

## PROGNOSI E SVILUPPO DEL COMA POST-ANOSSICO TRAMITE L'ESEMPIO DI ALCUNI PAZIENTI

### PROGNOSES AND DEVELOPMENT OF POST-ANOXIC COMA THROUGH THE EXAMPLE OF SOME PATIENTS

SALTUARI L., BIRBAMER G., FORMISANO R. \*, GERSTENBRAND F.

*Clinica Neurologica dell'Università di Innsbruck, Austria.*

\* *Clinica Neurologica dell'Università "La Sapienza" di Roma, Italia.*

L'encefalopatia ipossica viene differenziata eziologicamente da Barcroft (1) nei tre diversi tipi: anossico, anemico e stagnante o più appropriatamente ischemico (Tab. 1).

L'effetto finale comune delle diverse eziologie è di privare il cervello del supporto critico di O<sub>2</sub>, privazione che determina, nell'arco di pochi minuti, lesioni ischemiche a livello delle aree di confine dei territori di irrorazione delle principali arterie cerebrali. Le zone maggiormente coinvolte appaiono l'ippocampo, il pallido e gli strati più profondi del cervelletto.

In fase acuta, la perdita di coscienza avviene nell'arco di pochi secondi; la persistenza dell'ipossia grave per oltre 5 minuti determina un danno permanente.

Uno dei fattori patofisiologici ritenuti responsabili da Ames (2) dell'irreversibilità delle lesioni è il rigonfiamento dell'endotelio e il blocco della circolazione nell'ambito dei tessuti cerebrali ischemici. Nel giro di alcuni minuti dal recupero della funzione cardiaca e respiratoria, la comparsa di convulsioni generalizzate può duplicare o triplicare il bisogno di O<sub>2</sub> dei tessuti cerebrali. La fase convulsiva può durare soltanto alcuni giorni o persistere indefinitivamente come mioclono intenzionale.

Sempre al recupero della coscienza alcuni pazienti possono presentare confusione mentale, agnosia visiva o diverse forme di movimenti involontari (tremore intenzionale, miclono, rigidità di tipo extrapiramidale, coreo-atectosi).

Dopo tale fase un recupero completo da parte del paziente è ancora possibile. Al contrario le sequelle neurologiche permanenti dette anche sindromi post-ipossiche possono consistere in stupor o coma persistente, demenza con o senza segni extrapiramidali, agnosia visiva, sindrome extrapiramidale (parkinsoniana), coreo-atectosi, atassia cerebellare, mioclono intenzionale, sindrome di Korsakoff (3).

*Aetiologically, Barcroft (1) divides hypoxic encephalopathy into three different types: anoxic, anaemic and stagnant or more appropriately ischaemic. (Tab. 1).*

*The ultimate common effect of the different aetiologies is to deprive the brain of critical O<sub>2</sub> support, a deprivation which within a few minutes causes ischaemic lesions in the level of the border areas of territories used for the nourishing of the principal arteries of the brain. Those zones most greatly involved appear to be the hippocampus, the pallidum and the deepest layers of the cerebellum.*

*During the acute phase, loss of consciousness takes place within a few seconds; the persistence of serious hypoxia for more than 5 minutes brings about permanent damage.*

*One of the pathophysiological factors which Ames (2) believes is responsible for lesion irreversibility, is the swelling of the endothelium and the blocking of circulation within the context of the ischaemic brain tissues. A few minutes after the regaining of cardiac and respiratory functions, the appearance of generalized convulsions can double or triple the need for O<sub>2</sub> in the brain tissues. The convulsive phase may only last some days or it can persist indefinitely as intentional myoclonus.*

*At the time of regaining consciousness some patients show signs of mental confusion, visual agnosia or various forms of involuntary movement (intentional trembling, myoclonus, extrapyramidal-type rigidity and choreo-athetosis).*

*When this phase is over it is still possible for the patient to make a complete recovery. However, permanent neurological sequelae also known as post-hypoxic syndromes can be made up of stupor or persistent coma, dementia with or without extrapyramidal signs, visual agnosia, extrapyramidal syndrome (parkinsonian), choreo-athetosis, intentional myoclonus, and Korsakoff syndrome (3).*

All'EEG si evidenziava una discreta sofferenza cerebrale diffusa con rallentamento del ritmo teta, delta. La reazione ai diversi stimoli sensoriali era presente anche se di lieve entità.

La TAC cerebrale mostrava un'atrofia corticale e sottocorticale di lieve entità, in assenza di lesioni focali. (fig. 1 + 2)

Al recupero della coscienza il paziente mostrava un disturbo delle funzioni corticali superiori consistente prevalentemente in confusione mentale, afasia e aprassia ideo-motoria. Automatismi motori iterativi agli arti superiori e mioclono intenzionale di discreta entità erano evidenziabili in una fase successiva.

L'evoluzione del quadro clinico mostrava una risoluzione dei sintomi, ad eccezione della permanenza di un disturbo della memoria a breve e a lungo termine e della concentrazione.

La presenza di una tale sindrome psico-organica determinava la reintegrazione del paziente a livello familiare, ma impediva il reinserimento nell'ambito lavorativo.

2) B.R.: Paziente di 3 anni, coma post-ipossico in seguito ad annegamento. Il paziente veniva ritrovato in arresto cardiaco e respiratorio. In seguito a rianimazione: sviluppo di una sindrome mesencefalica III-IV e successiva evoluzione in sindrome apallica. Questa sintomatologia persiste tuttora, a distanza di 6 mesi dalla fase acuta, senza alcuna tendenza alla remissione.

All'EEG si evidenziava una alterazione grave di tipo epilettico continua e diffusa a tutto l'ambito encefalico.

La TAC cerebrale mostrava atrofia corticale e sottocorticale di entità notevole, in assenza di lesioni focali.

Sintomatologicamente il paziente presentava crisi descrivibili come sindrome di West simili con flessione ed estensione del capo e degli arti superiori, crisi che si ripetevano con una frequenza indefinita ma comunque elevata.

*From the EEG, moderate diffuse cerebral suffering was registered with slowing-down of theta delta rhythms. Though of slight importance, there was a certain reaction to different sensorial stimuli.*

*Cerebral C.T. scan showed cortical and subcortical atrophy of slight importance due to lack of focal lesions (fig. 1 + 2).*

*On regaining consciousness, the patient showed signs of a disturbance in superior cortical functions in the main consistent with mental confusion, aphasia and ideo-motory apraxia. Motory automatisms of moderate importance iterative to the upper limbs and intentional myoclonus were evident in a later phase.*

*Evolution of the clinical picture revealed a resolution of the symptoms with the exception of permanent deficit of long and short-term memory and concentration.*

*The presence of such a psycho-organic syndrome brought about the patient's reintegration on a family level but prevented a return to work.*

2) B.R.: 3 year-old patient, post-hypoxic coma following drowning. The patient was found to be in a state of cardiac and respiratory arrest. After resuscitation there was the development of III-IV mesencephalic syndrome succeeded by an evolution into apallic syndrome. This symptomatology still persists at a distance of 6 months from the acute phase with no signs of abating.

*From the EEG, a serious ongoing alteration of an epileptic type diffuse through the entire encephalic context was evident.*

*The cerebral C.T. scan showed up important cortical and subcortical atrophy due to lack of focal lesions.*

*The patient showed symptoms of fits matching the description of West syndrome with bending and extending of the head and upper limbs; these fits were irregular yet frequent.*

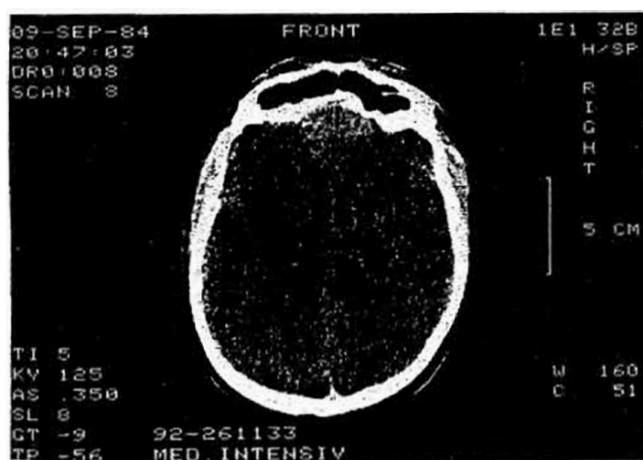


Fig. 1.

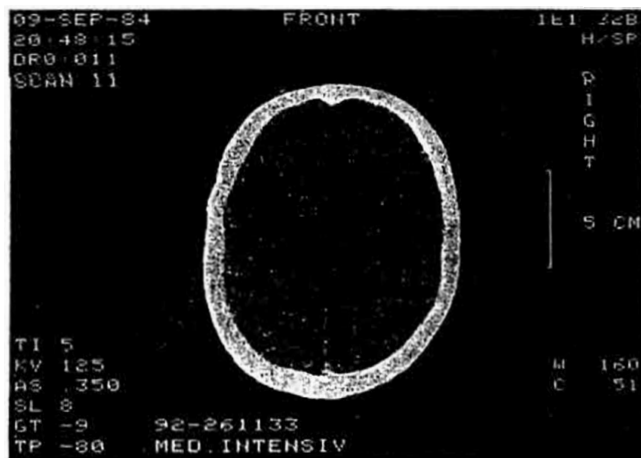


Fig. 2:

Una sindrome psico-organica di grave entità evolveva in un quadro clinico di demenza.

4) V.G.: Paziente di 40 anni, coma post-ipossico da intossicazione da CO.

Il paziente presentava in fase acuta una sindrome mesencefalica fase II-III con successiva evoluzione in sindrome apallica.

L'EEG mostrava un rallentamento diffuso di tipo anormale con reazione di appiattimento del ritmo di base agli stimoli sensoriali esterni.

La TAC cerebrale mostrava una atrofia diffusa soprattutto di tipo corticale con aree ipodense a livello del globo pallido bilateralmente, oltreché del lobo parietale e frontale, in sede sottocorticale e bilaterale. (fig. 5 + 6)

Al recupero del disturbo di coscienza la fase di remissione dalla sindrome apallica progrediva molto lentamente con evoluzione in una sindrome parkinsoniana del tipo rigido-acinetico.

A distanza di 3 anni dalla fase acuta si è verificata una risoluzione quasi completa dei sintomi parkinsoniani, evoluzione probabilmente sostenuta dalla persistenza di una terapia sostitutiva con levodopa.

Nonostante la presenza di una modesta sindrome psico-organica è stata possibile una soddisfacente reintegrazione del paziente in ambito familiare e lavorativo.

5). H.J.: Paziente di 25 anni, coma post-ipossico in seguito ad arresto cardiaco da shock elettrico.

Il paziente mostrava una sindrome mesencefalica che evolveva successivamente in sindrome apallica.

L'EEG non mostrava alterazioni degne di nota.

La TAC cerebrale mostrava una lieve dilatazione dei ventricoli cerebrali in presenza di aree ipodense a livello della capsula esterna e dei lobi cerebellari bilateralmente.

Il paziente giungeva alla nostra osservazione in una fase successiva rispetto alla fase acuta.

Il quadro clinico, consistente in sindrome parkinsoniana di tipo rigido-acinetico, di entità grave, associate a distonie agli arti superiori e inferiori e prevalenti a livello distale, persiste tuttora a distanza di 2 anni dalla fase acuta.

Interessante è l'osservazione della imm modificabilità della sintomatologia mediante terapia con farmaci quali la levodopa o i dopaagonisti per quanto riguarda la sindrome parkinsoniana, e anticolinergici, colinomimetici e antidopaminergici per quella distorica.

### Discussione

Nonostante il ridotto numero dei pazienti è interessante osservare la prevalenza di sindromi ascrivibili a lesioni diffuse piuttosto che focali.

*A psycho-organic syndrome with serious consequences evolving clinically into dementia.*

*4) V.G.: 40 year-old patient, post-hypoxic coma from CO poisoning.*

*In the acute phase, the patient showed signs of a II-III mesencephalic syndrome which developed into apallic syndrome.*

*The EEG showed diffuse slowing-down of an abnormal type with a flattening out reaction of the base rhythm on external sensorial stimuli.*

*The cerebral C.T. scan showed diffuse atrophy of the cortical type with hypodense areas on globus pallidus level bilaterally as well as of the parietal and frontal lobe with subcortical and bilateral seat (fig. 5 + 6).*

*Once recovered from the consciousness disturbance the remission phase of the apallic syndrome showed very slow signs of improvement evolving into a parkinsonian syndrome of the rigid-akinetic type.*

*At a distance of 3 years from the acute phase an almost total resolution of the parkinsonian symptoms was happened, an evolution sustained in all probability by a substitutive therapy with levodopa.*

*Despite the presence of a modest psycho-organic syndrome, a satisfactory reintegration of the patient into the spheres of family and work was achieved.*

*5) H.J.: 25 year-old patient, post-hypoxic coma following cardiac arrest due to electric shock.*

*The patient showed signs of mesencephalic syndrome evolving into apallic syndrome.*

*The EEG did not show any noteworthy alterations. The cerebral C.T. scan showed up a slight dilation of the cerebral ventricles in the presence of hypodense areas on the level of the external capsule and cerebellar lobes bilaterally.*

*We first observed the patient in a phase successive to the acute phase.*

*Consistent to the rigid-akinetic type of parkinsonian syndrome of grave importance, the clinical picture associated with dystonia of the superior and lower limbs and prevalent on a distal level still persists at a distance of 2 years from the acute phase.*

*It is interesting to observe that the use of drugs such as levodopa and sports dopa with regard to parkinsonian syndromes with anticholinergic, cholinomimetic and antidopaminergic types with dystonic syndrome, have no modifying effect on symptomatology.*

### Discussion

*In spite of the limited number of patients it is interesting to observe the prevalence of those syndromes that can be attributed to diffused rather than focal lesions.*

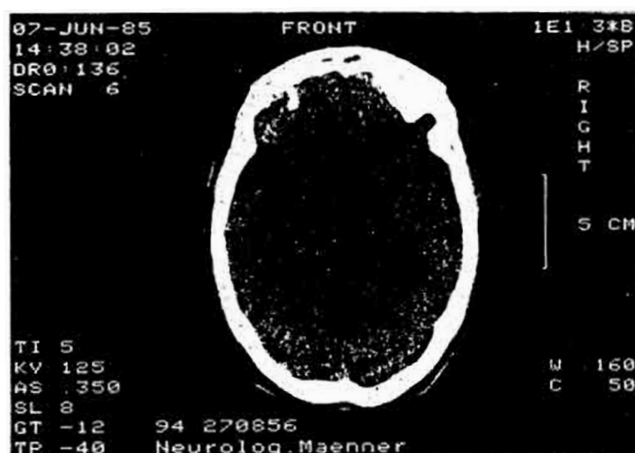


Fig. 3

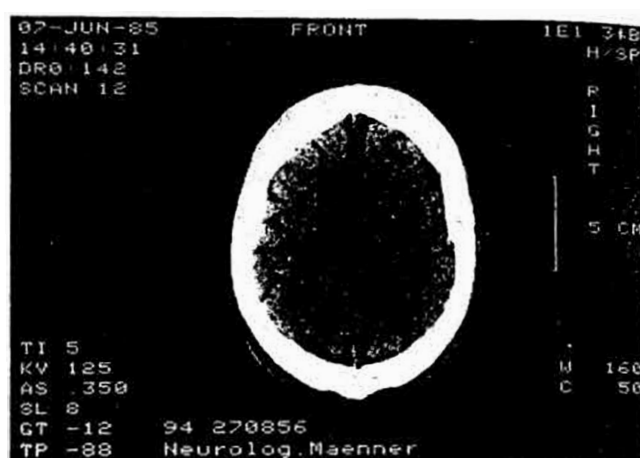


Fig. 4

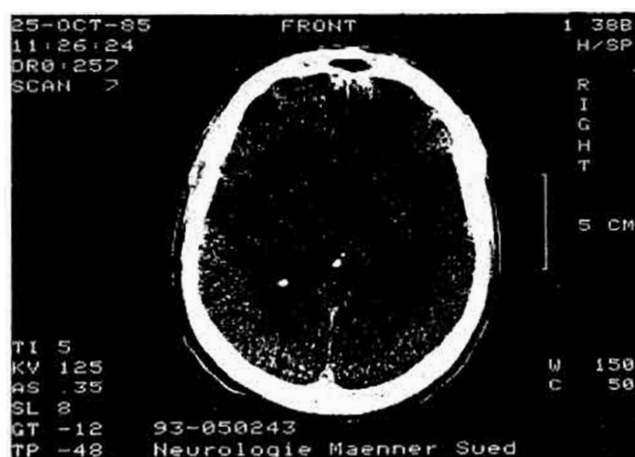


Fig. 5

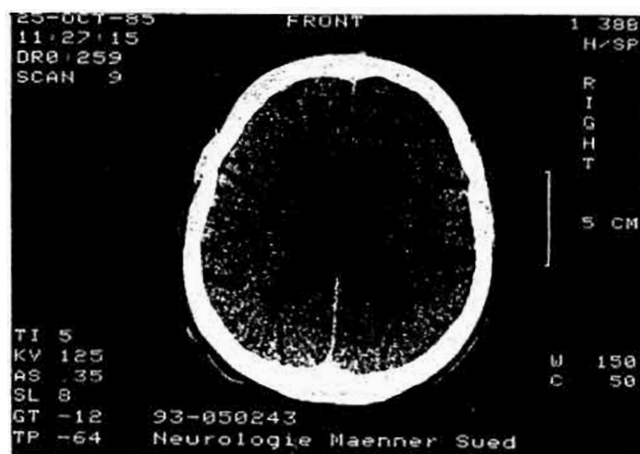


Fig. 6

Interessante è l'osservazione di questo tipo di crisi, che vengono osservate generalmente fino ai 2 anni, ma che nel caso di pazienti in sindrome apallica possono persistere fino in età adulta.

3) W.E.: Paziente di 27 anni, coma post-ipossico in seguito ad arresto cardiaco da folgorazione.

In fase acuta il paziente presentava una sindrome mesencefalica, in seguito in evoluzione in sindrome apallica.

L'EEG non mostrava alterazioni degne di nota, in presenza di artefatti di tipo muscolare, secondari a movimenti di tipo distonico.

La TAC cerebrale mostrava un'atrofia diffusa corticale e sottocorticale di lieve entità. (fig. 3 + 4)

Al recupero della coscienza, e successivamente, la paziente mostrava una tetraspasticità complicata da sintomatologia cerebellare, oltre che distonie prevalenti agli arti superiori e distalmente.

I segni cerebellari consistevano in mioclono intenzionale e disturbo della parola di tipo disartrico. L'andatura era fortemente compromessa da movimenti distonici parassitari.

Observation of this type of fit is interesting as it is generally witnessed up to the age of 2 years old. In the case of patients with apallic syndrome however, they can recur through to adulthood.

3) W.E.: 27 year-old patient, post-hypoxic coma following cardiac arrest due to electrocution.

During the acute phase the patient showed signs of mesencephalic syndrome evolving into apallic syndrome.

The EEG revealed no alterations of any significance in the presence of muscular type artefacts secondary to dystonic type movements.

The cerebral C.T. scans showed up diffuse cortical and subcortical atrophy of no great importance. (fig. 3 + 4)

On regaining consciousness, and afterwards, the patient showed a tetraspasticity complicated by cerebellar symptomatology and dystonia prevalent in the upper limbs and distally.

The cerebellar signs were made up of intentional myoclonus and word disturbance of a dysarthric type. Walking was strongly affected with dystonic parasitic movements.

|             |                                                    |
|-------------|----------------------------------------------------|
| Anossica    | Malattie respiratorie<br>Malattie da altitudine    |
| Anemica     | Avvelenamento da CO<br>Anemia grave                |
| Ischemica   | Insufficienza circolatoria                         |
| Istotossica | Blocco del sistema di respirazione cellulare (HCN) |

Tab. 1

In alcuni casi una encefalopatia post-anossica può instaurarsi dopo un periodo di latenza, con una progressione dei sintomi neurologici che può giungere fino alla morte. In questi casi, anatomo-patologicamente, si è riscontrato un coinvolgimento maggiore dei gangli della base rispetto alla corteccia cerebrale e alla sostanza bianca (4).

I principali fattori responsabili del danno neuronale sono costituiti dalla durata dell'ischemia e dall'incidenza di ipotensione sistemica.

In seguito ad ischemia globale gli eventi cellulari più significativi riguardano l'aumento dell'acido lattico con riduzione del pH e della concentrazione di ATP. Conseguentemente la disfunzione della pompa Na/K determina una fuoriuscita del K stesso nel liquido extracellulare con inversione del flusso di Na e dell'acqua in direzione intracellulare. Il Ca allo stesso modo penetra all'interno della cellula, a causa della depolarizzazione della membrana. L'influsso di Ca attiva una serie di reazioni degenerative che coinvolgono la lipolisi, la proteolisi, la fosforilazione delle proteine, con una successiva disfunzione recettoriale, danno microtubolare e compromissione dei meccanismi di trasporto intracellulare (5).

Le lesioni che risultano da questa serie di eventi si localizzano preferibilmente, come già detto, a livello delle aree di confine dei territori di irrorazione delle principali arterie cerebrali. Questa maggiore vulnerabilità di tali sedi viene interpretata da Sokoloff (6) come effetto delle differenti attività metaboliche delle diverse strutture cerebrali.

Questa variabilità di lesioni si rispecchia conseguentemente a livello sindromico.

La nostra esperienza ci consente di descrivere alcuni casi clinici, la cui sintomatologia ricorre più frequentemente nella sindrome post-ipossica.

### Casistica

1) U.F.: Paziente di 50 anni, coma post-ipossico in seguito ad arresto cardiaco conseguente a shock anafilattico da puntura di vespa. Inizialmente il paziente presentava una sindrome mesencefalica fase II-III secondo Gerstenbrand con successiva evoluzione in sindrome apallica della durata di 4 settimane circa.

|            |                                               |
|------------|-----------------------------------------------|
| Anoxic     | Respiratory illnesses<br>Height sickness      |
| Anaemic    | CO poisoning<br>Serious anaemia               |
| Ischaemic  | Circulatory insufficiency                     |
| Histotoxic | Blocking of cellular respiration system (HCN) |

Tab. 1

*In some cases there is an onset of postanoxic encephalopathy following a latency period together with progression of neurological symptoms that continues until death.*

*Anatomopathologically, these cases have revealed greater of the base with respect to the cerebral cortex and the white substance ganglion involvement (4).*

*Principal factors responsible for neuron damage are made up of ischaemic duration and the incidence of systematic hypotension. After total ischaemia, the most significant cellular developments concern the increase in lactic acid with the reduction of pH and ATP concentration. Consequently disorder in the Na/K pump leads to the output of the K itself in the extracellular liquid with  $\text{Na}^+$  and water backflow in an intracellular direction. In the same way the Ca penetrates the cell interior because the depolarization of the membrane. The influx of Ca activates a series of degenerative reactions involving the lipolysis, the proteolysis, the phosphorylation of the proteins with successive receptorial disorder, microtubular damage and damage to the intercellular transport mechanisms (5).*

*Lesions resulting from this series of developments are mostly, as has been said, located in the level of the border areas of territories supplied by the principal cerebral arteries. Sokoloff (6) interprets the increased vulnerability of these seats as an effect of the different metabolic activities inherent in the various structures of the brain.*

*Consequently, this variableness in lesions is reflected on a syndrome level.*

*Our experience enables us to describe a few clinical cases whose symptomatology recurs more frequently in the post-hypoxic syndrome.*

### eries of cases

1) U.F.: 50 year -old patient, post-hypoxic coma following cardiac arrest consequent to anaphylactic shock brought on by wasp's sting. Initially the patient showed signs of II-III phase mesencephalic syndrome according to Gerstenbrand, evolving into apallic syndrome lasting approximately 4 weeks.

In particolare per quanto riguarda l'incidenza di una sindrome parkinsoniana, la variabilità del quadro sintomatologico si riflette nelle diverse evoluzioni cliniche: nei nostri casi soltanto uno dei 3 pazienti mostrava una risoluzione della sindrome extrapiramidale, con ridotta risposta alla terapia antiparkinsoniana per quanto riguarda i 2 restanti pazienti. Responsabile di queste relative resistenze ad una terapia sostitutiva con levodopa potrebbe essere considerata una disfunzione recettoriale non soltanto a livello neuronale pre-sinaptico (s. nigra), ma anche a livello post-sinaptico (gangli della base).

La difficoltà di reintegrazione, in ambito soprattutto lavorativo, sembrano derivare prevalentemente dalla disfunzione delle attività corticali superiori, piuttosto che da deficit neurologici focali di tipo piramidale, extrapiramidale o cerebellare.

*In particular, regarding the incidence of a parkinsonian syndrome, the variableness in symptomatic picture is reflected throughout different clinical evolutions: in our cases only one of the three patients showed any resolution of the extrapyramidal syndrome; there was a reduced response to the antiparkinsonian therapy with regard to the other two patients. The factor responsible for this relative resistance to a substitutive therapy using levodopa may be taken as a receptorial disorder not only on a pre-synaptic neuron level (s. nigra), but also on a post-synaptic level (base ganglions).*

*The difficulties in reintegration especially in the work-place seem to derive principally from the disorder in upper cortical activities rather than from focal neurological deficiencies of a pyramidal, extrapyramidal or cerebellar type.*

## **Bibliografia**

1. *Barcroft R.*: The respiratory function of the blood, Cambridge, 1925.
2. *Ames A.*: Cerebral ischemia II: The no reflow phenomenon. *Am. J. Pathol.* 52, 437, 1968.
3. *Adams R.D.*: Principles of neurology. Third Edition, Chapter 29, p. 787-807, 1985.
4. *Dooling E.C.*: Delayed encephalopathy after strangling. *Arch. Neurol.* 33, 196, 1976.
5. *Dearden N.M.*: Ischaemic brain. *The Lancet*, August 3, p. 255-259, 1985.
6. *Sokoloff L.*: Metabolism of the central nervous system in vivo, in Field J., Magoun H.W., Hall V.E. (eds): Handbook of physiology. Section 1: Neurophysiology, vol. 3. Washington, Physiologic Society, p. 1843-1864, 1960.



Saltuari L, Birbamer G, Formisano R, Gerstenbrand F.

Prognosi e sviluppo del coma post-anossico tramite l'esempio di alcuni pazienti.  
Prognoses and development of post anoxic coma through the example of some patients.

In:

ASSOCIAZIONE RIABILITAZIONE COMATOSI

ARICO

ATTI DEL  
II CONGRESSO INTERNAZIONALE

**Coma postanossico:  
un approccio multidisciplinare**

Aspetti rianimativi - neurofarmacologici -  
neurofisiologici - neurologici - riabilitativi

Milano, Sala della Provincia, 24-25-26 giugno 1986