



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Sede Amministrativa: Università degli Studi di Padova

Dipartimento di Neuroscienze

SCUOLA DI DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE MEDICHE ,CLINICHE E SPERIMENTALI
INDIRIZZO NEUROSCIENZE CICLO XXII

LA QUETIAPINA NELLA GESTIONE DELL'AGITAZIONE E
DELL'AGGRESSIVITA' NEL PAZIENTE ADULTO CON GRAVE
CEREBROLESIONE ACQUISITA: UN STUDIO PROSPETTICO
OSSERVAZIONALE

Direttore della Scuola : Ch.mo Prof. Antonio Tiengo

Coordinatore d'indirizzo: Ch.mo Prof. Corrado Angelini

Supervisore : Ch.mo Prof. Giulia Perini

Dottorando Sara Piccoli

INDICE

<i>Riassunto</i>	<i>pag. III</i>
<i>Introduzione</i>	<i>pag. 1</i>
<i>Le cerebrolesioni acquisite</i>	<i>pag. 4</i>
- Le gravi cerebrolesioni acquisite	pag. 4
- Fisiopatologia delle cerebrolesioni	pag. 5
- Le malattie cerebrovascolari	pag. 7
- I traumi cranio-encefalici	pag. 9
<i>I disturbi neuropsichiatrici nelle</i>	
<i>cerebrolesioni acquisite</i>	<i>pag. 14</i>
- L'agitazione post-traumatica	pag. 19
- Il trattamento farmacologico	pag. 23
- I farmaci neurolettici atipici	pag. 26
- I neurolettici atipici nelle GCA	pag. 29
<i>Lo studio sperimentale</i>	<i>pag. 32</i>
- Casistica	pag. 32

- Strumenti	pag. 34
<i>Scopo della tesi</i>	<i>pag. 37</i>
<i>Analisi dei dati- Risultati</i>	<i>pag. 40</i>
<i>Conclusioni</i>	<i>pag. 42</i>
<i>Bibliografia</i>	<i>pag. 46</i>
<i>Tabelle-Allegati</i>	<i>pag. 50</i>

RIASSUNTO

L'utilizzo di antipsicotici atipici nei pazienti con grave cerebrolesione acquisita ha il suo razionale nel meccanismo d'azione di queste molecole rispetto ai neurolettici convenzionali.

In questa tipologia di pazienti è necessario nella maggior parte dei casi intervenire farmacologicamente su quadri di tipo comportamentale e su aspetti cognitivi che si manifestano in seguito al danno, piuttosto che sulla produttività psicotica classica dei quadri schizofrenici. In altre parole, l'efficacia antipsicotica derivante dal blocco della via dopaminergica mesolimbica sulla sintomatologia positiva, non è la caratteristica dirimente nella scelta di un farmaco antipsicotico nel grave cerebroleso. Svolgono un ruolo di maggiore rilevanza nella scelta terapeutica le potenzialità che ha il farmaco di non influire negativamente su un quadro motorio già gravemente compromesso, e contemporaneamente di contenere aspetti comportamentali di entità tale da compromettere il buon esito di un percorso riabilitativo.

Alla luce di quanto detto, l'agonismo D₂ dovrebbe non interferire con i livelli fisiologici di dopamina nelle vie deputate al corretto funzionamento della motricità e del sistema endocrino, risparmiando quindi ai pazienti effetti secondari quali i sintomi extrapiramidali (EPS) e l'iperprolattinemia, che si avrebbero con il blocco dei recettori dopaminergici delle vie nigrostriatali, mesocorticali e tuberoinfundibolari. Inoltre, per ciò che riguarda la sintomatologia negativa, l'agonismo dopaminergico dovrebbe ripristinare un'adeguata attività dopaminergica nelle vie in cui questa è deficitaria, come può essere la via mesocorticale.

A differenza di quanto accade nella schizofrenia, il deficit nel caso di paziente con

grave cerebrolesione acquisita è verosimilmente di natura secondaria, cioè legato alla lesione riportata. Anche se si tratta di meccanismi d'azione adottati per la schizofrenia, dunque, di frequente nei pazienti con grave cerebrolesione si assiste alla comparsa di una sintomatologia simile a quella negativa propriamente schizofrenica, con apatia, abulia, mancanza di iniziativa o, come nel nostro campione di pazienti oggetto di studio, si assiste alla comparsa di alterazioni comportamentali sul versante produttivo dell'agitazione e dell'aggressività.

Un ulteriore aspetto dirimente nella scelta di un antipsicotico nel trattamento riabilitativo di questi pazienti è la sua efficacia sulla dimensione cognitiva.

Sono stati reclutati 20 soggetti in regime di ricovero ordinario presso l'Unità per la Riabilitazione delle turbe Neuropsicologiche Acquisite (URNA) dell'IRCCS "E. Medea" Ass. La Nostra famiglia-Polo Veneto di Conegliano e Pieve di Soligo (TV).

I soggetti sono affetti da agitazione post-lesionale come conseguenza di grave cerebrolesione acquisita (GCA).

I soggetti del campione, al manifestarsi nel corso del ricovero di comportamenti aggressivi o di episodi di agitazione di entità e durata tali da necessitare trattamento clinico, sono stati trattati farmacologicamente con quetiapina. Le variazioni comportamentali sono state registrate con la scala ABS. Al momento del reclutamento, il punteggio alla scala Level of Cognitive Functioning (LCF) era compreso tra 4 e 6.

Si è inoltre provveduto a reclutare un campione di controllo, comparabile per sesso, età, scolarità e LCF che manifestasse alterazioni della sfera cognitiva e comportamentale, ma per il quale non fosse opportuno dal punto di vista clinico il trattamento farmacologico.

Entrambi i gruppi sono stati valutati sul piano motorio con la FIM (Functional

Indipendence Measure).

I due gruppi di pazienti ricevono in misura uguale trattamenti riabilitativi multidisciplinari, in regime di ricovero ospedaliero.

Al termine dell'osservazione, i due gruppi (trattato e non trattato farmacologicamente) sono stati misurati e confrontati per LCF e FIM per valutare ove presente l'entità del miglioramento e se presenti o meno influenze del farmaco sul piano cognitivo e motorio nel campione che ha assunto il farmaco rispetto all'altro. Nel campione trattato è stata fatta un'analisi qualitativa per quantificare, descrivere le caratteristiche e l'andamento del disturbo comportamentale in relazione all'assunzione dell'antipsicotico. I risultati dimostrano che la quetiapina riduce effettivamente la sintomatologia comportamentale; il campione che ha assunto il farmaco è risultato comunque migliorare dal punto di vista cognitivo e anche sul piano motorio. In altre parole, la quetiapina utilizzata nel paziente con grave cerebrolesione acquisita affetto da agitazione e aggressività, consente di ridurre la sintomatologia senza influenzare negativamente gli aspetti cognitivi e motori.

ABSTRACT

The use of atypical antipsychotic in the treatment of patients with severe acquired brain injury is linked to the molecule's mechanism of action. This characteristic makes this drugs different from other antipsychotic agents.

Pharmacological treatment of behaviour and cognitive patterns occurring after the incident is most often required for this class of patients than treating the typical psychotic productivity of schizophrenic patterns. What is more relevant in the choice of the drug is its potential of not further affecting motor functions which are already seriously compromised. The drug should also be able to control behavioural aspects

which could compromise the rehabilitation process.

Agonism at D₂ receptors has shown not to affect the physiological levels of dopamine in the pathways involved in the regulation of motricity and the endocrine system. This allows patients to avoid side effects like extrapyramidal symptoms (EPS) and hyperprolactinemia, which are caused by blocking dopaminergic activity of nigrostriatal, mesocortical and tuberoinfundibular pathways. As for the negative symptomatology, partial dopaminergic agonism should also increase dopaminergic activity in areas where it may be low, such as the mesocortical pathway.

Unlike in schizophrenia, deficit in patients with severe ABI is usually secondary, as it is related to the reported lesion. However, symptomatology in patients with severe ABI is similar to the typical negative symptomatology of schizophrenia and it is characterized by apathy, abulia, lack of initiative or behavioural disease and cognitive symptoms.

Another relevant aspect in the choice of an antipsychotic drug for the rehabilitation treatment of these patients refers to its effects on cognitive functioning. Experimental studies on neurocognitive effects of second generation antipsychotics like quetiapine on schizophrenic brain showed improvements of some cognitive functions, namely verbal learning and working memory.

Twenty subjects were selected and recruited between the ordinary hospitalized from the Unit for the Rehabilitation of Neuropsychological Acquired Disorders (*Unità per la Riabilitazione delle turbe Neuropsicologiche Acquisite URNA*) of IRCCS “E. Medea” Ass. La Nostra famiglia -Polo Veneto of Conegliano and Pieve di Soligo (TV).

Individuals suffer from post-lesion behavioural disease as a result of Acquired Brain Injury (ABI).

The subjects of the sample who, during the hospitalization, manifested episodes of

aggressive behavior or anxiety with such a scale and a duration that required clinical treatment, were treated medically with quetiapine.

The behavioral changes were recorded through ABS scale. At the time of recruitment, the rating of “Level of Cognitive Functioning (LCF)” scale, was between 4 and 6.

It was also recruited a control sample, comparable in age, education, sex and LCF whose cognitive and behavioral changes were altered but not as to require a clinically justified drug treatment.

Both groups were evaluated on the motor level FIM (Functional Independence Measure).

The two groups of patients received equally multidisciplinary rehabilitative treatment during ordinary hospitalization.

At the end of the observation period, the two groups (pharmacologically treated and non-treated) were compared and measured through LCF and FIM. In detail, it was verified whether any improvement showed, its magnitude and, eventually, if the pharmacologically treated sample manifested any drug influences on the cognitive and motor level compared to the non treated sample.

It was taken qualitative analysis of the treated sample in order to quantify and describe both characteristics and trend of behavioral disturbances with reference to anti-psychotic taking. The results demonstrate that quetiapine reduce behavioural diseases; the sample treated with drug has improved in neuropsychology and motricity index. In other words, quetiapine used in acquired brain injury with behavioural disease can reduce symptoms without interferences in cognitive and motor aspects.

INTRODUZIONE

Le cerebrolesioni acquisite (GCA) sono patologie molto frequenti e che hanno spesso esiti invalidanti per coloro che riescono a sopravvivere alla lesione, sia essa di natura traumatica o cerebrovascolare. Per quanto riguarda la situazione italiana, si può ipotizzare che i gravi disabili da trauma cranico possono essere stimati sui 13-14.000/anno. Il numero di persone che presentano tali problemi è in costante aumento, tanto che le GCA rappresentano una delle cause principali di disabilità fisica, cognitiva, psicologica e una delle più importanti limitazioni alla partecipazione sociale nelle persone in giovane età. Inoltre, le GCA determinano spesso un cambiamento dello stile di vita della persona che ne è affetta, nonché profondi sconvolgimenti familiari e costi molto elevati sia a carico dell'individuo che della società.

Generalmente una persona con GCA necessita di ricovero ospedaliero di durata variabile, da alcuni giorni ad alcune settimane, per interventi di rianimazione e/o neurochirurgici, seguiti spesso da un periodo variabile di coma (fase acuta). Dopo questa fase sono necessari interventi medico-riabilitativi di tipo intensivo, anch'essi da effettuare in regime di ricovero ospedaliero, per permettere alla persona il maggior recupero delle abilità compromesse e della propria autonomia (fase post-acuta o riabilitativa). Finito il periodo di ricovero ospedaliero, la riabilitazione prosegue in strutture riabilitative. Dopo questa fase, nella maggior parte dei casi di GCA permangono comunque delle sequele che rendono necessari interventi di carattere sanitario e sociale a lungo termine, volti ad affrontare menomazioni e disabilità persistenti e difficoltà di reinserimento familiare, sociale, scolastico, lavorativo (fase del reinserimento o degli esiti). Si può quindi capire perché gli esiti disabilitanti delle

GCA, in particolare di quelle traumatiche, costituiscano un problema di particolare rilevanza sanitaria e sociale nel nostro Paese, come nella maggior parte delle nazioni industrializzate.

Per quanto riguarda la riabilitazione di pazienti con GCA che presentano disturbi comportamentali post-lesionali non sono presenti studi recenti in letteratura. Frequenti sono invece le ricerche effettuate a proposito dei farmaci. Quello che si riscontra negli studi pubblicati è che una diagnosi precoce ed un trattamento specifico di queste sequele neuropsichiatriche è fondamentale per il successo riabilitativo e la reintegrazione del soggetto. La presa in carico e il trattamento di questi pazienti è quindi sicuramente da svolgersi con un approccio multidisciplinare per poter affrontare al meglio le singole problematiche ma anche la situazione nella sua complessità globale.

Ai disturbi comportamentali che presentano i pazienti oggetto di questo studio vanno sommate le disabilità gravi e a lento recupero che sono come già detto conseguenze della serie di complesse menomazioni legate alla GCA. Inoltre, l'evento lesivo non colpisce solo la persona ma anche la sua famiglia, in particolare dal punto di vista emotivo, psicologico, assistenziale, economico. L'equilibrio familiare si rompe e, nel caso di gravi disabilità, tutta la vita va ripensata ed organizzata in funzione della nuova situazione. L'agitazione e l'aggressività pongono quindi un'ulteriore seria sfida alla riabilitazione e al reinserimento in società dei pazienti. Questo non solo per la gravità delle lesioni che di solito presentano i soggetti, ma anche perché questi comportamenti rendono più difficile l'adesione del paziente al piano di trattamento e la sua gestione al domicilio da parte dei caregiver, alle volte portando ad un ricovero prolungato o ad una loro istituzionalizzazione. È quindi fondamentale dare sostegno alla famiglia, osservare il paziente nelle diverse situazioni (i comportamenti, individuare condizioni ambientali

o fattori scatenanti, così come quelli tranquillizzanti e che favoriscono un riadattamento al comportamento idoneo) e lavorare in equipe per poter raggiungere i migliori risultati possibili sia per il recupero delle abilità compromesse, sia per la gestione dei disturbi comportamentali. Il tutto è possibile tramite un progetto riabilitativo realmente personalizzato, condiviso e integrato nel contesto socio-ambientale dell'individuo e della sua famiglia.

LE CEREBROLESIONI ACQUISITE

Il termine gravi cerebrolesioni acquisite (GCA) raggruppa patologie di diversa natura che in base alla loro eziologia possono essere suddivise in tre classi: le malattie cerebrovascolari, i traumi cranioencefalici (TCE), le lesioni cerebrali non traumatiche: intossicazione da overdose di droghe, abuso cronico di sostanze, avvelenamento da monossido di carbonio; meningiti, ascessi, encefaliti batteriche, virali, da AIDS, funghi o parassiti; carenze nutrizionali; epilessia cronica.

Come indicato dal termine, vengono escluse da questa condizione tutte le situazioni di danno cerebrale congenito, ad insorgenza perinatale o a carattere degenerativo.

LE GRAVI CEREBROLESIONI ACQUISITE

“Per grave cerebro lesione acquisita si intende un danno cerebrale, dovuto a trauma cranio-encefalico o ad altre cause (anossia cerebrale, emorragia, ischemia cerebrale, etc.), tale da determinare una condizione di coma di durata non inferiore alle 24 ore, e menomazioni sensomotorie, cognitive o comportamentali permanenti, tali da comportare disabilità. Si può stimare che ogni anno in Italia vi siano almeno 10-15 nuovi casi anno/100.000 abitanti di GCA. In termini di prevalenza, si può ipotizzare che un numero di persone compreso tra i 300 e 800/100.000 abitanti presenti una grave cerebro lesione acquisita.” (II Conferenza di Consenso Nazionale, Verona 2005).

Dallo studio condotto dal Gruppo Italiano per lo Studio delle Gravi Cerebrolesioni Acquisite e Riabilitazione (GISCAR) si rileva che l'eziologia traumatica è quella predominante (61%), mentre il 39% dei pazienti presenta cerebrolesione da cause non traumatiche (emorragie cerebrali in prevalenza ma anche ischemie e anossie). Il gruppo di pazienti con eziologia cerebrovascolare ha una età superiore ai pazienti traumatici

(media 53 anni verso 34) e sembra avere una peggiore prognosi di recupero.

Inoltre, le GCA rappresentano un problema sanitario e sociale rilevante per diversi motivi, innanzitutto per l'elevata incidenza e prevalenza di queste patologie che colpiscono giovani e adulti in piena età scolastica o lavorativa (in particolare quelle di origine traumatica), ma anche per la numerosità e la complessità delle sue sequele disabilitanti di tipo sensomotorio, comportamentale e cognitivo. Altre motivazioni possono essere l'impatto emotivo e materiale sulla famiglia, con necessità di modificazioni nella stile di vita dei componenti della famiglia stessa, le conseguenze sociali (difficoltà di reinserimento) e la necessità di un elevato impiego di risorse, sia in ambito sanitario che sociale, con interventi complessi e prolungati nel tempo, diversificati in funzione del fabbisogno della persona cerebrolesa e della sua famiglia.

FISIOPATOLOGIA DELLE CEREBROLESIONI

L'encefalo è l'unico organo all'interno di un contenitore inestensibile, il cranio. Il contenuto della scatola cranica è costituito da parenchima, liquido cerebrospinale (o liquor) e sangue. Il volume dei tre componenti è fisso e caratterizzato da una pressione intracranica (PIC), inferiore ai 20 mmHg.

Se si aggiunge una nuova massa fluida o solida negli spazi intracranici vi sarà una reciproca riduzione degli spazi dedicati al sangue, al liquor e al parenchima per evitare l'aumento della PIC. Questo è possibile grazie ad un sistema di tamponamento che permette di mantenere la pressione costante attraverso dei meccanismi di compenso: traslocazione del liquor, riassorbimento del liquor, riduzione del volume ematico ed atrofia del parenchima cerebrale (coinvolgente il tessuto vicino alla massa che cresce). Tuttavia, quando vi è un aumento o la nascita di una massa intracranica che supera una

certa dimensione o cresce troppo velocemente, i sistemi di compenso non sono sufficienti e si può andare incontro ad un aumento di PIC, cioè ad ipertensione endocranica. Ci sono alcune condizioni patologiche che determinano l'aumento della PIC, tra cui i traumi cranici, per gli ematomi ed edemi conseguenti, le emorragie, l'idrocefalo e le neoplasie. La prima conseguenza dell'ipertensione endocranica è un'ischemia cerebrale diffusa dovuta alla riduzione del flusso ematico cerebrale come conseguenza dei compensi e dell'aumento di PIC che impedisce l'entrata del flusso ematico. In risposta, la pressione arteriosa aumenta per poter comunque far arrivare sangue all'encefalo, organo fondamentale che non può restare senza sangue per più di qualche minuto, ma non sempre questa risposta è sufficiente per evitare l'ischemia.

Dal punto di vista clinico si riconoscono quattro fasi (dette di Kocher) corrispondenti ad un sempre maggior aumento della PIC:

1. PIC costante, funzionano i meccanismi di compenso. Il paziente è sveglio;
2. piccolo aumento di PIC per ogni piccolo aumento di volume; si può rilevare dall'analisi del fondo dell'occhio dove si vede un edema della papilla ottica. Il paziente presenta cefalea;
3. disturbi della coscienza, sonnolenza, elevazione della pressione arteriosa, bradicardia. A causa dell'eccessiva pressione, parte del parenchima ernia attraverso il forame di Pacchioni andando così a premere sul mesencefalo, causando sofferenza alla sostanza reticolare;
4. il paziente entra in coma e presenta anisocoria (dilatazione di una sola pupilla). Se la situazione peggiora può comparire midriasi bilaterale (dilatazione di entrambe le pupille), segno di una compromissione più severa.

Il grado del coma viene valutato tramite la Glasgow Coma Scale (GCS). Il punteggio

totale della scala va da un minimo di 3 ad un massimo di 15; per punteggi inferiori o uguali a 8 il paziente non è cosciente.

LE MALATTIE CEREBROVASCOLARI

Le patologie cerebrovascolari sono le malattie neurologiche più diffuse, con un aumento esponenziale di frequenza con il crescere dell'età. Rappresentano la prima causa di invalidità e la terza causa di morte nei Paesi industrializzati: la mortalità varia dal 15% al 40% a seconda delle casistiche. Nel 2002 in Italia l'11,7% dei decessi era legato a malattie cerebrovascolari; nel 2006, in Veneto, i decessi per malattie cerebrovascolari costituivano il 39,7% del totale (34,8% nei maschi, 44,5% nelle donne).

Tra queste malattie ritroviamo l'encefalopatia anossica e l'ictus, ischemico ed emorragico.

L'encefalopatia anossica rappresenta il 19% delle malattie cerebrovascolari. È un complesso quadro patologico che si viene a creare in seguito alla mancanza d'ossigeno (ipossia) ed è quindi caratterizzato prevalentemente da una severa acidosi metabolica che ha come conseguenza un'insufficienza multiorgano. L'acidosi metabolica, infatti, determina un danno alle membrane cellulari con conseguente edema citotossico, riduce la gittata cardiaca e la possibilità di autoregolazione della perfusione cerebrale. La pressione arteriosa sistemica diminuisce mentre la pressione intracranica aumenta determinando una ridotta perfusione cerebrale con conseguenti infarti nei territori delle principali arterie cerebrali e necrosi della corteccia e della sostanza bianca.

L'ictus è invece la malattia cerebrovascolare più frequente: l'incidenza complessiva è alquanto omogenea nei Paesi Occidentali e viene stimata a circa 2 casi ogni mille

persone ogni anno. In Italia si verificano quindi circa 100.000 nuovi ictus l'anno, tre episodi su quattro si verificano in soggetti ultra sessantacinquenni, uno su due negli oltre 75 anni. L'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce l'ictus come una "disfunzione neurologica acuta di origine vascolare... con sintomi e segni corrispondenti al coinvolgimento di una determinata area del cervello."

Numerosi sono i fattori di rischio per l'ictus individuati in diversi studi di popolazione. Concorde assoluta c'è solo rispetto al ruolo dell'ipertensione arteriosa che va ad aggravare l'aterosclerosi, mentre sono considerati altri possibili fattori di rischio l'età, il diabete, il fumo, l'obesità, l'alcool, la coronaropatia e la dislipidemia.

In clinica si differenziano due tipi fondamentali di ictus, ischemico ed emorragico.

L'ictus ischemico si verifica nell'80% dei casi ed è la conseguenza di una riduzione del flusso sanguigno in aree del cervello che si tramutano in aree necrotiche. Può essere dovuto all'occlusione di un vaso in seguito a trombosi o embolia. Ci sono tre diverse manifestazioni cliniche dell'ictus ischemico:

- attacco ischemico transitorio (TIA): sintomatologia che si risolve nelle 24 ore senza evidenza alla TAC di una lesione infartuale, quindi con una risoluzione completa.
- ictus in evoluzione: progressione clinica di deficit causati da ischemia cerebrale. Inizia gradualmente e peggiora lentamente fino ad una situazione clinica completamente sviluppata.
- ictus acuto: deficit neurologico con inizio improvviso e che si manifesta con una distribuzione che è coerente e proporzionale all'area di distribuzione del vaso occluso o danneggiato, o all'area di ischemia cerebrale.

L'ictus emorragico è meno frequente e rappresenta solo il 20% dei casi. A sua volta può essere distinto in:

- emorragia cerebrale (15%): fuoriuscita di sangue nel parenchima per rottura di un vaso arterioso. L'emorragia cerebrale è definita a "sede tipica" quando localizzata a livello delle strutture profonde (nucleo lenticolare, talamo, capsula interna), mentre si definisce "sede atipica" se localizzata nella sostanza bianca frontale, parietale o parieto-occipitale, nel ponte e nel nucleo dentato del cervelletto. L'origine dell'emorragia non è traumatica, tant'è che l'ipertensione arteriosa rappresenta il fattore di rischio più importante. Nelle forme massive l'esordio è acuto, ma nella maggior parte dei casi il deficit neurologico compare in modo graduale evolvendo progressivamente. Il peggioramento può arrestarsi in un qualsiasi momento oppure progredire fino all'exitus.
- emorragia subaracnoidea, ESA (5%): versamento di sangue nello spazio subaracnoideo, tra aracnoide e pia madre, che contiene il liquor. Nell'80% dei casi è dovuta alla rottura di un aneurisma, nel 5% si rompe una malformazione arterovenosa e nel restante 15% non si scopre la causa del sanguinamento e si parla di ESA *sine materia*. Sebbene rara, è il sottotipo di ictus di maggior gravità ed è molto frequente nei casi gravi di TCE con prolungata perdita di coscienza. La mortalità è di circa il 10% nei primi giorni e del 50% nel primo mese, mentre circa il 50% dei sopravvissuti presenta sequele neurologiche di diversa entità.

I TRAUMI CRANIO - ENCEFALICI

Il termine trauma cranio-encefalico (TCE) indica un "danno al tessuto cerebrale causato da una forza meccanica esterna che determina una perdita di coscienza, amnesia post-traumatica, frattura del cranio o segni neurologici obiettivi che possono essere attribuiti a un evento traumatico sulla base di evidenze radiologiche o di un esame delle funzioni

psichiche.”. Una definizione utile sul piano riabilitativo è quella proposta dalla National Head Injury Foundation: «Il trauma cranio encefalico è un danno cerebrale di natura non degenerativa né congenita, ma causato da una forza esterna. Tale danno può determinare una diminuzione od un’alterazione del livello di coscienza e menomazioni a livello cognitivo, emotivo, fisico. Tali menomazioni possono essere temporanee o permanenti e determinare disabilità parziale o completa e/o difficoltà di adattamento psicosociale» (I Conferenza di Consenso Nazionale, Modena 2000).

La lesione traumatica rappresenta la prima causa di morte e di invalidità nel giovane adulto (15-45 anni). “Una recente review sugli studi epidemiologici in Europa suggerisce un’incidenza di 235 casi ospedalizzati (inclusi i decessi) ogni 100.000 persone; negli USA l’incidenza stimata è di 150 ogni 100.000 persone.”⁽¹⁾ Le cifre esatte sono difficili da stabilire, tuttavia si calcola che in Italia l’incidenza sia di 300 casi per 100.000 abitanti l’anno, nella proporzione di due uomini e una donna. Le morti calcolate sono più di 12.000–15.000 l’anno (25 decessi ogni 100.000 abitanti all’anno); postumi gravi si riscontrano in 15.000-20.000 pazienti/anno, con una prevalenza di circa 7.000–8.000 pazienti. In particolare, dati della Federazione Nazionale Associazioni Trauma Cranico, riportano che su 100 TCE, 10 muoiono, 4 rimangono in stato vegetativo persistente, 9 hanno un esito grave, 64 un esito medio e solo 13 hanno un buon esito. Circa il 70% dei traumi gravi avviene in seguito ad incidenti stradali, il 20% avviene per cadute accidentali e incidenti domestici, il 5% per incidenti sul lavoro, il 2% per aggressioni e sport e il restante 1% per altri motivi.

L’etiologia dei TCE è strettamente correlata all’età e al sesso. “Tra i 15 e i 40 anni, gli incidenti legati all’alta velocità di automobili e moto sono la principale cause di TCE. Dopo i 40 anni, l’incidenza dei traumi legati alla violenza raggiunge quella dei traumi da

incidente stradale, in particolare nelle aree metropolitane. I giovani adulti e gli adulti di mezza età di sesso maschile hanno una probabilità maggiore di 4 volte rispetto alle donne coetanee di avere una lesione. Comunque, dopo i 65 anni, la differenza di genere si riduce a 1,4–2 uomini per ogni donna; sopra agli 80 anni, le lesioni alla donna sono più frequenti, con una proporzione di 3 a 2. Gli individui anziani vanno incontro ad un TCE soprattutto in seguito a cadute, ma anche in incidenti stradali.

Classificazione del trauma cranio-encefalico

Una prima classificazione si basa sul meccanismo del danno e in questi termini si distinguono TCE diretto e indiretto. Si parla di TCE diretto quando c'è un trauma evidente a livello della cute, del tessuto sottostante e dell'osso; è conseguenza di lesioni da colpi o da impatto, non è tipico di incidenti stradali. Nel TCE indiretto il cranio e la pelle risultano intatti mentre l'encefalo è danneggiato; è conseguenza del contraccolpo, dell'accelerazione e dello *shearing* ed è quindi tipico degli incidenti stradali.

“La più comune classificazione si basa sulla natura fisica del trauma: aperto o chiuso, a seconda che il cranio sia stato o meno leso.

Un'altra importante classificazione si basa sulla severità della lesione iniziale che si rileva dall'iniziale punteggio alla Glasgow Coma Scale (GCS), dalla durata del periodo di perdita di coscienza (LOC) e dalla durata dell'amnesia post-traumatica (PTA):

- trauma cranico lieve: GCS 13-15, LOC inferiore a 30 minuti, PTA inferiore a un'ora
- trauma cranico moderato: GCS 9-12, LOC da 1 a 24 ore, PTA da 30 minuti a 24 ore
- trauma cranico severo o grave: GCS 3-11, LOC superiore alle 24 ore, PTA per più di un giorno.”⁽¹⁾

Meccanismi dei traumi cranio-encefalici

Ci sono due grandi categorie di forze che determinano un TCE: contatto (o impatto) e inerzia (accelerazione o decelerazione). Le lesioni da contatto risultano dall'encefalo che si scontra con un oggetto o con il cranio stesso e spesso risultano in un danno allo scalpo, alla pelle o alla superficie dell'encefalo (contusioni, lacerazioni, ematomi). Le zone più colpite da questa lesione sono il polo temporale anteriore, la corteccia temporale laterale e inferiore, i poli frontali e la corteccia frontale orbitale. Le lesioni legate all'inerzia risultano invece da una rapida accelerazione o decelerazione del cervello che produce *shear*, tensione e forze di compressione. Queste forze hanno l'impatto maggiore sugli assoni e sui vasi sanguigni, con conseguente stiramento dei tessuti, danno agli assoni ed ematoma intracerebrale. Inoltre causano un diffuso danno alla sostanza bianca definito danno assonale diffuso (DAD). Le aree particolarmente vulnerabili in questo caso sono il corpo calloso e la sostanza bianca in sede frontale. Molti dei traumi risultano tuttavia da una combinazione di queste due forze e le lesioni che ne derivano sono immediate (lesioni primarie).⁽¹⁾ Le lesioni primarie risultanti da queste due forze possono essere distinte in “danni cerebrali focali o diffusi. Le lesioni focali spesso risultano da un colpo diretto alla testa e includono lesioni “da taglio”, lacerazione dell'encefalo, edema, contusioni, emorragie intracerebrali, subaracnoidee o subdurali, infarti ischemici. Le lesioni diffuse risultano da un diverso movimento del cervello all'interno del cranio con conseguente *shearing* e *stretching* degli assoni che può produrre un ampio spettro di lesioni che vanno da un lieve disturbo fisiologico al danno assonale diffuso (DAD).

Oltre al danno cerebrale che avviene al momento del trauma cranico, nei tempi successivi possono svilupparsi lesioni secondarie ⁽²⁾. Queste lesioni sono conseguenza

di ipossia, edema, anemia, anormalità metaboliche, idrocefalo, embolismi, emorragie subaracnoidee o di un'elevata pressione intracranica. Inoltre, il danno ai neuroni può determinare il rilascio di neurotrasmettitori (come monoamine e serotonina) con conseguente cascata di lesioni di origine citotossica. Infine, altre conseguenze del trauma che sono alla base delle lesioni secondarie includono il rilascio di aminoacidi eccitatori, la produzione di radicali liberi e il rilascio di metaboliti dell'acido arachidonico. ^(1,2)

Da quanto appena detto si può affermare che “il tipico profilo di un trauma è una combinazione di lesioni primarie (avvenute nel momento dell'applicazione delle forze) e di lesioni secondarie (evolute nel tempo successivo e conseguenti alle lesioni primarie), così come è una combinazione di danni locali e diffusi. Inoltre, anche se il danno fosse diffuso o multifocale, ci sono alcune regioni del cervello più vulnerabili che sono peraltro considerate responsabili dell'alto tasso dei cambiamenti nel comportamento e probabilmente anche delle aumentate malattie psichiatriche associate al TCE. Queste aree sono la sostanza bianca della corteccia frontale e fronto-ventrale, le strutture profonde come i gangli della base, i lobi temporali e l'ippocampo.

I DISTURBI NEUROPSICHIATRICI NELLE CEREBROLESIONI ACQUISITE

Il danno traumatico cerebrale è una delle più frequenti cause di morte e di disfunzione cerebrale neuropsichiatrica negli individui sotto i 50 anni. Le sequele cognitive e psichiatriche del TBI sono frequenti, molteplici e persistenti e causa di un elevato grado di disabilità.

I deficit cognitivi sono soprattutto a carico dell'attenzione/concentrazione, della rapidità della processazione dell'informazione della memoria e delle funzioni esecutive e tendono ad essere persistenti in più del 50% dei pazienti dopo 5-7 anni dal trauma.

Fra i disturbi psichici più frequenti troviamo la depressione (40% dei pazienti entro il primo anno) sia in fase acuta (27%) ma anche più tardivamente (16%) (Jorge, 1993), le psicosi (5-8%) (Fujii D Ahmed, 2002) e i disturbi di personalità (6-18%) di cui Prigatano ha distinto tre tipi: i disturbi di personalità organici, le reazioni emotive al trauma, i disturbi di personalità pre-traumatici che modulano l'espressione del danno neurologico ⁽³⁾.

I disturbi di personalità organici possono avere una correlazione con il sede della lesione possono quindi organizzarsi in sindromi frontali distinte a seconda dell'area interessata e in sindromi temporali ⁽⁴⁾. I traumi cranici che interessano le aree frontali direttamente o indirettamente danno origine a sindromi nelle quali sono presenti sia sintomi cognitivi sia modificazioni della personalità di tipo frontale.

Il ruolo della corteccia prefrontale nella patogenesi dei disturbi cognitivi e comportamentali sia primari che secondari è stato negli ultimi anni messo in evidenza da molti studi di neuroanatomia, neurofisiologia e neuropsicologia e neurochimica

⁽⁵⁾.Vengono distinte tre strutture principali anatomicamente e fisiologicamente unitarie all'interno della corteccia prefrontale associativa eteromodale e tre sindromi associate alle lesioni o all'ipofunzione di queste tre aree ⁽⁶⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾(Mega e Cummings, 1994, Blundo C, 1999, Campbell J, 1999):

1. La corteccia dorso-laterale prefrontale che svolge principalmente un ruolo critico nell'organizzazione temporale del comportamento: la flessibilità cognitiva e la capacità di ordinare nel tempo gli eventi, di regolare le proprie azioni in funzione degli stimoli ambientali, sono perse dai pazienti che presentano la Sindrome Disesecutiva frontale che si caratterizza anche per apatia ed irritabilità se stimolati cognitivamente
2. La corteccia orbito-ventro-mediale presenta un discreto numero di connessioni con la corteccia paralimbica e attraverso questa prende parte all'elaborazione e all'integrazione delle informazioni nel sistema limbico. Svolge principalmente funzioni inibitorie e regolatorie dell'attività motoria, dei processi cognitivi e delle spinte istintuali ⁽⁹⁾. Lesioni in queste aree provocano la Sindrome di Disinibizione orbito-frontale caratterizzata da scarso controllo degli impulsi, accessi di aggressività, linguaggio scurrile, facezie e mancanza di tatto (moria)
3. La corteccia del giro cingolato anteriore è importante per la motivazione e l'iniziativa sia nell'ambito motorio che in quello cognitivo ed emozionale. Lesioni in questa area portano alla Sindrome Apatica fronto-mesiale, una sindrome disaffettiva che varia da apatia a mutismo acinetico. Sono pazienti che spesso sembrano depressi anche se sono assenti disforia e segni neurovegetativi di depressione.

E' da sottolineare come le aree frontali, in particolare l'area dorso-laterale prefrontale siano interessate non solo nelle sindromi organiche ma, come dimostrano molti studi sia di anatomici che di neuroimaging funzionale (Weinberger, 2001), anche nelle psicosi schizofreniche, nelle quali sono presenti sia sintomi cognitivi frontali che i così detti sintomi negativi (apatia, ritiro sociale, inadeguatezza affettiva) che sono simili a quelli presenti nei disturbi acquisiti.

Ci sono molte evidenze che indicano in una disfunzione dopaminergica delle vie mesocorticali e in una disregolazione cortico-sottocorticale dell'attività tonica e fasica dei neuroni dopaminergici le basi neurochimiche di questi sintomi ⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾ (Weinberger et al., 2001; Takahashi et al., 2006).

In letteratura viene più volte sottolineato come non ci sia un'unica e condivisa definizione e classificazione delle sequele neuropsichiatriche, così come mancano criteri diagnostici precisi e confrontabili. Anche il DSM-IV classifica le sequele neuropsichiatriche delle GCA in un modo inadeguato: ad eccezione della "demenza legata a GCA", tutti gli altri disturbi sono classificati come "secondari a un condizione medica generale". Questa classificazione denota una relazione causale ma indica pochi sintomi guida specifici per assistere nella diagnosi di ogni sindrome.⁽¹²⁾ Il termine sindrome post-concussione (PCS) frequentemente usato in letteratura è anch'esso vago e non descrittivo, oltre a non essere adeguato perché questa sindrome si riscontra in pazienti con TCE che presentano o meno concussione.

Tra i maggiori fattori di rischio per questi disturbi troviamo l'aumentare dell'età, l'arteriosclerosi e l'alcolismo; anche una personalità premorbosa gioca un ruolo importante nel processo riabilitativo. In modo simile anche problemi matrimoniali, relazioni interpersonali povere, problemi al lavoro e instabilità finanziaria danno un

contributo importante alla disabilità neuropsichiatrica.”⁽²⁾

Generalmente nei pazienti con GCA vengono osservati, oltre agli esiti motori, disturbi dell'umore, apatia, disturbi d'ansia, psicosi, deficit cognitivi e problemi del comportamento.

I disturbi dell'umore più frequenti che si riscontrano dopo una GCA sono la depressione e la mania. La depressione maggiore ha un'incidenza del 25% e una prevalenza tra il 18,5% e il 61%. La probabilità di svilupparla aumenta nelle lesioni dei gangli sinistri basali e frontali dorsolaterali; in particolare, la depressione maggiore si associa spesso a lesioni dell'emisfero anteriore sinistro, mentre la depressione ansiosa in lesioni dell'emisfero destro. La mania post-GCA è meno frequente, ha un'incidenza del 9,1% e una prevalenza dello 0,83-22,2%. Spesso viene rilevata in pazienti con lesione delle strutture limbiche dell'emisfero destro, lesione frontale, orbitofrontale e temporale.^(3,4)

Altro problema comportamentale che si riscontra in questi pazienti è l'apatia. “Il 10% dei pazienti generalmente presenta apatia senza depressione, mentre il 60% presenta sia apatia che depressione. Per apatia si intende una sindrome caratterizzata da disinteresse, incapacità di prendersi impegni, inerzia, scarsa motivazione e assenza di emotività. A differenza dei pazienti con depressione, sono assenti le visioni negative e pessimistiche così come i deficit cognitivi. L'apatia può essere secondaria ad un danno del lobo mesiale frontale.”⁽³⁾

I disturbi d'ansia nei pazienti con GCA hanno una frequenza che va dall'11% al 70%. Si riscontrano tutte le varianti dei disturbi d'ansia: disturbo d'ansia generalizzata, disturbo di panico, fobie, disturbo post-traumatico da stress e disturbo ossessivo-compulsivo. Questi disturbi si associano spesso a lesioni dell'emisfero destro, più che a lesioni sinistre.”⁽³⁾

I pazienti, dopo grave cerebro lesione acquisita possono sviluppare anche psicosi: è importante sottolineare come in questo caso la psicosi sia un sintomo e non una diagnosi o l'eziologia. L'incidenza di questo disturbo è del 20%, mentre la prevalenza non è nota. La psicosi si associa a lesioni di entrambi gli emisferi, in particolare a lesioni temporali sinistre e ad importanti deficit cognitivi ⁽⁴⁾.

I deficit cognitivi sono stati classificati come delirium, demenza legata ad una GCA, disordine amnesico dovuto a GCA o disordini dell'intelletto, a seconda della tipologia di sintomi, del momento della loro insorgenza e dei tempi di risoluzione.⁽⁴⁾ Con il termine deficit cognitivi si includono disturbi dell'attenzione, della concentrazione, della memoria, del linguaggio e delle funzioni esecutive (pianificazione, organizzazione, sequenzialità, capacità di dare un giudizio e controllo degli impulsi). Questi disordini sono il risultato degli effetti dei danni focali e diffusi accaduti all'encefalo al momento del trauma ⁽³⁾.

I problemi del comportamento associati alle GCA sono i più difficili da classificare. I segni e sintomi di un danno del lobo frontale e temporale sono stati variamente classificati come sindrome dei lobi frontale e temporale, aggressività o cambiamenti della personalità. Questi disturbi possono essere dovuti ad una lesione fronto-temporale (che è in relazione con regioni sottocorticali e tronco encefalico) o ad un malfunzionamento delle reti di neurotrasmettitori. Una disfunzione del lobo frontale è caratterizzata da depressione, ritiro psichico, cambiamenti di personalità, impulsività, persistente aggressività, perseverazione, disinibizione, apatia, disturbi della memoria, di pianificazione e di problem solving. I cambiamenti a livello delle reti di neurotrasmettitori che possono interessare la comparsa di agitazione sono le alterazioni al sistema serotonergico che si occupa dell'aggressività, al sistema dopaminergico

(acatisia), al sistema noradrenergico che si occupa dell'eccitamento sessuale (e dell'attenzione), o alla combinazione di danni a varie reti di neurotrasmettitori che si occupano insieme della disinibizione e della labilità emotiva.

L'AGITAZIONE POST-TRAUMATICA

Il comportamento agitato e/o aggressivo può essere provocato da una bassa tolleranza alla frustrazione, da una minima provocazione esterna oppure avvenire senza preavviso.

Il sistema di classificazione del DSM-IV fornisce la diagnosi di cambiamento di personalità secondario a una condizione medica generale specificando tre sottotipi con l'obiettivo di individuare meglio quale cambiamento di comportamento sia presente. Il tipo "aggressivo" è caratterizzato da un predominante carattere aggressivo che può essere diretto verso se stessi, altre persone o oggetti. Il tipo "disinibito" è caratterizzato da disinibizione e ipersessualità, ma i pazienti possono diventare aggressivi quando ripresi, reindirizzati ad un comportamento adeguato o se frustrati. I pazienti di tipo "labile" dimostrano labilità affettiva con reazioni eccessive principalmente verbali scatenate da una minima provocazione, solitamente senza avere comportamenti violenti. Dal punto di vista epidemiologico, l'aggressività post-traumatica ha un'incidenza del 33.7-38% e una prevalenza del 20-40%.⁽¹³⁾

Da vari studi risulta che il 45% dei pazienti con GCA viene descritto come agitato. In particolare, nel periodo acuto si rileva che dal 35% al 96% di pazienti con GCA presenta un comportamento agitato. Comune è anche uno stato d'irritabilità e un comportamento agitato e/o aggressivo nella fase post-acuta di un trauma severo. Altri studi hanno rilevato che agitazione e aggressività si sviluppano nel 33% degli adulti già nel primo anno dopo il trauma.

Solitamente quindi l'agitazione compare nelle fasi iniziali del ricovero dopo l'evento lesivo e in questi termini si è visto essere un fattore prognostico positivo per il miglioramento fisico e psicologico. In uno studio condotto da Formisano et al.⁽¹²⁾ si rileva come la diagnosi di stato confuso-agitato realizzata all'ingresso in riabilitazione tramite la Level of Cognitive Functioning (LCF) predica un outcome significativamente migliore alla dimissione rispetto a pazienti non agitati. Allo stesso modo, è risultato prognosticamente favorevole per l'outcome finale anche la presenza di agitazione e/o della sindrome di Kluver-Bucy nelle fasi di risveglio dal coma. Al contrario, se il comportamento agitato è associato alle conseguenze del danno ed è espressione della perdita di abilità cognitive, diventa elemento che influenza negativamente il percorso della persona. L'agitazione diventa infatti resistente al trattamento e può impedire al soggetto un recupero completo, può essere un potenziale pericolo per l'utente stesso e i caregivers, oltre a essere la probabile causa di una lunga degenza e di un maggior deterioramento cognitivo.

I dati in letteratura concordano nell'affermare che gli esiti cognitivi e comportamentali influenzano molto più degli esiti motori le possibilità di reinserimento dei pazienti con grave GCA ⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾. Questi deficit possono quindi ostacolare il percorso riabilitativo, condizionare negativamente il recupero di autonomia, il ritorno alla produttività (scuola/lavoro) e limitare il recupero di una qualità di vita che permetta un soddisfacente reinserimento sociale del paziente ⁽¹⁶⁾⁽¹⁾.

Dallo studio di Rodger et al.⁽¹⁷⁾ che mette a confronto un gruppo di pazienti aggressivi con un gruppo di non aggressivi, si rileva che i pazienti aggressivi avevano una minore scolarità, erano più giovani e di un livello socioeconomico premorbidità inferiore rispetto al gruppo di confronto, mentre non c'erano differenze rispetto alla situazione

relazionale. Gli uomini erano più rappresentati nel gruppo aggressivo. Il QI non aveva differenze significative tra i gruppi così come i profili cognitivi; solo i domini della memoria verbale e delle abilità visuospatiali erano significativamente differenti tra i due gruppi. Gli stessi autori individuano diverse spiegazioni per questo profilo e ipotizzano diverse correlazioni con la manifestazione di agitazione. Innanzitutto affermano che una lesione all'emisfero dominante può determinare deficit alle abilità visuospatiali che suggeriscono una compromissione nell'analisi di stimoli visivi complessi. Studi condotti con la risonanza magnetica funzionale hanno dimostrato che esercizi con coinvolgimento di abilità visuospatiali attivano strutture coinvolte anche quando ci sono diversi elementi da monitorare e manipolare nella memoria di lavoro, come ad esempio quando si cercano strategie per controllare gli impulsi aggressivi. Inoltre, una GCA può alterare l'equilibrio tra le strutture temporali- limbiche (come l'amigdala) che sono coinvolte nello scatenare l'agitazione e i meccanismi delle vie orbitofrontali che controllano questi impulsi. Il paziente manifesta pertanto una perdita dell'autocontrollo e deficit delle funzioni esecutive. Infine, le abilità verbali hanno un ruolo modulatore nell'aggressività: individui con scarse abilità verbali sono limitati nell'uso della parola per mediare e risolvere i conflitti interpersonali, specialmente se sono impulsivi.

Lo studio di Tateno et al.⁽¹⁸⁾ esamina i correlati clinici che predicano l'aggressione dopo GCA. Non c'erano differenze socioeconomiche o demografiche tra il gruppo aggressivo e non aggressivo. I pazienti aggressivi in particolare avevano una storia prelesione di disturbi dell'umore, abuso di alcool o sostanze e di comportamenti aggressivi che avevano richiesto l'intervento legale. Le lesioni del lobo frontale erano più comuni nei pazienti aggressivi. Non c'erano differenze fra i gruppi nella severità del danno, sebbene

i pazienti non aggressivi avessero soprattutto lesioni diffuse alla *neuroimaging*.

Lo studio di Greve e al.⁽¹⁹⁾ rileva l'assenza di differenze nella performance neuropsicologica tra il gruppo di pazienti aggressivi e il gruppo di pazienti non aggressivi. L'aggressività e l'impulsività premorbose vengono riportate nel 75% dei pazienti aggressivi contro il 26% dei pazienti di confronto.

Lo studio di follow up condotto da Max e al.⁽²⁰⁾ dimostra come i pazienti con lesioni più gravi, un livello socioeconomico inferiore, sintomi premorbose di disturbo di personalità antisociale e problemi familiari prima della lesione, tendano a sviluppare una sintomatologia aggressiva più severa.

Infine, dall'analisi di diversi studi clinici esaminati nella review di Kim et al., gli autori hanno rilevato alcuni fattori di rischio per lo sviluppo dell'aggressività post-traumatica: la severità della lesione, una lesione frontale, l'aggressività premorbose, l'abuso di sostanze prima della lesione e precedenti traumi con perdita di coscienza. Gli stessi autori però sottolineano come la letteratura corrente sia molto limitata da una mancanza di metodologia per identificare l'aggressività e l'agitazione. Inoltre c'è una grande mancanza di chiarezza nella terminologia che rende ulteriormente difficile il confronto fra gli studi.

Volendo fare una sintesi dei fattori di rischio di cui si ha una minima evidenza in letteratura possiamo includere la severità della lesione, la lesione frontale, l'aggressività o comportamento antisociale premorbose, il precedente abuso di sostanze, eventuali precedenti GCA senza perdita di coscienza, un quadro di minor scolarità e livello socioeconomico.

IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

Per quel che riguarda la gestione dell'agitazione, in letteratura si trovano studi che trattano esclusivamente gli aspetti farmacologici.

In letteratura non c'è un approccio standard in quanto attualmente c'è un'insufficiente quantità di linee guida di evidenza scientifica che indirizzano al trattamento farmacologico dei disturbi comportamentali successivi ad un trauma cranico.

Quelle disponibili possono aiutare nella scelta dei trattamenti, ma sono limitate dalla mancanza di studi RTC, difficili da condurre in questi pazienti.

I farmaci utilizzati e descritti in letteratura sono gli antipsicotici, i beta bloccanti, le benzodiazepine, gli antidepressivi e gli antiepilettici.

Tutti i farmaci neurolettici hanno un'attività di blocco prevalentemente dei recettori della dopamina (D2) e quindi una buona potenzialità di trattamento dei sintomi positivi (deliri, allucinazioni, disorganizzazione) che sono determinati dall'iperattività dopaminergica nelle strutture mesolimbiche. L'attività di blocco si esercita in maniera diversa a seconda della classe, nelle quattro principali vie dopaminergiche:

1. la via nigro-striatale a funzione motoria (effetti extrapiramidali)
2. la via mesolimbica (VTA-accumbens) a funzione di regolazione emotiva
3. la via mesocorticale (VTA-corteccia prefrontale) a funzione cognitiva e motivazionale
4. la via tubero-infundibulare che inibisce, a livello ipofisario, la secrezione di prolattina

Gli effetti collaterali degli antipsicotici atipici variano in base alla diversa affinità per i recettori, α 1-adrenergici, colinergici e/o istaminergici 5-HT₂.

I farmaci antipsicotici atipici rispetto ai convenzionali hanno attività neuroprotettiva e

sono in grado di migliorare i sintomi cognitivi. Questa proprietà ne indica l'uso nei disturbi mentali organici con alterazioni miste comportamentali e cognitive come ad esempio nelle sequele psichiche dei traumi cranici.

I farmaci antipsicotici più usati per il trattamento dell'agitazione e dell'aggressività sono: la clorpromazina che ha una grande affinità con i recettori colinergici e ha un effetto rapido sulla sedazione di una severa agitazione nei pazienti post-trauma; la clozapina usata per ridurre la violenza e l'aggressività nei casi più difficili e il miglioramento clinico continua progressivamente per molti anni; l'olanzapina, consigliata da un'ampia letteratura internazionale per il trattamento dei disturbi comportamentali come l'aggressività, l'umore e le funzioni cognitive; la quetiapina viene indicata anch'essa per il trattamento dei disturbi del comportamento nei disturbi organici e di personalità anche post-trauma in quanto presenta una spiccata azione sedativa e ipotensivante.

Altri farmaci che vengono usati nel trattamento dell'agitazione sono i beta bloccanti. Questi hanno una migliore evidenza scientifica per il trattamento dell'agitazione e dell'aggressività, migliorano l'agitazione associata ad ansia, diminuiscono l'aggressività e migliorano l'irrequietezza e la disinibizione. I dosaggi usati sono alti e perciò i pazienti possono essere vulnerabili ad effetti collaterali come per esempio essere sotto l'effetto di un sedativo. Un esempio di betabloccante è il propranololo che è molto citato in letteratura per la sua capacità di migliorare l'agitazione dopo un trauma cranico. I meccanismi però con cui agisce questo farmaco per migliorare il comportamento non sono del tutto conosciuti.

Sono inoltre usate le benzodiazepine: sono farmaci che possiedono, oltre alle proprietà ansiolitiche, attività ipnoinducente, sedativa, miorilassante e anticonvulsivante. Tutti

questi effetti sembrano legati allo stesso meccanismo, cioè il legame con la subunità 'a' del recettore A per il GABA. Tale legame ha un effetto facilitatorio sull'azione inibitoria del GABA a livello del sistema nervoso centrale. L'azione inibitoria del GABA comporta diminuzione dell'attività dei neurotrasmettitori e quindi l'effetto sia ansiolitico che sedativo. Il loro ruolo nella gestione dell'agitazione dopo trauma cranico è limitato a quelle condizioni in cui il sintomo più persistente è l'ansia. Inoltre le benzodiazepine vengono usate molto spesso nella fase acuta del controllo dell'agitazione in quanto l'uso prolungato induce assuefazione e crea dipendenza.

A volte possono essere usati anche antidepressivi in quanto possono essere indicati per il trattamento dell'agitazione e dell'aggressività indirettamente causate da uno stato depressivo. Fanno parte di questa sfera gli antidepressivi triciclici che bloccano la ricaptazione delle catecolamine nel sistema nervoso centrale che può essere utile a migliorare la diminuzione dei livelli noradrenergici e ciò può avere effetto sulle manifestazioni comportamentali post-trauma. Infatti, l'agitazione post-trauma può essere legata alla riduzione del livello di catecolamine nel fluido cerebrospinale.

Un'altra categoria di farmaci che possono essere positivi nella gestione dell'agitazione e dell'aggressività sono gli antiepilettici. Questi farmaci agiscono come stabilizzatori dell'umore e quindi possono indirettamente diminuire l'agitazione e l'aggressività. Fanno parte di questa famiglia l'acido valproico che inibisce il catabolismo del GABA e ne aumenta il suo rilascio; la carbamazepina che è utile in quei pazienti che non tollerano il litio ed è efficace nei disturbi del comportamento e pazienti con profili sintomatologici caratterizzati da impulsività e aggressività e il litio che viene somministrato nel trattamento dei disturbi di impulsività come per esempio episodi di violenza e nella gestione dell'agitazione post-trauma. Avendo effetti positivi nel

trattamento dei disturbi bipolari e affettivi nei pazienti che non hanno subito trauma cranico, può indirettamente migliorare l'agitazione e altri disturbi del comportamento nei pazienti che hanno avuto un trauma cranico con disturbi bipolari.

Sebbene l'agitazione e l'aggressività siano conseguenze importanti dopo un trauma cranico, ancora oggi la loro fisiopatologia non è chiara e il trattamento non è dimostrato.

Vari autori suggeriscono che l'agitazione potrebbe essere causata da: ansia, attacchi epilettici, depressione, disturbi affettivi, disfunzione del lobo frontale e disinibizione sessuale. E' possibile che l'agitazione sia una conseguenza di più meccanismi associati e questi rispondono in maniera differente ai vari trattamenti farmacologici. Solitamente l'agitazione si riscontra nella fase acuta che segue un trauma cranico durante la quale i pazienti mostrano anche episodi di aggressività e di disinibizione.

Per il trattamento dell'agitazione non si usa un solo tipo di farmaco, che aumenterebbe la percentuale di successo e diminuirebbe gli effetti collaterali, ma è spesso necessario l'uso di una combinazione di farmaci per raggiungere un soddisfacente grado di controllo dell'agitazione.

I FARMACI NEUROLETTICI ATIPICI

La recente introduzione di farmaci neurolettici atipici (Second Generation Antipsychotic, SGA) nel trattamento di forme schizofreniche primarie, nei disturbi bipolari, e nei disturbi del comportamento nelle demenze ha migliorato senza dubbio il trattamento a breve e lungo termine di questi pazienti, poiché si sono raggiunti risultati uguali e in alcuni casi superiori ai neurolettici classici a fronte di una ridotta tossicità soprattutto neurologica ⁽²¹⁾ e di un miglioramento, anziché di un peggioramento dei sintomi cognitivi. Ad esempio la working memory, le funzioni esecutive, l'attenzione,

l'apprendimento e la memoria, che sono alterate nelle forme schizofreniche, sono peggiorate dai farmaci antipsicotici classici (aloperidolo e clorpromazina) mentre possono essere migliorate da farmaci quali clozapina, risperidone, olanzapina, e quetiapina ^{(22) (23)}

I neurolettici atipici possono essere definiti dal punto di vista farmacologico come antagonisti serotonino-dopaminergici (SDA): oltre a bloccare i recettori D₂ bloccano infatti anche i recettori 5HT_{2A} e hanno un rapporto di blocco 5HT₂/DA superiore a 1 (quetiapina: 2), inoltre si osserva elevata affinità di blocco per altre sottoclassi recettoriali, in modo particolare per i recettori D₄ dopaminergici e/o i recettori 5HT₆ serotoninergici clonati recentemente, gli α₂ adrenorecettori noradrenergici.

Dal punto di vista funzionale la serotonina inibisce normalmente il rilascio di dopamina dai terminali assonici dopaminergici nelle quattro diverse vie della dopamina, ma il grado di controllo differisce da una all'altra. Nella via nigrostriatale, grazie all'antagonismo 5HT_{2A}, vi è minor blocco dei recettori D₂ questo può spiegare la minore propensione a dare effetti EPS. A livello mesocorticale prevale l'azione sui 5HT₂ che favorisce il rilascio di DA e migliora i sintomi negativi.

A livello tuberoinfundibolare l'antagonismo della serotonina mitiga l'azione stimolatoria del blocco D₂ sulla prolattina. Infine a livello mesolimbico prevale l'azione **D₂** antipsicotica classica.

Di recente è stato proposto che la base della atipicità stia in un blocco più "fisiologico" della dopamina dovuto ad una rapida costante di dissociazione dal recettore D₂ (100:1 per clozapina rispetto ad aloperidolo) ⁽²⁴⁾. Infine l'introduzione di un agonista parziale dei recettori D₂, l'aripiprazolo, ha modificato il panorama degli AP atipici, introducendo la possibilità di modulare in maniera differenziale la dopamina a livello

cortico/sottocorticale. Infatti un aumento di attività dopaminergica corticale, determinata dall'agonismo parziale dell'aripiprazolo che si esplica soprattutto sulla componente tonica dell'attività dopaminergica, non solo può essere alla base del miglioramento dei sintomi negativi, cognitivi e affettivi secondari al coinvolgimento della corteccia prefrontale, ma anche del miglioramento dei sintomi positivi attraverso un miglior controllo inibitorio cortico-sottocorticale sulle vie meso-limbiche e del gating talamico, con riduzione dei sintomi positivi (deliri e allucinazioni).

.Molto interessanti sono infine i dati che cominciano ad emergere sugli effetti neuroprotettivi di antipsicotici atipici quali l'olanzapina, il risperidone, la quietapina. Vi sono studi che mostrano come olanzapina, risperidone e quetiapina abbiano un effetto di induzione della neurogenesi costitutiva ippocampale . Olanzapina e risperidone inducono la stimolazione della neurogenesi a partenza dei precursori in regione sottoventricolare, a differenza dell'aloiperidolo ; anche la quetiapina in uno studio recente ha mostrato avere una azione protettiva dallo stress sulla neurogenesi ippocampale, parallelamente ad un aumento del CREB intraneuronale. Inoltre l'effetto neuroprotettivo degli atipici si esplica attraverso un azione sui fattori neurotrofici come il BDNF in regioni cerebrali quali la PF cortex e l'ippocampo e sulle cascate intraneuronali che poi portano alla stimolazione o inibizione dei fattori pro o antiapoptotici.

I NEUROLETTICI ATIPICI NELLE GCA

La letteratura sull'uso dei neurolettici tipici e atipici nei GCA è piuttosto limitata. Sia dati pre-clinici che clinici hanno indicato un peggioramento della ripresa funzionale nella fase acuta successiva al trauma cranico con l'uso di neurolettici convenzionali ⁽²⁵⁾. Questo dato non sorprende data l'elevata tossicità neurologica anche nei pazienti schizofrenici e bipolari senza danno preesistente.

Il rationale nell'utilizzo degli atipici in fase post-acuta di riabilitazione della GCA si può riassumere nei seguenti punti:

1. Efficacia nelle forme psicotiche primarie e secondarie
2. Efficacia sui sintomi negativi primari e secondari
3. Efficacia sui disturbi cognitivi, soprattutto quelli da alterazione di funzioni e circuiti prefrontali
4. Efficacia sulle componenti affettive (depressione e mania, ansia)
5. Bassa tossicità neurologica con limitati o assenti effetti extrapiramidali a breve e lungo termine

Nonostante il rationale per l'uso di questa categoria di farmaci sia evidente, vi sono pochi studi, tutti in aperto, su casistiche limitate o su singoli casi per clozapina, risperidone, olanzapina, nessuno per quetiapina o aripiprazolo nella fase post-acuta del TBI ^{(26) (27)}.

L'utilizzo di antipsicotici atipici nei pazienti con grave cerebrolesione acquisita ha il suo rationale nel meccanismo d'azione di queste molecole rispetto ai neurolettici convenzionali.

In questa tipologia di pazienti è necessario nella maggior parte dei casi intervenire

farmacologicamente su quadri di tipo comportamentale e su aspetti cognitivi che si manifestano in seguito al danno, piuttosto che sulla produttività psicotica classica dei quadri schizofrenici. In altre parole, l'efficacia antipsicotica derivante dal blocco della via dopaminergica mesolimbica sulla sintomatologia positiva, non è la caratteristica dirimente nella scelta di un farmaco antipsicotico nel grave cerebroleso. Svolgono un ruolo di maggiore rilevanza nella scelta terapeutica le potenzialità che ha il farmaco di non influire negativamente su un quadro motorio già gravemente compromesso, e contemporaneamente di contenere aspetti comportamentali di entità tale da compromettere il buon esito di un percorso riabilitativo.

Alla luce di quanto detto, l'agonismo D2 dovrebbe non interferire con i livelli fisiologici di dopamina nelle vie deputate al corretto funzionamento della motricità e del sistema endocrino, risparmiando quindi ai pazienti effetti secondari quali i sintomi extrapiramidali e l'iperprolattinemia, che si avrebbero con il blocco dei recettori dopaminergici delle vie nigrostriatali, mesocorticali e tuberoinfundibolari. Inoltre, per ciò che riguarda la sintomatologia negativa, l'agonismo dopaminergico dovrebbe ripristinare un'adeguata attività dopaminergica nelle vie in cui questa è deficitaria, come può essere la via mesocorticale.

A differenza di quanto accade nella schizofrenia, il deficit nel caso di paziente con grave cerebrolesione acquisita è verosimilmente di natura secondaria, cioè legato alla lesione riportata. Anche se si tratta di meccanismi d'azione adottati per la schizofrenia, dunque, di frequente nei pazienti con grave cerebrolesione si assiste alla comparsa di una sintomatologia simile a quella negativa propriamente schizofrenica, con apatia, abulia, mancanza di iniziativa o, come nel nostro campione di pazienti oggetto di studio, si assiste alla comparsa di alterazioni comportamentali sul versante produttivo

dell'agitazione e dell'aggressività.

Un ulteriore aspetto dirimente nella scelta di un antipsicotico nel trattamento riabilitativo di questi pazienti è la sua efficacia sulla dimensione cognitiva. Esistono alcuni lavori sugli effetti neurocognitivi di aripiprazolo che dimostrano come (nella schizofrenia) l'assetto cognitivo migliori soprattutto nelle funzioni di apprendimento verbale e working memory .

LO STUDIO SPERIMENTALE

CASISTICA

Sono stati reclutati 20 soggetti in regime di ricovero ordinario presso l'Unità per la Riabilitazione delle turbe Neuropsicologiche Acquisite (URNA) dell'IRCCS "E. Medea" Ass. La Nostra famiglia-Polo Veneto di Conegliano e Pieve di Soligo (TV). I soggetti sono affetti da agitazione post-lesionale come conseguenza di grave cerebrolesione acquisita (GCA). Si tratta di 19 maschi e di 1 femmina, di età compresa tra 21 e 70 anni, che hanno subito grave cerebrolesione, di natura traumatica o cerebrovascolare (tabella 1).

Dati del gruppo sperimentale e di controllo a confronto

Campione	Totale	ETA'		LCF		FIM	
		Media	Dev St	Media	Dev St	Media	Dev St
Totale	20	42	15,7	4,6	0,7	48,5	34,6
TCE	14	37,9	13,9	4,6	0,6	44,4	32,1
ACV	6	51,5	42,5	4,5	0,8	53	16,5

Campione	Totale	ETA'		LCF		FIM	
		Media	Dev St	Media	Dev St	Media	Dev St
Totale	20	42,5	14,7	4,9	0,8	62,1	34,6
TCE	11	34,5	12,3	4,8	0,7	61,4	28,7
ACV	9	52,2	11,5	5,1	0,8	63	17,7

LCF = Level of Cognitive Functioning FIM = Functional Independence Measure
TCE = trauma cranico encefalico ACV= accidente cerebrovascolare

Tabella 1

L'evento deve essere occorso almeno da 6-8 settimane, i criteri di esclusione comprendono stabilità del quadro clinico, anamnesi negativa per disturbi neurologici,

psichiatrici, abuso di alcool e sostanze. Tutti i pazienti hanno trascorso un variabile periodo di coma post-lesionale, alcuni di essi hanno presentato epilessia post-lesionale. Sono ammessi concomitanti trattamenti con antiepilettici, antidepressivi e benzodiazepine.

I soggetti del campione, al manifestarsi nel corso del ricovero di comportamenti aggressivi o di episodi di agitazione di entità e durata tali da necessitare trattamento clinico, sono stati trattati farmacologicamente con quetiapina, a dosaggi variabili e comunque compresi tra 25 mg e 1000 mg. Al momento del reclutamento, il punteggio alla scala Level of Cognitive Functioning (LCF) deve essere compreso tra 4 e 6, corrispondente ai livelli: LCF4 confuso-agitato, LCF5 confuso-inappropriato, LCF 6 confuso-appropriato.

Dall' inizio del trattamento farmacologico quindi, si è provveduto a osservare e registrare nelle 24 ore i comportamenti oggetto dello studio mediante una scala eterosomministrata validata nell'agitazione post-lesionale, l'Agitated Behaviour Scale (ABS).

Abbiamo previsto tre somministrazioni testistiche nelle 24 ore, la prima riferita al periodo 8-14 (mattina), la seconda al periodo 14-20 (pomeriggio), la terza 20-8 (notte). Contemporaneamente, venivano valutate le funzioni cognitive attraverso la scala che misura il Livello di Funzionamento Cognitivo (LCF) e, ove possibile, attraverso il Mini Mental State Examination (MMSE), un test di screening per le funzioni cognitive di base.

La somministrazione dell' ABS è proseguita per un tempo medio di circa 2 settimane, oppure fino a raggiungimento di una stabilità del quadro comportamentale.

A questo punto, la terapia farmacologica in atto viene aggiustata a seconda del caso e il

ricovero prosegue secondo progetto riabilitativo.

Durante il ricovero sono previsti, compatibilmente con il quadro comportamentale del paziente, interventi riabilitativi da parte dell'equipe multidisciplinare negli ambiti cinesiologico, neuropsicologico, logopedico, educativo, e di terapia occupazionale.

Alla fine del ricovero, di durata variabile a seconda del caso (durata media attorno ai quattro mesi), vengono rivalutate le funzioni cognitive secondo la testistica già citata (LCF, FIM).

Per valutare anche l' influenza della terapia farmacologica sugli aspetti motori, già gravemente compromessi dei soggetti, si è utilizzata la FIM (Functional Independence Measure), scala validata per il quadro motorio che viene somministrata ai soggetti all' inizio della registrazione comportamentale e alla fine della stessa.

Si è inoltre provveduto a reclutare un campione di controllo, che manifestasse alterazioni della sfera cognitiva e comportamentale (da qui la sovrapposibilità per LCF) ma per il quale non fosse opportuno dal punto di vista clinico il trattamento farmacologico.

I due gruppi di pazienti ricevono in misura uguale trattamenti riabilitativi multidisciplinari, in regime di ricovero ospedaliero.

STRUMENTI

Al fine di rilevare le funzioni cognitive dei soggetti sono state utilizzate la scala LCF per il funzionamento cognitivo e il Mini-Mental State Examination (MMSE) per uno screening rapido delle abilità cognitive di base.

La scala LCF Levels of Cognitive Functioning Scale (LCF) è una scala di valutazione della responsività del paziente diffusamente utilizzata, con un punteggio crescente parallelamente ai diversi stadi di recupero cognitivo e comportamentale. La scala si

articola in 8 livelli: LCF1 nessuna risposta; LCF2 Risposta Generalizzata; LCF3 Risposta localizzata; LCF4 Confuso-Agitato; LCF5 Confuso-inappropriato; LCF6 Confuso – appropriato; LCF7 Automatico – appropriato; LCF8 Finalistico – appropriato.

1. Nessuna Risposta	
2. Risposta Generalizzata	Il paziente risponde incostantemente e afinalisticamente agli stimoli in modo aspecifico.
3. Risposta localizzata	Il paziente reagisce specificamente ma in modo incostante agli stimoli.
4. Confuso-Agitato	Il paziente è in uno stato di iperattività. Il comportamento è bizzarro e non finalistico in relazione all'ambiente circostante.
5. Confuso-inappropriato	Il paziente è in grado di rispondere a comandi semplici in modo abbastanza costante. Tuttavia, con comandi di complessità crescente, o in mancanza di informazioni di informazioni esterne le risposte sono afinalistiche, casuali o frammentarie.
6. Confuso–appropriato	Il paziente presenta comportamento finalistico, ma appare dipendente da input esterno.
7. Automatico–appropriato	Il paziente appare orientato ed adeguato in ospedale ed in ambiente domestico.
8. Finalistico–appropriato	Il paziente è in grado di rievocare ed integrare eventi del passato remoto e recente ed è consapevole e responsivo nei confronti dell'ambiente.

Il MMSE è un test di screening ideato per rilevare il deterioramento cognitivo, valutarne quantitativamente la severità e documentarne le modificazioni nel tempo.

E' costituito da 12 item tramite i quali vengono esplorate, con 22 prove in parte verbali e in parte di performance, 7 funzioni cognitive: Orientamento spaziale e temporale, memoria immediata, attenzione e calcolo, memoria differita, linguaggio e prassia visuocostruttiva.

Al fine di rilevare il livello di agitazione post traumatica è stata utilizzata la scala ABS (Agitated Behaviour Scale) di Corrigan, 1989 ⁽²⁸⁾ compilata dal team infermieristico nelle 24 ore.

La scala è composta da 14 item sviluppati per monitorare l'agitazione durante la fase post-acuta del ricovero in pazienti con cerebrolesione acquisita.

La Agitated Behaviour Scale (ABS)

Item
01. Durata dell'attenzione breve, facile distraibilità, incapacità a concentrarsi.
02. Impulsivo, impaziente, bassa tolleranza al dolore o alla frustrazione.
03. Non collaborante, resistente al trattamento, esigente (continue richieste)
04. Comportamento violento e/o di minaccia di violenza nei confronti di persone o cose.
05. Rabbia/collera esplosiva e/o imprevedibile.
06. Comportamento di dondolare, strofinare, gemere o altre autostimolazioni.
07. Rimuove/strappa le sonde del corpo o i sistemi/mezzi di contenzione.
08. Vagabondaggio tra le aree di trattamento .
09. Irrequietezza motoria, camminare ripetitivo avanti-indietro, movimenti eccessivi.
10. Comportamenti ripetitivi (perseverazioni) motori e/o verbali.
11. Eloquio rapido, ad alta voce o eccessivo (logorroico).
12. Improvvisi cambiamenti di umore.
13. Facilmente portato al riso e/o al pianto (labilità emotiva).
14. Autolesionismo fisico e/o verbale.

Disinibizione
 Aggressività
 Labilità

Ad ogni item viene attribuito un punteggio di severità secondo una scala ordinale da 1 a 4.

La somma dei punteggi ottenuti ad ogni item definisce il livello di agitazione secondo i seguenti criteri: < 21 = agitazione assente; 22-28 = agitazione lieve; 29-35 = agitazione moderata; > 35 = agitazione severa. Al fine di affermare la presenza di Agitazione Post Lesionale (APL) valutata secondo la scala ABS è necessario che si verifichino almeno 3 episodi caratterizzati da ABS >21

nell'arco di 48 ore. La severità complessiva dell' APL è rappresentata dalla media dei 3 punteggi più alti rilevati mentre la durata è rappresentata dal numero dei giorni tra la comparsa dell'APL e l'ultimo giorno in cui è stato registrato un punteggio all'ABS>21.

La scala consente inoltre di poter monitorare il livello di vigilanza e di collaborazione in un range compreso tra 0 e 3 per la vigilanza (0. Assopito non risvegliabile; 1. Prevalentemente assopito; 2. Prevalentemente vigile; 3. Completamente vigile) e per la collaborazione (0. Nulla; 1. Scarsa; 2. Discreta; 3. Buona).

Tabella 5: criteri di valutazione dei comportamenti scala ABS (punteggio da 1 a 4)

1 = assente: il comportamento non è presente.

2 = presente in grado lieve: il comportamento è presente ma non interferisce con altri; contestualmente il comportamento è appropriato (l'individuo può modificarlo spontaneamente o la continuazione del comportamento agitato non interferisce con l'esecuzione del comportamento appropriato).

3 = presente in grado moderato: il paziente ha bisogno di essere reindirizzato da un comportamento agitato ad uno appropriato e beneficia dei richiami dell'operatore.

4 = presente in grado estremo: il paziente non è in grado di attuare il comportamento appropriato a causa dell'interferenza da parte del comportamento agitato, nonostante i ripetuti richiami dell'operatore.

SCOPO DELLA TESI

Lo studio volge a dimostrare come l'intervento con l'antipsicotico atipico quetiapina in questa fragile categoria di pazienti, nel caso di manifestazione di agitazione postlesionale, possa ridurre o contenere la sintomatologia comportamentale, favorendo quindi un adeguato programma riabilitativo per il recupero. Il controllo comportamentale che si ottiene con la somministrazione di quetiapina dovrebbe comportare una riduzione del punteggio di ABS nell'intervallo di tempo osservato; inoltre, non dovrebbe influire in misura negativa sul livello di funzionamento cognitivo dei pazienti, e per questo è stato misurato il livello LCF all'inizio e alla fine dell'osservazione comportamentale e del trattamento.

Inoltre è stato valutato il quadro motorio all'inizio e alla fine del periodo di osservazione e trattamento, al fine di valutare l'eventuale influenza della terapia farmacologica sul quadro motorio per lo più compromesso dei pazienti oggetto di studio. Lo strumento utilizzato è stata la Functional Independence Measure (FIM), che valuta aspetti motori quali spostamenti, trasferimenti, cammino e di autonomie personali del soggetto.

Per quanto riguarda il campione di controllo, è stato utilizzato per confrontare gli indicatori di outcome cognitivo-comportamentale (LCF) e motorio (FIM) in soggetti che non hanno assunto terapia farmacologica pur manifestando al baseline alterazioni della sfera cognitiva (paragonabili ai trattati) e comportamentale, ma hanno ricevuto solamente trattamento riabilitativo globale. Ricordo che i due gruppi sono omogenei per LCF: nel gruppo di controllo non si è però individuata la necessità dal punto di vista della clinica di intervenire farmacologicamente sugli aspetti comportamentali.

In letteratura sono presenti pochi studi su questa popolazione e con casistica ridotta ⁽²⁹⁾,

(30), (31) (32) : trattasi infatti di uno studio pilota sull'utilizzo della quetiapina su pazienti con grave trauma cranico, di case report sull'utilizzo di quetiapina nel trattamento della mania post-traumatica e di un discreto numero di review in cui si analizzano e si descrivono i farmaci più frequentemente utilizzati , sempre su un esiguo numero di soggetti, nel trattamento delle turbe neuropsichiatriche dopo grave danno cerebrale acquisito.

La quetiapina non ha in scheda tecnica l'indicazione per il trattamento dei disturbi cognitivi e comportamentali nelle gravi cerebro lesioni acquisite. Viene quindi utilizzato off label.

ANALISI DEI DATI

I dati sono espressi come media \pm deviazione standard (SD) e range. La comparazione tra gruppi è stata fatta utilizzando t-test; il livello di significatività è stato definito per $p < 0.05$.

L'analisi della varianza è stata fatta con Anova; il livello di significatività definito per $p < 0.05$. L'analisi post-hoc è stata fatta con Fischer's least significant difference test per comparazioni multiple (LSD).

RISULTATI DELLO STUDIO

Sono stati studiati 20 pazienti e 20 controlli. I 20 pazienti del gruppo sperimentale (19 maschi, 1 femmina) avevano età media 42 anni \pm 15.7, scolarità media 10 anni \pm 5.6 ed erano affetti in 14 da esiti di trauma cranico e 6 da lesione cerebrovascolare.

Il campione di controllo è rappresentato da 20 pazienti (14 maschi e 6 femmine), età media 42.5 \pm 14.7, scolarità media 9.8 \pm 3.4 ed erano affetti in 11 da esiti di trauma cranico e 9 da lesione cerebrovascolare (Tabella 1) (appendice).

Il LCF del campione al baseline è 4.6 \pm 0.7 (range 4-6), la FIM è 48.5 \pm 34.6 (range 0-126) (Tabella 2a).

Il LCF del controllo è 4.9 \pm 0.8 (range 4-6), la FIM è 62.1 \pm 23.8 (range 0-126) (Tabella 2b).

Il confronto con t-test tra il primo gruppo e il gruppo di controllo ha mostrato che non vi è differenza significativa per le variabili età e scolarità; inoltre non vi è differenza significativa né per LCF né per FIM in entrata nei due campioni al baseline. Si è rilevata differenza statisticamente significativa per la variabile sesso: nel campione di controllo

è maggiormente rappresentata la componente femminile (chi-quadrato, $p < 0.001$).

Il primo campione ha assunto quetiapina al manifestarsi di alterazioni comportamentali ($ABS > 21$), oltreché trattamento riabilitativo globale. Il campione di controllo ha avuto solo trattamento riabilitativo globale.

Dopo il trattamento, il campione sperimentale presenta LCF 5.1 ± 0.8 e FIM 86.8 ± 25.2 (Tabella 3a); il controllo ha ottenuto LCF 5.6 ± 0.5 e FIM 86.8 ± 25.2 (Tabella 3b).

Dal confronto dei dati nei due gruppi al baseline e in uscita, LCF del gruppo che ha assunto il farmaco in uscita migliora rispetto all' entrata (5.1 ± 0.8 in uscita, 4.6 ± 0.7 in entrata, ANOVA $p < 0.05$).

LCF dei controlli migliora in uscita (5.6 ± 0.8 in uscita, 4.9 ± 0.8 in entrata, ANOVA $p < 0.05$).

Per quanto riguarda la FIM, i casi del primi campione in uscita migliorano rispetto all'entrata (68.2 ± 39.5 in uscita, 48.5 ± 34.6 in entrata, ANOVA $p < 0.005$).

Per i controlli, la FIM in uscita è migliore rispetto all'entrata (86.8 ± 25.2 in uscita, 62.1 ± 23.8 in entrata, ANOVA $p < 0.0001$) (Tabella 4).

Il campione che ha assunto quetiapina è stato studiato con ABS dal baseline in uscita.

L'ABS finale è migliorata rispetto all'iniziale ($20,6 \pm 3,9$ in uscita, $24,3 \pm 3,6$ in entrata, t-test $p < 0,005$) (Tabella 5).

CONCLUSIONI

In letteratura non sono presenti studi analoghi a questo a causa delle diverse e numerose difficoltà che sono state incontrate anche nello svolgimento di questo studio. Innanzitutto la disomogeneità del campione di partenza : le gravi cerebrolesioni acquisite infatti, sono per definizione lesioni massive e generalizzate dell'encefalo che non possono essere classificate in base a una precisa e circoscritta sede, ma il più delle volte coinvolgono più regioni. Nelle cerebrolesioni di natura traumatica ritroviamo frequentemente oltre alle aree cerebrali specifiche, anche il danno assonale diffuso, la cui entità e quindi la prognosi non sono quantificabili da subito. Per i danni di natura cerebrovascolare, il danno ipossico che può seguire a quello vascolare può necessitare di mesi prima di essere definito, a volte poi presentandosi con un quadro clinico non sovrapponibile o corrispondente al referto di neuroimaging.

Inoltre, per la valutazione cognitiva di questo tipo di pazienti non abbiamo a disposizione tanti strumenti, che quindi possano essere confrontati tra loro, in quanto anche la testistica più semplice può non essere portata a termine da un grave cerebroleso. L'LCF è attualmente lo strumento validato più utilizzato e maneggevole per la definizione del livello cognitivo nelle GCA.

Per quanto riguarda la farmacologia, la letteratura presente non riporta lavori con RCT o caso controllo per il trattamento dei disturbi neuropsichiatrici nelle GCA.

Si possono trovare review che analizzano serie di diversi principi attivi ⁽³²⁾, case series o case report ^{(30) (31) (33)}

Uno studio simile a questo può essere quello di Kim, già autore di una review in cui gli autori hanno rilevato alcuni fattori di rischio per lo sviluppo dell'aggressività post-traumatica: la severità della lesione, una lesione frontale, l'aggressività premorbosa,

l'abuso di sostanze prima della lesione e precedenti traumi con perdita di coscienza.

Gli stessi autori però sottolineano come la letteratura corrente sia molto limitata da una mancanza di metodologia per identificare l'aggressività e l'agitazione. Inoltre c'è una grande mancanza di chiarezza nella terminologia che rende ulteriormente difficile il confronto fra gli studi.

In uno studio successivo, l'autore sperimenta la quetiapina in un gruppo di 8 pazienti con TBI. Utilizza la OAS per rilevare l'aggressività e una batteria di test per rilevare eventuali effetti collaterali motori dei pazienti. La OAS prevede una rilevazione molto descrittiva e quindi soggetta a interpretazioni e attribuzioni di significato in gran misura operatore-dipendenti. I risultati sono stati comunque la riduzione dei comportamenti aggressivi nel campione oggetto di studio, e, vista l'effettiva buona tollerabilità del farmaco, non sono stati rilevati effetti collaterali motori.

La difficoltà di reperire un campione di controllo (negli studi citati non è presente), è dovuta anche a motivazioni etiche: difficile motivare la scelta di intraprendere o meno un trattamento farmacologico su un campione di pazienti rispetto a uno analogo, avendo caratteristiche sovrapponibili in entrata. Non solo, anche la scelta del trattamento (ad es. neurolettici tradizionali vs neurolettici di nuova generazione) pone delle questioni : i primi è dimostrato incidere negativamente sul piano motorio e cognitivo, i secondi non hanno l'indicazione per questi pazienti ma ne hanno le caratteristiche cliniche piu' idonee.

In ultimo, ma non meno importante, la prescrivibilità del farmaco: nelle ' psicosi' secondarie, o da causa organica, i farmaci consentiti per cui c'è l'indicazione sono alcuni dei neurolettici classici, che è però dimostrato avere potenzialità neurotossiche.

I risultati di questo studio evidenziano innanzitutto una riduzione dell'agitazione e

dell'aggressività misurata con l'ABS nei pazienti che hanno assunto quetiapina che al baseline erano affetti da disturbo comportamentale che richiedeva trattamento.

In secondo luogo, gli indicatori in entrata e in uscita LCF e FIM migliorano in misura statisticamente significativa in entrambi i gruppi. Secondo la statistica, migliorano in misura più significativa sia dal punto di vista cognitivo ma soprattutto motorio i pazienti appartenenti al gruppo di controllo. Chiaramente questo dato può voler dire che i pazienti che assumono quetiapina per il trattamento del disturbo comportamentale recuperano in misura minore di quelli che non la assumono. Ricordo però che al baseline, i due gruppi erano entrambi affetti da alterazioni cognitive e disturbi comportamentali, ma solo i pazienti del primo gruppo necessitavano dopo valutazione clinica di intraprendere trattamento farmacologico per contenere il disturbo, anche se in entrambi ABS era maggiore di 21.

Fondamentale dai risultati è però la riduzione effettiva del disturbo comportamentale nei pazienti trattati, senza produrre influenze negative sul piano cognitivo, che comunque recupera nel tempo. Stesso discorso per gli indicatori motori: per quanto la FIM sia un indicatore di funzionalità prevalentemente motorio, è escluso che il farmaco possa influire negativamente su questo aspetto; il campione di controllo che ricordo era paragonabile per età, scolarità, LCF e FIM, recupera in maniera più consistente, ma comunque anche nel campione trattato il recupero c'è stato ed è stato rilevabile nel tempo.

In conclusione quindi, la quetiapina agisce sulla riduzione dell'aggressività e dell'agitazione nei pazienti affetti da grave cerebro lesione acquisita; questo aspetto terapeutico del farmaco (che ricordo non ha l'indicazione per questo tipo di patologia) dai risultati emersi non impedisce, rallenta o influisce negativamente sulla sfera

cognitiva dei pazienti che lo assumono, né su quella motoria. La stabilizzazione farmacologica comportamentale quindi non tocca in alcun modo la cognitivtà.

Le criticità che si possono esprimere su questo lavoro sono sicuramente la ridotta numerosità della popolazione esaminata, così come la scarsa differenziazione dei casi rispetto ad esempio alla sede di lesione. Anche le entità del disturbo comportamentale da cui erano affette le due popolazioni al baseline potrebbe risultare critico: ci siamo basati sulla valutazione clinica per decidere se intraprendere trattamento farmacologico o meno, con tutta la soggettività che la clinica porta con sé. D'altra parte però, ci si scontra anche con una questione etica e deontologica sulla possibilità di non trattare farmacologicamente pazienti che invece ne hanno necessità. Un' alternativa al confronto sul trattamento o meno di questi pazienti che comunque ne hanno necessità, potrebbe essere paragonare tra di loro due trattamenti farmacologici diversi, utilizzando due farmaci neurolettici atipici, o un neurolettico tradizionale vs uno di nuova generazione. Ricordo che i neurolettici di nuova generazione non hanno l'indicazione per questo tipo di patologia, anche se da evidenze di studi già citati nel lavoro, i neurolettici tradizionali è già noto influenzare in maniera negativa le capacità cognitive nonché il quadro motorio.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Rao V., Lyketsos C., (2000), *Neuropsychiatric Sequelae of Traumatic Brain Injury*, Psychosomatics, Vol.41, n°2, pag. 95-101.
- 2) Kim E., Lauterbach E.C., Reeve A., Arciniegas D.B., Coburn K.L., Mendez M.F., Rummans T.A., Coffey E.C., (2007), *Neuropsychiatric Complications of Traumatic Brain Injury: a critical review of the literature* (a report by the ANPA Committee on research), The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, Vol.19, n°2, pag. 106-127.
- 3) Prigatano GP Personality disturbances associated with traumatic brain injury, J consul Clin Psychol, 60, 360-368, 1992.
- 4) Cummings JL, Clinical Neuropsychiatry, Orlando, FL, Grune&Stratton, 1985.
- 5) Goldman-Rakic PS, Specification of higher cortical functions, J Head trauma rehab, 8, 15-23, 1993
- 6) Jorge RE, Robinson RG, Arndt S et al, Comparison between acute and delayed – onset depression following traumatic brain injury, J Neuropsychiatry Clin Neurosc, 5, 43-49, 1993.
- 7) Cummings JL, Mega M Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J, The neuropsychiatric Inventory: comprheehnsive assesmente of psychopathology in demetia, Neurology 44, 2308-14, 1994.
- 8) Blundo C, Basi Neuroanatomiche dei processi cognitivi e delle emozioni, in Blundo e Stowe (ed) I disturbi del comportamento tra neurologia e psichiatria, Milano, Masson, 1998.
- 9) Cummings JL, Coffey CE, Le basi neurobiologiche del comportamento, in

- Manuale di Neuropsichiatria geriatriaca , Cummings & Coffey (Eds), CIC, Roma, 2001
- 10) Wood R.L., Liossi C., (2006), *Neuropsychological and neurobehavioral correlates of aggression following traumatic brain injury*, The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, Vol.18, n°3, pag. 333-341.
 - 11) Weinberger DR et al Prefrontal Neurons and the genetics of schizophrenia, Biol Psychiatry, 50,11,825-844 2001
 - 12) Handel S.F., Ovitt L., Spiro J.R., Rao V., (2007), *Affective disorder and personality change in a patient with traumatic brain injury*, Psychosomatics, Vol.48, n°1, pag. 67-70.
 - 13) Formisano R., Saltuari L. Gerstenbrand F., (1995) *Presence of Kluver-Bucy syndrome as a positive prognostic feature for the remission of traumatic prolonged disturbances of consciousness*, Acta Neurologica Scandinavica, Vol.91, n°1, pag. 201-205
 - 14) Brooks C., Campsie L., Symington C., Beattie A., McKinlay W., (1986), *The five year outcome of severe blunt head injury: a relative's view*, Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, Vol.49, n°7, pag. 764-777.
 - 15) Lequerica A.H., Rapport L.J., Loehner K., Axelrod B.N., Vangel S.J. jr., Hanks R.A., (2007), *Agitation in acquired brain injury: impact on acute rehabilitation therapies*, The Journal of Head Trauma Rehabilitation, Vol.22, n°3, pag. 177-183.
 - 16) Sherer R.J., Madison C.F., Hannay H.J., (2000), *A review of outcome after moderate and severe closed head injury with an introduction to life care planning*, Vol.15, n°2, pag. 767-782.
 - 17) Arciniegas D.B., Topkoff J., Silver J.M., (2000), *Neuropsychiatric aspects of*

- traumatic brain injury*, Current treatment Options in Neurology, Vol.2, n°2, pag. 169-186.
- 18) Fujii D & Ahmed I Psychotic disorder following traumatic brain injury: a conceptual framework. *Cognitive Neuropsychiatry* 7, 41-62, 2002
- 19) Tateno A., Jorge R.E., Robinson R.G., (2003), *Clinical correlates of aggressive behavior after traumatic brain injury*, The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, Vol.15, n°2, pag. 155–160.
- 20) Greve K.W., Sherwin E., Stanford M.S., Mathias C., Love J., Ramzinski P., (2001), *Personality and neurocognitive correlates of impulsive aggression in long-term survivors of severe traumatic brain injury*, Brain Injury, Vol.15, n°3, pag. 255–262.
- 21) Max J.E., Castillo C.S., Bokura H., Robin D.A., Lindgren S.D., Smith W.L.Jr, Sato Y., Mattheis P.J., (1998), *Oppositional defiant disorder symptomatology after traumatic brain injury: a prospective study*, The Journal of Nervous and Mental Disease, Vol.186, n°6, pag. 325–332.
- 22) Deb S., Crownshaw T., Review of subjects, Brain Injury, 18, 1-31, 2004
- 23) Sharma TS, Antonova L, Cognitive function in schizophrenia Deficits, functional consequences and future treatment, Psychiatric Clin N Amer 26 25-40,2003.
- 24) Carson W, Cornblatt B et al. *Neurocognitive benefits of aripiprazole versus olanzapine in stable psychosis European*. Neuropsychopharmacology 2002a; 12:S291.
- 25) Kapur S and Seeman P, Does fast dissociation from the dopamine D2 receptor explain the action of atypical antipsychotics?: a new hypothesis, Am J Psych, 158, 360-369, 2001.

- 26) Elovic P., Lansang R. (2003) The use of atypical antipsychotics in traumatic brain injury, *Journal of head and trauma rehabilitation*, vol 18 (2): 177-195
- 27) McAllister T. W., (2008), *Neurobehavioral sequelae of traumatic brain injury: evaluation and management*, *World Psychiatry*, Vol.7, n°1, pag. 3-10.
- 28) Levy M. Treatment of agitation following traumatic brain injury: A review of the literature, *Neurorehabilitation*, 20, 279-306, 2005.
- 29) Corrigan J.D., Bogner J.A., *Factor structure of the Agitated Behavior Scale*, *The Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, Vol.16, n°3, pag. 386-392.
- 30) Kim E. Bijlani M., *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 18:4, fall 2006 A pilot study of quetiapine treatment of aggression due to traumatic brain injury 547-549
- 31) Daniels JP, Felde A. (2008), Quetiapine treatment for mania secondary to traumatic brain injury in 2 patients, *The Journal of Clinical Psychiatry*, Vol 69 pag 497-498.
- 32) Oster T, Anderson C. Quetiapine for mania due to traumatic brain injury, *CNS Spectrums* 2008
- 33) Writer B., Schillestrom J., Psychopharmacological treatment for cognitive impairment in survivors of traumatic brain injury: a critical review 2009 Fall 21:4, pag 362-370.
- 34) Piccoli S., Martinuzzi A., Perini G., Efficacy of aripiprazole on behavioural symptoms in a young patient with severe acquired brain injury, *Confinia neuropsychiatrica* 2007; 2: 105-108.

Tabella 1. Dati demografici del gruppo sperimentale e di controllo a confronto

a) Gruppo sperimentale

Campione	Totale	Scolarità		Genere	Età	
		Media	Dev St		Media	Dev St
Totale	20	10	15,6	19M/1F	42	15,7
TCE	14	9,6	3,2	19M	37,9	13,9
ACV	6	10,8	4,7	1F	51,5	42,5

b) Gruppo di controllo

Campione	Totale	Scolarità		Genere	Età	
		Media	Dev St		Media	Dev St
Totale	20	9,8	3,4	14M/6F	42,5	14,7
TCE	11	9,4	3,6	11M/3F	34,5	12,3
ACV	9	8,7	3	3M/3F	52,2	11,5

Tabella 2a e 2b. Descrizione dei due gruppi di pazienti al baseline

2a

Gruppo sperimentale (n=20)	Media	Range	Dev. St	n	Percentuale (%)
Età (aa)	42	21 - 70	15,7		
Scolarità (aa)	10	5 - 18	15,6		
Rapporto di genere (m/f)				19/1	95,5
Eziologia					
TCE				14	70
ACV				6	30
Level of Cognitive Functioning (LCF) in entrata	4,6	4- 6	0,7		
LCF = 4				10	50
LCF = 5				8	40
LCF = 6				2	10
FIM in entrata	48,5	0-126	34,6		

2b

Gruppo di controllo (n=20)	Media	Range	Dev. St	n	Percentuale (%)
Età (aa)	42,5	22-63	14,7		
Scolarità (aa)	9,8	5 -16	3,4		
Rapporto di genere (m/f)				14/6	95,5
Eziologia					
TCE				11	55
ACV				9	45
Level of Cognitive Functioning (LCF) in entrata	4,9	4- 6	0,8		
LCF = 4				6	30
LCF = 5				9	45
LCF = 6				5	25
FIM in entrata	62,1	0-126	23,8		

TCE = trauma cranico encefalico ACV= accidente cerebrovascolare
 LCF = Level of cognitive Functioning FIM = Functional Independence Measure

Tabella 3a e 3b. Dati dei pazienti al baseline e in uscita

a) Campione Sperimentale						
n=20	Media	Range	Dev. St	n	%	
LCF in entrata	4,6	4- 6	0,7			
LCF = 4				10	50	
LCF = 5				8	40	
LCF = 6				2	10	
LCF in uscita	5,1	4-8	0,8			
LCF = 4				5	25	
LCF = 5				8	40	
LCF = 6/7/8				7	35	
FIM in entrata	48,5	0-126	34,6			
FIM in uscita	68,2	0-126	39,5			
b) Campione di controllo						
n=20	Media	Range	Dev. St	n	%	
LCF in entrata	4,9	4- 6	0,8			
LCF = 4				6	30	
LCF = 5				9	45	
LCF = 6				5	25	
LCF in uscita	5,6	4-8	0,5			
LCF = 4				1	5	
LCF = 5				1	5	
LCF = 6/7/8				18	90	
FIM in entrata	62,1	0-126	23,8			
FIM in uscita	86,8	0-126	25,2			

LCF = Level of Cognitive Functioning FIM = Functional Independence Measure
TCE = trauma cranico encefalico ACV= accidente cerebrovascolare

Tabella 4. Indici di outcome a confronto tra i gruppi (ANOVA)

	LCF in entrata	LCF in uscita	FIM in entrata	FIM in uscita
Gruppo sperimentale n = 20	4,6 ± 0,7 LCF 4 (n= 10) LCF 5 (n = 8) LCF 6 (n = 2)	5,1 ± 0,8 * LCF 4 (n= 5) LCF 5 (n = 8) LCF 6/7/8 (n = 7)	48,5 ± 34,6	68,2 ± 39,5 †
Gruppo di controllo n = 20	4,9 ± 0,8 LCF 4 (n = 6) LCF 5 (n = 9) LCF 6 (n = 5)	5,6 ± 0,5 * * LCF 4 (n = 1) LCF 5 (n = 1) LCF 6/7/8 (n = 18)	62,1 ± 23,8	86,8 ± 25,2 ∞

LCF = Level of cognitive Functioning FIM = Functional Independence Measure

* p<0.05 vs LCF in entrata

* *p<0,05 vs LCF in entrata

† p< 0.005 vs FIM in entrata

∞ p< 0.0001 vs FIM in entrata

Dati descrittivi dei due campioni

Gruppo sperimentale										
N	sex	età	scolarità	diagnosi	sede lesione	ricovero (mesi)	LCF entrata	LCF uscita	FIM entrata	FIM uscita
1	M	45	8	TCE	frontale sx	4	5	7	43	105
2	M	33	8	TCE	frontale dx	3	5	7	93	116
3	F	55	13	ESA	temporo-parietale dx	4	4	5	18	18
4	M	21	8	TCE	frontale bilaterale-talamo dx	5	5	8	28	88
5	M	30	13	TCE	parieto-occipitale dx	6	4	7	18	98
6	M	41	10	TCE	danno assonale diffuso	6	5	5	23	26
7	M	36	8	TCE	temporo-occipitale dx	6	4	4	25	29
8	M	24	11	TCE	frontale bilaterale-temporale sx	2	5	5	78	91
9	M	37	13	TCE	temporo-parietale destra	3	4	4	19	19
10	M	42	18	TCE	fronto-parietale sx	2	4	4	21	21
11	M	23	8	TCE	fronto-temporo-parietale dx	4	5	5	36	48
12	M	70	5	TCE	frontale bilaterale	3	4	5	80	92
13	M	24	8	TCE	temporo-parietale e fronto-temporale di destra	2	6	8	112	126
14	M	66	18	ischemia	fronto-parieto-occipitale sx	2	4	4	53	58
15	M	59	8	ESA	aneurisma comunicante anteriore	4	4	5	126	126
16	M	43	9	TCE	cisterna basale bilaterale	5	5	8	27	91
17	M	52	8	ischemia	fronto-parieto-occipitale bilaterale	6	4	4	29	33
18	M	25	13	ischemia	temporo-occipitale bilaterale	6	4	5	44	56
19	M	66	5	ischemia	prefrontale sx	5	6	7	67	79
20	M	50	8	TCE	fronto-temporo-parietale sx	3	5	5	29	44

Gruppo di controllo										
N	sex	età	scolarità	diagnosi	sede lesione	ricovero (mesi)	LCF entrata	LCF uscita	FIM entrata	FIM uscita
21	F	41	13	TCE	fronto-temporale sx	2	5	6	60	98
22	M	62	5	ESA	intraperenchimale dx	3	5	6	74	108
23	F	33	8	TCE	temporo-occipitale dx	2	5	6	59	90
24	F	63	5	TCE	temporale sx	5	4	5	36	44
25	M	62	8	ESA	frontale bilaterale-temporale sx	2	5	6	66	106
26	F	50	11	ESA	frontobasale bilaterale	4	6	8	35	114
27	M	23	8	TCE	frontale-corpo calloso bilaterale	2	5	7	97	110
28	F	36	13	ESA	intraventricolare bilaterale	6	5	6	54	63
29	M	62	11	ESA	frontobasale dx	6	4	6	43	40
30	M	27	13	TCE	parieto-occipitale sx	4	6	7	107	107
31	M	32	10	ischemia	fronto-temporale bilaterale	5	5	6	60	94
32	M	49	10	ischemia	fronto-basale bilaterale	2	6	6	65	102
33	M	22	13	TCE	danno assonale diffuso	2	5	7	43	115
34	M	34	8	TCE	frontobasale sx	6	4	6	32	67
35	M	29	16	TCE	frontale bilaterale	2	6	7	49	49
36	M	27	13	TCE	frontobasale dx	3	4	6	35	51
37	M	49	8	TCE	parietale sx	2	5	6	51	80
37	M	31	13	TCE	frontale bilaterale	2	4	4	107	100
39	M	57	5	ischemia	temporo-occipitale bilaterale	3	6	6	77	93
40	F	60	5	ischemia	temporo-frontale bilaterale	2	4	6	93	106

Tabella 5. ABS iniziale e finale del campione trattato farmacologicamente

	ABS INIZIALE	ABS FINALE
1	18	18,6
2	20,5	16,3
3	35,5	21,5
4	28,8	24,5
5	23,8	24,6
6	34	30,6
7	17,7	18,3
8	22,8	21,5
9	30	18,3
10	15,4	16,1
11	22,4	21,8
12	24,6	20,3
13	25,5	18,1
14	29	15
15	20,2	22,3
16	23,6	22,3
17	28,8	25,1
18	18,7	16,9
19	23,5	19,5
20	22,2	20,3
	24,3 ± 5,4	20,6 ± 3,7*

* p < 0,005 vs ABS iniziale (t-test)

ALLEGATI

1. Agitated Behavior Scale (ABS)
2. Level of Cognitive Functioning Scale (LCF)
3. Functional Independence Measure (FIM)

AGITATED BEHAVIOR SCALE (ABS)

Data: Paziente:

Età: Diagnosi:

Contesto osservazione ambientale:

Periodo di osservazione: *dalle ore* *alle ore*

Vigilanza:

0. Assopito non risvegliabile 1. Prevalentemente assopito 2. Prevalentemente vigile
3. Completamente vigile

Collaborazione (Scheda OC):

0. Nulla 1. Scarsa 2. Discreta 3. Buona

Alla fine del periodo di osservazione indicare se il comportamento, descritto in ciascun item, è presente e, se così, indicarne il grado di severità utilizzando i seguenti criteri e valori numerici:

1= assente: il comportamento non è presente

2 = presente in grado lieve: il comportamento è presente ma non interferisce con altri; contestualmente il comportamento è appropriato (l'individuo può modificarlo spontaneamente o la continuazione del comportamento agitato non interferisce con l'esecuzione del comportamento appropriato).

3 = presente in grado moderato: il paziente ha bisogno di essere reindirizzato da un comportamento agitato ad uno appropriato e beneficia dei richiami dell'operatore.

4 = presente in grado estremo: il paziente non è in grado di attuare il comportamento appropriato a causa dell'interferenza da parte del comportamento agitato, nonostante i ripetuti richiami dell'operatore.

Non lasciare items incompleti.

01. Durata dell'attenzione breve, facile distraibilità, incapacità a concentrarsi	1	2	3	4
02. impulsivo, impaziente, bassa tolleranza al dolore o alla frustrazione	1	2	3	4
03. Non collaborante, resistente al trattamento, esigente (continue richieste)	1	2	3	4
04. Comportamento violento e/o di minaccia di violenza nei confronti di persone o cose	1	2	3	4
05. Rabbia/collera esplosiva e/o imprevedibile	1	2	3	4
06. Comportamento di dondolare, strofinare, gemere o altre autostimolazioni	1	2	3	4
07. Rimuove/strappa le sonde dal corpo o i sistemi/mezzi di contenzione	1	2	3	4
08. Vagabondaggio tra le aree di trattamento	1	2	3	4
09. Irrequietezza motoria, camminare ripetitivo avanti-indietro, movimenti eccessivi	1	2	3	4
10. Comportamenti ripetitivi (perseverazioni) motori e/o verbali	1	2	3	4
11. Eloquio rapido, ad alta voce o eccessivo (logorroico)	1	2	3	4
12. Improvvisi cambiamenti di umore	1	2	3	4
13. Facilmente portato al riso e/o pianto (labilità emotiva)	1	2	3	4
14. Autolesionismo fisico e/o verbale	1	2	3	4
Punteggio totale (sommare i punti per ciascun item)				

Interpretazione punteggio totale

< 21 = agitazione assente

22 – 28 = agitazione lieve

29 – 35 = agitazione moderata

> 35= agitazione severa

LEVEL OF COGNITIVE FUNCTIONING SCALE (LCF)

1. Nessuna risposta	
2. Risposta generalizzata	Il paziente risponde incostantemente e afinalisticamente agli stimoli in modo aspecifico.
3. Risposta localizzata	Il paziente reagisce specificamente ma in modo incostante agli stimoli.
4. Confuso - agitato	Il paziente è in uno stato di iperattività. Il comportamento è bizzarro e non finalistico in relazione all'ambiente circostante.
5. Confuso - inappropriato	Il paziente è in grado di rispondere a comandi semplici in modo abbastanza costante. Tuttavia, con comandi di complessità crescente o in mancanza di informazioni esterne le risposte sono afinalistiche, casuali o frammentarie.
6. Confuso - appropriato	Il paziente presenta comportamento finalistico, ma appare dipendente da input esterno.
7. Automatico - appropriato	Il paziente appare orientato ed adeguato in ospedale e in ambiente domestico.
8. Finalistico - appropriato	Il paziente è in grado di rievocare ed integrare eventi del passato remoto e recente ed è consapevole e responsivo nei confronti dell'ambiente.

FUNCTIONAL INDEPENDENCE MEASURE (FIM)

Cognome:

Nome:

Data di nascita:

Diagnosi:

Data della valutazione:

CURA DELLA PERSONA	A. Nutrirsi			
	B. Rassettersi			
	C. Lavarsi			
	D. Vestirsi, dalla vita in su			
	E. Vestirsi, dalla vita in giù			
	F. Igiene perineale			
CONTROLLO SFINTERICO	G. Vescica			
	H. Alvo			
MOBILITA' (trasferimenti)	I. Letto-sedia-carrozzina			
	J. WC			
	K. Vasca o doccia			
LOCOMOZIONE	L. Cammino carrozzina			
	M. Scale			
	N. Comprensione			
COMUNICAZIONE	O. Espressione			

CAPACITA' RELAZIONALI E COGNITIVE	P. Rapporto con gli altri			
	Q. Soluzione dei problemi			
	R. Memoria			
PUNTEGGIO TOTALE				
	Da 18 a 126			
Media sottoscala motoria	Da 13 a 91			
Media sottoscala cognitiva	Da 5 a 35			

PUNTEGGIO

SENZA ASSISTENZA	7 autosufficienza completa 6 autosufficienza con adattamenti
CON ASSISTENZA	<u>NON AUTOSUFFICIENZA PARZIALE</u> 5 necessità di supervisione, predisposizioni o adattamenti 4 assistenza minima, il soggetto fa più del 75% 3 assistenza moderata, il soggetto fa tra il 50% e il 74% <u>NON AUTOSUFFICIENZA COMPLETA</u> 2 assistenza intensa, il soggetto fa tra il 25% e il 49% 1 assistenza totale, il soggetto fa meno del 25%

Attenzione: non lasciare caselle in bianco.

Assegnare 1 alle attività non valutabili per motivi di sicurezza del paziente.