IRCCS in ME
Bollettino Scientifico
dell'IRCCS Centro Neurolesi Bonino Pulejo

SOMMARIO/SUMMARY

4 Editoriale
Editorial

6 Inquadramento clinico dei Disordini di Coscienza
Clinical classification of Disorders of Consciousness

11 Seminari Scientifici
Scientific Seminar

14 Marker prognostici nei Disordini di Coscienza
Prognostic marker of Disorder of Consciousness

Volume 1 Numero 2 Giugno 2024

IRCCS in ME

LEGALE RAPPRESENTANTE
Dott. Maurizio Letterio Lanza
DIRETTORE SCIENTIFICO e RESPONSABILE ISTITUZIONALE
Prof. Angelo Quartarone
REFERENTE AREA COMUNICAZIONE SCIENTIFICA
Antonio Vadalà - Collaboratore Professionale Ricerca Sanitaria
COMITATO SCIENTIFICO
Dott. Rocco Salvatore Calabrò - Dott.ssa Silvia Marino

Legge 16 luglio 2012, n. 103 di conversione del Decreto Legge 18 maggio 2012, n. 63. "Disposizioni urgenti in materia di riordino dei contributi alle imprese editrici, nonché di vendita della stampa quotidiana e periodica e di pubblicità istituzionale"

Art. 3 bis

Semplificazioni per periodici web di piccole dimensioni

1. Le testate periodiche realizzate unicamente su supporto informatico e diffuse unicamente per via telematica ovvero on line, i cui editori non abbiano fatto domanda di provvidenze, contributi o agevolazioni pubbliche e che conseguano ricavi annui da attività editoriale non superiori a 100.000 euro, non sono soggette agli obblighi stabiliti dall'articolo 5 della legge 8 febbraio 1948, n. 47, dell'articolo 1 della legge 5 agosto 1981, n. 416, e successive modificazioni, e dall'articolo 16 della legge 7 marzo 2001, n. 62, e ad esse non si applicano le disposizioni di cui alla delibera dell'Autorità per le garanzie nelle comunicazioni n. 666/08/CONS del 26 novembre 2008, e successive modificazioni.

2. Ai fini del comma 1 per ricavi annui da attività editoriale si intendono i ricavi derivanti da abbonamenti e vendita in qualsiasi forma, ivi compresa l'offerta di singoli contenuti a pagamento, da pubblicità e sponsorizzazioni, da contratti e convenzioni con soggetti pubblici e privati.

Data di pubblicazione: Giugno 2024

CHI SIAMO

IRCCSinME è il primo bollettino di informazione e divulgazione scientifica dell'IRCCS Centro Neurolesi "Bonino Pulejo" che si propone di valorizzare e accrescere la massa critica di conoscenze, stimolando l'interesse e l'attenzione dei pazienti sulla ricerca scientifica. IRCCSinME vuole essere un canale di comunicazione anche per gli operatori sanitari, orientati a promuovere e proteggere la salute in base alle evidenze scientifiche disponibili. IRCCSinME invita i ricercatori e il personale sanitario a raccontare il proprio lavoro facendo della comunicazione/divulgazione uno strumento essenziale per la conoscenza e per diffondere la consapevolezza del valore del pensiero scientifico medico e della ricerca scientifica nel miglioramento degli standard sanitari. Questi i principali obiettivi: creazione di uno spazio dedicato ai lavori di ricercatori e operatori dell'IRCCS, promozione dei nuovi approcci tecnologiici e terapeutici anche in forza all'Istituto, divulgazione del pensiero scientifico ai pazienti.

ABOUT US

IRCCSinME is the first scientific information and dissemination bulletin of IRCCS Centro Neurolesi "Bonino Pulejo" that aims to enhance and increase the critical mass of knowledge, stimulating patients' interest and attention on scientific research. IRCCSinME also aims to be a channel of communication for health professionals, oriented to promote and protect health based on available scientific evidence. IRCCSinME invites researchers and healthcare personnel to tell about their work by making communication/dissemination an essential tool for knowledge and spreading awareness of the value of medical scientific thinking and scientific research in improving healthcare standards. These are the main objectives: creation of a space dedicated to the work of IRCCS researchers and practitioners, promotion of new technological and therapeutic approaches also in force at the Institute, and dissemination of scientific thinking to patients.

Prof. Angelo Quartarone
Direttore Scientifico - Scientific Director
IRCCS "Bonino Pulejo"

EDITORIALE

Negli ultimi due decenni sono stati compiuti progressi sostanziali nell'individuazione, predizione e promozione del recupero in pazienti con disturbi della coscienza (DoC) causati da gravi condizioni neurologiche. Tecniche avanzate di elettrofisiologia e neuroimaging hanno rivelato nuove acquisizioni sui meccanismi biologici alla base del recupero della coscienza e hanno consentito l'identificazione di reti neuronali preservate in pazienti che apparentemente sembravano non rispondere agli stimoli esterni, aumentando così la speranza per una diagnosi e una prognosi più accurata. Nuove evidenze scientifiche suggeriscono che uno stato di dissociazione cognitivo motoria (CMD), con un residuo di stato di coscienza, è presente fino al 15-20% dei pazienti con DoC e che il rilevamento di CMD nell'unità di terapia intensiva può potenzialmente prevedere il recupero funzionale a distanza.

Il riemergere della coscienza è associato a una rimodulazione e riattivazione dell'attività neuronale in aree specifiche del cervello (il sistema corticotalamico) che può essere misurato con l'elettroen-

EDITORIAL

Substantial progress has been made over the past two decades in detecting, predicting, and promoting recovery of consciousness in patients with disorders of consciousness (DoC) caused by severe neurological conditions. Advanced neuroimaging and electrophysiological techniques have revealed new insights into the biological mechanisms underlying recovery of consciousness and have enabled the identification of preserved brain networks in patients who apparently seem unresponsive, thus raising hope for more accurate diagnosis and prognosis. Emerging evidence suggests that covert consciousness, or cognitive motor dissociation (CMD), is present in up to 15–20% of patients with DoC and that detection of CMD in the intensive care unit can potentially predict functional recovery.

The re-emergence of consciousness is associated with a shift in patterns of neuronal activity across specific areas of the brain (the corticothalamic system) that can be measured with electroencephalography (EEG), positron emission tomography (PET) or resting-state functional

cefalografia (EEG), la tomografia a emissione di positroni (PET) o la risonanza magnetica funzionale a riposo (resting fMRI). Nel DOC sono applicabili anche due tipi principali di biomarcatori molecolari: biomarcatori del sangue e del liquido cerebrospinale (CSF) e biomarcatori genetici. L'identificazione e l'uso di biomarcatori molecolari e genetici nel DOC rappresentano una frontiera promettente per quantificare il danno, migliorare le capacità prognostiche a lungo termine e personalizzare percorsi terapeutici e riabilitativi. Uno dei principali vantaggi dei biomarcatori molecolari è la loro capacità di rilevare cambiamenti biochimici che potrebbero non essere visibili con le tradizionali tecniche di neuroimaging o neurofisiologiche.

In questo numero del bollettino scientifico ci concentreremo sui potenziali biomarcatori elettrofisiologici (EEG), di neuroimaging (PET e fMRI) e sui biomarcatori molecolari predittivi del recupero della coscienza, che rappresentano uno dei maggiori interessi di ricerca del nostro istituto. Questi progressi nelle tecniche diagnostiche e prognostiche possono fornire opportunità di ricerca e innovazione straordinarie per rilevare la coscienza, monitorare il suo recupero, chiarire il suo substrato neuronale e possibilmente identificare nuovi obiettivi terapeutici per promuovere il risveglio in un sottogruppo di pazienti con DoC.

magnetic resonance imaging (fMRI).

In DOC, two main types of molecular biomarkers are also applicable: blood and cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers, and genetic biomarkers.

The identification and use of molecular biomarkers in DOC represent a promising frontier for quantifying damage, improving long-term prognostic capabilities, and personalizing therapeutic and rehabilitative pathways. One of the main advantages of molecular biomarkers is their ability to detect biochemical changes that might not be visible with traditional neuroimaging or neurophysiological techniques.

Thus, in this issue of the scientific bulletin, we will focus on potential electrophysiological, neuroimaging and molecular biomarkers predicting recovery of consciousness which is one of the major research interests of our institute.

Indeed, the new emerging advances in diagnostic and prognostic techniques can provide extraordinary opportunities to detect consciousness, monitor its recovery, elucidate its neuronal substrate at system and molecular and possibly identify the therapeutic targets for promoting re-emergence of consciousness in a subset of patients with DoC.

Silvia Marino
Ricercatrice - Researcher
IRCCS "Bonino Pulejo"

Inquadramento clinico dei Disordini di Coscienza

Negli ultimi vent'anni, i progressi nell'assistenza medica durante e dopo le fasi acute hanno portato a un incremento dei pazienti che, dopo un periodo di coma causato da gravi danni cerebrali acquisiti (GCA) (traumatici, vascolari o post-anossici), restano per anni in uno stato di estrema disabilità cognitiva e motoria. Questa condizione è conosciuta come disturbo della coscienza prolungato (prolonged Disorder of Consciousness, pDoC).

Nel documento Stato-Regioni-2011 "Linee di indirizzo per l'assistenza alle persone in Stato Vegetativo e Stato di Minima coscienza" https://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?id=1535&lingua=italiano) viene posta l'attenzione sul fatto che nella fase acuta, oltre alla stabilizzazione delle funzioni vitali e alla prevenzione delle complicanze, è fondamentale individuare le appropriate procedure diagnostiche e specifici marker di prognosi.

Durante il coma il paziente non è vigile, è privo di coscienza ("unarousable unresponsivness", Plum & Posner, 1966) e presenta un punteggio alla Glasgow Coma

Clinical classification of Disorders of Consciousness

Over the past twenty years, advances in medical care during and after acute phases have led to an increase in patients who, after a period of coma caused by severe acquired brain injury (GCA) (traumatic, vascular or post-anoxic etiology), remain for years in a state of extreme cognitive and motor disability. This condition is known as prolonged disorder of consciousness (pDoC).

In the State-Region document (2011) "Guidelines for assistance to people in vegetative state and minimally consciousness state" (https://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?id=1535&lingua=italiano), the authors focused the attention to the fact that in the acute phase, in addition to the stabilization of vital functions and the prevention of complications, it is essential to identify the appropriate diagnostic procedures and specific prognostic markers.

During the coma the patient is not alert, is unconscious ("irresponsible unresponsiveness", Plum & Posner, 1966) and has Glasgow Coma Scale score (GCS; Teasdale & Jennet, 1974) ≤8. The patient who survives can evolve versus an

Scale (GCS; Teasdale & Jennet, 1974) ⩽ 8. Il paziente che sopravvive può evolvere verso un precoce recupero dello stato di coscienza oppure verso le due condizioni di pDoC: stato vegetativo (SV), più recentemente definito come sindrome di veglia non responsiva (Unresponsive Wakefulness Syndrome, UWS; Laureys et al., 2010) e stato di minima coscienza (SMC; Giacino et al., 2002). Durante lo SV, il paziente presenta la vigilanza e alterna i ritmi di sonno e veglia, ma non mostra risposte comportamentali consce che siano clinicamente evidenti. Nel caso dello SMC, il paziente è vigile e mostra risposte comportamentali riproducibili e minimamente coscienti. Entrambe le condizioni possono rappresentare fasi temporanee seguenti al coma iniziale e precedenti il recupero completo della coscienza, o possono diventare croniche. Si considera che un paziente abbia recuperato completamente la coscienza solo quando è in grado di comunicare intenzionalmente e/o di usare oggetti in maniera funzionale (emerged from MCS, eMCS; Giacino, 2002).

Nonostante allo stato attuale non siano stati ancora completamente definiti i circuiti neuronali e le aree cerebrali che sottendono la coscienza e quindi le indagini strumentali in grado di misurarla, sono state individuate due principali componenti: 1) la vigilanza, controllata dal sistema reticolare attivatore ascendente

early recovery of state of consciousness or versus the two conditions of pDoC: vegetative state (VS), more recently defined as unresponsive wakefulness syndrome (UWS; Laureys et al., 2010) and minimally conscious state (MCS; Giacino et al., 2002). During VS, the patient is alert and alternates sleep and wakefulness state and shows no clinically evident conscious behavioral responses. In the case of MCS, the patient is alert and shows reproducible and minimally conscious behavioral responses. Both conditions can represent temporary phases following the initial coma and preceding complete recovery of consciousness, or they can become chronic. It is considered that a patient has fully recovered consciousness only when he/she is able to communicate intentionally and/or use objects in a functional way (emerged from MCS, eMCS; Giacino, 2002).

Although at present the neuronal circuits and brain areas underlying consciousness and therefore the investigations capable of measuring it, have not been completely defined, two main components have been identified: 1) vigilance, controlled by the ascending activating reticular system which starts from the brainstem and projects to hypothalamus, thalamus, and cortex; 2) awareness, which depends mainly on the associative areas of the cortex and their interconnections (Jennet & Plum, 1972). In pDoCs, such as VS

che parte dal tronco encefalico e proietta all'ipotalamo, al talamo e alla corteccia; 2) la consapevolezza, che dipende principalmente dalle aree associative della corteccia e dalle loro interconnessioni (Jennet & Plum, 1972). Nei pDoC, come lo SV e lo SMC, la funzionalità del sistema reticolare che regola la vigilanza è parzialmente ripristinata, mentre le funzioni corticali e le connessioni cortico-sottocorticali sono danneggiate nello SV e parzialmente preservate nello SMC. La diagnosi differenziale tra SV e SMC è cruciale per definire un percorso di cura personalizzato, in termini di durata, intensità e tipologia di trattamento farmacologico e riabilitativo. I pazienti in SV tendono a mostrare un decorso clinico più sfavorevole (Estraneo et al, 2022) e sono meno responsivi ai trattamenti di neuromodulazione rispetto a quelli in SMC (Thibaut et al., 2022). Allo stato attuale la diagnosi clinica dei pDoC di qualunque eziologia, si basa sulla valutazione di risposte cliniche comportamentali a stimoli multisensoriali standardizzati come descritto nella Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R), che è la scala di riferimento più affidabile, stabilita dall'Aspen Workgroup (Giacino et al., 2002). La CRS-R è ampiamente utilizzata a livello globale e esistono edizioni validate in molte lingue europee, compreso l'italiano (Lombardi et al., 2007; Giacino et al., 2004).

and MCS, the functionality of the reticular system regulating vigilance is partially restored, while cortical functions and cortico-subcortical connections are damaged in VS and partially preserved in MCS.

The differential diagnosis between VS and MCS is crucial to define a personalized therapeutic path, in terms of duration, intensity and pharmacological and rehabilitative treatment. Patients in VS tend to show a more unfavorable clinical course (Estraneo et al., 2022) and are less responsive to neuromodulation treatments than those in MCS (Thibaut et al., 2022). Currently, the clinical diagnosis of pDoC is based on the assessment of clinical behavioral responses to standardized multisensory stimuli, as described in the Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R), which is the most reliable scale established by Aspen Workgroup (Giacino et al., 2002). The CRS-R is widely used and validated editions exist in many European languages, including Italian (Lombardi et al., 2007; Giacino et al., 2004).

Despite the high diagnostic accuracy of CRS-R, in a percentage ranging from 14% to 17% of patients clinically classified as VS, some advanced instrumental techniques, such as functional neuroimaging or neurophysiology, are able to detect cortical activations in response to active paradigms (such as a discrimination task of salient and neutral stimuli)

Nonostante l'elevata accuratezza diagnostica della CRS-R, in una percentuale che varia dal 14% e il 17% di pazienti clinicamente classificati come SV, alcune tecniche strumentali avanzate, quali il neuroimaging funzionale o la neurofisiologia sono in grado di rilevare attivazioni corticali in risposta a paradigmi attivi (quali un compito di discriminazione di stimoli salienti e neutri) suggerendo la presenza di processi di consapevolezza (Schnakers et al, 2022).

suggesting the presence of awareness processes (Schnakers et al, 2022).

U.O.C. Neuroriabilitazione - P.O. Casazza

REFERENZE/REFERENCES

1. https://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?id=1535&lingua=italiano.

2. Plum & Posner, 1966. Plum and Posner's Diagnosis and Treatment of Stupor and Coma, 5th ed Sergi, Paola G. MD; Bilotta, Federico MD. Anesthesia & Analgesia 131(1):p e15-e16, July 2020. | DOI: 10.1213/ANE.0000000000004832

3. Teasdale, G., Jennett, B., Teasdale, G., & Jennett, B. (1974). Glasgow Coma Scale (GCS). Retrieved October, 2(7872), 81-84.

4. Steven Laureys 1, Gastone G Celesia, Francois Cohadon, Jan Lavrijsen, José León-Carrión, Walter G Sannita, Leon Sazbon, Erich Schmutzhard, Klaus R von Wild, Adam Zeman, Giuliano Dolce. Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome. BMC Med. 2010 Nov 1:8:68. doi: 10.1186/1741-7015-8-68.

5. Joseph T Giacino, S Ashwal, N Childs, R Cranford, B Jennett, D I Katz, J P Kelly, J H Rosenberg, J Whyte, R D Zafonte, N D Zasler. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. Neurology. 2002 Feb 12;58(3):349-53. doi: 10.1212/wnl.58.3.349.

6. Giacino JT, Ashwal S, Childs N et al. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. Neurology. Neurology. 2002 Feb 12;58(3):349-53.

7. Plum, F., and Posner J.B. 1982 Prognosis in Coma. In the diagnosis of stupor and coma, Eds. F. Plum and J.B. Posner, pp.329-348. Philadelphia: F.A. Davis.

8. Estraneo, A., Magliacano, A., Fiorenza, S., Formisano, R., Grippo, A., Angelakis, E., ... & Trojano, L. (2022). Risk factors for 2-year mortality in patients with prolonged disorders of consciousness: An international multicentre study. European journal of neurology, 29(2), 390-399.

9. Thibaut, A., Fregni, F., Estraneo, A., Fiorenza, S., Noe, E., Llorens, R., ... & IBIA DOC-SIG. (2023). Sham-controlled randomized multicentre trial of transcranial direct current stimulation for prolonged disorders of consciousness. European Journal of Neurology, 30(10), 3016-3031.

10. Giacino, J. T., Kalmar, K., & Whyte, J. (2004). The JFK Coma Recovery Scale-Revised: measurement characteristics and diagnostic utility. Archives of physical medicine and rehabilitation, 85(12), 2020-2029.

11. Lombardi et al., 2007. Sacco, S., Altobelli, E., Pistarini, C., Cerone, D., Cazzulani, B., & Carolei, A. (2011). Validation of the Italian version of the coma recovery scale-revised (CRS-R). Brain injury, 25(5), 488-495.

12. Schnakers, C., Bauer, C., Formisano, R., Noé, E., Llorens, R., Lejeune, N., ... & Estraneo, A. (2022). What names for covert awareness? A systematic review. Frontiers in Human Neuroscience, 16, 971315.

Dott. Sergio Bagnato
Ricercatore - Specialista in Neurofisiopatologia
Researcher - Specialist in Neurophysiopathology

I biomarcatori molecolari nei disordini della coscienza. Molecular biomarkers in disorders of consciousness.

SEMINARIO SCIENTIFICO

I disordini della coscienza sono delle condizioni in cui, in seguito ad un grave danno cerebrale, la persona perde la consapevolezza di sé e la capacità di interagire con altre persone e l'ambiente circostante. I principali disordini della coscienza comprendono il coma (la persona si presenta con gli occhi chiusi in un sonno da cui non può essere risvegliata), la sindrome della veglia non responsiva (la persona apre gli occhi ma non è consapevole di sé stessa o dell'ambiente circostante) e lo stato di minima coscienza (la persona presenta minimi e incostanti segni di consapevolezza, come seguire con lo sguardo altre persone o eseguire semplici comandi).

Una delle maggiori sfide nel trattamento delle persone con disordini della coscienza è prevedere se e quando riusciranno a recuperare un normale livello di coscienza ed il grado di disabilità al termine del percorso riabilitativo. Accanto agli strumenti tradizionali della valutazione clinica, della valutazione neuroradiologica e della valutazione neurofisiologica, recentemente sono stati considerati diversi biomarcatori molecolari.

In generale, un biomarcatore è un indicatore misurabile della presenza o della severità di una malattia. Per biomarcatore molecolare si intende qualunque molecola che

SCIENTIFIC SEMINAR

Disorders of consciousness (DOC) are conditions wherein individuals lose self-awareness and the ability to interact with others and their environment due to severe brain damage. The main DOC include coma (characterized by a patient who remains with eyes closed and cannot be awakened), unresponsive wakefulness syndrome (where the patient opens their eyes but lacks awareness of themselves or their surroundings), and minimally conscious state (where the patient shows minimal and inconsistent signs of awareness, such as tracking others with their eyes or following simple commands).

One of the major challenges in treating DOC patients is predicting whether and when they will recover a normal level of consciousness and the degree of disability at the end of the rehabilitation process. Alongside traditional tools such as clinical evaluation, neuroradiological assessment, and neurophysiological evaluation, various molecular biomarkers have recently been considered.

In general, a biomarker is a measurable indicator of the presence or severity of a disease. A molecular biomarker refers to any molecule that can be measured in biological samples (e.g., blood glucose level as an

possa essere misurata in campioni biologici (ad esempio, il livello di glucosio nel sangue come indicatore del diabete mellito). Nei disordini della coscienza trovano applicazione due principali tipi di biomarcatori molecolari: i biomarcatori ematici e liquorali ed i biomarcatori genetici.

I biomarcatori ematici e liquorali sono delle molecole rilasciate dal cervello che possono essere dosate nel sangue (tramite un semplice prelievo ematico) o nel liquido cefalorachidiano (ottenuto tramite una puntura lombare). Alcuni esempi includono la catena leggera dei neurofilamenti, l'enolasi neurone-specifica, la beta-amiloide, la proteina tau, la proteina fibrillare acida della glia ed il fattore neurotrofico derivato dal cervello. Il dosaggio di questi biomarcatori ha un significato diverso a seconda che venga effettuato nella fase acuta (entro 24-72 ore dall'evento) o cronica (da settimane a diversi mesi). In fase acuta i biomarcatori aiutano a definire l'entità del danno, in quanto generalmente vengono rilasciati in proporzione alla gravità della lesione cerebrale. Nella fase cronica, servono a valutare la presenza di processi degenerativi di lunga durata, indotti dalla lesione cerebrale. Infatti, il danno determinato da una grave lesione cerebrale non si limita alla fase acuta, ma può essere accentuato da fenomeni di neurodegenerazione e neuroinfiammazione secondari, che possono accentuare i danni neurologici e limitare l'entità del recupero.

La seconda categoria di biomarcatori molecolari è rappresentata dai biomarcatori genetici. Tra gli esempi più noti vi sono i

indicator of diabetes mellitus). In DOC, two main types of molecular biomarkers are applicable: blood and cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers, and genetic biomarkers.

Blood and CSF biomarkers are molecules released by the brain that can be measured in the blood (via a simple blood draw) or in the cerebrospinal fluid (obtained through a lumbar puncture). Examples include neurofilament light chain, neuron-specific enolase, beta-amyloid, tau protein, glial fibrillary acidic protein, and brain-derived neurotrophic factor. The significance of these biomarkers varies depending on whether they are measured in the acute phase (within 24-72 hours of the event) or the chronic phase (from weeks to several months). In the acute phase, biomarkers help define the extent of the damage as they are generally released in proportion to the severity of the brain injury. In the chronic phase, they serve to evaluate the presence of long-term degenerative processes induced by the brain injury. Indeed, the damage from a severe brain injury is not limited to the acute phase but can be exacerbated by secondary neurodegeneration and neuroinflammation, which can worsen neurological damage and limit recovery.

The second category of molecular biomarkers consists of genetic biomarkers. Notable examples include polymorphisms in brain-derived neurotrophic factor and microRNAs. These biomarkers can provide multiple insights, such as understan-

polimorfismi del fattore neurotrofico derivato dal cervello ed i micro-RNA. Le informazioni ottenibili da questi biomarcatori sono molteplici. Ad esempio, possono aiutare a comprendere i meccanismi biologici geneticamente determinati che influenzano l'efficienza dei meccanismi di riparazione del danno cerebrale nei diversi individui o a capire come avviene la regolazione dei geni implicati nei processi di plasticità cerebrale che favoriscono il recupero e in quelli di neurodegenerazione secondaria che invece lo ostacolano.

In conclusione, l'identificazione e l'uso di biomarcatori molecolari nei disordini della coscienza rappresentano una frontiera promettente per quantificare il danno, migliorare le capacità di prognosi a lungo termine e personalizzare i percorsi terapeutici e riabilitativi. Uno dei vantaggi principali dei biomarcatori molecolari è la loro capacità di rilevare cambiamenti biochimici che potrebbero non essere visibili con le tradizionali tecniche di neuroimaging o neurofisiologiche. L'integrazione dei biomarcatori molecolari nelle pratiche cliniche quotidiane potrebbe migliorare l'approccio ai disordini della coscienza, passando da una gestione basata su osservazioni cliniche e strumentali che necessariamente riflettono il funzionamento di strutture neuronali su larga scala, ad una medicina di maggior precisione che utilizza anche dati molecolari. Questo approccio potrebbe portare a una migliore stratificazione dei pazienti, identificando quelli che potrebbero beneficiare di specifici interventi riabilitativi o di terapie sperimentali.

ding the genetically determined biological mechanisms that influence the efficiency of brain damage repair mechanisms in different individuals, and understanding the regulation of genes involved in brain plasticity processes that promote recovery and secondary neurodegeneration processes that hinder it.

In conclusion, the identification and use of molecular biomarkers in DOC represent a promising frontier for quantifying damage, improving long-term prognostic capabilities, and personalizing therapeutic and rehabilitative pathways. One of the main advantages of molecular biomarkers is their ability to detect biochemical changes that might not be visible with traditional neuroimaging or neurophysiological techniques. Integrating molecular biomarkers into daily clinical practice could enhance the approach to DOC, transitioning from management based on clinical and instrumental observations—which necessarily reflect the functioning of large-scale neuronal structures—to more precise medicine that also utilizes molecular data. This approach could lead to better patient stratification, identifying those who might benefit from specific rehabilitative interventions or experimental therapies.

Simona De Salvo, Lilla Bonanno, Caterina Formica, Maria Le Cause, Francesco Corallo

Ricercatori - Researchers

IRCCS "Bonino Pulejo"

Marker prognostici nei Disordini di Coscienza

Una precoce diagnosi dei pazienti con pDoC ha importanti ripercussioni per la scelta dei trattamenti farmacologici e riabilitativi più appropriati, influenzando significativamente le prospettive di recupero. E' quindi fondamentale integrare le valutazioni neurofisiologiche e le tecniche di neuroimaging, indispensabili per definire accuratamente lo stato di coscienza del paziente.

Secondo recenti studi, come la meta-analisi di Magliacano et al. (2023), solo una minoranza di pazienti recupera una coscienza completa (17%) o minima (26%) entro sei mesi dall'evento acuto, evidenziando la gravità e la complessità clinica di questi casi (Conferenza Nazionale di Consenso, Modena, 2000; De Tanti et al., 2015). Tra i marker neurofisiologici, l'assenza bilaterale della componente corticale N20/P25 dei potenziali evocati somatosensoriali (PESS) da stimolazione degli arti superiori, osservata durante la fase acuta, è considerata un indicatore fortemente predittivo di esiti negativi

Prognostic marker of Disorder of Consciousness

Early diagnosis of patients with pDoC has important repercussions for the choice of the most appropriate pharmacological and rehabilitative treatments, significantly influencing prognostic prospects. It is therefore essential to integrate neurophysiological assessments and neuroimaging techniques, which are essential to accurately define the patient's state of consciousness.

According to recent studies, such as the meta-analysis by Magliacano et al. (2023), only a minority of patients recover complete (17%) or minimal (26%) consciousness within six months of the acute event, highlighting the severity and clinical complexity of these cases (National Consensus Conference, Modena, 2000 ; De Tanti et al., 2015). Among neurophysiological markers, the bilateral absence of the N20/P25 cortical component of somatosensory evoked potentials (SEP) from stimulation of the upper limbs, observed during the acute phase, is considered a strongly predictive indi-

(Robinson et al., 2005; Rothstein, 2019), quali la morte o la mancata ripresa della coscienza, come evidenziato in linee guida internazionali (Nolan et al., 2021; Fordyce et al., 2023) e nella raccomandazione dell'American Academy of Neurology per i pazienti con pDoC (Giacino et al., 2018). In entrambe le raccomandazioni è suggerito un approccio multimodale per identificare fattori prognostici affidabili al fine di guidare la pianificazione del percorso di cura in termini di intensità di trattamento e di durata della presa in carico riabilitativa, in funzione delle reali possibilità di recupero.

L'utilizzo di altre metodiche neurofisiologiche (come la registrazione di potenziali evento-relati – P300) durante l'esecuzione di stimoli neurosensoriali (acustici, visivi, tramite Neurowave), ha permesso di valutare in maniera più precisa, le modifiche nelle capacità residue cognitive di questi pazienti (De Salvo S et al, 2015). Inoltre, la valutazione della percezione del dolore tramite potenziali evocati da stimolazione laser ha dimostrato di poter migliorare significativamente la differenziazione clinica tra SV e SMC, fornendo stime prognostiche affidabili (De Salvo S et al, 2015).

Negli ultimi anni, anche l'uso di tecniche di stimolazione magnetica transcranica (TMS) e di stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS) sta emergendo come metodica promettente per

cator of negative outcomes (Robinson et al., 2005 ; Rothstein, 2019), such as death or absence of recovery of consciousness, as highlighted in international guidelines (Nolan et al., 2021; Fordyce et al., 2023) and in the recommendation of the American Academy of Neurology for patients with pDoC (Giacino et al., 2018). In both recommendations, a multimodal approach is suggested to identify reliable prognostic factors in order to guide the planning of the treatment in terms of intensity and duration of rehabilitative management.

The use of other neurophysiological methods (such as event-related potentials - P300) during the execution of neurosensory stimuli (acoustic, visual, by using Neurowave), could evaluated more precisely the changes in residual cognitive abilities of these patients (De Salvo S et al, 2015). Furthermore, the evaluation of pain perception by using laser evoked potentials (LEP), significantly improve the clinical differentiation between VS and MCS, providing reliable prognostic markers (De Salvo S et al, 2015).

In recent years, the use of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) techniques is also emerging as a promising method to evaluate and potentially improve brain function in patients with pDoC. rTMS, in particular, can modulate neuronal activity and has

valutare e potenzialmente migliorare la funzione cerebrale in pazienti con pDoC. La rTMS, in particolare, può modulare l'attività neuronale e ha mostrato risultati incoraggianti nel migliorare alcuni aspetti della funzione cognitiva in questi pazienti (Formica C et al., 2021).
Il ruolo dell'imaging strutturale e funzionale è altrettanto fondamentale nella valutazione precoce di questi pazienti. Nell'ambito degli studi sui pazienti con pDoC vi sono ipotesi più recenti che alla base della coscienza vi sia un "global neuronal workspace" (Mashour et al., 2020) con connessioni funzionali tra la corteccia frontale pre-mediale e quella parietale.
Il neuroimaging funzionale (f-MRI) è in grado di valutare l'integrità funzionale di aree corticali, che suggeriscono la presenza di un livello di coscienza (Marino S. et al, 2016). E' stato ampiamente documentato che isole di tessuto cerebrale funzionanti, soprattutto nelle aree corticali primarie, possono essere riscontrate anche in pazienti clinicamente in SV (Schiff et al., 2002). Tuttavia l'eterogeneità dei dati di neuroimaging fornita dalla letteratura sui DoC non permette di attribuire con certezza ad alcun quadro valore di prova positiva o negativa del livello di coscienza nel singolo paziente. Negli ultimi anni si sono sviluppate tecniche di fMRI in grado di evidenziare attivazioni corticali in risposta a compiti attivi in assenza

shown important results in improving some aspects of cognitive function in these patients (Formica C et al., 2021).
The role of structural and functional imaging is equally fundamental in the early evaluation of these subjects. In the context of studies on pDoC patients, there are more recent hypotheses that at the basis of consciousness there is a "global neuronal workspace" (Mashour et al., 2020) with functional connections between the pre-medial frontal and parietal cortex.
Functional neuroimaging (fMRI) is able to evaluate the functional integrity of cortical areas, which suggests the presence of a level of consciousness (Marino S. et al, 2016). It has been widely documented that islands of functioning brain tissue, especially in primary cortical areas, can also be found in patients clinically in VS (Schiff et al., 2002). In recent years, fMRI techniques highlighted cortical activations in response to active tasks in the absence of motor tasks in patients with pDoC (such as imagining a movement; Owen et al., 2005). Furthermore, fMRI is able to evaluate changes in cerebral flow secondary to cognitive processes in real time (e.g. evaluating acoustic perception, sound and speech comprehension, Boly et al., 2007; Di et al. , 2007, Marino S et al, 2017). The combination of these advanced methods, together with a treatment approach supported by the active invol-

di compiti motori in pazienti con pDoC (quali l'immaginazione di un movimento; Owen et al., 2005). La fMRI è peraltro in grado di valutare cambiamenti di flusso cerebrale secondario a processi cognitivi in tempo reale (es. valutare le capacità di comprensione quali la percezione acustica, comprensione del suono, della parola, Boly et al., 2007; Di et al., 2007, Marino S et al, 2017). La combinazione di queste metodiche avanzate, insieme a un approccio di cura supportato dal coinvolgimento attivo dei caregiver, forma la base per una gestione ottimale dei pazienti con pDoC, mirando a massimizzare le possibilità di recupero e a migliorare la qualità della vita sia dei pazienti sia delle loro famiglie (Corallo F et al, 2018).

vement of caregivers, forms the basis for optimal management of patients with pDoC, aiming to maximize the chances of recovery and improve the quality of life of both patients and their families (Corallo F et al, 2018).

REFERENZE/REFERENCES

1. Magliacano, A., De Bellis, F., Panico, F., Sagliano, L., Trojano, L., Sandroni, C., & Estraneo, A. (2023). Long-term clinical evolution of patients with prolonged disorders of consciousness due to severe anoxic brain injury: A meta-analytic study. European Journal of Neurology, 30(12), 3913-3927, di Consenso, C. N. (2000) Modena (Italy), 20.

2. De Tanti, A., Zampolini, M., Pregno, S., & CC3 Group. (2015). Recommendations for clinical practice and research in severe brain injury in intensive rehabilitation: the Italian Consensus Conference. Eur J Phys Rehabil Med, 51(1), 89-103.

3. Rothstein, T. L. (2019). SSEP retains its value as predictor of poor outcome following cardiac arrest in the era of therapeutic hypothermia. Critical Care, 23, 1-7.

4. Estraneo, A., Moretta, P., Loreto, V., Lanzillo, B., Cozzolino, A., Saltalamacchia, A., Trojano, L. (2013). Predictors of recovery of responsiveness in prolonged anoxic vegetative state. Neurology, 80(5), 464-470.

5. Nolan, J. P., Sandroni, C., Böttiger, B. W., Cariou, A., Cronberg, T., Friberg, H., Soar, J. (2021). European resuscitation council and European society of intensive care medicine guidelines 2021: post-resuscitation care. Resuscitation, 161, 220-269.

6. Fordyce, C. B., Kramer, A. H., Ainsworth, C., Christenson, J., Hunter, G., Kromm, J., Teitelbaum, J. (2023). Neuroprognostication in the post cardiac arrest patient: a Canadian Cardiovascular Society position statement. Canadian Journal of Cardiology, 39(4), 366-380.

7. Giacino, J. T., Katz, D. I., Schiff, N. D., Whyte, J., Ashman, E. J., Ashwal, S., Armstrong, M. J. (2018). Practice guideline update recommendations summary: disorders of consciousness: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology; the American Congress of Rehabilitation Medicine; and the National Institute on Disability, Independent Living, and Rehabilitation Research. Neurology, 91(10), 450-460.

8. De Salvo, S., Caminiti, F., Bonanno, L., De Cola, M. C., Corallo, F., Caizzone, A., Marino, S. (2015). Neurophysiological assessment for evaluating residual cognition in vegetative and minimally conscious state patients: A pilot study. Functional Neurology, 30(4), 237.

9. Formica, C., De Salvo, S., Corallo, F., Alagna, A., Logiudice, A. L., Todaro, A., Marino, S. (2021). Role of neurorehabilitative treatment using transcranial magnetic stimulation in disorders of consciousness. Journal of International Medical Research, 49(2), 0300060520976472.

10. Mashour, G. A., Roelfsema, P., Changeux, J. P., & Dehaene, S. (2020). Conscious processing and the global neuronal workspace hypothesis. Neuron, 105(5), 776-798.

11. Marino, S., Bonanno, L., Giorgio, A. (2016). Functional connectivity in disorders of consciousness: methodological aspects and clinical relevance. Brain imaging and behavior, 10, 604-608.

12. Schiff, N. D., Ribary, U., Moreno, D. R., Beattie, B., Kronberg, E., Blasberg, R., Plum, F. (2002). Residual cerebral activity and behavioural fragments can remain in the persistently vegetative brain. Brain, 125(6), 1210-1234.

13. Owen, A. M. (2008). Disorders of consciousness. Annals of the New York Academy of Sciences, 1124(1), 225-238.

14. Boly, M., Balteau, E., Schnakers, C., Degueldre, C., Moonen, G., Luxen, A., Laureys, S. (2007). Baseline brain activity fluctuations predict somatosensory perception in humans. Proceedings of the National Academy of Sciences, 104(29), 12187-12192.

15. Marino, S., Bonanno, L., Ciurleo, R., Baglieri, A., Morabito, R., Guerrera, S., De Stefano, N. (2017). Functional evaluation of awareness in vegetative and minimally conscious state. The Open Neuroimaging Journal, 11, 17.

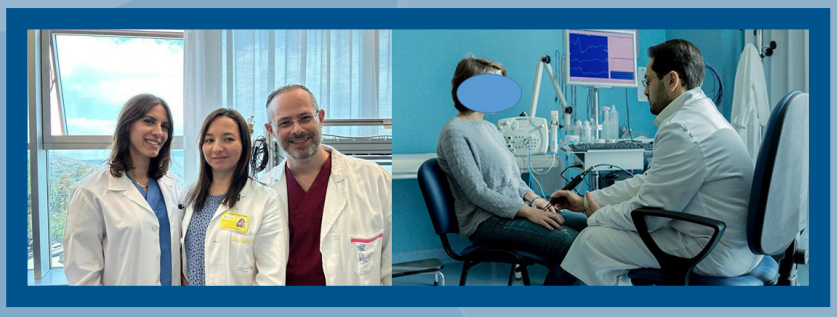
16. Corallo, F., Bonanno, L., Lo Buono, V., De Salvo, S., Rifici, C., Bramanti, A., Marino, S. (2018). Coping strategies in caregivers of disorders of consciousness patients. Neurological Sciences, 39, 1375-1381.

IRCCS inME

Instant Camera

Servizio Amministrativo Ricerca Sanitaria

Team Elaborazione Dati



Tecnici di Neurofisiopatologia

Staff Direzione Scientifica

Segreteria, Uff. Personale, Biblioteca, Grant Office, Technology Transfer Office