



**UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA**



**DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE**

**CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA**

**“UTILIZZO DEI POTENZIALI EVOCATI  
COME STRUMENTO DI DIAGNOSI E PROGNOSI  
PER LA SCLEROSI MULTIPLA”**

**Relatore: Prof. Giovanni Sparacino**

**Laureando/a: Silvia Moro**

**ANNO ACCADEMICO: 2021 – 2022**

**Data di laurea: 22/09/2022**



# INDICE

<b>1. LA SCLEROSI MULTIPLA</b> .....	<b>5</b>
<b>1.1 Descrizione della sclerosi multipla</b> .....	<b>5</b>
1.1.1 Quadro clinico della sclerosi multipla .....	6
1.1.2 Fenotipi di sclerosi multipla .....	7
1.1.3 Epidemiologia .....	10
<b>1.2 Criteri di diagnosi della sclerosi multipla</b> .....	<b>10</b>
<b>2. POTENZIALI EVOCATI: GENERALITA'</b> .....	<b>11</b>
<b>2.1 Introduzione ai potenziali evocati</b> .....	<b>11</b>
2.1.1 Elettroencefalogramma .....	11
2.1.2 Suddivisioni della corteccia cerebrale .....	13
<b>2.2 Rilevamento dei potenziali evocati</b> .....	<b>14</b>
<b>2.3 Classificazione dei potenziali evocati</b> .....	<b>16</b>
<b>3.POTENZIALI EVOCATI NELLA DIAGNOSI E PROGNOSI DELLA</b> <b>SCLEROSI MULTIPLA</b> .....	<b>24</b>
<b>3.1 EP come biomarcatori diagnostici</b> .....	<b>24</b>
<b>3.2 EP come biomarcatori prognostici</b> .....	<b>24</b>
3.2.1 Utilizzo dei PE come biomarcatori prognostici in uno studio del 2016 .....	25
<b>3.3 Anomalie rilevabili nei potenziali evocati</b> .....	<b>28</b>
3.3.1 Neurite ottica e mf-VEP .....	30
<b>CONCLUSIONE</b> .....	<b>34</b>
<b>Bibliografia</b> .....	<b>35</b>

## SOMMARIO

La sclerosi multipla è la malattia demielinizzante infiammatoria cronica più diffusa del sistema nervoso centrale (SNC), che colpisce quasi 3 milioni di persone nel mondo.

Questa patologia è attualmente ancora incurabile, tuttavia esistono diversi trattamenti e farmaci approvati, il cui obiettivo è rallentare la progressione della malattia, alleviare i sintomi e minimizzare gli effetti degli episodi acuti.

Il riconoscimento della malattia non è immediato, in quanto i segni e i sintomi della sclerosi multipla possono essere simili a quelli di altre patologie.

La tecnica prevalente a livello di diagnosi è la risonanza magnetica (RM), la quale fornisce immagini dettagliate di encefalo, midollo spinale e nervi ottici e che permette di visualizzare sia cicatrici preesistenti che nuove lesioni.

Inoltre, data la complessità della sclerosi multipla, sono sempre più necessari biomarcatori prognostici che aiutino a definire il decorso della malattia.

Lo scopo di questa tesi è quindi quello di analizzare l'utilizzo dei potenziali evocati come strumento diagnostico e prognostico di supporto.

In particolare, nell'elaborato descriveremo la sclerosi multipla e le sue manifestazioni, analizzeremo i vari tipi di potenziali evocati e il loro rilevamento, per poi soffermarci sulla correlazione tra il punteggio EP globale e la scala di disabilità EDSS, riportando anche esempi di alcuni studi clinici.

Infine analizzeremo le anomalie che si riscontrano nei segnali registrati in presenza di disfunzioni legate alla sclerosi multipla.

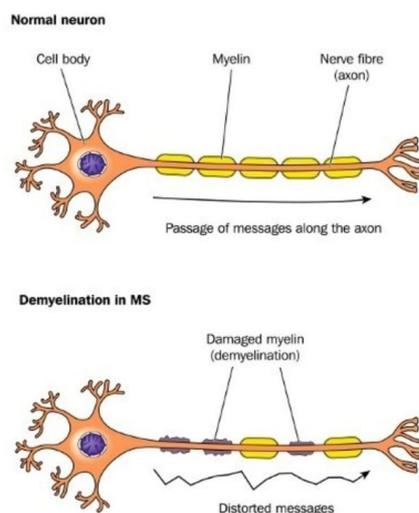
# 1. LA SCLEROSI MULTIPLA

## 1.1 Descrizione della sclerosi multipla

La sclerosi multipla (SM) è una malattia neurodegenerativa cronica del sistema nervoso centrale (SNC). [1]

Rientra tra le patologie autoimmuni demielinizzanti poiché il sistema immunitario stesso provoca il progressivo danneggiamento della guaina mielinica assonale con distruzione e perdita degli oligodendrociti, di cui la mielina è costituita. La mielina è infatti una sostanza isolante che riveste tratti degli assoni delle fibre nervose e il suo ruolo è fondamentale: nella propagazione del potenziale d'azione attraverso il neurone essa permette una conduzione saltatoria, nella quale i flussi di ioni sodio e ioni potassio attraverso la membrana avvengono solamente in interruzioni dette 'nodi di Ranvier' e non in tutta la superficie. Questo accelera considerevolmente la trasmissione del potenziale d'azione e permette una rapida consegna delle informazioni; a fronte di ciò, quando la mielina viene persa l'assone non può più condurre segnali elettrici in modo efficace e questo determina una disfunzione neurologica. [2]

Se alla degenerazione della guaina mielina si aggiunge poi un danno assonale si può arrivare alla perdita definitiva del controllo nervoso.

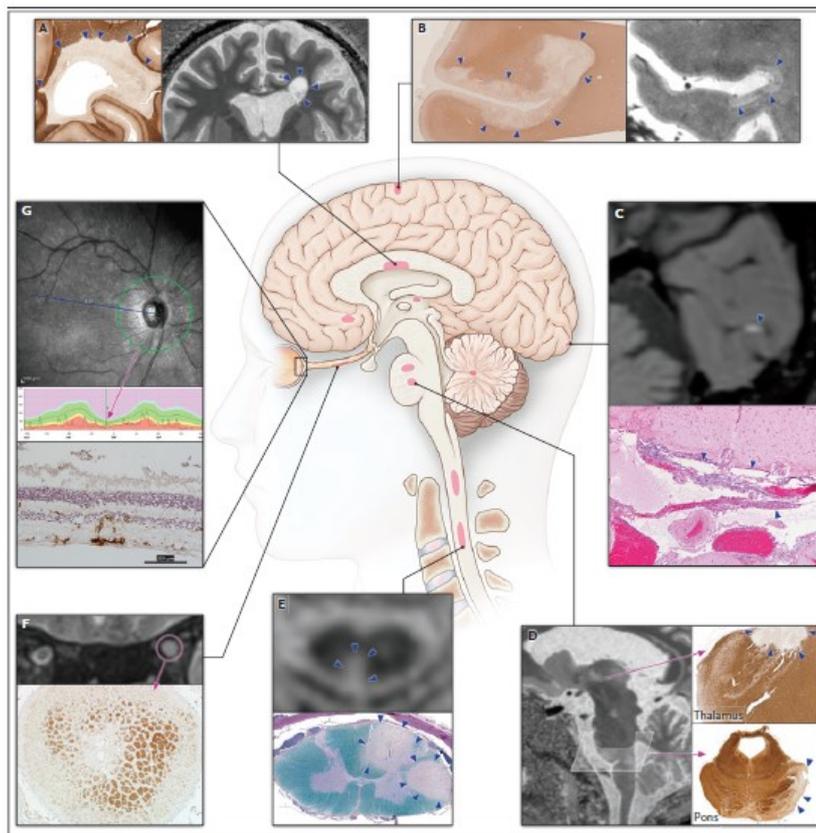


*Figura 1.1: Demielinizzazione del neurone.*

In tutte le fasi della malattia è presente infiammazione, mediata soprattutto dai linfociti T. [3] Essi, riconoscendo la mielina come sostanza estranea, richiamano a sé citochine e chemochine pro-infiammatorie, che si occupano di segnalare al sistema immunitario dove sia necessario concentrare i propri sforzi. Questo processo attira verso il SNC le cellule T, cellule B, anticorpi,

con conseguente rottura della barriera ematoencefalica posta a protezione del cervello e migrazione all'interno dei linfociti. [3]

La rottura della barriera porta all'attivazione delle cellule gliali presenti nel SNC, in particolare microglia e astrociti: la prima è costituita da macrofagi che fagocitano la mielina distrutta, mentre i secondi sono responsabili della formazione di cicatrici gliali (gliosi astrocitaria), dalle quali la malattia prende il nome anche di "sclerosi a placche". Le lesioni sono rilevabili in più regioni del SNC, tra cui sostanza bianca, materia grigia, tronco encefalico, midollo spinale e nervo ottico.[1]



*Figura 1.2: Immagini di risonanza magnetica che evidenziano lesioni nella sostanza bianca periventricolare (A), corteccia subpiale (B), leptomeningi (C), talamo e ponte (D), midollo spinale (E), nervo ottico (F) e retina (G) [1]*

Nelle fasi precoci della malattia avviene un processo di riparazione, detto rimielinizzazione, attraverso il quale nuovi strati di mielina si formano attorno agli assoni demielinizzati. Gli oligodendrociti non sono però in grado di ricostruire completamente la guaina distrutta ed è comunque un processo limitato alle fasi iniziali della SM.

### **1.1.1 Quadro clinico della sclerosi multipla**

La sclerosi multipla può interessare qualsiasi parte del SNC e i sintomi sono quindi molto vari.

Caratteristici sono i disturbi visivi, in particolare il sintomo iniziale è spesso la neurite ottica, un'inflammazione del nervo ottico che provoca dolore e perdita temporanea della vista nell'occhio colpito. [5] Sintomi frequenti sono poi diplopia, nistagmo, disturbi sensoriali con perdita di sensibilità al tatto, intorpidimento, formicolio; e ancora affaticamento, debolezza muscolare, difficoltà di coordinamento e equilibrio e problemi del linguaggio.

### **1.1.2 Fenotipi di sclerosi multipla**

Il decorso della sclerosi multipla è variabile e per questo vengono descritti più fenotipi della malattia. I primi sono stati definiti formalmente nel 1996 dalla National Multiple Sclerosis Society (NMSS) e sono: SM recidivante-Remittente (RRMS), SM primaria progressiva (PPMS), SM secondaria progressiva (SPMS) e SM progressiva recidivante (PRMS). A questi sono state aggiunte nel 2014 due nuove distinzioni, sindrome radiologicamente isolata (RIS) e sindrome clinicamente isolata (CIS). [6]

#### **SINDROME RADIOLOGICAMENTE ISOLATA (RIS)**

Pur non essendo il RIS non è un vero e proprio decorso di SM, questo termine identifica pazienti che presentano all'imaging MRI (risonanza magnetica) del cervello o della colonna vertebrale lesioni della sostanza bianca caratteristiche della malattia demielinizzante, ma senza una storia clinica di sintomi o problemi neurologici. La segnalazione di tali lesioni è accidentale e viene rilevata su pazienti che richiedono la risonanza per altri problemi come mal di testa, traumi ecc., sintomi che non sono tipicamente attribuiti alla SM.

Secondo alcuni studi la prevalenza di RIS sulla popolazione generale rientra tra lo 0,06% e lo 0,7% ed è stata analizzata la possibile conversione clinica alla SM. [7]

Secondo uno studio multinazionale del 2014 [7] che includeva 451 individui con RIS, età più giovane, sesso maschile e la presenza di lesioni all'interno del midollo spinale cervicale o toracico sono stati identificati come i predittori più significativi per lo sviluppo di SM. In questo studio un terzo di loro (30%) ha sviluppato CIS entro 5 anni dall'imaging MR iniziale e circa il 10% dell'intera coorte alla fine ha sviluppato una SM primaria-progressiva.

#### **SINDROME CLINICAMENTE ISOLATA (CIS)**

Con il termine CIS si indica il primo evento clinico indicativo di malattia demielinizzante; il riferimento è solitamente a episodi monofocali, ovvero la manifestazione di un unico segno o sintomo tipico della malattia, riferibile a un danno nel SNC, oppure alla rilevazione di un'unica lesione tramite MRI.

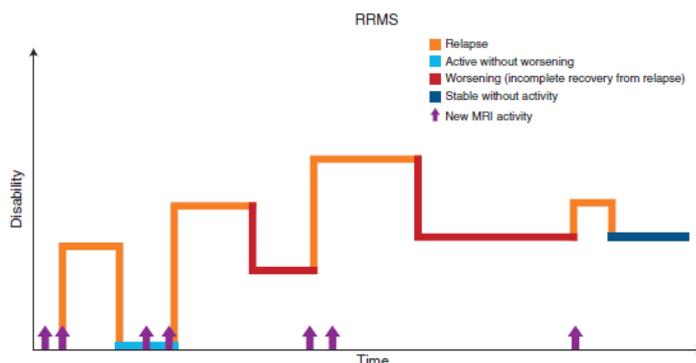
Questo fenotipo presenta un rischio di conversione a sclerosi multipla clinicamente definita, che ad oggi ha una percentuale del 23% in caso di risonanza magnetica cerebrale normale, ma aumenta fino all'80% in un periodo di follow-up di 20 anni per pazienti a cui vengono trovate una o più lesioni nella sostanza bianca. [6]

### SINDROME RECIDIVANTE-REMITTENTE (RRMS)

E' il fenotipo più diffuso, riscontrato in circa l'85% dei pazienti con SM ed è caratterizzato da un'alternanza di periodi con episodi acuti della malattia e disfunzione neurologica (recidive) e periodi di relativa stabilità clinica (remissioni).

Le ricadute sono associate a nuovi episodi di demielinizzazione rilevabili con la risonanza magnetica; esse sono maggiormente frequenti nei giovani, con un tasso di 1,5 all'anno.[6]

Le remissioni suggeriscono invece remielinizzazione degli assoni, più attiva durante la fase infiammatoria iniziale della SM, nonostante nel tempo il recupero dopo ogni recidiva possa risultare incompleto, lasciando conseguenze nel paziente. Infezioni, stress, gravidanza e giovane età aumentano il tasso di recidiva e dopo 10-15 anni dopo la prima diagnosi di RRMS, fino all'80% delle persone sviluppa SM secondariamente progressiva (PPMS). [5]

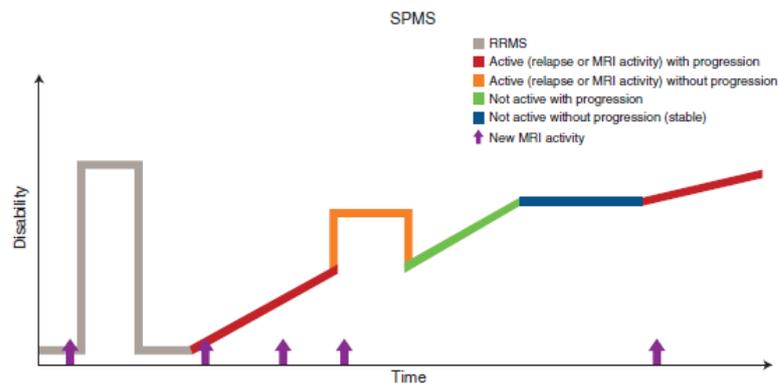


*Figura 1.3: Decorso clinico della sclerosi multipla recidivante-remittente [6]*

### SINDROME SECONDARIAMENTE PROGRESSIVA (SPMS)

Rappresenta l'evoluzione della SMRR in una forma con decorso disuniforme, in cui si alternano periodi di progressione con possibile attività di ricaduta sovrapposta a periodi di disabilità relativamente stabile. Si pensa che l'infiammazione presente durante questo fenotipo sia rilegata all'interno del SNC, dietro alla barriera emato-encefalica chiusa o riparata. [6]

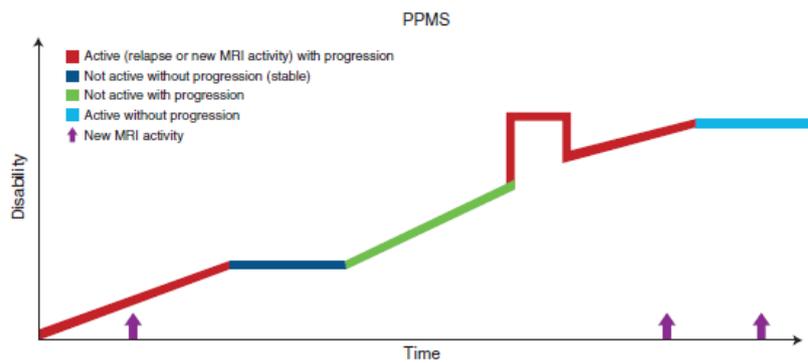
I sintomi e le lesioni perciò si mantengono o peggiorano nel tempo, senza più periodi di remissione.



*Figura 1.4: Decorso clinico della sindrome secondariamente progressiva [6]*

### SINDROME PRIMARIAMENTE PROGRESSIVA (PPMS)

Questo fenotipo di sclerosi multipla ricorre nel 10-20% dei pazienti e si differenzia dalla SPMS per la mancanza della fase recidivante-remittente iniziale. La progressione è in corso fin dall'esordio, alternata ad episodi di ricadute e periodi di stabilità. La mancanza di individuazione di una fase RR si ipotizza sia legata alla presenza di lesioni nel SNC che restano però clinicamente silenti. [6]



*Figura 1.5: Decorso clinico della sindrome primariamente progressiva [6]*

### 1.1.3 Epidemiologia

La sclerosi multipla è ad oggi la malattia infiammatoria cronica più diffusa del sistema nervoso centrale, e colpisce quasi 3 milioni di persone nel mondo, di cui circa 130 mila in Italia. Sono stati individuati diversi fattori di rischio, genetici e ambientali e comportamentali. A livello ambientale sembra che la lontananza dall'equatore aumenti la possibilità di sviluppare la malattia, la quale incide maggiormente nei paesi temperati, con minor esposizione al sole e alla vitamina D: è infatti molto diffusa in Nord America e Europa, poco preoccupante in Africa. A livello genetico la sclerosi multipla non è ereditaria ma risulta esserci un rischio del 2-4% per le persone con un parente di primo grado affetto, rispetto a allo 0,1% della popolazione generale. Inoltre è stato riscontrato che colpisce maggiormente la popolazione tra i 20 e i 40

anni e che circa tre quarti delle persone con sclerosi multipla sono donne, come è comune nelle malattie autoimmuni.

Altri fattori di rischio sono l'esposizione al tabacco, l'obesità, lo stress e la mononucleosi, la quale deriva dall'infezione con il virus Epstein-Barr. Anche virus e batteri sono stati suggeriti come potenziali cause della malattia. [1]

## **1.2 Criteri di diagnosi della sclerosi multipla**

La diagnosi della sclerosi multipla si fonda soprattutto sui criteri di McDonald, rivisti nel 2010, [1] che guidano soprattutto l'utilizzo dell'MRI nelle varie fasi della malattia. La risonanza magnetica è infatti la tecnica diagnostica più efficace poiché è l'unica in grado di interrogare l'SNC in vivo e visualizzare la demielinizzazione infiammatoria e i cambiamenti della barriera ematoencefalica. La visualizzazione delle lesioni con MRI può anche essere accentuata dall'uso del gadolinio come mezzo di contrasto.

Anche l'analisi del liquido cerebrospinale aiuta la diagnosi della malattia: in caso di risposta infiammatoria i linfociti B producono anticorpi all'interno del SNC che vanno a costituire Bande oligoclonali di IgG. La loro presenza non è però specifica esclusivamente della sclerosi multipla e questo rende l'analisi utile solo se considerata assieme ad altri strumenti. [1]

Nella diagnostica della SM hanno infine spazio i potenziali evocati, i quali forniscono metodi non invasivi per valutare l'attività neurale del sistema nervoso e esaminare l'integrità delle vie di conduzione nervosa periferiche e centrali. La loro forma e latenza infatti possono evidenziare un difetto sensoriale o motorio, quantificandone anche l'entità.

## **2. POTENZIALI EVOCATI: GENERALITA'**

### **2.1 Introduzione ai potenziali evocati**

Con il termine 'potenziali evocati' si identifica la classe di potenziali elettrici che si manifesta come risposta del sistema nervoso a determinati stimoli (visivi, uditivi, motori, somato-sensoriali...).

Essi vengono rappresentati sotto forma di onde con una serie di deflessioni positive e negative, dette 'componenti' e indicate rispettivamente con le lettere P e N. Le componenti evidenziano la presenza di potenziali post-sinaptici sincroni di un determinato gruppo di neuroni corticali; la localizzazione delle componenti permette quindi di identificare quale area corticale è attiva in seguito ad un determinato stimolo.

La descrizione dei potenziali evocati è generalmente in termini di latenza post-stimolazione (tempo tra l'applicazione di uno stimolo e il verificarsi di un picco nella forma d'onda EP) e ampiezza dei singoli picchi nella forma d'onda.

Ad esempio, P300 è una componente positiva comparsa dopo 300ms dalla somministrazione dello stimolo.

I potenziali evocati vengono registrati tramite l'utilizzo dell'elettroencefalogramma ma, a causa della loro piccola ampiezza, sono completamente annidati nell'attività elettrica spontanea della corteccia cerebrale e per questo la loro estrazione richiede un filtraggio che possa rimuovere il rumore di fondo causato dall'EEG ed estrarre unicamente il segnale del PE di interesse.

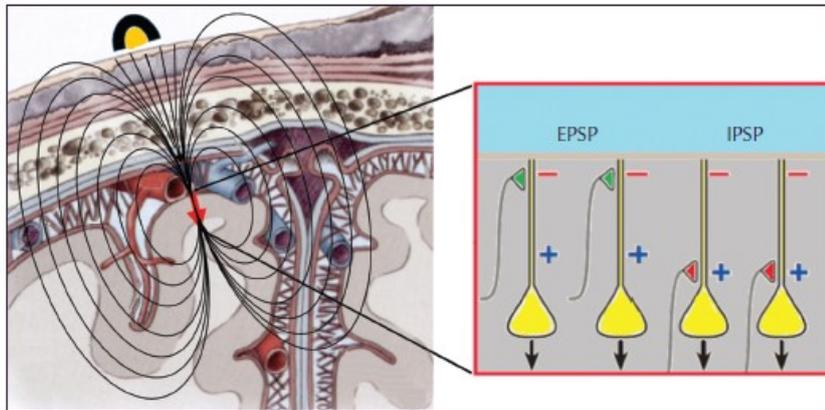
#### **2.1.1 Elettroencefalogramma**

L'elettroencefalogramma è lo strumento per la registrazione e la visualizzazione dell'evoluzione dell'attività elettrica cerebrale e riflette l'attività sincronizzata di estese popolazioni di neuroni corticali.

L'EEG non si basa sulla misurazione dei potenziali d'azione, bensì su quella dei potenziali postsinaptici: i primi sono infatti il flusso di corrente dal soma all'assone, troppo rapidi per la rilevazione, mentre i secondi sono il risultato del rilascio di neurotrasmettitori dal terminale assonico del neurone pre-sinaptico alla membrana dendritica del neurone ricevente e risultano misurabili poiché più lenti e spesso contemporanei. [8]

I neuroni corticali si dividono in piramidali e non piramidali, ma solo i primi contribuiscono alla registrazione. I neuroni piramidali sono infatti disposti parallelamente gli uni agli altri e perpendicolari alla superficie della corteccia e si estendono fino a quest'ultima grazie ad un lungo dendrite. [9]

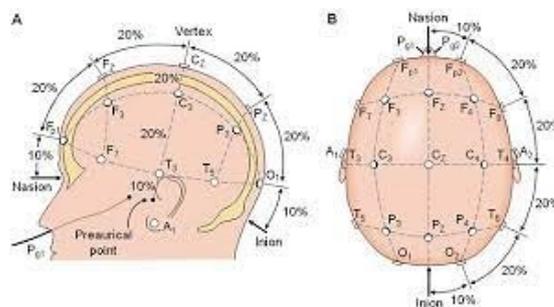
I potenziali postsinaptici nei dendriti dei neuroni possono essere eccitatori, con ingresso nella membrana di ioni positivi, elettronegatività nello spazio extracellulare alla sinapsi, o inibitori, con ingresso di ioni negativi e positività extracellulare alla sinapsi. Quando molti neuroni sono sincronizzati, l'effetto netto degli EPSP o IPSP viene sommato, sia spazialmente che temporalmente: questi flussi di ioni portano alla formazione di correnti sufficientemente grandi nello spazio extracellulare, che possono essere registrate dall'EEG.



**Figura 2.1:** I segnali EEG sono generati dalle correnti ioniche transmembrana nei neuroni piramidali [8]

La misura elettroencefalografica avviene tramite una serie di elettrodi posti sul cuoio capelluto, solitamente in argento/ cloruro d'argento o oro.

La disposizione degli elettrodi segue una linea guida standard detta 'Sistema internazionale 10-20': partendo da punti anatomici stabiliti come il nasion (punto tra la fronte e il naso), l'inion (protuberanza nella parte posteriore del cranio) e il punto preauricolare destro e sinistro, vengono misurate le distanze tra di essi nello scalpo del paziente e gli elettrodi sono distanziati del 10-20% dei valori totali. [8]

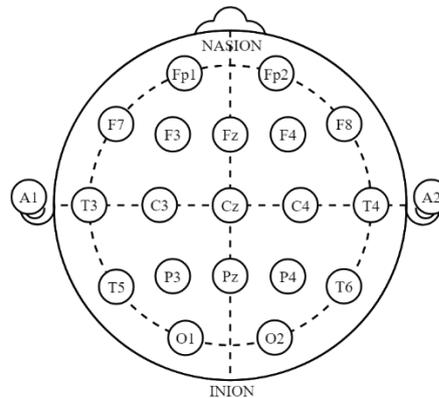


**Figura 2.2:** Disposizione elettrodi sullo scalpo con visuale del piano sagittale e del piano coronale.

Nell'immagine è evidenziata la misurazione delle distanze tra essi.[8]

I nomi standardizzati delle posizioni degli elettrodi sono costituiti da due simboli. Il primo simbolo è una lettera, abbreviazione della regione cerebrale sottostante, e il secondo è un numero che indica la posizione più precisa all'interno di quella regione. Le abbreviazioni sono Fp (frontale-polare), F (frontale), C (solco centrale), P (parietale), O (occipitale) e T

(temporale). Gli elettrodi sagittali (linea mediana) hanno la lettera aggiuntiva "z" invece di un numero; Fz, Cz e Pz. Gli elettrodi con numero pari si trovano sul lato destro della testa e gli elettrodi con numero dispari a sinistra, mentre quelli con numeri più bassi sono più vicini alla linea mediana.

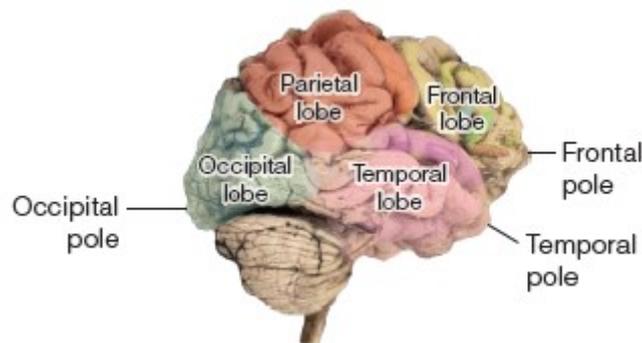


**Figura 2.3:** *Disposizione degli elettrodi secondo il Sistema Internazionale 10-20 [8]*

### 2.1.2 Suddivisioni corteccia cerebrale

La corteccia cerebrale è il sottile strato esterno di sostanza grigia che ricopre la superficie degli emisferi del cervello e costituisce il principale centro di elaborazione e integrazione delle informazioni nervose presente a livello del SNC.

Alcuni profondi solchi la dividono in quattro lobi principali: parietale, temporale, occipitale e frontale. [10]



**Figura 2.4:** *Lobi della corteccia cerebrale [10]*

Ogni lobo si occupa dell'elaborazione di particolari stimoli, e quindi a livello funzionale la corteccia viene ulteriormente ripartita:

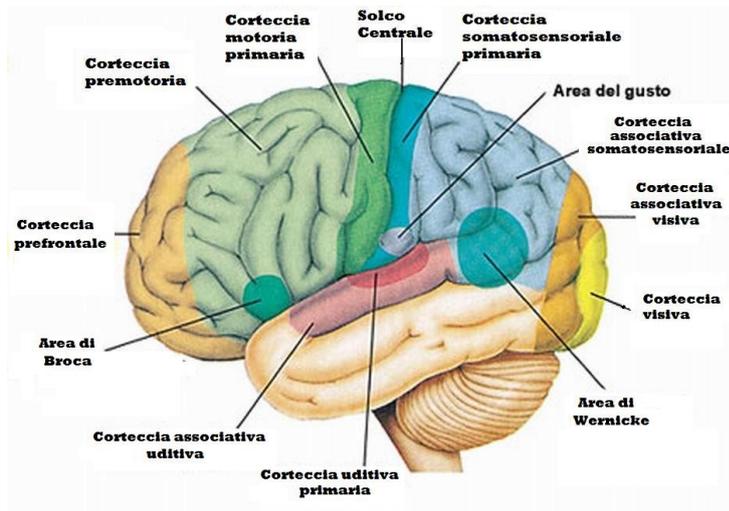


Figura 2.5: Regioni della corteccia cerebrale responsabili delle varie funzioni

## 2.2 Rilevamento dei potenziali evocati

L'attività elettrica di base, e quindi le variazioni spontanee, ha ampiezze di qualche decina di mV ed è visibile direttamente nel tracciato EEG; le ampiezze dei potenziali evocati variano invece tra le decine del  $\mu\text{V}$  e il mV e per questo si ritrovano completamente mascherati.

Se ipotizziamo un modello additivo, il segnale misurabile è espresso come somma di due componenti:

$$y(t) = x(t) + v(t)$$

↑ segnale utile PE    ↑ rumore EEG

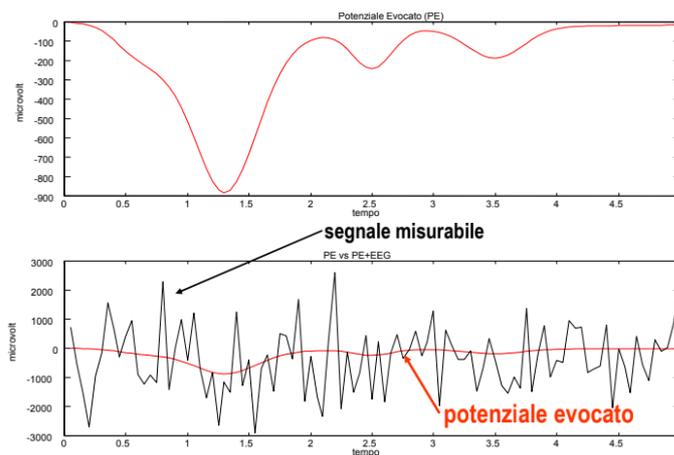
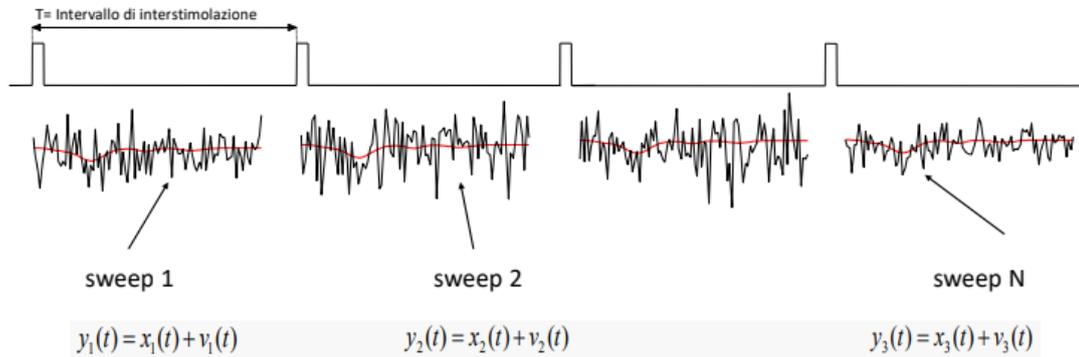


Figura 2.6: Segnale misurabile e potenziale evocato che troviamo dopo la rimozione del rumore di fondo

Analizziamo come è possibile rimuovere il rumore EEG di fondo, per ottenere il potenziale desiderato.

Al soggetto viene presentata una serie di N stimoli identici, equispaziati nel tempo; dopo ogni stimolo viene misurata un'epoca (sweep) discretizzata di segnale, che contiene sia potenziale evocato che rumore elettroencefalografico.



Vedremo che la stima del potenziale è la media campionaria di tutti i segnali  $y_i$  per ogni istante (nel discreto):

$$\bar{y}(k) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N y_i(k) \quad k = 1, \dots, M$$

dove  $k$  = tempo di campionamento e  $M$  = numero di campioni

Nel momento in cui mediamo i campioni di segnale, se le ripetizioni sono identiche e allineate possiamo approssimare  $x_i(k) = x(k)$  :

$$\bar{y}(k) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N y_i(k) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i(k) + \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N v_i(k) = x(k) + \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N v_i(k) \quad k = 1, \dots, M$$

L'EEG di fondo invece, data la sua distribuzione casuale, risulterà a media nulla:

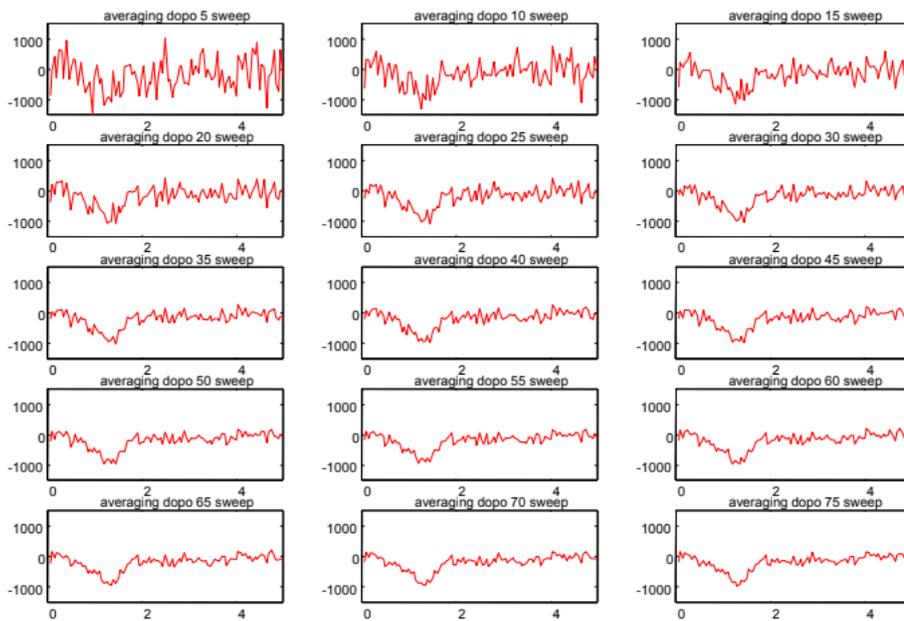
$$N \rightarrow \infty$$

$$\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N v_i(k) \rightarrow 0$$

Questo ci permette di ottenere:

$$\bar{y}(k) \rightarrow x(k)$$

Più epoche mediamo e più il nostro segnale sarà pulito dal rumore: il rapporto segnale(medio)/rumore (SNR) aumenta infatti di un fattore  $N$  rispetto all'SNR della singola epoca.



*Figura 2.7: Aumento dall'alto verso il basso del numero di epoche mediate di un segnale e conseguente diminuzione del rumore*

## 2.3 Classificazione dei potenziali evocati

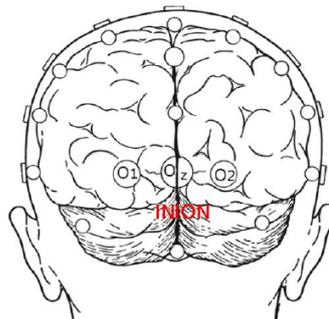
In base alla natura dello stimolo, e quindi dell'area della corteccia cerebrale attivata, i potenziali evocati si differenziano principalmente in:

- PE visivi
- PE uditivi
- PE somatosensoriali
- PE motori

### POTENZIALI EVOCATI VISIVI (VEP)

I VEP vengono utilizzati per valutare l'integrità dei percorsi visivi dai fotorecettori presenti sulla retina alla corteccia visiva primaria, ovvero la parte posteriore di corteccia, situata sul lobo occipitale e che effettua l'elaborazione dei segnali visivi. [11] Essi, infatti, quantificano meglio l'integrità funzionale delle vie ottiche rispetto a tecniche di scansione come la risonanza magnetica (MRI). L'aumento del tempo di conduzione retino-striato causato da processi come la demielinizzazione può essere rilevato misurando la latenza di questa risposta corticale. I VEP sono quindi ampiamente utilizzati nelle indagini su malattie demielinizzanti, neuriti ottiche e altre neuropatie ottiche. Le risposte sono registrate da tre elettrodi posizionati nella regione occipitale: l'elettrodo medio-occipitale Oz si trova sulla linea mediana circa 3-4 cm sopra l'inion, mentre i due laterali sono a una distanza simile, secondo il Sistema Internazionale 10-20.

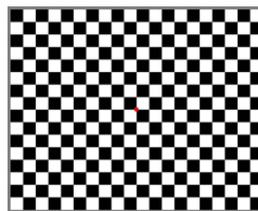
La registrazione avviene rispetto ad un elettrodo posizionato in un punto di riferimento elettricamente neutro, solitamente il lobo dell'orecchio.



**Figura 2.8:** *Disposizione elettrodi per la registrazione dei VEP [11]*

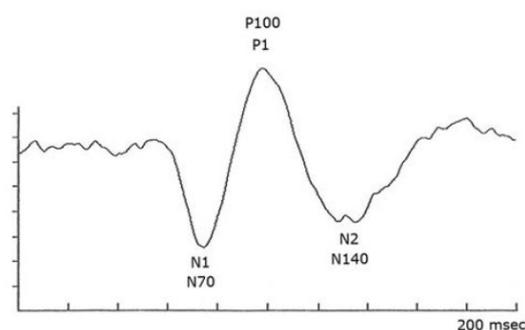
Lo stimolo può essere presentato in diversi modi, più comunemente tramite flash (Flash VEP) o inversione di modello (pattern reversal VEP o pVEP), ma il primo determina latenze più variabili e per questo viene utilizzato principalmente per valutare pazienti non collaborativi.

Il pVEP più utilizzato è uno schema a scacchiera, che si inverte ogni mezzo secondo.



**Figura 2.9:** *Schema a scacchiera utilizzato per pVEP[11]*

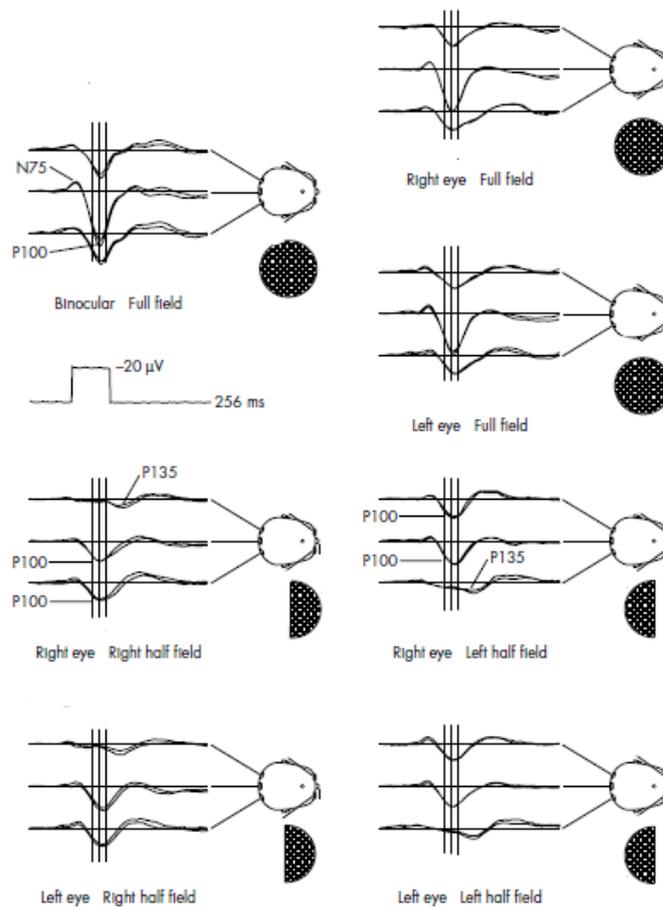
Le forme d'onda degli elettrodi laterali sono piuttosto variabili e quindi consideriamo il segnale che otteniamo nell'elettrodo della linea mediana. La forma d'onda di quest'ultimo è costituita da 3 componenti principali, di cui la più importante è chiamata P100, poiché compare dopo 100ms dall'inversione del pattern.



**Figura 2.10:** *Forma d'onda tipica dei potenziali evocati visivi, con relativi picchi [11]*

Il VEP clinico standard comprende le risposte alla stimolazione binoculare e monoculare a pieno campo registrata dai tre elettrodi occipitali, ma per valutare in modo più approfondito

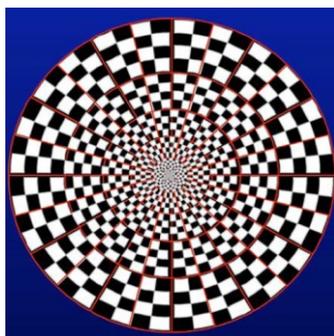
possono essere incluse anche le risposte del semicampo. In quest'ultime, la componente P100 è presente all'elettrodo laterale ipsilaterale al sempicampo stimolato, mentre nell'elettrodo opposto compare una successiva componente positiva P135. [12]



**Figura 2.11:** Forme d'onda che ritroviamo ai tre elettrodi sulla corteccia, con stimolazione a pieno campo sulla parte superiore e stimolazione a semicampo (destra e sinistra) sulla parte inferiore dell'immagine [12]

La latenza di P100 è influenzata da una serie di fattori tra cui la luminosità e l'angolo sotteso dai quadrati della scacchiera. Per la maggior parte dei test clinici si usa un angolo visivo di 1° per quadrato.

Uno sviluppo importante per i VEP è la VEP multifocale (mfVEP), la quale raccoglie la risposta allo stimolo in più posizioni per ottenere una valutazione obiettiva del campo visivo. [11] Vengono quindi inviati centinaia di stimoli e gli elettrodi raccolgono risposte provenienti da diverse parti della retina, fino a un massimo di 60 forme d'onda, coprendo oltre 40 gradi del campo visivo. Si analizzano in questo modo le aree più piccole, rilevando patologie che passerebbero inosservate con il VEP tradizionale. Il modello di bersaglio utilizzato è di questo tipo:

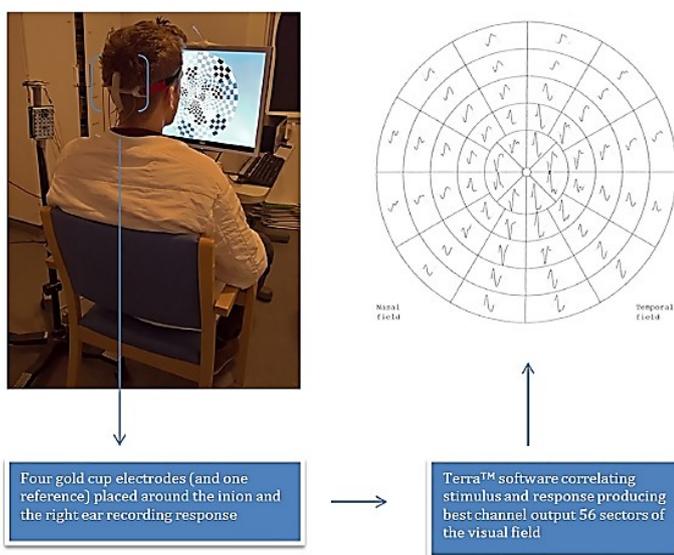


**Figura 2.12:** Schema tradizionale utilizzato per la VEP multifocale [11]

Le risposte a una sequenza pseudo-casuale di inversione del contrasto per ciascuna regione sono combinate in un segnale di elettroencefalografia continua (EEG) registrato attorno all'inione.

Gli elettrodi sono solitamente 4, posizionati (rispetto all'inione) 2,5 cm in alto 4,5 cm in basso e 2,0 cm lateralmente su entrambi i lati (Hood e Greenstein, 2003). [13]

Nella maggior parte degli studi condotti con questo sistema vengono studiate sia l'analisi monoculare che la differenza tra occhio affetto e non affetto (analisi interoculare).



**Fig. 1.** VisionSearch1 multifocal visual evoked potential performed on a healthy control subject.

**Figura 2.13:** Potenziali evocati multifocali ricavati tramite sistema Visionsearch1 in un paziente di controllo sano [13]

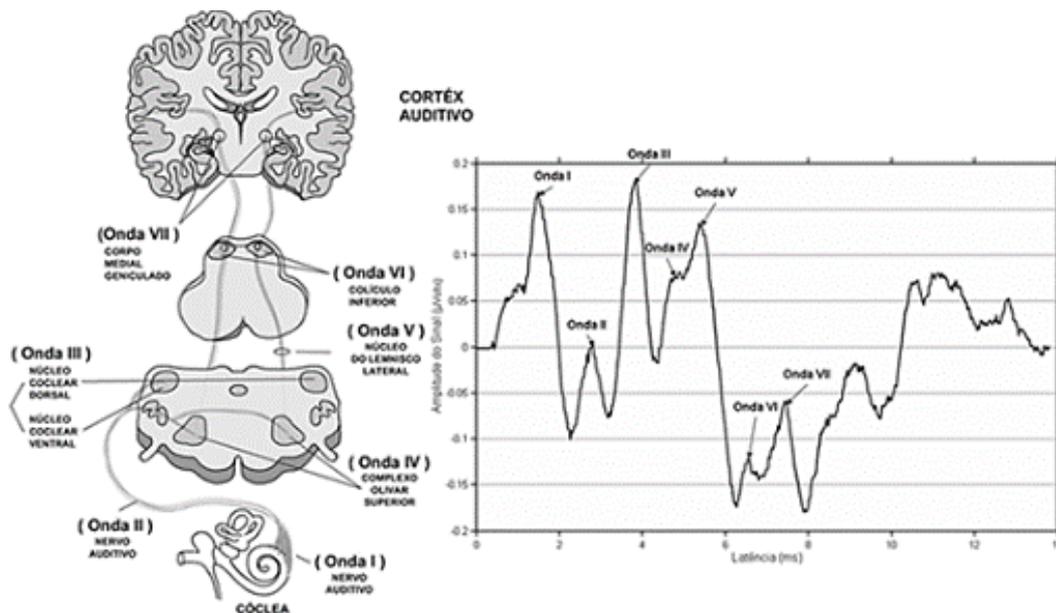
## POTENZIALI EVOCATI Uditivi (BAEP)

I potenziali evocati uditivi rispecchiano l'attività elettrica e la funzionalità di tutte le strutture che costituiscono le vie uditive. Gli stimoli vengono raccolti dalla coclea, nella porzione di orecchio interno e attraverso il tronco encefalico vengono trasferiti alla corteccia uditiva primaria con localizzazione nel lobo temporale.

La membrana del timpano è stimolata tramite una serie di burst (tono breve) o click in cuffia (circa 1000/2000) e le risposte delle strutture nervose vengono solitamente registrate tramite tre elettrodi, due sui lobi auricolari e uno sul vertice dello scalpo.

I PE più utilizzati dal punto di vista clinico sono gli ABR (Auditory Brainstem Responses), dette anche BAEP (Brainstem Auditory Evoked Potentials), ovvero le risposte a breve latenza (meno di 10 ms) relative alla risposta dei nuclei nervosi presenti sul tronco encefalico.

L'ABR si distingue per una sequenza di massimo sette picchi a una distanza temporale di 0,8ms, i quali vengono distinti con numeri romani e di cui riconosciamo l'importanza soprattutto dei primi cinque. [14]



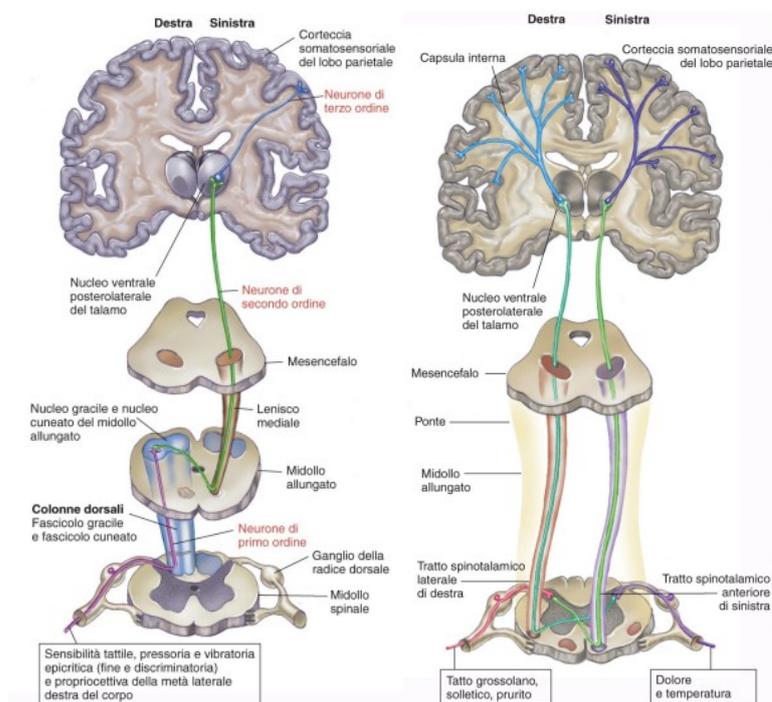
**Figura 2.14:** Onde del complesso ABR, numerate da I a V e regioni anatomiche di provenienza dei potenziali

L'onda I è dovuta al potenziale nella porzione distale dell'VIII nervo (nervo acustico), mentre la II onda è generata dalla porzione prossimale del nervo, nel punto in cui questo entra nel tronco encefalico. Il picco III è associato all'entrata del segnale nel nucleo cocleare omolaterale rispetto all'orecchio stimolato e infine le onde VI e V sono legate all'attività del lemnisco controlaterale e all'ingresso del segnale nel collicolo inferiore, con un piccolo contributo del lemnisco omolaterale.

### POTENZIALI EVOCATI SOMATOSENSORIALI (SSEP)

Il sistema somatosensoriale è costituito da due parti principali: il sistema colonna dorsale-lemniscale, che si occupa del trasporto delle informazioni meccanocettive (riconoscimento tattile, localizzazione del contatto con la pelle...) e propriocettive (controllo della posizione e del movimento del corpo) e il sistema spinotalamico che trasporta informazioni sul dolore e sulla temperatura. [15]

Con i potenziali evocati somatosensoriali possiamo valutare la conduzione dei segnali attraverso il sistema colonna dorsale-lemniscale e rilevare lesioni sia la parte centrale che il tratto periferico della via a diversi livelli.



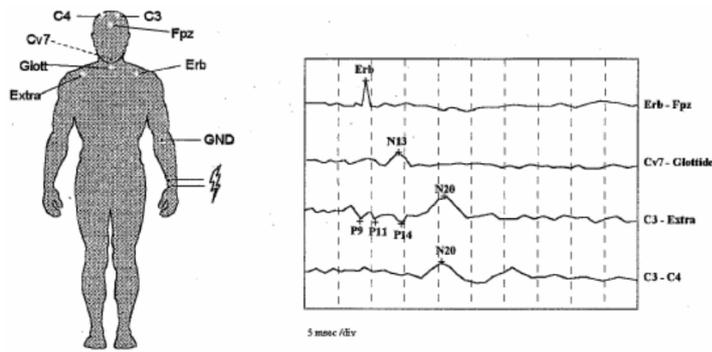
**Figura 2.15:** Illustrazione sistema colonna dorsale-lemniscale a sinistra e sistema spinothalamico a destra

Per eseguire l'esame possono essere studiati più nervi, ma solitamente vengono stimolati il nervo mediano al polso per la metà superiore del corpo e il nervo tibiale alla caviglia per la metà inferiore.

In ambito clinico vengono utilizzati stimoli elettrici transcutanei, in quanto generano potenziali d'azione sincroni e facilmente controllabili e potenziali post-sinaptici.

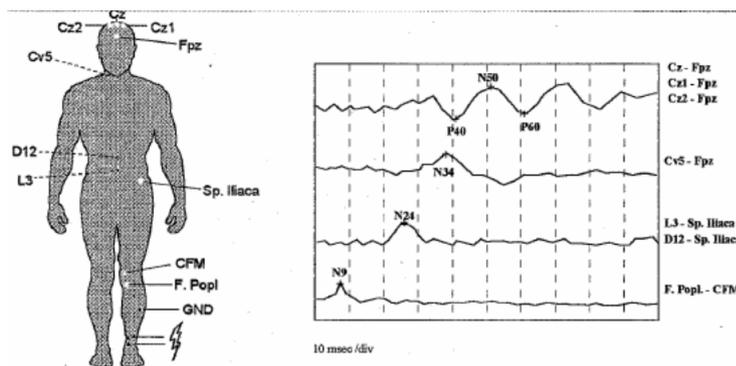
I siti utilizzati per il posizionamento degli elettrodi di registrazione per lo studio dei nervi nelle estremità superiori includono generalmente il punto di Erb nella fossa sopraclavicolare (un picco negativo con una latenza di circa 9 msec, denominato N9), il midollo cervicale (un picco negativo a circa 13 msec, designato N13) e il cuoio capelluto sovrastante l'area della corteccia sensoriale primaria, corrispondente a C3 o C4 del Sistema Internazionale 10-20 (un picco negativo a circa 20 msec, designato N20). [15]

Inoltre, un elettrodo di riferimento viene posizionato sulla fronte (Fz) e un elettrodo di massa viene posizionato prossimalmente al sito di stimolazione.



**Figura 2.16:** Posizionamento elettrodi per rilevamento potenziali SSEP nella metà superiore del corpo e relative forme d'onda

Per gli arti inferiori i posizionamenti e le risposte attese includono quanto segue: un picco negativo con una latenza di circa 19 msec registrato sopra il processo spinoso L3 sulla colonna lombare; un picco negativo a circa 20-21 msec (N20- N21) nella colonna vertebrale toracica T12 (o D12); e un picco positivo a circa 37-40 msec sul punto Cz del cuoio capelluto (designato P37 o P40), seguito da un picco negativo con una latenza di circa 45 msec (designato N40 o N45). [15]



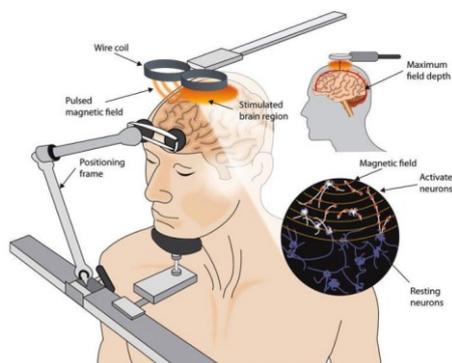
**Figura 2.17:** Posizionamento elettrodi per rilevamento potenziali SSEP nella metà inferiore del corpo e relative forme d'onda

Le latenze di picco tra le onde N13-N20 o N21-P37/N40 sono una misura del tempo di conduzione lungo le vie somatosensoriali centrali e spinali. [15]

### POTENZIALI EVOCATI MOTORI (MEP)

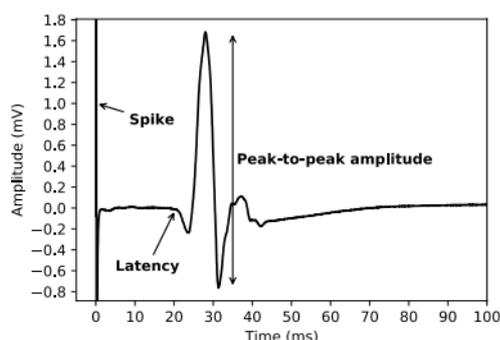
I potenziali evocati motori permettono di valutare la corretta propagazione nervosa nelle vie motorie centrali. La corteccia cerebrale motoria (M1) viene stimolata utilizzando la stimolazione magnetica transcranica (TMS), che utilizza un breve ma intenso impulso magnetico per indurre campi elettrici (lesioni), quindi correnti nel corpo, proporzionali al tasso di variazione del campo magnetico.

Questo induce un movimento nei muscoli controlaterali allo stimolo e il segnale risultante viene misurato con elettrodi posizionati nella maggior parte dei casi in punti delle mani o dei piedi, ad esempio nei muscoli abduktore breve del pollice (APB) e abduktore dell'alluce (AH). [16]



**Figura 2.18:** *Raffigurazione della Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS)*

La figura seguente mostra un esempio di singola misurazione MEP:



**Figura 2.19:** *Tipica forma d'onda dei potenziali evocati motori [16]*

La latenza di questi segnali è di circa 20 ms per un muscolo distale dell'arto superiore e di 30 ms per un muscolo della gamba.

La prima eccitazione è in genere al 45% (mani) o al 50% (piedi) dell'uscita massima dello stimolatore, mentre i nuovi stimoli vengono presentati con un aumento o una diminuzione di 5 punti percentuali, fino a quando l'ampiezza non smette di aumentare per stimoli più forti o l'intensità dello stimolo è del 70% sopra RMT (soglia motoria a riposo) o a potenza massima dello stimolatore (100%). Questo serve a determinare l'ampiezza massima. [16]

Con l'esame dei potenziali evocati motori possiamo calcolare il Tempo di conduzione motorio totale (TCT) tra corteccia cerebrale e muscoli. Ma la stimolazione magnetica può avvenire anche a livello del midollo spinale cervicale e lombare, permettendo con una semplice sottrazione di calcolare il Tempo di Conduzione Centrale (TCC o CMCT) tra corteccia e centri midollari cervicali e lombari e il Tempo di Conduzione Periferico (TCP) tra quest'ultimi e i muscoli

### **3. POTENZIALI EVOCATI NELLA DIAGNOSI E PROGNOSI DELLA SCLEROSI MULTIPLA**

L'alterazione e rallentamento nella conduzione dei segnali è la causa principale di sintomi causati dalla sclerosi multipla. Poiché i potenziali evocati caratterizzano la conduzione del segnale in tratti del sistema nervoso centrale, l'EP multimodale può risultare utile come misura rappresentativa del danno funzionale nella SM. Si parla di EP multimodale quando vengono eseguiti più test EP per singolo paziente, solitamente MEP, SEP, VEP e in misura minore i potenziali uditivi, e questo approccio si è rivelato più appropriato per coprire l'eterogeneità della SM rispetto alle singole modalità.

Il prolungamento della latenza nelle forme d'onda è un segno distintivo di demielinizzazione, mentre un blocco nella conduzione nervosa o la perdita assonale portano ad un'ampiezza ridotta. [17]

A rendere gli EP un valido strumento è inoltre la correlazione riscontrata tra la scala di disabilità definita dal punteggio EDSS e il punteggio EP globale, che descriveremo in seguito.

#### **3.1 EP come biomarcatori diagnostici**

I potenziali evocati (EP) sono stati a lungo utilizzati come strumenti diagnostici nella sclerosi multipla (SM), sebbene la loro importanza sia diminuita quando è diventata disponibile la risonanza magnetica (MRI).

Ancora oggi sono però un importante strumento di supporto poiché l'eccessivo affidamento alle anomalie della RM può portare ad una diagnosi errata della malattia [18] oppure possono essere significativi nei casi di valutazione equivoca come una RM 'negativa'.

La risonanza magnetica risente inoltre del paradosso clinico-radiologico [19]: più della metà dei pazienti con una sindrome clinicamente isolata (CIS) mostra infatti lesioni che a livello clinico sono silenti; l'elettrofisiologia e i potenziali evocati rilevano invece i cambiamenti subclinici, ovvero che non si manifestano con sintomi o segni ma solo con alterazioni dell'esame in questione. Questi cambiamenti solo successivamente si trasformano in disabilità clinica quando la malattia progredisce.[17]

#### **3.2 EP come biomarcatori prognostici**

Grazie alla buona correlazione con la disabilità clinica, ad oggi i potenziali stanno dimostrando maggiormente il loro ruolo nello stabilire la prognosi della malattia, ovvero nel fornire informazioni sul probabile decorso della malattia in un individuo e identificare i pazienti che hanno probabilisticamente un tasso di declino più rapido del loro stato di salute.

La disabilità è analizzata secondo punteggio EDSS (Expanded Disability Status Scale), ovvero lo strumento più diffuso per descrivere la gravità e i deficit funzionali nella sclerosi multipla.

[20]

Questa scala di valutazione viene utilizzata dal medico per descrivere la progressione della malattia nei pazienti con SM e per valutare l'efficacia degli interventi terapeutici negli studi clinici. La classificazione va da 0 (stato neurologico normale) a 10 (morte per SM), con valori intermedi che valutano il livello di disabilità dei pazienti tramite un incremento di 1 punto se EDSS basale  $< 5.0$  o di 0,5 punti se EDSS basale  $> 5.5$ . Il punteggio viene assegnato sommando i punteggi parziali dei diversi sistemi funzionali legati all'attività del sistema nervoso centrale. Il punteggio globale EP si ottiene invece eseguendo i test VEP, BAEP, MEP e SEP moltiplicati per ogni singolo occhio/orecchio/arto e assegnando ad ognuno di essi un punteggio, ad esempio da 0 a 3, per un intervallo totale da 0 a 36. In questo caso la relazione con EDSS era forte nei casi di CIS e RRMS precoce. Utilizzando invece un intervallo da 0 a 5 per ogni test è stata ritrovata una forte correlazione anche con i pazienti con SM progressiva primaria o secondaria.

[17]

SEP e MEP degli arti superiori e inferiori nonché VEP sono le modalità più spesso incluse nei punteggi EP che coprono il tratto somatosensoriale, il sistema piramidale e il nervo ottico con un'elevata sensibilità ai cambiamenti patologici.

La relazione tra punteggio EP e EDSS è analizzata in termini di coefficiente di correlazione  $\rho$  (o  $r_s$  o  $\rho$ ) di Spearman.

### **3.2.1 Utilizzo dei PE come biomarcatori prognostici in uno studio del 2016**

In uno studio del 2016 [21] sono state valutate le capacità dei potenziali evocati (EP) multimodali di monitorare il decorso della malattia e identificare i pazienti esposti ad un'evoluzione sfavorevole.

100 pazienti con diagnosi di SM sono quindi stati sottoposti a EP visiva, somatosensoriale e motoria e confrontati con la scala EDSS delle disabilità all'inizio e dopo 6,3 anni.

Di questi 100 pazienti 90 erano in un decorso R-R, 9 in un decorso secondario progressivo e uno in un decorso primario progressivo.

I dati EP sono stati valutati secondo una scala graduale a 6 punti, detta "punteggio EP", secondo la tabella:

EP results (MEP, SEP, VEP)	Score
Normal (ampl and lat)	0
Pathological body side difference lat	1
Pathological body side difference ampl or pathological lat but < P33.3	2
P33.3 < lat < P66.7 or increased duration of the cortical stimulation induced response (MEP)	3
P66.7 < lat	4
Pathological ampl and normal duration of the cortical stimulation induced response (MEP)	5

*EP evoked potentials, MEP motor evoked potentials, SEP somatosensory evoked potentials, VEP visual evoked potentials, Ampl amplitude, Lat latency, P33.3, first tertile, derived from the MS sample presenting a pathological latency; P66.7, second tertile, derived from the MS sample presenting a pathological latency; MEP, motor evoked potentials*

**Tabella 3.1:** Descrizione dei 6 punti della scala graduale EP [21]

Un risultato nell'intervallo normale ma con una differenza tra un lato e l'altro del corpo ha ricevuto un punteggio di 1 (per la latenza) e 2 (per l'ampiezza). In caso di latenza al di sopra del limite normale, è stato assegnato un punteggio di 2, 3 o 4, a seconda del ritardo. Il punteggio peggiore e massimo della scala (5) è stato attribuito a una risposta evocata assente o con ampiezza inferiore al range normale.

Quindi, il punteggio EP per ciascuna parte e ciascuna modalità (UL MEP, LL MEP, LL SEP, VEP) variava da 0 a 5. Per dare uguale peso a ciascuna modalità nel punteggio EP globale, è stato diviso il punteggio MEP per 2 poiché derivava dai 4 arti. Pertanto, il punteggio peggiore complessivo della scala è stato 30.

I risultati, che possiamo vedere nella Tabella 3.2, sono stati espressi come media e SD per i dati quantitativi e come frequenze (numero e percentuale) per i risultati categoriali.

Confrontando in Tabella 3.3 i valori medi all'inizio (T0) e dopo 6,3 anni (T1) vediamo che i deterioramenti dell'EDSS (+0,6; SD 1,1) e del punteggio EP globale (+2,7; SD 3,9) sono stati altamente significativi ( $p < 0,0001$ ), così come quelli degli arti inferiori MEP e SEP.

Per quanto riguarda le correlazioni trasversali (T0, T1) (Tabella 3.4) tra i diversi punteggi EP e EDSS tutte erano significative, e tra queste la migliore associazione riguardava i punteggi aggregati: punteggio EP globale e EDSS ( $r_s = 0,67$ ,  $p < 0,001$ ).

Longitudinalmente (T0 → T1), l'unica correlazione significativa è risultata la funzione motoria per un periodo di follow-up superiore a 6,3 anni (T0 → T1).

	All patients (n = 100)	RR (n = 90)	P (n = 10)	RR versus P p*	p**
F/M ratio	62/38	59/31	3/7	0.040	0.072
Age (yrs)	39 (10)	37 (9)	53 (7)	<0.0001	<0.0001
Disease duration (yrs)	9 (8)	8 (7)	19 (11)	0.0030	NA
EDSS (0.0–10.0)	3.0 (1.2)	2.8 (1.0)	5.0 (0.83)	<0.0001	<0.0001
Global EP score (/30)	12.1 (7.6)	11.2 (7.4)	19.8 (5.4)	0.0006	0.011
UL MEP score (/10)	2.6 (3.0)	2.3 (2.9)	5.0 (3.3)	0.0064	0.035
LL MEP score (/10)	3.9 (3.4)	3.5 (3.3)	7.4 (2)	0.0004	0.0057
LL SEP score (/10)	4.7 (3.4)	4.4 (3.4)	7.5 (1.8)	0.0047	0.020
VEP score (/10)	4.2 (3.6)	4.0 (3.5)	6.1 (3.9)	0.079	0.35

MS multiple sclerosis, RR relapsing-remitting, P progressive, SD standard deviation, F female, M male, EDSS expanded disability status scale, EP evoked potentials, UL upper limb, LL lower limb, MEP motor evoked potentials, SEP somatosensory evoked potentials, VEP visual evoked potentials, NA not applicable

\*p-value of the comparison between relapsing and progressive courses; \*\*p-value of the comparison between relapsing and progressive courses adjusted for disease duration

**Tabella 3.2:** Media (SD) delle caratteristiche cliniche e elettrofisiologiche registrate al punto iniziale (baseline)

Score	T0	T1	T1–T0	p*	T1–T0 Max (%)
LL MEP score (/10)	3.6 (3.2)	5.5 (3.6)	1.9 (2.8)	<0.0001	18.8
Global EP score (/30)	11.5 (7.0)	14.2 (7.5)	2.7 (3.9)	<0.0001	8.9
LL SEP score (/10)	4.3 (3.3)	5.1 (3.6)	0.75 (2.0)	0.0019	7.5
UL MEP score (/10)	2.4 (2.8)	3.2 (3.3)	0.75 (2.8)	0.021	7.5
VEP score (/10)	4.2 (3.5)	4.9 (3.5)	0.61 (2.2)	0.017	6.1
EDSS (/10)	2.9 (1.1)	3.4 (1.6)	0.58 (1.1)	<0.0001	5.8
pFS (/6)	2.1 (1.1)	2.4 (1.2)	0.30 (0.91)	0.0049	5.0
vFS (/6)	0.80 (1.1)	1.1 (1.0)	0.26 (0.98)	0.023	4.4
sFS (/6)	1.8 (0.93)	1.9 (0.95)	0.013 (0.97)	0.91	0.22

MS multiple sclerosis, EP evoked potentials, UL upper limb, LL lower limb, MEP motor evoked potentials, SEP somatosensory evoked potentials, VEP visual evoked potentials, EDSS expanded disability status scale, mFS pyramidal functional system, sFS sensory functional system, vFS visual functional system, Max maximal theoretical value for each individual score (i.e. 30 for Global EP score, 10 for individual EP score and EDSS, 6 for functional system)

\* p-value of the evolution between T0 and T1 (median follow-up = 6.3 years)

**Tabella 3.3:** Dati clinici e dei potenziali evocati relativi alla loro progressione dopo 6,3 anni

	T0 (n=100)	T1 (n=76)		T0→T1 (n=76)	T0→T1 (≤6,3 y) (n=38)	T0→T1 (>6,3 y) (n=38)
EDSS vs UL MEP	0.47 ***	0.49 ***	Δ EDSS vs Δ UL MEP	0.20	0.08	0.31
EDSS vs LL MEP	0.62 ***	0.60 ***	Δ EDSS vs Δ LL MEP	0.16	-0.13	0.44 **
EDSS vs LL SEP	0.61 ***	0.54 ***	Δ EDSS vs Δ LL SEP	0.11	0.05	0.19
EDSS vs VEP	0.33 ***	0.34 **	Δ EDSS vs Δ VEP	0.10	0.17	0.05
EDSS vs Global EP	0.67 ***	0.66 ***	Δ EDSS vs Δ Global EP	0.18	0.07	0.28
pSF vs UL MEP	0.52 ***	0.56 ***	Δ pSF vs Δ UL MEP	0.24 *	0.16	0.34 *
pSF vs LL MEP	0.56 ***	0.58 ***	Δ pSF vs Δ LL MEP	0.16	-0.05	0.38 *
sSF vs LL SEP	0.53 ***	0.50 ***	Δ sSF vs Δ LL SEP	0.18	0.12	0.25
vSF vs VEP	0.38 ***	0.40 ***	Δ vSF vs Δ VEP	0.17	0.36 *	0.01

\* p < 0.05 \*\* p < 0.01 \*\*\* p < 0.001; 6.3 y = median follow-up in years in considered patients; EP evoked potentials, UL upper limb, LL lower limb, MEP motor evoked potentials, SEP somatosensory evoked potentials, VEP visual evoked potentials, EDSS expanded disability status scale, mFS pyramidal functional system, sFS somatosensory functional system; vSF visual functional system; Δ, delta; EDSS

**Tabella 3.4:** Correlazioni trasversali (T0,T1) e longitudinali (T0→T1) tra dati clinici e elettrofisiologici

Il punteggio EP globale nella forma progressiva (19,8/30) era significativamente più alto rispetto alla forma RR (11,2/30) indipendentemente dalla durata della malattia ed era strettamente correlato alle metriche cliniche (Tabella 2). Questa differenza è principalmente attribuita all'EP motorio e somatosensoriale, suggerendo una maggiore implicazione della disfunzione del midollo spinale nel fenotipo progressivo.

Da questo studio emerge che l'EP multimodale, riassunto in un punteggio ordinale, sembra essere adatto come biomarcatore del decorso della malattia della SM date le elevate correlazioni osservate con EDSS in qualsiasi momento.

### 3.3 Anomalie rilevabili nei potenziali evocati

Data la vastità di sintomi della sclerosi multipla, le anomalie nei potenziali evocati possono interessare qualsiasi sistema motorio o sensoriale.

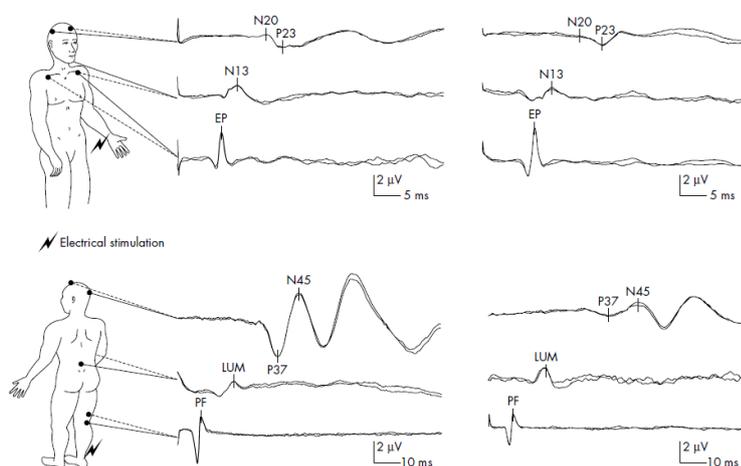
Nella sclerosi multipla con interessamento cerebrale o del midollo spinale, le anomalie della SSEP sono presenti nel 90% dei pazienti con diagnosi definitiva e in circa il 50% dei pazienti con segni o sintomi sensoriali.

Ramanathan et al. [15] dimostrano che il prolungamento delle risposte corticali del nervo tibiale (P37) è un robusto biomarcatore neurofisiologico di disabilità nella SM. Le anomalie dei SSEP del nervo tibiale sono più frequentemente evidenti, probabilmente per via della maggiore lunghezza della sostanza bianca che si sta valutando.

Quando la demielinizzazione si verifica all'interno delle fibre centrali delle vie lemniscali colonna-dorsale, vi è un ritardo o un'assenza dei SSEP; tali risultati sono presenti in circa l'80% dei pazienti con sclerosi multipla che non presentano sintomi. [12]

Nell'immagine seguente possiamo infatti vedere come in basso a destra i potenziali relativi al nervo tibiale posteriore mostrano un potenziale P37 disperso con una latenza prolungata.

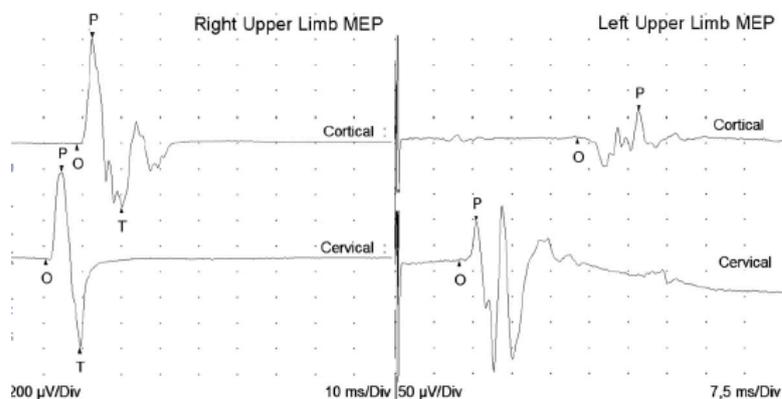
La latenza P37 (o P40) è considerata aumentata se maggiore di 43,5 ms, se c'è una differenza maggiore di 5,0 ms tra i due lati, o se l'intervallo N21-P40 è maggiore di 20,0 ms. L'ampiezza è considerata ridotta di P40 inferiore a 0,5  $\mu\text{V}$  o inferiore al 50% al controlaterale.



**Figura 3.1:** Lato sinistro: normali potenziali evocati somatosensoriali a breve latenza dopo stimolazione del nervo mediano (in alto) e del nervo tibiale posteriore (in basso). Lato destro: potenziali del nervo mediano normale (in alto) e potenziali del nervo tibiale posteriore (in basso) con latenza prolungata del picco P37. [12]

Anche i potenziali evocati motori suscitati dalla TMS della corteccia motoria sono di particolare interesse nella SM. Essi sono stati spesso riscontrati anormali, risultanti dall'attenuazione dell'ampiezza o dal prolungamento della CMCT. L'ampiezza della risposta allo stimolo

corticale è considerata diminuita se inferiore al 50% del controlaterale, mentre il tempo di conduzione centrale è considerato aumentato se maggiore di 10.0 ms agli arti superiori e maggiore di 18.0 ms agli arti inferiori. [19]

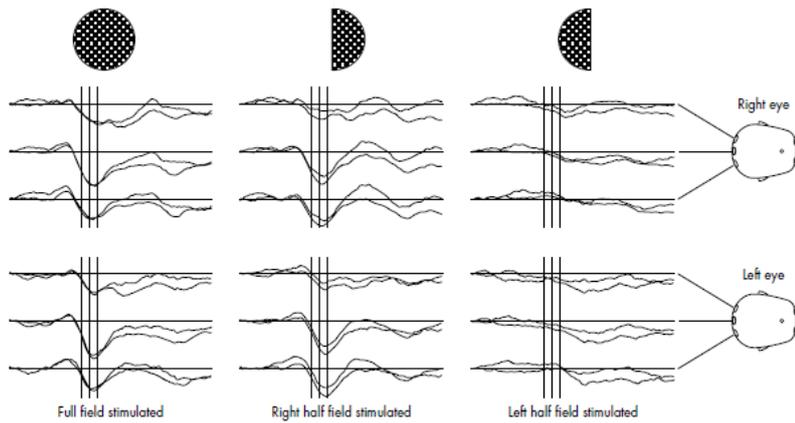


**Figura 3.2:** MEP destro normale registrato nell'abditore breve del pollice (latenza della risposta corticale=18,6 ms, tempo di conduzione motoria centrale [CMCT]=8 ms e ampiezza MEP corticale=1,3 mV). MEP sinistro anormale di un paziente con sclerosi multipla, che mostra un aumento della latenza della risposta corticale (35,3 ms) e di CMCT (22 ms) e ampiezza MEP corticale ridotta (100 µV). [22]

Per i potenziali uditivi vengono analizzate la presenza, l'ampiezza e la morfologia delle onde da I a V e gli intervalli I–III e III–V. La latenza dei BAEP è considerata aumentata se l'intervallo I–III, l'intervallo III–V o entrambi erano maggiori di 2,25 ms. L'ampiezza delle onde è stata considerata ridotta se inferiore al 50% della MEP controlaterale. [19] Tuttavia sono la tecnica meno utilizzata, poiché hanno una bassa frequenza complessiva di conduzione anormale nella SM e hanno mostrato l'associazione più debole con la disabilità futura

Infine le anomalie nei potenziali evocati visivi possono evidenziare un P100 ritardato, una riduzione della sua ampiezza, la sua completa assenza, o una risposta con una forma d'onda anormale. La latenza di P100 è considerata aumentata se maggiore di 110,0 ms o in presenza di una differenza maggiore di 7,0 ms tra i due lati. [19]

Nella figura seguente vediamo un caso di paziente con malattia demielinizzante che nella stimolazione del semicampo sinistro mostra un'assenza di componenti positive nell'intervallo della normale P100: questo indica una lesione nell'emisfero controlaterale al semicampo stimolato.



**Figura 3.3:** VEP a pieno campo e mezzo campo in un paziente con sclerosi multipla. Il disturbo del percorso si rileva solo nella risposta alla stimolazione dell'emisfero sinistro. [12]

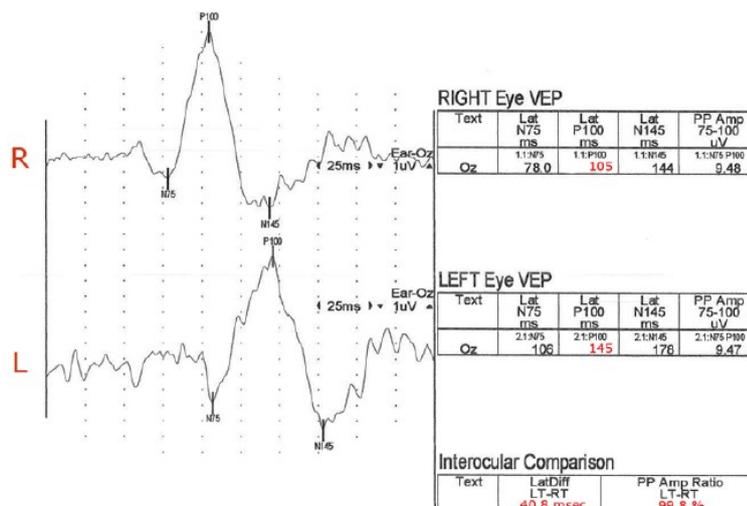
I potenziali evocati sono importanti in quanto la neurite ottica è una delle prime manifestazioni di sclerosi multipla nei pazienti.

### 3.3.1 Neurite ottica e utilizzo di mf-VEP

La neurite ottica (ON) rappresenta un'inflammazione del nervo ottico ed è la manifestazione d'esordio in un terzo dei casi di SM, fino ad interessare il 70% dei pazienti con SM nel corso della loro malattia.

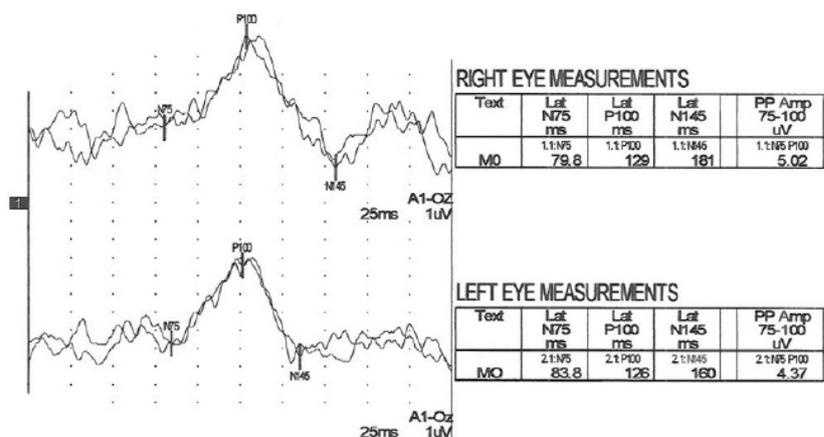
Il oltre il 50% dei casi l'ON è predittiva di sclerosi multipla e il percorso visivo è quindi emerso come una piattaforma utile per studiare i processi di demielinizzazione/remielinizzazione e neurodegenerazione. [13]

I pazienti con neurite ottica dovuta a sclerosi multipla, sviluppano inizialmente la patologia in un solo occhio: nell'immagine il nervo sinistro mostra una componente P100 ritardata, a differenza del nervo destro che ha latenza vicino alla norma.



**Figura 3.4:** Pattern reversal VEP con neurite unilaterale: vediamo un ritardo di latenza nell'occhio sinistro, mentre quello destro appare normale [11]

Nel corso degli anni la neurite si sviluppa anche nell'altro occhio e progressivamente entrambi arrivano ad attenuarsi in ampiezza all'aumentare della demielinizzazione.



**Figura 3.5:** Pattern reversal VEP con neurite bilaterale: entrambi gli occhi mostrano un ritardo di latenza [11]

Dal 1994, da quando Baseler et al [13] descrissero la tecnica dei VEP multifocali (mf-VEP), essi sono stati ampiamente sostituiti ai normali potenziali evocati a pieno campo (ff-VEP), poiché segnalati come più sensibili e specifici, soprattutto nel rilevare piccole lesioni periferiche o lesioni del campo visivo superiore

In uno studio di Narayan et al [23] è stata valutata la riproducibilità della tecnica mfVEP in tre gruppi di pazienti: con SMRR che hanno subito un attacco ON, con SMRR senza storia di ON e con occhi normali. Essa è stata valutata utilizzando due metodi diversi: coefficiente di correlazione intraclasse (ICC) e variabilità test-retest (TRV).

Per tutti e tre i gruppi è risultata una buona riproducibilità sia in ampiezza che in latenza.

Freser et al. [23] hanno esaminato 64 pazienti con ON, classificati in tre gruppi: 25 pazienti con ON isolato, cioè nessun segno di SMRR alla risonanza magnetica né nella storia clinica, 20 pazienti ON ad alto rischio di SMRR senza soddisfare i criteri per la SM, 19 pazienti con SMRR.

Sono state rilevate anomalie di ampiezza nel 92,6% degli occhi nel gruppo con ON isolato, nel 92,0% degli occhi nel gruppo con ON e alto rischio SMRR e nel 100% degli occhi nel gruppo con SM definita. Per quanto riguarda la latenza, i tassi di anomalia sono risultati 100% per il gruppo con SM, 68,0% per il gruppo con possibile SM e 33,3% per il gruppo senza SM.

Gli autori hanno concluso che mfVEP è uno strumento sensibile e specifico per rilevare l'ON.

Successivamente gli stessi ricercatori hanno eseguito mfVEP in 46 pazienti con ON a cui non era stata diagnosticata la SM. L'analisi ha mostrato che 22 soggetti hanno mostrato un ritardo

mfVEP. In un periodo di 1 anno, il 36,4% dei pazienti con ON con ritardo di latenza è progredito clinicamente verso la SM rispetto allo 0% di quelli con latenze normali. [23]

Ciò può indicare che il ritardo di latenza mfVEP può aiutare a prevedere la progressione verso la SM.

De Santiago et al. [23] hanno invece esaminato la variazione dell'ampiezza mfVEP, quantificata come SNR, osservando una significativa riduzione dei valori SNR delle ampiezze mfVEP nei pazienti con SM clinicamente definita rispetto al gruppo di controllo.

SNR è il quadrato medio della radice (RMS) della forma d'onda del settore in un intervallo di 45–150 ms (finestra del segnale) diviso per l'RMS medio in un intervallo di 325–430 ms (finestra del rumore) di tutti i 60 settori.

Gli autori hanno concluso che i valori SNR dell'ampiezza di mfVEP diminuiscono costantemente, all'aumentare del rischio di SM. Poiché la SM colpisce il percorso visivo all'inizio del decorso della malattia, questa analisi SNR potrebbe essere utilizzata per identificare i pazienti a rischio di sviluppare SM progressiva.

Inoltre, nei pazienti con SM clinicamente definita è stata osservata un'associazione significativa tra l'ampiezza della mfVEP e la gravità della disabilità nell'Expanded Disability Status Scale (EDSS).

Come detto precedentemente, è emerso che rispetto al VEP convenzionale a pieno campo, il mfVEP ha mostrato una sensibilità e una specificità superiori nella maggior parte degli studi.

Analizziamolo anche a confronto con altre tecniche diagnostiche.

In uno studio simile Grover et al. [23] (19 pazienti con SM con precedente ON e 40 soggetti normali) le analisi mf-VEP hanno mostrato una sensibilità del 94,7% a una specificità del 90% per mf-VEP rispetto all'84,2% a una specificità del 90,0% per ff-VEP (Grover et al., 2008).

La tecnica multifocale è anche risultata superiore alla perimetria automatizzata, soprattutto nel rilevare difetti anche in occhi clinicamente inalterati.

Un confronto è stato fatto anche tra mfVEP e tomografia a coerenza ottica (OCT), la quale rivela lo spessore dello strato di fibre nervose retiniche (RNFL), indicativo del livello di atrofia cerebrale nei pazienti affetti da SM.

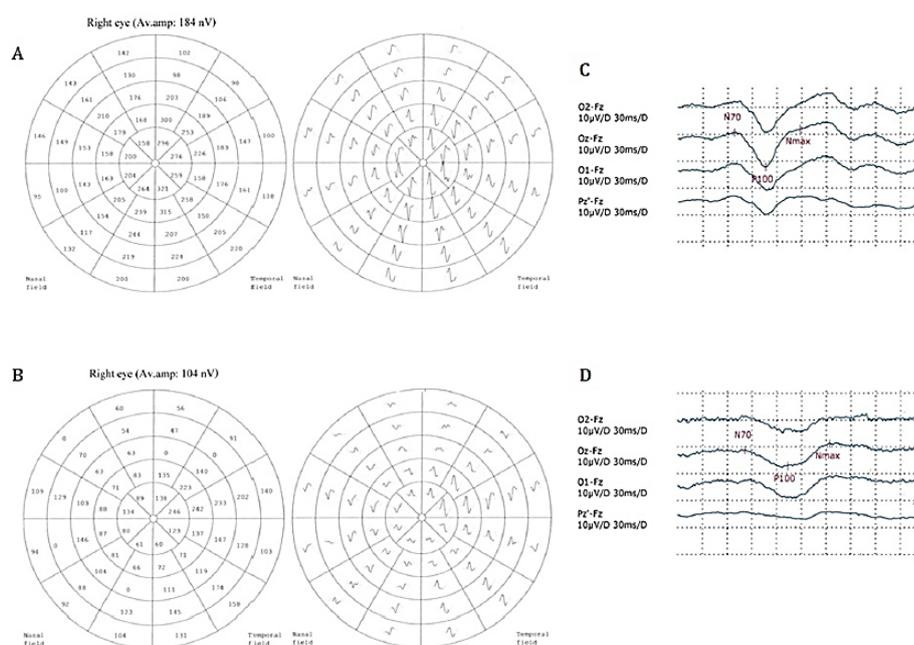
Negli occhi con ON, l'ampiezza della mfVEP era sproporzionatamente ridotta rispetto allo spessore RNFL, probabilmente a causa dell'infiammazione subclinica della via visiva che può influenzare l'ampiezza della mfVEP prima che la perdita assonale diventi rilevabile dall'OCT.

Laron et al. [23] hanno eseguito mfVEP, HVF e OCT in 69 pazienti con SM clinicamente definita, alcuni con ON e altri senza una storia di ON, con lo scopo di confrontare la sensibilità

del test mfVEP rispetto alla sensibilità di HVF e OCT nel rilevamento di anomalie nei pazienti con SM.

Ne è risultato che sia mfVEP che HVF, a differenza di OCT hanno rilevato anomalie nel 18% degli occhi del gruppo MS-non-ON: questo suggerisce che circa il 20-40% degli occhi dei pazienti con SM senza un episodio evidente di ON ha avuto un episodio subclinico nel percorso visivo. Inoltre combinando i dati di latenza e ampiezza mfVEP ha identificato più anomalie negli occhi MS-ON rispetto alle altre due tecniche, determinando la demielinizzazione in più casi.

L'ampiezza della mf-VEP è stata anche relazionata da Blanco et al [23] con la disabilità riscontrata nei pazienti, utilizzando il punteggio EDSS. Quest'ultimo è risultato essere significativamente diverso ( $p = 0,019$ ) tra i pazienti con mfVEP anormale e normale (pazienti con SM, sia ON che non-ON, e pazienti sani), suggerendo una relazione tra l'entità della perdita assonale e il danno neurologico nei pazienti con SM.



**Figura 3.6:** Confronto tra i potenziali evocate visivi multifocali e misurazioni di ampiezza nell'occhio di controllo sano (A) e nell'occhio di neurite ottica a 13 giorni dall'esordio (B). In C (controllo sano) e D (neurite ottica dell'occhio) sono mostrate le relative tracce di f-VEP. [13]

## **Conclusione**

In conclusione i potenziali evocati sono associati alla neuroanatomia e costituiscono un mezzo per quantificare la propagazione del segnale nel sistema nervoso centrale. Le anomalie nelle forme d'onda dei potenziali evocati sono utili alla diagnosi della sclerosi multipla, evidenziando disfunzioni che potrebbero essere legate alla malattia. In particolare la stretta correlazione con la disabilità li rende un mezzo affidabile per identificare il decorso della patologia, che è un aspetto importante soprattutto a livello visivo. Con i potenziali evocati visivi, infatti, abbiamo analizzato molte casistiche in cui l'anormalità nella latenza di pazienti con neurite ottica si è rivelata poi predittiva di sclerosi multipla, con specificità superiore ad altre tecniche.

Nonostante il loro ruolo sia stato messo in secondo piano dall'avvento della risonanza magnetica, essi rimangono un valido strumento di supporto per la diagnosi e la prognosi, con il vantaggio di non essere invasivi.

## Bibliografia

- [1] Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. *Multiple Sclerosis*. N Engl J Med. 2018 Jan 11;378(2):169-180. doi: 10.1056/NEJMra1401483.
- [2] Stadelmann C, Timmler S, Barrantes-Freer A, Simons M. *Myelin in the Central Nervous System: Structure, Function, and Pathology*. Physiol Rev. 2019 Jul 1;99(3):1381-1431. doi: 10.1152/physrev.00031.2018.
- [3] Lassmann H. *Multiple Sclerosis Pathology*. Cold Spring Harb Perspect Med. 2018 Mar 1;8(3): a028936. doi: 10.1101/cshperspect.a028936.
- [4] Kunkl M, Frasca S, Amormino C, Volpe E, Tuosto L. *T Helper Cells: The Modulators of Inflammation in Multiple Sclerosis*. Cells. 2020 Feb 19;9(2):482. doi: 10.3390/cells9020482.
- [5] Doshi A, Chataway J. *Multiple sclerosis, a treatable disease*. Clin Med (Lond). 2016 Dec;16(Suppl 6): s53-s59. doi: 10.7861/clinmedicine.16-6-s53.
- [6] Klineova S, Lublin FD. *Clinical Course of Multiple Sclerosis*. Cold Spring Harb Perspect Med. 2018 Sep 4;8(9): a028928. doi: 10.1101/cshperspect.a028928.
- [7] Hosseiny M, Newsome SD, Yousem DM. *Radiologically Isolated Syndrome: A Review for Neuroradiologists*. AJNR Am J Neuroradiol. 2020 Sep;41(9):1542-1549. doi: 10.3174/ajnr.A6649. Epub 2020 Aug 6.
- [8] Beniczky S, Schomer DL. *Electroencephalography: basic biophysical and technological aspects important for clinical applications*. Epileptic Disord. 2020 Dec 1;22(6):697-715. doi: 10.1684/epd.2020.1217.
- [9] Spruston N. *Pyramidal neurons: dendritic structure and synaptic integration*. Nat Rev Neurosci. 2008 Mar;9(3):206-21. doi: 10.1038/nrn2286.
- [10] Chauhan P, Rathawa A, Jethwa K, Mehra S. *The Anatomy of the Cerebral Cortex*. In: Pluta R, editor. Cerebral Ischemia [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2021 Nov 6. Chapter 1.
- [11] Creel DJ. *Visually evoked potentials*. Handb Clin Neurol. 2019;160:501-522. doi: 10.1016/B978-0-444-64032-1.00034-5.
- [12] Walsh P, Kane N, Butler S. *The clinical role of evoked potentials*. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005 Jun;76 Suppl 2(Suppl 2):ii16-22. doi: 10.1136/jnnp.2005.068130.
- [13] Pihl-Jensen G, Schmidt MF, Frederiksen JL. *Multifocal visual evoked potentials in optic neuritis and multiple sclerosis: A review*. Clin Neurophysiol. 2017 Jul;128(7):1234-1245. doi: 10.1016/j.clinph.2017.03.047. Epub 2017 Apr 11.
- [14] Eggermont JJ. *Auditory brainstem response*. Handb Clin Neurol. 2019; 160:451-464. doi: 10.1016/B978-0-444-64032-1.00030-8.

- [15] Fustes OJH, Kay CSK, Lorenzoni PJ, Ducci RD, Werneck LC, Scola RH. *Somatosensory evoked potentials in clinical practice: a review*. Arq Neuropsiquiatr. 2021 Sep;79(9):824-831. doi: 10.1590/0004-282X-ANP-2020-0427..
- [16] Yperman J, Popescu V, Van Wijmeersch B, Becker T, Peeters LM. *Motor evoked potentials for multiple sclerosis, a multiyear follow-up dataset*. Sci Data. 2022 May 16;9(1):207. doi: 10.1038/s41597-022-01335-0.
- [17] Giffroy X, Maes N, Albert A, Maquet P, Crielaard JM, Dive D. *Multimodal evoked potentials for functional quantification and prognosis in multiple sclerosis*. BMC Neurol. 2016 Jun 1;16:83. doi: 10.1186/s12883-016-0608-1
- [18] Martin Hardmeier, Letizia Leocani, Peter Fuhr. *A new role for evoked potentials in MS? Repurposing evoked potentials as biomarkers for clinical trials in MS*. Mult Scler. 2017 Sep;23(10):1309-1319. doi: 10.1177/1352458517707265. Epub 2017 May 8.
- [19] Invernizzi P, Bertolasi L, Bianchi MR, Turatti M, Gajofatto A, Benedetti MD. *Prognostic value of multimodal evoked potentials in multiple sclerosis: the EP score*. J Neurol. 2011 Nov;258(11):1933-9. doi: 10.1007/s00415-011-6033-x.
- [20] Meyer-Moock S, Feng YS, Maeurer M, Dippel FW, Kohlmann T. *Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis*. BMC Neurol. 2014 Mar 25; 14:58. doi: 10.1186/1471-2377-14-58. PMID: 24666846;
- [21] Hardmeier M, Fuhr P. *Multimodal Evoked Potentials as Candidate Prognostic and Response Biomarkers in Clinical Trials of Multiple Sclerosis*. J Clin Neurophysiol. 2021 May 1;38(3):171-180. doi: 10.1097/WNP.0000000000000723
- [22] Fernández V. *The Use of Motor-Evoked Potentials in Clinical Trials in Multiple Sclerosis*. J Clin Neurophysiol. 2021 May 1;38(3):166-170. doi: 10.1097/WNP.0000000000000734.
- [23] Zafeiropoulos P, Katsanos A, Kitsos G, Stefaniotou M, Asproudis I. *The contribution of multifocal visual evoked potentials in patients with optic neuritis and multiple sclerosis: a review*. Doc Ophthalmol. 2021 Jun;142(3):283-292. doi: 10.1007/s10633-020-09799-4.