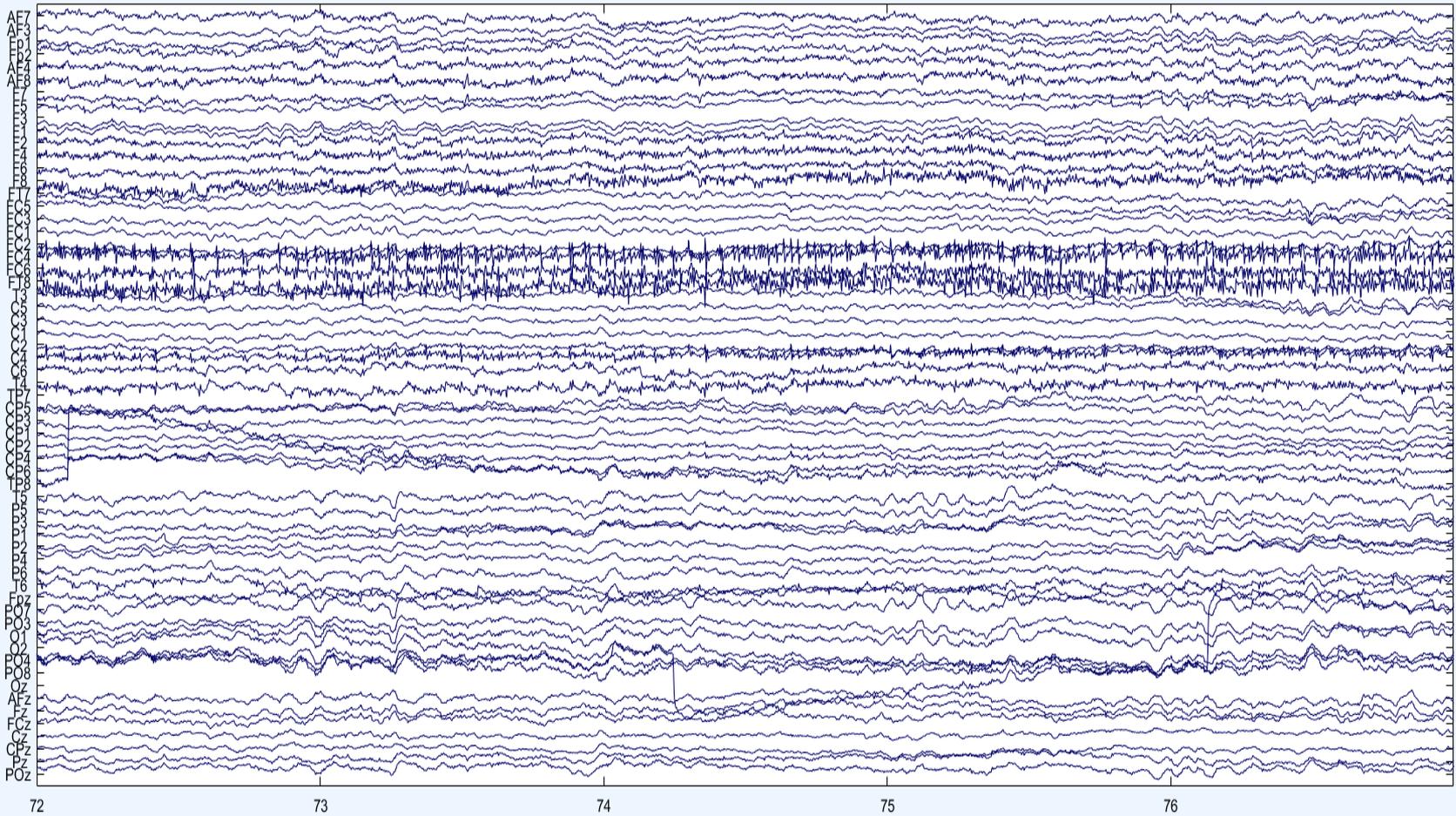


EEG



ICA

TRACCIATO POST RIMOZIONE DELLE PRINCIPALI COMPONENTI DEL BLINK



Paradigma MMN

Presentazione di:

- **toni standard** (es: 65 dbHL, 1000 Hz, 75 msec durata, 10 msec tempo di salita e di caduta)

- **toni devianti per**

- **Contenuto frequenziale**

- **Durata (30 msec)**

- **Intensità**

- **Localizzazione spaziale (dx, sn)**

- **ISI (Intervallo Inter-Stimolo):** ovviamente superiore al tempo di analisi e possibilmente variabile (es 700-1200 msec)

Durante la presentazione degli stimoli il soggetto rivolge la sua attenzione altrove (legge un libro, guarda delle immagini)

Paradigmi per evocare MMN

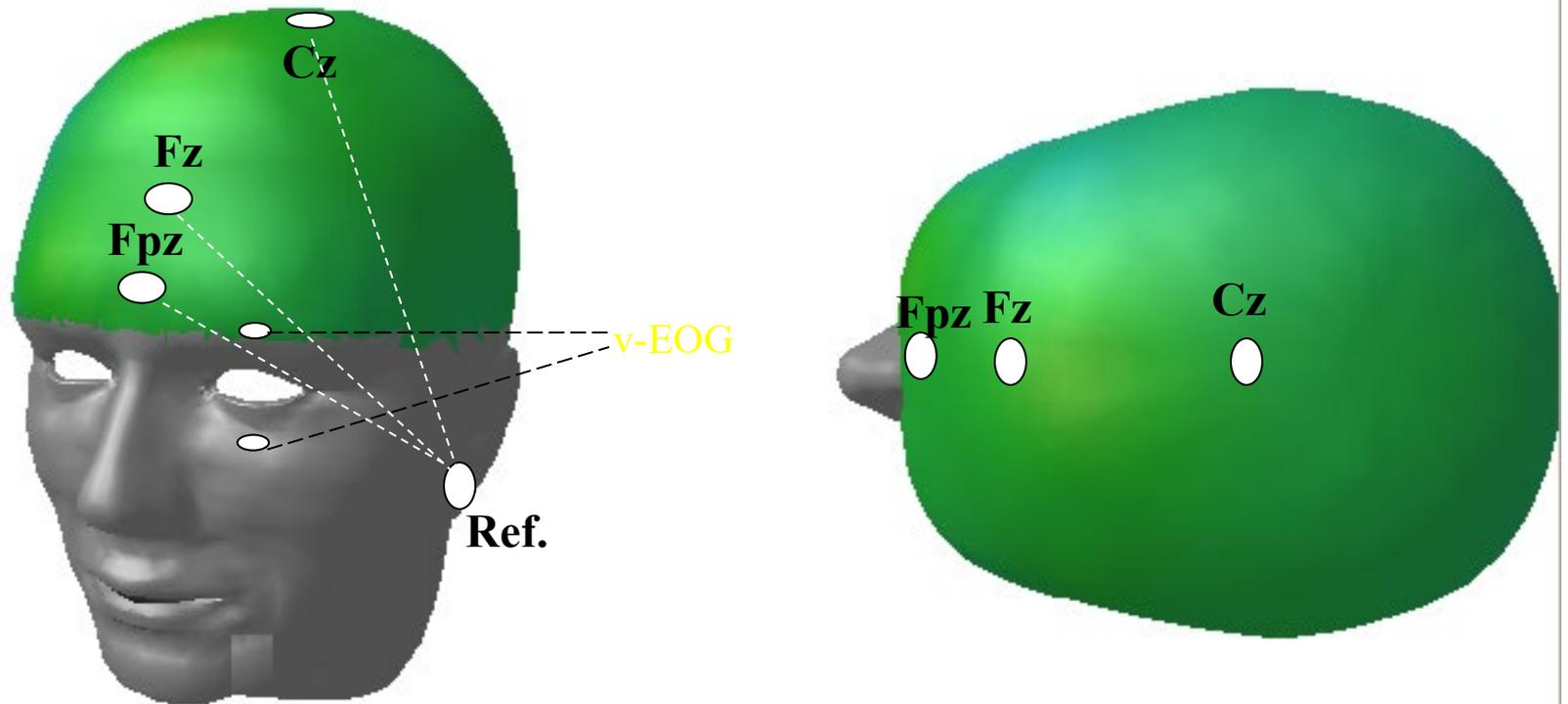
La MMN di solito viene registrata in un singolo blocco di stimoli, ma questo comporta lunghe registrazioni con possibile difficoltà nel mantenimento dello stato di vigilanza

Registrazione MMN

- **Minimo 4 canali di registrazione: Fz-A1/A2, Cz-A1/A2, Pz-A1/A2, EOG**
150-200 risposte agli stimoli devianti
- **Ripetere 2-3 sequenze di stimolazione, per controllare la riproducibilità**
- **Tempo di analisi: almeno 100 msec pre-stimolo e 500 msec post-stimolo**

MMN: registrazione

Tempo di analisi: 0.5 sec



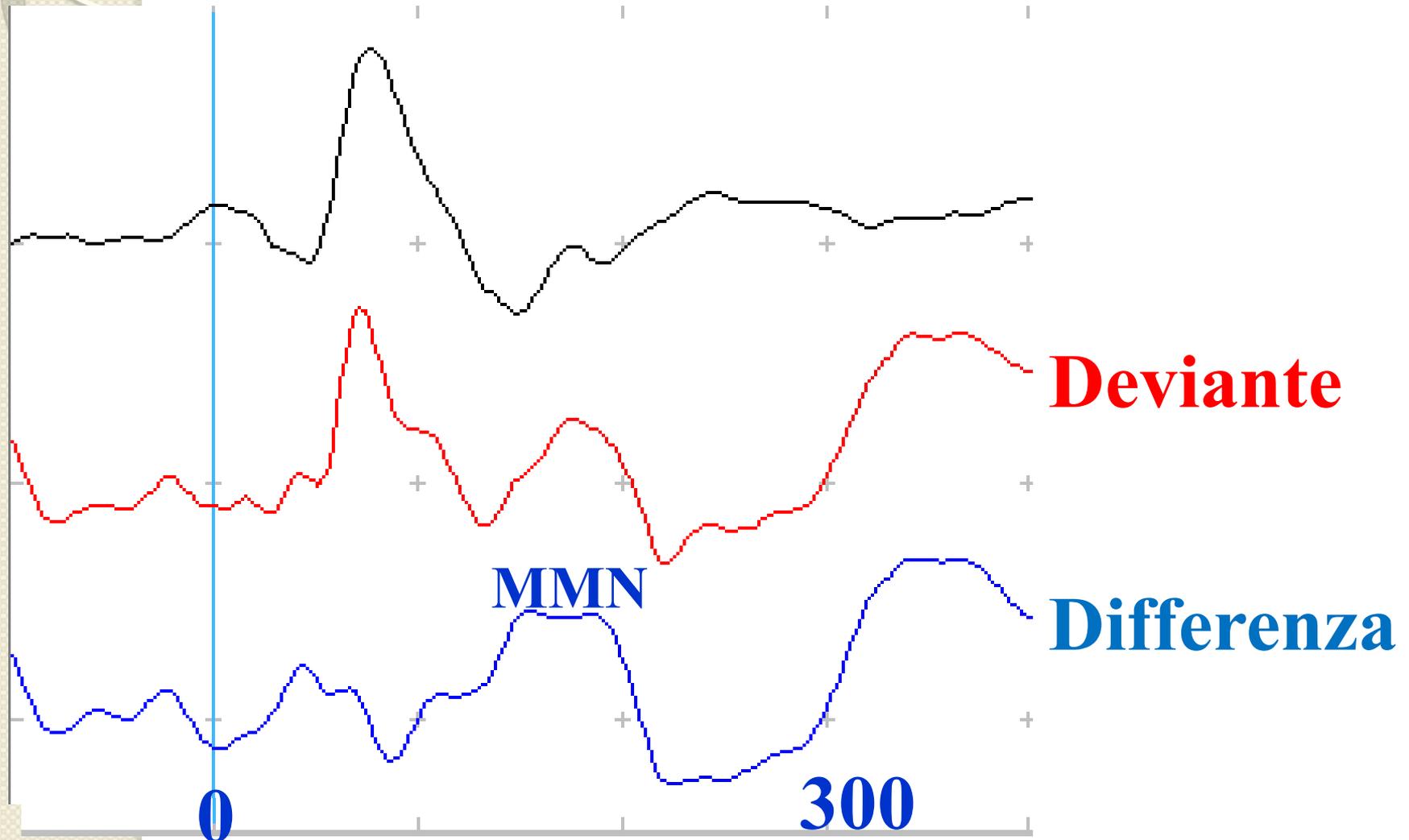
Montaggio: Fpz-Ref.

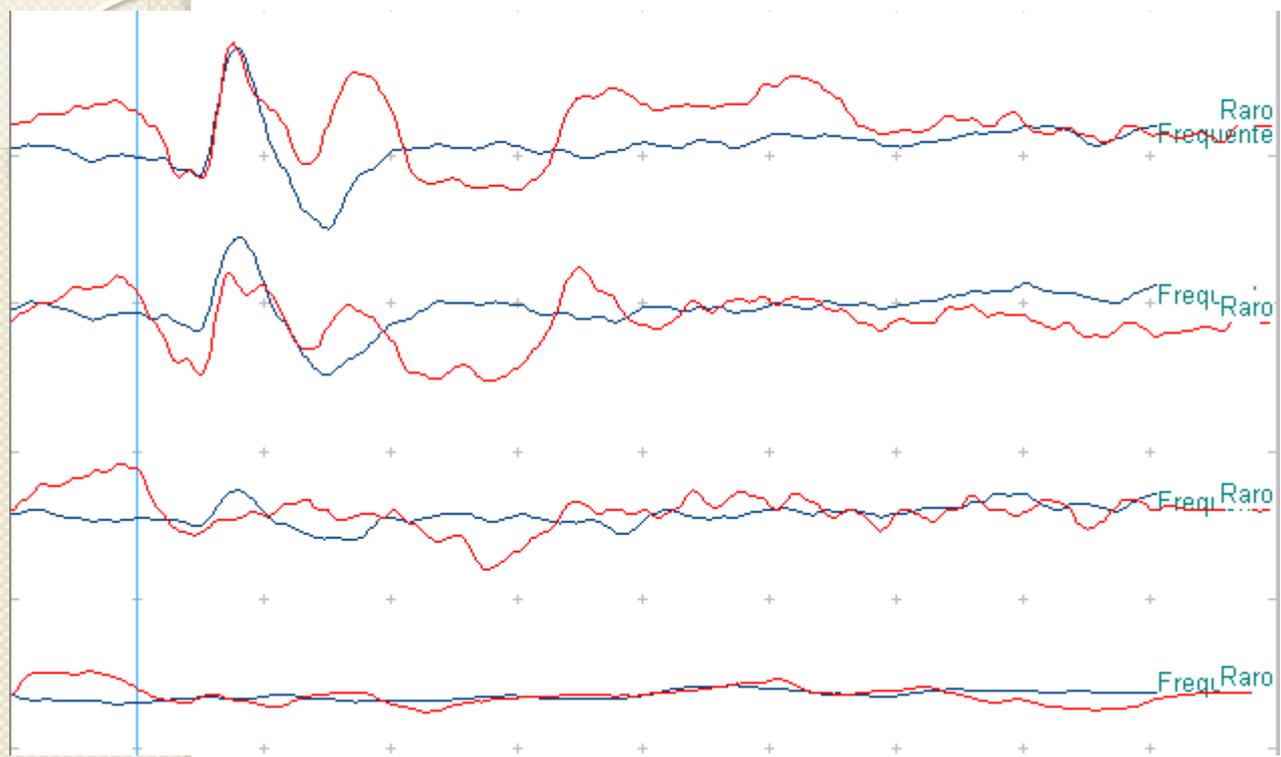
Fz-Ref. + vEOG

Cz-Ref.

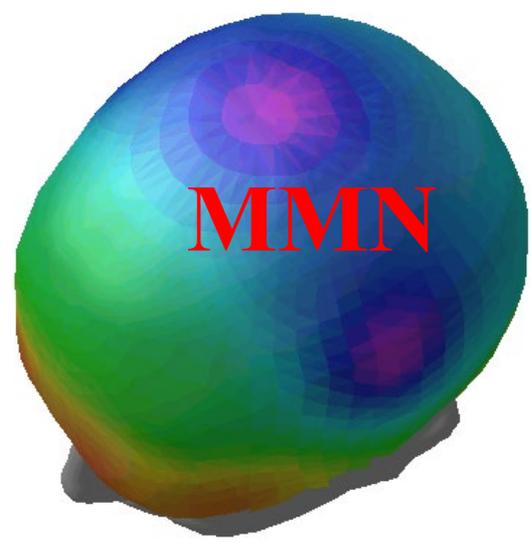
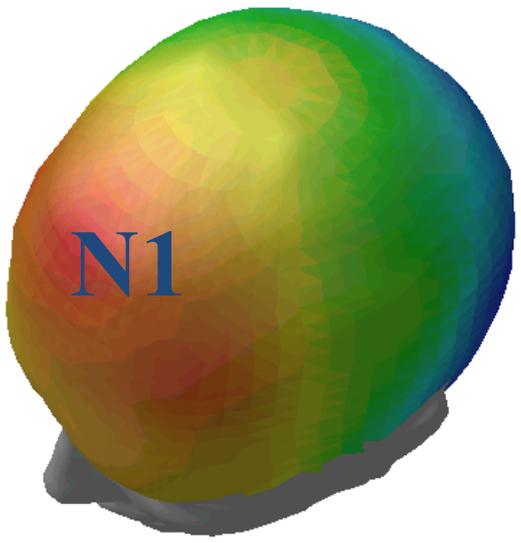
Filtri: 0.1/0.3 – 30/100 Hz

MMN: Naatanen et al, 1978





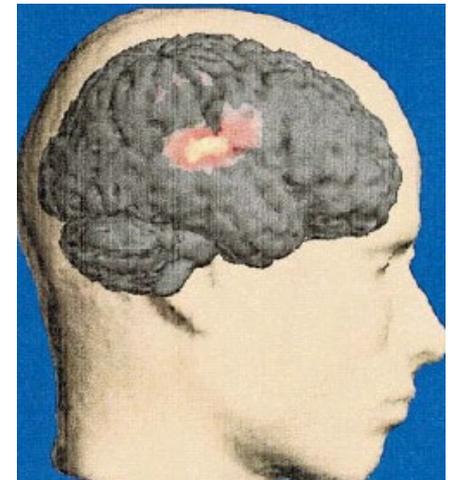
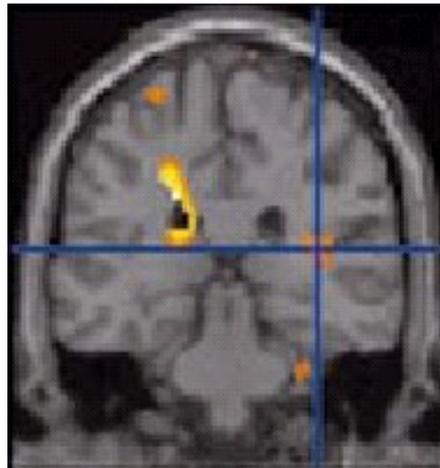
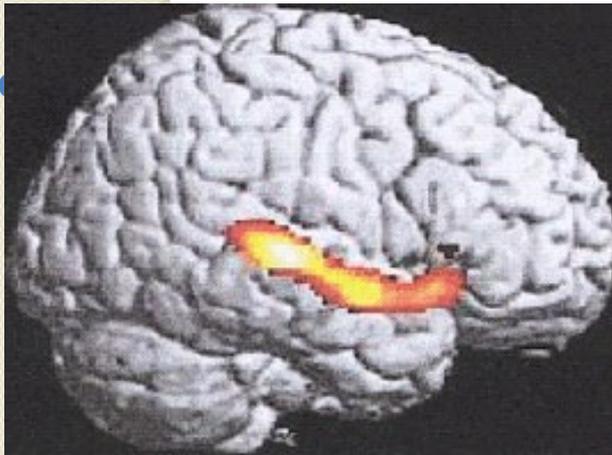
MMN topografia



Generatori MMN

- Sono stati proposti 2 probabili pool di generatori
- **Aree acustiche primarie e secondarie della corteccia temporale** ed **aree associative acustiche** responsabili della elaborazione delle caratteristiche degli stimoli complessi

(Alho *et al.*, 1993; Javitt *et al.*, 1994; Takegata *et al.*, 2001; May *et al.*, 1999; Muller *et al.*, 2001-A; Dittman-Balcar 2001-B; Rinne *et al.*, 2000-C).

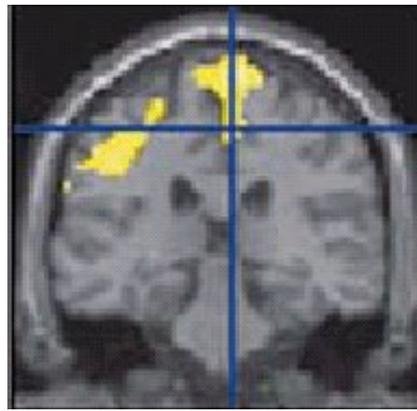


A

B

C

FC 6



A

B

C

- **Generatori in aree frontali: coinvolti nella processazione di stimoli devianti** (Kropotov et al., 2000-A; Alho et al., 1994; Rinne et al., 2000; Dittmann-Balcar et al., 2001, B; Muller et al., 2001-C). **Questa componente frontale è associabile allo switching involontario della attenzione responsabile dell'analisi di nuovi stimoli acustici** (Escera et al., 2000; Girard et al., 1990; Pavilainen et al 1991; Picton et al., 2000)

Processi Cognitivi Coinvolti nella genesì della MMN

- **Analisi pre-attentiva delle caratteristiche fisiche del suono**
- **“Estrazione” della cadenza di presentazione del suono**
- **Mantenimento in memoria della rappresentazione neurale delle caratteristiche del suono**
- **Confronto fra nuovo “input” e la traccia mnesica (match-mismatch)**

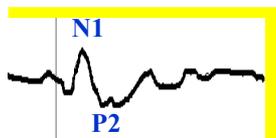
Significato Psicofisiologico della MMN

- **discriminazione automatica (pre-attentiva) delle differenze fra la traccia mnesica e lo stimolo presentato (Naatanen, 1990)**
- **Index of auditory sensory memory (5-10 sec)**
- **Index of attention switch to sound change (right frontal)**
- **Index of language-specific memory traces (permanent)**

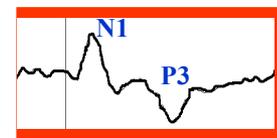
Paradigma di stimolazione “oddball”

Simbolo “0” = frequente (80%), ignora !
Simbolo “X” = raro (20%), conta !

Stimoli **0 0 0 X 0 0 X 0**



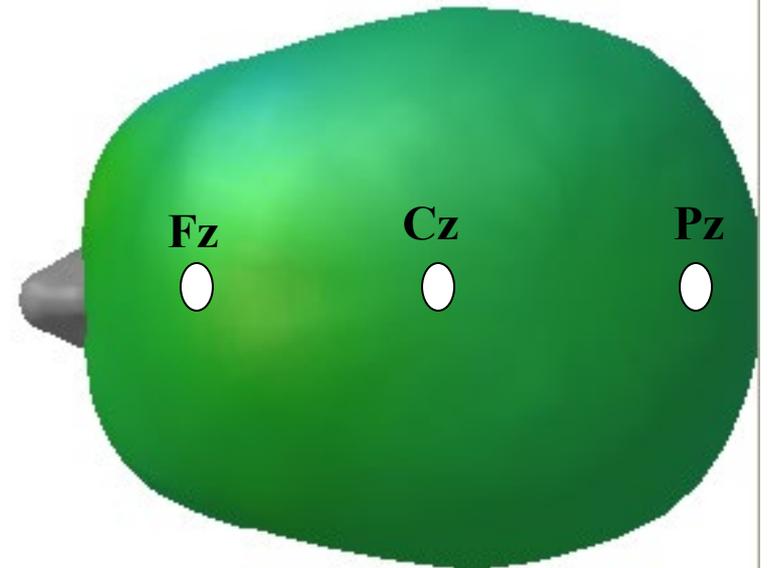
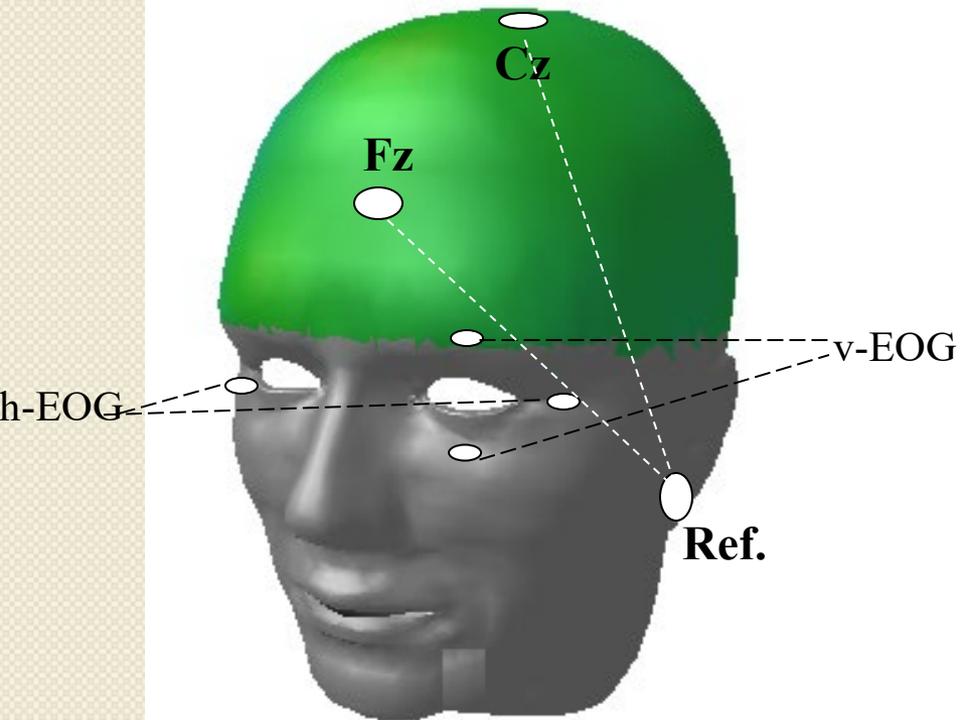
Media Frequenti



Media Rari

P300: registrazione

Tempo di analisi: 1 sec



Montaggio: Fz-Ref.

Cz-Ref. + vEOG

Pz-Ref.

Filtri: 0.1/0.3 – 30/100 Hz

Fz-A1/A2

Cz-A1/A2

Pz-A1/A2

EOG

Standard Minimo!!!

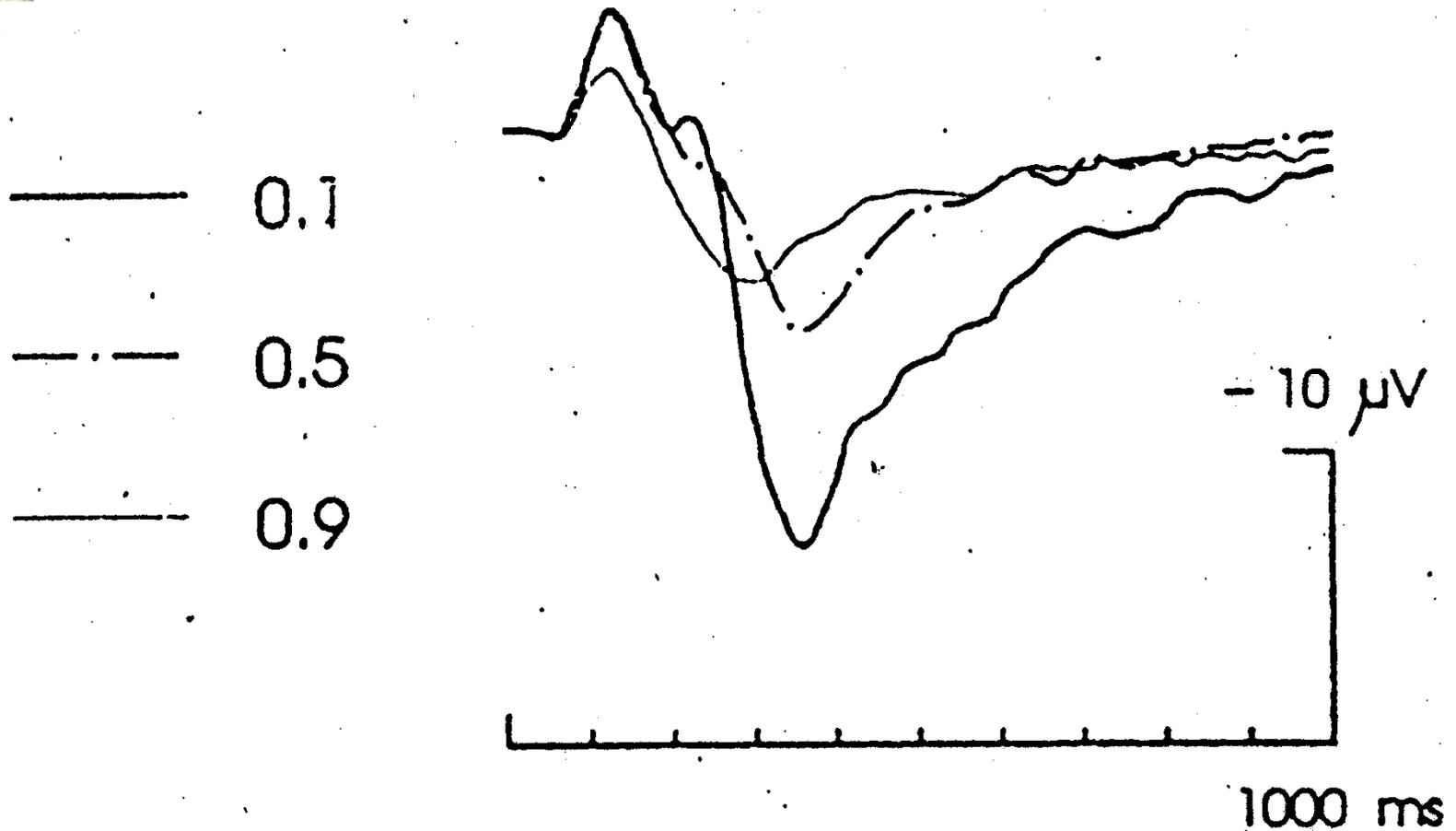
Frequente
Raro

Frequente
Raro

Frequente
Raro

Frequente
Raro

Effetto della probabilita'



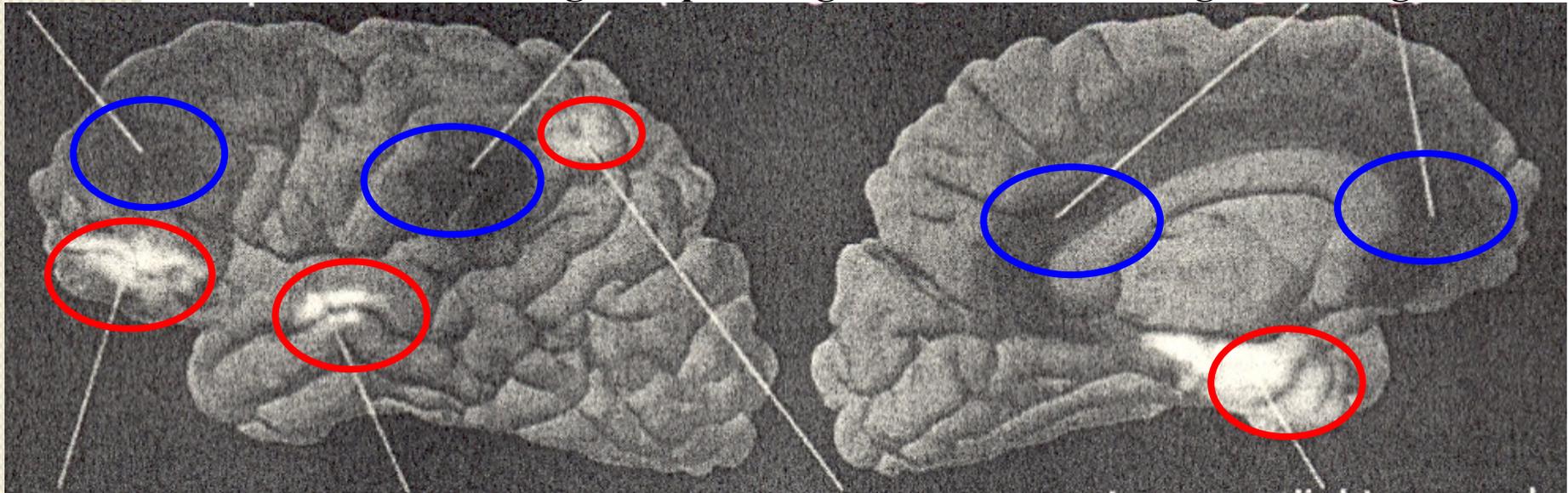
Strutture anatomiche che contribuiscono alla P3 derivata dallo scalpo

P3a

Cort. prefrontale dorsolaterale

giro sopramarginale

giro del cingolo



Cort. prefrontale ventrolaterale

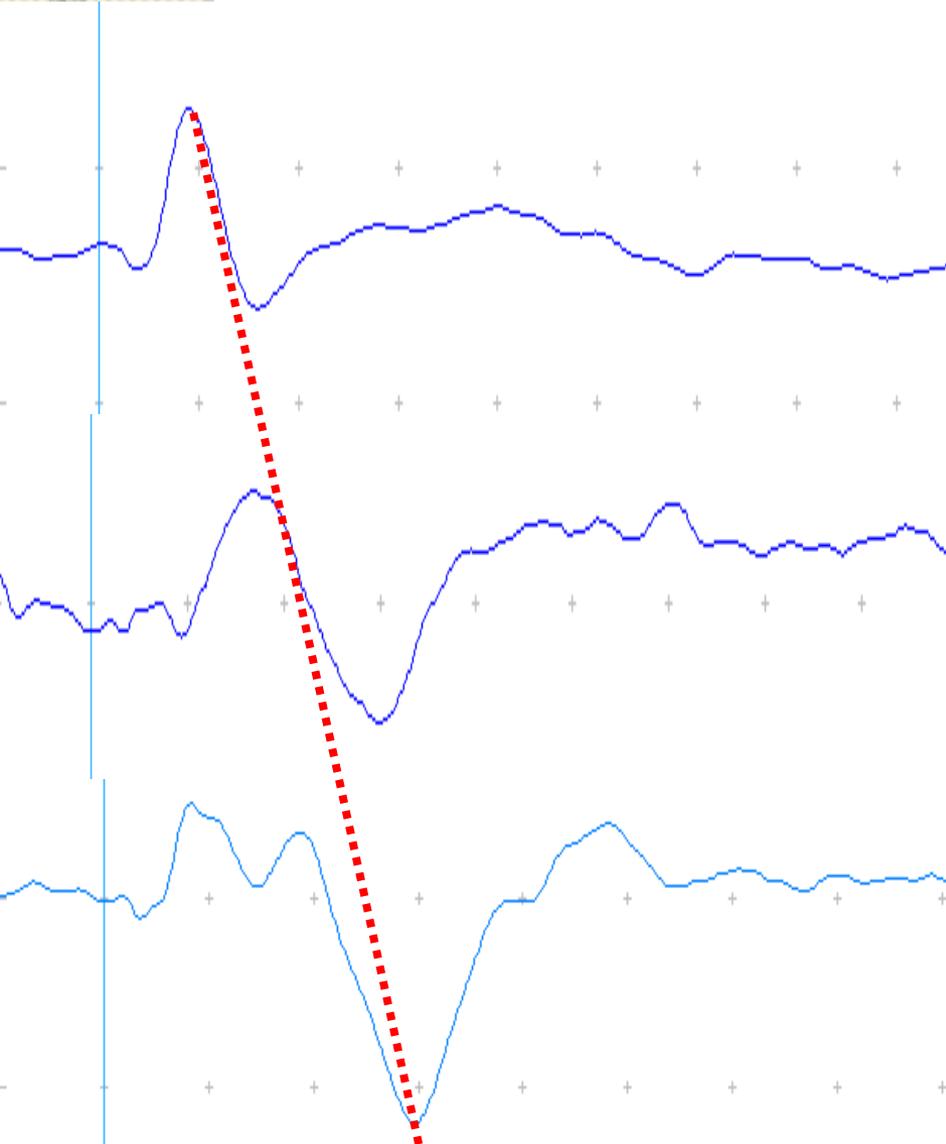
Solco temporale superiore

lobo parietale supero-posteriore

Temporale-mediale

P3b

Processazione di uno stimolo acustico



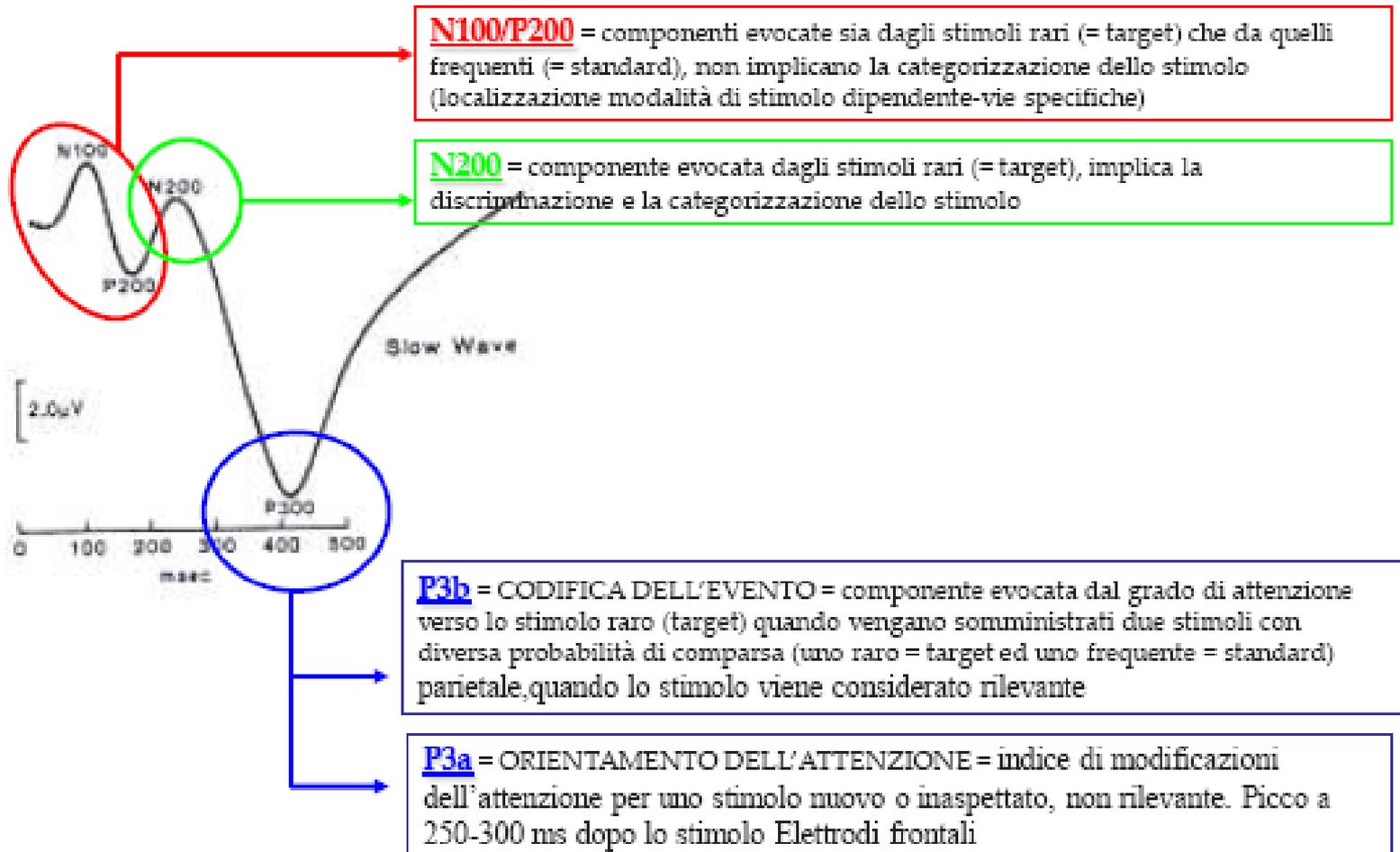
N1: estrazione e rappresentazione delle caratteristiche fisiche dello stimolo (Naatanen and Picton, 1987; Naatanen and Winkler, 1999),

MMN: rappresentazione dello stimolo nella memoria sensoriale “traccia mnesica” (Naatanen, 1992; Naatanen and Winkler, 1999).

P3a: switching involontario dell’attenzione (Squires et al., 1975; Knight, 1984)

P3b: indice dell’aggiornamento della memoria di lavoro

POTENZIALI COGNITIVI EVENTO-CORRELATI

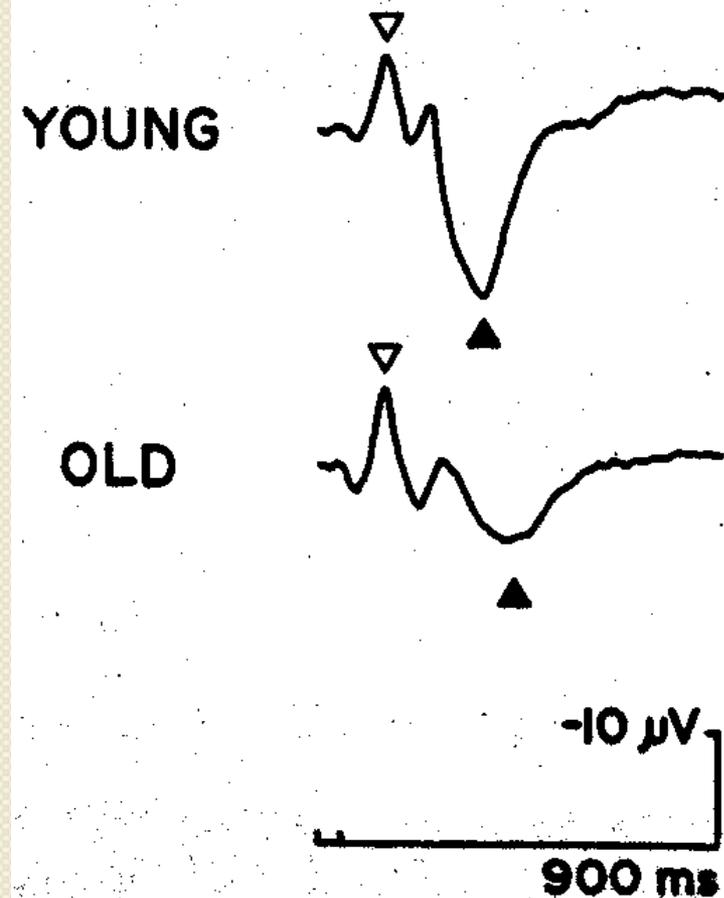


Variabili che influenzano Ampiezza/Latenza P300

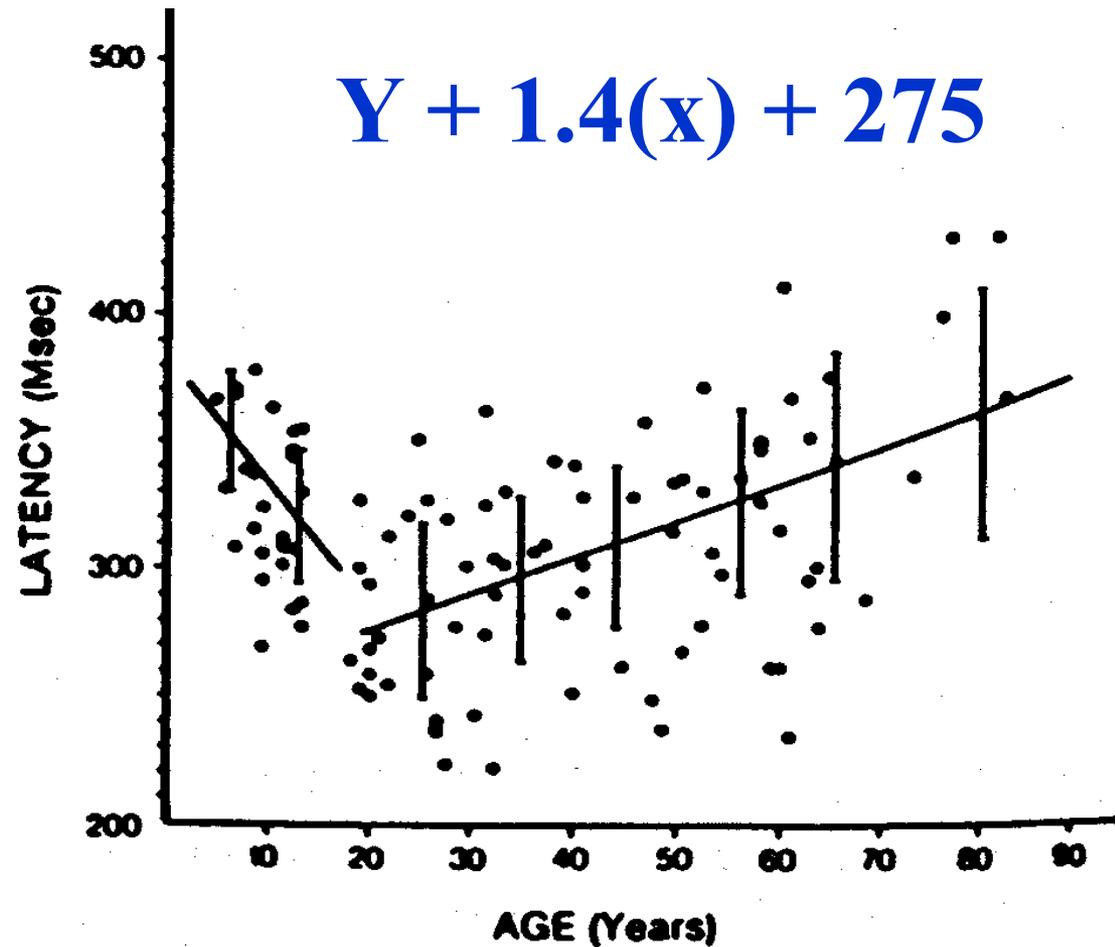
Variabile	Ampiezza P300	Latenza P300
<i>Vigilanza</i>	si ***	si ***
<i>Età</i>	si *	si ***
<i>Abilità Cognitive</i>	no	si
<i>Sesso</i>	modesto	no
<i>Ciclo Mestruale</i>	no	no
<i>Ora</i>	indiretto	indiretto
<i>Pasto</i>	si	modesto
<i>Temperatura Corporea</i>	no	si
<i>Stagione</i>	si	no
<i>Dominanza Manuale</i>	no	no
<i>Personalità</i>	si	no
<i>Determinanti Genetiche</i>	si	no

da Polich, 1993, modificata

Relazione fra eta' e latenza di P3



Picton et al., 1984



Polich et al., 1985

ERPs & Età dei Soggetti/Pazienti

- **Adulti Normali: 18-40 anni**
- **Soggetti > 40 anni devono essere stratificati per decenni**
- **Pediatria:**
 - **< 1 anno, stratificati per mese**
 - **> 1 anno, stratificati per anno**
 - **> 13 anni, stratificare in gruppi di 3 anni**

Valori tipici di latenza normale della P300*

(Goodin et al., 1994)

Età (anni)	Latenza (msec)	
	<i>Media</i>	<i>Limite superiore</i>
20	320	360
40	350	390
60	390	425
80	420	460

*I valori riportati possono variare a seconda delle diverse tecniche di stimolazione e/o registrazione utilizzate.

Paradigma-Risposte

- **Correlare risultati ERPs con le risposte comportamentali (conteggio “targets”, tempi di reazione...)**
- **Adeguare il paradigma alla popolazione studiata (età pediatrica, pazienti)**

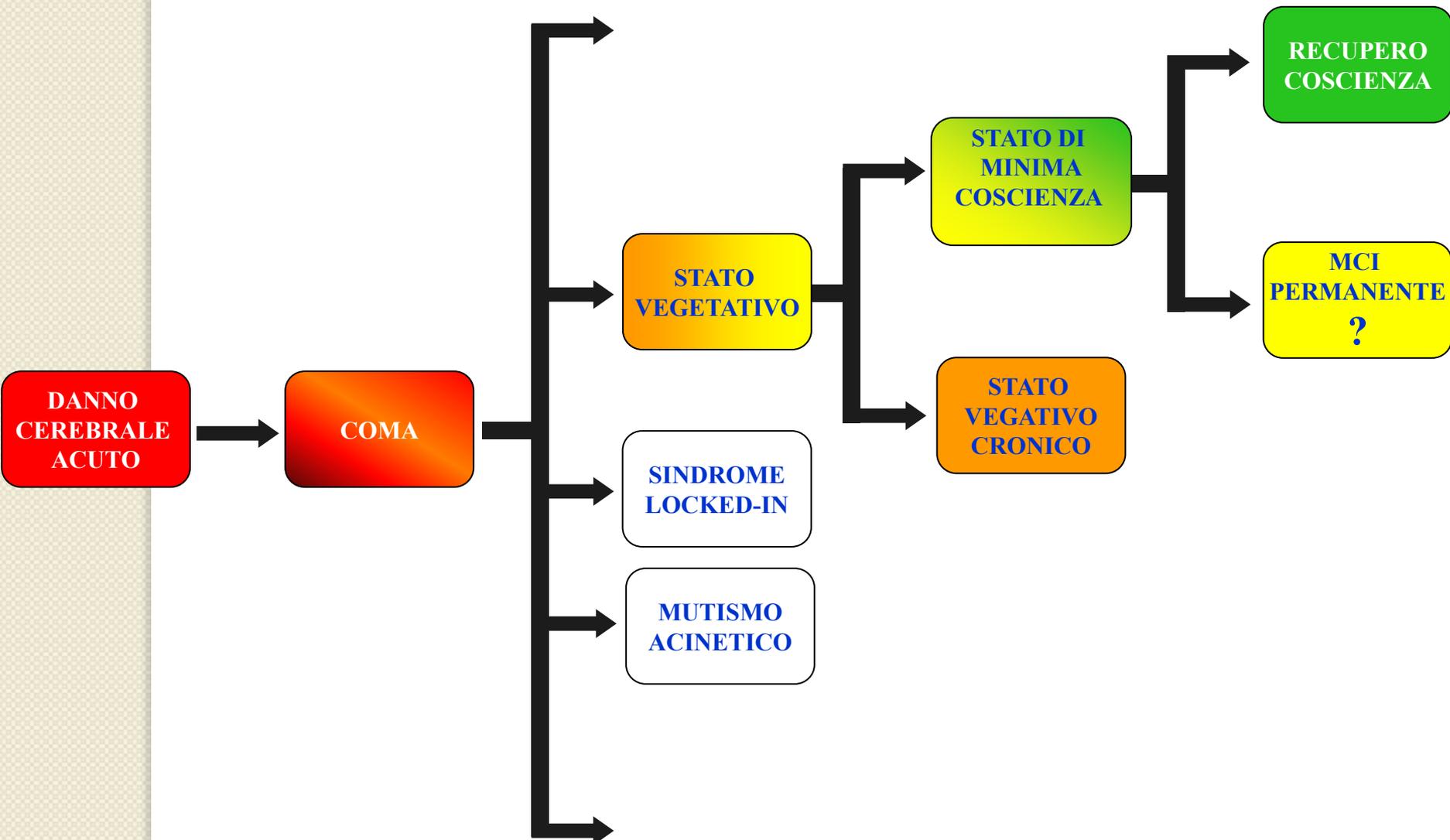
ERPs “cognitivi”: studi clinici

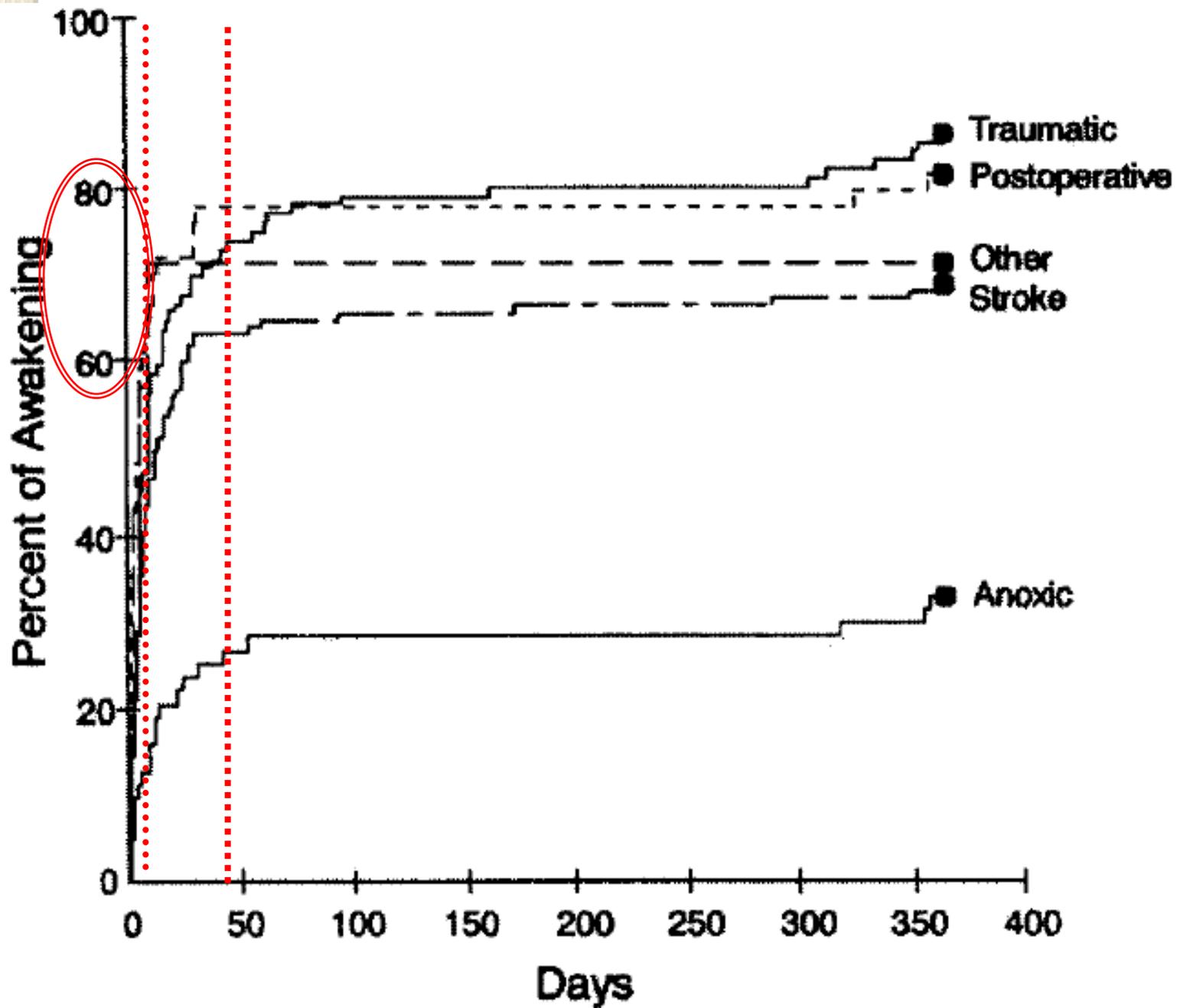
- **Demenza degenerativa (SDAT, FTD, LBD, Parkinson, Huntington) e vascolare**
- **MS**
- **HIV**
- **Schizofrenia**
- **Encefalopatie tossiche e dismetaboliche**
- **Pediatria: ritardo mentale, s. Down, dislessia, autismo, s. Turner**
- **Miscellanea: inattenzione, neglect visivo, “blindsight”, amnesia globale transitoria, s. Korsakoff**
- **Neuroprotesi (Brain Computer Interfaces)**
- **Coma, stati vegetativi, gravi turbe di coscienza**



ERPs “cognitivi”: studi clinici

- Demenza degenerativa (SDAT, FTD, LBD, Parkinson, Huntington) e vascolare
- MS
- HIV
- Schizofrenia
- Encefalopatie tossiche e dismetaboliche
- Pediatria: ritardo mentale, s. Down, dislessia, autismo, s. Turner
- Miscellanea: inattenzione, neglect visivo, “blindsight”, amnesia globale transitoria, s. Korsakoff
- Neuroprotesi (Brain Computer Interfaces)
- **Coma, stati vegetativi, gravi turbe di coscienza**





Fischer et al., 2004



○ Quanto sono preservate le funzioni corticali in pazienti con grave danno cerebrale in stato di non/minima responsività e come possono essere “evidenziate”?



○ Possono i Potenziali Evento Correlati aiutarci a evidenziare una attività corticale residua?

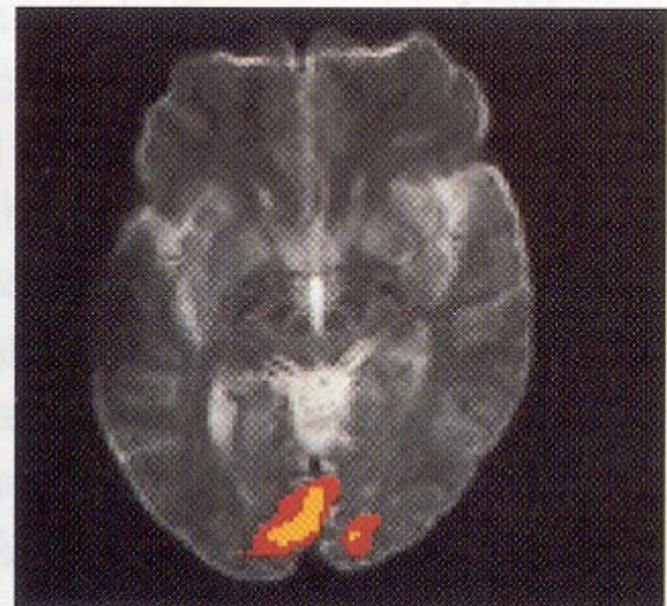
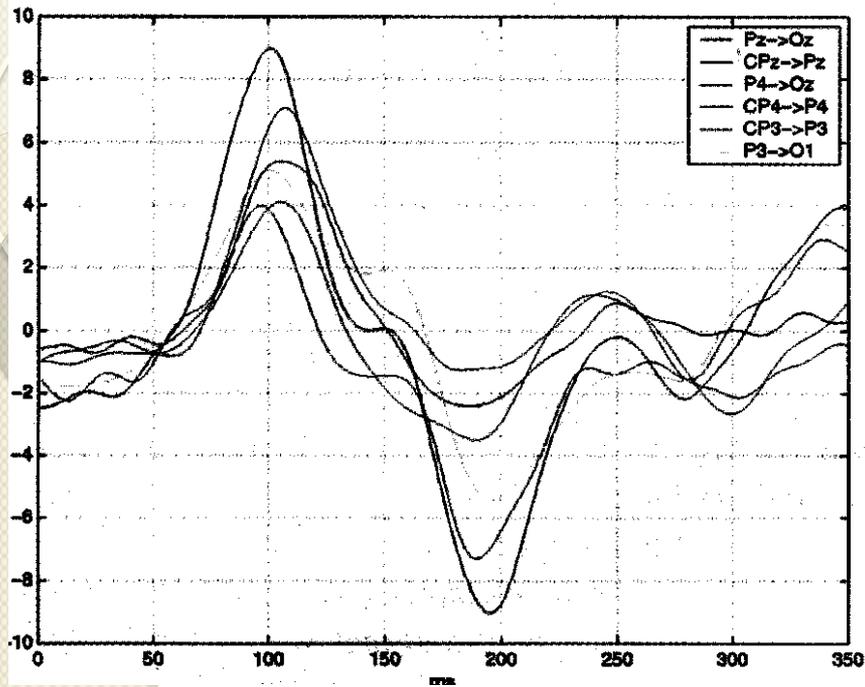
ERPs nei pz con alterazione dello stato di coscienza

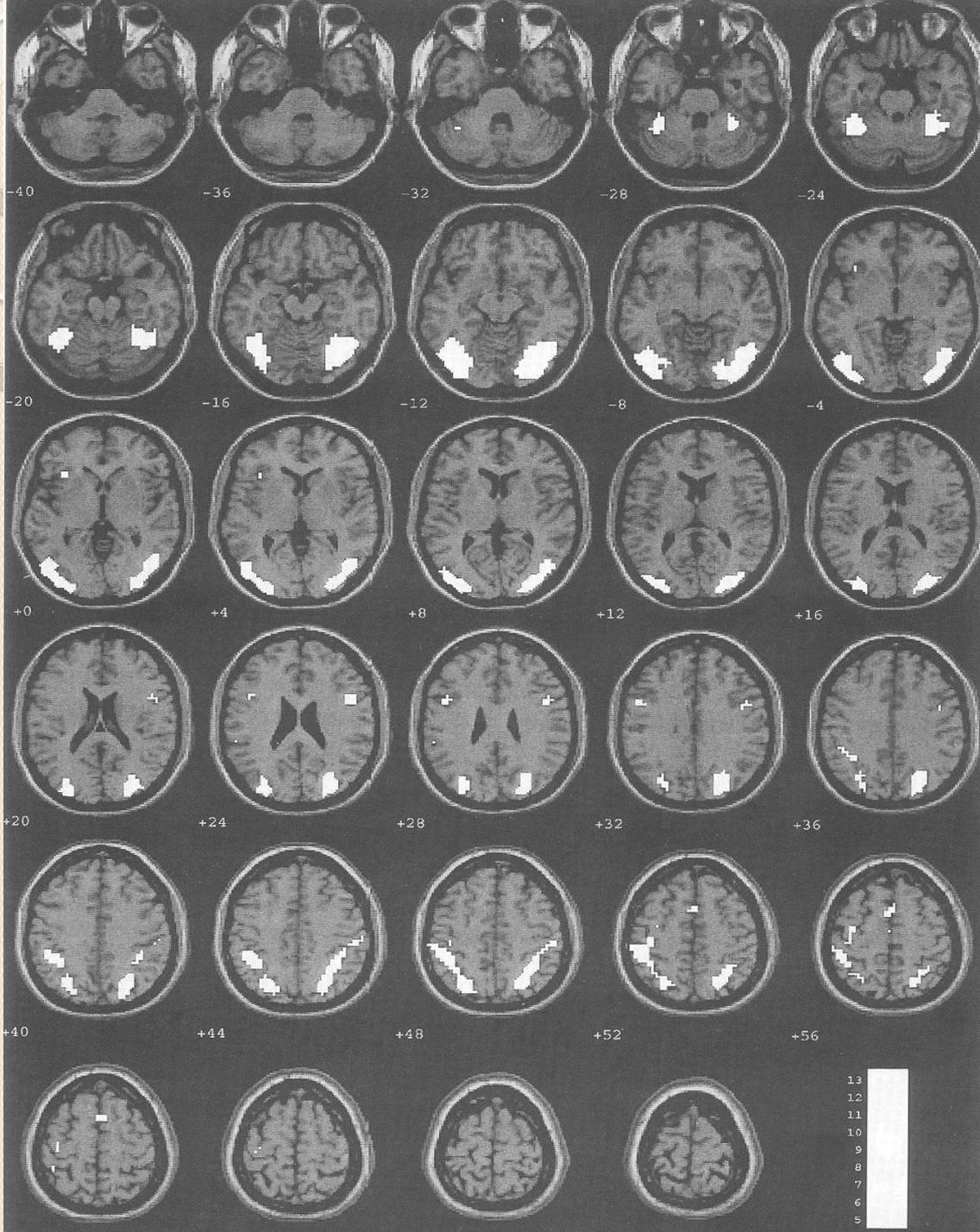
- ***Perchè?***
- ***Chi ?***
- ***Quando ?***
- ***Come ?***

Perché? = Razionale Neurofisiologico

- **EEG:** un ritmo alpha reattivo documenta la presenza di uno stato di veglia e l'integrità delle strutture responsabili dell'arousal
- **PE:** a breve latenza (acustici, somatosensoriali, visivi) documentano la conservazione della trasmissione a livello del tronco-encefalo, talamo corticale ed intracorticale (prevalentemente aree primarie) ma non sono modificati né dal livello di attenzione (globale e selettiva) né da alterazioni delle funzioni cognitive
- **ERP:** la presenza della componente P300 o P300-like indica l'attivazione di aree associative (corteccia omotipica eteromodale)

Potenziale Evocato Visivo





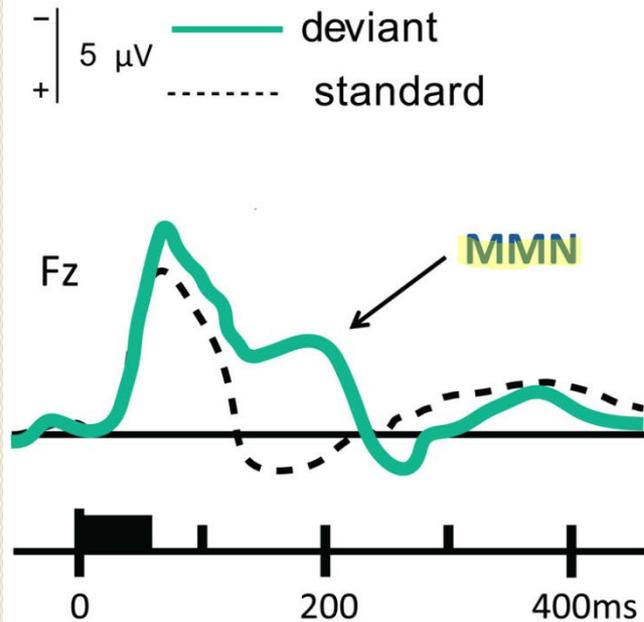
Oddball Task

***visual novel
stimuli
vs
nontarget
baseline***

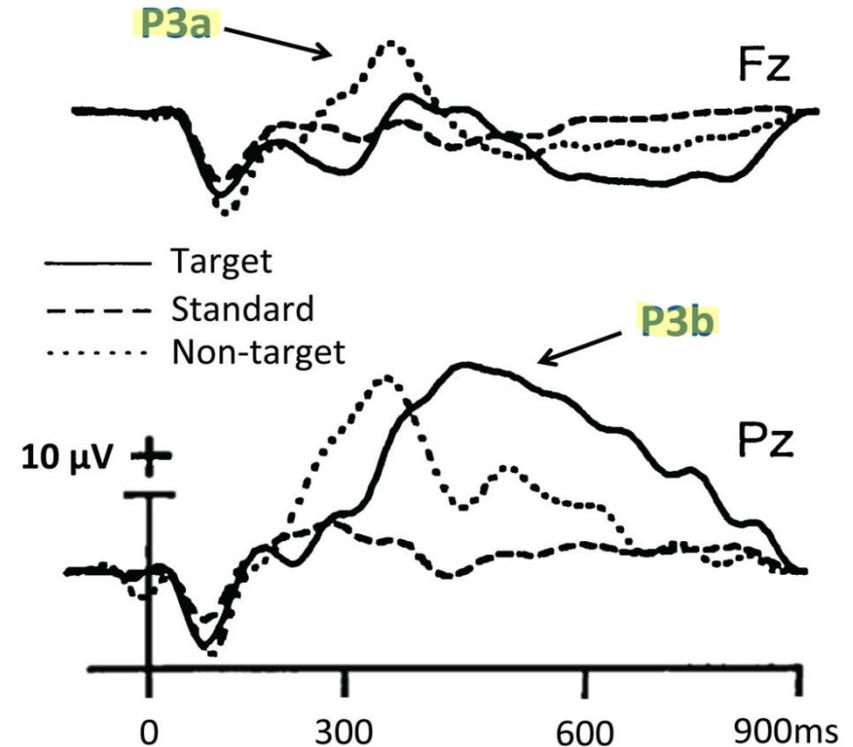
Kiehl et al., 2000

ERP : pre-conscious/conscious

P3a: early, bottom-up attentive processing, pre-conscious



**MMN: pre-attentive,
pre-conscious**



P3b: late, top-down attentive processing, conscious

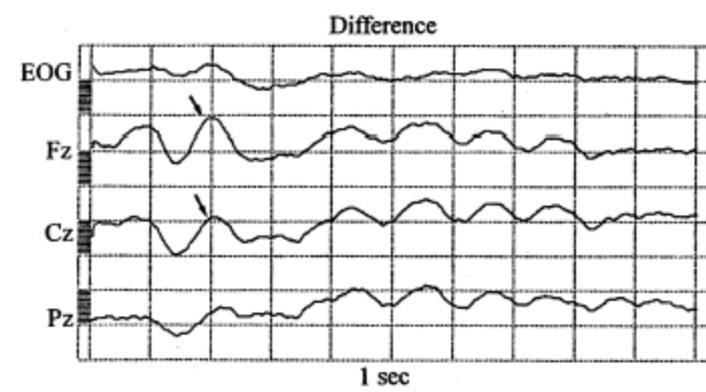
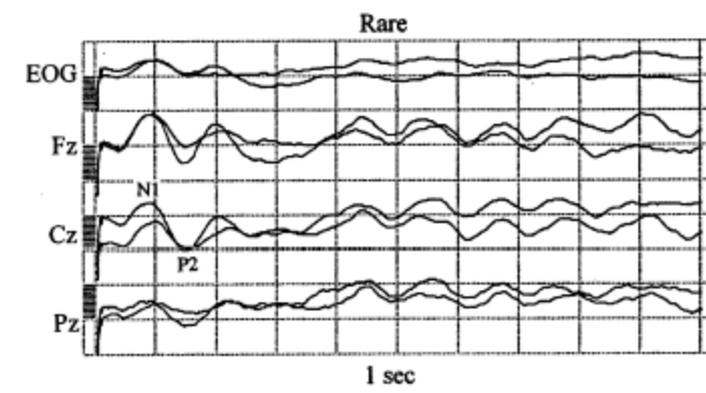
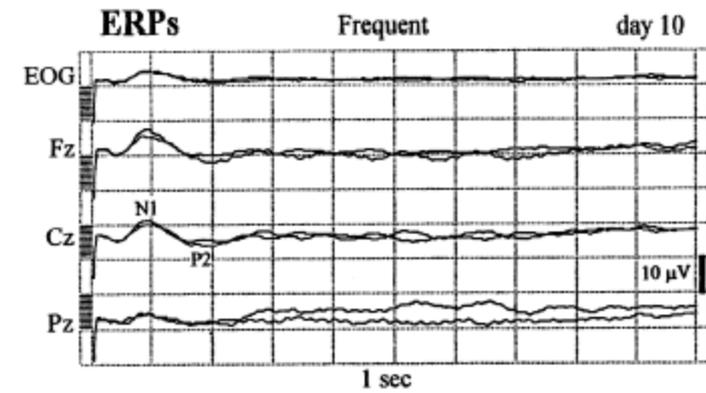
CHI ? = Quesiti Clinici

- **Discrepanza fra GCS e dati clinico strumentali:**
 - Condizioni di de-efferentazione e di de-afferentazione (per esempio Locked-in e GBS iperacute)
 - Mutismo acinetico
 - Traumi cranici gravi con sovrapposta grave neuromiopia del paziente critico
- **Prognosi del recupero di uno stato di coscienza**
- **Distinzione fra SV ed MCS**



Event-related potentials in patients with total locked-in state due to fulminant Guillain-Barré syndrome

Aldo Ragazzoni^{a,b,*}, Antonello Grippo^b, Fabrizio Tozzi^c,
Gaetano Zaccara^a

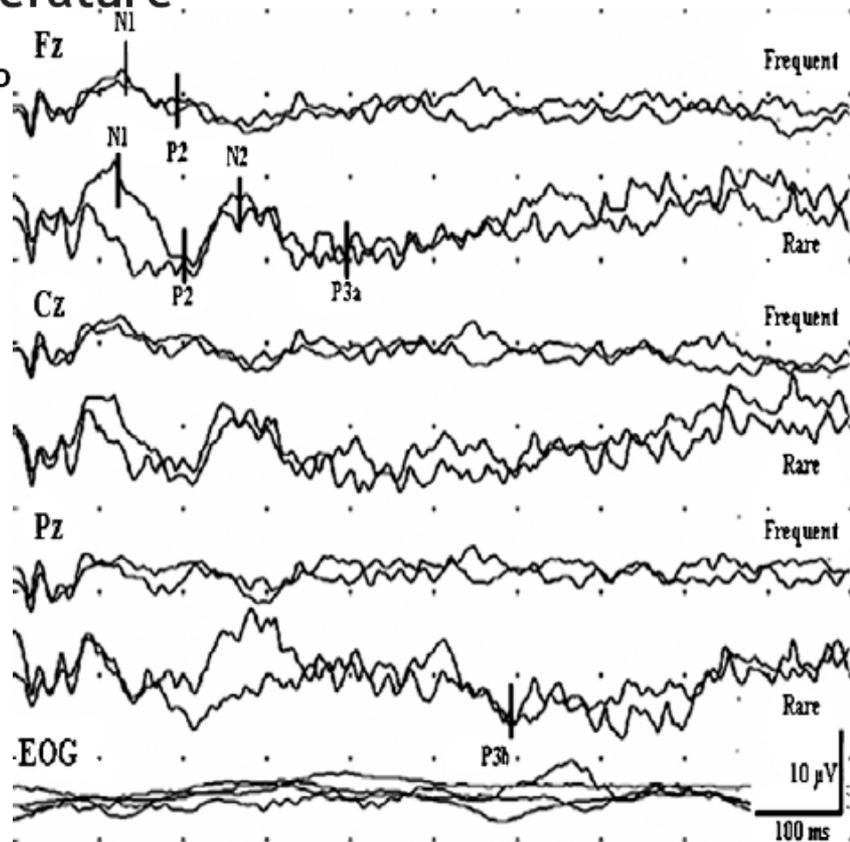
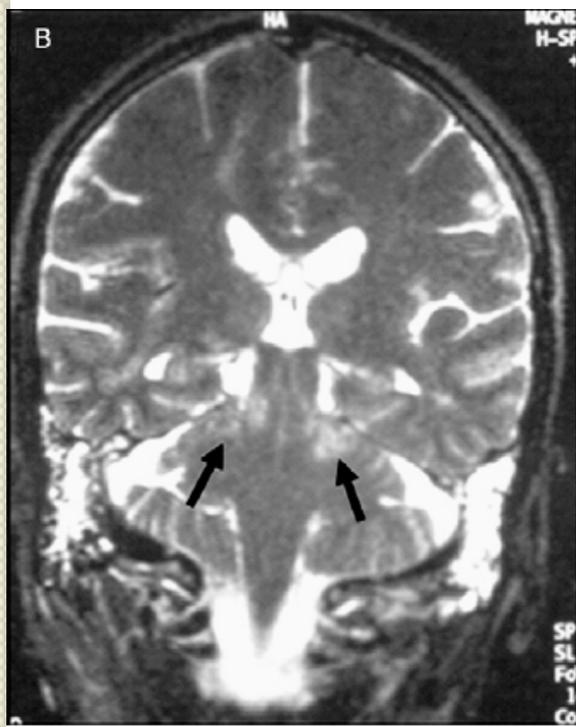


ORIGINAL ARTICLE/ARTICLE ORIGINAL

Transient post-traumatic locked-in syndrome: A case report and a literature review

À propos d'un cas de syndrome de dé-efférentation post-traumatique réversible. Revue de la littérature

R. Carrai^{a,*,b}, A. Grippo^{a,c}, S. Fossi^a, M.C. Campolo^{a,b,c}, G. Lanzo
F. Pinto^a, A. Amantini^a



IL CASO: In coma per oltre due anni si risveglia: 'Capivo tutto'



Roma, 4 Ottobre 2005

- Salvatore Crisafulli, il 38enne catanese rimasto in stato vegetativo per poco più due anni (*nella foto*), dopo che il suo motorino si era scontrato con un furgone mentre andava al lavoro, si è risvegliato....”!!!”.

«I medici dicevano che non ero cosciente, ma io capivo tutto - dice Crisafulli, - e piangevo perché non riuscivo a farmi capire».

Quesiti Clinici

- Discrepanza fra GCS e dati clinico strumentali:
 - non responsività psicogena
 - condizioni di de-efferentazione e di de-afferentazione (per esempio Locked-in e GBS iperacute)
 - Traumi cranici gravi con sovrapposta grave neuromiopia del paziente critico
- **Prognosi del recupero di uno stato di coscienza**
- Distinzione fra SV ed MCS

Predicting coma and other low responsive patients outcome using event-related brain potentials: A meta-analysis

J. Daltrozzo ^{a,b,c,*}, N. Wioland ^{a,b}, V. Mutschler ^{a,b}, B. Kotchoubey ^c

^a Department of Neurology, University Hospital of Strasbourg, France

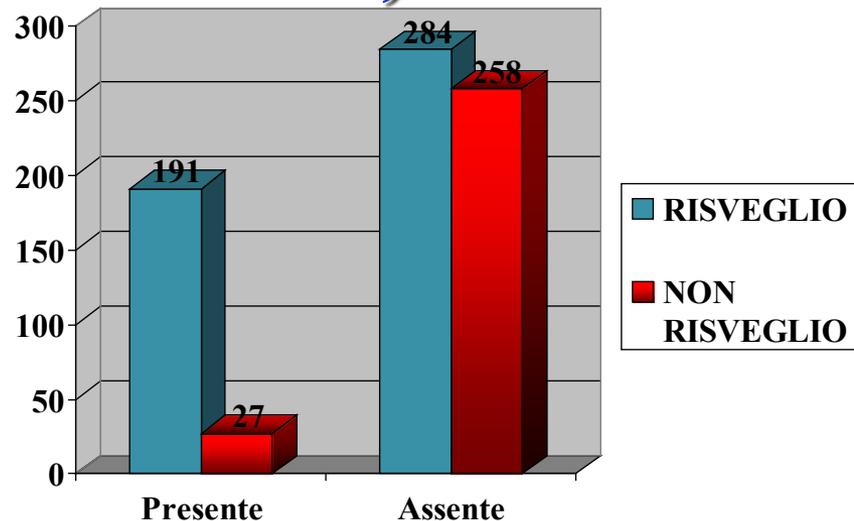
^b CNRS UPS 858, Louis Pasteur University of Strasbourg, France

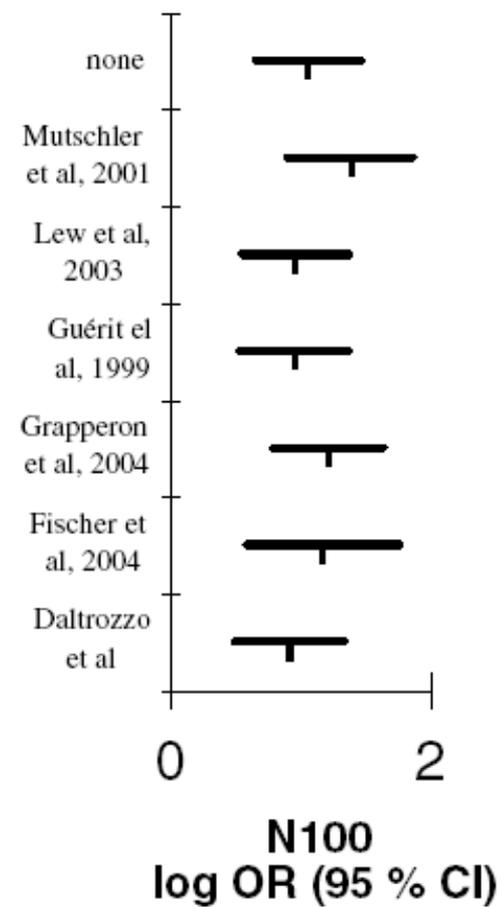
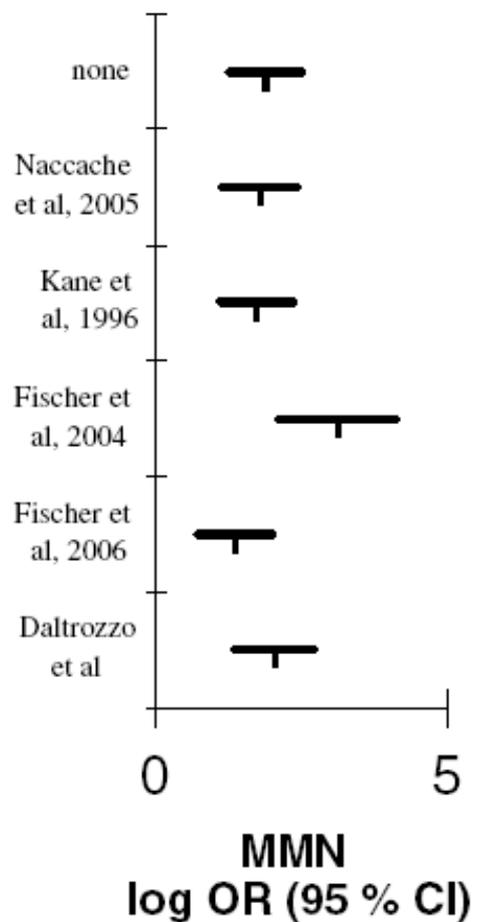
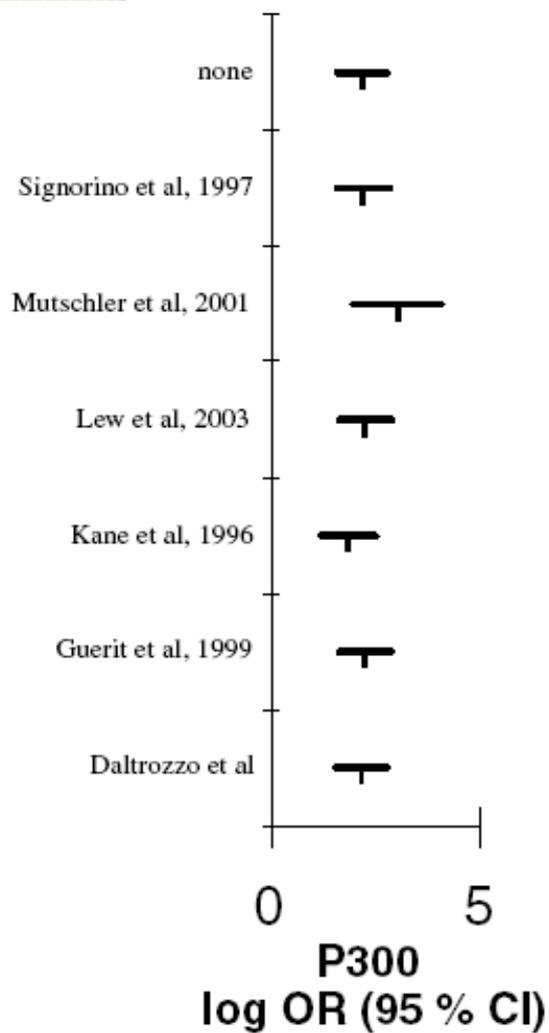
^c Department of Medical Psychology and Behavioral Neurobiology, University of Tübingen, Germany

Conclusions: The MMN and P300 appear to be reliable predictors of awakening.

Significance: The prognostic assessment of low responsive patients with auditory ERP should take into account both MMN and P300.

**VPP 90,3%,
LR+ 4,24**





ERP e prognosi: eziologia

Trauma (169 pz.)

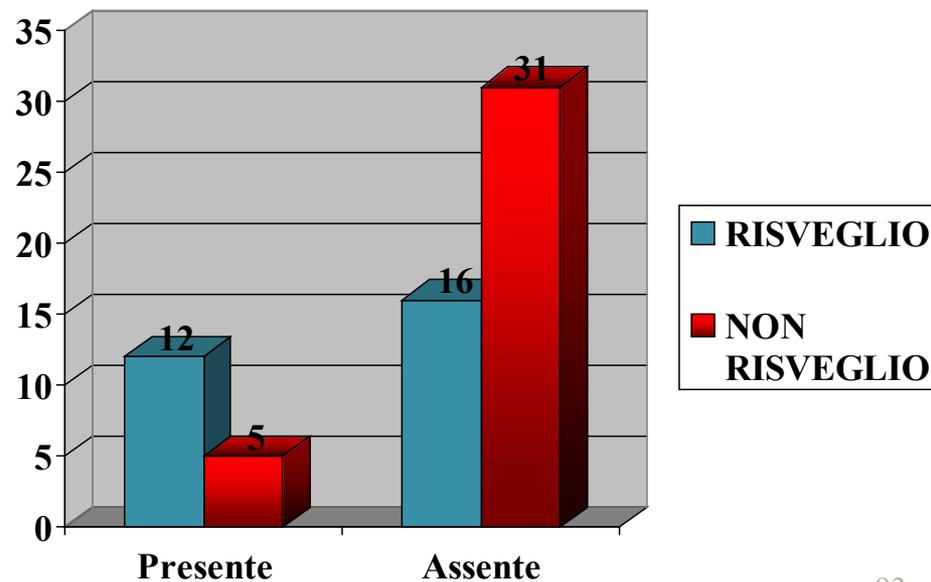
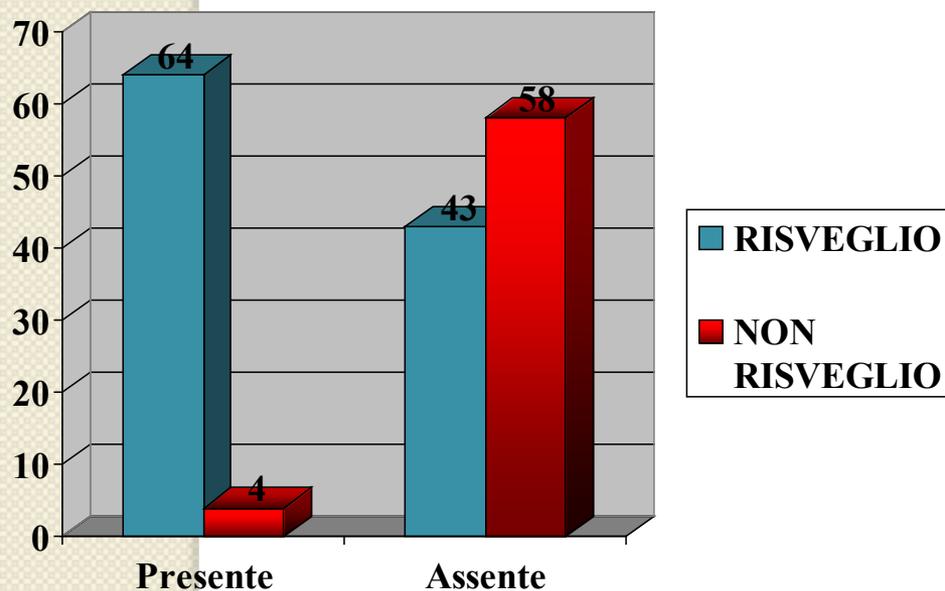
VPP 93.5

LR+ 9.27

Anossia (64 pz.)

VPP 86.5

LR+ 3.08



Significato prognostico delle componenti a lunga latenza (MMN, P300, P_{end})

- **La presenza (indipendentemente dai valori di latenza ed ampiezza) ha un elevato VPP (92,8%) e specificita' (93%) con un LR+ = 6,14 assumendo valore prognostico favorevole per il recupero di uno stato di coscienza nel trauma cranico grave e nel coma post-anossico**
- **Bassa sensibilita' (43,9%); poiche' si osservano solo in una bassa percentuale di pz (29%). La loro **assenza** non esclude quindi una prognosi favorevole**

Necessita' di stimolare il paziente (Schnakers 2009)

PROTOCOLLO PER FAVORIRE LA VIGILANZA © 2007

LINEE GUIDA

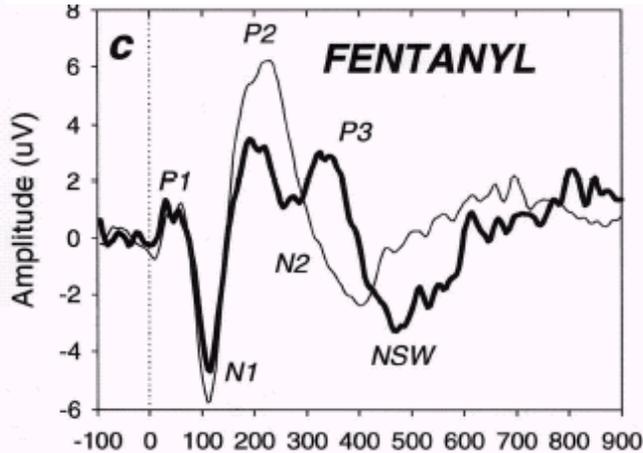
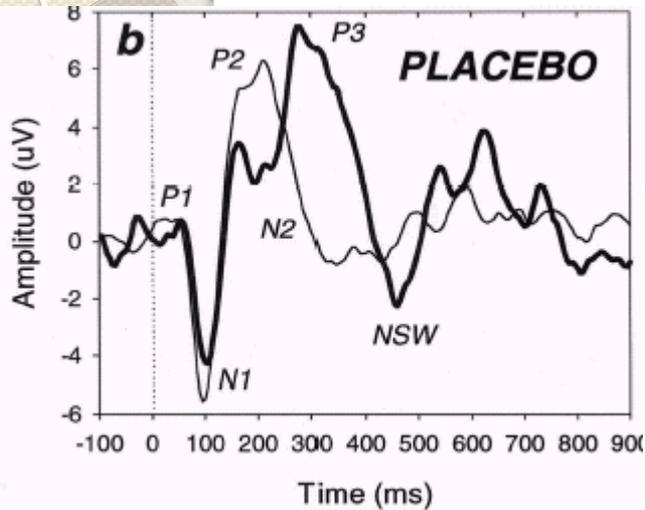
- 1) Questo intervento ha l'obiettivo di prolungare l'intervallo di tempo in cui il paziente mantiene la vigilanza (ad es. apertura degli occhi)
- 2) Il protocollo va applicato ogni volta che il paziente:
 - Mostra prolungata chiusura delle palpebre *E/O*
 - Interrompe l'esecuzione di ordini per almeno un minuto
- 3) Somministrare nuovamente il protocollo per favorire la vigilanza quando:
 - Si ripresenta la chiusura prolungata degli occhi *O*
 - La reattività comportamentale viene meno nonostante la prolungata apertura degli occhi

INTERVENTI

Pressione profonda:

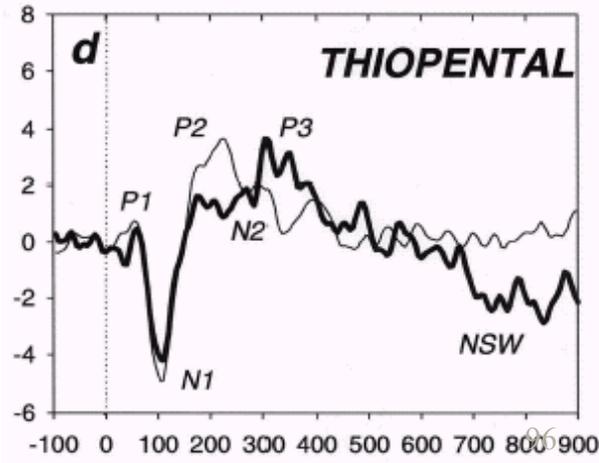
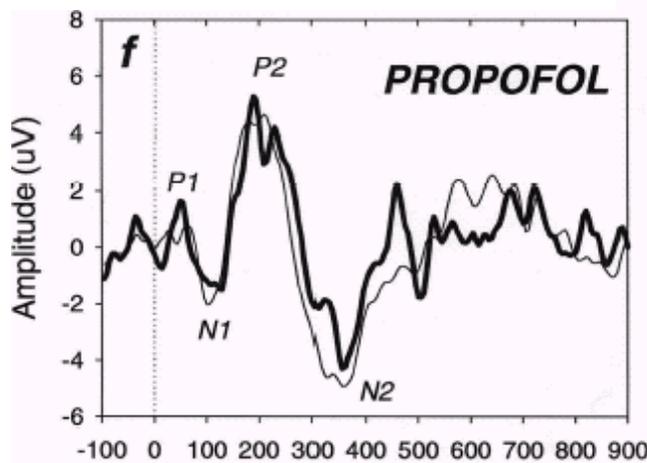
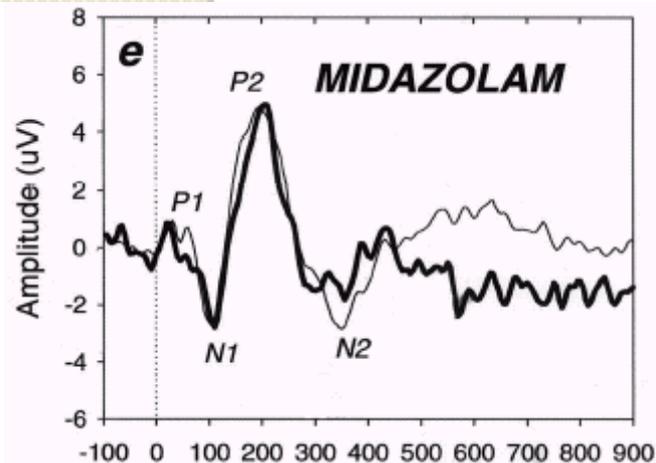
- 1) Esercitare una stimolazione pressoria profonda unilateralmente su volto, collo, spalla, braccio, mano, torace, dorso, gamba, piede e dita del piede. Il muscolo dovrebbe essere stretto con fermezza alla base, tra pollice ed indice. Mentre si esercita saldamente la pressione sul muscolo bisogna "rollarlo" avanti e indietro tra le punte delle dita per tre o quattro volte. Questa procedura dovrebbe essere ripetuta in modo sequenziale procedendo dalla muscolatura del volto alle dita. L'esaminatore dovrebbe assicurarsi che non vi siano cateteri venosi centrali, danni locali (ad es. fratture, contusioni, decubiti) o complicanze sistemiche (ad es. ossificazione eterotopica) prima di esercitare la stimolazione pressoria profonda.
- 2) Effettuare le medesime manovre controlateralmente.

Farmaci

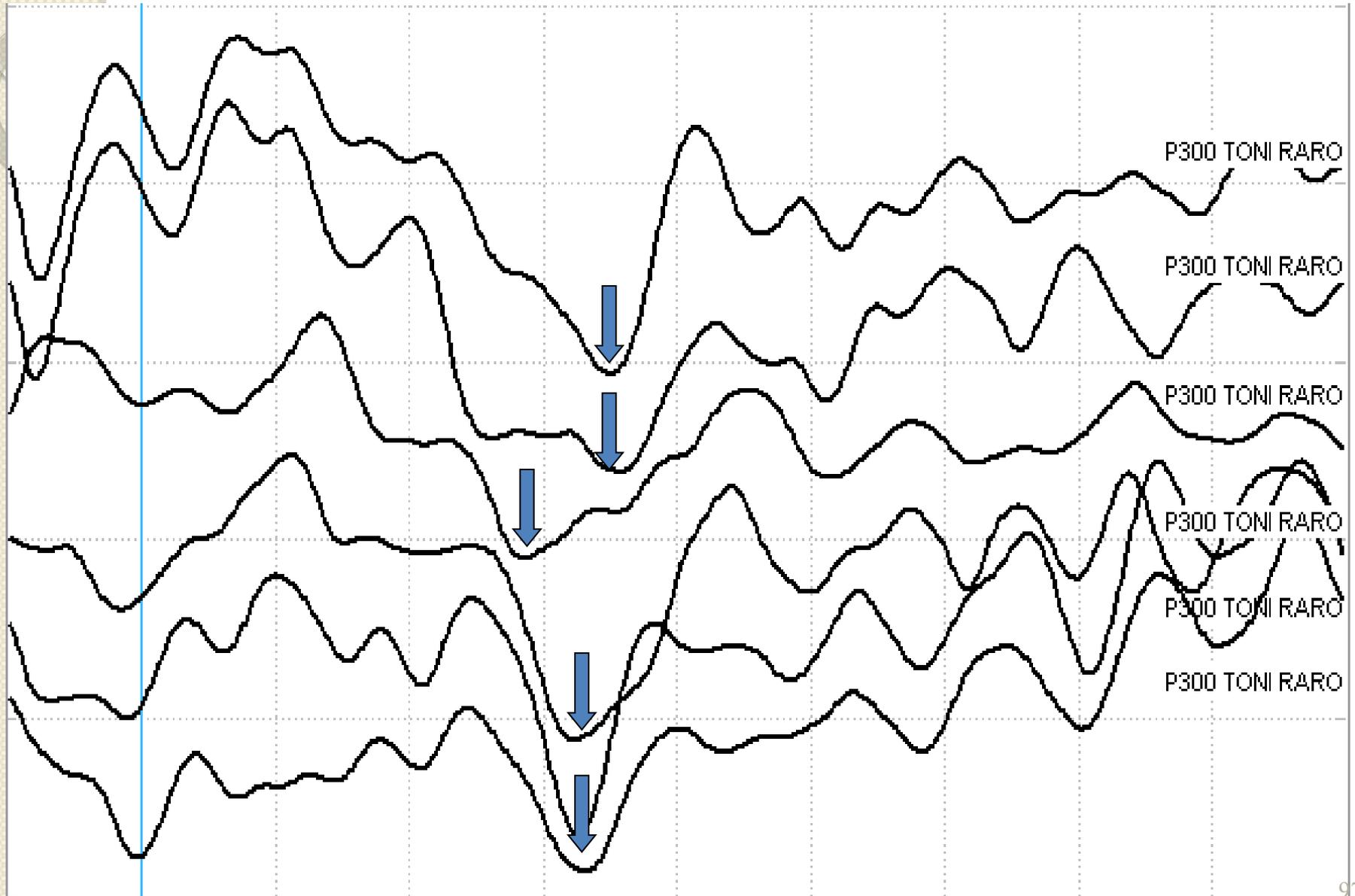


A parità di effetto sedativo si ha un diverso effetto sulle componenti degli ERPs

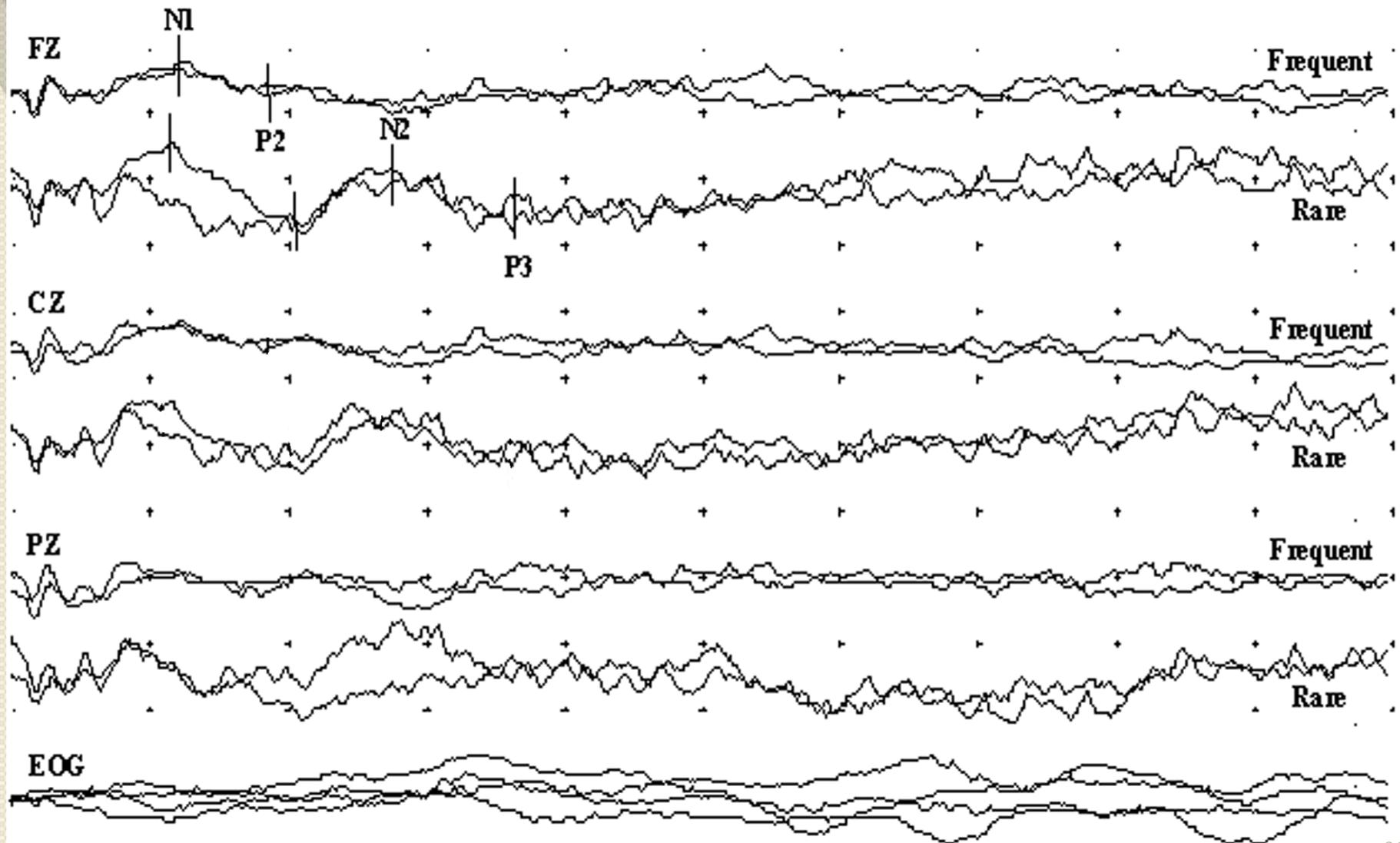
Veselis et al., 2001



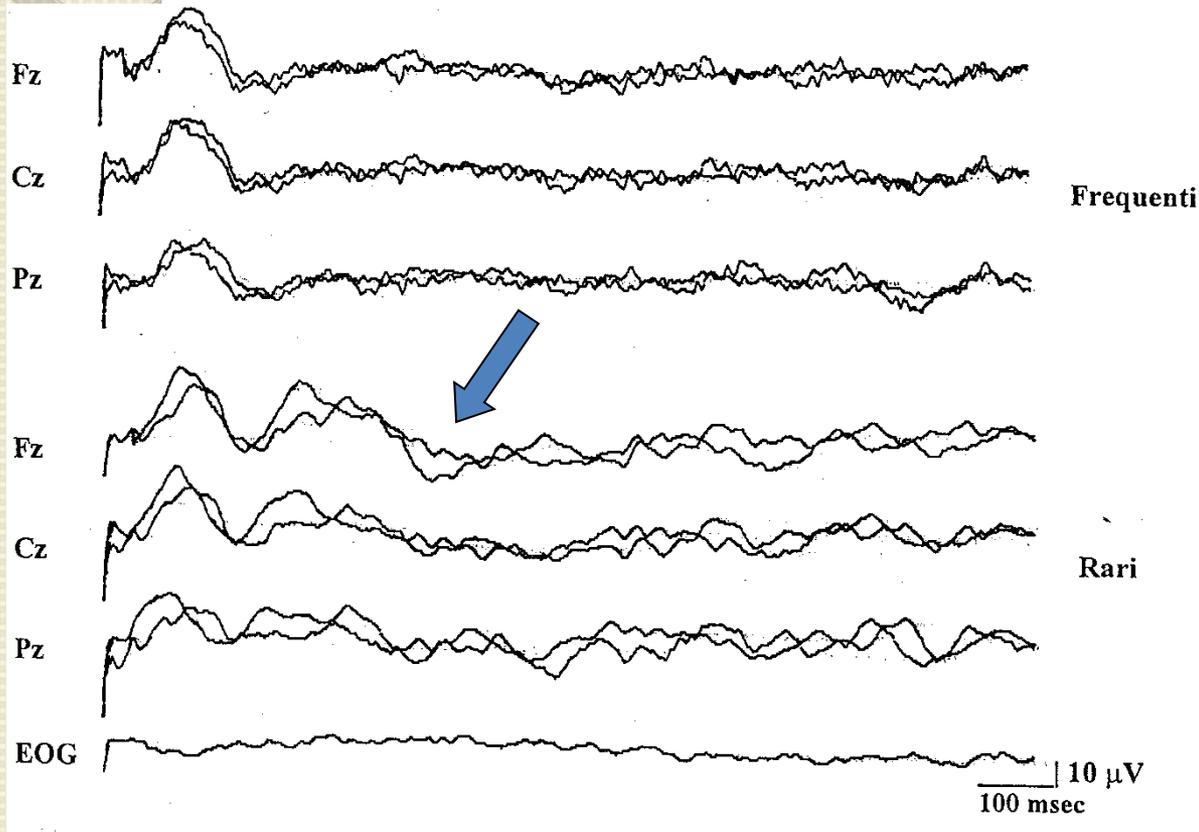
Variabilità Temporale delle singole risposte



Morfologia Risposte

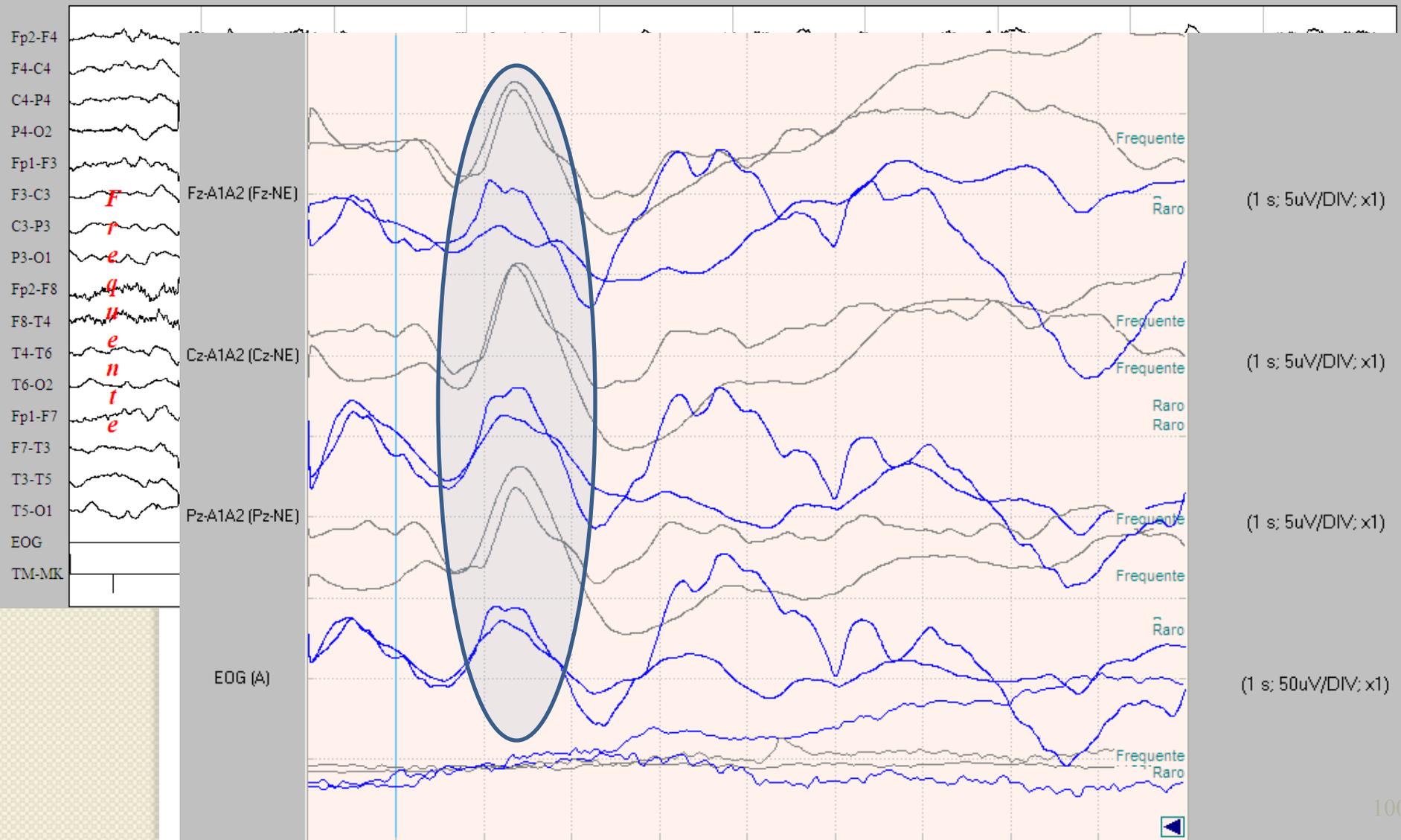


Morfologia delle risposte

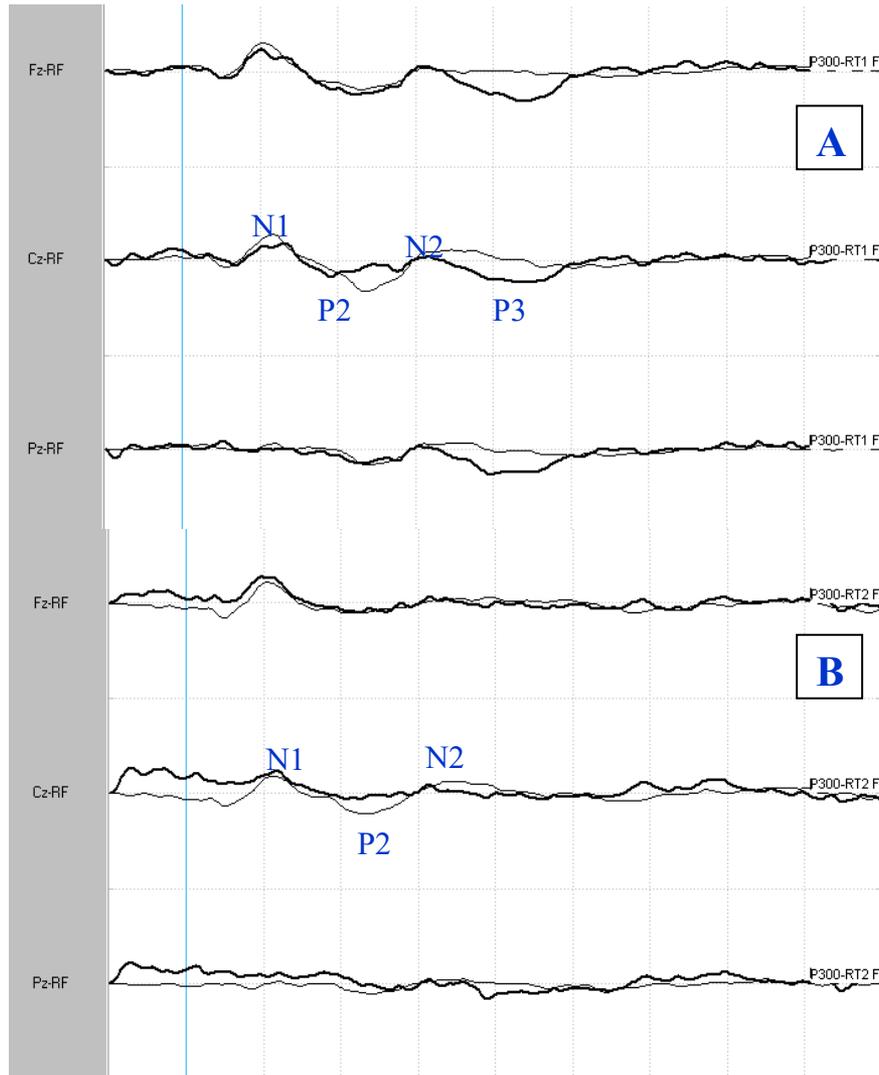


ERP (24gg)

Attività EEG di FONDO e Componenti cognitive



Fenomeno dell'Abitudine



Novelty P3 elicited by the subject's own name in comatose patients

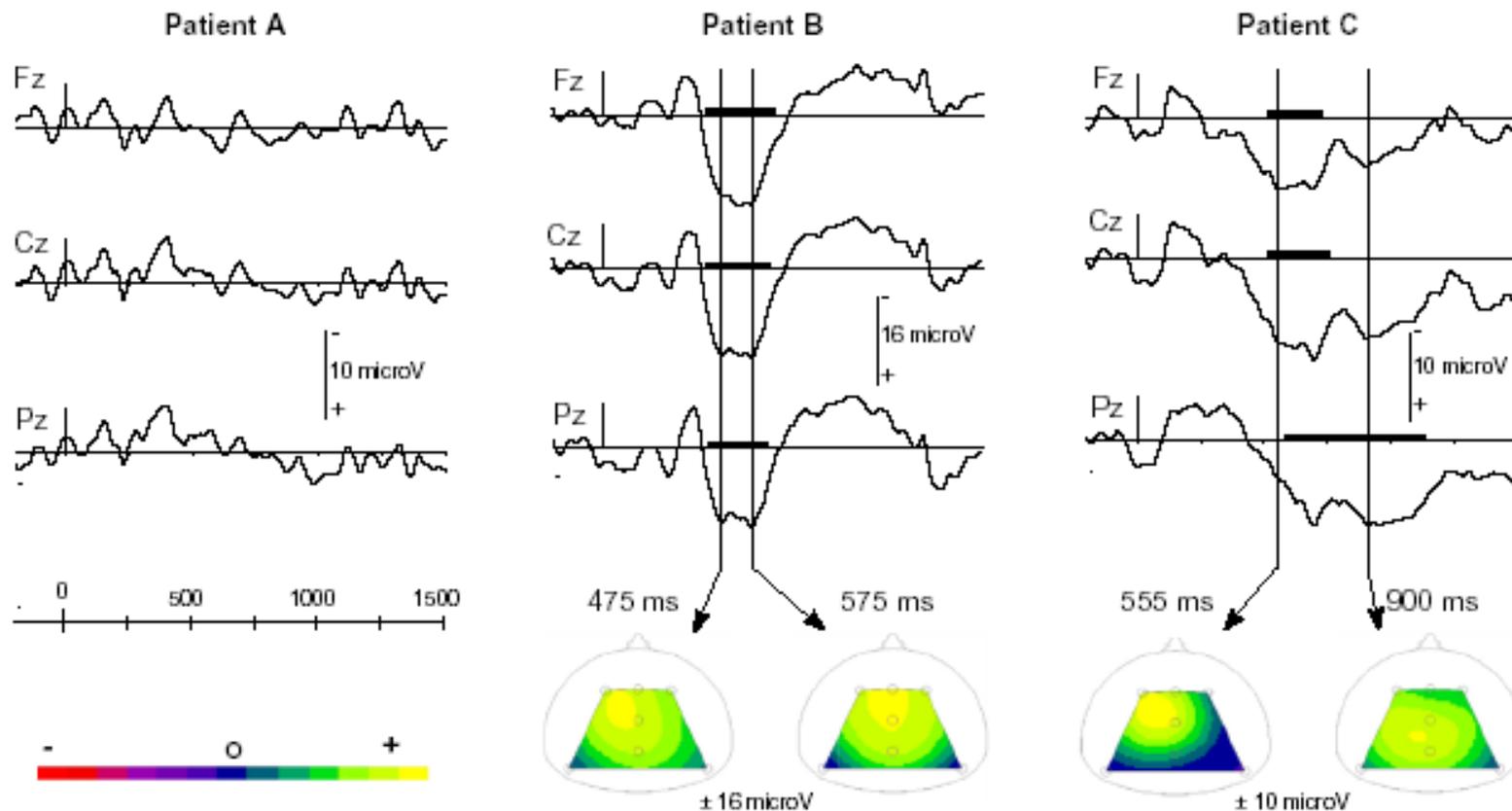
Catherine Fischer^{a,b,c,*}, Frédéric Dailler^d, Dominique Morlet^{b,c}

^aHospices Civils de Lyon, Neurological Hospital Lyon, Clinical Neurophysiology Unit, 59 Blvd. Pinel, F-69677, Bron cedex, France

^bINSERM U 821 (Brain Dynamics and Cognition), Lyon, F-69500, France

^cUniversité Lyon 1, Lyon, F-69000, France

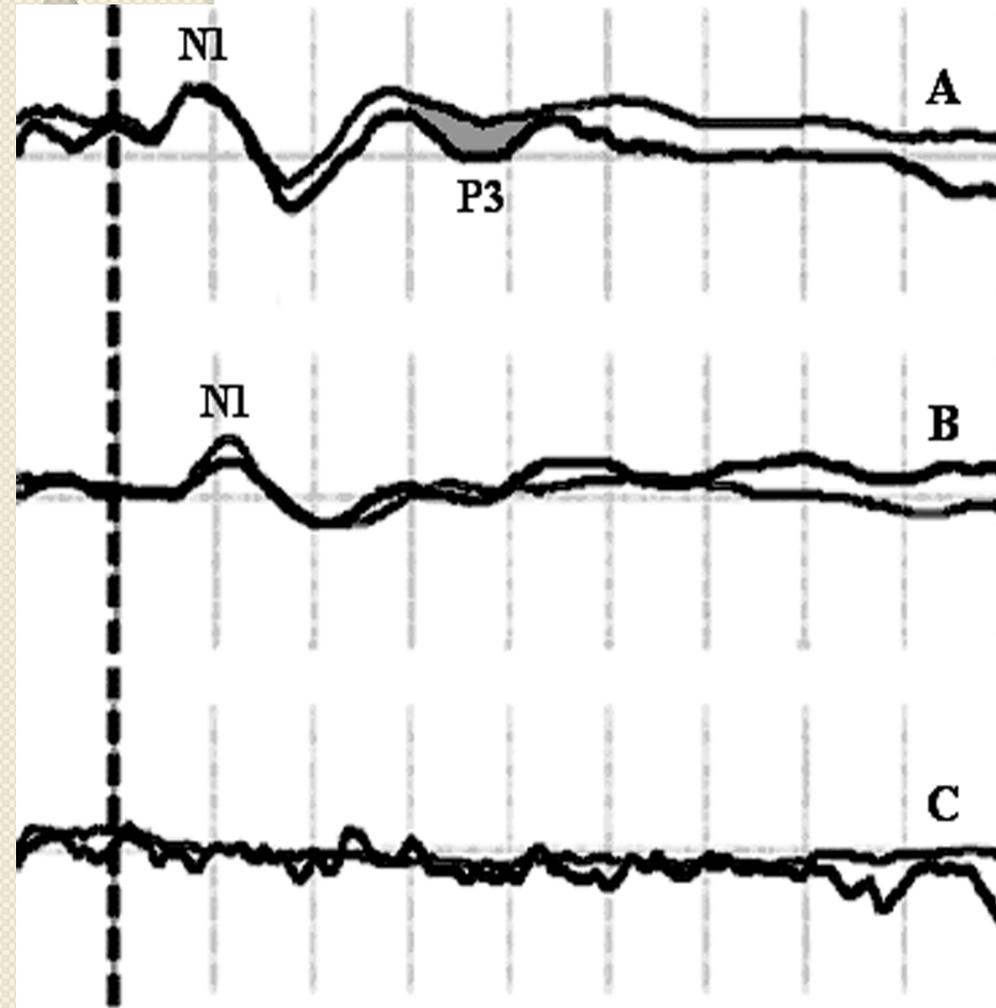
^dHospices Civils de Lyon, Neurological Hospital, Department of Intensive Care, Lyon, France



Criteri di Interpretazione

- Valutarli in termini di presenza/assenza di componenti e non di latenza
- VPP di MMN e P300 elevato per il risveglio (>90%)
- Priva di significato prognostico la loro assenza (utilità di ripetizione periodiche con attenzione a differenti stati comportamentali). MMN e P300 equivalenti nel VPP/VPN secondo i dati di letteratura disponibili

Pattern di Risposte



Presenza di tutte le componenti

Presenza della sola N1

Assenza di tutte le componenti

“Timing”

- Dipende dalla compatibilità fra due esigenze
 - Evoluzione clinica del DOC
 - Quesito clinico
 - Ottimizzazione clinica

Ottimizzazione Clinica

- sospensione e remissione di ogni effetto della neurosedazione
- dopo risoluzione complicanze metabolico-settiche.
- Più precocemente in casi particolari (*sospetto di locked-in ,etc.*)

Quali Protocolli ?

- **Modalità sensoriale: Acustica**
- **Protocolli di stimolazione/componenti:**
 - Standard/Deviant: MMN
 - Odd-ball: NI, P300-like
 - Tonali
 - Verbali
 - Mixed
 - Ecologici-non Ecologici (Naccache)
 - Semantici: N400

Current neurophysiologic evaluation



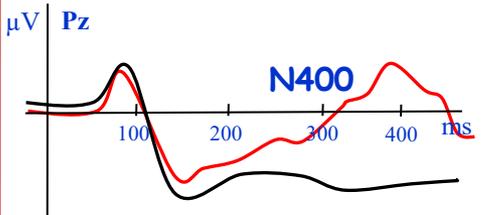
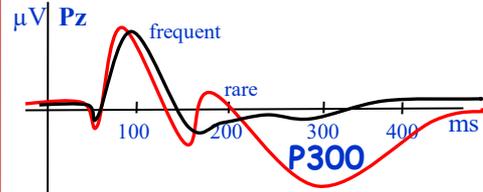
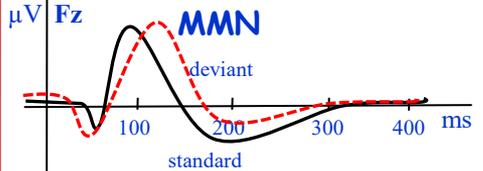
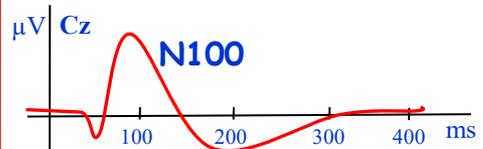
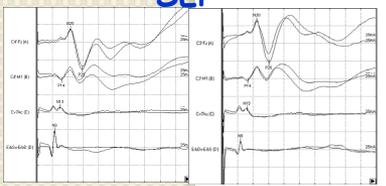
EEG with reactivity evaluation



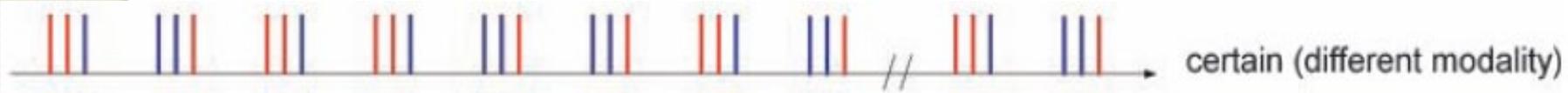
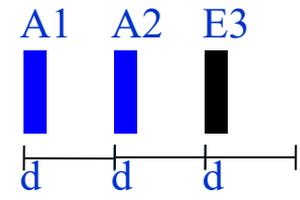
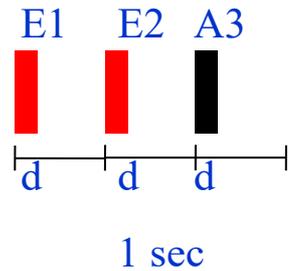
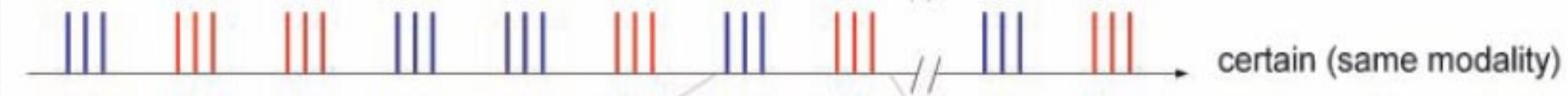
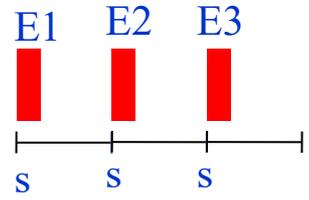
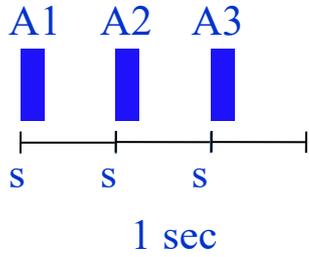
ERP

Levels of increasing complexity

SEP

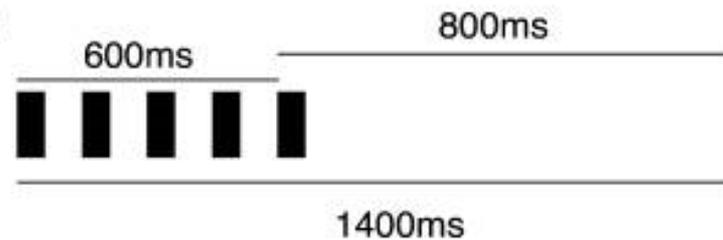


Treno di stimoli

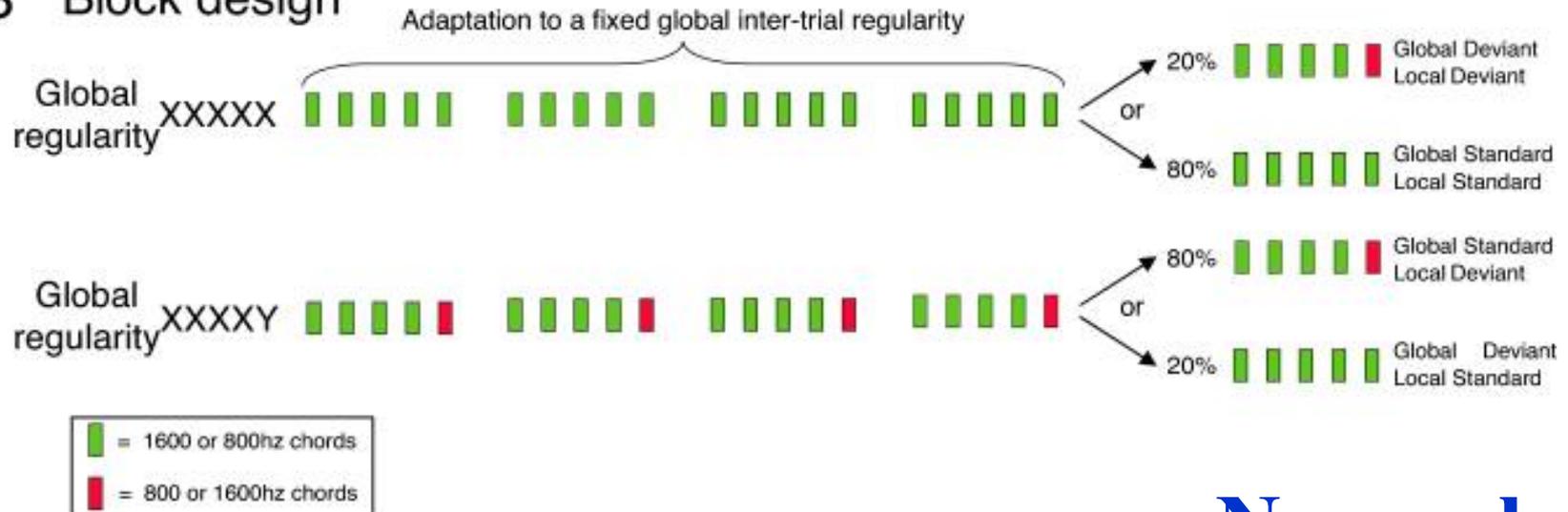


Neural signature of the conscious processing of auditory regularities

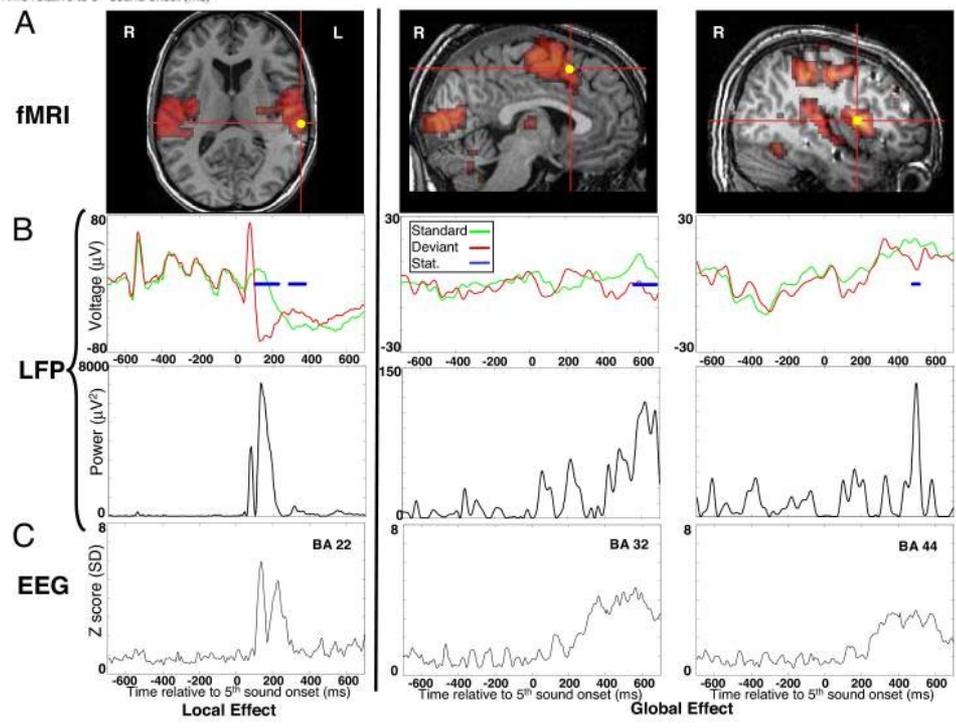
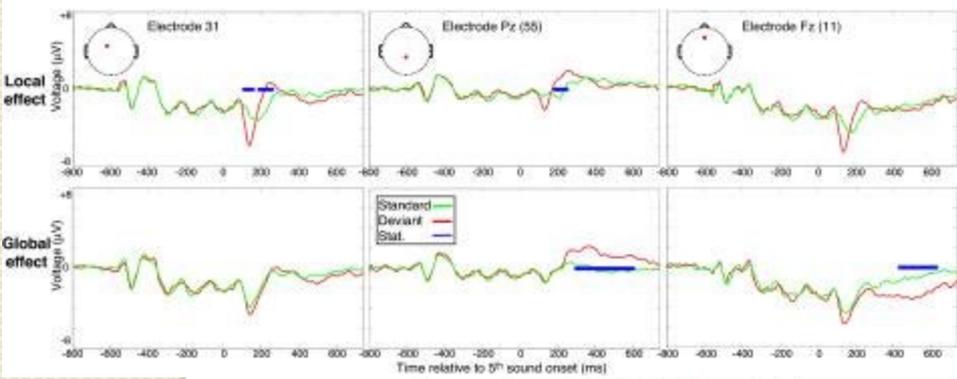
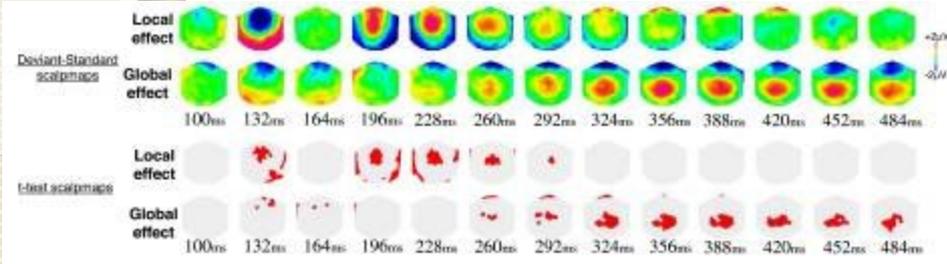
A Trial design



B Block design

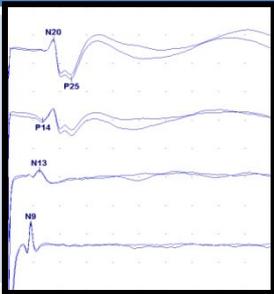
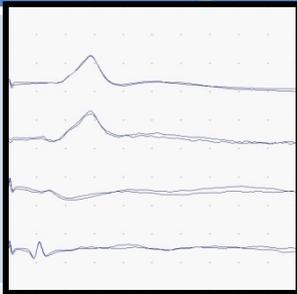
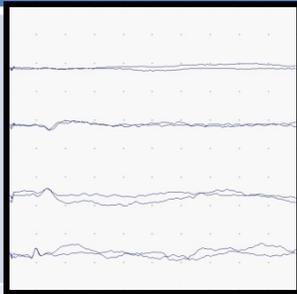
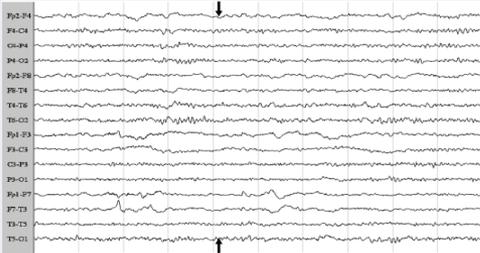
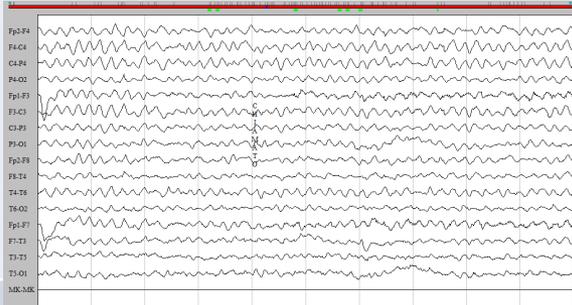
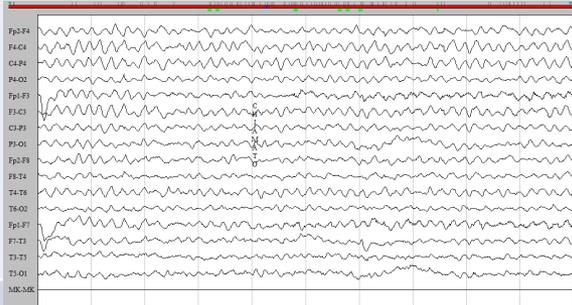
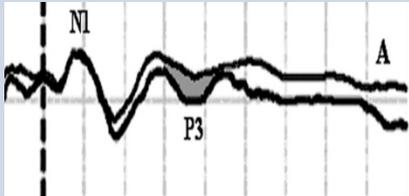
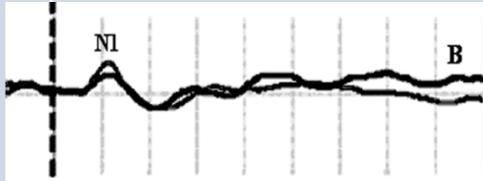
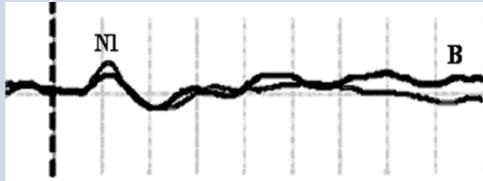


Naccache
et al., 2009

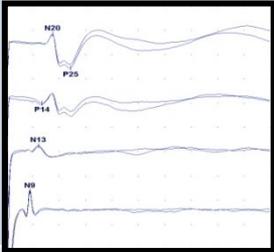
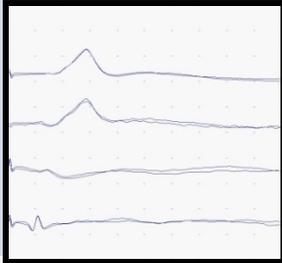
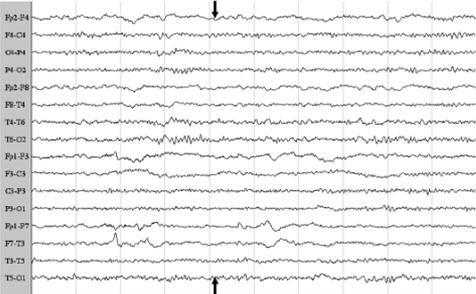
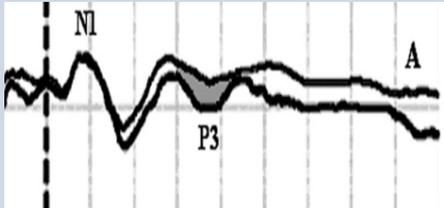


Naccache
et al., 2009

Reperti Neurofisiologici

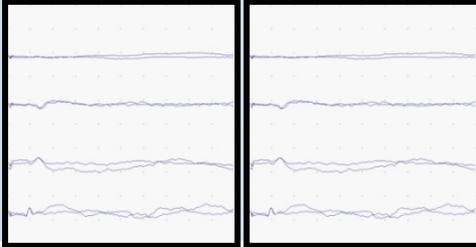
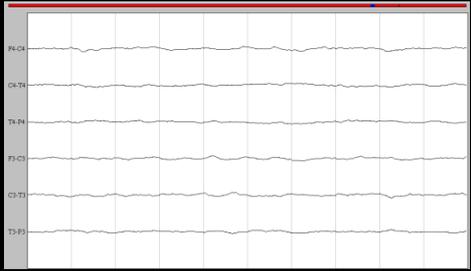
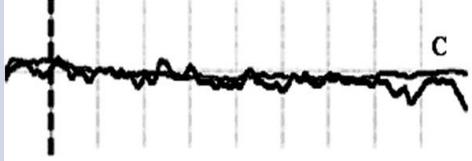
Metodica Neurofisiologica	Presente Normale	Presente Patologico	Assente
PES			
EEG (Fondo, Reattività)			
ERP (P300)			

Reperti Neurofisiologici

Metodica NFP	Normale	Patologico	Assente
PES			
EEG (Reattività)			
ERP (P300)			

<i>Casistica</i> 1996-2005	<i>Risveglio</i> (GOS 3-5)	<i>Morte / SVP</i> (GOS 1-2)	Sensibilità %	Specificità %	VPP %	VPN %	LR+	LR-
I (NN, NP)	54	5	65,1 _{11/2021}	82,8	91,5	45,3	3,8	0,4

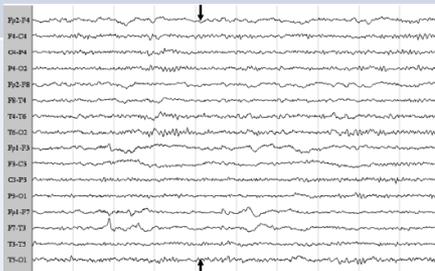
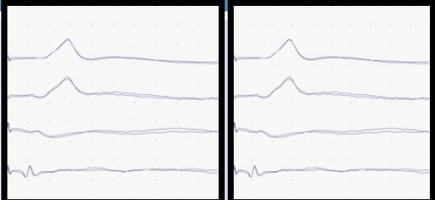
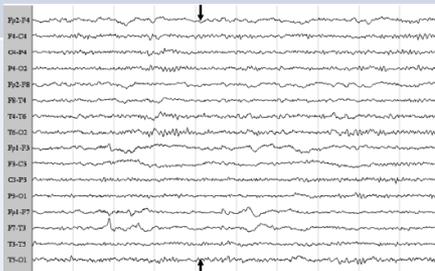
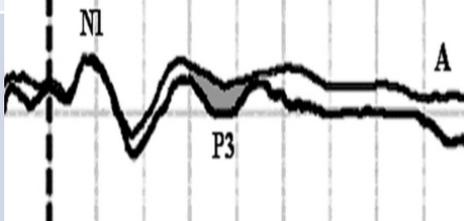
Reperti Neurofisiologici

Metodica Neurofisiologica	Normale	Patologico	Assente
PES			
EEG (Reattività)			
ERP (P300)			

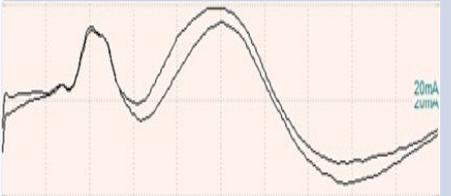
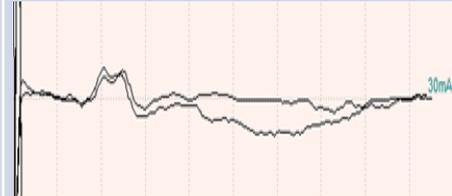
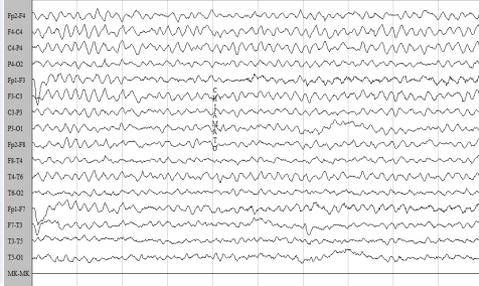
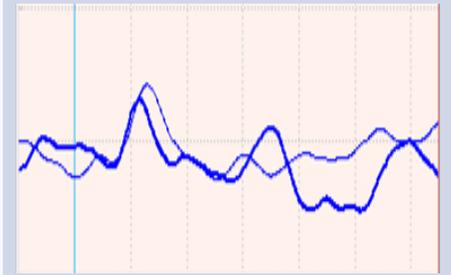
<i>Casistica 1996-2005</i>	<i>Buon outcome (GOS 4-5)</i>	<i>Scarso Outcome (GOS 1-3)</i>	Sensibilità %	Specificità %	VPP %	VPN %	LR+	LR-
III (AN, AP, AA)	1	26	48,1	98,3	96,3	67,1	27,9	0,5

27/11/2021

Reperti Neurofisiologici

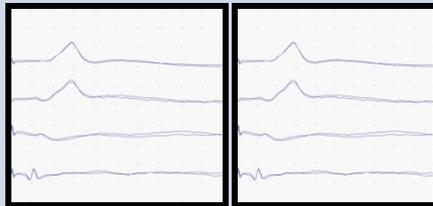
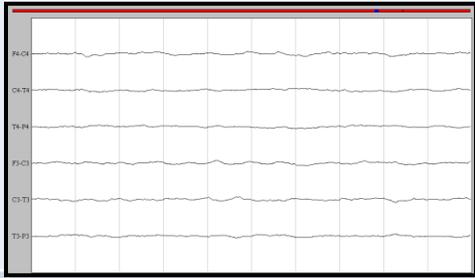
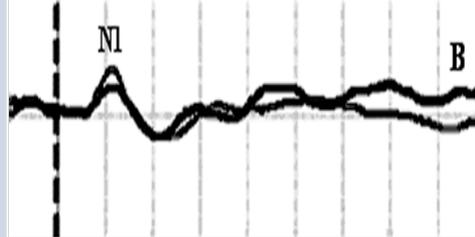
Metodica Neurofisiologic a	Normale	Patologico	Assente
PES			
EEG (Reattività)			
ERP (P300)		<p>→ Risveglio VPP = 90%</p>	

Reperti Neurofisiologici

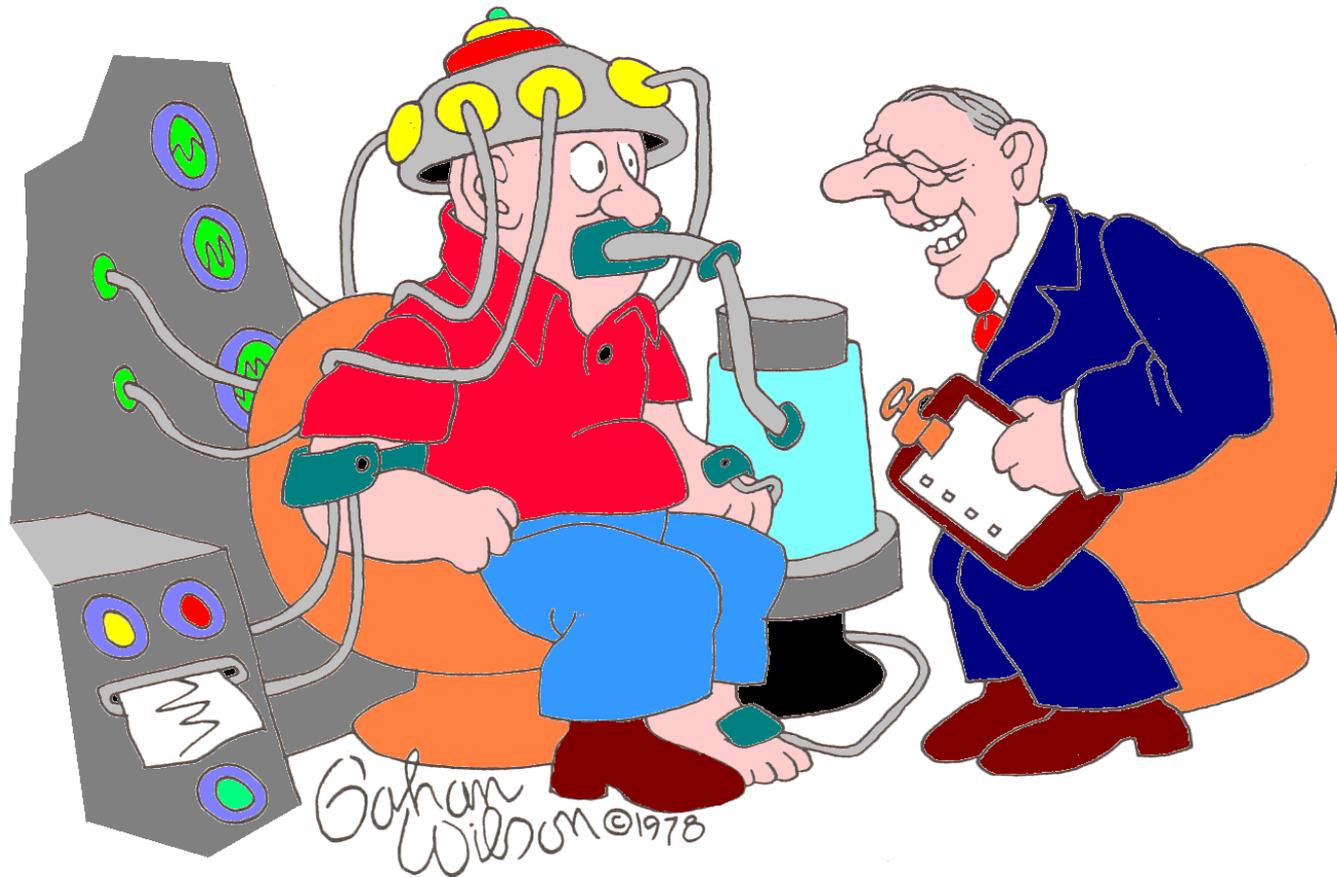
Metodica Neurofisiologica	Normale	Patologico	Assente
PES			
EEG (Reattività)			
ERP (P300)			

Prognosi: GOS = 4

Reperti Neurofisiologici

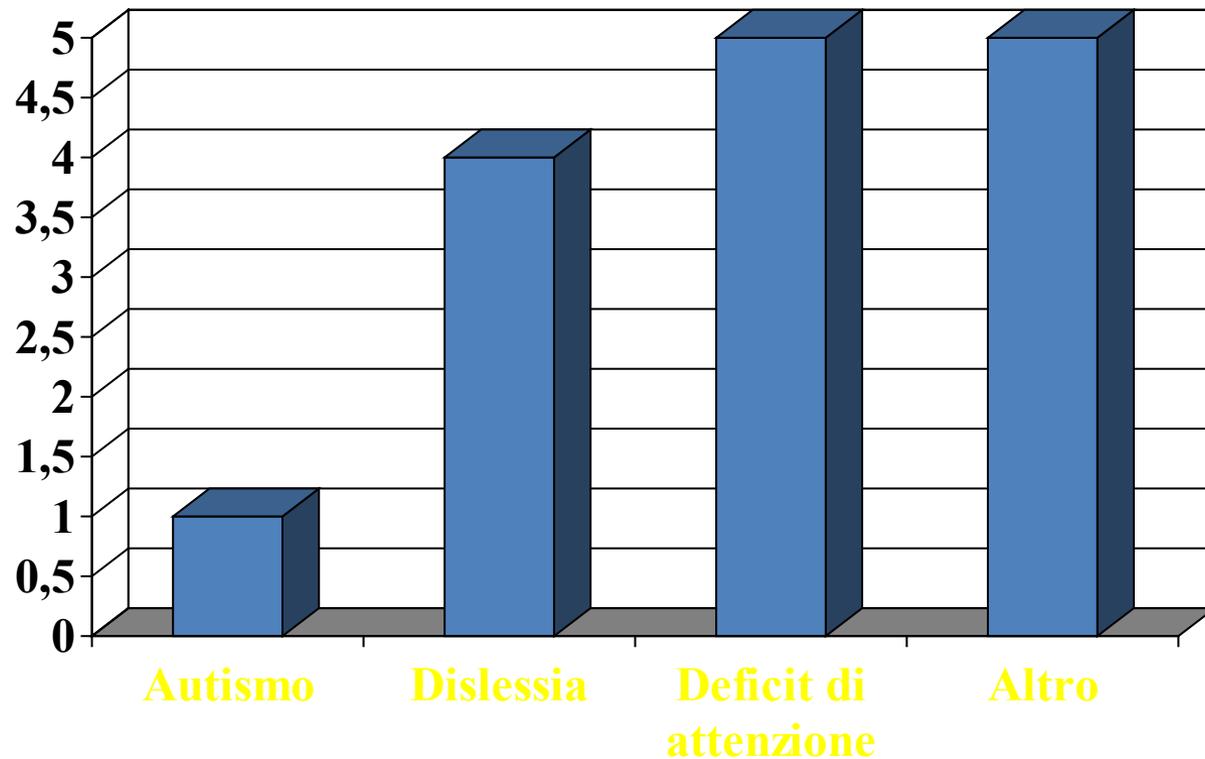
Metodica NFP	Normale	Patologico	Assente
PES			
EEG (Reattività)			
ERP (P300)	→ Ripetere le valutazioni !!!!		

"NOW I WANT YOU
TO RELAX COMPLETELY!"





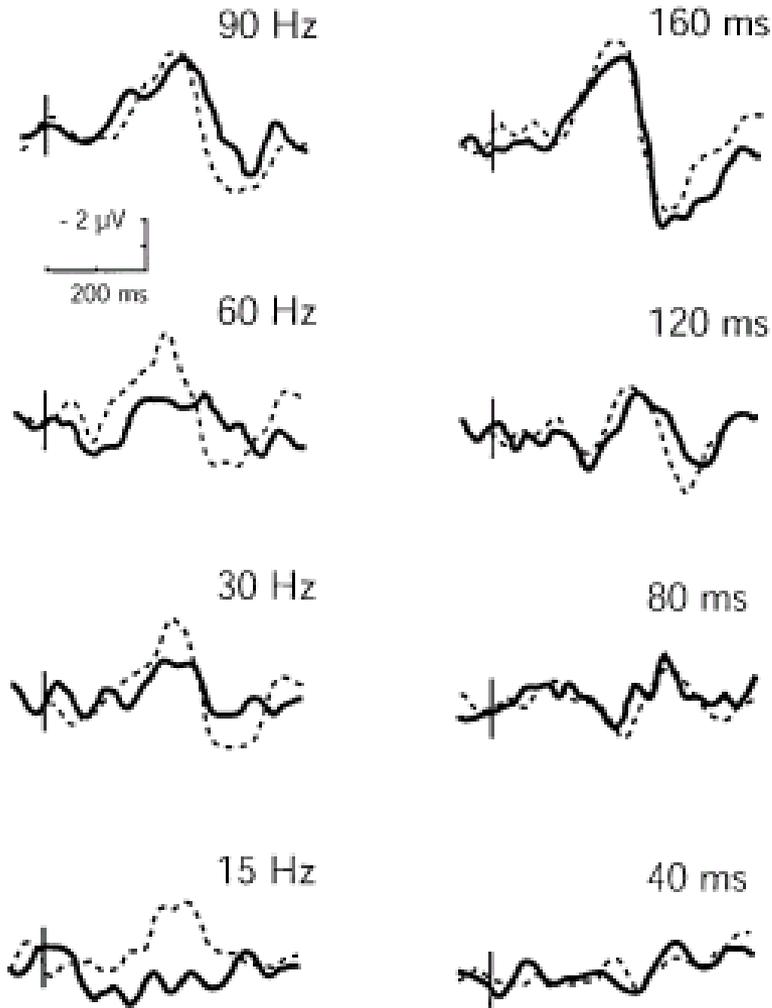
ERPs in patologie neurologiche dell'età pediatrica



MMN nella Dislessia

- **La discriminazione dei suoni è alterata nei soggetti dislessici**
- **La registrazione della MMN permette di identificare precocemente la Dislessia**
- **Indice della efficacia di programmi di esercizi per la correzione della Dislessia**

La discriminazione dei suoni è alterata nei soggetti dislessici

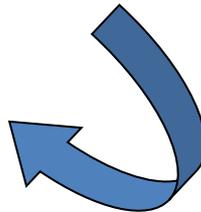


— Dyslexic subjects
- - - Control subjects

Baldeweg et al 1999

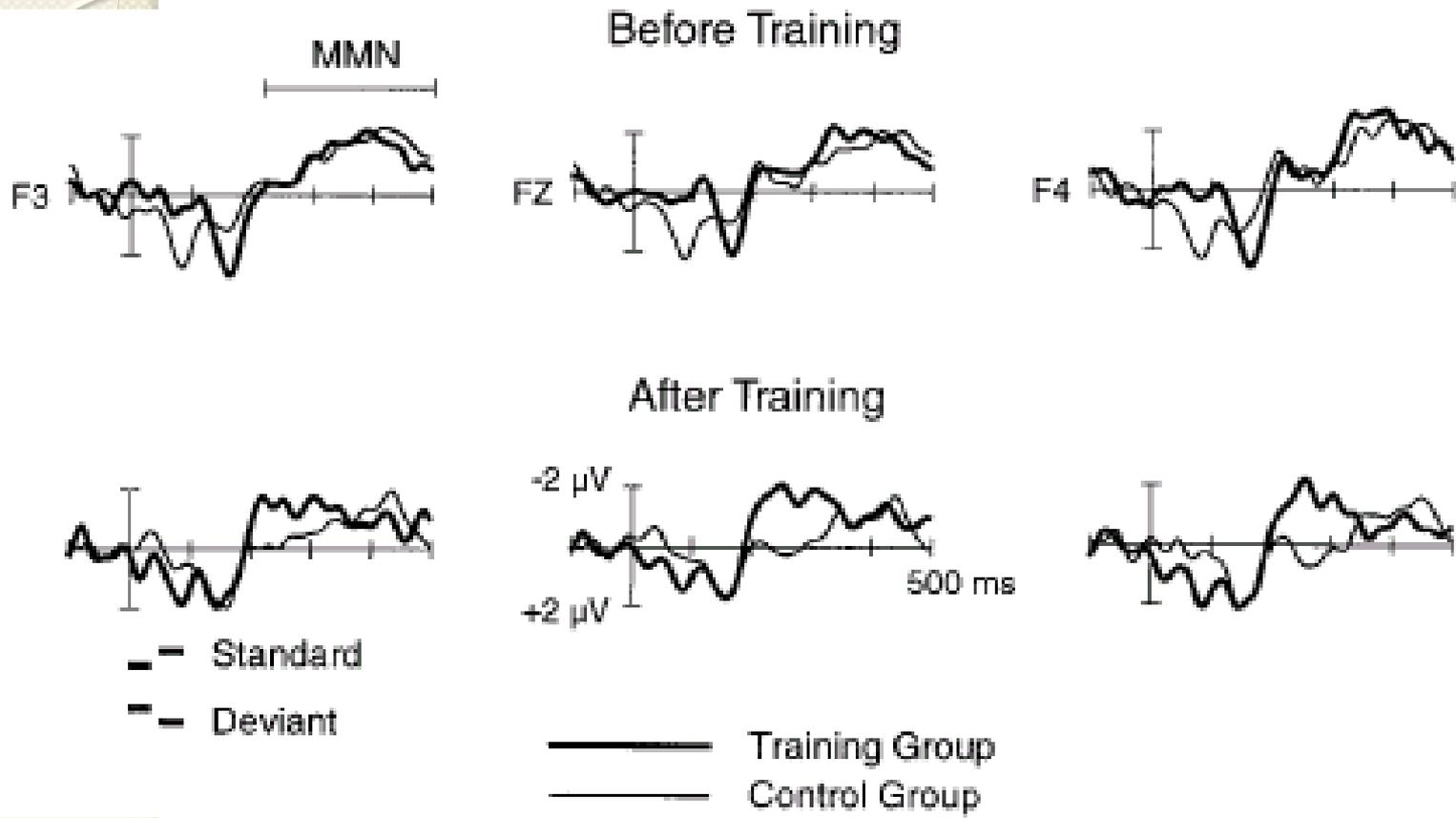
“MMN evocata da sillabe è di < ampiezza ma non quella evocata da toni, quindi deficit specifico del sistema fonologico (Schulte-Korne et al., 1998)”

“I soggetti dislessici hanno maggiori difficoltà nel processare stimoli con minime differenze per es “da” vs “ba” (Csepe et al 2001) oppure toni con minime differenze delle caratteristiche fisiche (Baldeweg et al 1999)”

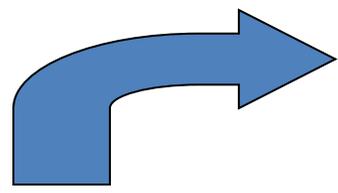
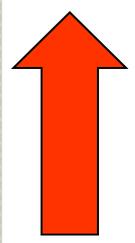


La registrazione della MMN permette di identificare precocemente la Dislessia

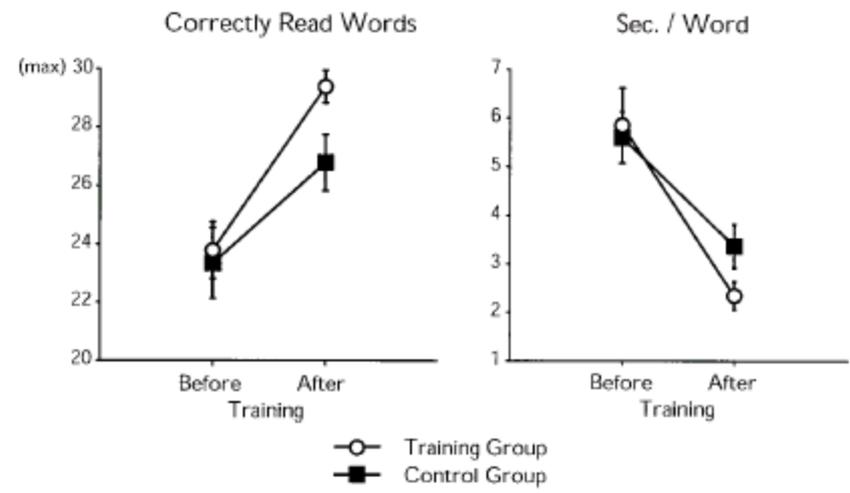
- “Jyväskylä longitudinal study on dyslexia”
 - “ata” vs “atta”
 -
- “l’elaborazione centrale degli stimoli acustici all’età di 6 mesi è alterata nei bambini che sono a rischio genetico per dislessia (Leppänen et al. 2001)”



*Kujala et al.,
2001*



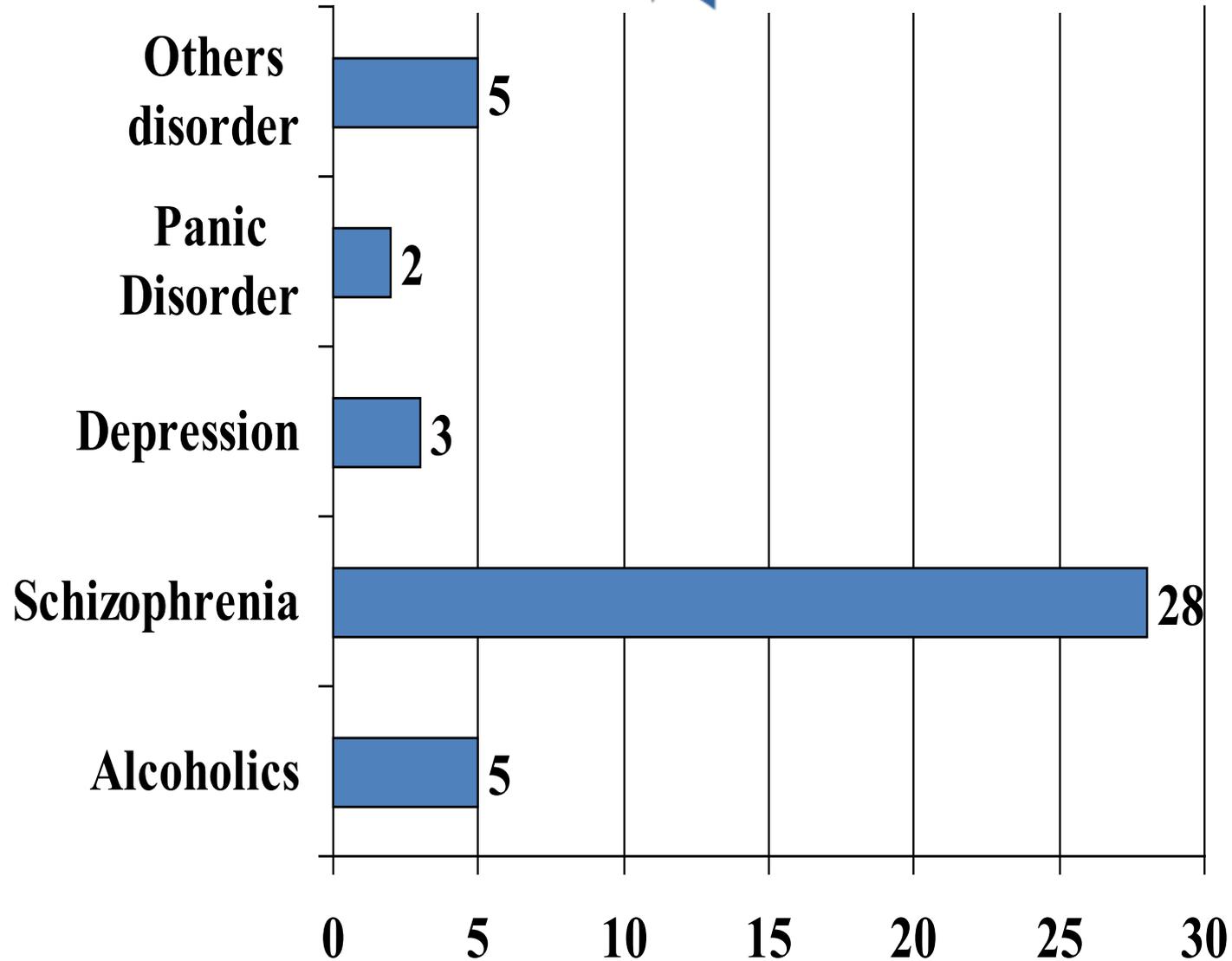
Plastic neural changes and reading improvement caused by audiovisual training in reading-impaired children



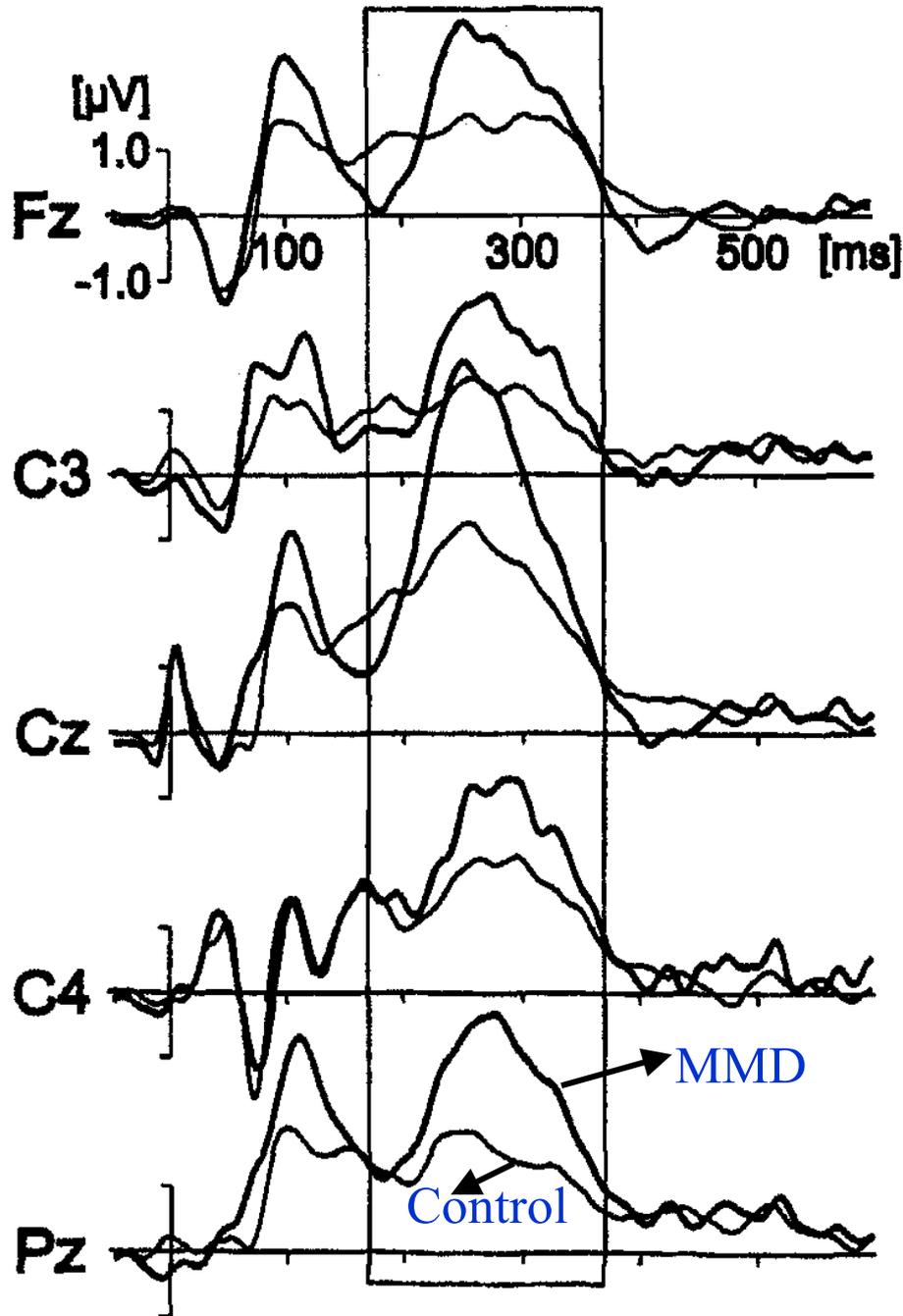
ERPs in Malattie Psichiatriche

PubMed

National
Library
of Medicine
NLM



“Enhanced long-latency somatosensory potentials in major depressive disorders”



MMN e Schizofrenia

- **Vantaggi:**
 - **paradigma di facile esecuzione e che non richiede l'attenzione del paziente**
- **Abbondante letteratura su dati normativi**
- **I dati ottenuti sono consistenti:**
 - **in diversi gruppi di pz studiati**
 - **in pz trattati e non trattati**
 - **nei parenti di I grado**

LONG DURATION DEVIANT SHORT DURATION DEVIANT

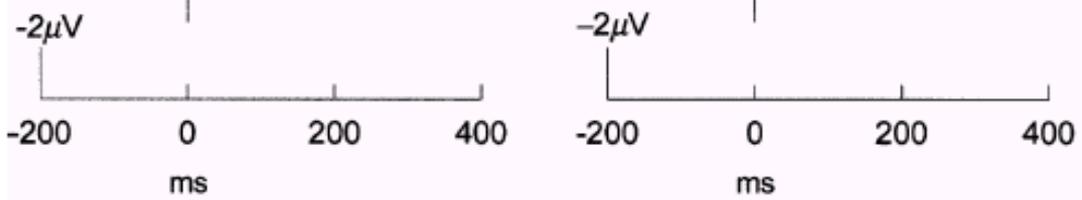
MEDICATED SCHIZOPHRENIA PATIENTS



UNMEDICATED SCHIZOPHRENIA PATIENTS

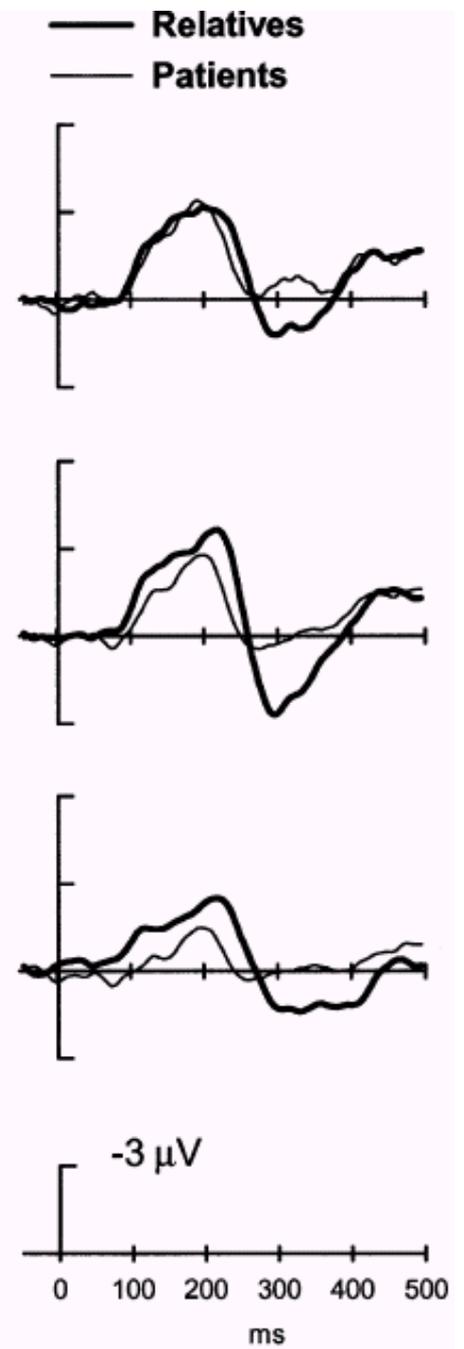
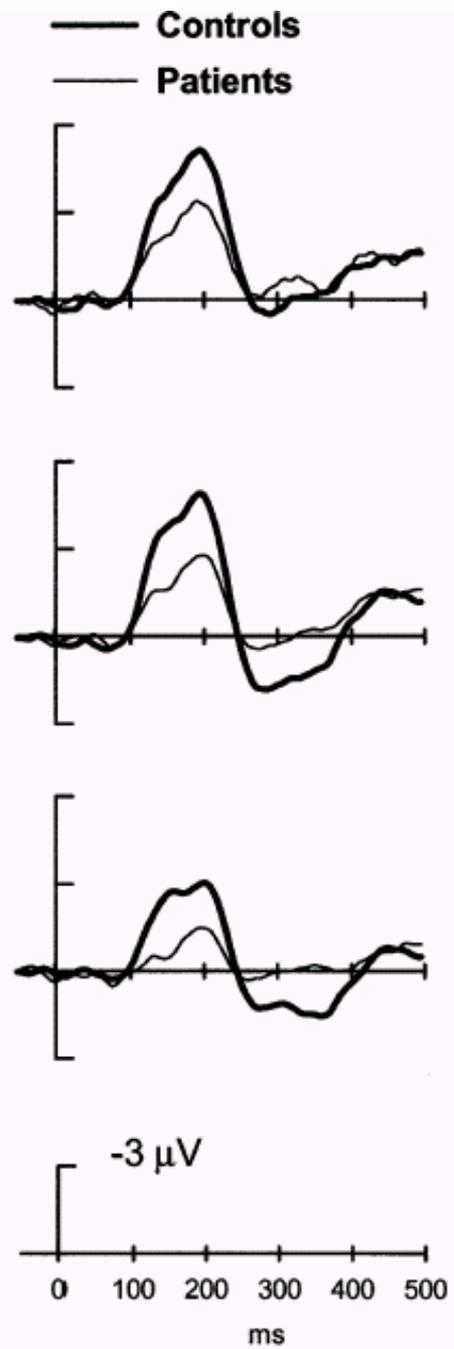
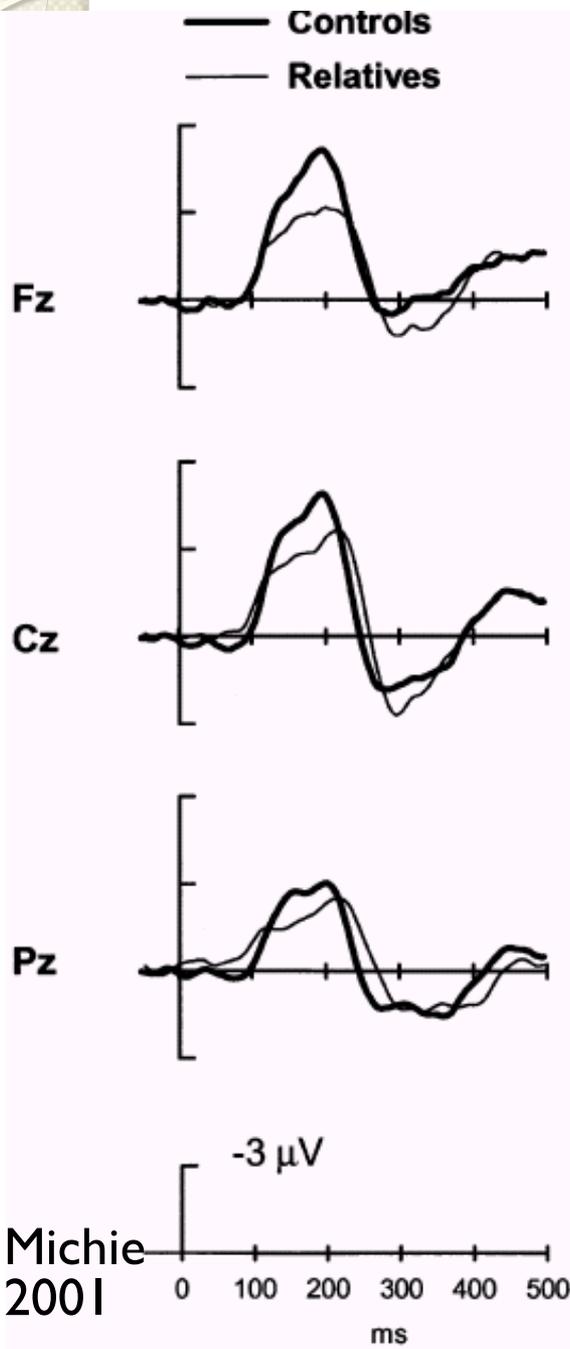


BIPOLAR PATIENTS



— HEALTHY COMPARISON GROUP
— PATIENT GROUP

- **La riduzione di ampiezza della MMN ha evidenziato una alterazione dei processi uditivi precoci precedentemente non conosciuta**

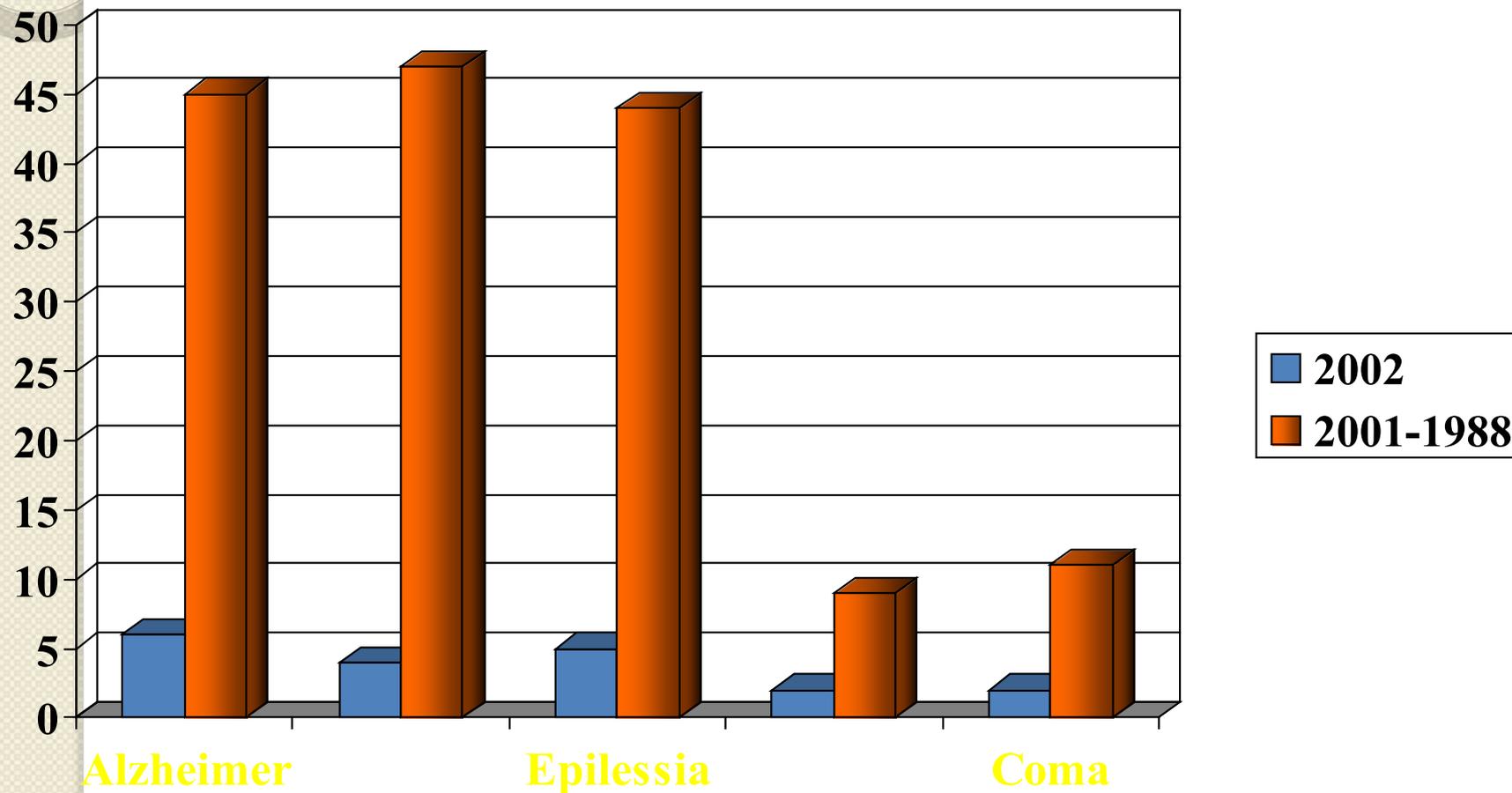


• Michie
2001

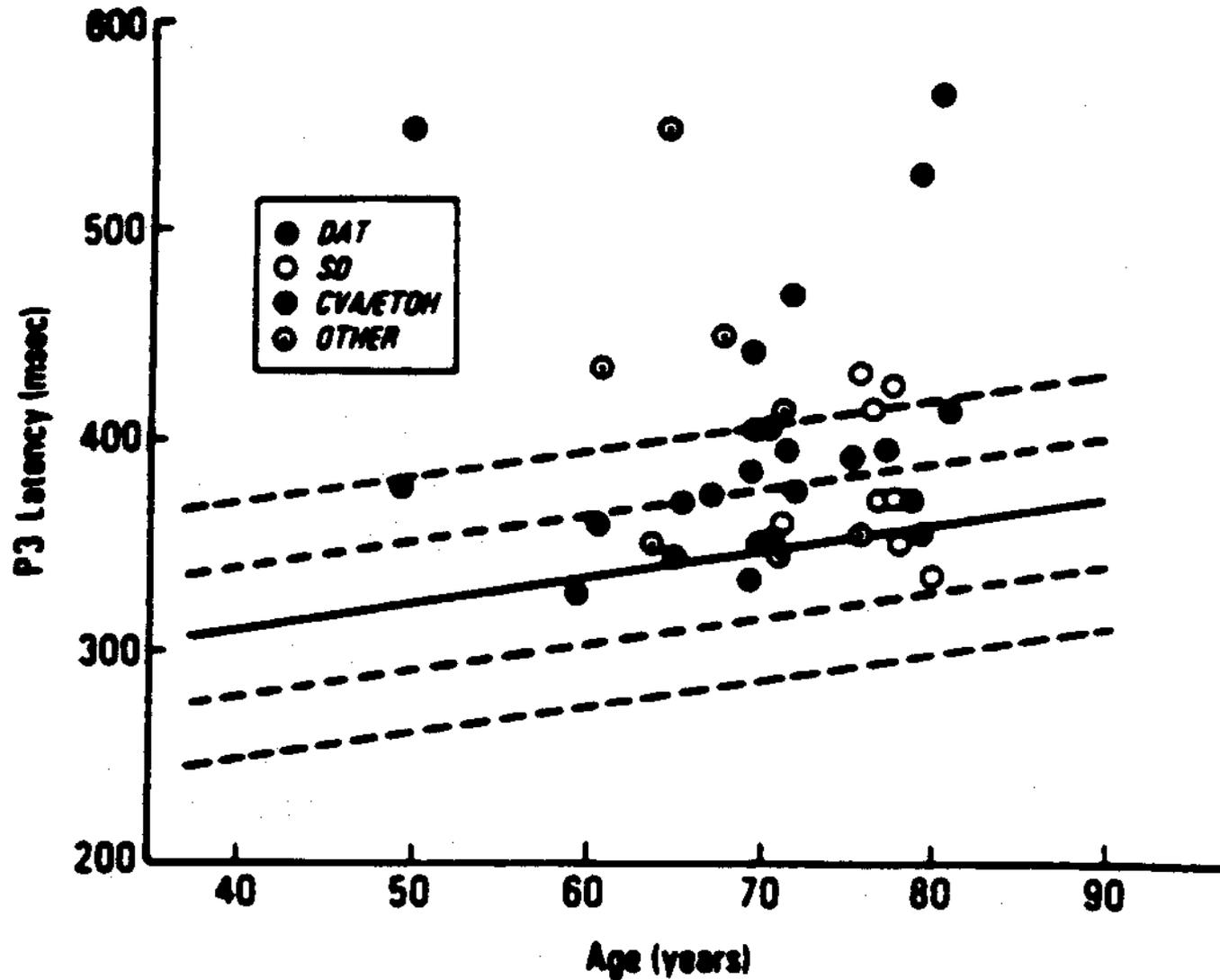
ERP: Patologie Neurologiche

- Demenze
- M. di Parkinson
- Corea di Huntington
- Sclerosi Multipla
- Encefalopatia da HIV
- Encefalopatie Metaboliche e Tossiche
- Epilessia
- Alterazioni dello stato di coscienza

ERPs in patologie neurologiche dell'adulto

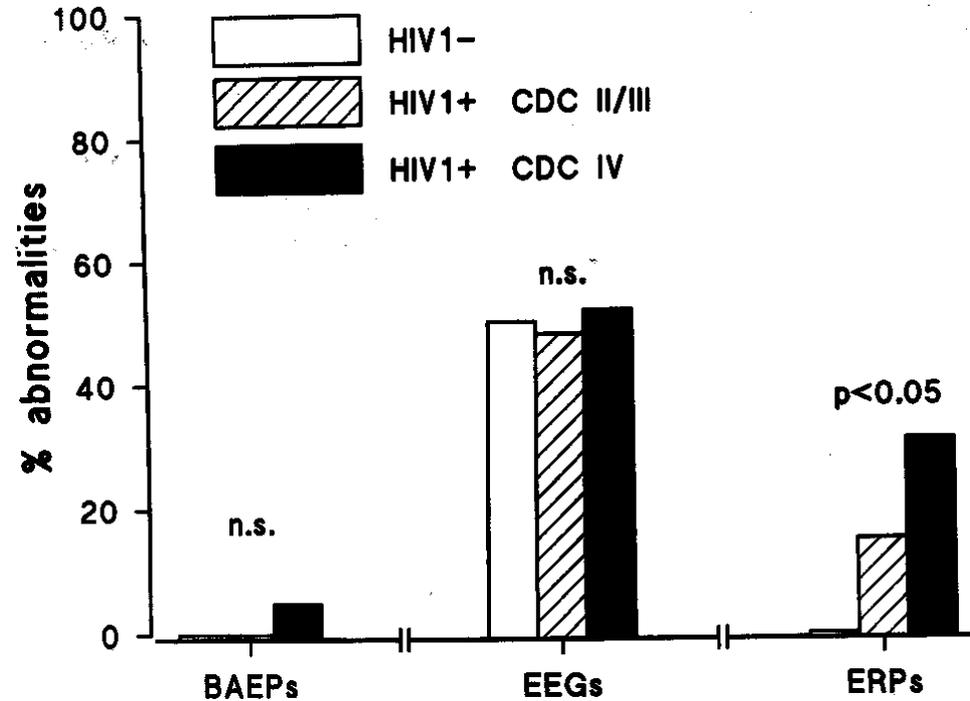
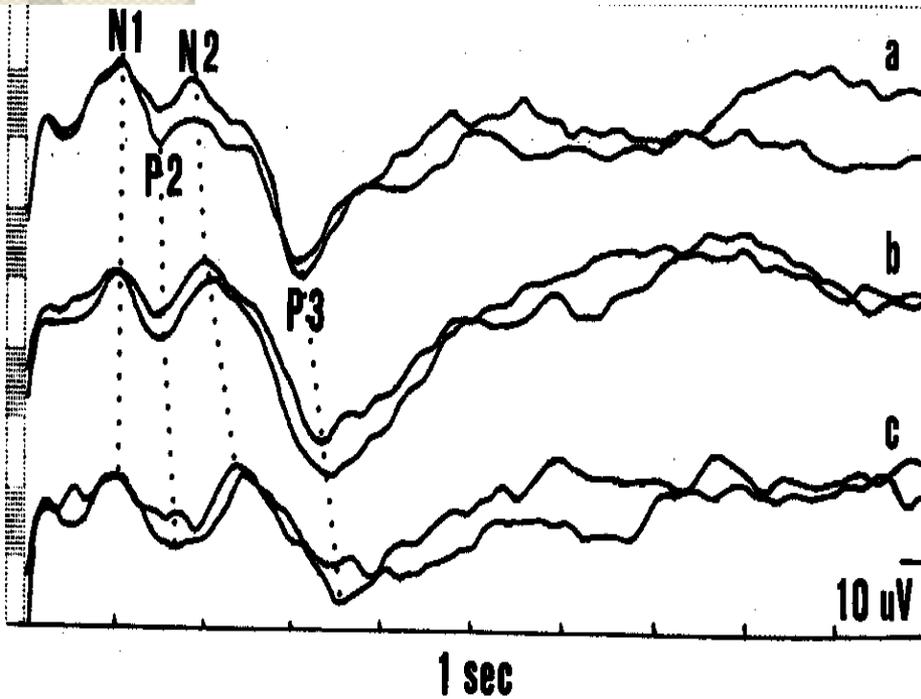


Latenza di P3 in pz con Demenza di varia eziologia

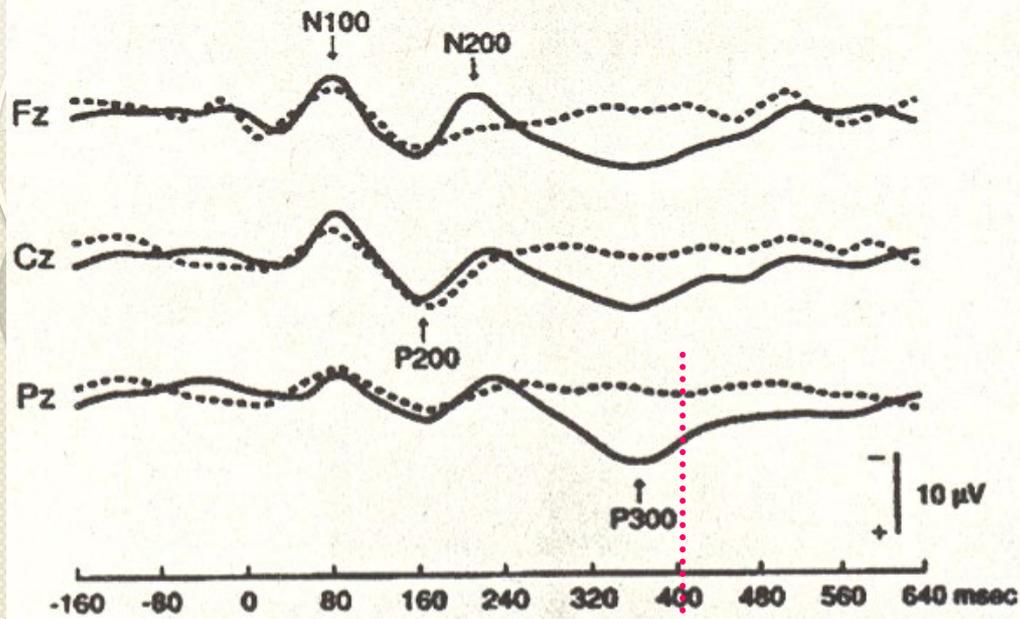


Electrophysiological study of neurologically asymptomatic HIV1 seropositive patients

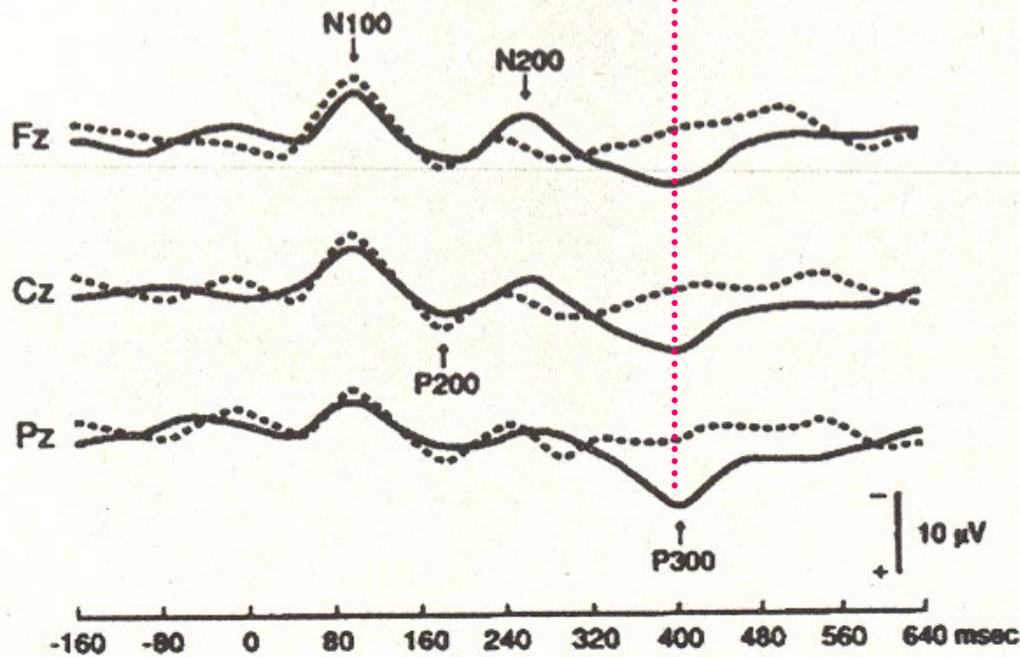
A. Ragazzoni, A. Grippo et al. Acta Neurol Scand, 1993



Periventricular Leukoaraiosis

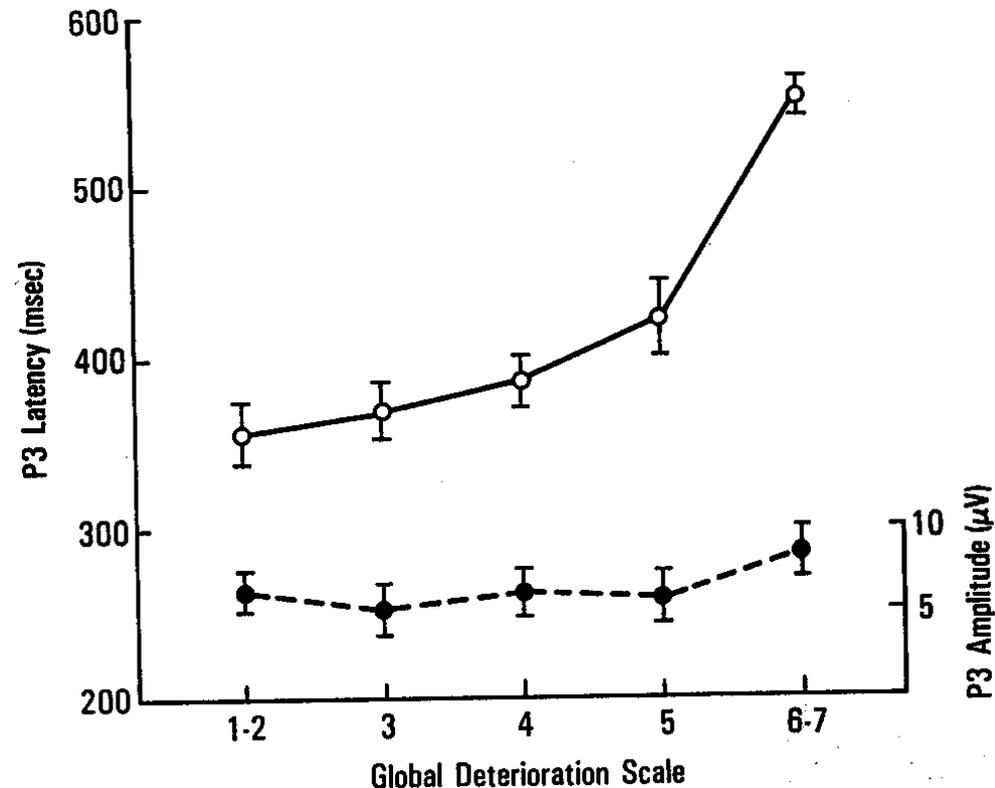


Leukoaraiosis in centrum semiovale



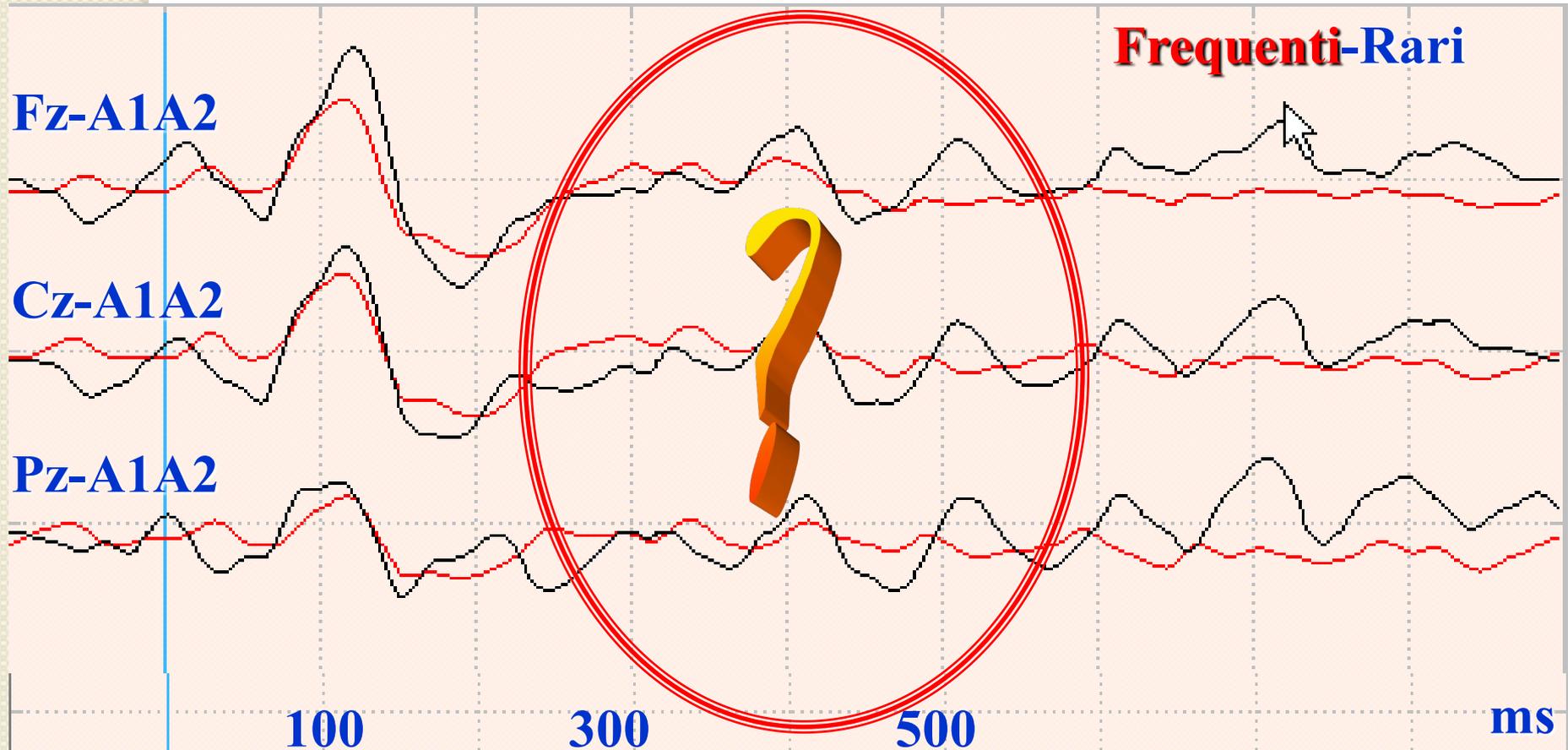
*Scopo: individuare il deficit cognitivo in fase
“pauci-sintomatica”*

**Correlazione di
ampiezza e latenza
della P300 con il livello
del declino cognitivo in
pz con Demenza**



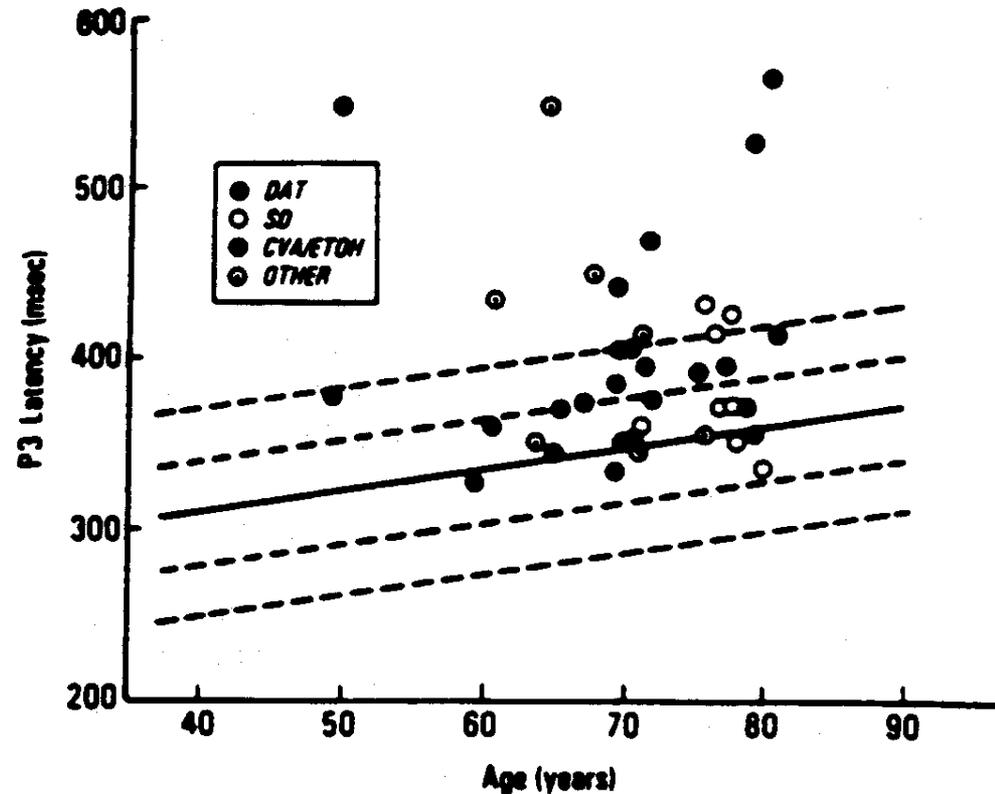
MSA

LA aa 52 f, MMSE = 30



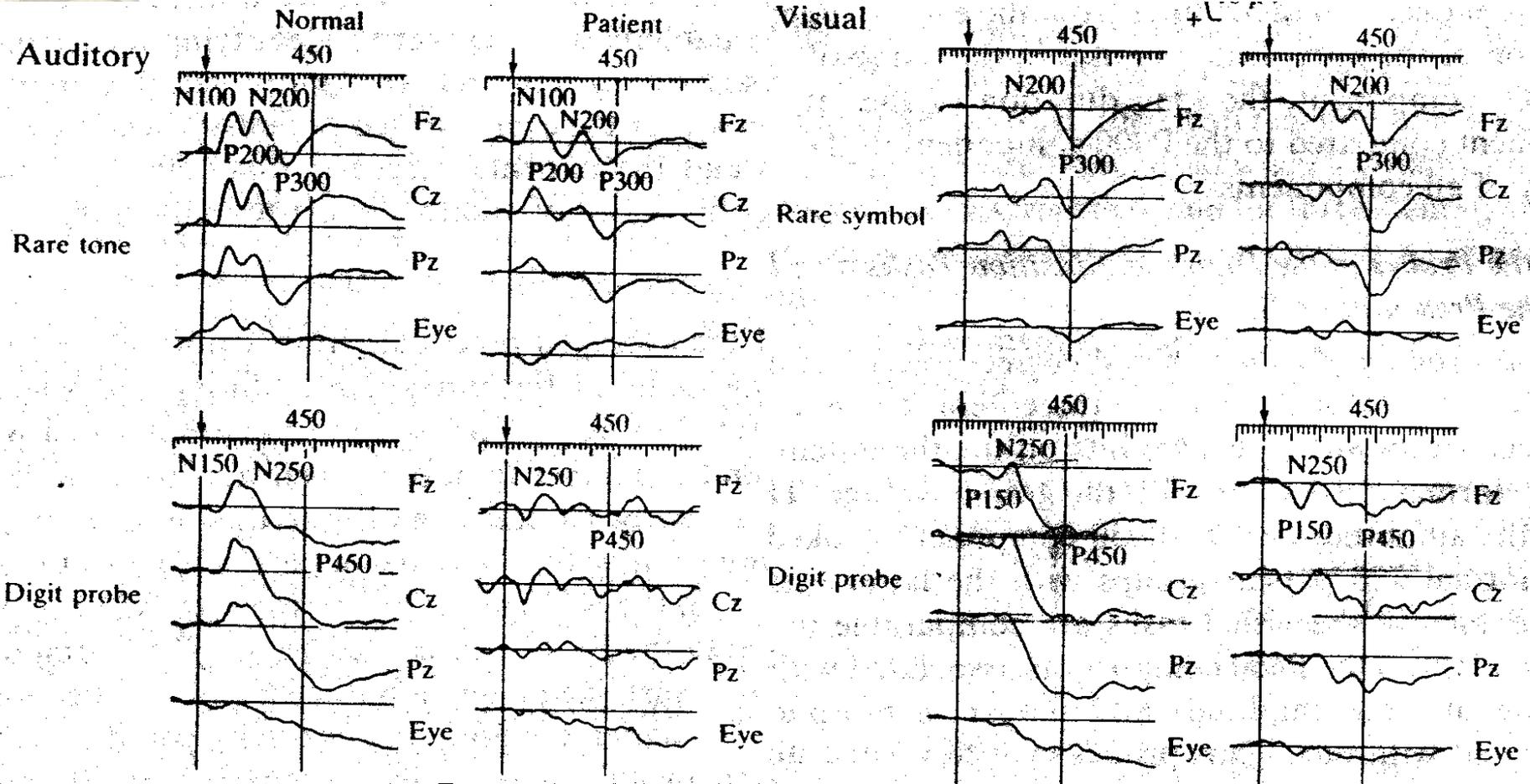
ERPs e Demenza

- **Variabilità della percentuale di soggetti con Demenza individuati con gli ERPs nei lavori dei diversi gruppi**



- 
- ***Necessario caratterizzare il deficit cognitivo presente all'esordio di malattia per di utilizzare un paradigma "ad hoc"***
 - ***es: un paradigma che esplori la memoria verbale nei pz con m. di Alzheimer***

Sensibilità del paradigma in relazione al deficit cognitivo



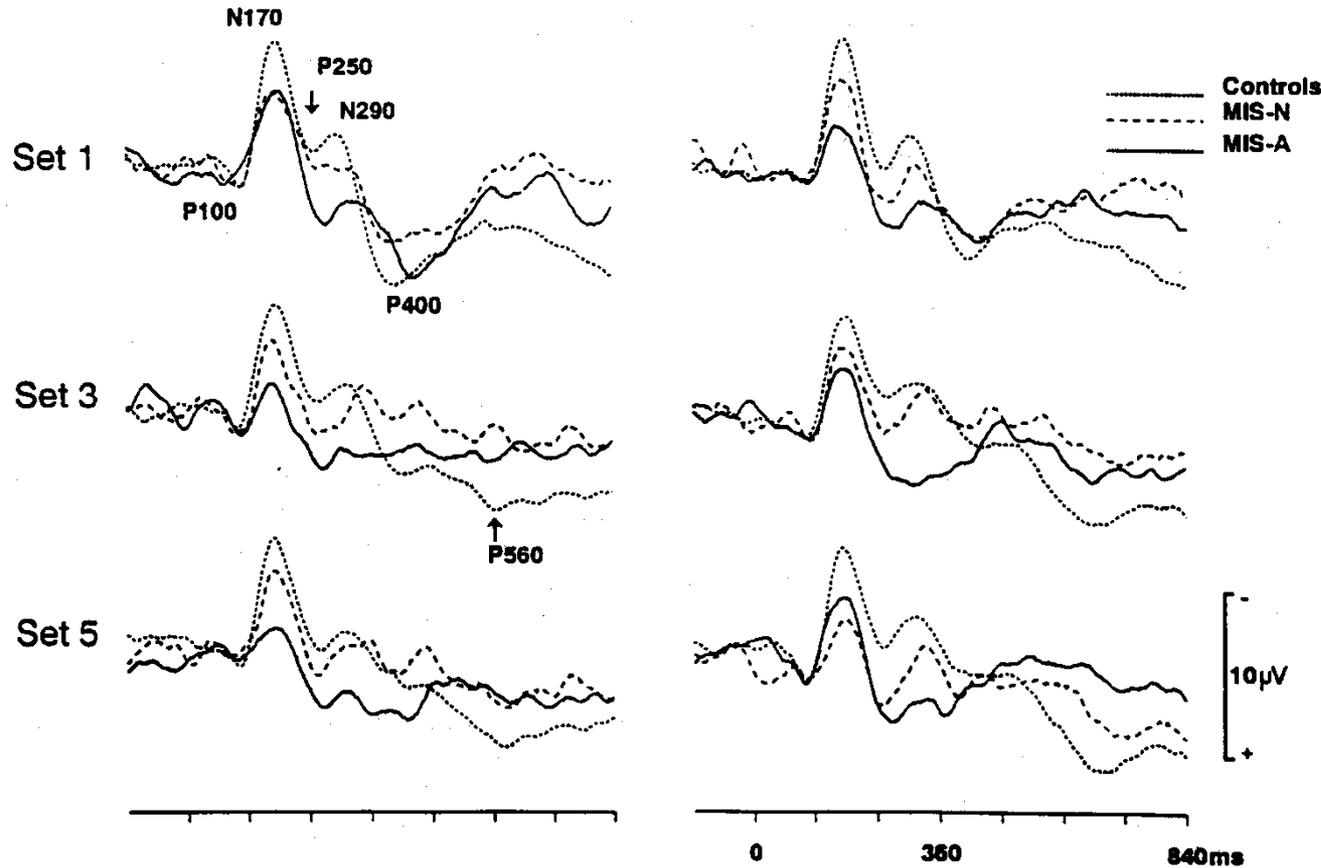
Patients with conduction aphasia and impaired auditory but preserved visual digit span

Working memory in temporal lobe epilepsy: an event-related potential study

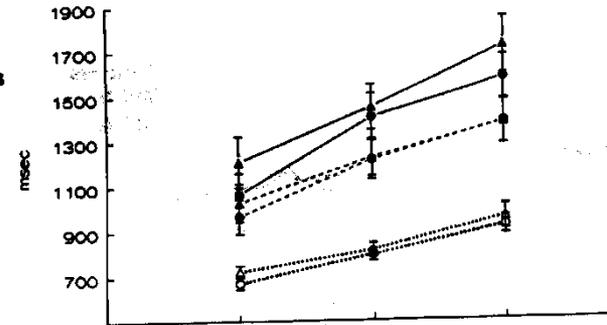
A. Grippo, L. Pelosi, V. Mehta, LD Blumhardt.
EEG and Clin Neurophys, 1996

POSITIVE PROBES

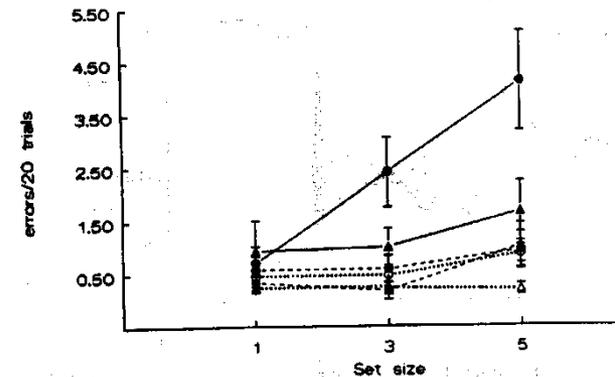
NEGATIVE PROBES



REACTION TIMES



BUTTON PRESS ERRORS



Legend for Reaction Times and Button Press Errors:

- Co-PP (dotted line with circles)
- Co-NP (dashed line with triangles)
- MI-N-PP (dotted line with circles)
- MI-N-NP (dashed line with triangles)
- MI-A-PP (dotted line with circles)
- MI-A-NP (dashed line with triangles)

Problemi generali per l'applicabilità clinica

- **Bassa sensibilità:** elevata variabilità dei valori di latenza ed ampiezza nei soggetti di controllo
- **Assenza di specificità:** non esistono pattern di alterazioni specifici per patologia
- **La disomogeneità di paradigmi e pazienti** fa sì che sia difficile trarre conclusioni basate sull'evidenza (EBM) per una applicabilità clinica

ERPs “cognitivi”: studi clinici

- Demenza degenerativa (SDAT, FTD, LBD, Parkinson, Huntington) e vascolare
- MS
- HIV
- Schizofrenia
- Encefalopatie tossiche e dismetaboliche
- Pediatria: ritardo mentale, s. Down, dislessia, autismo, s. Turner
- Miscellanea: inattenzione, neglect visivo, “blindsight”, amnesia globale transitoria, s. Korsakoff
- **Neuroprotesi (Brain Computer Interfaces)**
- Coma, stati vegetativi, gravi turbe di coscienza

Anno 3 - Numero 172
martedì 14 ottobre 2003



city
FIRENZE

Quotidiano gratuito

**Il pensiero muove il robot
Speranza per chi è paralizzato**

21 Marzo 2006

LE SCIMMIE PENSANO, DUNQUE FANNO

Un impianto cerebrale ha permesso a una scimmia di controllare il braccio di un robot solo pensando ai suoi movimenti

1 La scimmia (con impianto cerebrale) muove il joystick per spostare la rappresentazione grafica del braccio di robot e impara ad adeguare la sua presa sul joystick alla forza che vuol dare al robot

2 Il computer impara gli schemi cerebrali per differenti azioni usate dalla scimmia

Scimmia reso
Con impianto cerebrale

Schema cerebrale

Joystick

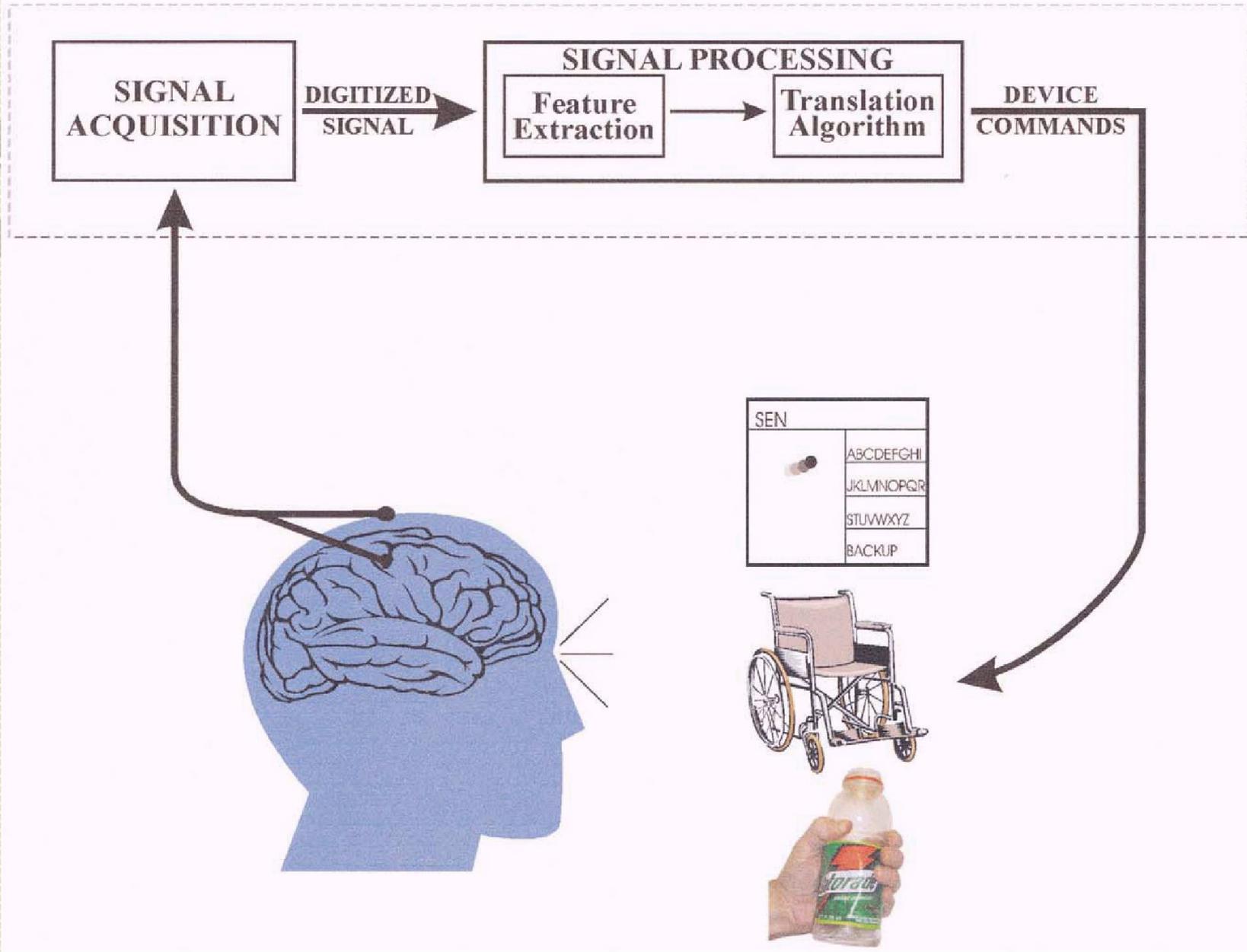
3 Il joystick viene scollegato dal computer usato per tradurre gli schemi cerebrali della scimmia in istruzioni per il braccio – la scimmia usa ancora joystick

4 La scimmia si rende conto che non le serve più il joystick e controlla il braccio solo con il cervello

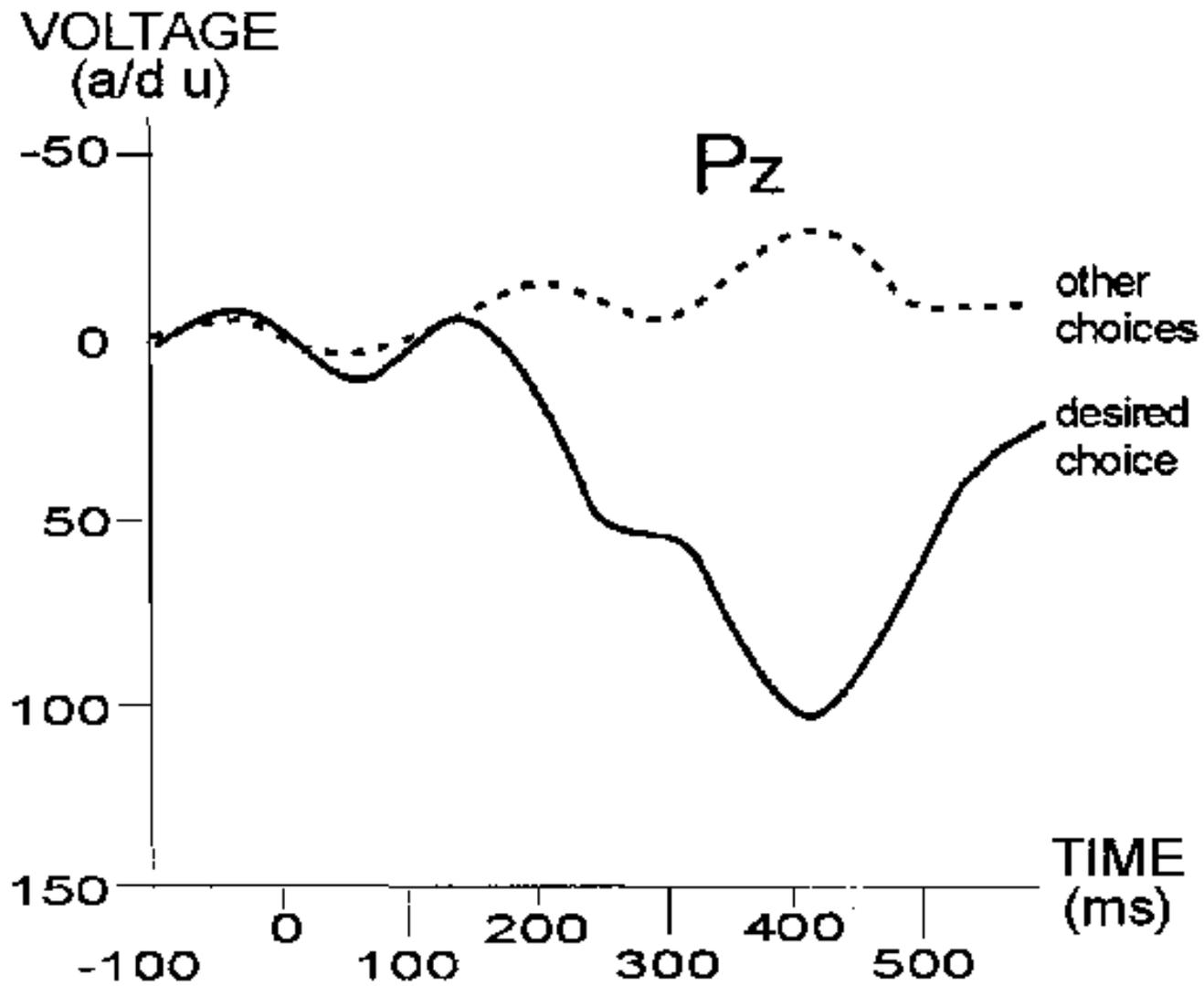
Braccio del robot
Tenuto in un'altra stanza per non spaventare la scimmia

E gli uomini?

BCI SYSTEM



P300 BCI



Talking off the top of your head: toward a mental prosthesis utilizing event-related brain potentials

L.A. Farwell and E. Donchin

CRT Display Used in the Mental Prosthesis

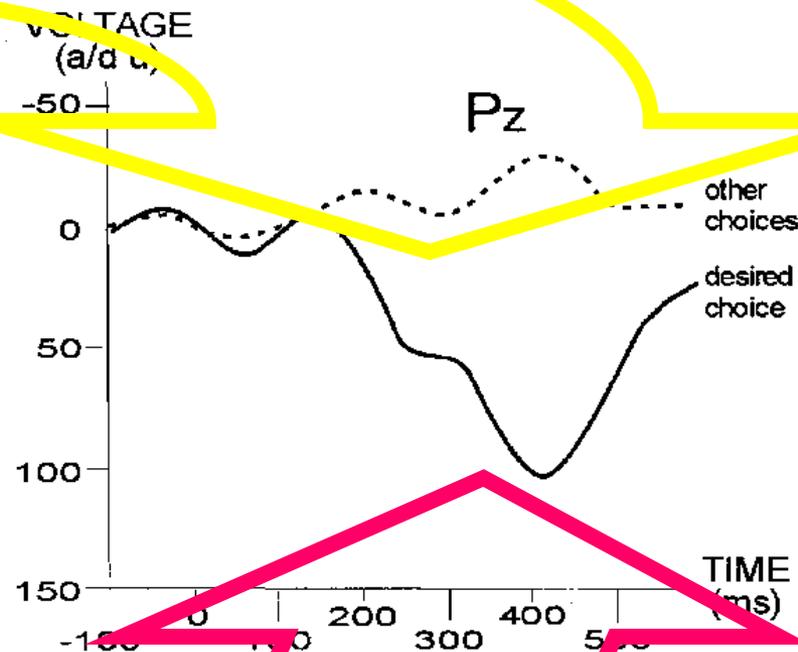
EEG & Clinical Neurophysiology, 1988

MESSAGE

BRAIN

Choose one letter or command

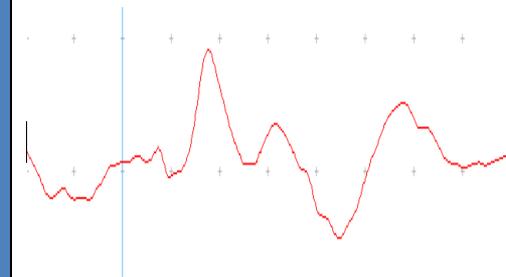
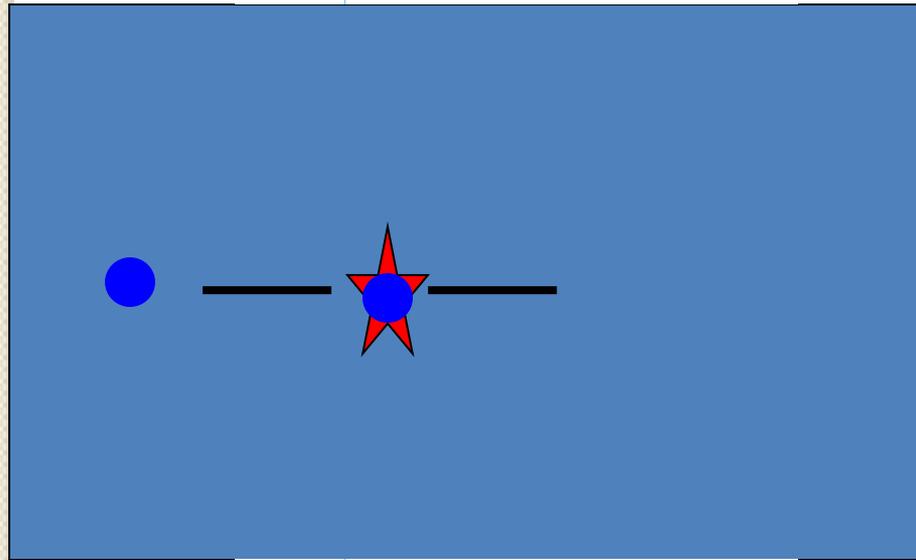
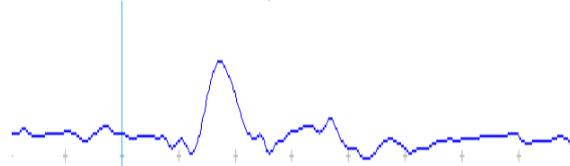
A	G	M	S	Y	*
B	H	N	T	Z	*
C	I	O	U	*	TALK
D	J	P	V	FLN	SPAC
E	K	Q	W	*	BKSP
F	L	R	X	SPL	QUIT



P300-based brain computer interface: Reliability and performance in healthy and paralysed participants

F. Piccione ^{a,*}, F. Giorgi ^a, P. Tonin ^a, K. Priftis ^{a,b}, S. Giove ^c, S. Silvoni ^d, G. Palmas ^d,
F. Beverina ^d

Clinical Neurophysiology 117 (2006) 531–537



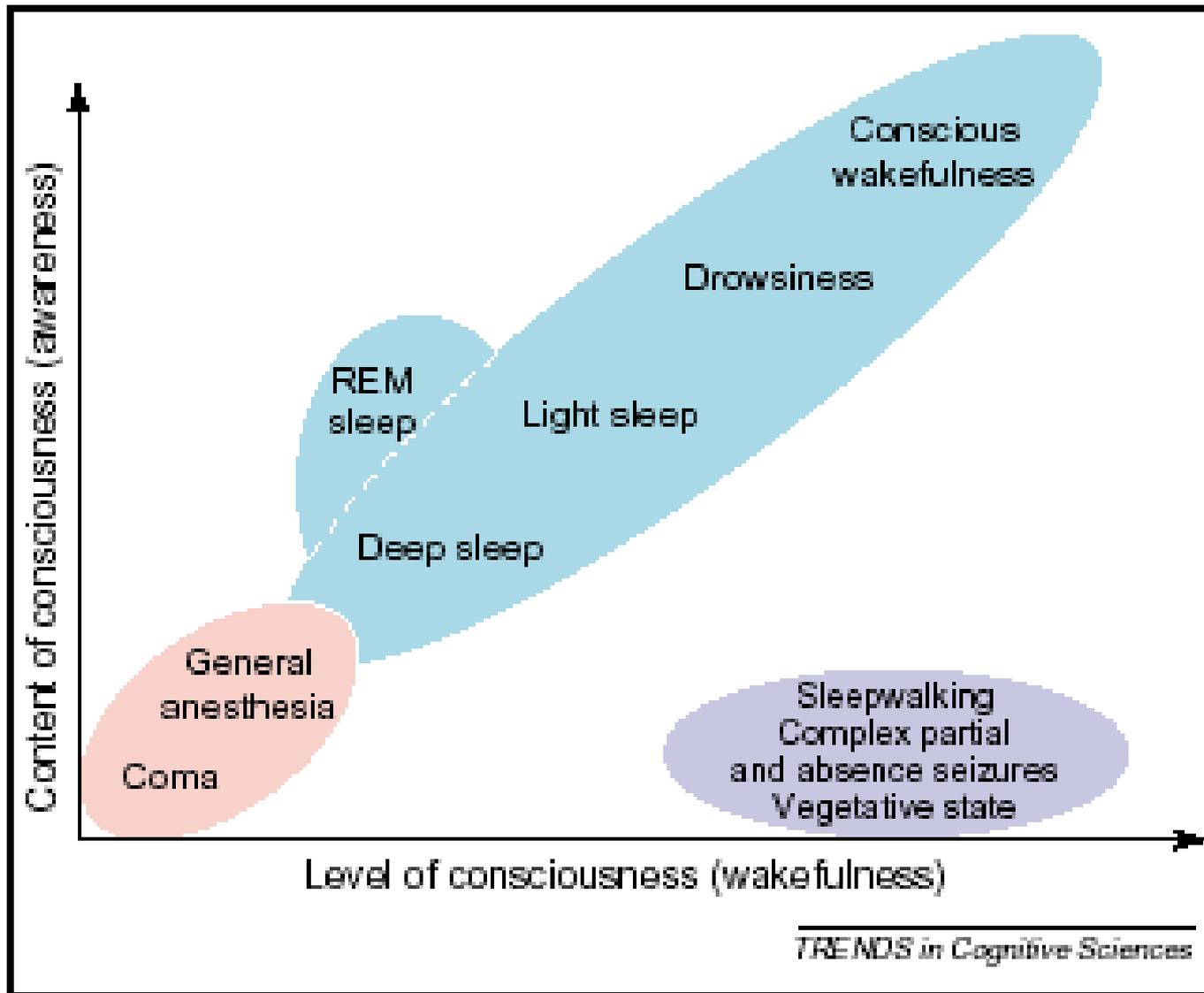
Quesiti Clinici

- Discrepanza fra GCS e dati clinico strumentali:
 - non responsività psicogena
 - condizioni di de-efferentazione e di de-afferentazione (per esempio Locked-in e GBS iperacute)
 - Traumi cranici gravi con sovrapposta grave neuromiopia del paziente critico
- Prognosi del recupero di uno stato di coscienza
- **Distinzione fra SV ed MCS**

Vegetative State e Minimally Conscious State

- **Stato Vegetativo (SV):** preservazione delle funzioni autonome, presenza di un ritmo sonno-veglia; assenza di consapevolezza di sè e dell'ambiente
- **Stato di Minima Coscienza:** presenza di segni riproducibili di consapevolezza (es: movimenti oculari di inseguimento od esecuzione di comandi verbali). Tuttavia questi stati comportamentali fluttuano e sono incostantemente presenti.
- Tasso di misdiagnosi elevato; dal 37% al 43% dei pazienti diagnosticati come SV presentano segni di consapevolezza

Consciousness, awareness, wakefulness



Laureys,
2005

TRENDS in Cognitive Sciences

Table 13.1: ERP diagnostic studies in VS/UWS and MCS

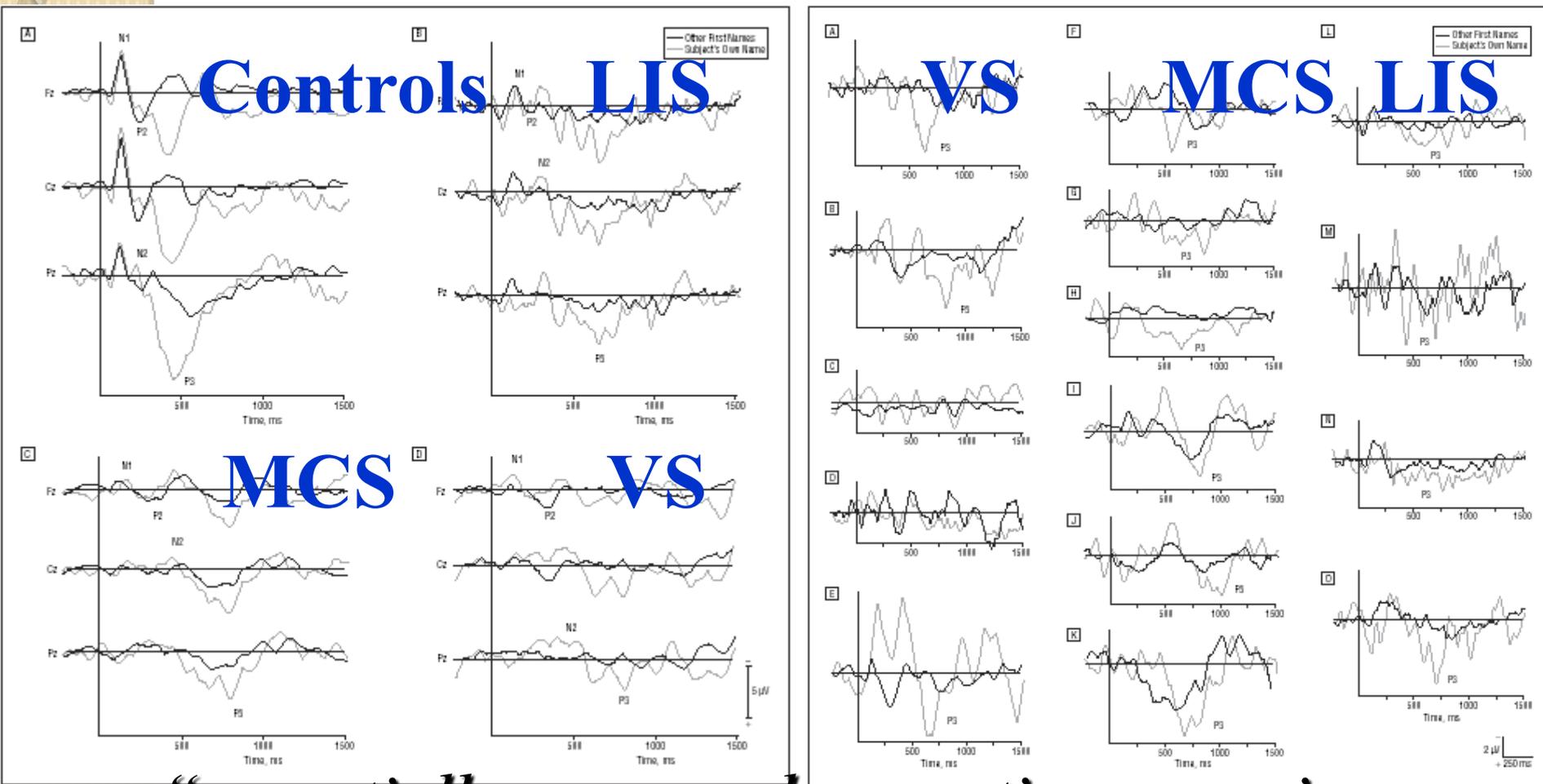
Authors	ERP examined	VS/UWS N°	Response Level 1 ^a	Response Level 2 ^b	MCS N°	Response Level 1 ^a	Response Level 2 ^b	Task
Kotchoubey et al (2005)	MMN, P3b, N400, P600	50	26 (52%)	12 (24%)	38	13 (34%)	14 (36%)	Auditory & semantic oddball
Perrin et al (2006)	N1, P3b	5		3 (60%)	6		6 (100%)	SON oddball
Schnakers et al (2008)	N1, P3b	8		0 (0%)	14		9 (64%)	SON oddball
Bekinschtein et al (2009)	MMN, P3b	4	3 (75%)	0 (0%)	4	4 (100%)	3 (75%)	Auditory local-global paradigm
Fischer et al (2010)	MMN, P3a, P3b	16	3 (19%)	1 (6%)	11	4 (36%)	1 (9%)	Auditory & SON oddball
Cavinato et al (2011)	N1, P3b	11		5 (45%)	6		6 (100%)	Auditory & SON oddball
Boly et al (2011)	MMN	8	8 (100%)		13	13 (100%)		Auditory oddball
Holler et al (2011)	MMN	16	2 (12%)		6	0 (0%)		Auditory oddball
Faugeras et al (2012)	MMN, P3b	24	6 (25%)	2 (8%)	28	9 (32%)	4 (14%)	Auditory local-global paradigm
Chennu et al (2013)	P3a, P3b	9	1 (11%)	1 (11%)	12	3 (25%)	0 (0%)	Auditory verbal oddball
Ragazzoni et al (2013)	N1, P3b	8		0 (0%)	5		0 (0%)	Auditory oddball
Steppacher et al (2013)	N400, P3b	50	19 (38%)	32 (64%)	39	18 (46%)	29 (74%)	Auditory oddball, Sentences
Rohaut et al (2015)	N400, LPC	15	1 (7%)	1 (7%)	14	5 (36%)	5 (36%)	Auditory semantic priming paradigm
Total number		224	69 (34%)	57 (28%)	196	69 (42%)	77 (43%)	

- Response Level 1 indicates detection of ERP components MMN, P3a, N400
- Response level 2 indicates detection of ERP components P3b, LPC (P600)

Brain Response to One's Own Name in Vegetative State, Minimally Conscious State, and Locked-in Syndrome

Fabien Perrin, PhD; Caroline Schnakers, BS; Manuel Schabus, PhD; Christian Degueldre, PhD; Serge Goldman, MD, PhD; Serge Bredart, PhD; Marie-Élisabeth Faymonville, MD, PhD; Maurice Lamy, MD, PhD; Gustave Moonen, MD, PhD; Andre Luxen, PhD; Pierre Maquet, MD, PhD; Steven Laureys, MD, PhD

Arch Neurol. 2006;63:562-569

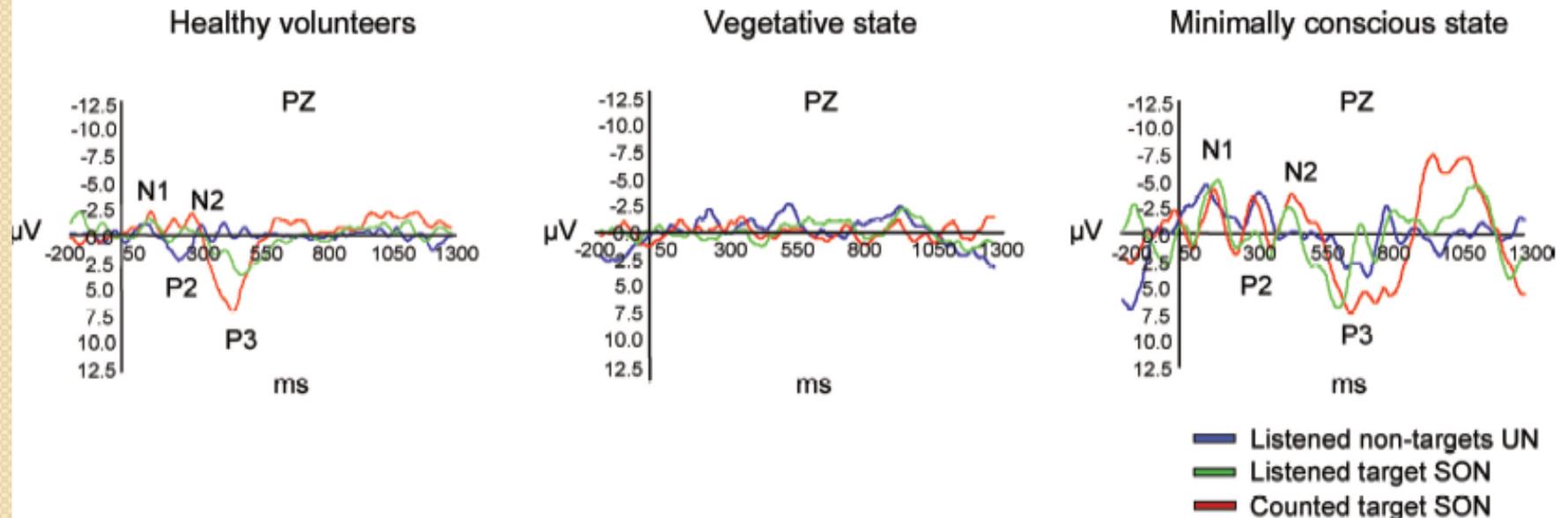


“...partially preserved semantic processing could be observed in non-communicative pts...”

C. Schnakers, PhD
 F. Perrin, PhD
 M. Schabus, PhD
 S. Majerus, PhD
 D. Ledoux, MD, PhD
 P. Damas, MD, PhD
 M. Boly, MD
 A. Vanhaudenhuyse, MSc
 M.-A. Bruno, MSc
 G. Moonen, MD, PhD
 S. Laureys, MD, PhD

Voluntary brain processing in disorders of consciousness

averaged evoked-related potentials in healthy volunteers (n = 12), vegetative patients (n = 8), and minimally conscious patients (n = 14) at Pz

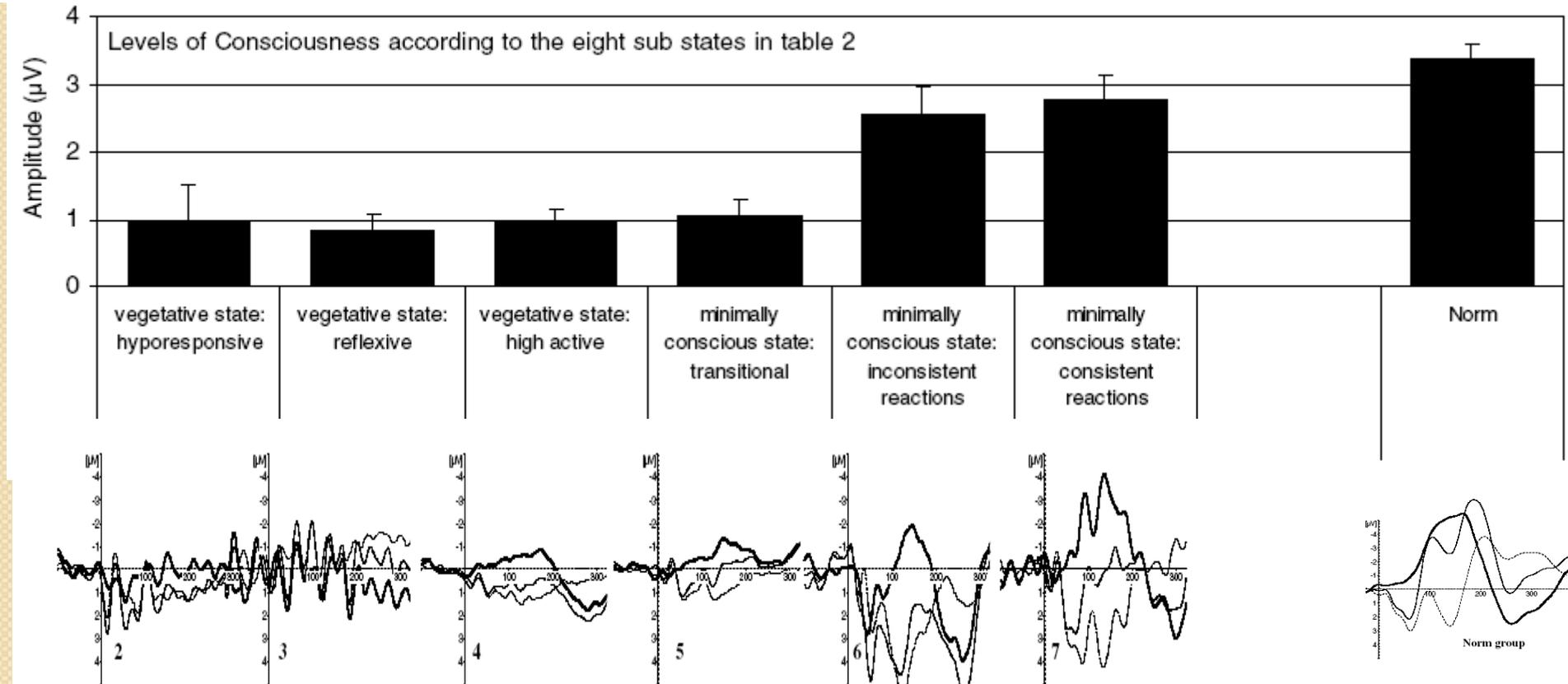


Conclusions: The present results suggest that active evoked-related potentials paradigms may permit detection of voluntary brain function in patients with severe brain damage who present with a disorder of consciousness, even when the patient may present with very limited to questionably any signs of awareness. *Neurology*® 2008;71:1614-1620

Studi Longitudinali

Mismatch negativity predicts recovery from the vegetative state

V.J.M. Wijnen^{a,b}, G.J.M. van Boxtel^{a,*}, H.J. Eilander^b, B. de Gelder^{a,c}



Conclusions: With recovery from VS to consciousness the ability to process auditory stimulus deviance increases. A sudden enhancement in MMN-amplitude preceded overt communication with the environment. This might be indicative of the consolidation of neural networks underlying overt communication. Moreover, MMN can be helpful in identifying the ability to recover from VS.

Evidenze di Letteratura

- Gli ERPs hanno una potenziale utilità clinica nei pz comatosi e nella fase “transizionale”.
- A) gli ERP (MMN e P300) sono un buon predittore dell’outcome favorevole (risveglio)

Evidenze di Letteratura

- Stimoli con caratteristiche più “ecologiche” (es. Contenuto emozionale, nome proprio) incrementano la probabilità di registrare risposte

Novelty P3 elicited by the subject's own name in comatose patients

Catherine Fischer^{a,b,c,*}, Frédéric Dailler^d, Dominique Morlet^{b,c}

^aHospices Civils de Lyon, Neurological Hospital Lyon, Clinical Neurophysiology Unit, 59 Blvd. Pinel, F-69677, Bron cedex, France

^bINSERM U 821 (Brain Dynamics and Cognition), Lyon, F-69500, France

^cUniversité Lyon 1, Lyon, F-69000, France

^dHospices Civils de Lyon, Neurological Hospital, Department of Intensive Care, Lyon, France

Voluntary brain processing in disorders of consciousness

C. Schnakers, PhD

F. Perrin, PhD

M. Schabus, PhD

S. Majerus, PhD

D. Ledoux, MD, PhD

P. Damas, MD, PhD

M. Boly, MD

A. Vanhauzenhuysse,

MSc

M.-A. Bruno, MSc

G. Moonen, MD, PhD

S. Laureys, MD, PhD

Limiti: Eterogeneità dei risultati

- **Diversi Paradigmi**
- **Artefatti (soprattutto muscolari)**
- **Diversa eziologia (ipossi-ischemica vs. traumatica)**
- **Diverso livello di alterazione dello stato di coscienza**
- **Limitato numero di pazienti**

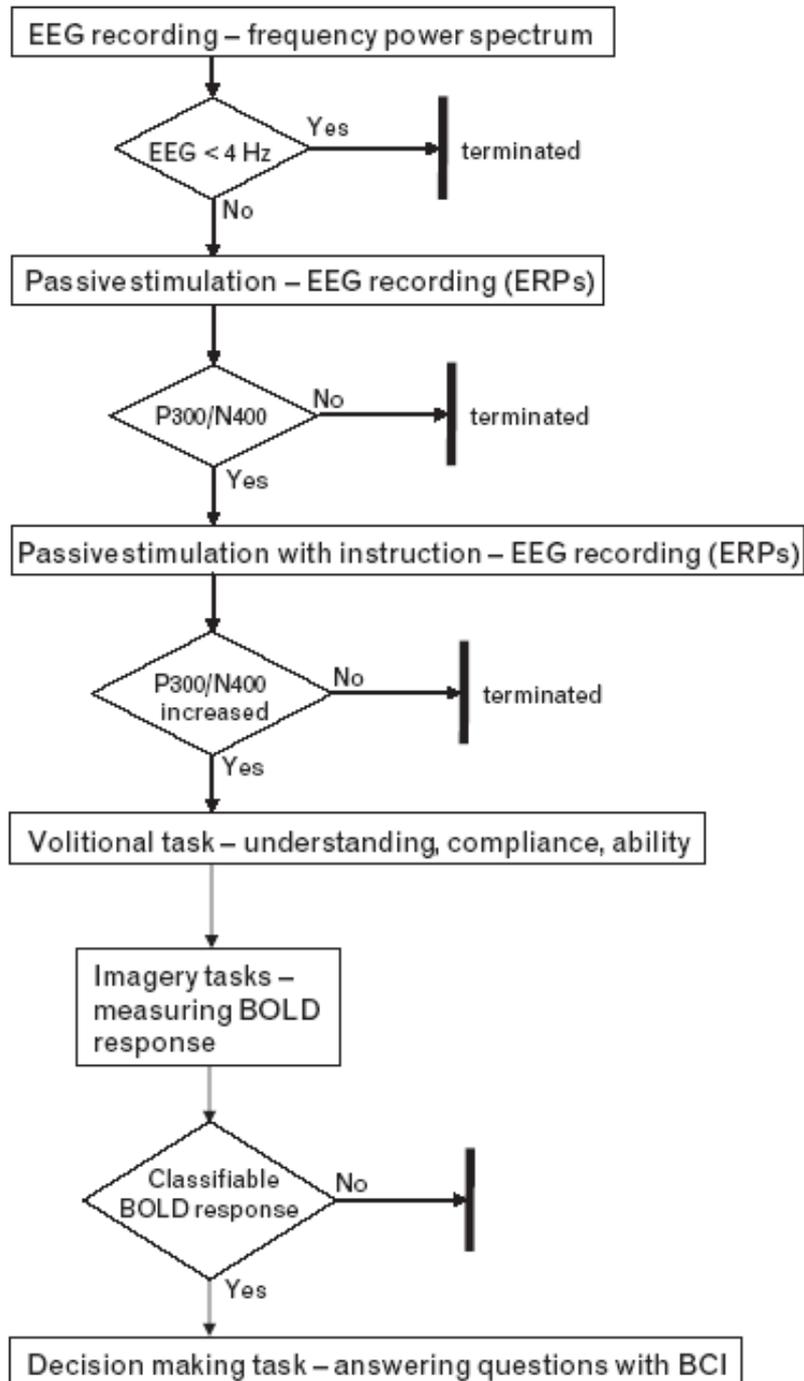
Studi Longitudinali

- Permetterebbero una classificazione più accurata dei pazienti (studio sistematico di tutte le componenti cognitive degli ERPs nello stesso paziente)
- MMN, P300 e N400 ricompaiono in sequenza nei pz con DdC post-coma?

Sviluppo temporale degli ERP

- Pz con simile diagnosi clinica hanno diverse componenti degli ERP?
- Diverso outcome funzionale a seconda della componente presente?
 - (es. Il recupero dal coma si limita ad un MCS (se è presente una P300) o raggiunge un pieno recupero della coscienza (se è presente una N400)).

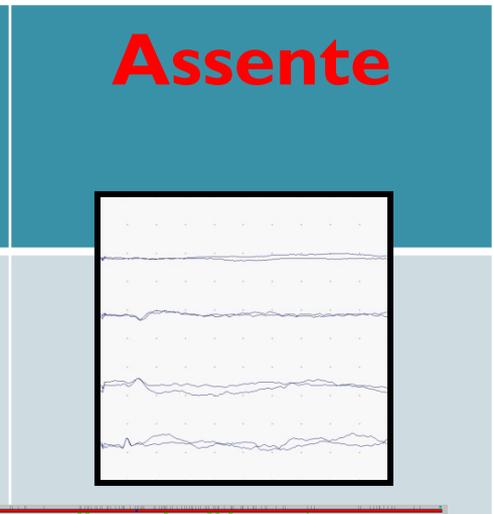
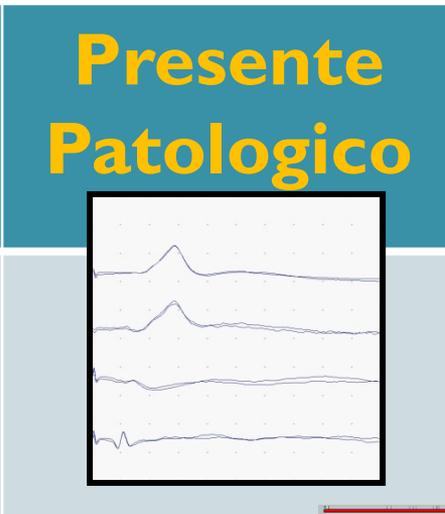
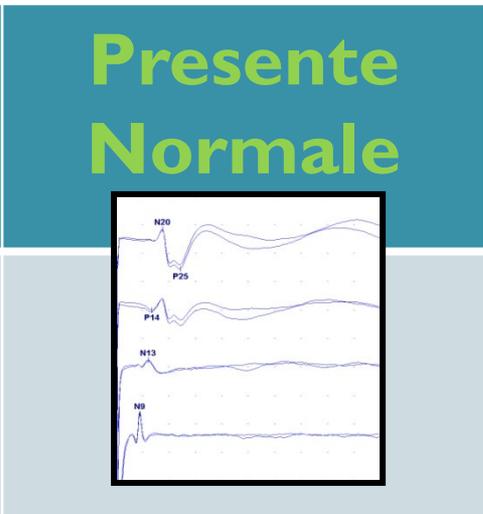
Albero decisionale di valutazione Neurofisiologica



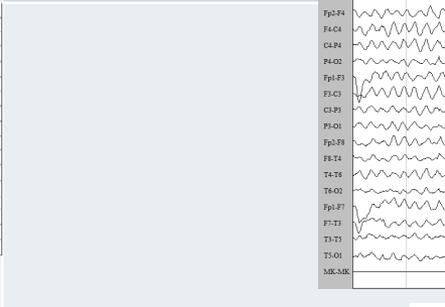
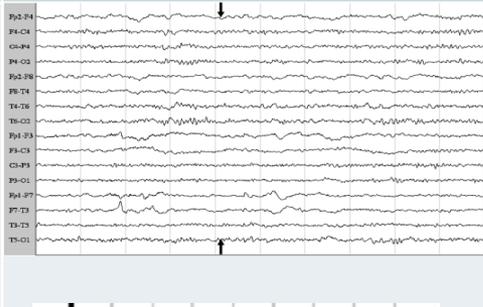
Reperti Neurofisiologici

**Metodica
Neurofisiologic
a**

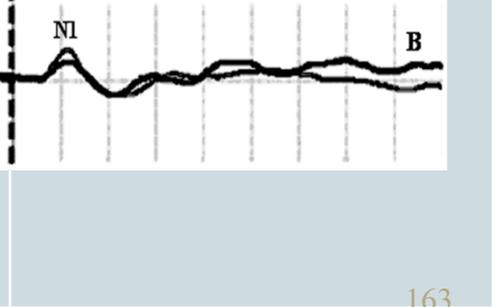
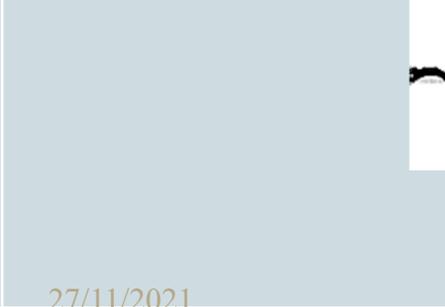
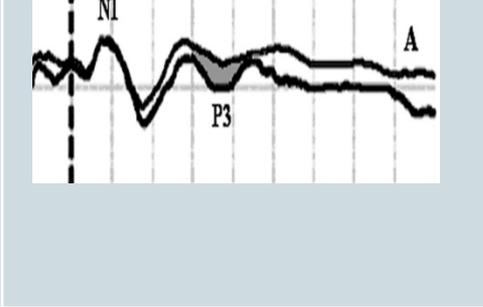
PES



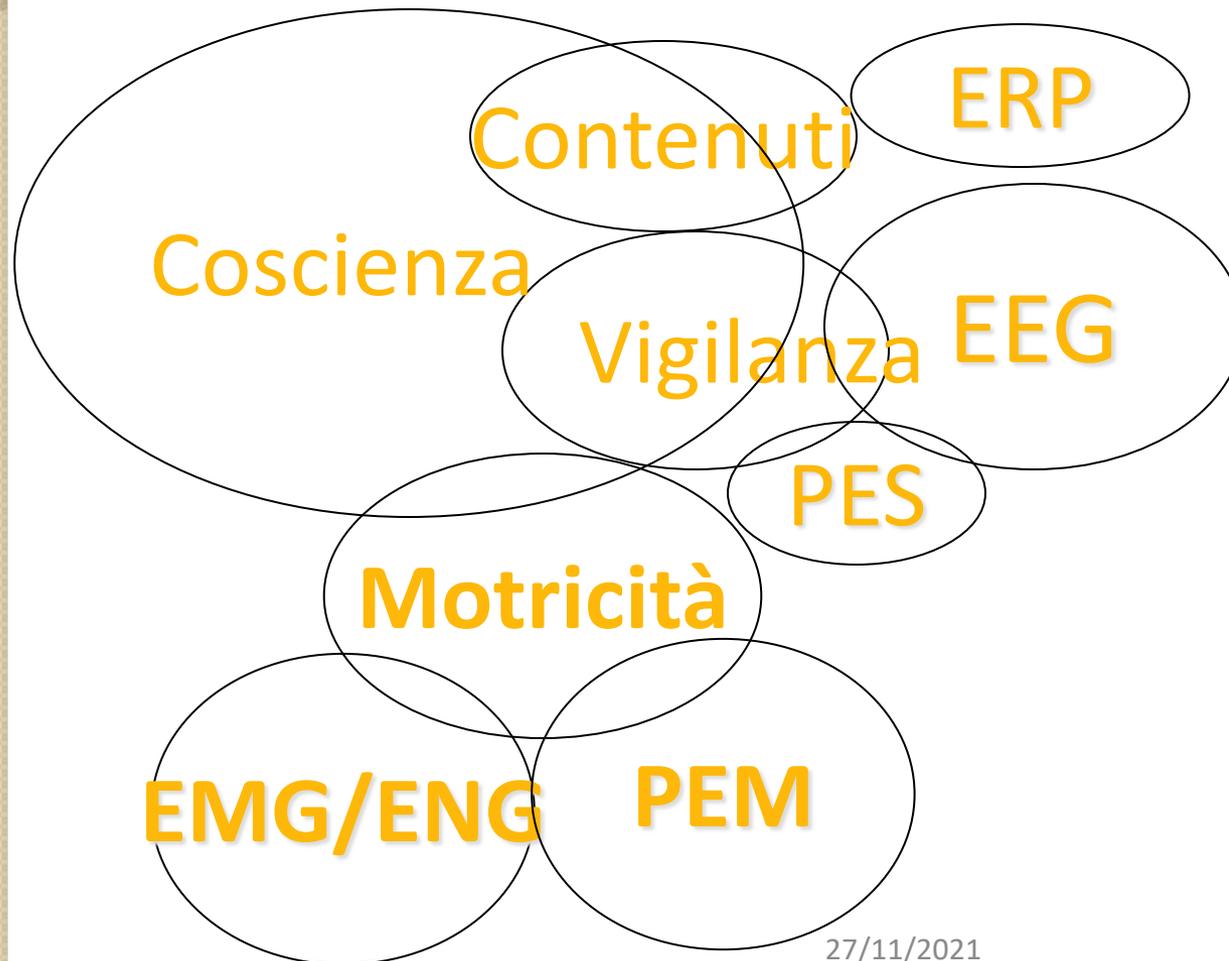
**EEG
(Reattività)**



ERP (P300)



Neurofisiologia: approccio multimodale integrato



Problematiche relative all'impiego degli ERPs

Clinical Neurophysiology 120 (2009) 1883–1908



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Clinical Neurophysiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/clinph



Guidelines

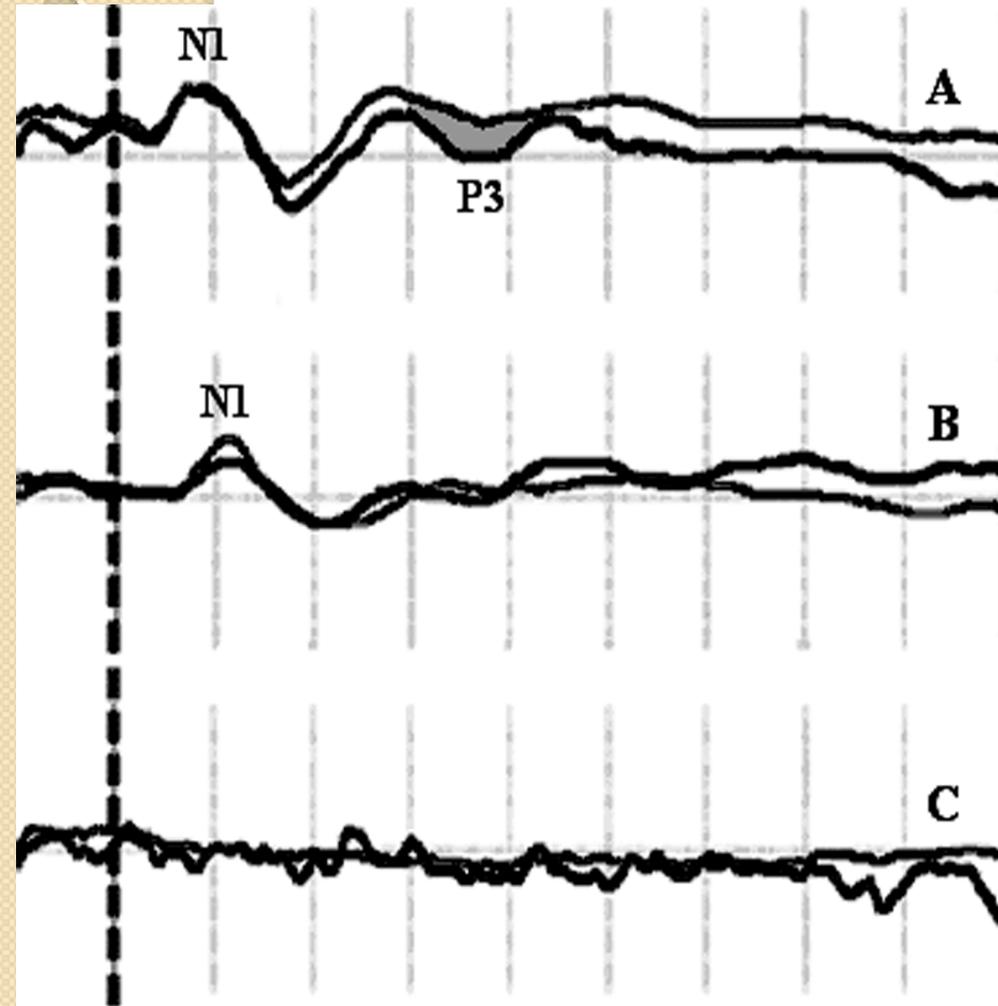
Event-related potentials in clinical research: Guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400 [☆]

Connie C. Duncan ^{a,*}, Robert J. Barry ^b, John F. Connolly ^c, Catherine Fischer ^d, Patricia T. Michie ^e, Risto Näätänen ^{f,g,h}, John Polich ⁱ, Ivar Reinvang ^j, Cyma Van Petten ^k

Criteri di Interpretazione

- Valutarli in termini di presenza/assenza di componenti e non di latenza.
- VPP di MMN e P300 elevato per il risveglio (>90%).
- Priva di significato prognostico la loro assenza (utilità di ripetizione periodiche con attenzione a differenti stati comportamentali). MMN e P300 equivalenti nel VPP/VPN secondo i dati di letteratura disponibili.

Pattern di Risposte



Presenza di tutte le componenti

Presenza della sola N1

Assenza di tutte le componenti

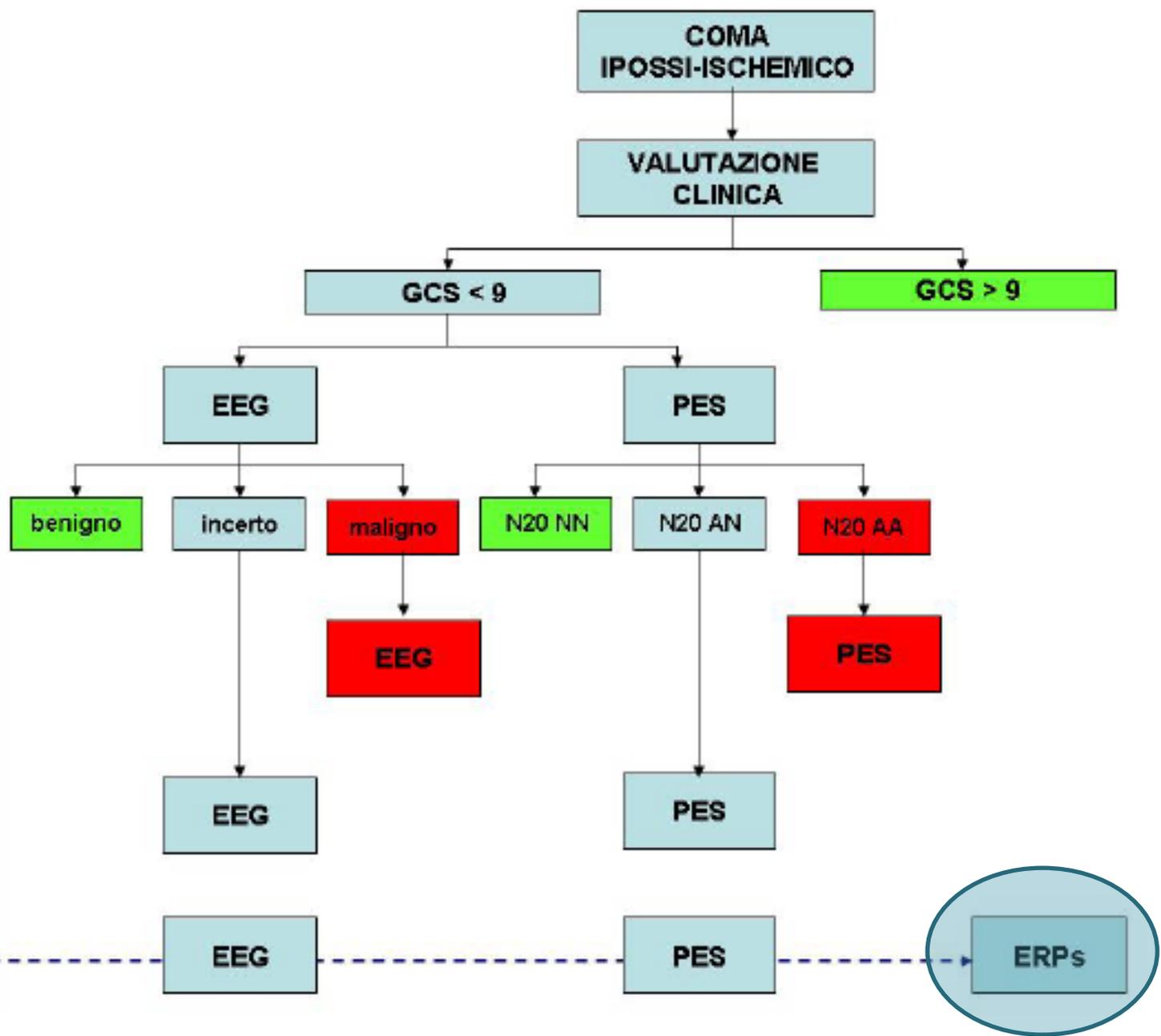
“Timing”

- Dipende dalla compatibilità fra due esigenze
 - Evoluzione clinica del DOC
 - Quesito clinico
 - Ottimizzazione clinica

Ottimizzazione Clinica

- sospensione e remissione di ogni effetto della neurosedazione
- dopo risoluzione complicanze metabolico-settiche.
- Più precocemente in casi particolari (*sospetto di locked-in ,etc.*)

TIMING
24-48 ore
III-IV ^a giornata
> VII ^a giornata
Variazioni/Evoluzione quadro clinico

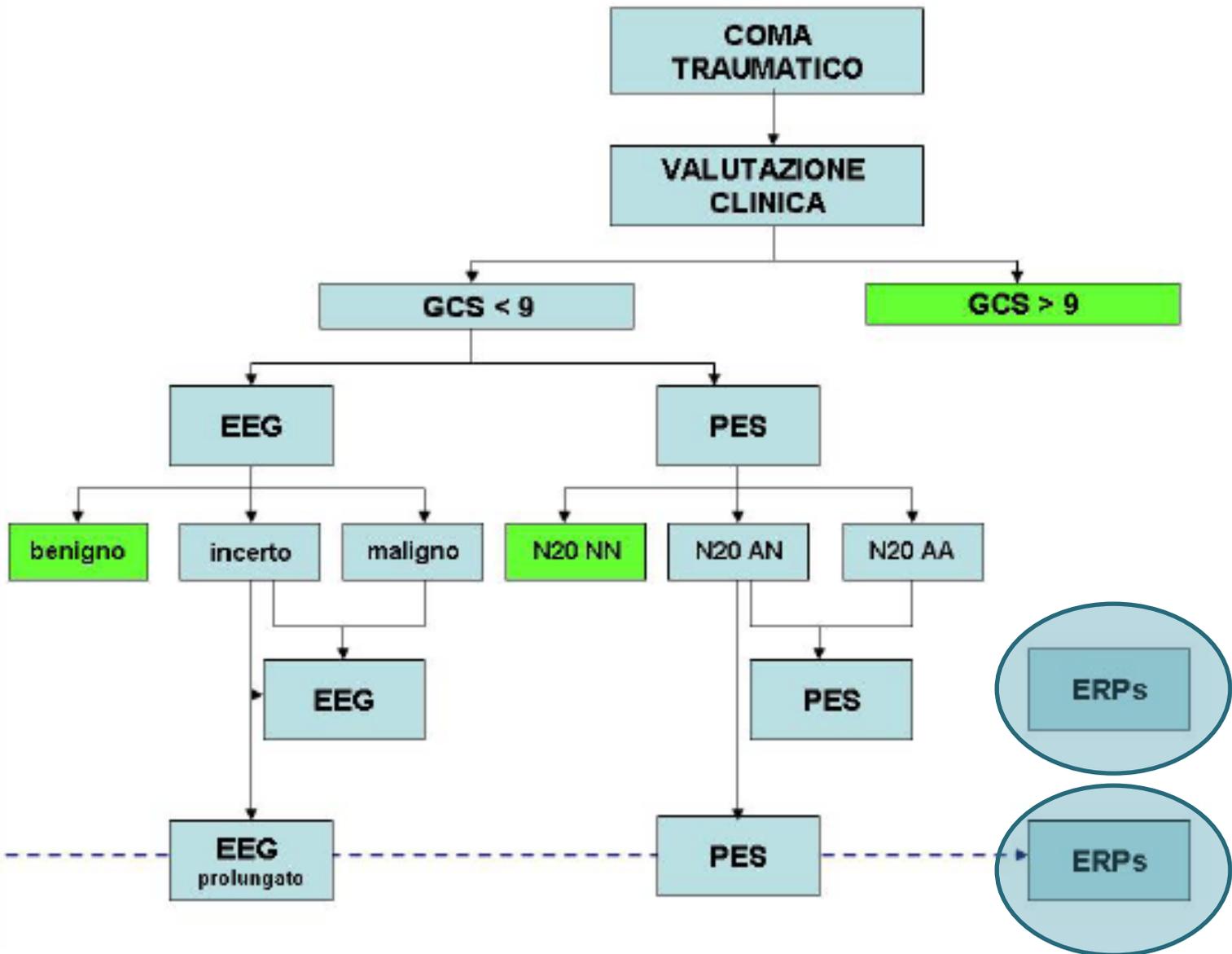


TIMING

24-48 ore

VII-X^a giornata

Variazioni/Evoluzione quadro clinico



Quali Protocolli ?

- **Modalità sensoriale: Acustica**
- **Protocolli di stimolazione/componenti:**
 - Standard/Deviant: MMN
 - Odd-ball: NI, P300-like
 - Tonali
 - Verbali
 - Mixed
 - Ecologici-non Ecologici (Naccache)
 - Semantici: N400

Evidenze di Letteratura

- Stimoli con caratteristiche più “ecologiche” (es. Contenuto emozionale, nome proprio) incrementano la probabilità di registrare risposte

Novelty P3 elicited by the subject's own name in comatose patients

Catherine Fischer^{a,b,c,*}, Frédéric Dailler^d, Dominique Morlet^{b,c}

^a Hospices Civils de Lyon, Neurological Hospital Lyon, Clinical Neurophysiology Unit, 59 Blvd. Pinel, F-69677, Bron cedex, France

^b INSERM U 821 (Brain Dynamics and Cognition), Lyon, F-69500, France

^c Université Lyon I, Lyon, F-69000, France

^d Hospices Civils de Lyon, Neurological Hospital, Department of Intensive Care, Lyon, France

Voluntary brain processing in disorders of consciousness

C. Schnakers, PhD

F. Perrin, PhD

M. Schabus, PhD

S. Majerus, PhD

D. Ledoux, MD, PhD

P. Damas, MD, PhD

M. Boly, MD

A. Vanhaudenhuyse,
MSc

M.-A. Bruno, MSc

G. Moonen, MD, PhD

S. Laureys, MD, PhD

Novelty P3 elicited by the subject's own name in comatose patients

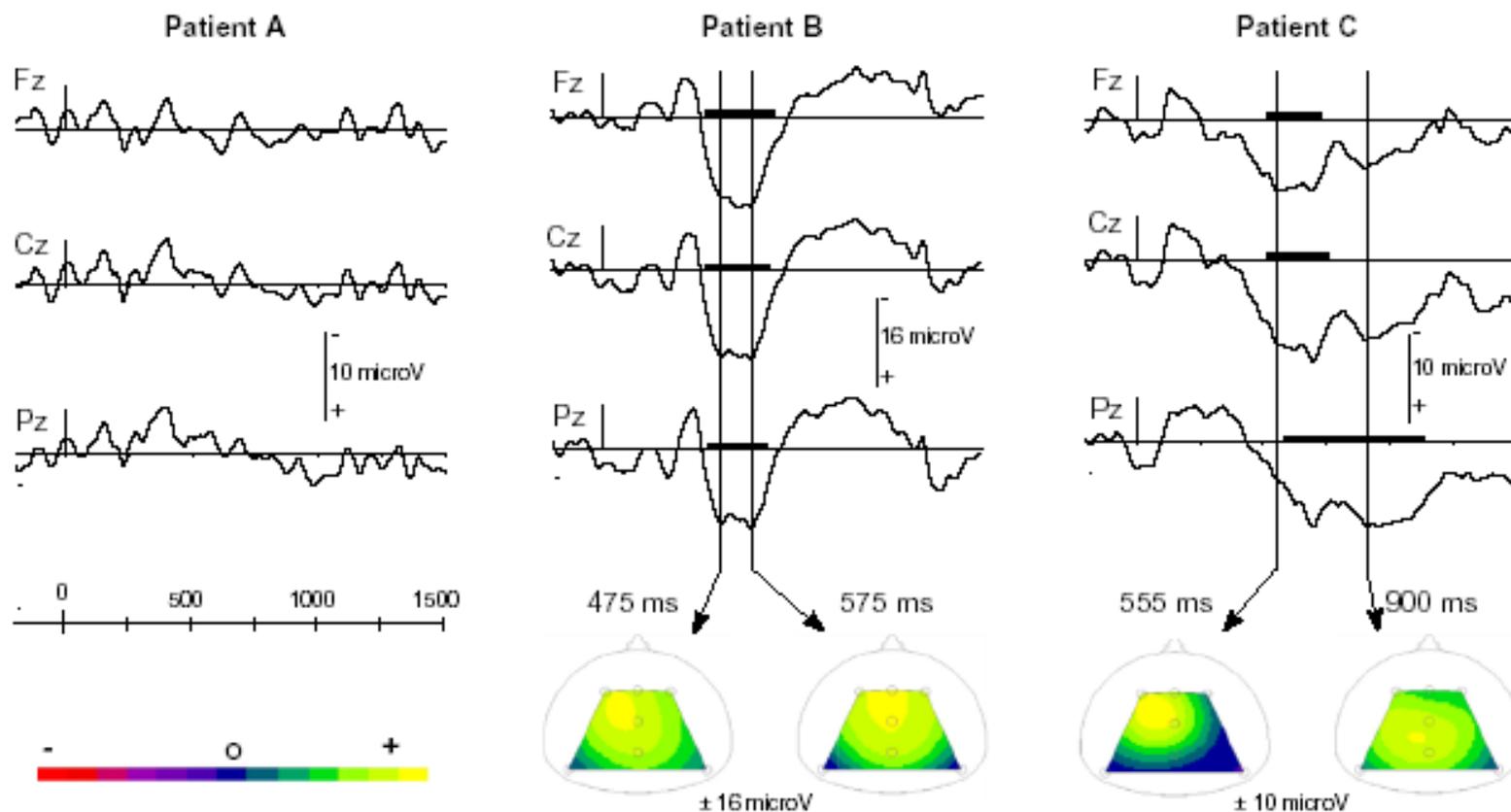
Catherine Fischer^{a,b,c,*}, Frédéric Dailler^d, Dominique Morlet^{b,c}

^aHospices Civils de Lyon, Neurological Hospital Lyon, Clinical Neurophysiology Unit, 59 Blvd. Pinel, F-69677, Bron cedex, France

^bINSERM U 821 (Brain Dynamics and Cognition), Lyon, F-69500, France

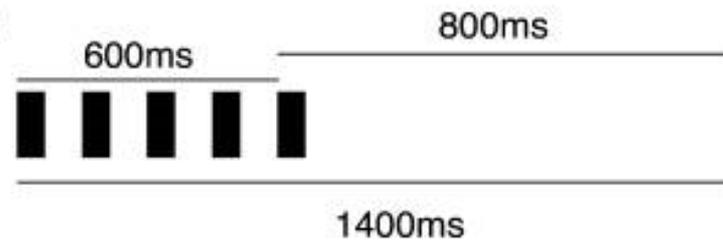
^cUniversité Lyon 1, Lyon, F-69000, France

^dHospices Civils de Lyon, Neurological Hospital, Department of Intensive Care, Lyon, France

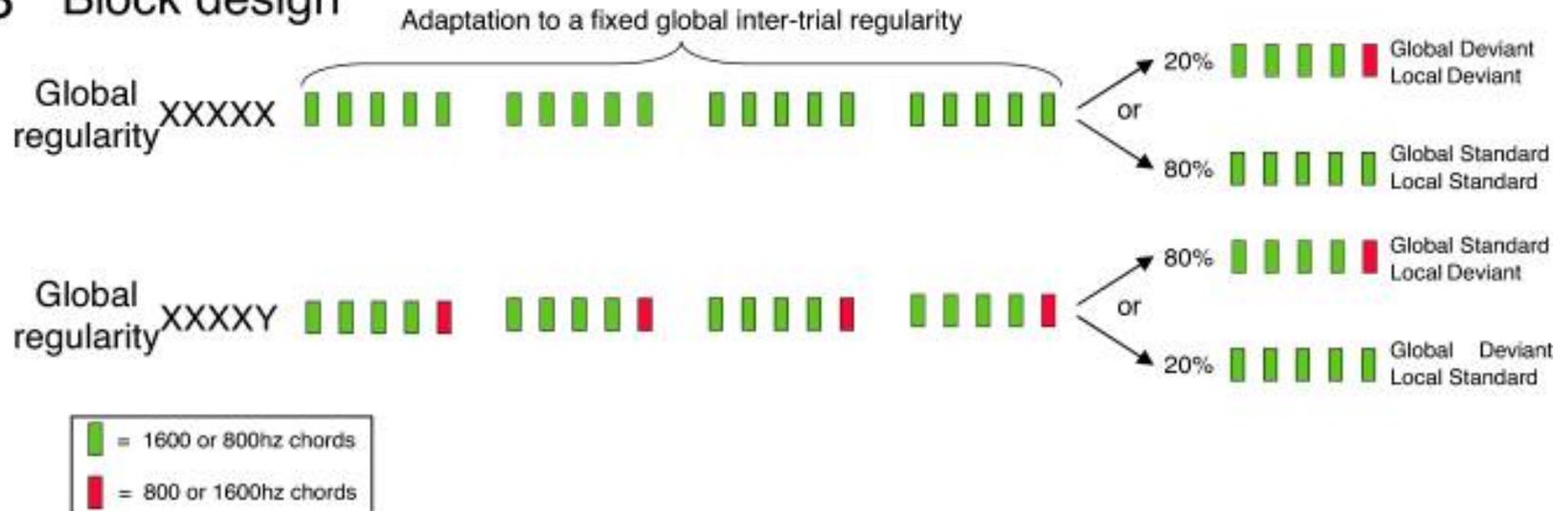


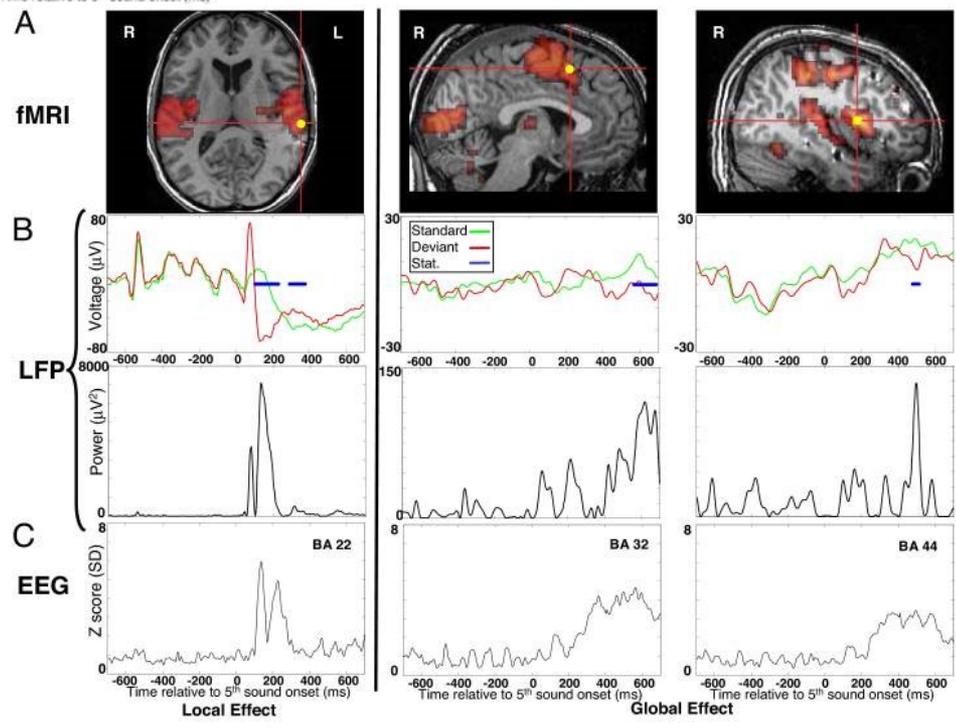
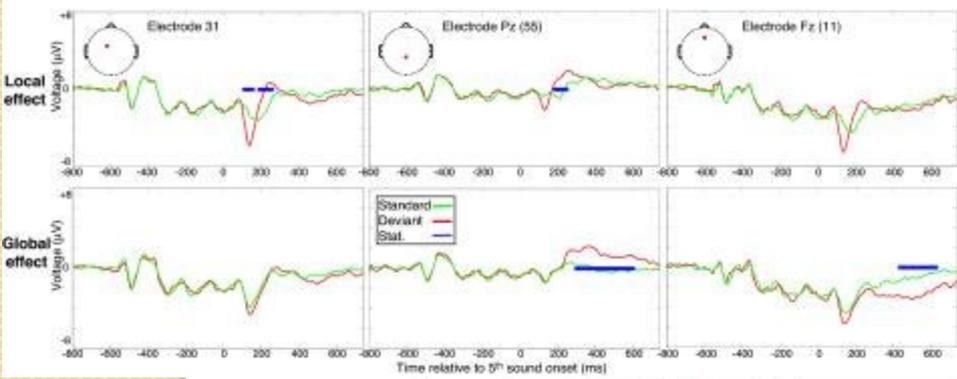
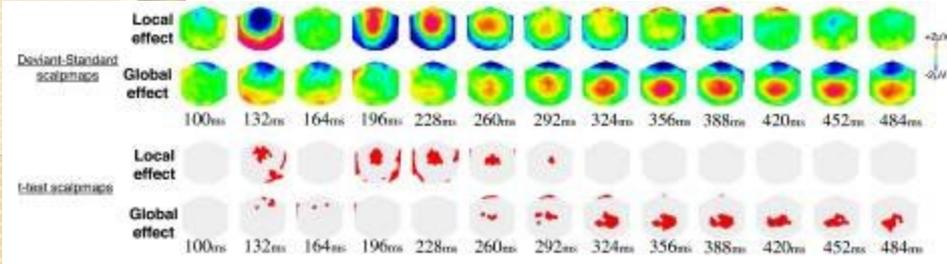
Neural signature of the conscious processing of auditory regularities

A Trial design



B Block design





**Naccache
et al., 2009**

ruolo per gli esami strumentali NEUROFISIOLOGIA

- **L'evidenza di letteratura per il significato prognostico dei PE e ERPs è maggiore per la fase acuta/sub-acuta, piuttosto che per la fase cronica.**
- **Nella fase cronica gli ERPs sono maggiormente metodica di investigazione scientifica, che comunque vale la pena di seguire per trarne in futuro maggiori evidenze sull'utilità clinica.**

Limiti: Eterogeneità dei risultati

- **Diversi Paradigmi**
- **Artefatti (soprattutto muscolari)**
- **Diversa eziologia (ipossi-ischemica vs. traumatica)**
- **Diverso livello di alterazione dello stato di coscienza**
- **Limitato numero di pazienti**

Studi Longitudinali

- Permetterebbero una classificazione più accurata dei pazienti (studio sistematico di tutte le componenti cognitive degli ERPs nello stesso paziente)
- MMN, P300 e N400 ricompaiono in sequenza nei pz con DdC post-coma?

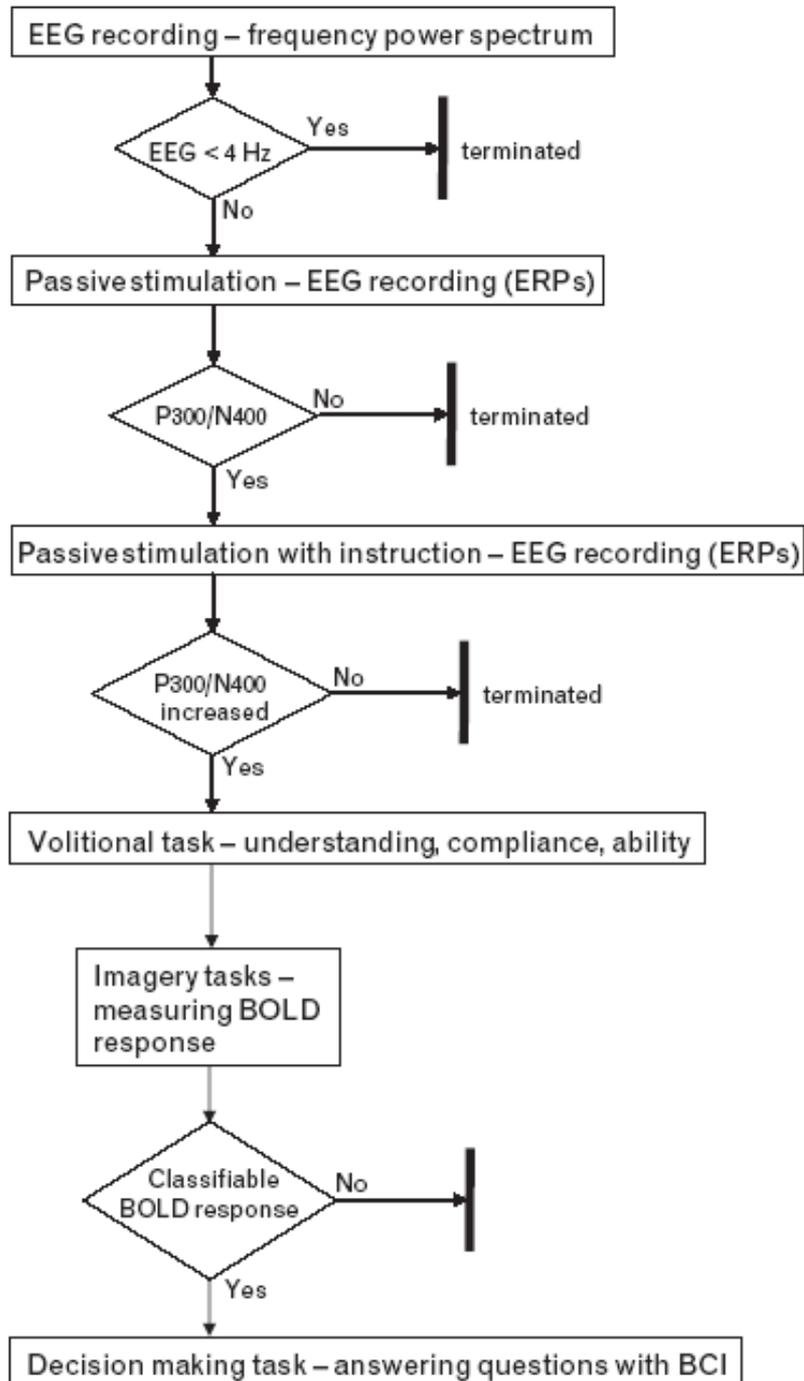
Sviluppo temporale degli ERP

- Pz con simile diagnosi clinica hanno diverse componenti degli ERP?
- Diverso outcome funzionale a seconda della componente presente?
 - (es. Il recupero dal coma si limita ad un MCS (se è presente una P300) o raggiunge un pieno recupero della coscienza (se è presente una N400).

ruolo per gli esami strumentali

- **Significato di tali attivazioni corticali (metaboliche e Neurofisiologiche) riscontrate in alcuni pz. con SV protratto**
 - **“non-behaviuoural MCS”**
- **(Schiff, 2007) categoria intermedia fra VS e MCS**

Albero decisionale di valutazione Neurofisiologica dei pazienti con DOC



PROTOCOLLI CLINICI E NEUROFISIOLOGICI DI VALUTAZIONE DEI PAZIENTI CON ALTERAZIONE DELLO STATO DI COSCIENZA

Firenze

Ircs Centro di Riabilitazione Don C. Gnocchi
9 giugno 2017

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

Barbara Costantini, Stefania Mannucci
Ircs Centro di Riabilitazione Don Carlo Gnocchi Firenze
Tel. (055) 7393726-7393725 - 7393966
Fax (055) 7393.062

ISCRIZIONI

Per informazioni relative all'iscrizione e alla disponibilità dei posti, contattare la segreteria organizzativa. L'iscrizione dà diritto a coffee break, pranzo e materiale congressuale

QUOTA DI ISCRIZIONE:
€ 40,00 (esente IVA art. 10 DPR 633/72)

DESTINATARI

Il corso sarà accreditato ECM per le professioni sanitarie di: Medici (tutte le discipline), Fisioterapisti, Logopedisti, Tecnici di Neuro fisiopatologia, Tecnici della neuro e psicomotricità dell'età evolutiva, Psicologi. La Fondazione Don Gnocchi riserva posti gratuiti ai propri dipendenti e collaboratori
SONO PREVISTI MASSIMO 60 PARTECIPANTI

SEDE DEL CORSO

Ircs Centro di Riabilitazione Don Carlo Gnocchi
Fondazione Don C. Gnocchi Onlus
Via Di Scandoci 269 - Firenze



PROGRAMMA

9.15 Introduzione Prof. S. Sorbi

SESSIONE 1 - VALUTAZIONE CLINICA DEI DOC

Moderatori: C. Macchi, S. Sorbi

9.430 Presentazione della coma Recovery Scale-Revised: criteri costruttivi della scala, percorso di validazione e modalità generali di somministrazione A. Estraneo

10.15 Descrizione analitica del protocollo mediante visione di casi registrati A. Estraneo

11.15 Coffee break

11.30 La CRS come indice Prognostico, E. Portaccio

12.00 Coma Recovery Scale-Revised: problematiche nella somministrazione e nuove prospettive nell'utilizzo della Scala A. Morrocchesi E. Lippi

13.00 Discussione

13.30 Pausa Pranzo

SESSIONE 2 - VALUTAZIONE NEUROFISIOLOGICA DEI DOC

Moderatori: R. Carrai G. Lanzo

14.15 Problematiche Tecniche di registrazione nei pazienti con DOC, T. Atzori

14.45 Classificazione dei reperti Neurofisiologici, M. Scarpino

15.15 Contributo della Neurofisiologia Clinica Nella valutazione dei DOC nella fase acuta, A. Amantini

16.00 Approccio Neurofisiologico al paziente con DOC nella fase Riabilitativa, A. Grippo

16.30 La valutazione Clinica e strumentale dei DOC in età Pediatrica P. Lanteri

17.00 Discussione

17.15 Verifica ECM

17.30 Termine lavori

"NOW I WANT YOU
TO RELAX COMPLETELY!"



Grazie per l'attenzione !



Post-acute P300 predicts recovery of consciousness from traumatic vegetative state

MARIANNA CAVINATO, ULDERICO FREO, CARLO ORI, MANUEL ZORZI, PAOLO TONIN, FRANCESCO PICCIONE, ANTONIO MERICO

- Results: At 1 year from injury, 26 patients (76%) had recovered consciousness and eight patients (24%) had not.
- In univariate analyses, a detectable P300, a reactive EEG and lower DRS scores were found at entry assessment more frequently ($p < 0.05$) in patients who later recovered consciousness than in those who did not. Logistic regression analysis revealed that P300 was the only factor contributing to prediction of conscious recovery with an area under the ROC curve of 0.94 (95% CI, 0.80–0.99).
- **Conclusions: P300 is a strong predictor of conscious recovery in VS.**

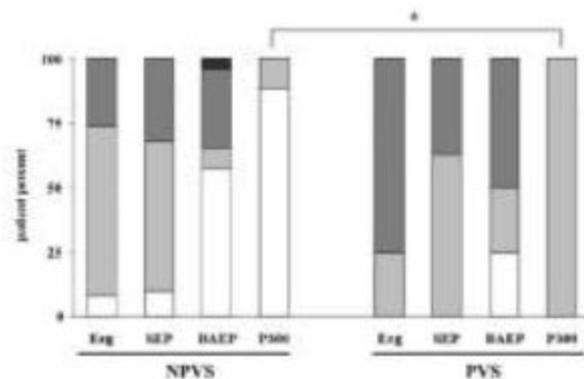


Figure 1. Neurophysiological tests at 2 months after injury in vegetative patients who later recovered (NPVS) or did not recover consciousness (PVS). Stack bars are percentage of patients for each grade of each test. Grade 1 is normal (white bars), grades 2–4 are progressively pathological (light grey, dark grey and black bars). *different from NPVS, $p < 0.01$.

2012

- CONSCIOUSNESS CANNOT be directly observed. Therefore, clinical assessment of persons with DOC relies on observing behavior and **drawing inferences** about the underlying state of consciousness.
- Detection of behavioral signs of consciousness is subject to interrater variability and is often confounded by **unpredictable fluctuations in arousal**, underlying sensorimotor **impairment**, unrecognized cognitive and language deficits, and sedating medications.

2012 rationale per la scheda

- CONSCIOUSNESS CANNOT be directly observed. Therefore, clinical assessment of persons with DOC relies on observing behavior and **drawing inferences** about the underlying state of consciousness.
- Detection of behavioral signs of consciousness is subject to interrater variability and is often confounded by **unpredictable fluctuations in arousal (EEG)**, underlying sensorimotor **impairment (SEP, EMG crimyne)**, unrecognized cognitive and language deficits, and sedating medications.

P300

- **P300 is commonly elicited in the so-called *oddball paradigm* in which the subject is presented with a Bernoulli sequence of events that can be classified in one of two categories, and the subject is assigned a task that cannot be performed without classifying the events.**
- **If events in one of the two categories appear rarely, these rare events will elicit a P300.**
- **Donchin (1981) proposed that the P300 component is the manifestation of a neural system that is engaged when the current model of the subject's environment requires revision, such as when an unexpected stimulus (e.g., the rare category in the oddball paradigm) is presented**

Evidenze di Letteratura

- gli ERP (MMN e P300) sono un buon predittore dell'outcome favorevole (risveglio)

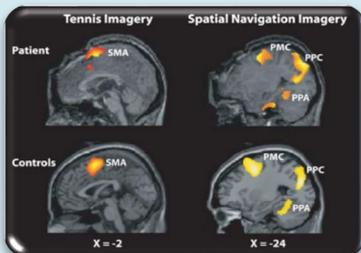
VALUTAZIONE DEL PAZIENTE CON ALTERAZIONI DELLO STATO DI COSCIENZA

RISPOSTA VERBALE

APERTURA DEGLI OCCHI

RISPOSTA MOTORIA

Scala di Glasgow



Risonanza Magnetica Funzionale

EEG

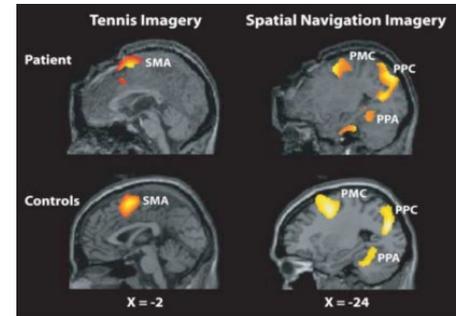
PES

ERP

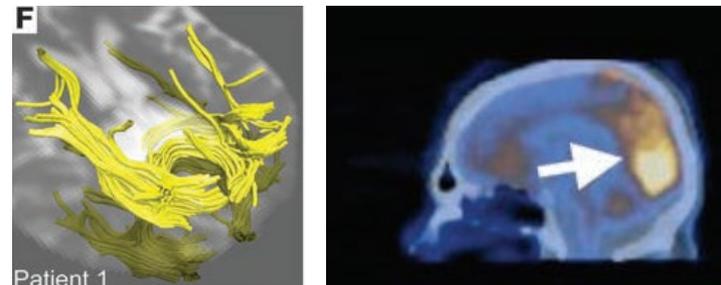
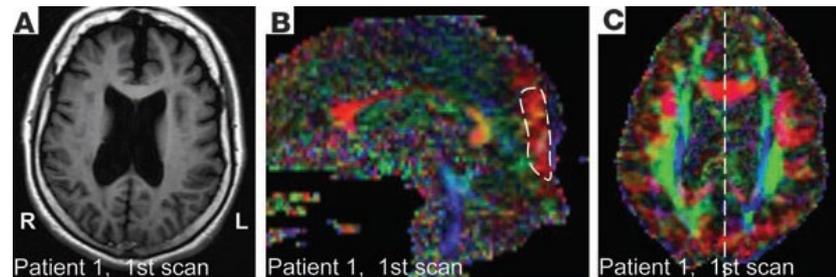
Neurofisiologia Clinica

fMRI, PET, DTI

- Caso “Owen” (2006)



- Late recovery MCS (Voss et al., 2006)



Late recovery from permanent traumatic vegetative state heralded by event-related potentials → 20 months

S Faran
Institute of Medical Psychology and Behavioral Neurobiology, University of Tübingen, Tübingen, Germany

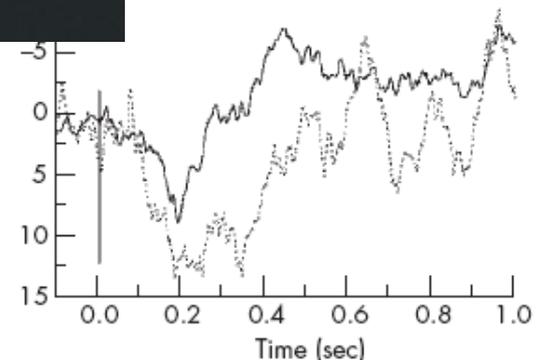
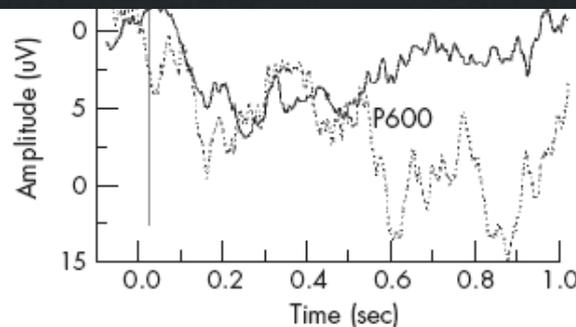
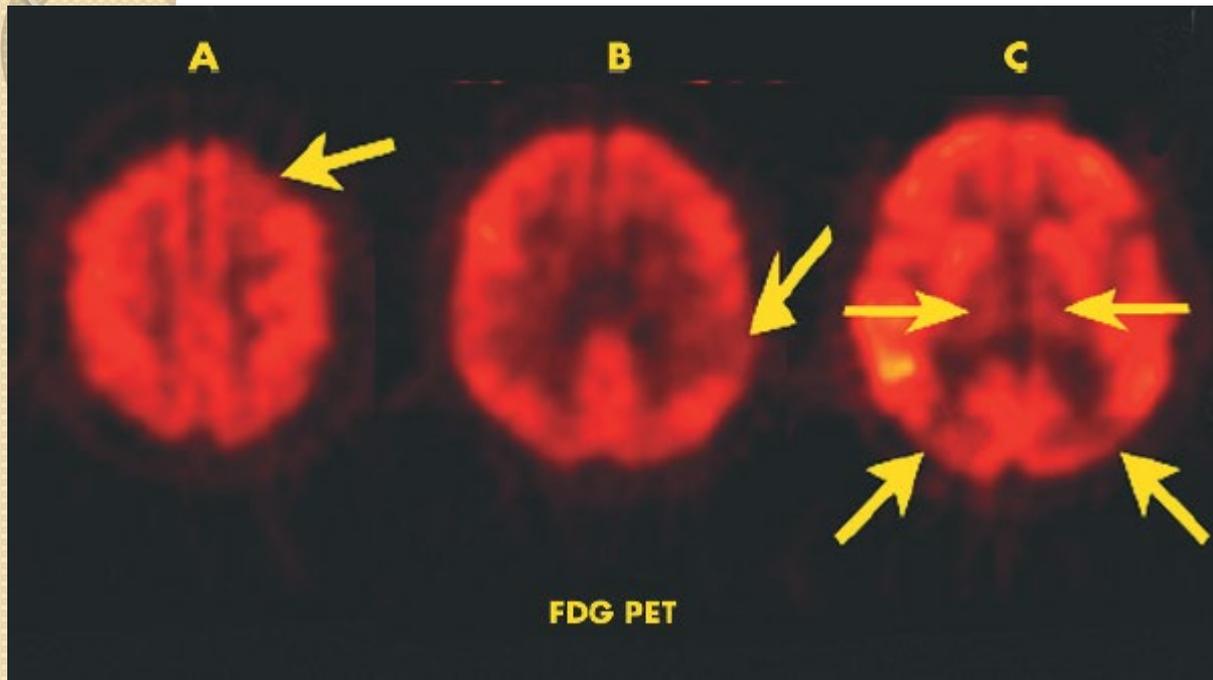
J J Vafine, A Lazary
Reuth Medical Center, Tel Aviv, Israel

A Ohry
Department of Rehabilitation, Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

N Birbaumer
Institute of Medical Psychology and Behavioral Neurobiology

B Kotchoubey
Institute of Medical Psychology and Behavioral Neurobiology

Correspondence to: Dr Boris Kotchoubey, Institute of Medical Psychology and Behavioral Neurobiology, University of Tübingen, Gartenstrasse 29, D-72074 Tübingen, Germany
Time (sec)



Auditory Processing in Severely Brain Injured Patients

Differences Between the Minimally Conscious State and the Persistent Vegetative State

Mélanie Boly, BS; Marie-Elisabeth Faymonville, MD, PhD; Philippe Peigneux, PhD; Bernard Lambermont, MD, PhD; Pierre Damas, MD, PhD; Guy Del Fiore, PhD; Christian Degueldre, PhD; Georges Franck, MD, PhD; André Luxen, PhD; Maurice Lamy, MD, PhD; Gustave Moonen, MD, PhD; Pierre Maquet, MD, PhD; Steven Laureys, MD, PhD

Background: The minimally conscious state (MCS) is a recently defined clinical condition; it differs from the persistent vegetative state (PVS) by the presence of inconsistent, but clearly discernible, behavioral evidence of consciousness.

Objective: To study auditory processing among patients who are in an MCS, patients who are in a PVS, and healthy control subjects.

Methods: By means of ^{15}O -radiolabeled water-positron emission tomography, we measured changes in regional cerebral blood flow induced by auditory click stimuli in 5 patients in an MCS, 15 patients in a PVS, and 18 healthy controls.

Results: In both patients in an MCS and the healthy con-

trols, auditory stimulation activated bilateral superior temporal gyri (Brodmann areas 41, 42, and 22). In patients in a PVS, the activation was restricted to Brodmann areas 41 and 42 bilaterally. We also showed that, compared with patients in a PVS, patients in an MCS demonstrated a stronger functional connectivity between the secondary auditory cortex and temporal and prefrontal association cortices.

Conclusions: Although assumptions about the level of consciousness in severely brain injured patients are difficult to make, our findings suggest that the cerebral activity observed in patients in an MCS is more likely to lead to higher-order integrative processes, thought to be necessary for the gain of conscious auditory perception.

Arch Neurol. 2004;61:233-238

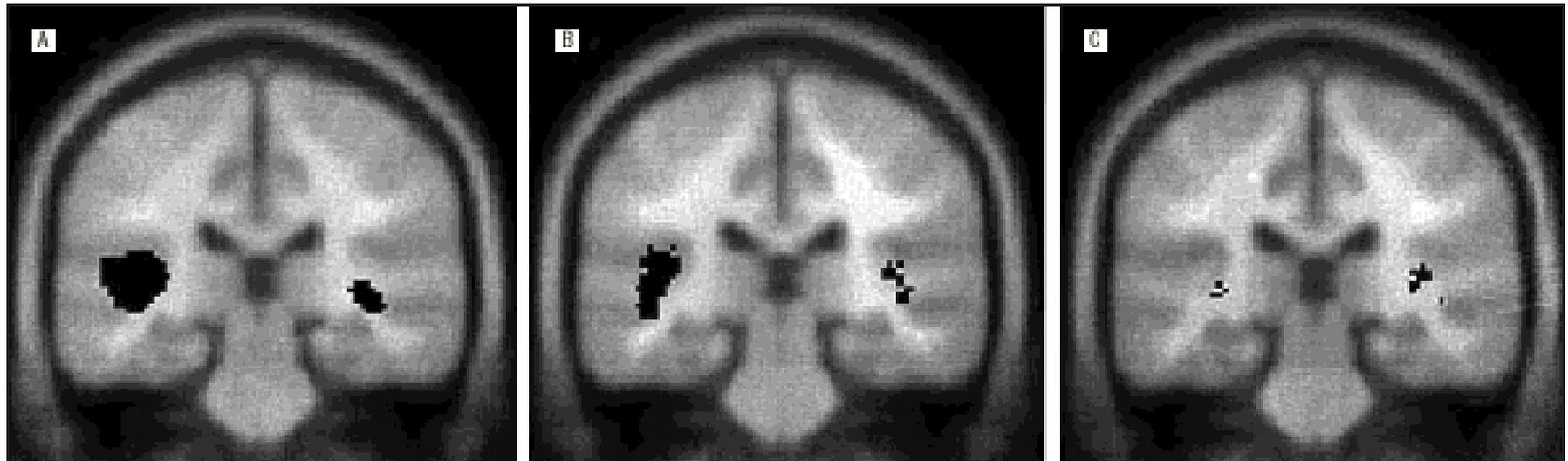


Figure 1. Brain regions showing activation during auditory stimulation in healthy control subjects (A), patients in a minimally conscious state (B), and patients in a persistent vegetative state (C). Coronal section 28 mm behind the anterior commissural line.

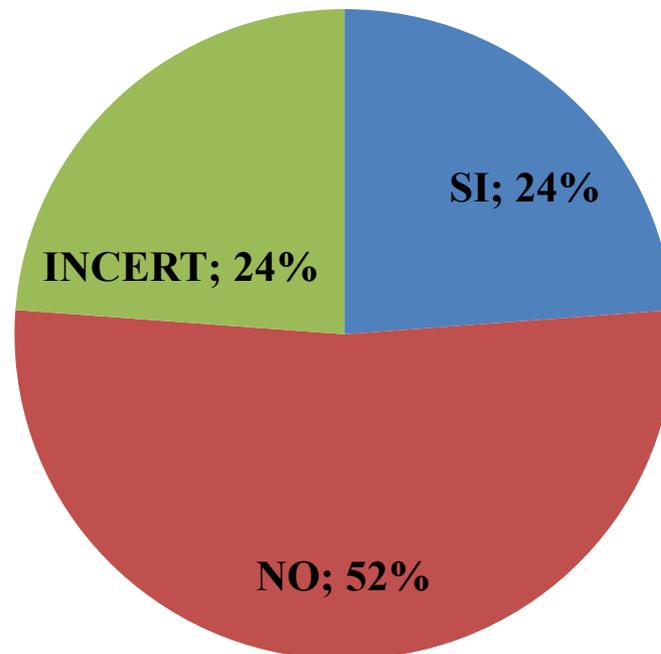
Casistica AOU Careggi (40 PZ)



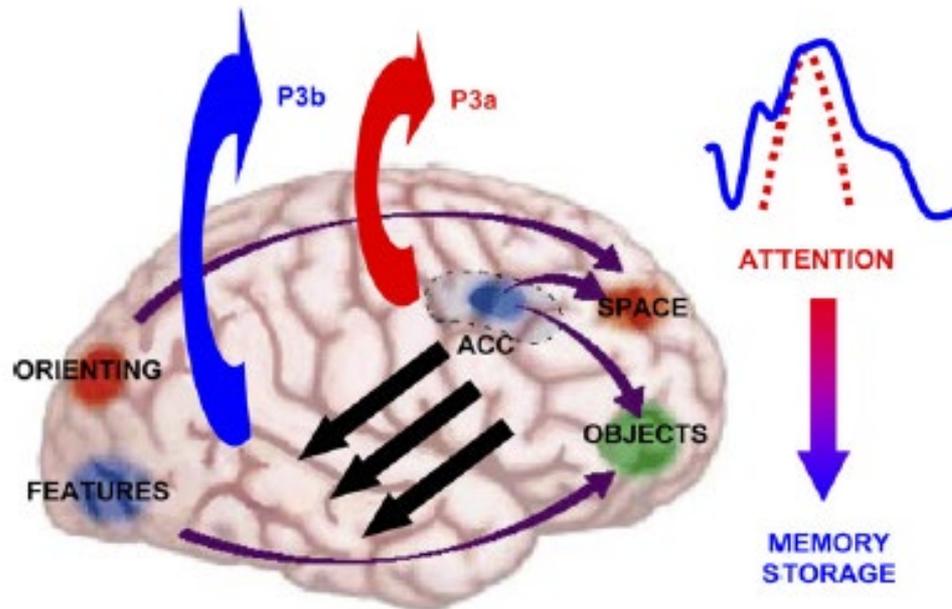
NI rari



P3 rari

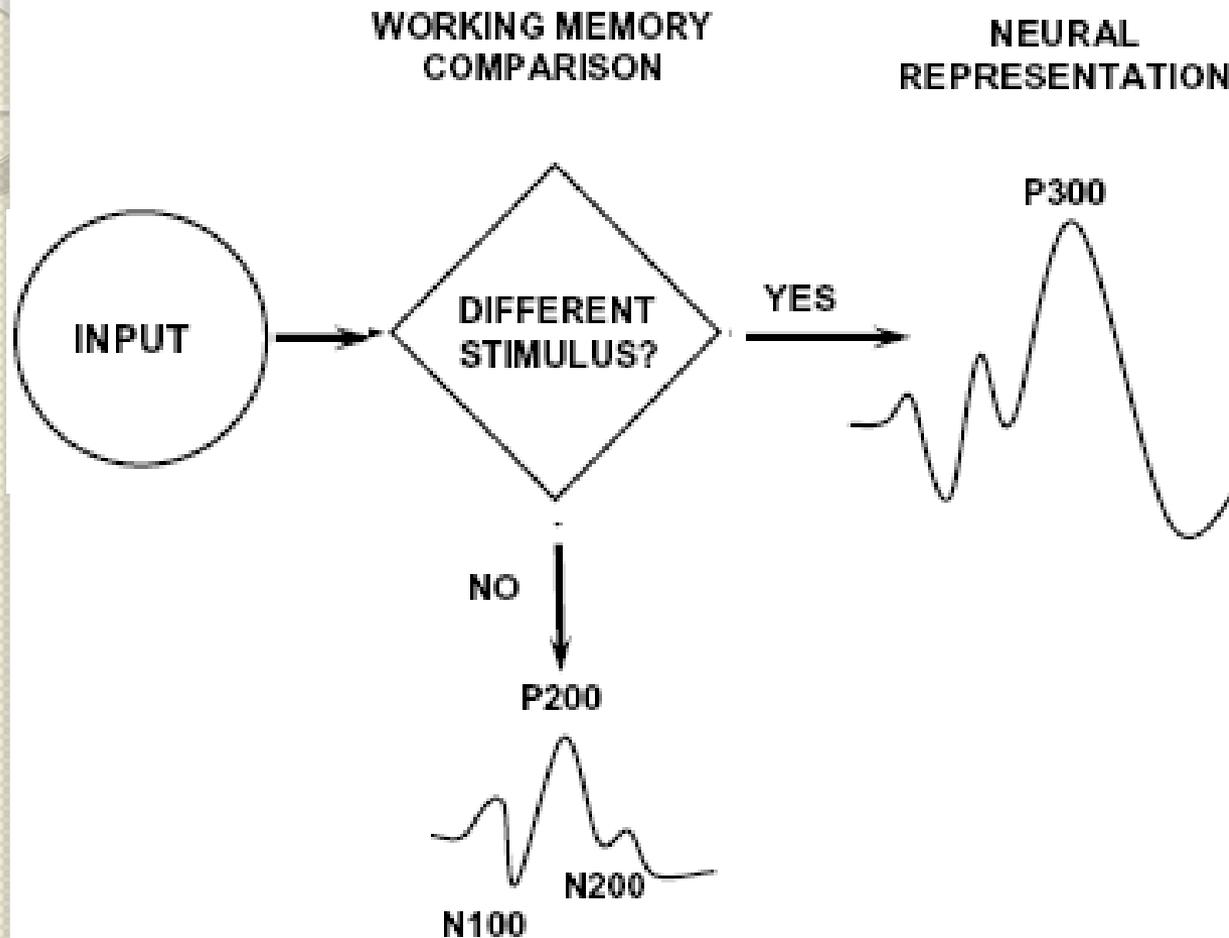


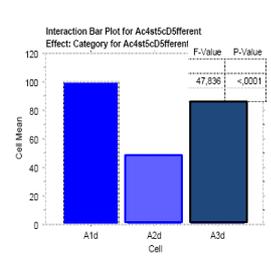
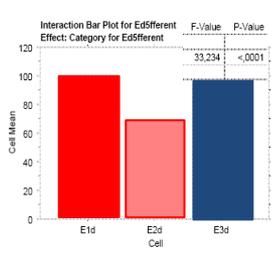
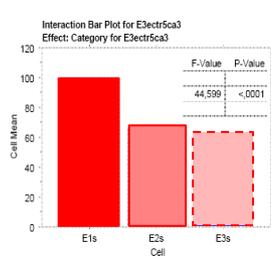
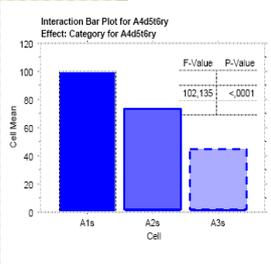
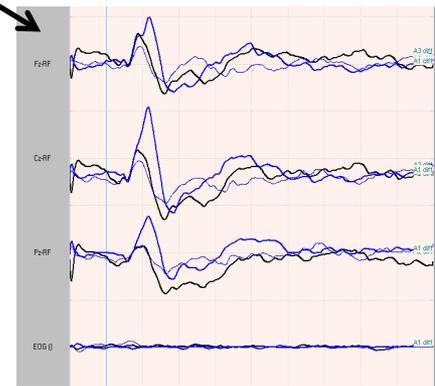
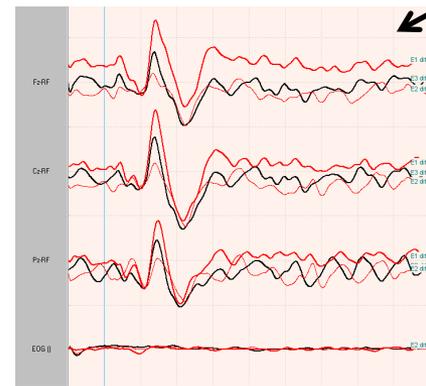
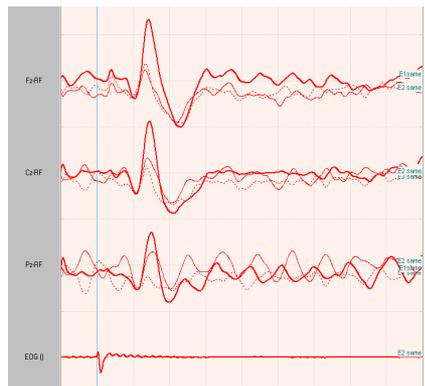
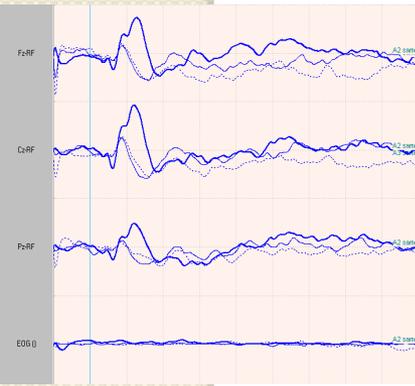
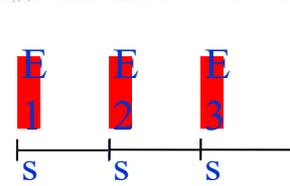
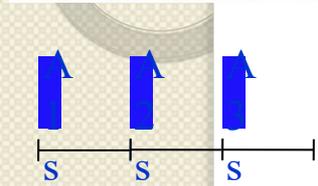
- stimulus information is maintained in frontal lobe working memory and monitored by anterior cingulate structures.



the ERP waveform and arrow to the right, every “P300” is composed of the P3a and P3b subcomponents, but the resulting ERP scalp topographies vary with the stimulus and task conditions that elicit them.

Context updating theory

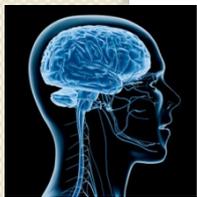




Current neurophysiologic evaluation



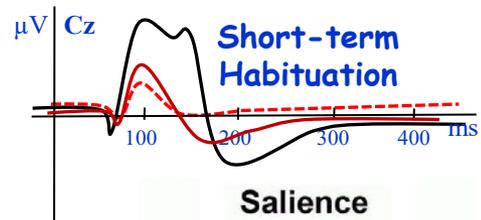
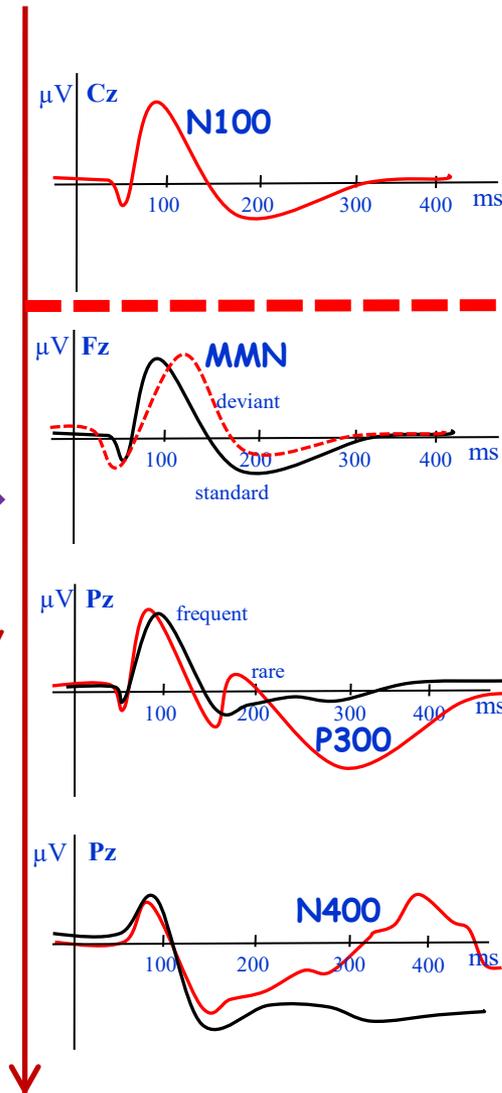
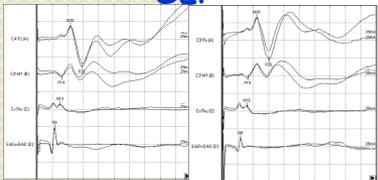
EEG with reactivity evaluation



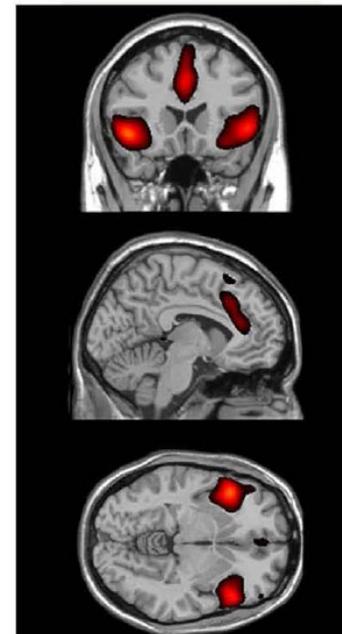
ERP

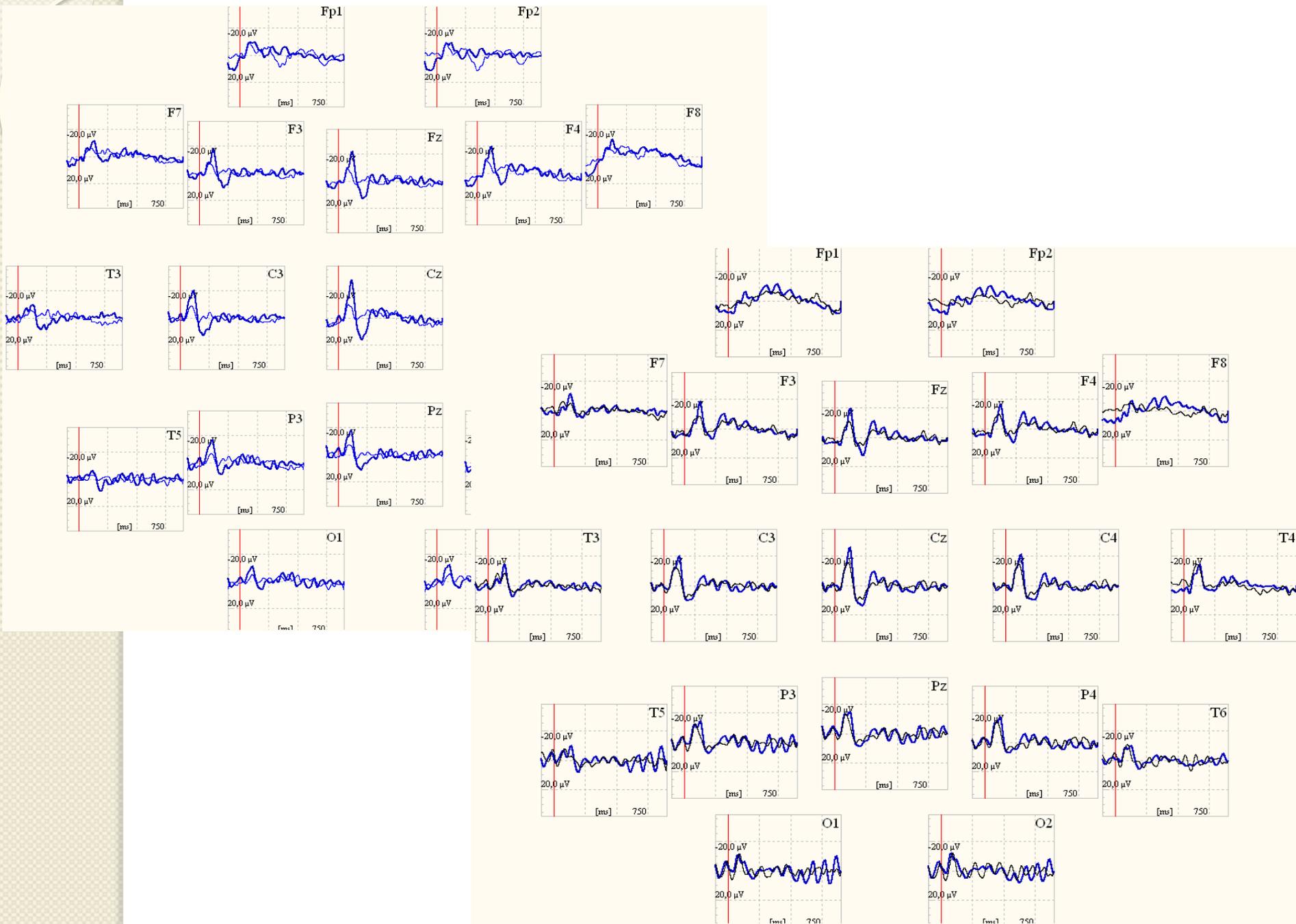
Levels of increasing complexity

SEP

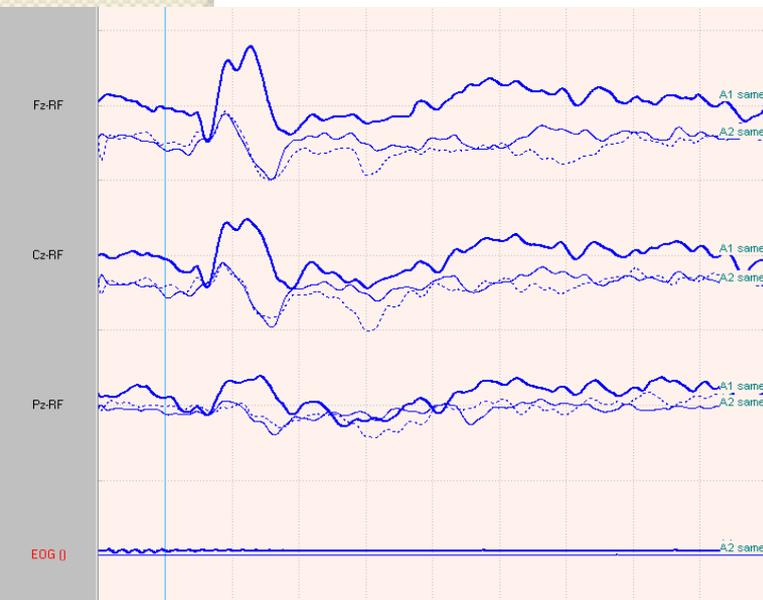


Salience network

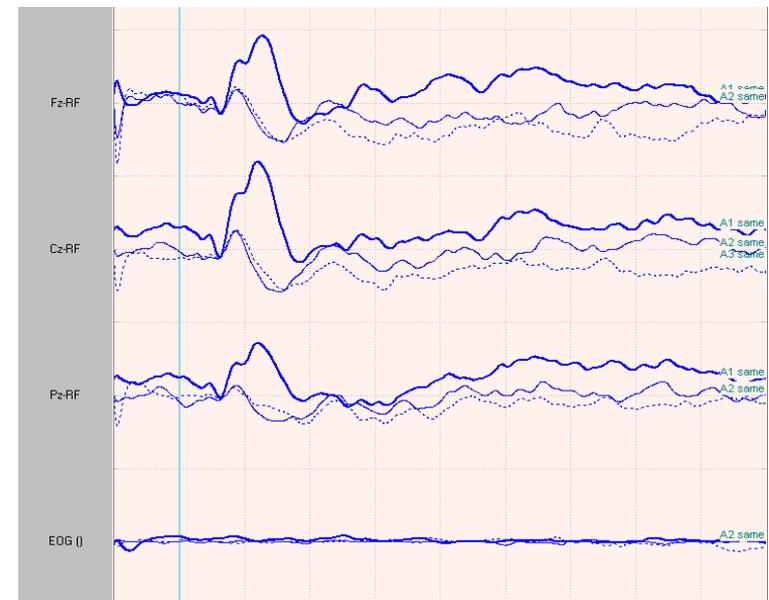




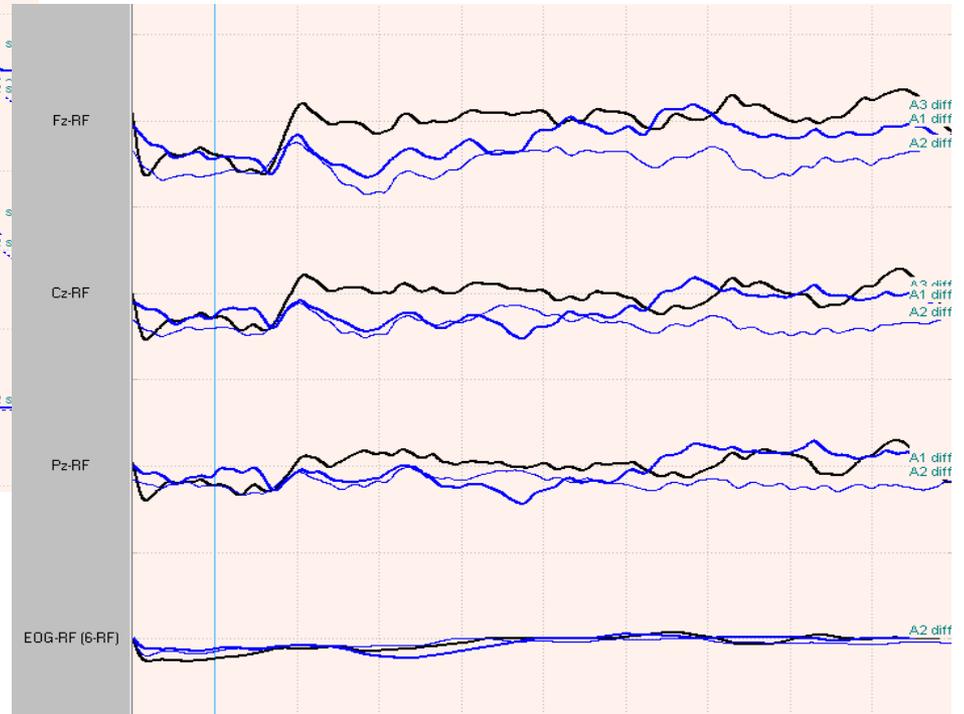
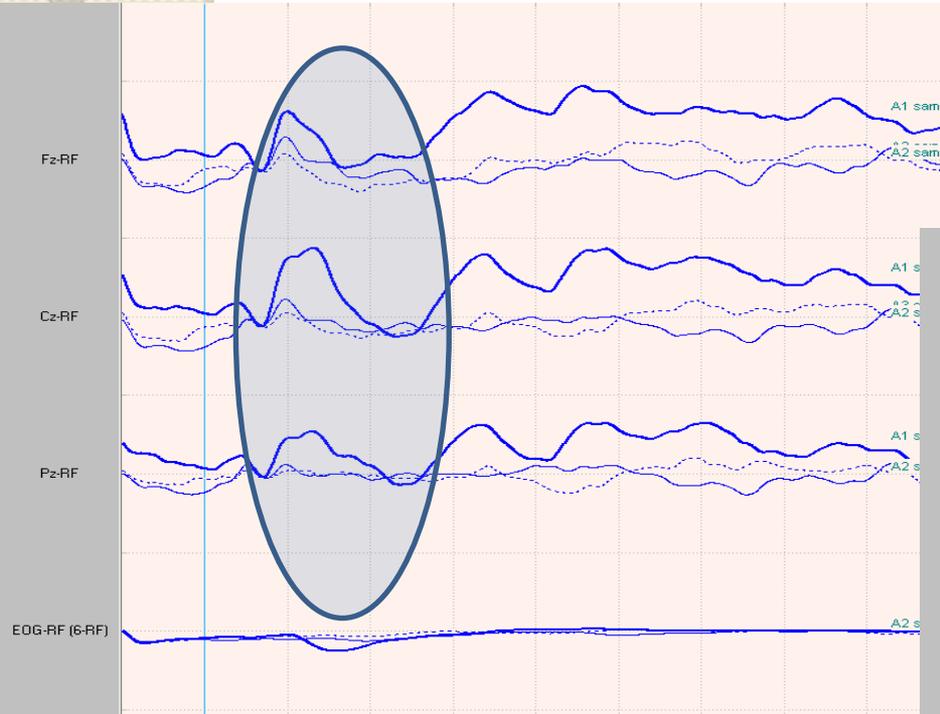
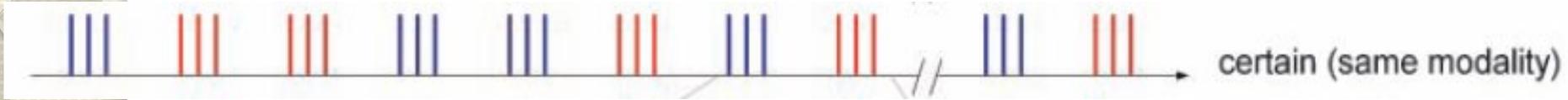
Stabilità Intrasoggetto nel tempo



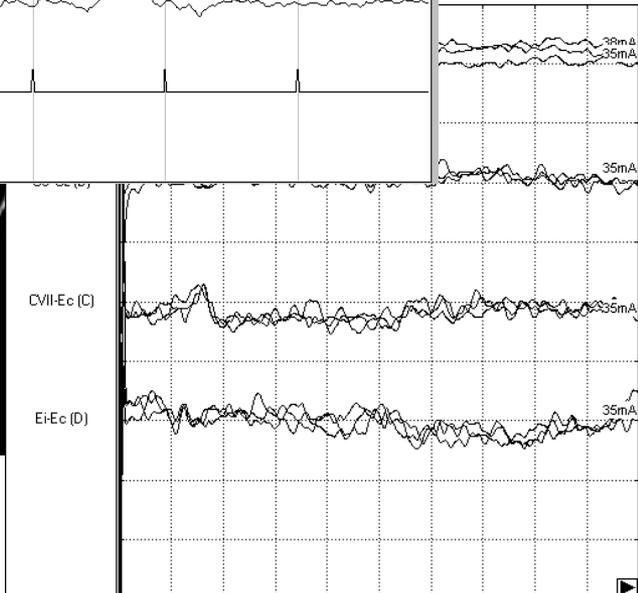
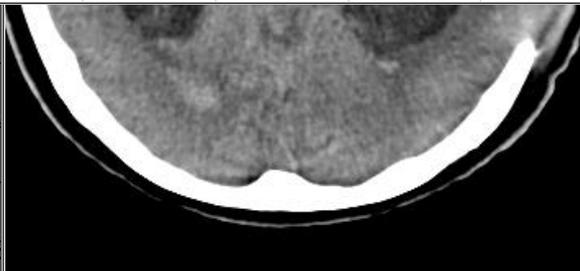
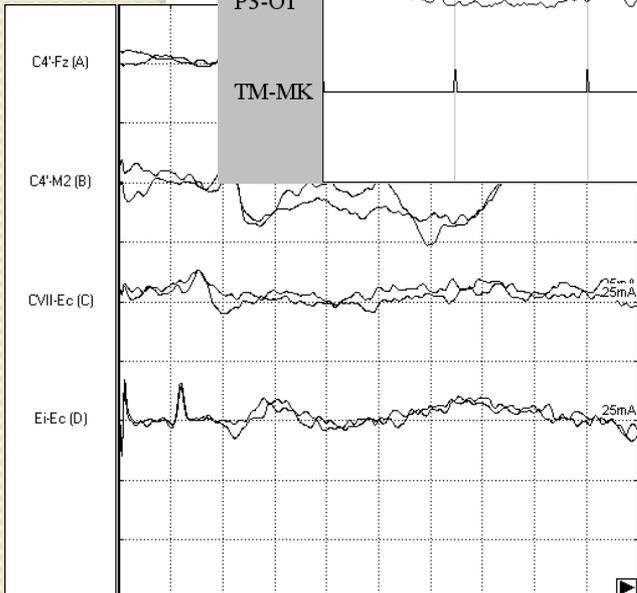
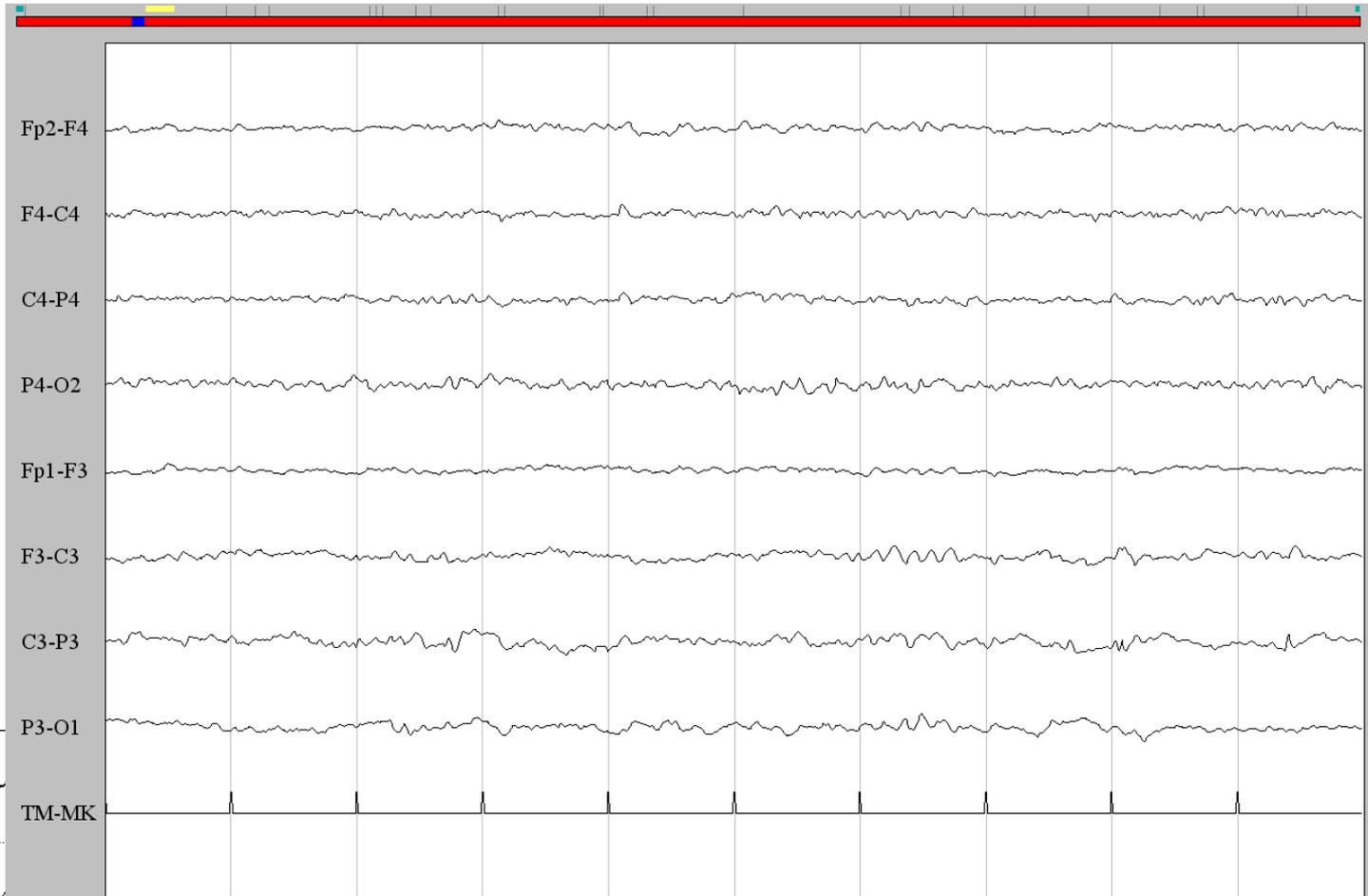
RETEST



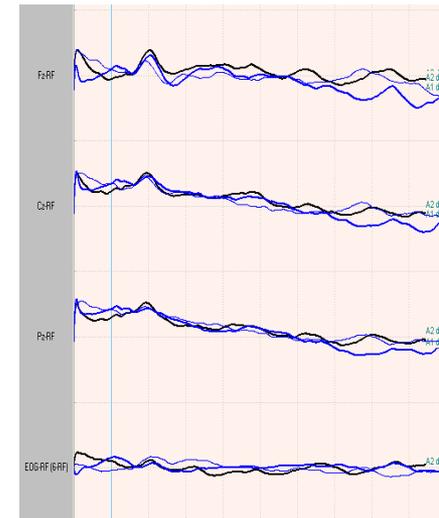
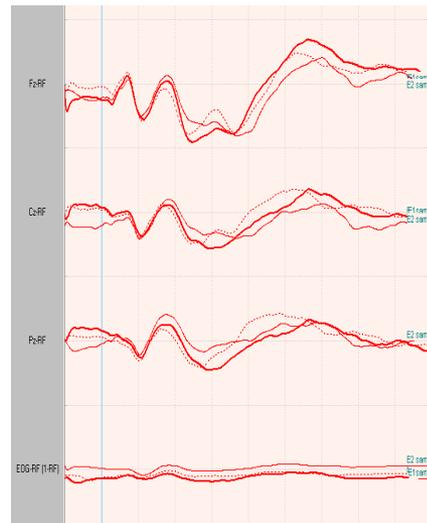
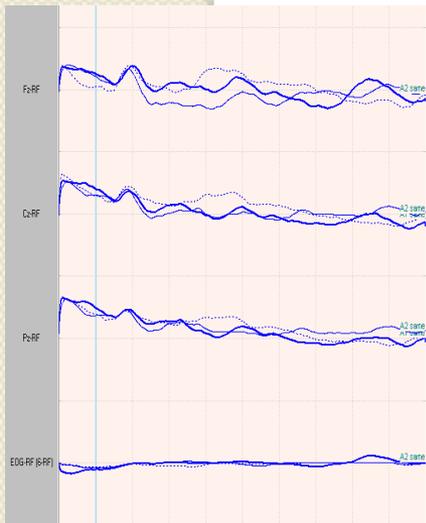
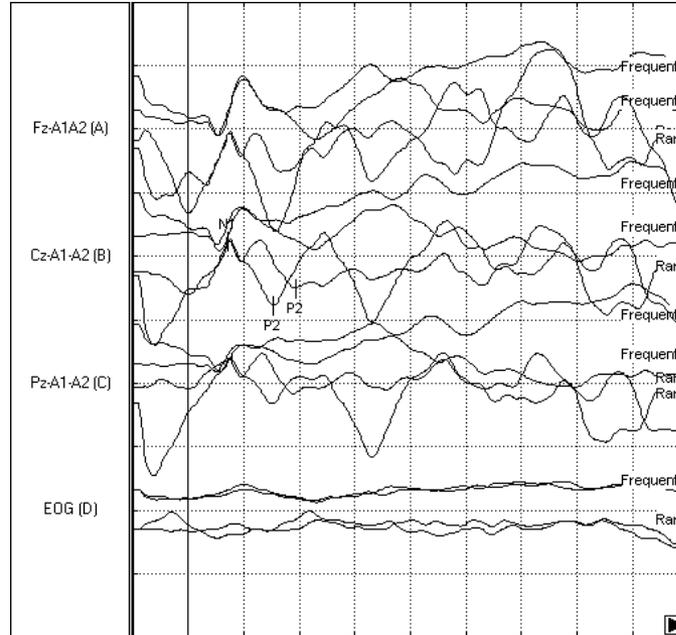
C.M.



B.M.



Vegetative State patient (CRS 3/23)

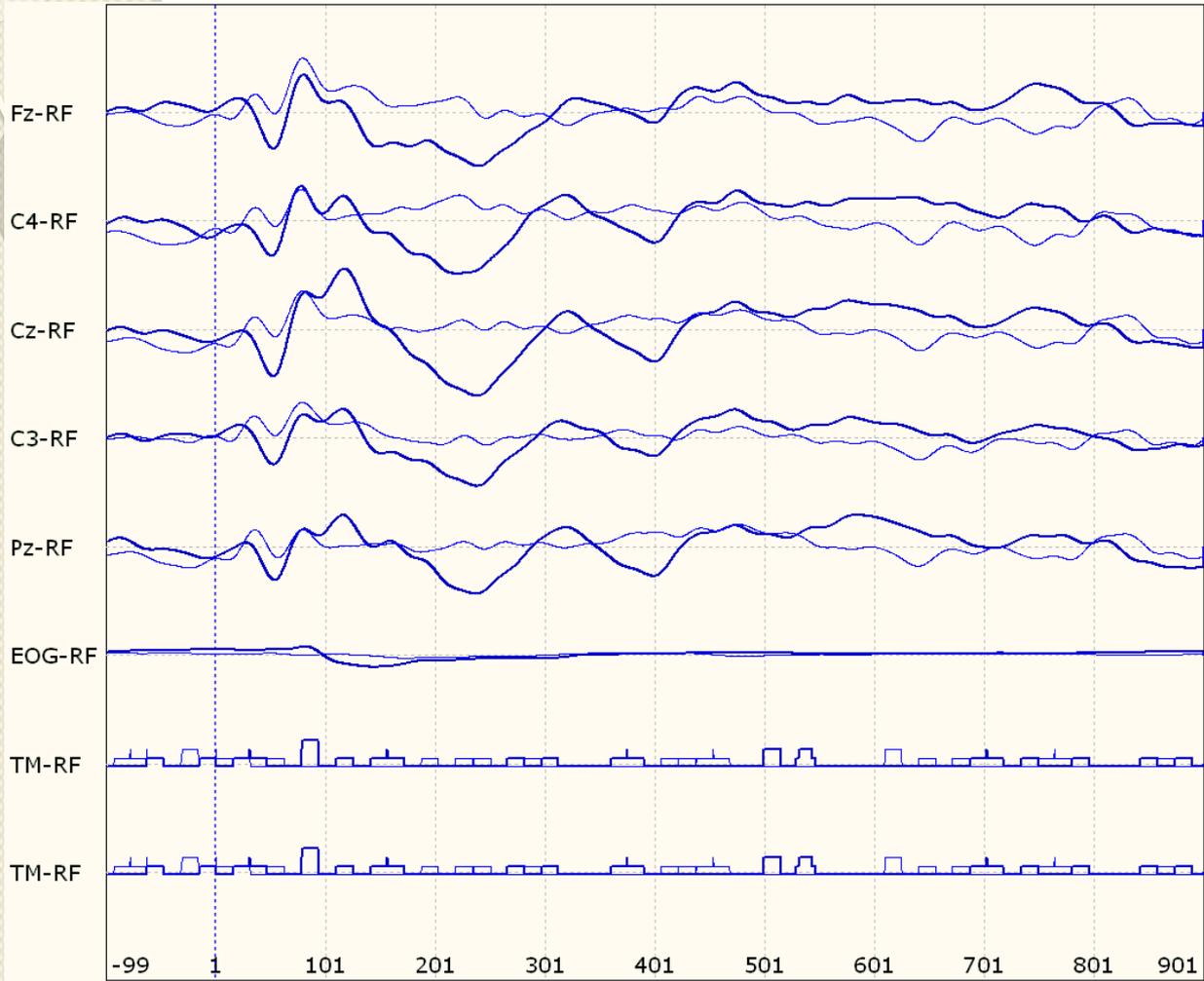


**JFK COMA RECOVERY SCALE-REVISED © 2004
VERSIONE ITALIANA © 2007**

Scheda di registrazione		Scala per la funzione motoria																	
Questa scheda dovrebbe essere del punteggio della C		6	Uso funzionale dell'oggetto†																
Paziente:		5	Risposte motorie automatiche*																
Data di insorgenza:		4	Manipolazione degli oggetti*																
		3	Localizzazione dello stimolo nocicettivo*																
		2	Allontanamento in flessione			●	●												
		1	Postura anomala																
		0	Nessuna risposta/flaccidità																
Scala per la funzione uditiva		Scala per la funzione motoria orale/verbale																	
4	Movimenti consistenti su ord	3	Verbalizzazione comprensibile*																
3	Movimenti riproducibili su ord	2	Vocalizzazione/movimenti orali																
2	Localizzazione del suono	1	Movimenti orali riflessi			●	●												
1	Reazione di sussulto uditivo	0	Nessuna risposta																
0	Nessuna risposta	Scala per la comunicazione																	
Scala per la funzione visiva		2	Funzionale: Appropriata†																
5	Riconoscimento dell'oggetto'	1	Non funzionale: intenzionale*																
4	Localizzazione dell'oggetto: r	0	Nessuna risposta			●	●												
3	Inseguimento visivo*	Scala per la vigilanza																	
2	Fissazione*	3	Attenzione																
1	Reazione di sussulto visivo	2	Apertura degli occhi senza stimolazione																
0	Nessuna risposta	1	Apertura degli occhi con stimolazione			●	●												
		0	Non risvegliabile																
		PUNTEGGIO TOTALE				6	6												

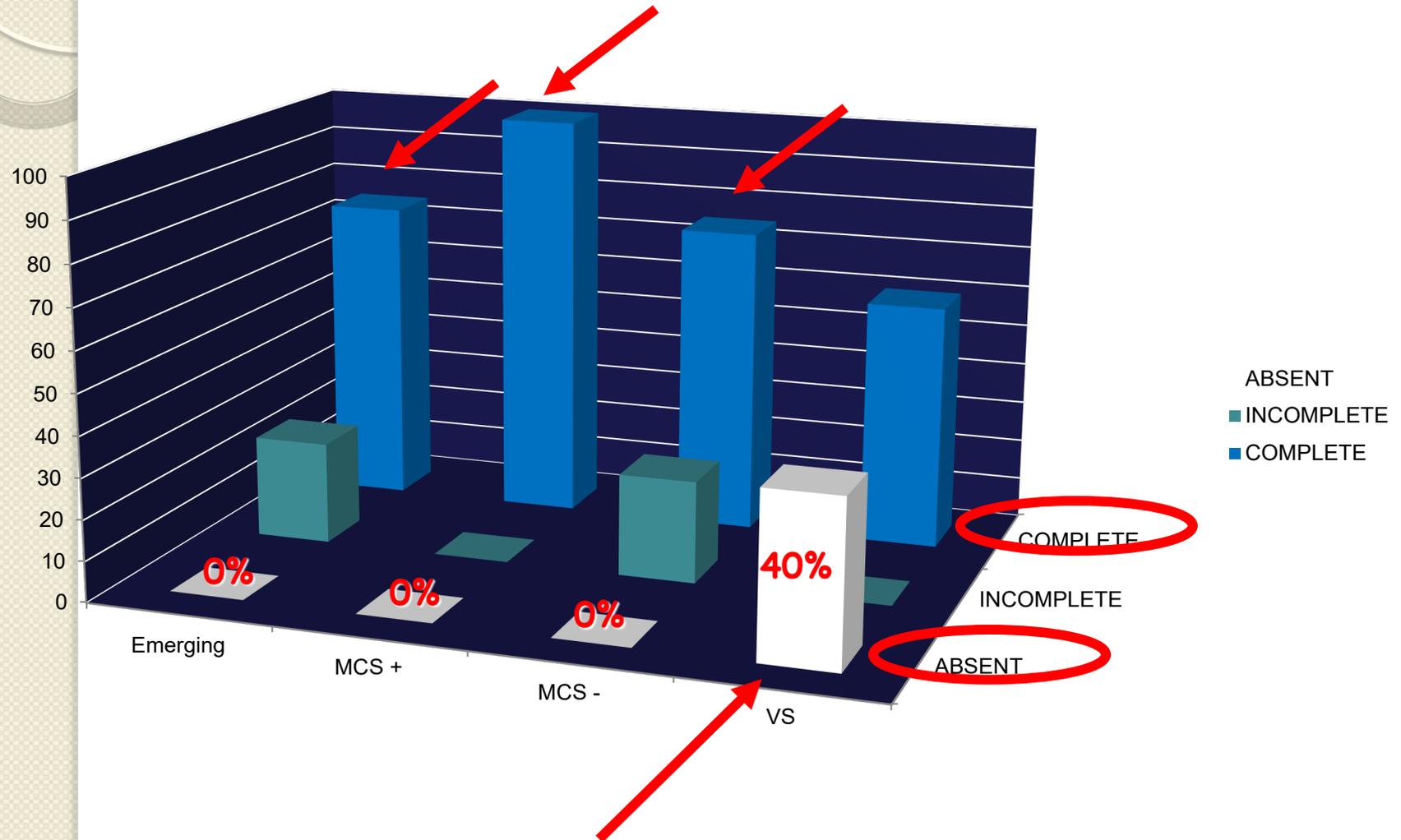
* Indica Stato di Minima Coscienza.

† Indica emergenza dallo Stato di Minima Coscienza.



- Follow up a 4 mesi: CRS = 24

STH patterns distribution among different CRS-R classes



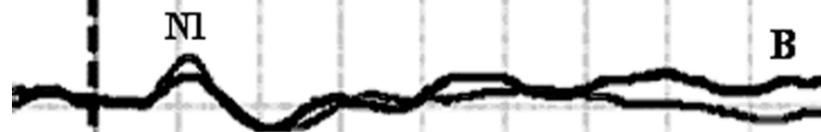
ERPs: protocollo Oddball

Performed on 97% pz (36/37)

25%



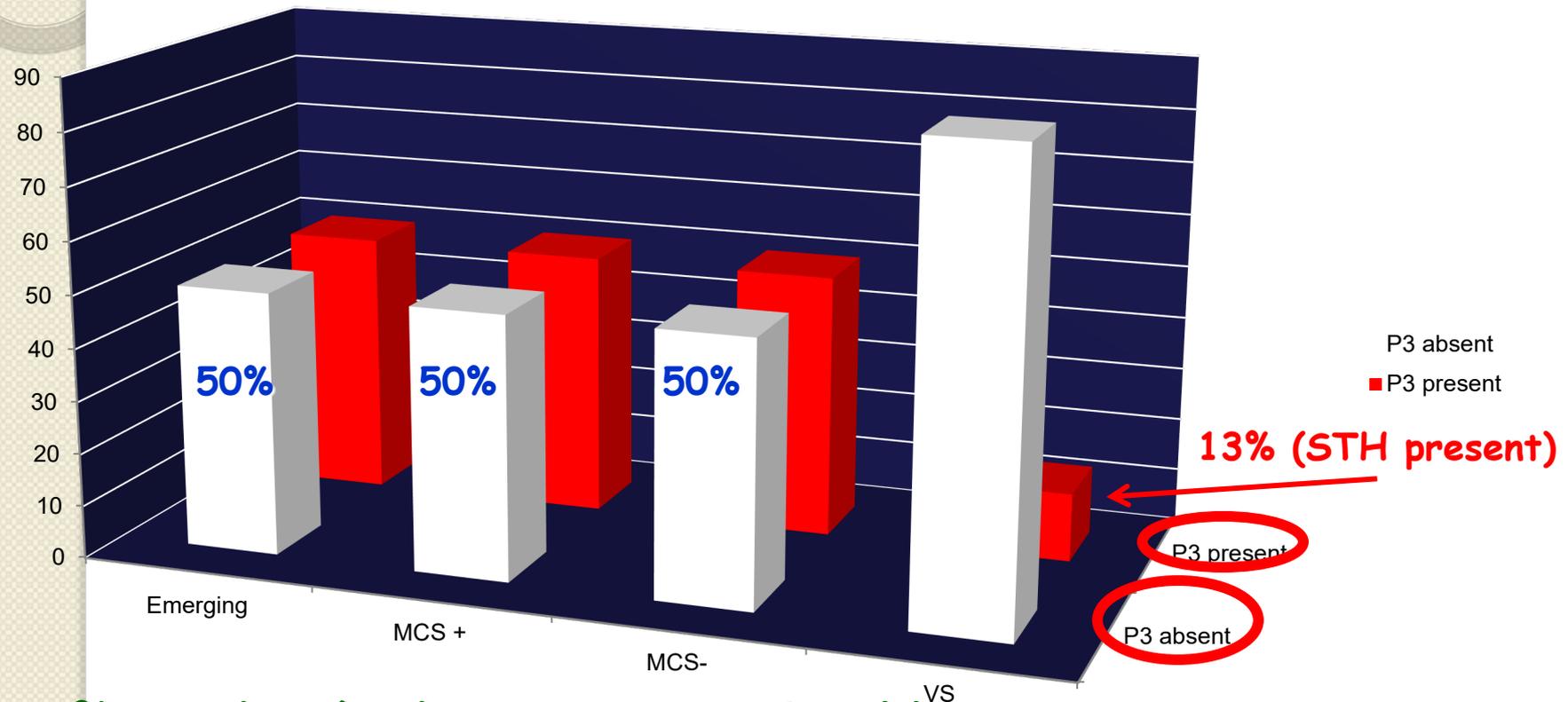
62%



13%



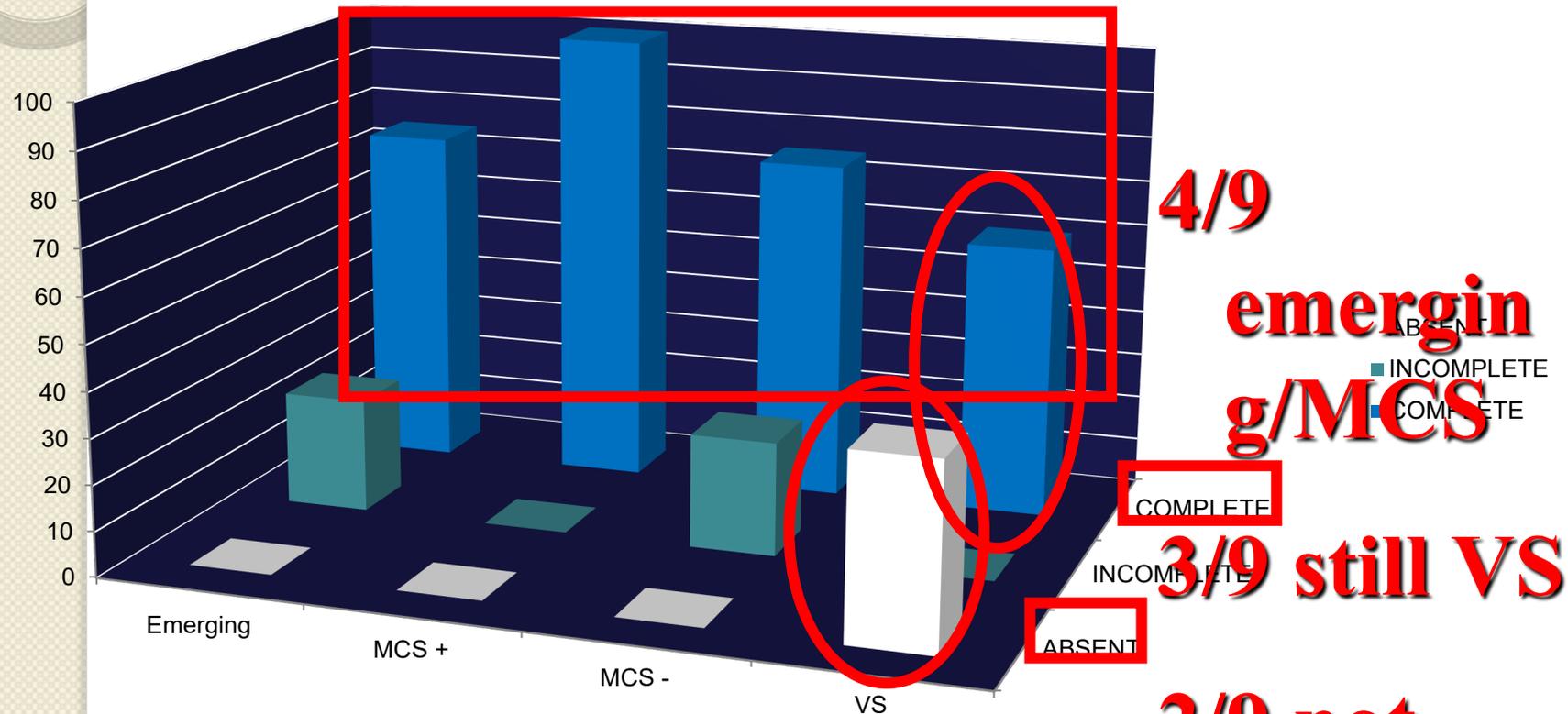
P300 distribution among different CRS classes



26% pz (10/38) presents a P3-like component

100% ha anche modulazione acustica e/o elettrica

Clinical status >3 months after recordings



4/9

**emergin
g/MCS**

COMPLETE

3/9 still VS

ABSENT

**4/6 death/
still VS**

**2/9 not
known**

STH: significato prognostico/diagnostico

il fenomeno STH preservato in tutti i pz con SC
in fase precoce/transizionale

*se significato prognostico
Assenza/Presenza di STH in fase
precoce*

*se significato di conferma diagnostica
l'assenza di STH in SV protratto*

Prognosi

<i>Autori</i>	<i>Eziologia</i>	<i>VS (n)</i>	<i>MCS (n)</i>	<i>Controlli</i>	<i>Durata VS/MCS (mesi)</i>	<i>Risultati</i>
EEG						
Babiloni et al, 2009	trauma, anoxia, emorr, CVA	42	-	30 normali	1-3	Analisi di gruppo retrospettiva: potenza alpha occip. predice recupero pz VS a 3 mesi
		42	-			
ERPs						
Kotchoubey et al, 2005	trauma, anox, emorr	50	38	10 cerebrolesi	1.2-57 (X=7)	MMN assente= pz migliorati (?) 22% MMN presente= pz migliorati 59%
Wijnen et al, 2007	trauma, emorr, sepsi	10	-	16 normali	1.9-6.5 (X=3.5)	Studio prospettico: MMN-amp. predice esito a 2 aa
Qin et al, 2008	trauma, anox	6	2	4 coma	1-4 (X=2.19)	Studio prospettico: MMN presente predice evoluzione da VS a MCS a 3 mesi
		66	40			
Sonno						
Giubilei et al, 1995	trauma	10	-	-	1.5-6 (X=3)	Assenza ritmo sonno/veglia: recupero improbabile
Oksenberg et al, 2001	trauma	11	-	6 normali	2-5	Nessun parametro polisonnografico predice recupero
		22	40			
		130	80			



refusi

P300

