

# **Università degli Studi di Padova**

**Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia**

**Dipartimento di Neuroscienze**

**Direttore: Prof. Raffaele De Caro**

**Unità Operativa Complessa di Neurochirurgia pediatrica**

**Direttore: Prof. Domenico d'Avella**

**Tesi di Laurea**

## **Monitoraggi intraoperatori in Neurochirurgia: esperienza delle Neurochirurgie padovane**

**Relatore:** Chiar. Prof. Andrea Landi

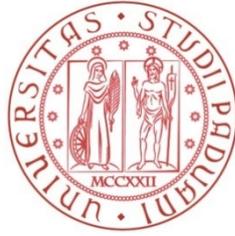
**Correlatore:** Dott. Alberto Grego

**Laureando:** Emanuele Favaro

**Matricola:** 1129569

ANNO ACCADEMICO 2021-2022





# **Università degli Studi di Padova**

**Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia**

**Dipartimento di Neuroscienze**

**Direttore: Prof. Raffaele De Caro**

**Unità Operativa Complessa di Neurochirurgia pediatrica**

**Direttore: Prof. Domenico d'Avella**

**Tesi di Laurea**

## **Monitoraggi intraoperatori in Neurochirurgia: esperienza delle Neurochirurgie padovane**

**Relatore:** Chiar. Prof. Andrea Landi

**Correlatore:** Dott. Alberto Grego

**Laureando:** Emanuele Favaro

**Matricola:** 1129569

ANNO ACCADEMICO 2021-2022



# INDICE

<b>RIASSUNTO</b> .....	<b>1</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>3</b>
<b>PARTE I - INTRODUZIONE</b> .....	<b>5</b>
<b>Panoramica sui monitoraggi neuro-fisiologici intraoperatori</b> .....	<b>5</b>
Storia dei monitoraggi neurofisiologici intraoperatori.....	8
Tecniche per ridurre i deficit neurologici post-operatori.....	12
Interpretazione dei potenziali neurofisiologici.....	14
Quando informare il chirurgo .....	17
Falsi positivi e falsi negativi.....	21
Cause non chirurgiche di alterazioni dei potenziali evocati.....	22
Come valutare i deficit neurologici .....	24
<b>Metodiche di monitoraggio</b> .....	<b>24</b>
Elettroencefalogramma (EEG).....	24
Potenziali evocati somatosensoriali .....	36
Potenziali evocati acustici del tronco encefalico .....	58
Potenziali evocati motori.....	66
Potenziale d'azione del nervo .....	84
Potenziali evocati visivi .....	88
<b>PARTE II – L'ESPERIENZA DELLE NEUROCHIRURGIE PADOVANE</b> .....	<b>94</b>
<b>Scopo dello studio</b> .....	<b>94</b>
<b>Materiali e metodi</b> .....	<b>94</b>
Periodo di riferimento .....	94
Popolazione e tipo di intervento chirurgico .....	95
Criteri di peggioramento clinico .....	97
Metodologia dei monitoraggi .....	97
Criteri di analisi degli IOM.....	99
<b>Risultati</b> .....	<b>100</b>
<b>Discussione</b> .....	<b>109</b>

Sensibilità dello IOM .....	109
Specificità, VPP e VPN dello IOM .....	112
Limitazioni .....	113
<b>Conclusioni .....</b>	<b>113</b>
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>115</b>

# RIASSUNTO

## Introduzione

Il monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio (IOM) ha visto il suo esordio intorno agli anni '80, dimostrandosi da subito un importante strumento per evidenziare alterazioni neurofisiologiche intraoperatorie in corso di interventi che vedono coinvolte strutture eloquenti del sistema nervoso, con lo scopo di fornire al chirurgo informazioni utili ad evitare l'insorgenza di deficit neurologici post-operatori. Tuttavia, vi è ancora scetticismo da parte di alcuni chirurghi nella sua utilità. In questo studio si è voluto raccogliere l'esperienza delle neurochirurgie dell'Azienda Ospedaliera di Padova (AOP) nell'utilizzo dello IOM, individuandone la sensibilità nel rilevare, in corso di chirurgia, potenziali deficit post-operatori.

## Materiali e metodi

È stato condotto uno studio retrospettivo su 595 pazienti sottoposti ad intervento neurochirurgico con l'assistenza dello IOM, nel periodo tra gennaio 2016 e settembre 2021. È stata valutato se questi pazienti avessero sofferto di un peggioramento clinico neurologico tra l'inizio e la fine del ricovero, individuando 179 casi. Di questi sono stati valutati i tracciati dello IOM per verificare se si fossero presentate alterazioni intraoperatorie. È stata svolta sia un'analisi globale dei pazienti, sia una suddivisione per sito chirurgico e metodica di monitoraggio utilizzata (tcMEP, SEP, ABR, CNAP e VEP).

## Risultati

La sensibilità complessiva dello IOM nell'esperienza delle neurochirurgie dell'AOP è del 78,3%, con alcune differenze in base al sito dell'intervento, in linea con la letteratura. I tcMEP sono risultati la metodica di monitoraggio più sensibile (68-100% in base alle strutture coinvolte dalla procedura).

## **Conclusioni**

Grazie agli elevati livelli di sensibilità individuati, questo studio permette di sostenere come lo IOM sia una metodica cardine nelle procedure neurochirurgiche per individuare lesioni iatrogene con potenziale risvolto clinico, considerabile obbligatoria in alcuni tipi di chirurgia, come quella spinale e quella sottotentoriale.

# ABSTRACT

## Introduction

Intraoperative neurophysiological monitoring (IOM) made its debut around the 1980s, immediately proving to be an important tool to highlight intraoperative neurophysiological alterations during procedures involving eloquent structures of the nervous system, with the aim of providing the surgeon with useful information to avoid the onset of post-operative neurological deficits. However, there is still skepticism by some surgeons in its usefulness. In this study, we wanted to collect the experience of the neurosurgery teams of the Azienda Ospedaliera di Padova (AOP) in the use of the IOM, identifying its sensitivity in detecting potential post-operative deficits during surgery.

## Materials and Methods

A retrospective study was conducted on 595 patients undergoing neurosurgical intervention with the assistance of the IOM, in the period between January 2016 and September 2021. It was evaluated whether these patients had suffered a clinical neurological worsening between the beginning and the end of their hospitalization, identifying 179 cases. Of these, IOM registrations were evaluated to assess whether intraoperative alterations had occurred. Both a global analysis of patients and a subdivision by surgical site and monitoring method used (tcMEP, SEP, ABR, CNAP, and VEP) were performed.

## Results

The overall sensitivity of IOM in the experience of AOP neurosurgery teams was 78,3%, with some differences by site of surgery, consistent with the literature. TcMEPs were found to be the most sensitive monitoring method (68-100% depending on the nervous structures involved in the procedure).

## **Conclusions**

Thanks to the high levels of sensitivity identified, this study allows to support how the IOM is a pivotal method in neurosurgical procedures to detect iatrogenic lesions with potential clinical implications, considered mandatory in some types of surgery, such as spinal and subtentorial ones.

# PARTE I - INTRODUZIONE

## **Panoramica sui monitoraggi neuro-fisiologici intraoperatori**

A partire dagli anni '80, il monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio (IOM) ha acquisito sempre maggiore importanza, passando dall'essere un'affascinante metodica sperimentale al rappresentare un vero e proprio strumento di prevenzione, largamente utilizzato per evitare l'insorgere di problematiche neurologiche durante interventi di neurochirurgia.

Le principali tecniche sfruttate durante lo IOM sono le medesime che vengono adoperate quotidianamente per le indagini ambulatoriali. Tra queste sono incluse: l'elettroencefalografia (EEG), l'elettromiografia (EMG), i potenziali evocati sensitivi (SEP), i potenziali evocati motori (MEP, per i quali viene utilizzata, in maniera esclusiva in sala operatoria, la stimolazione elettrica transcranica, in sostituzione di quella magnetica usata in ambulatorio), i potenziali evocati visivi (VEP), i potenziali evocati acustici del tronco encefalico (ABR) e la velocità di conduzione del nervo (NCV). A queste si aggiungono tecniche di monitoraggio ad esclusivo uso intraoperatorio, come ad esempio l'elettrocorticogramma (ECoG), il phase-reversal, l'onda D e le stimolazioni corticale, sottocorticale, radicolare e su nervo mediante probe.

Tutte queste tecniche sfruttano una stimolazione di tipo elettrico, ad eccezione dei VEP, nei quali lo stimolo è luminoso, e degli ABR, nei quali lo stimolo è acustico. In tutti i casi, invece, il segnale registrato è di tipo elettrico.

Eventuali tecniche di monitoraggio aggiuntive, usate di rado, sono il monitoraggio della saturazione dell'ossigeno e il doppler transcranico.

Il successo dello IOM si basa soprattutto sull'abilità del neurofisiologo di utilizzare le tecniche ambulatoriali a sua disposizione, adattandole all'ambiente della sala operatoria e in maniera specifica in base alla procedura chirurgica e alle condizioni del paziente.

Gli approcci possibili con queste metodiche sono principalmente due:

- monitoraggio continuo dell'integrità funzionale delle strutture anatomiche coinvolte durante la procedura chirurgica, rilevandone eventuali compromissioni intraoperatorie: si tratta di una valutazione continua durante l'intervento e può durare anche diverse ore;
- procedure di testing e mappaggio, per identificare le strutture neurologiche a rischio di danneggiamento: i test vengono eseguiti in momenti precisi a seconda delle necessità dell'intervento.

Si tratta di due approcci che spesso vengono combinati con un unico scopo: evitare l'insorgenza di nuovi deficit neurologici nel paziente.

I vantaggi dello IOM sono numerosi:

- offre la possibilità di avvisare precocemente il chirurgo di eventuali complicazioni intraoperatorie, in maniera tale da adottare strategie per correggere il problema prima che divenga permanente;
- permette di individuare alcune gravi problematiche sistemiche che necessitano di essere trattate;
- il chirurgo ha maggiore sicurezza per quanto riguarda la salute neurologica del paziente. Questo aspetto ha due importanti risvolti: da un lato permette al chirurgo di realizzare procedure più complete, dall'altro permette di operare pazienti ad alto rischio, per i quali la chirurgia sarebbe altrimenti controindicata;
- il paziente e i suoi familiari affrontano l'intervento con minor preoccupazione, essendo stati informati che le complicanze neurologiche sono ridotte dell'uso del monitoraggio.

Tuttavia, lo IOM rimane una procedura tutt'altro che perfetta.

Infatti, possono verificarsi falsi positivi, ovvero casi in cui il paziente non lamenta deficit neurologici di nuova insorgenza nonostante modifiche significative durante lo IOM: è il caso dell'1% degli interventi di scoliosi, mentre in altri tipi di procedure le percentuali sono più alte. Questa evenienza è da ricondurre a problemi legati alle tecniche di monitoraggio stesse, alla

difficoltà di ottenere registrazioni di buona qualità in alcuni pazienti, o per modifiche anestesiolgiche durante l'intervento.

Possibili sono anche i casi di veri positivi: in queste occasioni lo IOM rileva delle alterazioni significative ma, nonostante le tempestive strategie di recupero del deficit intraprese dal chirurgo, il paziente riporta comunque danni neurologici di entità variabile.

I falsi negativi rappresentano, invece, quei casi in cui il paziente soffre di un peggioramento clinico dal punto di vista neurologico sebbene non siano state rilevate alterazioni significative durante lo IOM. Sono casi relativamente rari, ma che possono verificarsi e, talvolta, sono da ricondurre ad errori da parte del personale preposto allo IOM, che non rileva alterazioni significative nel momento in cui si sono manifestate.

Inoltre, nonostante lo IOM sia comunemente associato alla riduzione del rischio di deficit neurologici post-operatori in interventi nei quali il sistema nervoso è a rischio di essere danneggiato in modo permanente, le tecniche neurofisiologiche sono sempre più utilizzate anche per altri scopi: l'esempio per eccellenza è rappresentato dalla neurochirurgia funzionale. Alcune tecniche, infatti, vengono sfruttate per guidare il posizionamento degli elettrodi per la deep brain stimulation (DBS) o per lesionare specifiche strutture nel trattamento di alcuni disturbi del movimento o del dolore cronico(1,2).

L'utilizzo dello IOM per ridurre il rischio di deficit neurologici si basa sull'osservazione che la funzione delle strutture nervose solitamente si modifica in maniera misurabile prima del danno definitivo. Qualora la manipolazione chirurgica determini delle modifiche neurofisiologiche, il chirurgo può prendere dei provvedimenti con lo scopo di recuperare completamente il deficit: se ciò non avviene, vi è il rischio di un deficit neurologico post-operatorio permanente.

Manipolazioni chirurgiche, come lo stretching, la compressione e il riscaldamento dovuto all'elettrocoagulazione, sono azioni potenzialmente lesive nei confronti del tessuto nervoso. Anche l'ischemia, causata dalle

manipolazioni chirurgiche o da un clamping intenzionale delle arterie cerebrali, può provocare l'insorgenza di danni alle strutture nervose determinando il rischio di un significativo deficit post-operatorio.

Gli effetti di tali danni si manifestano in maniera estremamente variabile, in un continuum posto tra due estremi. Ad un estremo vi è una riduzione della funzione presente solamente durante l'insulto intraoperatorio, con completo recupero neurofisiologico valutabile tramite lo IOM e assenza di deficit post-operatori. All'altro estremo, invece, si ha un danno permanente del tessuto nervoso con un deficit post-operatorio completo. Tra questi due estremi vi è un'ampia varietà di casi in cui il deficit post-operatorio, di entità variabile, può andare incontro a miglioramento parziale o totale. Infatti, fino ad una certa entità di danno, può esserci, dopo un periodo più o meno lungo, un recupero totale. Per lesioni peggiori, invece, il recupero di una funzione normale, non solo richiede più tempo, ma potrebbe anche essere incompleto, in base al tipo, all'intensità e alla durata dell'insulto.

Lesioni acquisite durante interventi chirurgici che risultano in deficit neurologici riducono la qualità di vita del paziente anche per anni, se non per tutta la vita. È importante, quindi, che il personale incaricato di interpretare i risultati del monitoraggio sia consapevole dell'elevato livello di responsabilità che ha, insieme al chirurgo e all'anestesista, nel ridurre il rischio di danno neurologico nel paziente durante l'intervento.

## **Storia dei monitoraggi neurofisiologici intraoperatori**

Il primo utilizzo intraoperatorio della neurofisiologia è da ricondurre alla chirurgia dell'epilessia durante la prima metà del XX secolo. Penfield usò la stimolazione corticale diretta per definire l'homunculus della corteccia motoria e sensitiva nell'uomo (3). Di lì a poco, l'ECOG fu usato per identificare aree cerebrali caratterizzate da scariche epilettiformi, da rallentamenti o da mancanza di attività rapida (4,5). Inizialmente, queste registrazioni avevano luogo sulla superficie corticale esposta, ma successivamente si iniziarono ad utilizzare anche elettrodi da inserire in profondità nel cervello, con lo scopo di

registrare l'attività elettrica delle numerose strutture sottocorticali. Tali tecniche, seppur con dovute modifiche permesse dal progresso tecnologico, rimangono ancora oggi uno strumento fondamentale per l'approccio chirurgico nei pazienti con epilessia refrattaria al trattamento medico.

Fu solo a cavallo tra gli anni '60 e '70 che venne introdotto l'uso dell'EEG, già impiegato nella routine ambulatoriale, negli interventi di endoarteriectomia carotidea (CEA) (6-8). Infatti, nel corso degli interventi di CEA, spesso i pazienti venivano mantenuti svegli durante il clamping della carotide, con lo scopo di rilevare eventuali fenomeni ischemici legati alla chiusura dell'arteria. Pertanto, si rendeva necessario un metodo alternativo per individuare tali eventi ischemici: l'EEG si dimostrò essere un ottimo sostituto. Alcuni studi alla Mayo clinic dimostrarono come il pattern EEG si modificava in relazione al metabolismo cerebrale, permettendo, quindi, di sfruttare l'EEG per individuare livelli di ischemia che potevano essere tollerati durante la procedura chirurgica (9). Questo portò ad un'ampia diffusione di tale tecnica di monitoraggio. Un'altra metodica per la valutazione dell'ischemia intraoperatoria era la misurazione della pressione del moncone carotideo (stump pressure), che però non poteva essere continua ma veniva eseguita in precisi momenti dal chirurgo, tanto che alcuni decidevano di non monitorarla nemmeno. Nel complesso, negli anni '70 l'EEG divenne una tecnica ampiamente utilizzata, sebbene non universalmente accettata, per la prevenzione di deficit neurologici in corso di CEA.

Negli stessi anni prese piede anche il monitoraggio del midollo spinale. A causa dell'elevato rischio di deficit neurologici seguenti alla chirurgia spinale, alcuni gruppi di ricercatori giapponesi implementarono e validarono il monitoraggio dell'elettrospinogramma, ovvero la registrazione di potenziali spinali registrati direttamente dallo spazio epidurale in seguito a stimolazione spinale diretta (10,11). Dato l'elevato rischio neurologico della chirurgia spinale, queste tecniche furono validate per il monitoraggio del midollo spinale (12,13). Un approccio differente fu sviluppato nel Regno Unito, agli inizi degli anni'80, quando Jones et al. utilizzarono elettrodi registranti spinali e stimolatori del nervo tibiale posteriore: in questo modo venivano evitate le

preoccupazioni sulla sicurezza che destava la stimolazione elettrica epidurale ripetuta del midollo spinale. In ogni caso, anche nella chirurgia ortopedica, era necessario il posizionamento di elettrodi registranti epidurali (14).

Si iniziò a studiare l'utilizzo dei SEP da scalpo a metà degli anni '70. Si trattava di potenziali evocati a media (circa 50ms) e lunga (circa 100-200ms) latenza. Nash et al. furono tra i primi a sfruttare tali potenziali nel contesto intraoperatorio, incontrando diversi problemi legati alla variabilità del segnale e alla sensibilità all'anestesia (15-17). Grundy pubblicò una serie di report riguardanti gli effetti dell'anestesia, descrisse alcune tecniche per ridurre gli effetti indesiderati ed estese tali risultati alle procedure neurochirurgiche (18). Tale tecnica, come già avveniva nei primi tentativi di monitoraggio dei SEP corticali, utilizzava dei filtri a 1-100Hz per i potenziali a media e lunga latenza. Tuttavia, rimaneva il problema legato all'interferenza da parte di un eccessivo e variabile rumore di fondo, tale da compromettere la qualità dei monitoraggi dei SEP (19,20). Negli ultimi anni '70, Nuwer e Dawson indagarono le cause di tale variabilità e conclusero che l'utilizzo di SEP a breve latenza, di filtri specifici e di altre modifiche tecniche permettevano di ridurre significativamente il rumore di fondo, migliorando così l'attendibilità delle registrazioni dei SEP (21). Con queste migliorie tecniche, i SEP divennero diffusamente adottati come metodica per il monitoraggio del midollo spinale, sfruttando una stimolazione alla caviglia ed elettrodi di registrazione a livello del collo e dello scalpo.

Per due decenni, il monitoraggio delle vie sensitive tramite i SEP e i potenziali spinali epidurali fu l'approccio di prima scelta per la chirurgia spinale. Spronati da report occasionali di falsi negativi, numerosi ricercatori studiarono modi per monitorare direttamente il tratto cortico-spinale.

Il nervo faciale fu probabilmente la prima via motoria esaminata tramite un monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio. Il monitoraggio sistemico dalle strutture motorie venne introdotto successivamente. L'introduzione della chirurgia del basicranio agli inizi degli anni '80 causò un aumento della domanda per il monitoraggio di altri nervi cranici, e l'utilizzo dello IOM per il loro monitoraggio si diffuse rapidamente.

Il monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio del sistema motorio spinale subì dei ritardi a causa di difficoltà tecniche. Verso la metà degli anni '80, erano state adoperate tecniche di stimolazione magnetica corticale, con lo scopo di elicitarne potenziali del tratto cortico-spinale, mostrando efficacia in pazienti svegli in un contesto ambulatoriale. I risultati, però, non erano altrettanto convincenti in pazienti sottoposti ad anestesia. Burke, di conseguenza, diffuse l'uso della stimolazione elettrica transcranica come valida metodica di attivazione del tratto cortico-spinale in regime di anestesia (22,23).

Dopo che questi ostacoli nell'attivazione delle vie motorie spinali discendenti furono risolti negli anni '90, si diffuse ampiamente anche il monitoraggio intraoperatorio di tali strutture nervose e, attualmente, numerosissime equipe utilizzano questa tecnica per monitorare il tratto contro-spinale nel contesto intraoperatorio. Maggiore dibattito riguarda, invece, la registrazione delle risposte evocate: alcuni gruppi (ad esempio, Deletis) raccomandano la registrazione dell'onda D tramite elettrospinogramma dalle porzioni caudali del midollo spinale, mentre altri suggeriscono la registrazione delle risposte motorie a livello muscolare.

Nel frattempo, sempre negli anni '80, vennero sviluppate e messe a punto metodiche riguardanti gli ABR e l'EMG per la chirurgia che vede coinvolti i nervi cranici. Furono inizialmente applicate per il monitoraggio durante chirurgia della fossa cranica posteriore, come le decompressioni microvascolari o la resezione di neurinomi del nervo vestibolococleare (24).

Ad ogni modo, fino ai primi anni '80, quello degli IOM era un settore estremamente specialistico, rappresentato da un insieme di tecniche specifiche adattate e applicate da personale qualificato per specifici chirurghi. Gli apparecchi commerciali per gli IOM non sono stati disponibili fino al 1981. Prima, i neurofisiologi dovevano adattare strumentazioni di altro tipo alle loro necessità. Diventare un settore completamente sviluppato ha richiesto numerosi step di crescita. Il primo servizio di IOM venne istituito alla UCLA (University of California, Los Angeles) nel 1979, offrendo una varietà di tecniche a chirurghi di discipline diverse. Nei primi anni '80, ai convegni accademici annuali, cui partecipavano neurofisiologi e alcuni chirurghi,

vennero presentati i primi report sugli IOM. Per la metà degli anni '80, venivano organizzati congressi riguardanti specificatamente gli IOM, ai quali venivano invitati neurofisiologi, neurochirurghi e tecnici, diffondendo così la cultura del monitoraggio intraoperatorio. Negli stessi anni vennero pubblicati anche i primi due libri riguardanti i monitoraggi intraoperatori, permettendo una diffusione delle informazioni ancora maggiore (25,26). Per la fine degli anni '80 gli IOM divennero una tecnica sempre più utilizzata.

Inizialmente i monitoraggi prevedevano l'utilizzo di tecniche quali l'EEG, l'ECOG, i SEP, l'EMG e NCV. Queste tecniche, cosiddette di "prima generazione", erano familiari ai neurofisiologi già prima dei monitoraggi. Nel corso della decade successiva, negli anni '90, vennero sviluppate altre tecniche, di "seconda generazione": ne sono esempi i MEP e il test delle viti peduncolari. Infine, lo sviluppo tecnologico ha permesso di potenziare le apparecchiature per gli IOM, aumentando il numero di canali stimolanti e registratori a disposizione, così da poter applicare tecniche diverse contemporaneamente, e consentendo la supervisione da remoto.

## **Tecniche per ridurre i deficit neurologici post-operatori**

Il principio generale degli IOM è quello di applicare uno stimolo per poi registrare la risposta elettrica da specifiche strutture nervose che si trovano lungo le vie nervose a rischio di essere lesionate durante la procedura. Questo obiettivo può essere raggiunto registrando potenziali evocati near-field, posizionando elettrodi registratori su specifiche strutture che vengono esposte durante l'intervento o, come avviene più comunemente, registrando potenziali evocati far-field, tramite elettrodi posizionati, ad esempio, sullo scalpo. Lo IOM che viene eseguito con lo scopo di ridurre il rischio post-operatorio di deficit neurologici fa uso di metodi relativamente standard di stimolazione e registrazione dell'attività elettrica del sistema nervoso. La maggior parte dei metodi utilizzati negli IOM sono simili a quelli utilizzati negli ambulatori di neurofisiopatologia da moltissimi anni.

Il sistema sensoriale viene monitorato applicando uno stimolo appropriato alla struttura nervosa da monitorare e registrando la risposta dalle vie nervose ascendenti, normalmente posizionando degli elettrodi registranti sulla superficie dello scalpo per rilevare i potenziali evocati far-field prodotti da tratti o nuclei nervosi.

Principalmente, con lo scopo di monitorare la funzionalità delle strutture sensoriali per ridurre i deficit neurologici post-operatori, vengono registrati i SEP (somatosensory evoked potential) e gli ABR (auditory brainstem responses). In alcuni interventi vengono registrati anche i VEP (visual evoked potential). Quanto fu introdotto lo IOM, i SSEP furono i primi ad essere comunemente monitorati, seguiti dagli ABR.

Nonostante la tecnica utilizzata per registrare i potenziali evocati sensoriali in sala operatoria sia simile a quella utilizzata in ambulatorio, ci sono alcune importanti differenze. Nel contesto operatorio, infatti, vengono prese in considerazione solo le alterazioni che si verificano durante l'intervento, mentre nei test clinici ambulatoriali viene dato peso anche all'eventuale differenza con i valori di riferimento della popolazione sana. Un'altra importante differenza è che i risultati ottenuti in sala operatoria devono essere interpretati istantaneamente: ciò richiede una competenza diversa al personale responsabile dello IOM rispetto al personale che lavora in ambulatorio. Inoltre, in sala operatoria è talvolta possibile registrare potenziali evocati direttamente da strutture neuronali delle vie sensoriali (near-field potential), qualora tali strutture vengano esposte durante l'intervento.

L'uso dei potenziali evocati negli IOM, con lo scopo di ridurre il rischio di deficit sensoriali permanenti, si basa su alcuni principi:

- il potenziale elettrico può essere registrato in risposta ad uno stimolo;
- tali potenziali si modificano in maniera significativa prima che si instauri un danno permanente;
- adeguati provvedimenti, come l'annullamento delle condizioni che hanno causato il cambiamento, abbassano il rischio che le modifiche

osservate si tramutino in deficit neurologici post-operatori permanenti o, per lo meno, ne riducono la gravità.

Il monitoraggio dei nervi cranici motori solitamente si basa sulla stimolazione elettrica di specifici nervi cranici e sulla registrazione dei potenziali elettromiografici dai muscoli innervati dal nervo cranico in esame. Il monitoraggio del sistema motorio spinale sfrutta la stimolazione elettrica transcranica della corteccia motoria e la registrazione o direttamente dalle vie motorie discendenti del midollo spinale o dei potenziali elettromiografici di specifici muscoli. Il monitoraggio dei sistemi motori, infatti, spesso si realizza osservando l'attività elettrica (potenziali evocati EMG) che può essere registrata da uno o più dei muscoli innervati dalla struttura motoria che deve essere monitorata. La registrazione dell'attività muscolare che viene elicitata dalla stimolazione meccanica di un nervo motorio o da un danno al nervo motorio stesso sono aspetti importanti in diversi tipi di monitoraggio del sistema motorio. Tale attività muscolare è monitorata registrando in continuo i potenziali EMG (free running EMG). Quando tale attività risulta udibile, può rappresentare un importante feedback per il chirurgo, il quale può di conseguenza modificare la propria strategia operatoria. Il monitoraggio intraoperatorio di un nervo periferico può essere eseguito tramite stimolazione elettrica del nervo in questione in un punto e registrazione del NAP (nerve action potentials) in un altro. Modifiche della conduzione nervosa che si instaurano tra questi due punti determinano un cambiamento della latenza, dell'ampiezza o della morfologia del NAP. La latenza del NAP è inversamente proporzionale alla velocità di conduzione, la cui riduzione è un tipico segno di un danno nervoso che può essere di varia natura.

## **Interpretazione dei potenziali neurofisiologici**

Il successo dello IOM si basa fortemente sulla corretta interpretazione dei potenziali neurofisiologici registrati. Nella maggior parte delle situazioni, l'utilità dello IOM dipende dal personale che analizza i tracciati, li interpreta e decide quali informazioni devono essere comunicate al chirurgo. Pertanto, risulta imperativo che il personale responsabile dello IOM sia adeguatamente

formato: è importante che non solo si padroneggi l'aspetto prettamente neurofisiologico del monitoraggio, ma che abbia anche conoscenze riguardanti le procedure e i tempi chirurgici, i tipi di anestesia utilizzati, e che venga informato sulle condizioni cliniche del paziente che deve essere monitorato.

È fondamentale che le eventuali alterazioni nei potenziali registrati vengano comunicate al chirurgo in maniera precisa e tale da consentirgli, eventualmente, di modificare il proprio approccio operatorio. Le conoscenze di neurofisiologia, infatti, variano tra i chirurghi, quindi, non sempre potrebbe apprezzare la comunicazione di dati grezzi, come ad esempio i valori delle latenze e le loro modifiche, perché potrebbe non essere in grado di sapere cosa tale dato rappresenti: i neurofisiologi che si occupano dello IOM, quindi, devono comunicare al chirurgo la loro interpretazione dei potenziali registrati. Il monitoraggio non è di alcuna utilità se il chirurgo non prende gli adeguati provvedimenti in caso di alterazioni dei potenziali registrati: un'efficace comunicazione tra il neurofisiologo e il chirurgo, di conseguenza, aumenta la probabilità che quest'ultimo attui delle strategie finalizzate alla risoluzione, o quantomeno alla riduzione, del danno accorso durante la procedura e rilevato tramite lo IOM.

Una corretta e attenta interpretazione delle alterazioni nella morfologia dei potenziali registrati è essenziale per rendere lo IOM utile. I potenziali far-field, come i SEP, gli ABR, e i VEP sono spesso complessi e consistono in una serie di picchi positivi e negativi che rappresentano l'attività elettrica che viene generata dall'attivazione in sequenza di tratti e nuclei nervosi delle vie nervose ascendenti del sistema sensoriale. La corretta comprensione delle implicazioni che hanno le alterazioni di tali potenziali, che possono verificarsi in seguito ad insulti chirurgici di vario tipo, richiede, pertanto, una completa conoscenza sull'anatomia e sulla neurofisiologia dei sistemi che vengono monitorati.

Tra gli aspetti da tenere maggiormente in considerazione durante uno IOM, vi è la riduzione di ampiezza e l'aumento di latenza di specifiche componenti dei potenziali evocati sensoriali, dovuti a lesioni provocate dalla chirurgia.

Bisogna sottolineare che i potenziali evocati sensoriali registrati non misurano in maniera diretta la funzione o gli eventuali deficit, cioè non vi è correlazione

diretta, ad esempio, tra le modifiche negli ABR e cambiamenti nella soglia dell'udito del paziente o nella discriminazione verbale. Questa è una delle ragioni per cui è difficile stabilire delle linee guida sulle alterazioni tollerabili senza che vi siano deficit post-operatori.

L'interpretazione dei potenziali evocati sensoriali si basa sulla conoscenza della localizzazione anatomica dei generatori delle singole componenti dei SEP, degli ABR e dei VEP, in particolare in relazione alle strutture che vengono manipolate durante uno specifico intervento. La corretta interpretazione dipende anche dalle impostazioni con le quali viene settato l'apparecchio: infatti, l'utilizzo di filtri e di altri strumenti di elaborazione del segnale influenza la morfologia del potenziale registrato.

L'ampiezza dei potenziali evocati sensoriali è minore del rumore di fondo, rappresentato, in questo caso, sia dalla normale attività elettroencefalografica, sia dalle interferenze rilevate dagli amplificatori e provenienti dall'ambiente. È necessario, quindi, procedere all'averaging del segnale per aumentare il rapporto segnale/rumore di tali potenziali far-field. L'averaging del segnale, ovvero eseguire la media tra le risposte ad una serie di stimoli di uguali caratteristiche, si basa sull'assunzione che la risposta ad ogni stimolo sia identica alle altre e che si presenti sempre con la stessa latenza in seguito alla stimolazione. Dal momento che i potenziali evocati sensoriali registrati nel contesto operatorio possono modificarsi durante l'averaging stesso, tale procedimento potrebbe portare a risultati variabili e imprevedibili. Tali aspetti sono da tenere in considerazione nel momento in cui si interpreta questo tipo di potenziali. Come già accennato, in alcuni casi è possibile registrare i potenziali evocati near-field dalle strutture stesse che li generano, qualora queste venissero esposte durante l'intervento. Tali potenziali spesso hanno un'ampiezza tale da consentire una loro valutazione anche senza il procedimento di averaging. Se fosse possibile basare lo IOM sulla registrazione dei potenziali evocati direttamente dalle strutture che li generano, non sarebbe necessario il procedimento di averaging o, in ogni caso, richiederebbe la sommazione di meno tracce, riducendo i tempi per ottenere registrazioni adeguatamente interpretabili.

Tuttavia, sebbene sia importante sapere come i potenziali vengano processati e rappresentati, anche il posizionamento degli elettrodi e i parametri, sia di stimolazione che di registrazione, ricoprono un ruolo di primaria importanza.

Nel momento in cui si valutano i potenziali EMG, è spesso vantaggioso rendere udibili tali registrazioni, affinché il neurofisiologo responsabile del monitoraggio e il chirurgo possano costantemente essere informati su tale aspetto.

Ancora una volta, si ribadisce l'importanza di rilevare cambiamenti neurofisiologici il più precocemente possibile, in modo da consentire al chirurgo di identificare accuratamente il passaggio dell'operazione che ha causato il cambiamento, prerequisito fondamentale per attuare strategie di correzione del danno, evitando l'insorgenza di deficit post-operatori. Infine, la corretta identificazione del passaggio dell'intervento che comporta un rischio di complicanze rende possibile modificare la strategia operatoria anche per gli interventi successivi, riducendo ulteriormente il rischio di deficit.

In questo modo, lo IOM contribuisce allo sviluppo di metodologie chirurgiche più sicure.

## **Quando informare il chirurgo**

Si è ampiamente discusso se il chirurgo debba essere informato di tutti i cambiamenti neurofisiologici considerabili come conseguenza di manipolazioni chirurgiche, o solo quando tali alterazioni raggiungono una soglia che rappresenta un rischio significativo di deficit neurologico permanente. Il dilemma è quindi: dovrebbero essere comunicate tutte le modifiche funzionali o solo le informazioni rappresentanti un allarme (ovvero che, se non viene preso alcun provvedimento, c'è un rischio significativo di deficit neurologico post-operatorio permanente)?

Se viene comunicata al chirurgo l'alterazione dei potenziali solo nel momento in cui rappresenta un allarme di deficit neurologico, allora è necessario sapere che caratteristiche deve avere l'alterazione per essere considerata indicativa di un danno permanente. Al momento, tale questione non è stata ancora del tutto dipanata.

L'entità, la natura, e la durata dell'alterazione sono tutti fattori che probabilmente influenzano l'outcome del paziente, ma gli specifici effetti che questi aspetti hanno sul rischio di deficit post-operatorio sono ancora oggetto di dibattito. La variabile suscettibilità interindividuale agli insulti operatori ai danni del sistema nervoso, insieme ad altri numerosi fattori, influenza il rischio di deficit neurologico in modi ancora largamente sconosciuti. Una predisposizione individuale, le condizioni omeostatiche del paziente o forse gli effetti dell'anestesia sul paziente, probabilmente, influenzano la suscettibilità alle lesioni iatrogene. Tutto questo significa che non è possibile definire delle regole generali sulle alterazioni dei potenziali registrati che non abbiano alcun rischio di associarsi a effetti permanenti e, quindi, non è possibile sapere quali alterazioni siano sicure.

Se al chirurgo vengono fornite informazioni riguardo ogni cambiamento evidente nei potenziali registrati che potrebbe essere legato alla manipolazione operatoria, non è necessario sapere di che entità deve essere la variazione permessa prima di prendere provvedimenti al fine di ripristinare i valori antecedenti al danno. Tale tipo di informazione è importante perché informa il chirurgo che la funzione di strutture specifiche è stata alterata, e può essere sfruttata per pianificare e prendere decisioni sul proseguo dell'intervento. Questo significa che modifiche nei potenziali registrati, maggiori delle piccole fisiologiche variazioni che si possono incontrare tipicamente in questo contesto, dovrebbero essere riportate al chirurgo se c'è una ragionevole sicurezza che si tratti di modifiche legate alla manipolazione chirurgica.

Se il chirurgo viene informato di ogni cambiamento nei potenziali registrati che risulta essere maggiore di normali variazioni che possono verificarsi in un contesto intraoperatorio, questo può aiutare il chirurgo stesso a portare a termine l'intervento nella maniera ottimale, con il rischio minore possibile di deficit neurologici.

Tali informazioni permettono all'operatore di modificare l'approccio chirurgico in tempo per evitare danni permanenti. Se le alterazioni nei potenziali registrati sono di lieve entità, è probabile che il chirurgo sia in grado

di ripristinare la corretta funzionalità delle strutture coinvolte modificando leggermente l'approccio chirurgico o evitando di manipolare ulteriormente il tessuto nervoso intaccato. Al contrario, il chirurgo potrebbe scegliere di non prendere provvedimenti se le manipolazioni chirurgiche che hanno causato le modifiche nei potenziali neurofisiologici registrati sono essenziali per portare a termine l'intervento nelle modalità previste. Tuttavia, la conoscenza che la procedura chirurgica sta avendo ripercussioni in modo evidente sulla funzione neurologica è di grande interesse per il chirurgo, e il monitoraggio continuo dei potenziali permette di modificare o meno la strategia chirurgica perché è stato identificato quale step dell'intervento abbia causato le alterazioni rilevate.

Alcuni autori hanno manifestato il desiderio di avere dei criteri generali d'allarme riguardo l'entità delle alterazioni permesse, sostenendo che il chirurgo dovrebbe essere informato solo quando vengono raggiunti certi valori soglia. Tuttavia, se l'informazione riguardo i cambiamenti nei potenziali registrati non viene fornita fino a che non vengono raggiunti i livelli dei criteri d'allarme, talvolta risulta difficile per il chirurgo determinare quale preciso step della procedura ha determinato il danno e, di conseguenza, intervenire in maniera appropriata per ripristinare l'integrità neurofisiologica.

Nel trasmettere le informazioni su precoci cambiamenti nei potenziali registrati, è importante chiarire al chirurgo che tali informazioni possono meglio guidarlo nella procedura, piuttosto che rappresentare veri e propri segnali d'allarme, in modo tale che si renda conto di quale tipo di manipolazione è a maggior rischio di avere serie conseguenze se non vengono intraprese le adeguate misure correttive. I valori soglia sono giustificati se, per esempio, c'è un'ampia e improvvisa variazione nei potenziali evocati o se il chirurgo non ha evitato manipolazioni che hanno causato il lento deterioramento dei potenziali registrati.

Alcuni pazienti potrebbero soffrire di deficit neurologici anche quando le alterazioni dei potenziali, occorse durante l'intervento, siano risultate inferiori ai criteri d'allarme. Maggiori dettagli vengono scoperti sugli effetti della manipolazione meccanica sui nervi, e più sembra evidente che anche leggere

modifiche nella misurazione dei potenziali può essere segno di un danno permanente. Tuttavia, sono ancora pochi gli studi che correlano le modifiche morfologiche dei potenziali intraoperatori e la funzione residua post-intervento. Di conseguenza, si sa poco su quanto un nervo possa essere stirato, scaldato o privato di ossigeno prima che sopraggiungano danni permanenti, ma è indubbio che nervi diversi rispondano in modo diverso al danno da manipolazione meccanica o al calore. Ancora meno si sa sulla relazione tra le modifiche dei potenziali evocati sensoriali e motori e i deficit di natura ischemica.

Comunicare i cambiamenti nei potenziali neurofisiologici registrati appena raggiungono alterazioni tali da essere rilevabili ha il notevole vantaggio di permettere al chirurgo di sapere quale preciso step dell'intervento ha causato il deficit neurologico. Spesso è possibile, sulla base delle conoscenze ottenute, modificare l'intervento per evitare eventi simili nelle procedure future.

Il chirurgo dovrebbe essere informato della possibilità di danni indotti dalla chirurgia anche nel caso in cui una variazione nei potenziali registrati (anche una loro completa scomparsa) possa essere dovuta ad un malfunzionamento delle apparecchiature con le quali si esegue il monitoraggio. Alcuni autori sostengono che, qualora si manifestino improvvise e importanti modifiche, bisogna escludere i problemi tecnici prima di informare il chirurgo. Altri autori, invece, ritengono che il chirurgo debba essere informato immediatamente, prima che il neurofisiologo controlli l'attrezzatura. I problemi tecnici sono rari, e se si scopre, dopo che il chirurgo è stato avvisato, che le alterazioni osservate sono state causate da un guasto alle apparecchiature, l'unico problema sarebbe l'aumento della durata dell'intervento di qualche minuto. D'altro canto, se il danno fosse stato veramente di natura biologica, sarebbe stato perso tempo prezioso alla ricerca del problema tecnico prima di iniziare i tentativi di ripristino della funzione neurologica.

## **Falsi positivi e falsi negativi**

La questione dei falsi positivi e dei falsi negativi negli IOM è estremamente dibattuta. In alcune discussioni, con falso-positivo si indica il caso in cui il chirurgo è stato avvisato di una situazione che, se non fosse stata preso alcun provvedimento, avrebbe portato ad un notevole rischio di deficit neurologici.

Prima di discutere i falsi positivi e i falsi negativi negli IOM, è necessario chiarire cosa questi termini stiano ad indicare. Per falso positivo ad un test si indica la situazione in cui il test ha rilevato la presenza della malattia mentre, nella realtà, il pz non è affetto da quella patologia. Seguendo lo stesso ragionamento, i falsi negativi sono quei casi in cui il paziente risulta negativo al test pur avendo la malattia.

Queste definizioni non possono essere trasferite direttamente all'ambito degli IOM. Infatti, come già ampiamente spiegato, il principale obiettivo dello IOM non è quello di individuare un'alterazione neurofisiologica quando ormai la manipolazione chirurgica ha determinato deficit neurologici permanenti ma, al contrario, lo IOM si ripromette di fornire informazioni qualora sopraggiunga un aumentato rischio di danno neurologico permanente, nel momento in cui questo è ancora trattabile intraoperatoriamente. Infatti, numerosi sono i casi in cui lo IOM mostra dei cambiamenti che suggeriscono il rischio di causare deficit neurologici, anche se, al risveglio del paziente, i deficit non sono presenti o, perlomeno, lo sono in maniera limitata. Quindi, non ci sono serie conseguenze associate a questi casi di falsi positivi negli IOM.

La situazione in cui il chirurgo viene erroneamente avvisato di un'alterazione dei potenziali registrati, salvo poi dimostrare che si trattava di un problema tecnico o di un'alterazione biologica priva di significato patologico, piuttosto che una conseguenza della procedura chirurgica, può essere indicato come un vero e proprio falso positivo.

Il presentarsi di falsi-negativi, ovvero il verificarsi di deficit neurologici senza che siano state rilevate alterazioni durante lo IOM, rappresenta il fallimento dello IOM stesso, e tali evenienze possono avere serie conseguenze.

Le definizioni convenzionali di falso positivo e falso negativo, pertanto, non possono essere applicate agli IOM, perché lo scopo del monitoraggio è proprio quello di identificare le situazioni a rischio, in maniera tale da evitare deficit neurologici, grazie alle azioni intraprese dal chirurgo, e non rilevare intraoperatoriamente deficit che caratterizzeranno il paziente quando si sveglierà.

## **Cause non chirurgiche di alterazioni dei potenziali evocati**

Avvertire il chirurgo non appena si verifica un'alterazione dei potenziali può voler dire avvisarlo anche nei casi in cui tali modifiche siano dovute ad un problema tecnico legato all'apparecchiatura utilizzata o alla perdita di contatto di uno o più degli elettrodi utilizzati; si tratta, in ogni caso, di un'evenienza che si verifica raramente. Le alterazioni causate da problemi tecnici hanno solitamente delle caratteristiche così diverse da quelle che si verificano per danno alle strutture nervose che è quasi sempre possibile, per un neurofisiologo esperto, distinguere i due contesti in maniera piuttosto rapida. È possibile che la perdita completa di un potenziale sia causata da un guasto tecnico, ma è anche possibile che sia causata da un importante danno della struttura nervosa monitorata. Ad ogni modo, qualora dovesse accadere, è buona norma considerare la perdita del potenziale come di natura biologica e, pertanto, avvisare prontamente il chirurgo.

La ricerca logica e sistematica delle cause del problema (trouble-shooting) va eseguita in un secondo momento: il neurofisiologo dovrebbe spiegare al chirurgo che si è verificata un'alterazione potenzialmente significativa e, solo dopo aver avvisato l'operatore, controllare l'apparecchiatura ed eventuali malfunzionamenti degli elettrodi. Il chirurgo non dovrebbe aspettare la fine dei controlli tecnici ma, invece, dovrebbe immediatamente accertarsi che non si siano verificate lesioni chirurgiche. Se si verifica che le alterazioni nella registrazione del potenziale erano causate da un malfunzionamento del macchinario, è necessario avvisare il chirurgo e, di conseguenza, l'inconveniente ha, di fatto, solamente allungato di qualche minuto i tempi

della chirurgia. Il prezzo da pagare per questi falsi-allarme, ovvero l'allungarsi della durata dell'intervento, risulta irrisorio se confrontato con ciò che può accadere se, prima di avvisare il chirurgo, viene controllata l'apparecchiatura. In questo caso, infatti, se le alterazioni dei potenziali risultano essere dovute ad una lesione iatrogena per la manipolazione chirurgica, e non vengono intraprese quanto prima le necessarie strategie correttive, verrebbe perso del tempo prezioso: questo capita se il neurofisiologo ipotizza che le alterazioni siano di natura tecnica. Non solo si perde l'opportunità di identificare la causa precisa delle modifiche, perdendo tempo a controllare l'apparecchiatura, ma tale ritardo può consentire anche al danno biologico di progredire, con l'aumentato rischio di andare incontro a deficit neurologici permanenti. L'opportunità di rimuovere nei tempi e nei modi appropriati la causa dell'alterazione registrata potrebbe essere persa se l'intervento viene ritardato dalla ricerca di problemi tecnici.

Accettando tale modalità di esecuzione degli IOM, bisogna accertarsi che venga fatto il possibile per ridurre al minimo i problemi tecnici che possono mimare alterazioni biologiche indotte dalla chirurgia.

In realtà, apparecchiature di alta qualità raramente vanno incontro a malfunzionamenti, così come la perdita di contatto degli elettrodi è insolita se vengono prese le dovute accortezze durante il loro posizionamento e fissaggio.

Ci sono anche altri fattori, oltre alla manipolazione chirurgica o ai guasti tecnici, che possono determinare delle alterazioni nella morfologia dei potenziali registrati. È questo il caso, per esempio, di modifiche del piano anestesilogico, della pressione arteriosa o della temperatura corporea del paziente.

Di conseguenza, si rende necessario che il personale responsabile dello IOM sia a conoscenza di questi fattori che potrebbero influenzare i potenziali che vengono registrati. Il neurofisiologo deve comunicare frequentemente e adeguatamente con l'anestesista, per mantenersi informato su eventuali modifiche del regime anestesilogico che potrebbero influenzare i parametri elettroneurofisiologici monitorati.

## **Come valutare i deficit neurologici**

Per valutare il successo nell'evitare deficit neurologici, è importante che i pazienti siano adeguatamente esaminati e studiati sia pre- sia post-operatoriamente, così da poter verificare eventuali evoluzioni. In alcuni casi, una lesione è rilevabile solo da specifici test neurologici, mentre in altri casi si verificano lesioni determinanti deficit percepibili dal paziente. Altri pazienti, invece, soffrono di alterazioni ben visibili anche da altre persone, con un impatto anche dal punto di vista psicologico. È necessario, quindi, controllare i pazienti sia prima che dopo l'intervento chirurgico per un'adeguata valutazione quantitativa degli eventuali deficit sensoriali e motori.

Non c'è alcun dubbio che i diversi deficit neurologici abbiano ripercussioni variabili a seconda del paziente, ma ridurre il più possibile il rischio di ogni tipo di deficit, sia esso misurabile solamente tramite prove obiettive o anche percepito dal paziente, rimane l'obiettivo cardine dello IOM.

## **Metodiche di monitoraggio**

Nelle prossime sezioni verranno descritte le principali metodiche sfruttate durante gli IOM: l'EEG, i SEP, gli ABR, i MEP, il NAP e i SEP.

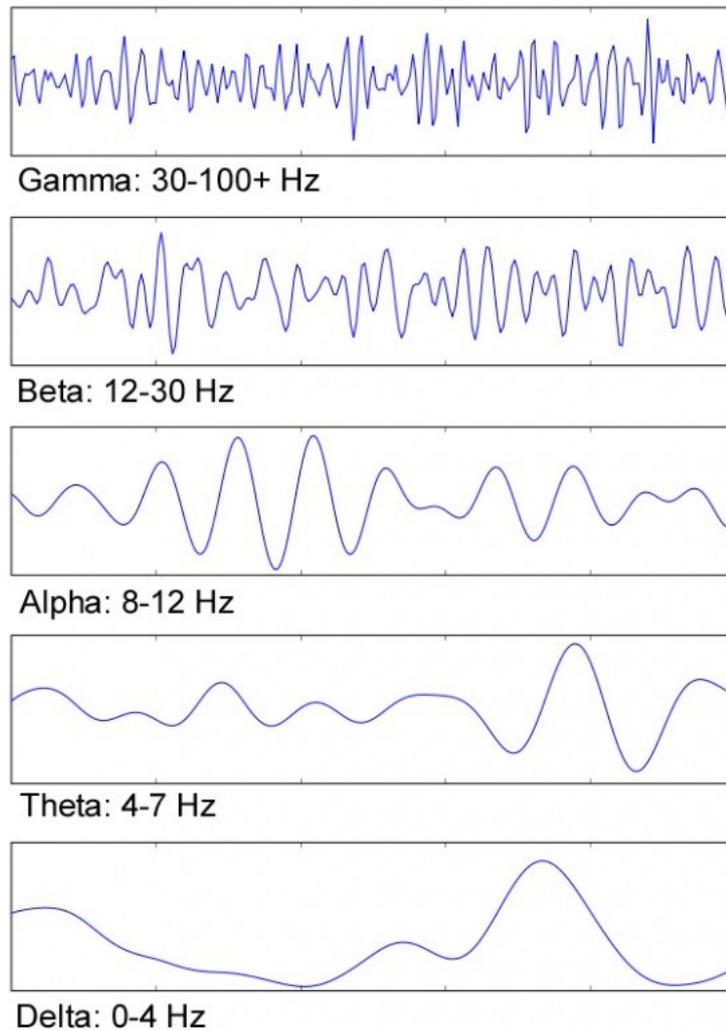
## **Elettroencefalogramma (EEG)**

Nonostante nel seguente capitolo si farà riferimento in maniera diretta all'elettroencefalogramma (EEG), la maggior parte delle informazioni relative ai principi, alle tecniche di registrazione e all'interpretazione del segnale che verrà descritta è applicabile anche all'elettrocorticogramma (ECoG), considerabile, di fatto, un EEG intracranico, sfruttato per lo più nella chirurgia dell'epilessia.

L'EEG fornisce importanti informazioni riguardanti la corteccia cerebrale, incluse eventuali alterazioni dovute alla chirurgia, a fenomeni ischemici, all'ipotermia del paziente o alla profondità dell'anestesia durante la procedura. La morfologia e i pattern dell'EEG sono solitamente descritti in base alle caratteristiche di frequenza, ampiezza, ritmicità e periodicità.

Normalmente le frequenze EEG registrate spaziano tra 1 e 100 Hz. Per convenzione, si individuano ritmi delta (frequenza 0-4 Hz), theta (4-8 Hz), alpha (8-13 Hz), beta (13-35 Hz) e gamma (>35 Hz) (Figura 1).

### Comparison of EEG Bands



*Figura 1. Ritmi EEG*

Durante uno IOM è possibile assistere a significative modifiche nei pattern encefalografici, le quali devono essere correttamente interpretate e discusse sia con il chirurgo sia con l'anestesista.

### **Principi dell'EEG**

Il sistema nervoso centrale è costituito principalmente da neuroni e cellule gliali.

L'EEG è direttamente legato all'attività elettrica intracellulare ed extracellulare, in grado di generare differenze di potenziale rilevabili tramite elettrodi registranti. Il neurone ha un potenziale transmembrana di circa 60-70mV, con polarità negativa nello spazio intracellulare. Questo potenziale è il risultato della confluenza di connessioni sinaptiche con altri neuroni sul soma neuronale. Se la sinapsi è eccitatoria, allora il potenziale d'azione che giunge da un altro neurone si tramuterà in un potenziale post-sinaptico eccitatorio (EPSP) nel neurone preso in considerazione, che innescherà il processo di depolarizzazione della membrana cellulare. Se tale processo si ripete numerose volte in un ristretto arco temporale, numerosi EPSP vengono generati nel neurone, il quale raggiungerà la soglia di depolarizzazione, generando un potenziale d'azione. In maniera analoga, se la connessione sinaptica è di tipo inibitorio, allora il potenziale d'azione che sopraggiunge da un altro neurone causerà un potenziale post-sinaptico inibitorio (IPSP), che porterà all'iperpolarizzazione della membrana neuronale (27,28). Le fluttuazioni dinamiche del potenziale post-sinaptico sono considerate da numerosi autori come essenziali per la generazione del potenziale di campo extracellulare (29,30).

L'EEG permette di registrare soprattutto la sommatoria tra EPSP e IPSP dai neuroni piramidali negli strati 3, 5 e 6 della corteccia cerebrale.

La domanda che sorge spontanea è: perché altri tipi di potenziali, come i potenziali d'azione, non contribuiscono al segnale EEG? Secondo Lopes da Silva e van Rotterdam, ci sono almeno due spiegazioni (31). Prima di tutto, i potenziali d'azione, depolarizzando una minima parte della membrana neuronale in un determinato istante, generano un piccolo campo, che dipende da un singolo e piccolo dipolo, perpendicolare alla membrana. Questo si contrappone al campo generato dai potenziali post-sinaptici, che si estendono per una larga porzione di membrana, e quindi il campo generato dipende da uno strato di dipoli perpendicolari alla membrana. Questo campo si attenua con la distanza meno rapidamente del campo generato dai potenziali d'azione. In seconda istanza, la durata del potenziale d'azione è molto più corta (1-2ms) rispetto alla durata del potenziale post-sinaptico (10-250ms). Di conseguenza,

i potenziali d'azione si sovrappongono molto meno dei potenziali post-sinaptici. Siccome l'EEG registrato sullo scalpo è considerato il risultato di campi di potenziali che si generano ad una certa distanza dal sito di registrazione e in contemporanea in diverse popolazioni neuronali, diviene evidente come mai il potenziale d'azione non possa contribuire al segnale EEG. Inoltre, il segnale EEG riflette le dinamiche dell'attività elettrica in determinate popolazioni neuronali, caratterizzate da un'appropriata organizzazione spaziale, e dipende direttamente dalla capacità dei neuroni di lavorare in sincronia tramite connessioni e network.

Anche se ci si è concentrati sul ruolo dei neuroni nella generazione del potenziale di campo, non bisogna dimenticare che anche l'attività elettrica all'interno e attorno alle cellule gliali influenza tali processi in maniera simile e significativa (32).

Questi potenziali vengono registrati tramite elettrodi sullo scalpo che vengono abbinati tra loro e, amplificandone le differenze, è possibile fornire una traccia dell'attività elettrica del cervello. In maniera analoga, il segnale ECoG riflette la sincronizzazione tra potenziali di campo locali, con una risoluzione nettamente maggiore rispetto all'EEG standard. Registrare direttamente dalla superficie corticale permette di avere una risoluzione spaziale di 1cm e una risoluzione temporale di circa 5ms. Elettrodi intracranici che permettono di esplorare le strutture profonde sottocorticali, invece, hanno la risoluzione spaziale di una sfera con raggio variabile da 0.5 a 3mm.

## **Metodologia**

Numerose questioni metodologiche e tecniche devono essere presente in considerazione quando si utilizza l'EEG nel contesto intraoperatorio. Tali aspetti riguardano l'apparecchiatura utilizzato, il tipo e il numero di elettrodi, i montaggi visualizzati e i parametri di registrazione.

## **Apparecchiature**

L'apparecchiatura usata per la registrazione dell'EEG deve essere conforme agli standard di sicurezza delle sale operatorie, con un'attenzione speciale dedicata alla sicurezza elettrica del paziente. La dispersione di corrente dalle

componenti dell'apparecchiatura non deve superare i 10  $\mu$ A. Il contesto operatorio è un ambiente ostile dal punto di vista elettrico: le interferenze sono un problema molto rilevante, per cui il software utilizzato deve essere dotato di sistemi di reiezione degli artefatti.

## **Registrazione**

### **Tipo di elettrodi registranti**

Gli elettrodi adoperati per la registrazione EEG possono essere di vario tipo, ciascuno con i propri vantaggi e svantaggi.

Solitamente nelle sale operatorie vengono utilizzati elettrodi a coppetta o ad ago (semplice o corkscrew). Un EEG che viene registrato per monitorare la profondità dell'anestesia o la presenza di pattern burst-suppression può essere eseguito tramite elettrodi ad ago, e ne viene utilizzato un numero limitato. In questi casi possono essere utilizzati gli stessi elettrodi posizionati per la registrazione di altri potenziali, come i SEP. Tuttavia, nelle chirurgie in cui l'EEG è utilizzato per valutare possibili ischemie corticali, è necessario utilizzare un numero maggiore di elettrodi. In questi casi possono essere usati sia gli elettrodi a coppetta sia quelli ad ago, ma solo un tipo di elettrodo dev'essere utilizzato sullo stesso paziente. In alcuni casi, gli elettrodi possono essere posizionati sul paziente la notte prima dell'intervento e, in quanto meno dolorosi, sono da preferire gli elettrodi a coppetta. Con questo tipo di elettrodi, la pelle dev'essere trattata con una pasta abrasiva e gli elettrodi vengono fissati grazie ad una pasta adesiva.

Grazie alla loro velocità di applicazione, gli elettrodi ad ago sono maggiormente indicati se la preparazione del paziente avviene nella sala operatoria. Nei casi in cui il paziente assuma anticoagulanti (evenienza frequente nelle procedure endovascolari cerebrali), i sanguinamenti nei siti di inserimento degli aghi possono rappresentare un problema.

L'impedenza dev'essere mantenuta idealmente al di sotto dei 5 kOhm e il più uniforme possibile tra i vari elettrodi.

### **Siti e canali di registrazione**

Per restituire una rappresentazione spaziale della distribuzione del potenziale di campo, l'EEG deve essere registrato simultaneamente da diversi elettrodi posizionati in punti diversi dello scalpo. Le posizioni degli elettrodi sono standard e determinate dal sistema internazionale 10-20, così definito in quanto tra gli elettrodi intercorrono distanze pari al 10% e al 20% della distanza tra i punti di repere nasion-inion e trago-trago. La posizione degli elettrodi dovrebbe essere sempre determinata da precise misurazioni eseguite a partire da questi punti di riferimento del cranio. A seconda della procedura può essere necessario utilizzare numerosi elettrodi, anche fino a 16: in questi casi, un numero insufficiente di canali ridurrà in maniera significativa la sensibilità della registrazione EEG nel rilevare eventuali alterazioni. La nomenclatura degli elettrodi, indicante la loro posizione, è determinata da una lettera, che si riferisce all'area del cervello in cui si trova l'elettrodo (Fp – frontopolare, F – frontale, P – parietale, C – centrale, T – temporale, O – occipitale), seguita da un numero, pari per l'emisfero destro e dispari per l'emisfero sinistro, o dalla lettera "z" per gli elettrodi sulla linea mediana. Si ottengono così le seguenti posizioni:

- elettrodi frontopolari: Fp1/Fp2;
- elettrodi frontali: F3/F4, Fz, F7/F8 (questi ultimi due rilevano anche parte dell'attività del lobo temporale);
- elettrodi parietali: Pz, P3/P4;
- elettrodi centrali, Cz, C3/C4;
- elettrodi temporali; T3/T4, T5/T6;
- elettrodi occipitali: Oz, O1/O2.

A questi si aggiungono, in alcuni casi, elettrodi posti al lobo dell'orecchio o nella regione mastoidea (A1/A2).

Inoltre, il sistema 10-10 (variante del sistema 10-20) può essere utile per individuare i punti in cui posizionare elettrodi necessari alla stimolazione o alla registrazione di altri test, ma che allo stesso tempo possono registrare anche l'attività EEG. Alcune posizioni aggiuntive, infatti, usate quasi esclusivamente negli IOM, sono:

- C1/C2: a metà tra Cz e C3/C4;
- M3/M4: circa 1 cm anteriormente a C3/C4;
- Cp3/Cp4: circa 1 cm posteriormente a C3/C4.

La Figura 2 offre una rappresentazione del sistema internazionale 10-10.

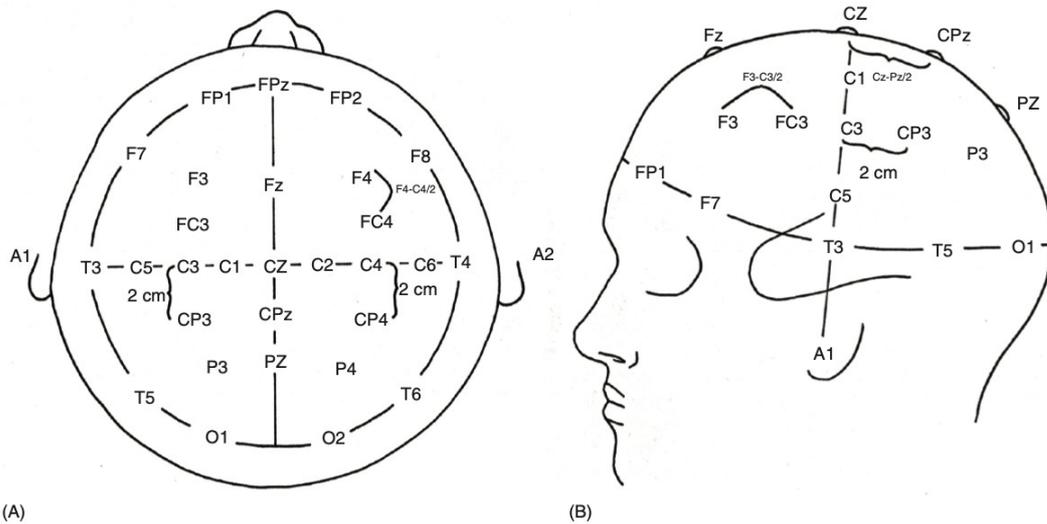


Figura 2. A) vista assiale; B) vista sagittale.

Per la registrazione EEG possono essere utilizzati diversi montaggi, ovvero diverse modalità di riferire tra loro gli elettrodi. I moderni software, comunque, permettono di passare rapidamente da un montaggio all'altro a seconda delle necessità. I montaggi maggiormente utilizzati negli IOM sono quello bipolare, specie quello longitudinale, e quello a referenza comune. Quest'ultimo è caratterizzato da miglior capacità di localizzare le alterazioni rispetto al montaggio bipolare, aspetto particolarmente utile nella valutazione dell'ECoG nel mappaggio di foci epilettici. La posizione ideale per un elettrodo da usare come referenza è il punto equidistante da tutti gli elettrodi registranti attivi e che sia il più neutro possibile dal punto di vista elettrico, come ad esempio C1/C2 o le mastoidi. Il montaggio bipolare, invece, risulta di maggiore utilità nel rilevare asimmetrie interemisferiche, trovando maggior spazio negli interventi di endoarteriectomia carotidea.

Se possibile, è buona norma aggiungere anche un monitoraggio ECG (sono sufficienti due elettrodi posizionati sulle spalle, se il campo operatorio lo permette), in maniera tale da discriminare eventuali artefatti da attività

cardiaca/pulsazione dall'attività cerebrale con pattern a spike o ritmi delta lenti.

### **Tecniche di registrazione**

La registrazione del segnale EEG consiste nella captazione, amplificazione e rappresentazione delle fluttuazioni dei potenziali di campo che si verificano in funzione del tempo. La registrazione EEG, ottenuta grazie agli elettrodi connessi ad un amplificatore, permette di individuare fluttuazioni che si trovano nel range di frequenza tra 1 e 100 Hz. Il voltaggio rilevato da una derivazione corrisponde alla differenza di potenziale tra un elettrodo attivo registrante e un elettrodo di riferimento il più neutro possibile del punto di vista elettrico: una referenza caratterizzata da interferenze elettriche, infatti, potrebbe comportare la saturazione dell'amplificatore, con la seguente perdita di importanti informazioni EEG. In tal caso si rende necessario l'utilizzo di amplificatori ad elevato range dinamico, in grado di rilevare fedelmente ampi voltaggi di input, anche di molte centinaia di mV (33).

La registrazione EEG sfrutta un amplificatore differenziale; questo permette di amplificare la differenza di potenziale tra due input. Invece, non vengono amplificati i voltaggi che si presentano uguali tra due input che, anzi, vengono scartati. Il successo di tale procedimento è rappresentato dal rapporto di reiezione di modo comune: per esempio, un rapporto di 5000:1 indica che l'ampiezza dei segnali indesiderati viene ridotta 5000 volte prima di restituire il segnale di output. L'interferenza a 50Hz, che frequentemente si incontra nelle sale operatorie, dovrebbe essere eliminata proprio grazie a tale procedimento. L'interferenza a 50 Hz residua, che viene trasmessa come output, potrà poi essere eliminata dalla registrazione grazie all'applicazione di un filtro notch a 50 Hz. In maniera analoga, il fattore di amplificazione rappresenta quante volte una differenza di potenziale tra due input venga amplificata. Per esempio, un fattore di amplificazione di 1000 significa che l'input di una differenza di potenziale di 0.001 V corrisponderà ad un output di 1V. Un convertitore A/D (analogico/digitale), poi, convertirà la differenza di potenziale in unità che andranno a loro volta a costituire l'ampiezza dell'onda registrata, in base alla sensibilità impostata.

I canali di registrazione EEG sono provvisti di filtri, modificabili in ogni momento, per le alte (HFF) e le basse (LFF) frequenze, in maniera tale da ridurre le frequenze mostrate ad un range di interesse. Normalmente, in sala operatoria, si utilizza un HFF impostato a 70 Hz e un LFF impostato a 1 Hz.

Il segnale di output viene infine registrato e mostrato sul monitor. Nell'attuale era dell'EEG digitale, la sensibilità rappresenta un parametro legato alla rappresentazione grafica del tracciato, e può essere modificata istantaneamente in base alle necessità; allo stesso modo, anche i riferimenti temporali possono essere variati in base alle circostanze. La necessità di modificare la sensibilità e i riferimenti temporali può presentarsi, ad esempio, qualora si manifestino gli effetti del regime anestesiológico sull'ampiezza e la frequenza dei segnali EEG: in questi casi, per meglio apprezzare eventuali asimmetrie, può essere utile aumentare la sensibilità da 2 a 3 uv/div e ridurre la time-base da 20 a 5 mm/sec.

## **Interpretazione e analisi EEG**

Le registrazioni EEG sono note per essere caratterizzate da una vasta varietà di pattern fisiologici, che non differiscono solo tra un individuo e l'altro ma anche nello stesso soggetto, e sono influenzati da numerosi fattori, legati, ad esempio, allo stato di vigilanza o alla somministrazione di farmaci. A causa di tale variabilità, può risultare difficoltoso distinguere pattern patologici. Questa è la ragione principale per cui l'analisi di un tracciato EEG richiede esperienza e abilità nel riconoscimento dei diversi reperti.

Verranno ora analizzati alcuni pattern, che devono essere correttamente valutati e interpretati durante le procedure di monitoraggio o di mapping.

**Ritmo di veglia.** Differentemente da quanto accade in regime ambulatoriale o nelle unità operative dedicate all'epilessia, la registrazione dei ritmi di veglia non è particolarmente utile nel contesto della sala operatoria. Alcune volte, poi, il normale ritmo viene nascosto da notevoli artefatti, spesso legati a contrazioni muscolari e movimenti del paziente. I ritmi di veglia, in alcuni casi, vengono sfruttati come baseline di riferimento per le registrazioni intraoperatorie che seguiranno. Potrebbero essere rilevate alcune asimmetrie,

ma anche un ritmo di veglia simmetrico può evolvere in tracciati asimmetrici post-induzione anestesiológica. Inoltre, numerosi parametri differiscono tra il pre-operatorio e l'immediato post-operatorio, ad esempio la presenza di residui di anestesia. L'unico caso in cui le registrazioni del ritmo di veglia risultano utili in sala operatoria è quello delle craniotomie in paziente sveglio, rappresentando uno strumento affidabile per il monitoraggio durante i test di mappaggio funzionale.

**Rallentamenti del ritmo e burst-suppression.** Attività a bassa frequenza, sia delta (1-4 Hz) sia theta (4-8 Hz), si registrano comunemente durante l'esecuzione di un EEG in un paziente in regime anestesiológico. È risaputo che quasi tutti gli anestetici causano una diffusa soppressione dell'attività corticale, il che si traduce in un progressivo rallentamento del ritmo EEG fino ad arrivare a caratteristici pattern di burst-suppression. Come regola generale, la presenza di un fenomeno di burst-suppression ostacola l'individuazione di asimmetrie interemisferiche, di alterazioni focali o di riconoscere e localizzare incrementi anomali dell'eccitabilità corticale. Questo perché non c'è alcun tipo di attività da poter analizzare durante i periodi di suppression, mentre i momenti di burst corrispondono a onde dalla morfologia aguzza e, abbastanza di frequente, caratterizzate da asincronie e mutevoli asimmetrie prive di significato patológico. Di conseguenza, in alcune procedure, qualora l'EEG venga sfruttato per monitorare l'ischemia cerebrale o l'ECOG venga impiegato per il mappaggio dei foci epilettici, bisogna il più possibile evitare fenomeni di burst-suppression, garantendo la registrazione di un EEG che possa dare informazioni utili ai fini del monitoraggio. I rallentamenti indotti dall'anestesia sono, nella maggior parte dei casi, diffusi e privi di significative asimmetrie. Comunque, nei casi di preesistenti lesioni o disfunzioni cerebrali, la registrazione EEG post-induzione può rilevare asimmetrie, anche qualora l'EEG durante la veglia non abbia mostrato differenze di lato, poiché i due emisferi reagiscono in maniera differente alla stessa dose di anestetico. Rallentamenti focali solitamente sono da ricondurre a problematiche locali, come un tumore o un pregresso infarto. D'altro canto, alterazioni focali acute, lateralizzate, o anche un rallentamento diffuso del ritmo EEG, possono essere indicative di una disfunzione cerebrale, dovuta per lo più a fenomeni ischemici.

Un classico esempio è rappresentato dalle alterazioni acute alla registrazione EEG in seguito al clamping dell'arteria carotide in corso di endoarteriectomia carotidea o per cali improvvisi della pressione arteriosa sistemica.

Inoltre, la registrazione da strutture diverse può mostrare attività diverse. Per esempio, la registrazione dalla sostanza bianca sottocorticale è caratterizzata da un significativo rallentamento delta a bassa frequenza, particolarmente evidente nelle tracce relative ai contatti più profondi degli elettrodi di profondità. L'ischemia cerebrale sottocorticale, poi, amplifica ulteriormente tale riduzione delle frequenze.

**Attività ad alta frequenza.** Le registrazioni EEG nelle sale operatorie sono caratterizzate non solo da significativi rallentamenti, ma anche da importanti attività ad alta frequenza, che si manifestano generalmente con dosi minori di anestetici. Le asimmetrie, in questi tracciati ad alta frequenza, solitamente corrispondono ad una sottostante disfunzione corticale e sono particolarmente utili in casi di ischemia corticale acuta. Un'importante attenuazione focale dell'attività ad alta frequenza, nel caso sia dell'EEG sia dell'ECoG, indica la stretta vicinanza a tessuto patologico o edema. Invece, particolarmente complessa può risultare la distinzione tra queste attività ad alta frequenza e le scariche epilettiformi in caso di ECoG per il mapping dei foci epilettici o nel caso del monitoraggio ECoG post-crisi.

**Attività epilettiche ed epilettiformi.** Il ruolo e l'importanza dell'ECoG per il mappaggio delle zone epilettogeniche si basa sulla possibilità di rilevare, caratterizzare e interpretare sia le punte, le polipunte e le onde aguzze, sia le crisi epilettiche. In maniera analoga si espleta il monitoraggio delle manifestazioni che potrebbero seguire la stimolazione elettrica corticale.

**Artefatti.** Una delle sfide maggiori dell'utilizzo dell'EEG per il monitoraggio e il mappaggio in sala operatoria è quella di distinguere l'attività cerebrale e le sue alterazioni dagli artefatti. Questo è un importante aspetto di ogni registrazione EEG ma, nell'ambito della sala operatoria, tale problematica risulta più marcata.

**Gli effetti dell'anestesia.** Una delle sfide dell'interpretazione dell'EEG nella sala operatoria è rappresentata dall'ampia varietà di pattern che si possono manifestare, anche in rapida successione tra loro e, talvolta, improvvisamente. In più, alcune asimmetrie, inizialmente non rilevabili, possono presentarsi solamente con determinate concentrazioni di anestetici. Di conseguenza, per un'affidabile interpretazione dell'EEG in corso di procedure di monitoraggio e mappaggio, è importante avere familiarità con gli effetti che hanno i diversi anestetici sull'EEG. Bisogna tenere in considerazione che gli anestetici causano una soppressione generale, con un'attenuazione diffusa di tutte le attività e, quindi, risulta utile aumentare la sensibilità della registrazione dallo scalpo. Tale problematica, invece, è meno evidente per le registrazioni corticali dirette tramite ECoG.

**Silenzio elettroencefalografico.** Come suggerito dal nome, in questo frangente non viene rilevata alcuna attività elettrica cerebrale, come nel caso della morte cerebrale o di conseguenze iatrogene di anestesia, ipotermia o altre misure neuroprotettive. In sala operatoria, l'EEG può essere utilizzato per confermare l'assenza di attività cerebrale indotta a fini neuroprotettivi o prima dell'arresto circolatorio con profonda ipotermia nella chirurgia cardiaca o aortica.

## **Applicazioni dell'EEG nello IOM**

L'EEG viene utilizzato in molteplici procedure chirurgiche, come strumento sia di monitoraggio sia di mappaggio. Viene utilizzato per rilevare l'attività cerebrale, e questo permette il precoce rilevamento di disfunzioni causate, per esempio, da ischemie cerebrali. Di conseguenza, ogni procedura neurochirurgica o vascolare che potrebbe risultare in uno stato ipoperfusionale degli emisferi cerebrali dovrebbe essere monitorata con l'EEG. Come accennato, l'EEG è anche utilizzato per confermare l'assenza di attività cerebrale durante la chirurgia cardiaca. Siccome diverse concentrazioni di anestetici influenzano l'attività cerebrale in maniera differente, l'EEG può anche essere sfruttato per stimare la profondità anestesologica, come spesso avviene durante i monitoraggi di interventi al midollo spinale o di procedure di mappaggio della corteccia motoria. Inoltre,

l'ECOG è molto utile per rilevare alterazioni nell'eccitabilità corticale e, quindi, il presentarsi di attività anomale in seguito a stimolazione elettrica durante le procedure di mapping o per meglio valutare lo stato del paziente durante le craniotomie eseguite in awake. Infine, l'ECOG può essere utilizzato per individuare zone epilettogeniche nella chirurgia dell'epilessia.

## **Potenziali evocati somatosensoriali**

### **Principi dei SSEP**

La registrazione dei SSEP è un test neurofisiologico che valuta l'integrità delle fibre di grosso calibro del sistema sensitivo. A livello del midollo spinale, l'apparato sensitivo è costituito principalmente dalle colonne dorsali, responsabili della sensibilità vibratoria e propriocettiva delle articolazioni. Alcuni studi hanno mostrato che sia fibre nervose della colonna dorsale ipsilaterale, sia fibre spino-cerebellari dorsali ipsilaterali sia il tratto ventro-laterale controlaterale contribuiscono ai SEP corticali (34). Ad ogni modo, sono le lesioni delle colonne dorsali a determinare maggiormente le alterazioni dei SEP (35–37). I SEP si ottengono dalla stimolazione elettrica di un nervo periferico (come, ad esempio il nervo tibiale posteriore alla caviglia e il nervo mediano al polso) e dalla registrazione in multiple stazioni all'interno delle vie sensitive di potenziali near-field e far-field, generati dalla propagazione dell'impulso elettrico elicitato.

I segnali registrati rispecchiano i loro stessi generatori neuronali. Quando un generatore neuronale è localizzato vicino all'elettrodo registrante (come, ad esempio, la corteccia cerebrale o lo scalpo), dà origine ad un potenziale near-field. Al contrario, il generatore neuronale può essere anche anatomicamente distante dal sito di registrazione, ed è questo il caso dei potenziali far-field, che rappresentano l'attivazione di strutture le cui variazioni di potenziali si diffondono a distanza, andando a coinvolgere una larga porzione di superficie corticale e, quindi, è possibile registrarle grazie ad elettrodi posti in siti diversi. I SEP sono ampiamente sfruttati nella ricerca e nella pratica clinica per la diagnosi, la localizzazione anatomica e la gestione di patologie neurologiche coinvolgenti le grosse fibre del sistema sensitivo. I pazienti con deficit della

sensibilità termico-dolorifica spesso hanno dei SEP normali, perché tali sensibilità sono vicariate da fibre di diametro minore e insufficiente a generare potenziali utili al loro utilizzo nella pratica clinica.

Valutando la trasmissione di un impulso attraverso il sistema sensoriale a grosse fibre, i SEP ricoprono anche notevole importanza nel monitoraggio della sua integrità o nel mappaggio della sua localizzazione durante diversi tipi di chirurgia che potrebbero comportarne un danno. Quando i SEP vengono sfruttati per stimare la funzionalità del sistema sensitivo, la stimolazione elettrica delle vie sensitive avviene distalmente rispetto alle strutture a rischio e la registrazione, invece, avviene prossimalmente. A volte, è possibile posizionare uno o più siti di registrazione anche a valle del campo chirurgico: questo è utile per assicurarsi che venga fornita un'adeguata stimolazione, insieme ad altri vantaggi che verranno descritti più dettagliatamente in seguito. L'alterazione di un SEP è suggestiva, a livello cellulare, del malfunzionamento di pompe ioniche, e questo comporterà la morte neuronale con, di conseguenza, deficit neurologici. Comunque, tra l'alterazione dei SEP e il deficit delle pompe ioniche intercorre un lasso di tempo, durante il quale è possibile intervenire con strategie terapeutiche per evitare la morte neuronale (38). Quindi, il monitoraggio dei SEP può aiutare a prevenire danni neurologici che altrimenti non potrebbero essere evitati.

La decisione riguardo quale nervo scegliere per la stimolazione si basa su diversi fattori. Primo fra tutti, il sito chirurgico. Per esempio, nella chirurgia del midollo spinale, se vi è il rischio di danno a carico della porzione cervicale superiore delle colonne dorsali (C1-C7), la registrazione del SEP con stimolazione del nervo ulnare (C8-T1) diventa utile per il monitoraggio dell'integrità funzionale della via sensitiva e non come parametro di controllo. I SEP risultanti dalla stimolazione di un nervo periferico le cui radici nervose sono a monte del sito chirurgico diventano un importante parametro di controllo, per interpretare correttamente eventuali alterazioni che potrebbero essere dovute al regime anestesilogico, alla riduzione della pressione arteriosa sistemica o, anche, allo scorretto posizionamento dell'arto superiore. Inoltre, anche la presenza dell'accesso arterioso e dei suoi cerotti di fissaggio

al polso possono modificare la scelta su quale nervo periferico sfruttare per la generazione dei SEP. Anche pregresse lesioni al polso (ad esempio, la sindrome del tunnel carpale) o ai nervi periferici possono avere un ruolo in questo tipo di scelta. Infine, in caso di deficit sensoriale diffuso, quadro tipico delle polineuropatie periferiche, qualora si preveda la registrazione di un SEP subottimale, è preferibile scegliere il nervo mediano al polso come sito di stimolazione, perché la morfologia e l'ampiezza delle onde N20/P22 sono, in generale, più stabili di quelle generate dalla stimolazione del nervo ulnare.

Per quanto riguarda gli arti inferiori, il sito di stimolazione maggiormente utilizzato è il nervo tibiale posteriore.

In base al tipo e al distretto anatomico dell'intervento, è possibile utilizzare per la stimolazione anche altri nervi periferici o alcuni dermatomeri.

## **Metodologia**

### **Stimolazione**

Per ottenere dei SEP affidabili, si rende opportuna un'appropriata stimolazione del nervo periferico, adottando la corretta tecnica e impostandone i giusti parametri.

**Tipi di elettrodi stimolanti.** Gli elettrodi stimolanti possono essere di vario tipo: a coppetta, ad ago o di superficie pregellati. Gli elettrodi devono essere orientati parallelamente al nervo, preferibilmente con il catodo situato prossimalmente. Tale disposizione del catodo e dell'anodo aiuta a prevenire il cosiddetto blocco anodale, che può verificarsi qualora un'iperpolarizzazione che ha luogo al di sotto dell'anodo blocchi la propagazione del potenziale d'azione generato dalla depolarizzazione al di sotto del catodo. Come accennato, tuttavia, si tratta più che altro di un rischio teorico, ma è comunque prassi posizionare il catodo prossimalmente. In generale, nelle sale operatorie, tale disposizione ha meno importanza rispetto agli studi di conduzione del nervo negli ambulatori di elettromiografia, fintanto che le baseline ottenute siano affidabili e le registrazioni successive siano eseguite con la stessa disposizione degli stimolatori.

In presenza di alcune condizioni, come un significativo edema periferico, la presenza di un abbondante tessuto adiposo, lesioni cutanee o iperidrosi, la stimolazione tramite elettrodi di superficie potrebbe non essere ottimale. La validità di una stimolazione può essere verificata valutando la presenza o meno della contrazione muscolare, tipicamente a livello del pollice o dell'alluce.

Nel caso della stimolazione tramite elettrodi ad ago, questi devono essere posizionati quanto più vicini possibile al nervo, prestando attenzione per ridurre al massimo il rischio di lesioni termogeniche o di infezioni.

### **Siti di stimolazione**

**Nervi periferici.** In questi casi la stimolazione avviene solitamente alla caviglia per il nervo tibiale posteriore (2-3 cm posteriormente al malleolo tibiale) e al polso per i nervi mediano o ulnare. Il nervo tibiale posteriore viene scelto perché è il nervo più grande degli arti inferiori, con la maggiore rappresentazione a livello della corteccia somatosensoriale. In alternativa, è possibile stimolazione il nervo peroniero al ginocchio. Comunque, nel caso di severa neuropatia periferica o di altre circostanze in cui la stimolazione del nervo tibiale posteriore alla caviglia non sia possibile (ad esempio un gesso al di sotto del ginocchio, amputazioni, campo sterile per il trapianto di fibula), è possibile eseguire la stimolazione del nervo tibiale più prossimalmente, a livello della fossa poplitea. Un altro nervo, utilizzato più di rado per il monitoraggio intraoperatorio dei SEP, è il nervo safeno. Il monitoraggio di tale nervo è indicato nelle chirurgie con approccio laterale transpsoas, nelle quali vi è l'esposizione del midollo spinale lombare, in quanto la paralisi del nervo femorale è una complicanza nota di tali interventi (39). Per quanto riguarda gli arti superiori, l'ampiezza del nervo mediano è solitamente maggiore di quella del nervo ulnare, e di conseguenza è clinicamente di maggiore utilità. L'esecuzione del SEP da ulnare è utile in base al distretto coinvolto dall'intervento chirurgico. Inoltre, il SEP da nervo ulnare rileva le alterazioni funzionali del plesso brachiale dovute ad un malposizionamento dell'arto superiore con più sensibilità del nervo mediano, perché la porzione inferiore del plesso brachiale è maggiormente suscettibile alle lesioni da stiramento. È

possibile eseguire anche la stimolazione del nervo radiale superficiale; tuttavia, solitamente si limita la stimolazione di questo nervo alle chirurgie del plesso brachiale, nelle quali è necessario il monitoraggio di numerosi rami del plesso stesso. In maniera analoga all'arto inferiore, anche per l'arto superiore sono possibili dei siti di stimolazione più prossimali, ad esempio al gomito, per le medesime motivazioni. Il punto più prossimale di stimolazione dei nervi degli arti superiori è il plesso brachiale: si tratta di un'evenienza piuttosto rara, tipica delle chirurgie di riparazione del plesso brachiale, durante le quali il chirurgo stimola le radici, i tronchi e i rami del plesso brachiale, con la registrazione che avviene tramite elettrodi localizzati a livello cervicale e dello scalpo. Nel momento in cui si stimolano stazioni prossimali rispetto a quelle canoniche, bisogna tenere a mente che si assisterà ad una riduzione delle latenze dei SEP.

**SEP dermatomerici.** Quando ad essere a rischio di lesione è una radice nervosa, i SEP dermatomerici si sono dimostrati sensibili nel rilevare le alterazioni della funzionalità radicolare (40). In generale, questo tipo di SEP è tecnicamente più complesso da ottenere e le ampiezze sono minori. Inoltre, mostrano una significativa variabilità inter-individuale, vista la variabilità anatomica nella corrispondenza tra radici nervose e dermatomeri. Ad ogni modo, i SEP dermatomerici possono essere utili in alcune chirurgie, come la resezione di tumori radicolari o del plesso o la chirurgia decompressiva del midollo spinale, con alto rischio di lesione delle radici nervose cervicali o lombosacrali.

**SEP da pudendo.** Le risposte SEP corticali alla stimolazione del nervo pudendo possono essere registrate sfruttando parametri di stimolazione e registrazione simili a quelli usati per i SEP da nervo periferico. Possono essere sfruttati nelle chirurgie associate ad un incrementato rischio di danno delle radici nervose sacrali S2-S4 o del cono midollare.

**SEP trigeminali.** Risulta utile per il monitoraggio del tronco encefalico e dei rami del nervo trigemino.

### **Parametri e tecnica di stimolazione**

Per stimolare i nervi periferici viene usata una corrente costante: per mantenere l'intensità di corrente stabile vengono forniti stimoli di voltaggio variabile in base alle alterazioni dell'impedenza, influenzata soprattutto dall'interfaccia tra l'elettrodo stimolante e la cute. Questo è particolarmente utile negli interventi di lunga durata, durante i quali è possibile che vi siano delle modifiche nelle caratteristiche di conduttanza elettrica nei mezzi coinvolti: uno stimolo a corrente costante compenserà per ogni modifica nella conduttanza elettrica per tutto il tempo che l'elettrodo rimarrà in sede. Inoltre, normalmente si preferisce lo stimolo a corrente poiché è proporzionale al numero di fibre nervose stimolate.

Lo stimolo ha morfologia quadrata, con una durata di circa 0,2-0,3 ms; è indicato l'utilizzo di stimolazioni più lunghe in caso di neuropatia periferica pre-esistente, in quanto il nervo, non più integro funzionalmente, necessita di uno stimolo di durata maggiore per poter essere completamente depolarizzato. L'intensità viene gradualmente aumentata fino ad ottenere una buona contrazione del pollice o dell'alluce corrispondente, generalmente, al doppio della soglia sensoriale. Poiché la registrazione dei SEP intraoperatori, incluse le baseline, viene eseguita su un paziente sedato, il twitch motorio è il metodo più efficace per giudicare una stimolazione come efficace ed ottimale. Questa intensità di stimolo è ottimale anche perché le grosse fibre mielinizzate, ad alta velocità di conduzione, incluse le fibre veicolanti la sensibilità tattile e propriocettiva, sono attivate in maniera preferenziale a causa della loro alta resistenza. Alcuni studi, invece, considerano adeguata una stimolazione di intensità tre volte superiore alla soglia sensitiva.

L'ampiezza dei SEP è quasi al massimo quando il potenziale d'azione del nervo periferico è al 50% del suo massimo, grazie a meccanismi di amplificazione centrale. Questo è un normale processo fisiologico, i cui meccanismi sottostanti non sono ancora del tutto compresi, per il quale gli impulsi in entrata vengono amplificati all'interno del sistema nervoso centrale. L'intensità alla quale si ottiene l'ottimale contrazione muscolare varia da individuo a individuo. Per esempio, una persona con una grave neuropatia

periferica potrebbe necessitare di stimoli ad intensità di corrente maggiore rispetto a quella necessaria in una persona sana per ottenere, in entrambi i casi, l'ottimale attivazione del nervo. Solitamente, una volta ottenuta la contrazione muscolare, aumentare ulteriormente l'intensità di stimolo non aumenta significativamente l'ampiezza dei SEP. L'intensità di stimolo solitamente si attesta sui 15-25 mA per i SEP degli arti superiori, e sui 30-60 mA per i SEP degli arti inferiori; raramente è necessario salire sopra i 70 mA per gli arti inferiori per ottenere un buon twitch dell'alluce, e solamente nel caso vengano utilizzati elettrodi di superficie e/o il paziente sia affetto da neuropatia periferica. Se la stimolazione viene seguita tramite elettrodi ad ago sottocutanei, la densità di corrente applicata al tessuto molle sottostante è maggiore e, di conseguenza, l'intensità massima consigliata è di 45-50 mA.

Le procedure di monitoraggio dei SEP richiedono un setup affidabile anche per numerose ore. Inoltre, all'inizio della chirurgia o durante il posizionamento del paziente, può verificarsi un distacco o un malposizionamento degli elettrodi: risulta quindi imperativo fissare correttamente gli elettrodi grazie a del nastro adesivo.

Per ottenere un SEP valutabile è necessario eseguire la media di circa 100-200 stimolazioni. In alcuni casi, quando il rapporto segnale/rumore è molto buono, è possibile usarne meno, mentre in altri si rende necessaria l'esecuzione anche di 500-1000 tracce per ottenere un potenziale correttamente interpretabile. Maggiore è il numero di tracce utilizzato per eseguire l'averaging e maggior è il tempo necessario per fornire al chirurgo un feedback sull'andamento del monitoraggio: è quindi necessario trovare un compromesso tra la registrazione una risposta affidabile e una comunicazione rapida all'operatore. La frequenza di stimolo solitamente varia tra i 2 e i 5Hz, con l'accortezza di usare una frequenza che non sia un divisore di 50 (ad esempio 2,79Hz), per evitare possibili interferenze della rete elettrica. In condizioni di alto rumore elettrico, cambiare la frequenza di stimolo può comportare modifiche qualitative del potenziale (40). Aumentare la frequenza di stimolo riduce il tempo di feedback al chirurgo e può essere sfruttata soprattutto in caso di tessuto nervoso sano (41). Tuttavia, in caso di danno delle vie sensitive già

rilevabile alle baseline (ad esempio, una neuropatia), aumentare la frequenza di stimolo comporta una riduzione dell'ampiezza e una morfologia instabile di questi potenziali: questo perché le fibre nervose che non funzionano correttamente richiedono un tempo maggiore per tornare eccitabili in seguito ad uno stimolo e, quindi, se stimolate troppo frequentemente, potrebbero trovarsi ancora nel periodo refrattario, portando ad una depolarizzazione meno efficiente. Una frequenza superiore ai 5 Hz è controproducente anche in nervi sani poiché causa un periodo refrattario post-sinaptico prolungato, riducendo la risposta evocata. Questo discorso è vero soprattutto per i SEP corticali, perché un impulso ad alta frequenza viene filtrato dalla via sensitiva che è poli-sinaptica; tuttavia, potenziali sottocorticali (come P/N13 e N30) potrebbero mantenere le loro latenze e ampiezza inalterata, sempre che l'intervallo inter-stimolo (ISI) sia maggiore del normale tempo di ripolarizzazione. Di conseguenza, utilizzare una stimolazione ad alta frequenza, con un ISI di poco superiore al tempo di ripolarizzazione in un nervo sano, e monitorare il potenziale a livello della giunzione cervico-midollare, potrebbe aiutare nel rilevare precocemente disfunzioni neuronali in corso di chirurgia spinale. Questo è particolarmente importante per il monitoraggio delle fibre di grosso calibro, come le fibre afferenti muscolari di tipo I, la cui integrità è fondamentale per la sensibilità propriocettiva. Invece, sebbene questo tipo di sensibilità possa essere intaccato, una stimolazione SEP a frequenza troppo bassa potrebbe non rilevare anomalie neurofisiologiche, quindi la valutazione di tali vie risulta difficile a basse frequenze di stimolazione. Inoltre, la valutazione selettiva di fibre propriocettive provenienti dagli arti inferiori, grazie ad una stimolazione ad alta frequenza, è importante perché queste fibre decorrono lungo le vie spino-cerebellari, più che lungo le colonne posteriori insieme alle afferenze cutanee (14). Questo potrebbe spiegare come le afferenze muscolari possano subire danni in maniera selettiva. Molti autori hanno provato a migliorare la sensibilità e la specificità dei SEP utilizzando stimoli il più simili possibile a quelli naturali. Sono stati usati stimoli meccanici (42), vibratori ad alta frequenza (43), magnetici (44) e chimici (45). Tuttavia, nessuna di queste modalità di stimolo ha ancora dimostrato di essere abbastanza affidabile per una sua applicazione

clinica. La rapidità e lo stretto controllo dell'inizio e della fine dello stimolo, e di conseguenza la possibilità di eseguire l'averaging con accuratezza, rappresentano i maggiori vantaggi degli stimoli elettrici rispetto a quelli di altra natura. Sebbene alcuni autori abbiano dimostrato che la stimolazione di nervi misti genera SEP di ampiezza maggiore (46), altri autori hanno affermato che la simultanea stimolazione delle fibre muscolari causa una riduzione dei SEP frontali a causa dell'interferenza tra diversi potenziali. Per esempio, Rossini et al scoprirono che la contrazione muscolare riduceva i SEP, mentre il rilassamento muscolare ne aumentava l'ampiezza. Se il rilassamento muscolare viene raggiunto iatrogenicamente, allora l'aumento delle ampiezze dei SEP potrebbe essere dovuto, almeno parzialmente, alla riduzione dell'artefatto muscolare, seguito da un aumento del rapporto segnale/rumore. Infine, la stimolazione di nervi misti aumenta l'ampiezza dei potenziali sottocorticali (P/N13), rendendoli più affidabili per il monitoraggio.

## **Registrazione**

Tipi di elettrodi registranti. Gli elettrodi utilizzabili per registrare i SEP sono i medesimi già descritti per la registrazione dell'EEG. Si hanno a disposizione sia elettrodi a coppetta sia ad ago (semplice o corkscrew). Questi ultimi sono da preferire in caso di lesioni cutanee e altre situazioni, come una sudorazione profusa. Un altro vantaggio degli elettrodi ad ago è la possibilità di poter essere fissati in maniera più sicura allo scalpo e la riduzione delle interferenze elettriche ambientali che potrebbero inficiare la registrazione. D'altro canto, elettrodi ad ago potrebbero generare artefatti muscolari maggiori, in particolare in quei punti in cui possono venire a contatto con la fascia muscolare o, addirittura, direttamente con il muscolo.

Anche in questo caso le impedenze devono essere mantenute al di sotto dei 5 k $\Omega$  e il più possibile uniformi tra gli elettrodi registranti.

## **Punti e canali di registrazione**

I SEP generati dalla stimolazione di nervi misti o sensitivi degli arti superiori o inferiori generano una serie di potenziali, sia near-field sia far-field. La loro polarità viene indicata con una lettera N se negativa, rappresentata da una deflessione verso l'alto, o da una lettera P se positiva, rappresentata da una

deflessione verso il basso. La polarità dipende dalla direzione del canale di registrazione in rapporto alla direzione del dipolo elettrico generato dalle strutture veicolanti il potenziale. A seguire la lettera N o P, vi è un numero che esprime la latenza del potenziale in millisecondi.

Possono essere utilizzati dei montaggi sia bipolari sia referenziali. Un montaggio bipolare implica che entrambi gli elettrodi siano elettricamente attivi. Un montaggio referenziale, invece, implica che un elettrodo sia attivo e l'altro sia neutro. Nei SEP, un montaggio bipolare rileva soprattutto i potenziali near-field, più che quelli far-field; viceversa, per i montaggi referenziali (47). Un alto rapporto segnale/rumore (SNR) è il modo migliore per ottimizzare la risposta dovuta alla stimolazione di un nervo periferico, in maniera tale da avere un segnale più affidabile. Il rapporto segnale rumore può essere incrementato ottimizzando sia la registrazione che la stimolazione del potenziale e riducendo il rumore elettrico ambientale. Un elevato SNR permette di accelerare i tempi con cui si comunicano i feedback al chirurgo, in quanto sono richieste meno tracce da cui eseguire la media. Registrare i SEP da più canali è un altro metodo per aumentarne l'affidabilità, in quanto è possibile valutare il canale che soffre di meno interferenze rispetto agli altri, riducendo il rischio di riportare falsi positivi. Inoltre, dato che c'è una variabilità interindividuale nell'orientamento dei dipoli, il canale ottimale per la registrazione dei SEP varia tra un paziente e l'altro.

Ci sono molti potenziali che possono essere registrati in seguito alla stimolazione di un nervo periferico. Ogni potenziale è stato studiato in grande dettaglio e la maggior parte dei generatori neuronali sono stati individuati. Tali potenziali verranno discussi nei prossimi paragrafi.

### **SEP degli arti superiori**

**Potenziali del plesso brachiale.** Il primo elettrodo è posizionato al punto di Erb. Questo si trova circa 2 cm sopra il centro della clavicola, nella fossa sopraclaveare. Il canale di registrazione è dato dall'elettrodo posto sul punto di Erb ipsilaterale alla stimolazione riferito all'elettrodo sul punto di Erb controlaterale (Erbi-Erbc) o all'elettrodo Fz sullo scalpo (Erbi-Fz). In seguito

alla stimolazione del nervo mediano al polso, il potenziale di attivazione del plesso brachiale corrisponde all'onda N9.

**Potenziali cervico-midollari (o sottocorticali).** Il secondo elettrodo registrante è posizionato a livello della vertebra cervicale C5 o C2; questo elettrodo generalmente è riferito a Fz, Fpz o ad una referenza non-cefalica (come la mano). Il canale C5-Fz mostra il secondo potenziale registrato, corrispondente al potenziale cervico-midollare, rappresentato dal complesso P/N13. Questo è potenziale near-field e si pensa che origini da un generatore segmentale probabilmente nelle corna posteriori. Tuttavia, bisogna tenere a mente che ogni derivazione che include un elettrodo sullo scampo riflette una commistione di potenziali near-field e far-field, i cui generatori si trovano a diversi livelli della via sensitiva. Infatti, diversamente dalle referenze non cefaliche, Fz e Fpz non sono elettricamente neutri, quindi rilevano un potenziale evocato costituito da un complesso avente alcune componenti positive aggiuntive, tra i 12 e i 15 ms (come P14), che rappresentano potenziali far-field del lemnisco mediale. Il posizionamento di un elettrodo cervicale posteriore può essere problematico in caso di chirurgia del midollo spinale cervicale con approccio posteriore. In questi casi si può tentare il posizionamento di un ago sottocutaneo come elettrodo registrante in campo sterile, inserito in uno dei muscoli cervicali esposti (tuttavia, come già accennato in precedenza, la registrazione di un SEP tramite un elettrodo inserito in un muscolo risulta inficiata da artefatti di natura muscolare). Bisogna poi valutare che l'elettrodo non intralci il chirurgo ma che allo stesso tempo permetta una registrazione affidabile del potenziale della giunzione cervico-midollare.

**Potenziali talamo-corticali.** Le successive stazioni di registrazione si trovano sullo scalpo, in corrispondenza della corteccia parietale, con gli elettrodi posizionati su Fz (o Fpz), Cp3, Cp4, A1 e A2. Cp3 e Cp4 corrispondono, grossomodo, alla corteccia somatosensoriale centro-parietale. Di conseguenza, esistono numerose derivazioni possibili per registrare i potenziali talamo-corticali N20-P22. L'elettrodo attivo è Cpc (controlaterale al lato dello stimolo), il quale può venir riferito a Cpi, Cpz, Fz, Fc, Fpz o A1/A2. In

generale, nonostante non ci sia un consenso unanime su quale sia la derivazione migliore, quelle maggiormente utilizzate sono Cpc-Cpi e Cpc-Cpz. Nel caso di Cpc-mastoide è possibile rilevare anche potenziali far-field sottocorticali (P14 e N18), in quanto la mastoide potrebbe non essere completamente neutra elettricamente, ma questa derivazione non viene normalmente usata in sala operatoria.

### **SEP degli arti inferiori**

**Potenziale della fossa poplitea.** Il potenziale della fossa poplitea ricopre un ruolo importante nel monitoraggio intraoperatorio. Gli elettrodi sono posizionati alla piega del ginocchio (elettrodo attivo) e 5cm prossimalmente (referenza). Questi elettrodi, tra l'altro, possono anche essere usati per stimolare il nervo tibiale alla fossa poplitea in caso di severa neuropatia periferica, qualora la stimolazione alla caviglia non sia possibile o per registrare il riflesso H. Si registra il potenziale della fossa poplitea N8 che, a meno che non vi siano problematiche cliniche o tecniche, ha un elevatissimo SNR, con un'altra riproducibilità e velocità di acquisizione. Il rumore ridotto è dovuto all'assenza di segnali di fondo come l'EEG e l'ECG e alla ridotta distanza tra gli elettrodi, che riduce le interferenze esterne. Il monitoraggio di tale potenziale può essere sfruttato come controllo tecnico o per rilevare ischemie dell'arto inferiore che possono alterare il monitoraggio nelle chirurgie aortiche o ortopediche (48).

**Potenziale sottocorticale.** Come nei SEP degli arti superiori, anche in questo caso la derivazione maggiormente utilizzata è C5-Fz, grazie ad un elettrodo cervicale posto a livello della quinta vertebra cervicale. Il potenziale sottocorticale registrato con questo canale è l'N30. Questo potenziale non viene normalmente registrato nei pazienti ambulatoriali, ma diviene importante e relativamente facile da ottenere in sala operatoria. Alcuni autori sono d'accordo nel considerare che l'N30 rappresenti l'equivalente della P/N13 degli arti superiori. Questi potenziali sottocorticali sono utili in quanto particolarmente resistenti agli effetti dell'anestesia; tuttavia, il ridotto SNR che li caratterizza ne limita l'utilizzo.

**Potenziali talamo-corticali.** I canali sullo scalpo per la registrazione dei SEP degli arti inferiori sono Cpz-Cpc, Cpi-Cpc, Cpz-Fpz, e Cpi-Fpz; Cpi, Cpc, e Cpz possono essere usati bilateralmente per i SEP da nervo tibiale posteriore, in quanto le aree corticali somatosensoriali relative alle gambe sono localizzate in profondità nella scissura interemisferica, vicine tra loro. Il tempo impiegato per identificare il canale che rileva l'ampiezza maggiore e le risposte più riproducibili è ben speso, specialmente nelle chirurgie che si prospettano essere di lunga durata. Normalmente c'è almeno un canale che subisce meno interferenze rispetto agli altri.

La localizzazione degli elettrodi per la registrazione sullo scalpo dei SEP da nervo tibiale posteriore è più complicata di quella dei SEP degli arti superiori da nervo mediano. Questo è dovuto all'orientamento del dipolo lungo la corteccia somatosensoriale; tale dipolo, infatti, è caratterizzato da una notevole variabilità interindividuale per quanto riguarda la sua esatta localizzazione, e questo si ripercuote sul fatto che l'ampiezza maggiore può essere mostrata da derivazioni diverse a seconda del paziente. I potenziali registrati in questo distretto sono la P40 e l'N45, che rappresentano il passaggio dell'impulso attraverso le vie talamocorticali. Tuttavia, il campo elettrico di questi potenziali differisce da quello di N20/P22 dell'arto superiore, in quanto la corteccia parietale ipsilaterale alla stimolazione diventa più elettropositiva prima delle regioni frontali, circa 40 ms dopo la stimolazione del nervo tibiale posteriore alla caviglia. Questo è dovuto ad una lateralizzazione paradossa, da attribuire alla disposizione della gamba nell'homunculus, situato sulla superficie mesiale dell'emisfero. In maniera analoga, l'area corrispondente a Cpz diventa più elettropositiva di Fpz con circa la stessa latenza. Di conseguenza, nei canali Cpi-Fpz e Cpz-Fpz, la P40 è seguita da una deflessione negativa N45 verso l'alto a circa 45 ms. Il vantaggio di utilizzare Fpz al posto di Fz è che anteriormente l'elettropositività è più spiccata, portando ad un aumento dell'ampiezza della P40 se questa viene registrata con il canale Cpz-Fpz (49). Tuttavia, il canale Cpz-Fpz, a causa dell'elevata distanza tra gli elettrodi e per la più facile presenza di attività muscolare, è più soggetto ad artefatti e ad uno spiccato rumore di fondo. Invece, secondo alcuni studi, sono le derivazioni Cpz-Cpc o Cpi-Cpc a produrre

le P40 di ampiezza maggiore perché, nonostante la distanza tra gli elettrodi sia relativamente piccola, aspetto che favorisce il SNR, Cpc si trova in una zona normalmente carica negativamente: di fatto, la differenza tra i due elettrodi diviene ancora più positiva. Questo non è il caso, invece, di Fz o Fpz utilizzati come referenze, in quanto rappresentano una referenza più neutra. Che Cpz-Cpc o Cpi-Cpc mostrino l'ampiezza P40 maggiore dipende, alla fine, dall'orientamento del dipolo. Una ragione in più per usare tali canali orizzontali è che, a differenza delle derivazioni Cpz-Fpz (o Cpz-Fz), permette l'identificazione di fibre non decussanti, reperto più frequente nei pz affetti da scoliosi rispetto alla popolazione generale.

### **Tecnica di registrazione**

Oltre agli elettrodi registranti, il cui posizionamento è già stato trattato, per una corretta registrazione dei SEP si rende necessario l'utilizzo di un elettrodo di terra. Tale elettrodo, idealmente, andrebbe posizionato tra gli elettrodi stimolanti e quelli registranti, il più vicino possibile a questi ultimi per ridurre in maniera più efficiente possibile gli artefatti. Tuttavia, artefatti elettrici vengono capitati anche dai cavi e dall'amplificatore stesso, di conseguenza posizionare l'elettrodo di terra vicino a quelli registranti non necessariamente potrebbe aiutare. In caso di artefatto da stimolo, invece, ci sono indicazioni a posizionare l'elettrodo di terra vicino a quelli stimolanti.

Le impostazioni di visualizzazione dei SEP prevedono l'utilizzo di una time-base di riferimento di 5 ms/div per gli arti superiori e di 10 ms/div per gli arti inferiori. La sensibilità varia in base all'ampiezza delle onde registrate, e generalmente si attesta sugli 0.3-1  $\mu\text{V}/\text{div}$ . I filtri generalmente utilizzati sono: LFF a 30 Hz e HFF a 500 Hz.

## **Interpretazione**

### **Anatomia**

Per meglio comprendere come i SEP possano riflettere un danno a diversi livelli delle vie nervose, è importante rivedere l'anatomia delle strutture la cui funzione viene testata e monitorata con i SEP, ovvero il sistema sensitivo a fibre di grosso calibro.

La via dei SEP inizia con fibre periferiche mielinizzate di grosso calibro, che originano a livello cutaneo o muscolare, per veicolare rispettivamente le sensibilità vibratoria e propriocettiva. Il primo neurone è situato nel ganglio annesso alla radice posteriore. Gli assoni di tali neuroni decorrono nella colonna dorsale ipsilaterale, fino alla giunzione cervico-midollare. A questo punto instaurano una sinapsi con il secondo neurone, situazione nel nucleo gracile (mediale) per l'arto inferiore o nel nucleo cuneato (laterale) per l'arto superiore. Gli assoni del secondo neurone decussano controlateralmente e ascendono formando il lemnisco mediale per raggiungere il nucleo talamico ventroposterolaterale, dove instaurano una sinapsi con il terzo neurone della via. L'assone di tale neurone raggiunge la corteccia parietale somatosensoriale, facendo sinapsi con il quarto neurone della via.

Tuttavia, numerosi autori hanno affermato che inizialmente vengono trasmessi impulsi più rapidi dalle fibre Ia di origine muscolare che decorrono nel tratto spino-cerebellare dorsale piuttosto che lungo le colonne posteriori (14). La trasmissione più rapida potrebbe essere dovuta al minor diametro medio degli assoni dei cordoni posteriori (50). Di conseguenza, la conduzione dell'impulso elettrico nelle fibre propriocettive dei nervi misti è più rapida degli impulsi generati a livello di nervi puramente sensitivi (ad esempio il nervo surale). Inoltre, il contributo di tali fibre propriocettive si traduce in un'ampiezza maggiore e una latenza inferiore del SEP. Di conseguenza, i SEP da nervo tibiale posteriore hanno un'ampiezza maggiore e una latenza minore di quelli da nervo surale (51-54). Tutto questo, però, si discosta dai dati riportati da altri autori, che hanno rilevato come il contributo delle fibre propriocettive in realtà riduca l'ampiezza dei SEP. Tutto questo discorso vale principalmente per i SEP degli arti inferiori in quanto, per quelli degli arti superiori, è comunemente accettato che sia le fibre cutanee sia quelle muscolari afferenti decorrano nelle colonne posteriori. Altri autori, ancora, hanno segnalato una certa difficoltà nel determinare con precisione la localizzazione delle sensibilità vibratoria e propriocettiva nei cordoni posteriori (55,56). Tuttavia, numerosi studi hanno mostrato che lesioni delle colonne dorsali determinano una riduzione dei SEP e un deficit di questi tipi di sensibilità. Cusick et al. mostrarono che la resezione segmentale delle

colonne dorsali a livello toracico e cervicale comporta una perdita totale dei SEP prossimali alla lesione (57). I risultati riportati da Macon et al. supportano la teoria che la via responsabile della generazione dei SEP sia localizzata nella porzione posteriore del midollo spinale, poiché le lesioni delle arterie spinali anteriori non li modificano (58). Quindi, nonostante l'incertezza nel localizzare precisamente le sensibilità vibratoria e propriocettiva, è generalmente accettato che il tratto responsale di tali sensibilità decorra nelle colonne posteriori del midollo spinale. A scopo di monitoraggio e mappaggio, è importante tenere in considerazione anche la distribuzione somatotopica delle fibre all'interno dei cordoni posteriori, con le fibre provenienti dall'arto inferiore disposte medialmente rispetto a quello provenienti dall'arto superiore. Tale distribuzione topografica diventa particolarmente importante nei casi di resezione di tumori spinali intramidollari.

### **Correlazione neuroanatomo-neurofisiologica.**

Comprendere la stretta relazione tra le strutture anatomiche e la generazione e le alterazioni dei SEP è fondamentale ai fini di un buon monitoraggio.

#### **SEP degli arti superiori**

**Potenziali del plesso brachiale.** Il primo potenziale registrato dopo la stimolazione del nervo mediano o ulnare è il potenziale del plesso brachiale, corrispondente ad un'onda N9. nei pazienti ambulatoriali, questo potenziale viene considerato come punto di riferimento per la corretta interpretazione dei SEP qualora ci fossero delle latenze alterate (59). Nel contesto operatorio, l'utilità di questo potenziale si mostra in diverse circostanze. Prima di tutto, permette di verificare che ci sia una corretta stimolazione. Questo diviene essenziale nel momento in cui bisogna determinare la causa di un'alterazione nei SEP, quando la perdita dei potenziali sottocorticali e corticali potrebbe essere dovuta ad un semplice dislocamento di un elettrodo stimolante: in tal caso si assisterebbe all'assenza dell'N9. In secondo luogo, aiuta a rilevate dei posizionamenti impropri dell'arto superiore durante lunghe procedure chirurgiche del rachide che potrebbero determinare una plessopatia brachiale da compressione o stiramento. Un BMI elevato e la lunga durata delle procedure sono due fattori di rischio significativi legati a lesioni da

malposizionamento del plesso (60); inoltre, comorbidità come il diabete e l'insufficienza renale aumentano tale rischio a causa di una maggiore predisposizione alle neuropatie da compressione. In ultimo, tale potenziale può aiutare a rilevare ischemie dell'arto superiore (ad esempio durante chirurgie vascolari che coinvolgono le arterie succlavie).

Potenziali cervico-midollari (sottocorticali). il secondo potenziale registrato è il P/N13, a livello della giunzione cervico-midollare. In realtà, si tratta di un complesso di più onde: N11 a livello dell'entrata della radice nel corno posteriore, N12/P12 a livello delle colonne dorsali, e N13/P13 a livello del nucleo cuneato. Questo potenziale near-field può essere registrato accuratamente sia con una derivazione postero-anteriore a livello cervicale (a livello di C5, più raramente di C2), sia con una derivazione cervicale posteriore-non cefalica. Tuttavia, in base al canale utilizzato, il potenziale registrato potrebbe essere una combinazione di potenziali near e far-field, come nel caso di una derivazione C5-Fz. Come già descritto, utilizzando il canale C5-Fz, Fz contribuisce alla registrazione di potenziali elettropositivi che iniziano a circa 12ms e continuano fino a circa 15 ms. Tra questi, la risposta più affidabile è la P14, che si ritiene venga generata dal lemnisco caudato mediale.

In sala operatoria, il primo ruolo di P/N13 è legato al fatto che la negatività registrata posteriormente nel collo rappresenta una risposta sottocorticale robusta, particolarmente resistente agli effetti degli anestetici e affidabile per il monitoraggio del midollo spinale in pazienti anestetizzati. Tuttavia, bisogna tenere in considerazione che più un generatore si trova prossimalmente nel nevrasse, più è facile che il potenziale venga influenzato dagli anestetici. Quindi, è plausibile che, nelle derivazioni cervicale posteriore-scalpo, i potenziali registrati che hanno latenze maggiori, sebbene abbiano tecnicamente un'origine sottocorticale, potrebbero essere ugualmente influenzati dall'anestesia. Inoltre, P/N13 aiuta a localizzare una disfunzione neurofisiologica lungo il sistema sensitivo a grosse fibre, ad esempio durante il monitoraggio del midollo spinale (cioè se cranialmente o caudalmente alla giunzione cervicomidollare). Questo è possibile, anche se con minore

accuratezza, anche quando si registra il potenziale con una derivazione cervicale posteriore-scalpo, perché i generatori della P14 si trovano vicini a quelli di P/N13, nel lemisco laterale caudale.

Inoltre, tali potenziali sottocorticali possono essere sfruttati nella chirurgia del plesso brachiale; la loro presenza, in seguito alla stimolazione di componenti del plesso brachiale, indica una trasmissione integra a livello delle radici posteriori.

Infine, la registrazione dell'N12, rappresentante l'ascesa dell'impulso elettrico nelle colonne dorsali, è fondamentale per l'identificazione del fascicolo cuneato nel mappaggio delle colonne posteriori.

**Potenziali (talamo)corticali.** La componente principale è l'N20/P22, che rappresenta il passaggio dell'impulso elettrico lungo le fibre talamocorticali fino alla corteccia somatosensoriale. Non vi è un consenso unanime nell'esatta localizzazione dei generatori di questo potenziale. Molti autori lo considerano un complesso di pura origine corticale. Questo ha senso se si pensa che il potenziale viene registrato in maniera affidabile con derivazioni cortico-corticali. D'altro canto, altri autori considerano l'N20 come generata da fibre talamocorticali o dal talamo stesso, se non da stazioni ancora più profonde nel tronco encefalico; il fatto che le fibre talamo-corticali, pur essendo un generatore sottocorticale, diano comunque origine ad un potenziale registrabile mediante una derivazione cortico-corticale, può essere spiegato prendendo in considerazione un loro contributo near-field. Pertanto, è difficile sfruttare tali potenziali per localizzazione la lesione (ovvero identificare esattamente dove sia la lesione tra il talamo e la corteccia somatosensoriale). L'N20, di fatto, rappresenta l'aggregazione di più potenziali negativi che, data la minima differenza nelle loro latenze assolute, sono difficili da discriminare tra loro e i cui generatori sono nella corteccia e nelle fibre talamo-corticali.

È descritta anche un P20 nelle regioni frontali precentrali e, come già accennato, è responsabile di una più robusta e amplificata N20 registrata dalla derivazione controparietale-frontale. Questa caratteristica, cioè il fatto che a circa 20ms le regioni parietali post-centrali controlaterali allo stimolo diventino più elettronegative rispetto alle regioni frontali precentrali (che,

comunque, sono cariche positivamente più che elettricamente neutre), sta alla base della localizzazione del solco centrale attraverso la tecnica del phase reversal, utile per il mappaggio corticale funzionale.

La seconda componente dei potenziali talamocorticali è la P23: si tratta di un potenziale interamente corticale, che origina dalla corteccia parietale somatosensoriale.

Poiché tali potenziali si basano su vie poli-sinaptiche, sono sensibili agli anestetici, in particolare agli agenti inalatori. Tuttavia, con un adeguato regime anestesiológico (come, ad esempio, un'anestesia intravenosa -TIVA-), l'N20 può essere sfruttata in modo affidabile per le procedure di IOM.

La Figura 3 rappresenta schematicamente la correlazione anatomo-neurofisiologica dei SEP dell'arto superiore.

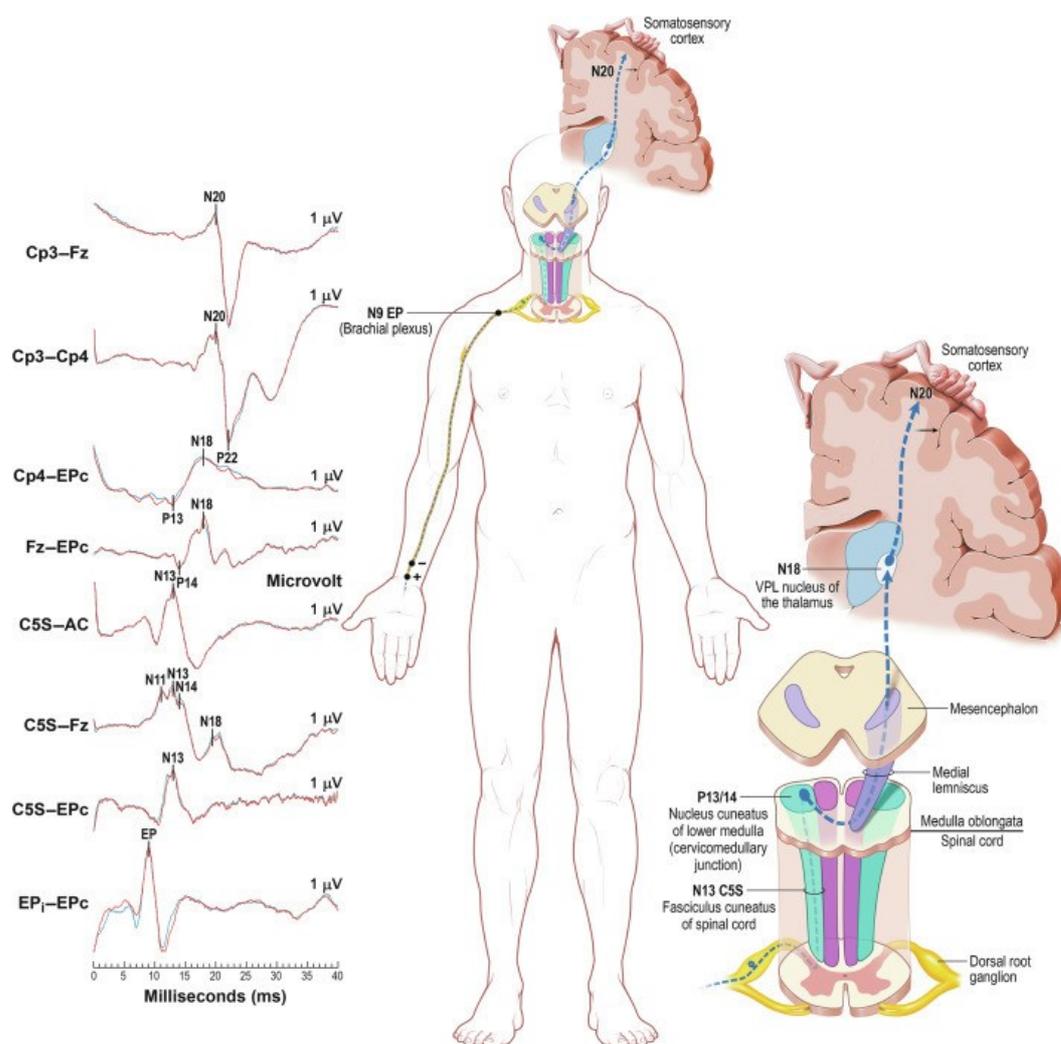


Figura 3. Correlazione anatomo-neurofisiologica dei SEP dell'arto superiore

### **SEP degli arti inferiori**

**Potenziali della fossa poplitea.** In maniera simile a quanto detto per l'arto superiore, in questo caso il primo potenziale registrabile è quello della fossa poplitea. Questo potenziale rappresenta la registrazione di un potenziale d'azione nervoso sensitivo del nervo tibiale posteriore a livello della fossa poplitea, rappresentando l'attività delle fibre sensitive di grosso calibro distalmente al ginocchio. Come il potenziale del plesso brachiale, anche tale potenziale ha alcuni importanti ruoli nella sala operatoria.

Prima di tutto, permette di valutare se si sta fornendo un'adeguata stimolazione del nervo tibiale posteriore. Poi, permette di rilevare condizioni di ischemia dell'arto durante procedure di riparazione di aneurismi toracoaddominali, specialmente ai danni dell'arto inferiore sinistro, visto che l'incanalazione dell'arteria femorale sinistra per il posizionamento del bypass tra atrio sinistro e arteria femorale, e l'inadeguato flusso ematico retrogrado, possono determinare un'ischemia della gamba con perdita del potenziale popliteo. Inoltre, tale distretto può essere sfruttato, oltre che per la registrazione del suddetto potenziale, anche per la stimolazione del nervo tibiale posteriore stesso.

**Potenziali cervico-midollari (sottocorticali).** Sono rappresentati dall'N30, un potenziale elettronegativo, l'equivalente della P/N13 degli arti superiori, dovuta all'attività rilevata a livello della giunzione cervico-midollare o del nucleo gracile.

In modo analogo alla P/N13, l'N30 è un potenziale relativamente robusto, poco influenzato dagli anestetici. La sua preservazione, durante il monitoraggio dei SEP, indica una trasmissione inalterata attraverso le colonne dorsali fino alla giunzione cervico-midollare.

Inoltre, la trasmissione dell'impulso attraverso le colonne dorsali non viene usata per il monitoraggio ma piuttosto per il mappaggio dei cordoni posteriori, identificando il rafe mediano nelle procedure di mielotomia durante la resezione di tumori intramidollari.

**Potenziali (talamo)corticali.** Sono costituiti principalmente dal complesso P40/N45, rappresentante l'attività delle fibre talamocorticali che proiettano a livello della corteccia parietale somatosensoriale. È caratterizzato generalmente da un'ampiezza minore rispetto al corrispettivo SEP degli arti superiori (N20), dato che il numero di fibre e la rappresentazione corticale dell'arto inferiore sono più contenute se confrontate a quelle dell'arto superiore. Tale potenziale può essere sfruttato per monitorare la trasmissione elettrica attraverso l'intera lunghezza delle fibre sensitive di grosso calibro, dal nervo periferico distale alla corteccia parietale. Come l'N20, nonostante la sensibilità ad alcuni tipi di anestetici come gli agenti inalatori, è un'importante componente per il monitoraggio delle procedure tramite i SEP, rimanendo affidabile utilizzando l'anestesia intravenosa.

La Figura 4 rappresenta schematicamente la correlazione anatomo-neurofisiologica dei SEP dell'arto superiore.

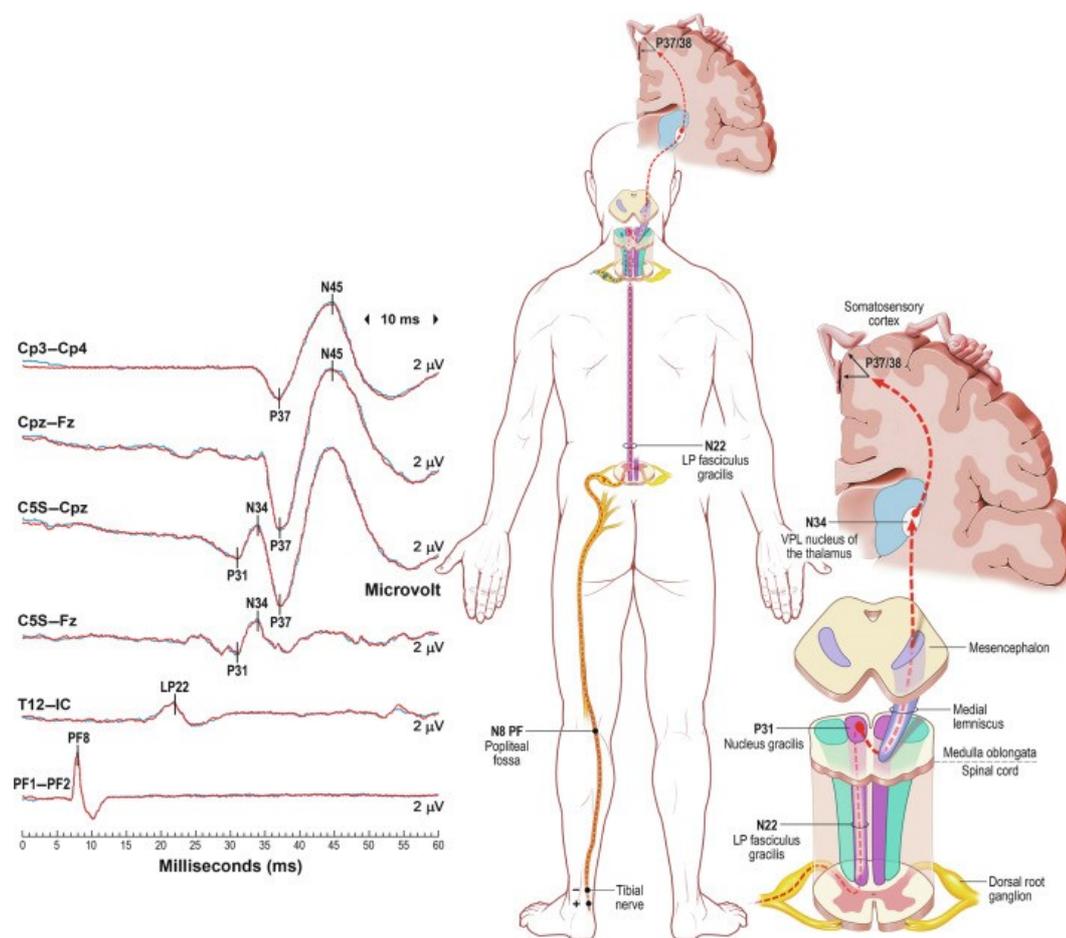


Figura 4. Correlazione anatomo-neurofisiologica dei SEP dell'arto inferiore. L'onda P37 della figura corrisponde all'onda P40 citata nel testo.

## Criteri d'allarme

È universalmente accettato che un aumento assoluto della latenza dei SEP del 10% o superiore o una riduzione di ampiezza del 50% o superiore, rispetto alla baseline, sono alterazioni significative che dovrebbero costituire dei criteri d'allarme. Come per gli altri test neurofisiologici, però, per interpretare correttamente eventuali alterazioni è necessario valutarle nello specifico contesto chirurgico e anestesilogico. Infatti, se il neurofisiologo è certo che una modifica dei SEP sia direttamente legata ad una specifica manovra chirurgica, è opportuno che avvisi il chirurgo prima del raggiungimento delle soglie critiche. Questo non significa che il chirurgo modificherà immediatamente l'approccio operatorio basandosi su questa informazione ma, piuttosto, lo si rende consapevole di un potenziale peggioramento che potrebbe di lì a poco verificarsi.

## **Applicazioni dei SEP nella neurofisiologia intraoperatoria.**

Le tecniche di monitoraggio dei SEP rappresentano un importante tassello in una vasta pletora di procedure chirurgiche che potrebbero determinare un danno del sistema sensitivo. Tra queste si includono procedure che vedono coinvolto il midollo spinale e il rachide, in un contesto sia neurochirurgico sia ortopedico, interventi neurovascolari, come l'embolizzazione di malformazioni arterovenose spinali o di tumori riccamente vascolarizzati, la resezione di lesioni sovratentoriali, il clipping di aneurismi cerebrali, la chirurgia del tronco encefalico o la chirurgia aortica. Inoltre, i SEP vengono usati come strumento di mappaggio per identificare le colonne dorsali, durante la rimozione di tumori spinali intramidollari, e il solco centrale, durante il mappaggio funzionale corticale. Possono anche essere utilizzati nella tecnica di inching, per localizzare precisamente una lesione nervosa, nella chirurgia del sistema nervoso periferico, o nelle plessopatie brachiali per identificare radici dorsali avulse, aiutando il chirurgo a scegliere l'approccio chirurgico ottimale.

## **Potenziali evocati acustici del tronco encefalico**

### **Principi degli ABR**

I potenziali evocati acustici del tronco encefalico (ABR) sono potenziali a ridotta latenza generati dalla depolarizzazione di numerose strutture lungo le vie uditive, nel momento in cui vengono attraversate da impulsi elettrici provocati dalla stimolazione periferica del nervo cocleare. Questi potenziali evocati sono far-field, essendo registrati da elettrodi posizionati sullo scampo, ad eccezione dell'onda I, che potrebbe essere considerata un potenziale near-field. Valutando le ampiezze e le latenze di questi potenziali evocati, si può analizzare l'integrità funzionale delle corrispondenti strutture anatomiche. Registrando la trasmissione elettrica attraverso le porzioni distali delle vie uditive, dalla coclea fino al ponte, gli ABR sono un ottimo strumento per monitorare l'integrità non solo dell'VIII nervo cranico, ma anche di altre

strutture del tronco encefalico coinvolte nell'udito, e, quindi, del tronco encefalico nel suo complesso. Va sottolineato che un danno delle vie acustiche al di sopra del tronco encefalico non viene rilevato, dato che i potenziali evocati generati dal talamo e dalle radiazioni acustiche non sono solitamente registrabili nei soggetti normali, a maggior ragione se in regime di anestesia, e quindi non rappresentano un monitoraggio affidabile.

## **Metodologia**

### **Stimolazione**

**Tipo di elettrodi stimolanti e siti di stimolazione.** Per la stimolazione degli ABR vengono utilizzati degli auricolari in gommapiuma connessi con un tubicino ad un trasduttore, uno per ciascun orecchio. Esistono auricolari di dimensioni variabili, così da assicurarsi una buona aderenza al canale uditivo.

**Tecnica di stimolazione.** Lo stimolo è un click prodotto somministrando un impulso elettrico di forma quadrata ad un trasduttore. Il suono viene trasmesso attraverso un tubicino di plastica che permette di condurre lo stimolo sonoro all'interno del canale uditivo dell'orecchio. Il click ha un'intensità variabile e misurata in peSPL (peak equivalent sound pressure level), lo standard per indicare il volume del suono. La stimolazione solitamente si attesta intorno ai 100-110 dB peSPL. È risaputo che un click stimola la via uditiva sia ipsilaterale sia controlaterale, in quest'ultimo caso grazie ad una trasmissione ossea del suono. Questo aspetto causa ABR di ampiezza maggiore e non indicativi della lateralità della stimolazione. Per evitare questo problema, si può mascherare l'orecchio controlaterale con un rumore bianco di intensità di circa 40 dB inferiore rispetto allo stimolo sonoro ipsilaterale. Si possono usare stimoli di tre polarità diverse: rarefazione (pressione negativa), condensazione (pressione positiva), e alternato.

Lo stimolo per rarefazione permette di meglio identificare l'onda I e di separare maggiormente le onde IV e V. Lo stimolo per condensazione, invece, permette di meglio evidenziare l'onda V. Nella maggior parte dei casi vengono utilizzati click di polarità alternata. Questo tipo di stimolo è utile nei casi di microfonici cocleari e artefatti da stimolo che rendono difficile identificare

l'onda I. Infatti, ciascuno stimolo ha polarità inversa rispetto al precedente, permettendo di cancellare l'artefatto da stimolo durante l'averaging delle tracce, mentre l'onda I, essendo costante, risulterà presente. A causa della loro ampiezza molto ridotta e al fatto che queste registrazioni in molti frangenti subiscono interferenze da artefatti muscolari, è necessario eseguire la media di 1000-2000 tracce. Ovviamente, questo numero è indicativo e varia in base al SNR presente. La frequenza di stimolo varia tra le diverse equipe, ma solitamente si attesta tra i 10 Hz e i 40 Hz. Come con i SEP, il vantaggio di una frequenza di stimolazione più alta è quello di un feedback più rapido al chirurgo, anche se un eccessivo aumento della frequenza di stimolo impatta significativamente la morfologia e l'ampiezza del potenziale registrato, rappresentando un problema nei pazienti con potenziali instabili e di difficile elicitazione. Per evitare l'artefatto della rete elettrica, viene utilizzata una frequenza che non sia divisoria di 50 Hz. La durata dello stimolo è di 0.1 ms.

## **Registrazione**

### **Elettrodi registranti, posizione degli elettrodi, canali e potenziali registrati**

Gli elettrodi registranti possono essere a coppetta o aghi sottocutanei, come quelli utilizzati per la registrazione dei MEP muscolari. Gli elettrodi vengono posizionati ai lobi dell'orecchio (A1, a sinistra, e A2, a destra) e su Cz. I canali registranti sono quindi Ai-Cz, Ai-Ac, Ac-Cz (dove Ai è l'orecchio ipsilaterale e Ac quello controlaterale). Il potenziale d'azione nelle porzioni distali del nervo cocleare viene generato in prossimità dell'orecchio ipsilaterale ed è negativo. Di conseguenza, nei canali Ai-Cz e Ai-Ac, l'onda I è negativa, con un picco verso l'alto circa 1.5-2 ms dopo la stimolazione. Bisogna tenere a mente, poi, che il canale Ai-Ac permette di migliorare l'ampiezza dell'onda I. Emerson et al. dimostrarono che un click in rarefazione aumenta l'ampiezza dell'onda I, mentre Maurer dimostrò che ne riduce la latenza (61,62). Con il raggiungimento, da parte dell'impulso elettrico, delle strutture più prossimali delle vie uditive, vengono generate le onde II, III, IV, e V. Alle latenze prese in esame, tutti i punti dello scalpo sono caratterizzati da un'elettropositività, soprattutto il vertice, e quindi le onde, nei canali Ai-Cz, Ac-Cz, e meno di

frequente Ai-Ac, vengono registrate come picchi negativi verso l'alto, in quanto Ai e Ac divengono più elettronegativi di Cz. Al contrario dell'onda I, che più che altro un potenziale near-field, le onde dalla II alla V sono registrate a distanza dei loro generatori nel tronco encefalico, e quindi sono dei potenziali far-field. Nelle normali registrazioni, l'onda III compare in tutte le derivazioni come un picco negativo, circa a metà della distanza tra le onde I e V.

L'onda IV alcune volte è visibile come un piccolo picco negativo con deflessione verso l'alto precedente il picco dell'onda V. La derivazione di registrazione Ac-Cz alcune volte permette di discriminare meglio l'onda IV dell'onda V.

L'onda V rappresenta il picco negativo con ampiezza maggiore, con una latenza variabile tra circa 5.3 ms e 6.3 ms (63); viene meglio evidenziata nei canali Ai-Cz e Ac-Cz ed è frequentemente assente o di ampiezza ridotta in Ai-Ac. Inoltre, l'individuazione dell'onda V è facilitata dalla presenza di significative positività seguenti l'onda V stessa, a circa 7 ms (64). Il click a condensazione, in aggiunta, insieme all'aumento dell'intensità di stimolo, aiuta ad evidenziare ulteriormente l'onda V, mentre il click a rarefazione permette di meglio differenziare le onde IV e V (61,62,65).

In sala operatoria bisogna considerare che le latenze potrebbero essere maggiori a causa dell'effetto degli anestetici, anche se i loro effetti sugli ABR sono minimi, per cui non ci si aspettano grandi alterazioni di latenza assoluta, di latenza inter-picco e di morfologia.

**Tecnica di registrazione.** Come già descritto in precedenza, la registrazione viene eseguita con tre canali per ogni lato. Dato che gli ABR hanno una latenza molto breve e un'ampiezza ridotta, si utilizzano i seguenti parametri di visualizzazione: timebase 1-1.5 ms, con una schermata complessiva di circa 10 ms; sensibilità di 0.1-0.2  $\mu\text{V}/\text{div}$ ; LFF a 100 Hz e HFF a 3 kHz.

## Interpretazione

### Anatomia

La via uditiva origina a livello della coclea, nell'orecchio interno, dove i recettori uditivi si distribuiscono all'interno dell'organo del Corti, nel ganglio

spirale. I suoi dendriti contraggono sinapsi con le cellule capellute dell'organo del Corti e i suoi assoni formano il nervo cocleare. La parte prossimale del nervo cocleare entra nel tronco encefalico nei pressi dell'angolo ponto-cerebellare e decorre sulla superficie laterale del peduncolo cerebellare inferiore, a livello della porzione inferiore del ponte, per terminare nei nuclei cocleari ventrali e dorsali. Da qui, il decorso delle vie uditive si fa più complesso. In breve, l'input sensoriale proveniente da ogni nervo cocleare ascende sia ipsilateralmente sia controlateralmente, con fibre che decussano in diversi punti del ponte. La stazione nervosa successiva è rappresentata dal nucleo olivare superiore, a livello pontino. Le fibre originanti da questo nucleo ascendono all'interno del lemnisco laterale, soprattutto controlateralmente all'VIII nervo cranico stimolato, per raggiungere il collicolo inferiore nel mesencefalo. Da qui, le fibre proiettano al corpo genicolato mediale del talamo. Le radiazioni uditive, infine, proiettano al giro temporale trasverso.

### **Correlazione neuroanatomo-neurofisiologica**

**Onda I.** Quest'onda è il risultato di un potenziale d'azione generato nella porzione distale dell'VIII nc da uno stimolo di tipo click. Un cambiamento dell'onda I può indicare una stimolazione inappropriata, un danno della coclea o della porzione distale del VIII nc (ad esempio un infarto cocleare o uno stiramento del nervo acustico distale durante le manipolazioni in corso di chirurgia dell'angolo ponto-cerebellare) ed è seguito da un'alterazione o dalla scomparsa di tutte le onde successive. L'onda N1, ottenuta mediante elettrococleografia (ECoChG) ha un'origine simile. Questo potenziale diventa importante quando l'onda I non può essere registrata con le metodiche convenzionali da un elettrodo posizionato sul lobo auricolare ipsilaterale, e quindi la registrazione ECoChG può essere una valida alternativa per la registrazione del potenziale d'azione dell'VIII nc.

**Onda II.** Questo potenziale, tradizionalmente, è stato legato al nucleo cocleare. Tuttavia, molti autori hanno registrato un potenziale d'azione direttamente dalla porzione intracranica del nervo, a ridosso del tronco encefalico, con una latenza simile a quella dell'onda II (64,66–68). Infatti, sono state descritte due componenti dell'onda II: IIa, generata dalla porzione prossimale del nervo

acustico, e IIb, corrispondente all'attività presinaptica del nervo acustico che termina nel nucleo cocleare (69). Alterazioni di quest'onda indicano una disfunzione della porzione prossimale dell'VIII nc, come nel caso di manipolazioni e stiramenti durante la chirurgia dell'angolo ponto-cerebellare. Sebbene l'onda I sia ancora preservata, le onde III e IV potrebbero subire modificazioni o scomparire, con un aumento delle latenze assolute ma una latenza inter-picco conservata.

Inoltre, può essere eseguita la registrazione diretta del potenziale d'azione composto (CNAP) dalla porzione cisternale del nervo, soprattutto in caso di ABR di ampiezza ridotta.

**Onda III.** Si ritiene che questo potenziale evocato sia generato dal complesso olivare superiore (67). Una disfunzione della porzione prossimale del VIII nc può, anche in questo caso in corso di chirurgia dell'angolo ponto-cerebellare, per meccanismi di stiramento durante la retrazione del cervelletto, comportare alterazioni dell'onda III, fino alla completa scomparsa, spesso accompagnata da un'assenza anche dell'onda II. Alterazioni dell'onda III possono verificarsi anche per processi che coinvolgono la porzione inferiore del ponte. Come per le altre componenti già affrontate, verrà alterata la conduzione dell'impulso anche alle stazioni successive, con cambiamenti o perdita delle onde IV e V, con un incremento della latenza assoluta dell'onda V e un aumento della latenza inter-picco I-V e, se l'onda III è registrabile, anche III-V.

**Onde IV e V.** Queste onde vengono generate dalle porzioni centrali e superiore del ponte, dato che lesioni di queste strutture ne alterano la formazione (70-75). Moller et al. conclusero che il picco dell'onda V probabilmente si genera nel punto in cui il lemnisco laterale termina nel collicolo inferiore. Questo è in accordo con quanto scoperto da altri autori che hanno registrato l'attività a livello del collicolo inferiore e hanno ottenuto un potenziale significativamente positivo (deflessione verso il basso) subito dopo l'onda V. Comunque, dato che la distanza coperta dalle registrazioni degli ABR è ridotta (ci sono pochi centimetri dall'angolo ponto cerebellare al collicolo inferiore), è difficile discriminare in maniera precisa l'origine delle varie onde; tuttavia, vi è

consenso generale nel ritenere l'onda V come generata nel ponte, a livello del lemisco laterale o del collicolo inferiore. Questo va a localizzare il generatore dell'onda IV a livello del ponte centrale. Tuttavia, l'onda IV ha una morfologia variabile e dato che il suo significato clinico è per la maggior parte legato a quello dell'onda V, durante le procedure di monitoraggio non viene data particolare attenzione a quest'onda. Alterazioni dell'onda V possono verificarsi se il danno e/o la disfunzione hanno luogo distalmente o a livello del ponte/collicolo inferiore. È interessante notare che, in caso di una stimolazione inappropriata, l'onda V sia la prima a scomparire. Monitorare l'onda V è particolarmente utile durante la chirurgia dell'angolo ponto-cerebellare, dove la retrazione del cervelletto e lo stiramento della porzione prossimale dell'VIII nc possono causare un aumento della latenza assoluta dell'onda V o della latenza interpicco I-V, così come alterazioni della morfologia o una riduzione di ampiezza. Un aumento della latenza dell'onda V è il reperto più frequente e il primo segno di disfunzione.

**Onde VI e VII.** Queste onde vengono generate rispettivamente a livello del corpo genicolato mediale e delle radiazioni acustiche. Tuttavia, queste due onde sono caratterizzate da elevata variabilità interindividuale e, pertanto, non risultano utili alla pratica clinica, sia a livello ambulatoria sia in sala operatoria.

Le onde e i loro generatori nervosi sono schematicamente rappresentati nella Figura 5.

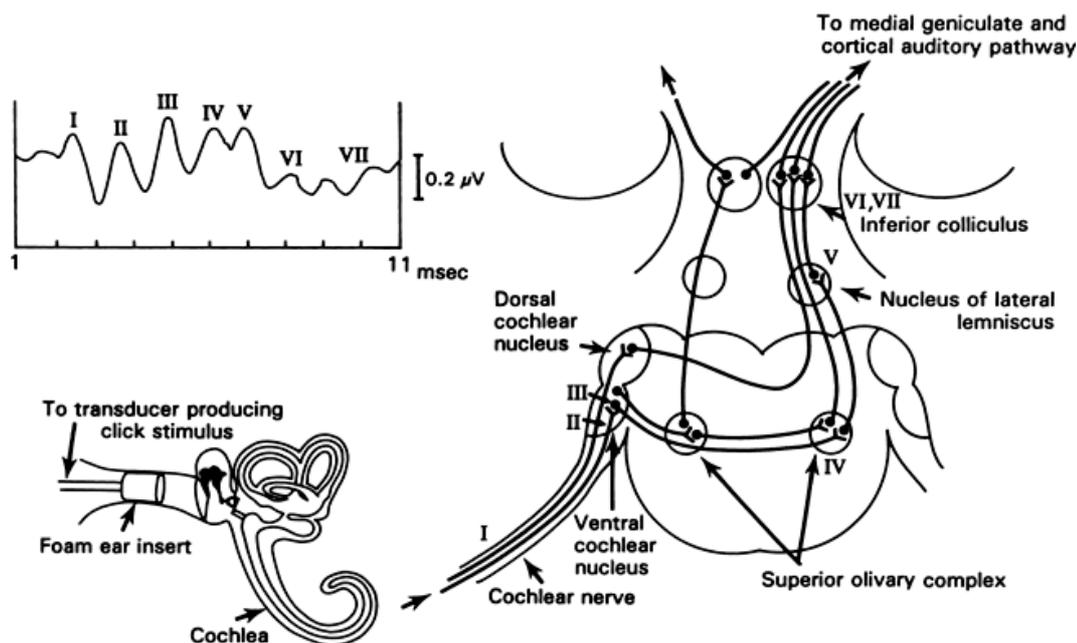


Figura 5. Correlazione anatomo-neurofisiologica degli ABR

Riassumendo, le onde maggiormente affidabili, in grado di fornire le informazioni più utili sono le onde I e V; le onde II e III spesso sono altalenanti durante le procedure di monitoraggio, risultando quindi povere di significato clinico. Le onde IV, VI e VII presentano una variabilità tale da renderle inutilizzabili per uno IOM.

## Criteri d'allarme

Per quanto riguarda l'ampiezza, il criterio d'allarme comunemente usato è rappresentato dalla riduzione del 50% rispetto alla baseline. Per la latenza, invece, alcuni considerano significativo un aumento del 10%. Tuttavia, dato che il 10% corrisponde a circa 0,5 ms, questo criterio espone ad un elevato rischio di falsi-positivi, per cui molti centri utilizzano come criterio dall'allarme l'aumento di 1 ms sia della latenza assoluta dell'onda V o della latenza inter-picco I-V. Uno studio sul monitoraggio degli ABR in pazienti sottoposti a chirurgia per una varietà di patologie suggerisce che dovrebbero essere usati criteri d'allarme diversi a seconda delle specifiche situazioni cliniche (76). I pazienti sottoposti ad una chirurgia dell'angolo ponto-cerebellare per la resezione di un tumore hanno un alto rischio di perdita dell'udito, e quindi può essere appropriato notificare il chirurgo anche di

alterazioni minori rispetto alle baseline. Al contrario, pazienti sottoposti a chirurgia di altro tipo, come ad esempio una decompressione microvascolare, sono meno a rischio di riscontrare deficit dell'udito anche con alterazioni maggiori degli ABR, fintanto che l'onda V non scompare: in questi casi la riduzione di ampiezza del 50% e l'aumento di latenza di 1ms possono essere dei criteri d'allarme appropriati (77).

## **Applicazioni nella neurofisiologia intraoperatoria**

L'utilità di questo test nella neurofisiologia intraoperatoria deriva dalla possibilità di monitorare le funzioni delle vie uditive dal nervo cocleare fino al mesencefalo, passando per le strutture del tronco encefalico. Di conseguenza, il monitoraggio degli ABR può essere utilizzato nelle procedure chirurgiche che possono lesionare l'VIII nc, come la chirurgia dell'angolo ponto-cerebellare (ad es. schwannomi del nervo acustico), o decompressioni microvascolari dei nervi trigemino o faciale. Gli ABR possono anche essere sfruttati nelle procedure che possono lesionare il tronco encefalico in modo più diffuso, come nelle resezioni tumorali di tale distretto, nella chirurgia vascolare della circolazione posteriore o nelle decompressioni suboccipitali.

## **Potenziali evocati motori**

### **Principi dei MEP**

Nei pazienti ambulatoriali, i MEP eliciti grazie ad una stimolazione magnetica transcranica (TMS), costituiscono un metodo impiegato nella diagnosi clinica di alcune patologie neurologiche e nella ricerca sperimentale. Tuttavia, i MEP eliciti tramite TMS sono molto sensibili agli effetti degli anestetici e, quindi, non sono affidabili per l'uso intraoperatorio. D'altro canto, una stimolazione corticale elettrica per elicitare i MEP risulta alquanto spiacevole per i pazienti svegli, ma rappresenta una tecnica priva di questa problematica per il monitoraggio neurofisiologico delle vie motorie nel paziente anestetizzato. Tale metodica implica la somministrazione di una corrente elettrica (transcranica, corticale diretta o sottocorticale) con lo scopo di depolarizzare il tratto corticospinale prossimalmente al sito chirurgico. La

fisiologica trasmissione dell'impulso elettrico creato, attraverso le porzioni delle vie motorie a rischio di lesione, viene valutata osservando le risposte evocate a livello spinale o muscolare, registrate distalmente al sito chirurgico. Di conseguenza, questa metodica analizza l'integrità delle vie motorie dalla corteccia al muscolo. Sebbene ci siano diverse vie motorie, il tratto corticospinale laterale è quello che maggiormente contribuisce all'attivazione dei muscoli distali degli arti. Inoltre, i tratti corticospinali sono l'unica connessione discendente diretta tra la corteccia e il midollo spinale e sono fondamentali per il movimento volontario. I MEP riflettono principalmente l'attività di questi fasci.

Risulta necessario sottolineare che esistono tre tipi differenti di MEP: i MEP muscolari (mMEP), l'onda D e l'onda I. Però, dato che l'onda I è maggiormente suscettibile agli effetti dell'anestesia, i mMEP e l'onda D sono quelli più rilevanti per lo IOM.

I MEP elicitati con stimolazione transcranica sono usati per monitorare le porzioni intracraniche delle vie motorie e il midollo spinale; in aggiunta, l'onda D è particolarmente utile per la resezione di tumori intramidollari. I MEP transcranici possono essere usati anche per monitorare le vie motorie e rilevare quadri di ischemia cerebrale (in particolare ischemie della corona radiata o della capsula interna) in procedure di clipping di aneurismi, endoarteriectomia carotidea o chirurgia cardiaca o dell'arco aortico. I mMEP stimolati direttamente a livello corticale o sottocorticale sono utilizzati per il monitoraggio del tratto corticospinale e per il mappaggio della corteccia motoria e delle porzioni sottocorticali delle vie motorie nella chirurgia sovratentoriale.

Come i meccanismi di disfunzione neurofisiologica e le caratteristiche delle alterazioni, così i criteri d'allarme e la possibilità di revertire il danno variano da procedura a procedura.

## **Metodologia**

### **Stimolazione**

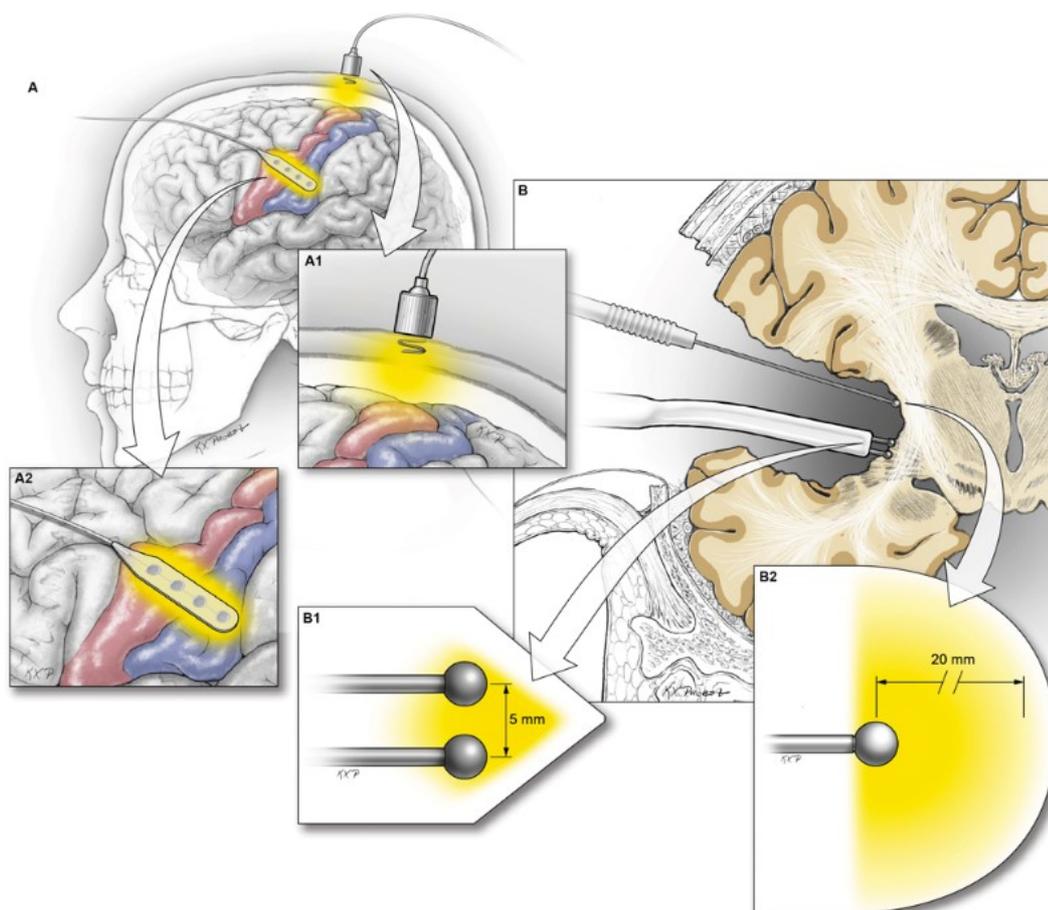
Durante la stimolazione elettrica transcranica, a causa dell'ampiezza di stimolo relativamente alta che si rende necessaria per superare l'impedenza delle ossa craniche, la stimolazione, il più delle volte, non si limita alla corteccia, tantomeno alla sola corteccia motoria primaria. Infatti, la stimolazione transcranica elicitava strutture anche più profonde, incluse la corona radiata e la capsula interna. Il monitoraggio rimane affidabile fintanto che vengono attivati distretti al di sopra del sito chirurgico, come nel caso della chirurgia spinale. Tuttavia, durante la chirurgia sovratentoriale, per questa mancata selettività, l'attivazione di strutture profonde può essere inadeguata, poiché avviene distalmente al sito di potenziale lesione chirurgica. Un modo per identificare una stimolazione profonda è valutare se la latenza dei MEP si riduce eccessivamente, suggerendo un livello di stimolazione più distale. Inoltre, se la stimolazione ad alta intensità avviene a livello del tronco encefalico, è possibile elicitare una risposta bilaterale nonostante venga stimolato un solo lato. Nella chirurgia sovratentoriale, è essenziale stimolare ad un'intensità relativamente bassa qualora si stimoli per via transcranica o, ancora meglio, basarsi sulla stimolazione corticale diretta per una stimolazione selettiva della corteccia motoria primaria.

### **Tipi di elettrodi stimolanti**

Nella maggior parte dei casi vengono utilizzati elettrodi ad ago corkscrew, perché offrono maggior affidabilità nel rimanere adesi allo scalpo del paziente. Occasionalmente, questi possono causare dei sanguinamenti locali, facilmente gestibili. In alternativa, possono essere utilizzati degli aghi sottocutanei, ma sono maggiormente a rischio di sfilarsi e di malposizionamento. Nel caso della stimolazione corticale diretta per il mappaggio motorio durante la chirurgia oncologica cerebrale, si usano probe monopolari, che il chirurgo utilizza manualmente, per fornire una stimolazione anodica, con un riferimento rappresentato da un elettrodo corkscrew o ad ago sottocutaneo, posizionato il più vicino possibile alla ferita chirurgica, che rappresenta il catodo (figura 6). Per la stimolazione sottocorticale si utilizza una polarità invertita: la probe

fornisce uno stimolo catodico e l'elettrodo di riferimento rappresenta l'anodo. Se si rende necessario un monitoraggio motorio continuo, è possibile una stimolazione corticale diretta grazie a degli elettrodi a strip subdurali posizionati al di sopra della corteccia motoria, fornendo lo stimolo con uno o più dei suoi contatti.

Nella Figura 6 sono raffigurate le metodiche di stimolazione dei MEP.



*Figura 6. A) Stimolazione transcranica con elettrodo corckscrew (A1) o corticale diretta con strip a 4 contatti (A2). B) Stimolazione sottocorticale con probe bipolare (B1) e monopolare (B2)*

### **Siti di stimolazione**

L'accuratezza del sito di stimolazione è fondamentale per ottenere dei MEP di massima ampiezza con una minor intensità di stimolo, producendo un movimento del paziente il più contenuto possibile. Inoltre, se questa procedura venisse seguita con accuratezza, dovrebbe garantire un buon margine per aumentare l'intensità di stimolo durante procedure di lunga

durata, nel caso in cui le ampiezze dei MEP dovessero iniziare a ridursi come conseguenza del regime anestesiológico o per altri fattori.

Ci sono molti fattori da tenere in considerazione per determinare il posizionamento ideale degli elettrodi stimolanti sullo scampo. Poiché l'obiettivo principale è una stimolazione quanto più specifica possibile e di attivare l'area con la maggior densità neuronale, ovvero la corteccia motoria primaria corrispondente al braccio/mano e alla gamba/piede, come rappresentati dall'homunculus motorio, gli elettrodi stimolanti dovrebbero essere posizionati al di sopra di queste regioni. Perciò, il loro posizionamento sullo scalpo è su C1, C2, C3, e C4. C1 e C2 si trovano a metà tra Cz e, rispettivamente, C3 e C4. C3 e C4, localizzati più in basso nella convessità emisferica, sono più vicini alle aree motorie del braccio e della mano. C1 e C2, più vicini alla linea mediana, sovrastano le regioni motorie dell'arto inferiore. Quindi, queste coppie di elettrodi possono essere usate in maniera preferenziale per migliorare la stimolazione delle rispettive regioni. Alcuni autori hanno utilizzato un'altra coppia di elettrodi, Cz e un elettrodo posto 6cm anteriormente a Cz, che sembra stimolare in maniera più selettiva le regioni dell'arto inferiore, specialmente quelle localizzate in profondità nella scissura interemisferica (78). Comunque, in questo caso, la corrente ha direzione antero-posteriore, attivando i neuroni preferenzialmente per via trans-sinaptica, generando più onde I che onde D. Tuttavia, a causa del significativo impatto che hanno gli anestetici sulla generazione delle onde I, nello IOM è più facile che sia l'accumulo di onde D a provocare i MEP (78). In altri casi, invece, è possibile ottenere delle risposte MEP migliori dagli arti inferiori utilizzando la coppia di elettrodi C3-C4. Questo probabilmente per una migliore attivazione delle fibre dell'arto inferiore nel tratto cortico-spinale, grazie ad una stimolazione più profonda permessa da questa coppia di elettrodi rispetto a quella C1-C2. Lo svantaggio è che la stimolazione con C3-C4 genera maggiore movimento nel paziente, proprio per questo motivo. Di contro, la stimolazione C1-C2 transcranica risulta in minor movimenti del corpo e del braccio. In alcuni casi, poi, per una variabilità nella disposizione dell'homunculus motorio (ad esempio, questo può essere dislocato dalla presenza di una lesione

tumorale), può essere utile combinare gli elettrodi stimolanti in maniera differente (ad esempio C1-C4 o C2-C3).

Il posizionamento di elettrodi corkscrew a C1/C2 e C3/C4 permette di indurre una corrente con direzione latero-mediale. Questo ha una notevole rilevanza, in quanto la corrente elettrica indotta deve avere una componente parallela alle fibre nervose per stimolare il neurone e si ritiene che una stimolazione elettrica transcranica attivi preferenzialmente l'assone. Quando si affrontano monitoraggi del tronco encefalico bisognerebbe tenere in considerazione che una stimolazione latero-mediale aumenta il rischio che un'intensità troppo elevata attivi fibre cortico-bulbari a livello del tronco encefalico o del forame magno. Per questo tipo di chirurgie si suggeriscono C3-Cz e C4-Cz come alternative per una stimolazione focale della corteccia motoria della faccia o dei muscoli laringei.

Dato che piccole variazioni nel posizionamento degli elettrodi stimolanti hanno un impatto rilevante sul successo della registrazione dei MEP, si consiglia di posizionarli grazie al sistema internazionale 10-20. Inoltre, a causa di una significativa variabilità interindividuale, si raccomanda di posizionare almeno gli elettrodi C1/C2 e C3/C4, in maniera tale da poter modificare rapidamente le coppie di elettrodi stimolanti durante il monitoraggio, qualora fosse necessario, con l'obiettivo di ottenere MEP di buona qualità da tutti gli arti, minimizzando il movimento del corpo che potrebbe interferire con la procedura chirurgica. Oltre al posizionamento degli elettrodi, anche lo spessore del cranio, la profondità delle scissure e la composizione del liquor influenzano la generazione dei MEP (79).

### **Metodi e parametri di stimolazione: vantaggi della stimolazione anodica e delle tecniche di facilitazione**

Le risposte della corteccia motoria alle stimolazioni elettriche e le loro differenze, qualora venga fornita una stimolazione anodica o catodica, sono state ampiamente studiate (80-82). Nel complesso, vi è consenso nel considerare la stimolazione anodica superiore per la stimolazione dei neuroni piramidali corticali. I loro dendriti apicali si iperpolarizzano sotto l'anodo, causando una depolarizzazione dei loro assoni. Inoltre, gli assoni che

decorrono orizzontalmente alla corteccia e i neuroni intracorticali sono inibiti dalla stimolazione anodica. Tale effetto incrementa ulteriormente la focalità della stimolazione anodica, limitandola ai neuroni corticifughi. Al contrario, una stimolazione catodica favorisce l'eccitazione dei neuroni intracorticali, risultando in un'eccitazione indiretta dei neuroni piramidali. Quindi, con uno stimolo fornito ad intensità di soglia, la stimolazione anodica elicit preferibilmente le onde D, mentre la stimolazione catodica le onde I. Quest'ultime sono caratterizzate da una morfologia più complessa, da latenze maggiori, da ampiezze variabili e sono più sensibili agli anestetici. Inoltre, la stimolazione anodica focale elicit onde D ad un'intensità minore rispetto alla stimolazione catodica, garantendo allo stesso tempo una variabilità di ampiezza significativamente minore in registrazioni successive, se confrontate a quelle elicitate da una stimolazione catodica.

Nelle stimolazioni catodiche ripetitive, invece, l'ampiezza delle onde D può aumentare significativamente. Tale variabilità e l'aumento e l'aumento dell'intensità soglia rendono la stimolazione catodica meno vantaggiosa per il monitoraggio continuo dell'onda D.

Questa differenza di soglia è dovuta al fatto che i due tipi di stimolazione agiscono su due siti diversi del neurone piramidale o dell'assone, aventi eccitabilità diverse. Si ritiene che la stimolazione anodica agisca sul cono d'emergenza, mentre quella anodica depolarizzi porzioni più superficiali, come i dendriti e il soma.

Ad un'intensità di stimolazione sopramassimale, entrambi i tipi di stimolazione elicitano onde D e I. Questo è il motivo per cui, anche se la polarità della stimolazione viene accidentalmente invertita, stimolare con correnti molto alte comporta comunque delle risposte muscolari.

La differenza tra i due tipi di stimolazione, insieme alle loro differenti soglie di depolarizzazione, diviene importante anche durante le procedure di mapping della corteccia motoria.

In sostanza, la stimolazione anodica della corteccia motoria primaria è più efficace della stimolazione catodica, in particolare in paziente anestetizzati,

poiché causa una depolarizzazione diretta dei neuroni piramidali. Il contrario vale per la stimolazione sottocorticale, dopo la stimolazione catodica è più indicata.

Quindi, per la stimolazione elettrica transcranica, l'elettrodo attivo è connesso all'anodo. Per esempio, se bisogna stimolare l'emisfero destro, gli elettrodi C2 o C4 vengono connessi all'anodo, mentre C1 e C3 al catodo. In caso di stimolazione corticale diretta tramite strip, il contatto situato sulla corteccia motoria è l'anodo.

In alcuni pazienti, anche la somministrazione di un treno di stimoli è insufficiente a generare un MEP. In questo caso è opportuno somministrare uno "stimolo condizionante" che depolarizzi la membrana dell' $\alpha$  motoneurone, incrementandone l'eccitabilità e di conseguenza facilitandone la risposta agli stimoli seguenti. Sia lo stimolo condizionante che quello per generare il MEP vero e proprio attivano un pool di neuroni che può parzialmente sovrapporsi: tale aspetto è alla base della facilitazione (83).

Per quanto riguarda i parametri di stimolazione, bisogna ricordare che l'EPSP elicitato a livello del motoneurone da una singola attivazione del tratto corticospinale dura circa 7ms. Di conseguenza, ci si aspetta un accumulo di EPSP a livello del motoneurone qualora venga fornito un rapido treno di stimoli anodici alla corteccia motoria primaria con un intervallo inter-stimolo (ISI) inferiore a 7ms (84). L'ISI corrisponde alla frequenza di stimoli (all'interno dello stesso treno) e corrisponde ad una frequenza maggiore di 150 Hz. Tuttavia, risposte motorie a breve latenza, come quelle dei MEP corticobulbari, potrebbero essere difficili da registrare e distinguere dall'artefatto da stimolo, a causa della corta distanza temporale tra i due. In questi casi, è consigliato ridurre l'ISI a 2ms (frequenza di 500 Hz). Questo permette di rendere l'artefatto da stimolo più breve, evitando che si sovrapponga al MEP muscolare.

Il numero di stimoli per ciascun treno è variabile: generalmente, a seconda delle necessità e della facilità di elicitare i MEP in quel paziente, si va dai 3 ai 7 stimoli per treno.

Quando viene utilizzata una stimolazione a corrente costante, la frequenza dei treni di stimolo può variare, anche se quelle a 1 o 2 Hz sono tra le più diffuse nella pratica clinica. Alcuni autori suggeriscono che una frequenza di 0.5 Hz riduca la variabilità tra una stimolazione e l'altra (85).

Nella stimolazione a corrente costante, l'intensità dello stimolo può essere aumentata fino a 200-300 mA per la stimolazione transcranica e fino a 25 mA per la stimolazione corticale diretta. Le soglie di stimolazione possono essere alquanto variabili, andando solitamente dai 40 ai 200 mA per la stimolazione transcranica e dall'1.5 ai 25 mA per la stimolazione corticale diretta.

Per ottenere le onde D è possibile sfruttare un treno a singolo stimolo a 1 Hz, mantenendo gli altri parametri inalterati.

Tali parametri, specie quelli relativi all'intensità della stimolazione sono riferiti a stimoli di forma quadrata della durata di 0.5 ms, tra le più utilizzate nella pratica clinica. Al calare della durata dei singoli impulsi è necessario aumentare l'intensità di stimolazione al fine di ottenere una risposta MEP di pari ampiezza e latenza.

## **Registrazione**

### **Tipi di elettrodi registranti**

Per registrare i mMEP vengono generalmente usati degli elettrodi ad ago sottocutanei inseriti nei muscoli di interesse. Il vantaggio degli elettrodi ad ago è quello di non richiedere una preparazione della cute e essere più rapidi nel loro posizionamento. Inoltre, aumentano il SNR, abbassando le impedenze e captando meno interferenze dell'ambiente, permettendo delle registrazioni più pulite. Lo svantaggio principale, oltre al trascurabile rischio infettivo, è legato al fatto che, essendo invasivi, possono essere posizionati sul paziente solo dopo l'induzione anestesologica. In alternativa, si possono usare degli elettrodi di superficie, posizionabili sul paziente già prima dell'ingresso in sala operatoria. Vengono posizionati due elettrodi per muscolo, uno attivo (a livello, se possibile, del ventre muscolare) e uno di riferimento.

Per la registrazione dell'onda D, invece, si utilizzano degli elettrodi spinali epidurali a 2 o 3 contatti.

### **Siti di registrazione, canali e potenziali registrati**

I siti di registrazione dipendono dai mMEP che si vogliono ottenere. I muscoli scelti dipendono dalle strutture coinvolte nell'intervento e della localizzazione di deficit motori pre-esistenti. Nel caso della chirurgia spinale, ad esempio, è importante includere sia muscoli relativi ai miomeri coinvolti, sia muscoli di riferimento, prossimali al livello della chirurgia, per permettere di discriminare tra le alterazioni dovute a fattori sistemici (anestesia, bassa pressione arteriosa, perdite ematiche o malposizionamento del paziente) da quelle dovute alla manipolazione spinale, in quanto queste ultime sono presenti solamente nei muscoli corrispondenti ai miomeri distali al sito chirurgico.

Per il mappaggio e il monitoraggio nella chirurgia sovratentoriale, come nella resezione di tumori cerebrali, utilizzare specifici muscoli è meno importante, tant'è che è possibile, qualora fosse necessario, compromettere la specificità per aumentare la sensibilità riferendo due muscoli tra loro. Questo permette di monitorare in maniera estensiva l'emisoma controlaterale alla craniotomia.

Idealmente, il setup degli elettrodi registranti i mMEP dovrebbe iniziare quando il paziente è sveglio: è importante identificare correttamente i muscoli da cui si registreranno i mMEP, e questo alcune volte richiede la collaborazione del paziente per eseguire, ad esempio, una contrazione volontaria del muscolo. Inoltre, ci sono punti di repere che possono guidare nel posizionamento degli elettrodi.

I mMEP registrati a livello muscolare sono, di fatto dei CMAPs (potenziali d'azione muscolare composti). I mMEP sono generalmente potenziali polifasici con latenza variabile, minore per i muscoli innervati dai miomeri cervicali e maggiore per i muscoli innervati dei miomeri lombosacrali (da 15 a 60 ms circa). La variabilità nell'ampiezza e nella durata dipende dal numero e dalla sincronia delle fibre muscolari depolarizzate.

Per l'onda D, l'elettrodo registrante è posizionato dal chirurgo a lv epidurale o subdurale, a seconda delle preferenze dell'operatore, senza che vi siano differenze significative tra i due approcci. Gli elettrodi sottodurali eliminano il rischio di lesione delle veni epidurali, anche perché l'elettrodo viene inserito

alla cieca, e assicurano un posizionamento dell'elettrodo più stabile. Lo svantaggio principale dell'elettrodo sottodurale è che possono esserci interferenze dovute al liquor che compromettono la registrazione. Il posizionamento dell'elettrodo può essere anche problematico, specialmente nei casi di reintervento o in seguito a terapia radiante che ha comportato l'instaurarsi di adesioni durali. Possibilmente, andrebbero posizionati due elettrodi, uno prossimalmente e uno distalmente al sito chirurgico. Il posizionamento dell'elettrodo per l'onda D, inoltre, è difficilmente fattibile per i casi cervicali alti. Per la chirurgia al di sotto di T10, invece, la registrazione dell'onda D diventa inaffidabile per l'esigua quantità di fibre nervose a questo livello. L'ampiezza dell'onda D, quindi, varia in base al sito di registrazione: in media l'ampiezza è di 5-30  $\mu\text{V}$ , ma alcuni autori hanno ottenuto potenziali anche di 60  $\mu\text{V}$  (86).

### **Tecnica di registrazione**

I MEP vengono rappresentati con una timebase solitamente di 10 ms/div, anche se è possibile ridurla a 5 ms/div per i muscoli del distretto facciale e dell'arto superiore o aumentarla a 20 ms/div per i mMEP dei muscoli degli arti inferiori.

Per quanto riguarda la sensibilità, invece, questa è talmente variabile, non solo tra un paziente e l'altro ma anche tra un muscolo e l'altro, che non è possibile stabilire delle linee guida. Pertanto, per una corretta visualizzazione dei MEP, la sensibilità va aggiustata in maniera muscolo-specifica al momento dell'esecuzione delle baseline a seconda delle necessità.

Per quanto riguarda l'onda D, lo stesso elettrodo viene sfruttato sia per il lato destro che per il sinistro; la time-base è di 5-10 ms/div e la sensibilità va adattata al singolo caso.

Per registrare i mMEP non è necessario procedere all'averaging, mentre per l'onda D può rendersi necessaria la mediazione di un numero di tracce variabile ma solitamente contenuto (10-20 tracce).

Uno stimolo di intensità maggiore comporta mMEP e onde D di ampiezza maggiore e latenza minore anche se si rischia di compromettere l'accuratezza nella lateralizzazione delle risposte.

## **Interpretazione**

### **Anatomia**

I mMEP sono il risultato della stimolazione del tratto cortico-spinale discendente, coinvolto sia nel sistema piramidale che in quello extrapiramidale. Le cellule da cui origina tale sistema sono principalmente le cellule piramidali giganti di Betz, localizzate a livello della lamina V, soprattutto nell'area 4 precentrale di Brodmann, ma anche delle aree 4 (pre-centrale), 6 (pre-motoria), 3a, 3b, 1, 2 (post-centrali) e 5 (parietale) (87). La stimolazione monopolare anodica depolarizza preferenzialmente questi neuroni piramidali, perché l'assone e le regioni adiacenti hanno una soglia di stimolazione più bassa rispetto ai dendriti e al soma cellulare (88). L'integrità di queste fibre e dell'intero sistema corticospinale è essenziale per evitare deficit motori permanenti.

Queste fibre, poi, convergono nella corona radiata, passano attraverso la capsula interna, e discendono nella crux cerebri. Dopo di che, nel midollo allungato, le fibre formano le piramidi bulbari e, a livello della giunzione cervico-midollare, il 70-90% delle fibre decussa per formare il tratto corticospinale discendente nel funicolo laterale del midollo spinale, controlateralmente all'emisfero di origine. Due tratti minori discendono senza decussare, anteriormente e antero-lateralmente nel midollo. Raggiunto il mielomero di appartenenza, il primo motoneurone contrae sinapsi con il secondo motoneurone a livello del corno anteriore del midollo spinale. L'assone del secondo motoneurone, infine, fuoriesce dal midollo attraverso la radice ventrali formando il nervo motorio periferico.

## **Correlazione neuroanatomo-neurofisiologica**

### **mMEP**

Come precedentemente anticipato, i mMEP rappresentano dei CMAP, dovuti all'attivazione di numerose unità motorie. mMEP elicitati in un muscolo sano, con un'appropriata stimolazione, solitamente hanno una morfologia polifasica, ampiezze elevate (fino a migliaia di  $\mu\text{V}$ ), durata e latenza variabili. Questo è da attribuire alle fluttuazioni nello stato di facilitazione degli  $\alpha$  motoneuroni, indotto dall'azione dei primi motoneuroni, da sinapsi sensoriali e da sinapsi rilascianti trasmettitori neuromodulanti, come norepinefrina e serotonina, che ne influenzano l'eccitabilità (89,90).

Come si può intuire, inoltre, la latenza è direttamente proporzionale alla distanza tra la corteccia e il muscolo da cui avviene la registrazione.

anche la durata della risposta può dare informazioni riguardo lo stato della conduzione motoria. Per esempio, un mMEP di morfologia semplificata e di breve durata potrebbe indicare che un numero esiguo di fibre cortico-spinali si è attivato normalmente, mentre altre sono andate incontro a blocchi di conduzione, a ridotta eccitabilità o all'incapacità di attivare adeguatamente il secondo motoneurone. Questo fenomeno potrebbe essere dovuto a fattori quali l'anestesia e l'ipotermia, ma può anche indicare l'instaurarsi di un danno, ad esempio ischemico, a livello del corno anteriore.

Registrare con elettrodi di superficie, poi, solitamente determina morfologie più semplificate dei potenziali.

Infine, anche un aumento anomalo delle latenze assolute può essere indicativo di una ridotta velocità di conduzione centrale, dovuta ad esempio a mielopatia o ad una neuropatia periferica. Quindi, in questi casi, prima di affermare che i mMEP non siano elicetabili, è necessario assicurarsi, modificando la timebase, che non abbiano una latenza tale da non essere mostrati a schermo.

### **Onda D**

L'onda D rappresenta la trasmissione dell'impulso elettrico depolarizzante, generato dalla stimolazione dei neuroni corticospinali, che viaggia distalmente lungo una via priva di sinapsi. Con una stimolazione elettrica ad

elevata intensità è possibile ridurre la latenza del potenziale o determinarne una biforcazione/triforcazione in componenti precoci, corrispondenti molto probabilmente all'attivazione della capsula interna e del tronco encefalico (89). Diversi studi, poi hanno dimostrato che esiste una possibile variabilità tra i diversi trial di onde D, pur mantenendo la stimolazione costante (91). Questo è da tenere in considerazione anche nel momento in cui si valutano eventuali fluttuazioni dei mMEP, ovvero che l'impulso che decorre il tratto corticospinale, seppur generato da uno stimolo di pari caratteristiche, potrebbe non essere sempre identico. Tuttavia, vi è consenso unanime nel considerare l'onda D un potenziale molto robusto, soprattutto se confrontato con i mMEP, con una variabilità tra i trial possibile, come visto, ma molto ridotta, soprattutto se viene eseguita una stimolazione anodica.

Dato che i generatori dell'onda D sono prossimali agli  $\alpha$ -motoneuroni, tale potenziale non si basa né su una sinapsi inter-neuronale né sulla trasmissione neuromuscolare. Quindi, tali onde non sono influenzate significativamente dagli anestetici o dagli agenti neuromuscolari. Tuttavia, è stato dimostrato che alcuni agenti inalatori possono influenzare la velocità di conduzione del tratto corticospinale. L'onda D è rappresentata da un'elettronegatività, ovvero una deflessione verso l'alto, avente una latenza relativamente breve, proporzionale a quanto il sito di registrazione sia distale.

Uno svantaggio dell'onda D è che, nel 20% dei pazienti con un tumore spinale intramidollare, non è presente all'inizio della chirurgia per una desincronizzazione delle fibre nervose lungo il tratto corticospinale. L'onda D, poi, non risulta utile nella chirurgia della scoliosi o degli aneurismi dell'aorta toraco-addominale.

La Figura 7 mostra una schematizzazione della correlazione anatomo-neurofisiologica dei MEP.

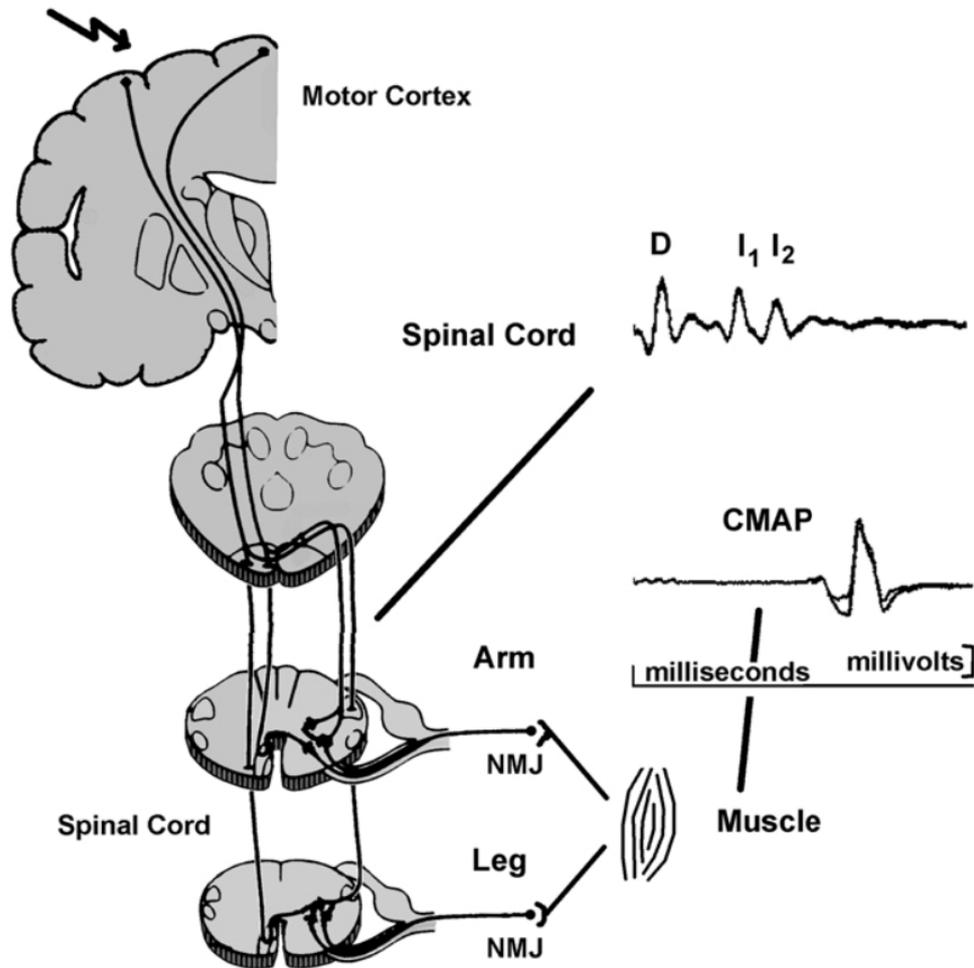


Figura 7. Correlazione anatomo-neurofisiologica dei MEP

## Criteri d'allarme

### mMEP

L'interpretazione delle alterazioni dei mMEP è complessa e non vi è ancora un consenso unanime su quali criteri d'allarme considerare indicativi di un possibile deficit neurologico. Questo a causa della significativa variabilità intra e interindividuale per quanto riguarda le ampiezze e la morfologia dei potenziali e, in misura minore, per quanto riguarda gli altri parametri, come la latenza e la durata.

**Confondenti e variabilità intra-individuale.** i mMEP dipendono da una via polisinaptica, e questo li rende sensibili agli anestetici e ai miorilassanti. Di conseguenza, determinate concentrazioni di farmaci possono determinare fluttuazioni nell'ampiezza dei mMEP. Alcune volte questa correlazione è facile

da individuare (ad esempio dopo la somministrazione di un bolo di propofol), mentre altre volte, anche senza modificare il regime anestesiológico, si può assistere ad un graduale deterioramento dei potenziali per un effetto noto di calo anestesiológico (“anesthetic fade”). Anche l’ipotermia e altri fattori sistemici, come la pressione arteriosa, o locali, come ischemie distrettuali, possono influenzare i mMEP.

Tralasciando questi fattori confondenti, i mMEP possono comunque mostrare una variabilità intra-individuale, dovuta a delle fluttuazioni nell’efficienza dalla stimolazione (92). Questo potrebbe essere dovuto all’iperpolarizzazione delle regioni corticali stimulate in un certo momento, comportando la necessità di più stimoli per essere correttamente depolarizzate.

Spesso la ragione precisa di alcune fluttuazioni è difficile da individuare, come nel caso di improvvise variazioni nelle impedenze (cosa da considerare soprattutto nel caso si fornisca una stimolazione a voltaggio costante), o ridistribuzioni dei liquidi intracranici (da valutare, invece, maggiormente nelle stimolazioni a corrente costante), o la presenza di aria.

Journee et al. ritengono che tali variazioni dei mMEP siano minime qualora venga fornito una stimolazione sovramassimale e, invece, massima qualora venga fornita una corrente di intensità inferiore. Si raccomanda, pertanto, di monitorare i mMEP tramite una stimolazione sovramassimale, non dimenticando però che questo comporta movimenti maggior del paziente che potrebbero interferire con la procedura chirurgica.

Alcuni autori raccomandano, a inizio intervento, di valutare la variabilità dei mMEP relativa a ciascun muscolo, individuando quelli con variabilità maggiore e per i quali aumenta il rischio di falsi positivi nel caso il calo delle ampiezze rispetti i criteri d’allarme.

Alcuni autori, infine, hanno dimostrato che l’applicazione di ottimali parametri di stimolazione aiuta a ridurre tale variabilità nei mMEP

**Ampiezza.** Un calo di ampiezza pari o superiore al 50%, somministrando uno stimolo costante per intensità, è considerato significativo da molti autori. Tuttavia, altri considerano un cut-off dell’80%, in quanto criticano che la soglia

del 50% comporti un rischio maggiore di falsi positivi, anche considerando la variabilità che può esserci nei potenziali elicitati da stimoli in sequenza di pari caratteristiche, in particolare in caso di stimolazione sottomassimale (89,92). Questo potrebbe rappresentare un problema, in particolare durante il monitoraggio delle procedure spinali, a causa del comportamento non lineare dei mMEP, con un significativo calo di ampiezza anche quando vi sia una piccola riduzione nella conduzione del tratto corticospinale (93). Quindi, il secondo criterio è indicato come più appropriato in procedure di questo tipo (94-96).

Invece, alcune equipe considerano la scomparsa dei mMEP come unico criterio di ampiezza affidabile durante la chirurgia spinale (97-99). Questo criterio deriva da osservazioni svolte durante il monitoraggio di resezioni tumorali spinali intramidollari. Durante queste procedure la perdita completa e irreversibile dei mMEP è altamente predittiva di deficit neurologici motori di nuova insorgenza, con o senza la possibilità di recupero nel lungo periodo.

In ultimo, per le chirurgie coinvolgenti le strutture nervose prossimali al midollo spinale (tronco encefalico e chirurgia sovratentoriale), una riduzione di ampiezza del 50% è considerato un criterio d'allarme maggiore (100-102).

**Soglia.** Questo criterio è stato proposto per diversi tipi di chirurgia, incluse la chirurgia spinale, cerebrale e ortopedica (102-104). Un aumento della soglia di elicitazione dei potenziali indica un danno agli assoni di grosso calibro del tratto corticospinale che hanno soglie più basse. Alcuni autori criticano che l'affidabilità di tali criteri sia minata da numerose condizioni, come il calo anestesilogico, portando a falsi positivi (105). Non di meno, Calancie trovò che un improvviso aumento della soglia di 100V che durava almeno un'ora era predittivo di deficit motorio post-operatorio con pochi casi falsi positivi.

**Semplificazione della morfologia.** Una semplificazione della morfologia, da potenziale polifasico a bifasico, associata ad una riduzione della durata del potenziale, con un concomitante aumento della soglia di stimolo di 100V o più, si è rilevata predittiva di nuovi deficit motori post-operatori nelle resezioni tumorali intramidollari (106). Tuttavia, questo criterio è considerato da molti

troppo sensibile, portando ad una prematura interruzione delle procedure di resezione.

### **Onda D**

A causa della consistenza intra-individuale di questo potenziale a parità di stimolazione, eventuali alterazioni sono più semplici da interpretare rispetto ai mMEP. Eventuali alterazioni di ampiezza dell'onda D sono associate all'outcome motorio post-operatorio a lungo termine. L'entità del calo di ampiezza che è considerata clinicamente significativa differisce in base al tipo di patologia e procedura chirurgica. Ad esempio, una riduzione del 50% o più durante resezioni tumorali intramidollari è stato dimostrato predire deficit motori post-operatori irreversibili (97,98,107). Dopo queste chirurgie, tuttavia, è possibile incorrere in nuovi deficit post-operatori anche qualora in calo di ampiezza sia stato inferiore al 50%.

Per quanto riguarda la chirurgia cerebrale, una riduzione del 30% dell'onda D registrata a livello cervicale si è rilevata significativa (108,109).

Nel monitoraggio di questo potenziale, infine, bisogna fare attenzione a discriminare una riduzione di ampiezza dovuta ad un malposizionamento dell'elettrodo

### **Applicazioni nella neurofisiologia intraoperatoria**

Dato che i potenziali evocati motori elicitati da una stimolazione elettrica corticale sono usati per monitorare l'integrità delle vie motorie discendenti, dalla corteccia motoria ai muscoli, le loro applicazioni sono sostanzialmente le medesime dei SEP.

Nell'ultimo decennio, i MEP sono diventati una parte integrante del monitoraggio del midollo spinale durante procedure neurochirurgiche, ortopedico o vascolari che potrebbero risultare in un danno del midollo spinale. La necessità di aggiungere questa tecnica al monitoraggio dei SEP deriva dal fatto che le due metodiche stimano l'integrità di due sistemi diversi, quello motorio e quello sensitivo, che non hanno solo funzioni diverse ma anche localizzazioni diverse ad ogni livello del sistema nervoso. Infatti, ci sono stati numerosi casi riportati di paraplegia post-operatoria dopo che il

monitoraggio dei SEP, in corso di chirurgia spinale, non aveva rilevato alterazioni significative. Di conseguenza, queste metodiche hanno ruoli complementari nell'assicurarsi un completo e affidabile monitoraggio dell'integrità del nevrasso. Inoltre, recentemente, i mMEP sono sempre più utilizzati per il controllo dell'integrità delle radici nervose ventrali e dei nervi periferici, sebbene la loro utilità sia ancora dibattuta per questi distretti.

Oltre al monitoraggio del midollo spinale, i MEP sono usati per monitorare anche porzioni più prossimali delle vie motorie, durante chirurgie del tronco encefalico o sovratentoriali. In quest'ultimo caso, poi, sarebbero ideali i mMEP prodotti da stimolazione corticale diretta, in quando questa permette di evitare la stimolazione di strutture profonde, distali al sito chirurgico, e movimenti eccessivi del paziente. Tale stimolazione, tramite probe o strip, è utile anche nel mappaggio della corteccia motoria primaria, del tratto corticospinale a livello della capsula interna, del tronco encefalico e del midollo.

L'onda D, rappresentando in modo molto attendibile il passaggio dell'impulso elettrico lungo le vie motorie, è particolarmente utile durante le procedure di resezione tumorale intramidollari, in quanto può guidare il chirurgo nel raggiungere la massima resezione tumorale anche dopo la scomparsa dei mMEP. Alcuni autori hanno indagato l'uso dell'onda D, registrata tramite degli elettrodi epidurali o subdurali posizionati per via transcutanea, per monitorare il tratto corticospinale durante la rimozione di tumori o malformazioni arterovenose sovratentoriali, in quanto è maggiormente predittiva di potenziali deficit motori postoperatori di lungo termine (110).

Tuttavia, l'onda D è una tecnica complessa e più invasiva, motivi per cui il suo uso è limitato più che altro alla chirurgia midollare.

## **Potenziale d'azione del nervo**

### **Principi del NAP**

La stimolazione di un nervo e la registrazione dallo stesso permettono di identificare il CNAP (o NAP). Come si può intuire, tale tecnica ha importanza

nella chirurgia del sistema nervoso periferico, come nelle riparazioni di nervo o l'esplorazione del plesso brachiale o nel monitoraggio di alcuni nervi cranici. Una stimolazione elettrica diretta del nervo elicitava un impulso depolarizzante che, se trasmesso, può essere registrato, sia nel caso di nervi sensitivi (SNAP), misti (MNAP) o del nervo cocleare (CNAP). L'ampiezza dello stimolo soglia, necessario per evocare tale potenziale, non è elevata, ed è generalmente maggiore nel tessuto nervoso patologico rispetto a quello sano. Quindi, confrontare l'intensità soglia, tra nervo sano e malato, permette di apprezzare la severità e la localizzazione della lesione. Quando un assone viene lesionato e sezionato, la porzione distale va incontro a degenerazione Walleriana, mentre la parte prossimale inizia la crescita assonale, con un calibro inferiore, un'eccitabilità minore e una velocità di conduzione ridotta rispetto a prima della lesione. Tuttavia, per tornare ad essere funzionali, ristabilendo la trasmissione elettrica, tali assoni devono aumentare di diametro, fenomeno che potrebbe richiedere mesi o anche non verificarsi. Di conseguenza, è importante la registrazione del NAP durante lo IOM, come importante strumento per evitare lesioni nervose talvolta irreversibili.

## **Metodologia**

### **Stimolazione**

Per il monitoraggio dei nervi periferici, gli stimolatori possono essere delle probe manuali (bipolari o tripolari), e questo permette di essere più specifici e ridurre la diffusione di corrente, oppure i medesimi stimolatori usati per i SEP; nel caso del CNAP vengono usati gli stessi auricolari usati per gli ABR. Il sito di stimolazione varia in base alla localizzazione della patologia del SNP e dal sito di intervento. Per quanto riguarda il SNP, la stimolazione può essere sia in direzione centripeta che centrifuga, con delle differenze. Con lo stimolo prossimale e la registrazione distale alla lesione, il potenziale d'azione si propaga in senso ortodromico e il NAP tende ad essere di ampiezza maggiore che con il setup opposto, con la propagazione antidromica dell'impulso. Infatti, in quest'ultimo caso, se vi è una biforcazione del nervo tra il sito di stimolazione e di registrazione, le fibre stimulate sono solo una parte di quelle

che compongono il nervo nel punto di registrazione, determinando un'ampiezza minore. Di contro, però, la stimolazione antidromica permette di ridurre la risposta motoria che altrimenti potrebbe compromettere il riconoscimento del NAP stesso.

Per ridurre l'artefatto da stimolo, può essere utile iniziare la stimolazione con impulsi di breve durata, così da attivare maggiormente gli assoni motori, mentre, per attivare le piccole fibre sensitive, nervi malati o le fibre rigeneranti, sono necessari stimoli di durata maggiore (111).

### **Registrazione**

Qualora l'esposizione delle strutture nervose lo permetta, per la registrazione è possibile utilizzare una probe bipolare, talvolta dotata di elettrodi ad uncino. Nella maggior parte dei casi, tuttavia, la probe deve essere mantenuta in sede dal chirurgo, e questo può alterare i potenziali registrati. La distanza tra i due elettrodi registranti deve essere sufficiente a registrare il NAP: una distanza troppo ravvicinata, infatti, comporta che entrambi gli elettrodi registrino contemporaneamente da una porzione attiva del nervo, comportando un NAP di ampiezza ridotta se non del tutto assente: infatti, la porzione dell'assone che si attiva in un determinato istante è relativamente lunga (112). La distanza degli elettrodi, quindi, deve essere tra i 2 e i 5 mm. Qualora l'esposizione delle strutture non consenta di utilizzare la probe bipolare, è opportuno utilizzare degli elettrodi di superficie pregellati o a coppetta. Inoltre, è consigliabile una distanza di almeno 5 cm tra lo stimolatore e il registrante, altrimenti il rischio di artefatto da stimolo è molto elevato.

Il NAP è solitamente un potenziale bifasico, la cui ampiezza cresce all'aumentare dell'intensità dello stimolo, fino a raggiungere un plateau. L'ampiezza, comunque, può essere molto variabile: generalmente si attesta sui 100-150 uV, ma talvolta può essere di 2 uV. Per quanto riguarda la latenza, essa dipende dalla distanza tra l'elettrodo stimolante e quello registrante e dalla velocità di conduzione della struttura monitorata.

Nel momento in cui si stimola un nervo misto, si genera anche un CMAP che potrebbe interferire con la registrazione e l'interpretazione dei dati: in alcuni casi si rende necessario ridurre l'intensità di stimolo al fine di evitare

l'insorgenza del CMAP. Alcuni aspetti possono aiutare a discriminare il NAP dal CMAP. Quest'ultimo, infatti, è caratterizzato da una latenza maggiore di 2ms e variabile, un'ampiezza superiore a 1mV, una morfologia polifasica e una durata variabile. Invece, un potenziale la cui ampiezza non aumenta all'aumentare dell'intensità di stimolo è suggestivo di NAP.

Le tracce vengono mostrate con una sensibilità di 7-50  $\mu\text{V}/\text{div}$  e una timebase di 0.5-2 ms/div. Vengono utilizzati un LFF a 3-30 Hz e un HFF a 3 kHz.

In Figura 8 un esempio di CNAP.

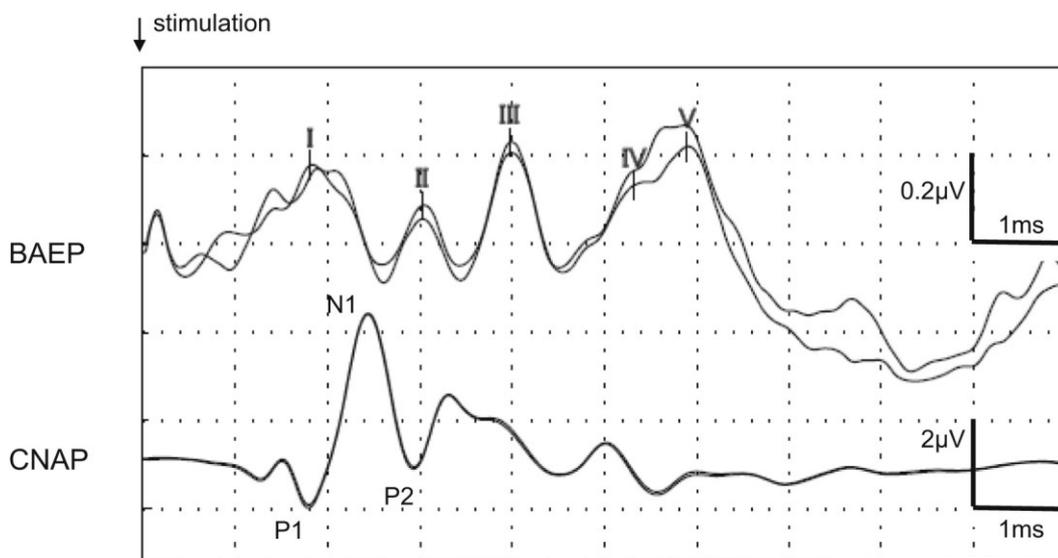


Figura 8. In alto traccia ABR (o BAEP). In basso traccia CNAP caratterizzata dal complesso P1-N1-P2

## Criteri d'allarme

I segnali intraoperatori di una lesione nervosa periferica sono le alterazioni nelle risposte alle stimolazioni elettrico oppure la presenza di attività spontanea o meccanicamente indotta.

Lesioni lievi o moderate causano una riduzione della velocità di conduzione che si tramuta in un aumento delle latenze del NAP o, se le diverse fibre sono coinvolte con entità diversa, ad alterazioni della morfologia con un allargamento del potenziale e riduzione della sua ampiezza. registrato. Se il

danno è severo, invece, si può assistere ad un blocco di conduzione completo (113).

## **Applicazioni nella neurofisiologia intraoperatoria**

Il NAP è una metodica utilizzata per localizzare una lesione situata su un nervo e per stimarne la severità. È anche usato per determinare se ha avuto luogo la rigenerazione assonale e se è sufficiente a preservare, almeno parzialmente, la funzionalità del nervo. Questa è un'informazione ricercata durante la chirurgia di riparazione del nervo, quando viene eseguito l'innesto del nervo, per valutare se la rigenerazione assonale non si è verificata o è inadeguata, senza ulteriori margini di miglioramento.

Infine, tale tecnica viene anche usata nei casi di resezione di tumori nei nervi periferici o cranici, per guidare l'exeresi del tumore preservando la funzionalità del tessuto nervoso.

## **Potenziali evocati visivi**

### **Principi dei VEP**

Le vie visive veicolano l'informazione visiva dalla retina ai lobi occipitali. Quindi, procedure orbitali, transfenoidali, parasellari, corticali (occipitali, ma anche temporali e parietali) e procedure endoscopiche possono determinarne la manipolazione e un danneggiamento.

Lo IOM delle vie visive, tramite i potenziali evocati visivi (VEP) aiuta a fornire importanti informazioni al chirurgo per avvertirlo di possibili complicanze postoperatorie come la diminuzione o la perdita completa della vista.

Tuttavia, sebbene i VEP siano utilizzati con successo come strumento diagnostico, in particolare nelle malattie demielinizzanti come la sclerosi multipla (114,115), ottenere dei VEP stabili e riproducibili nel contesto intraoperatorio, in regime di anestesia generale, risulta complesso.

Negli anni, numerosi autori hanno cercato di ottenere dei VEP intraoperatori, con successo limitato. Negli anni 80, Cedzich concluse che, nonostante dei VEP da flash fossero registrabili durante uno IOM, non vi era correlazione tra il

reperto intraoperatorio e la funzione postoperatoria (116). Chacko et al., nel 1996, valutò i VEP in corso di chirurgia pituitaria transfenoidale, verificando che i pazienti sottoposti al monitoraggio dei VEP riportavano meno deficit visivi rispetto ai pazienti non monitorati (117). Negli anni successivi, alcuni autori eseguirono dei VEP intraoperatori utilizzando solamente l'anestesia intravenosa, migliorando l'acquisizione del potenziale ma mantenendo una bassa correlazione con la funzionalità postoperatoria.

Nel 2010, i team di Kodama, Kamio e Sasaki ottennero dei VEP intraoperatori attendibili e maggiormente correlati alla funzione visiva postoperatoria (118–120). Questo fu possibile concentrandosi sulla stimolazione, assicurandosi che la luce dello stimolo colpisse con precisione la retina.

Tuttavia, nonostante i migliori risultati raggiunti modificando il sistema di somministrazione dello stimolo, vi è ancora un elevato numero di falsi positivi e falsi negativi, suggerendo che altri fattori, come i parametri di registrazione, potrebbero essere cruciali per la realizzazione di VEP più affidabili.

### **Anatomia delle vie visive**

Il nervo ottico, compresi gli assoni delle cellule gangliari, decorre attraverso una porzione intracranica (25mm), poi intracanalicolare, poi di nuovo intracranica (20mm), prima di convergere nel chiasma ottico (121). Il chiasma ottico poggia sopra alla sella turcica, al seno cavernoso e alla ghiandola pituitaria. Superiormente troviamo l'ipotalamo e posteriormente l'infundibolo. A livello del chiasma, le fibre nasali di ogni occhio decussano e raggiungono le fibre temporali dell'occhio controlaterale, formando il tratto ottico. Quindi, ogni tratto ottico contiene le informazioni dal campo visivo controlaterale. Le fibre del tratto ottico contraggono sinapsi nel nucleo genicolato laterale del talamo. Da qui, gli assoni proiettano alla corteccia visiva primaria (area di Brodmann 17) attraverso le radiazioni ottiche. Le fibre con informazioni dalla porzione inferiore del campo visivo decorrono sulla verso la porzione superiore della scissura calcarina, mentre le fibre con informazioni provenienti dal campo visivo superiore, dopo aver girato attorno al corno inferiore del ventricolo laterale (loop di Meyer), si dirigono verso la porzione inferiore della scissura calcarina.

## Metodologia

### Stimolazione

È risaputo che, a differenza della stimolazione tramite pattern alternato, quella tramite flash risulta essere meno sensibile per rilevare difetti di conduzione delle vie visive di rilevanza clinica (114–116,122). Questo spiega l'elevato numero di falsi negativi: sebbene il VEP da flash (fVEP) non rilevi alterazioni intraoperatorie, il paziente si sveglia dalla chirurgia con nuovi deficit visivi. Inoltre, flash di alta intensità permettono di generare risposte che sono indicatori migliori della funzionalità visiva rispetto ai flash di bassa intensità (123). Un'altra ragione per l'elevato numero di falsi negativi potrebbe essere l'impossibilità di realizzare stimolazioni di un solo emicampo, e quindi di rilevare lesioni post-chiasmatiche del tratto ottico ipsilaterale o di parte della radiazione ottica. Alcuni autori suggeriscono che l'alto tasso di falsi positivi sia da ricondurre alla natura imprevedibile dei fVEP, alla loro vulnerabilità agli anestetici e all'efficienza della stimolazione (malposizionamento dei goggle) (124). Goto et al. raccomandano una durata del flash superiore a 20ms, fino a 40ms, per assicurare un VEP più affidabile (118).

Tuttavia, nonostante i citati svantaggi, i fVEP rimangono gli unici a non richiedere la cooperazione del paziente, e quindi possono essere eseguiti nel paziente sedato. Dato che l'interpretazione dei VEP monitorati si basa sul rilevamento di alterazioni rispetto alle baseline del paziente stesso, i fVEP sono comunque considerati uno strumento intraoperatorio adeguato al monitoraggio delle vie visive.

La stimolazione avviene grazie ai già citati goggle, degli occhialini particolari dotati di led, il cui posizionamento e fissaggio è fondamentale per la buona riuscita del monitoraggio. Per ottenere un'attivazione retinica stabile, è opportuno eseguire un periodo di adattamento alle stimolazioni, della durata di un minuto, prima di iniziare il monitoraggio vero e proprio.

In alternativa, alcuni autori sono stati in grado di registrare i VEP tramite la stimolazione elettrica diretta del nervo ottico tramite un elettrodo di

profondità durante procedure di DBS nel globo pallido interno per il trattamento del morbo di Parkinson o della distonia primaria (1).

## **Registrazione**

**Elettrodi registranti.** Tipicamente vengono utilizzati elettrodi da scalpo, a coppetta o corkscrew posizionati, seguendo il sistema internazionale 10-20, su Oz, O1, e O2 (questi due elettrodi, generalmente, sono 5 cm lateralmente rispetto a Oz). L'elettrodo di riferimento è Fz, formando così i canali Oz-Fz, O1-Fz, e O2-Fz. Solitamente la P100, il potenziale dovuto all'arrivo dell'impulso a livello della corteccia visiva primaria, ha ampiezza maggiore nella derivazione Oz-Fz.

In alternativa, Ota et al. (2010) hanno usato degli elettrodi registranti corticali e hanno osservato che l'attività corticale può essere registrata con maggiore risoluzione spaziale e una maggiore intensità di segnale rispetto agli elettrodi da scalpo.

**Parametri di registrazione.** Per i VEP si consiglia di impostare un LFF 1-30 Hz e un HFF a 100-300 Hz. Un filtro LFF a 15 Hz permette di eliminare gran parte dell'attività EEG, migliorando il SNR. Come per gli altri potenziali poi, al variare dei filtri impostati si modificano anche l'ampiezza e la morfologia del potenziale. Per ottenere delle risposte affidabili è necessario eseguire l'averaging di 100-200 tracce. Il potenziale viene mostrato con una sensibilità di 10  $\mu\text{V}/\text{div}$  e una timebase di 30 ms/div.

**Potenziali registrati e loro interpretazione.** I potenziali generati corrispondono al complesso N75, P100, e N145, onde registrate dalla regione occipitale. La P100 rappresenta il picco più consistente e meno variabile. I generatori neuronali di queste onde non sono del tutto definiti. Si ritiene che la corteccia visiva sia la generatrice dell'N75 (125). La P100, invece, è generata nella corteccia dorsale extrastriata del giro occipitale medio. L'N145, infine, è generata da numerose aree, incluse regioni profonde del lobo parietale (126). Prolungamenti significativi della latenza assoluta o inter-occhio del potenziale P100 indica un coinvolgimento della via ottica. Prolungamenti bilaterali di latenza, dimostrabili da una stimolazione separata per ciascun occhio, possono essere dovuti a lesioni di entrambi i nervi ottici, del chiasma ottico o delle vie

visive posteriori al chiasma (127). Nel paziente in regime di anestesia, solitamente vengono perse le componenti più tardive del complesso sopracitato.

Infine, i fVEP intraoperatori sono influenzati da una miriade di fattori, che possono impattare anche improvvisamente sull'ampiezza, sulla latenza e sulla morfologia dei potenziali. Tra questi troviamo gli effetti dell'anestesia, l'appropriata stimolazione retinica, il diametro pupillare e l'attività EEG. Agenti inalanti, dislocazioni dei sistemi di stimolazione, movimenti degli occhi e attività EEG di alta ampiezza possono determinare una riduzione dell'ampiezza dei MEP. Gli effetti dell'anestesia e dell'EEG possono essere individuati facilmente, mentre altri fattori sono più difficili da rilevare intraoperatoriamente. A tal fine, l'ERG (registrazione del potenziale evocato a livello retinico) ha un ruolo essenziale nel valutare modifiche nell'efficacia della stimolazione retinica.

In Figura 9 un esempio di VEP.

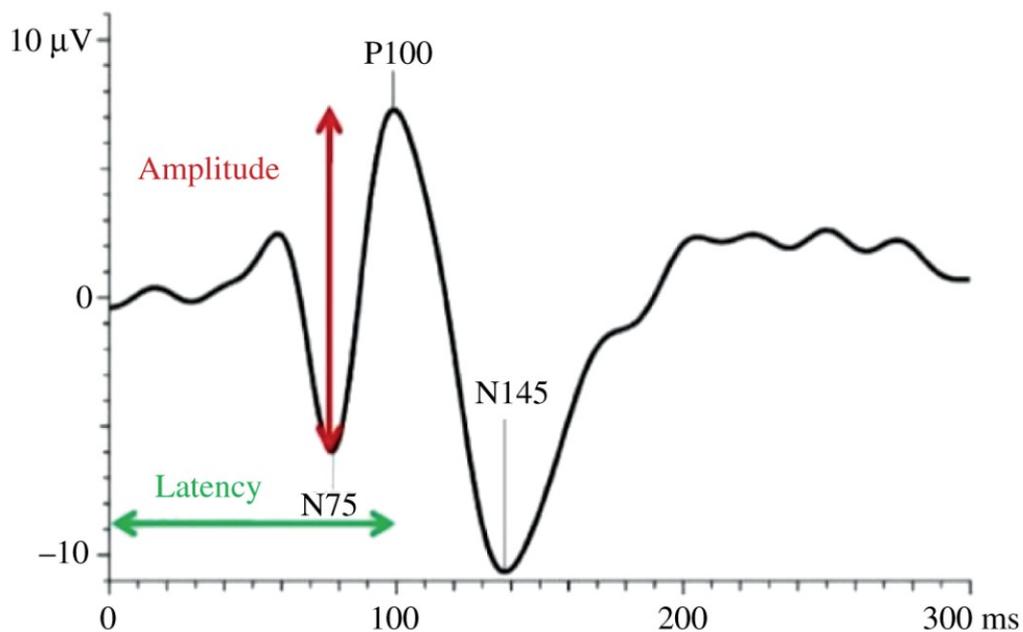


Figura 9. Si evidenzia il complesso N75-P100-N145

## Criteri d'allarme

Per quanto riguarda i VEP, vi è consenso generale nel considerare come principale criterio d'allarme una riduzione dell'ampiezza, misura dal picco

dell'N75 al picco della P100, uguale o superiore al 50% (128) o, in alternativa, un aumento di latenza del 10% (128,129). Tuttavia, alcuni autori suggeriscono criteri più stringenti, ritenendo significativa una riduzione di ampiezza del 20% (130).

## **Applicazioni nella neurofisiologia intraoperatoria**

Diverse procedure beneficiano del monitoraggio dei VEP per ridurre il rischio di deficit visivi iatrogeni. Si tratta di interventi che possono intaccare la via visiva in ogni suo punto, dalla retina alla corteccia occipitale. Le indicazioni principali, quindi, sono la chirurgia orbitaria e del nervo ottico, gli interventi a livello sellare, parasellare e ipofisario, che potrebbero vedere un coinvolgimento del chiasma ottico, e resezioni tumorali, specie se coinvolgenti il lobo occipitale; anche procedure vascolari possono rappresentare un'indicazione valida: il clipping di un aneurisma della carotide interna potrebbe determinare un'ischemia retinica, così come gli interventi che vedono coinvolto il circolo cerebrale posteriore (128).

# **PARTE II – L’ESPERIENZA DELLE NEUROCHIRURGIE PADOVANE**

## **Scopo dello studio**

L’obiettivo di questo studio retrospettivo è quello di valutare l’utilità e l’efficacia del monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio (IOM) durante gli interventi di neurochirurgia. Nello specifico, considerando i pazienti che hanno sofferto la comparsa o il peggioramento di un deficit neurologico nel post-operatorio rispetto al pre-operatorio, tra tutti i pazienti sottoposti al monitoraggio, e, di questi, analizzando se durante lo IOM si fossero manifestate alterazioni significative dei potenziali evocati, è stato possibile definire la sensibilità di tale metodica nelle neurochirurgie padovane nel periodo tra gennaio 2016 e settembre 2021.

Diversamente da altri studi analoghi presenti in letteratura che, pur confermando e ribadendo l’utilità dello IOM, si concentrano prettamente sulla chirurgia oncologica (131) o sul distretto spinale (132), in questo studio si vuole offrire sia una panoramica generale sulla sensibilità dello IOM in neurochirurgia, sia un’analisi più dettagliata in base al distretto anatomico luogo dell’intervento e la specifica metodica di monitoraggio sfruttata. Tramite questi distinguo è stato possibile individuare in quali procedure e come lo IOM abbia maggiore impatto.

Così facendo, è stato possibile stimare il beneficio dello IOM sull’outcome clinico del paziente.

## **Materiali e metodi**

### **Periodo di riferimento**

Nonostante le neurochirurgie dell’Azienda Ospedaliera di Padova possano vantare un’esperienza più che decennale sull’utilizzo dello IOM in

neurochirurgia, con più di mille monitoraggi all'attivo, si è deciso, in questo studio, di attenzionare e analizzare il periodo tra gennaio 2016 e settembre 2021. Questa decisione è stata presa per garantire una minor eterogeneità per quanto riguarda il personale responsabile del monitoraggio, i neurochirurghi o le apparecchiature di monitoraggio utilizzate, con lo scopo di uniformare i dati raccolti e aumentare la validità dei risultati ottenuti.

## **Popolazione e tipo di intervento chirurgico**

Durante il suddetto periodo sono stati eseguiti 595 interventi neurochirurgici che hanno beneficiato del monitoraggio intraoperatorio. Tuttavia, dall'analisi sono stati esclusi 11 casi: 5 casi per l'impossibilità di recuperare adeguate informazioni sulle condizioni neurologiche dei pazienti, pre-operatorie e/o post-operatorie, dalle rispettive cartelle cliniche elettroniche; 2 casi per problematiche tecniche legate alla visualizzazione dei file relativi allo IOM; 2 casi relativi alla neurochirurgia funzionale di impianto di Deep Brain Stimulation perché, trattandosi di un intervento di nicchia, la casistica a nostra disposizione è stata considerata troppo ridotta per trarre delle conclusioni significative (ad ogni modo, entrambi i pazienti non hanno riportato peggioramenti post-operatori, di conseguenza la loro esclusione non incide sulle valutazioni riguardanti la sensibilità dello IOM, obiettivo primario di questo studio); 2 casi relativi a pazienti sottoposti ad intervento sul SNP (uno sul nervo radiale e uno sul nervo vago), poiché il monitoraggio è stato eseguito con metodiche non valutabili a posteriori e, anche in questo caso, la casistica a nostra disposizione è stata considerata troppo ridotta per trarre delle conclusioni significative. Il numero di casi analizzati, quindi, si è ridotto a 584. Le femmine operate sono state 303 (51,7%) e i maschi 285 (48,3%), con un rapporto F:M= 1,07.

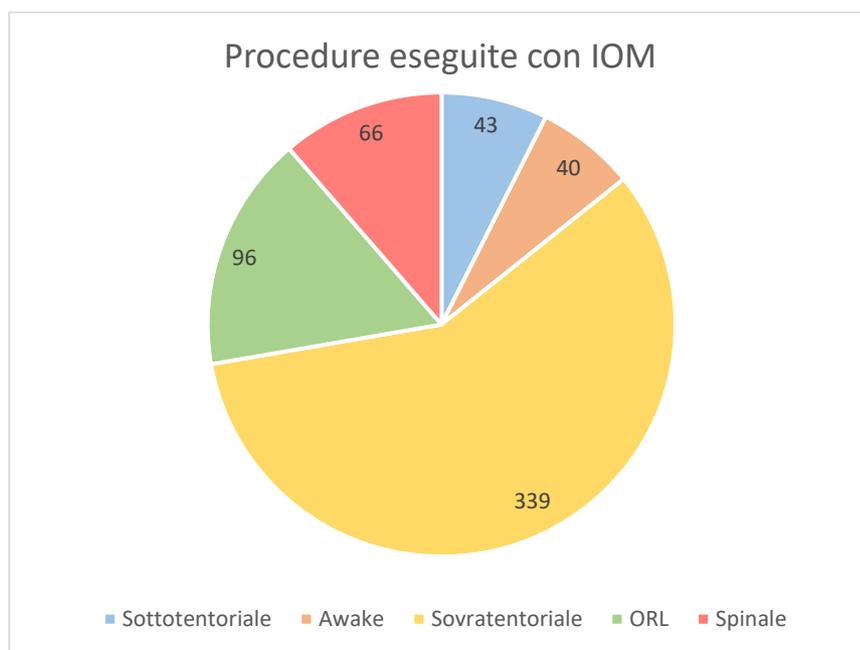
L'età dei pazienti al momento dell'intervento andava dai 2,4 agli 86,9 anni (media di 53,1 anni, mediana 55,3). La durata del ricovero andava da 2 a 116 giorni (media 15,0, mediana 11). Si sono verificati 3 casi di decesso, non intraoperatori.

Nel periodo indagato, 550 pazienti sono stati sottoposti ad un solo intervento chirurgico con IOM, mentre 16 pazienti a due procedure e 6 pazienti sono stati operati tre volte.

Per eseguire indagini più approfondite, i pazienti sono stati suddivisi in 5 gruppi (Figura 10):

- Sovratentoriale (non awake): 339 casi (58% del totale)
- Awake: 40 casi (6,8%)
- Sottotentoriale: 43 casi (7,4%)
- Spinale: 66 casi (11,3%)
- ORL: 96 casi (16,4%)

Come si può intuire, i criteri utilizzati per tale suddivisione sono principalmente relativi al distretto coinvolto dalla procedura chirurgia. Nel caso delle procedure sovratentoriali, si è voluto distinguere quelle associate al monitoraggio neurofisiologico canonico da quelle svolte con il monitoraggio a paziente sveglio, in quanto caratterizzati da approcci nettamente diversi. Il gruppo ORL, invece, deriva dal fatto che le procedure sono state eseguite da un'equipe diversa, specializzata nella resezione di neurinomi dell'VIII nc a livello dell'angolo ponto-cerebellare.



*Figura 10. Distribuzione dei pazienti sottoposti ad intervento neurochirurgico assistito da IOM*

## **Criteri di peggioramento clinico**

Consultando le cartelle cliniche elettroniche dei pazienti, è stata ricercata la documentazione relativa ai loro esami obiettivi neurologici al momento del ricovero, al rientro in reparto in seguito all'intervento chirurgico e alla dimissione. Confrontando i dati, sono stati individuati i pazienti peggiorati neurologicamente in seguito all'intervento. In questo studio ci si è concentrati sulle differenze clinicamente rilevanti tra l'inizio e la fine del ricovero, tralasciando eventuali alterazioni più acute insorte in seguito alla procedura chirurgica e poi regredite entro il termine della degenza. Per quanto riguarda il gruppo ORL, oltre all'esame obiettivo neurologico, sono stati presi in considerazione anche gli eventuali peggioramenti dell'udito esaminati tramite audiogramma. Non state fatte distinzioni sull'entità del peggioramento.

Sono stati individuati 179 pazienti, sottoposti ad intervento chirurgo con IOM, peggiorati dal punto di vista neurologico: di questi sono stati valutati i tracciati neurofisiologici del monitoraggio. Nel caso delle resezioni tumorali, la procedura è stata macroscopicamente radicale in 117 casi, mentre parziale in 45 casi.

## **Metodologia dei monitoraggi**

Per l'esecuzione dei monitoraggi è stato utilizzato l'apparecchio NIM-Eclipse® dell'azienda Medtronic.

Sono state adoperate le principali metodiche di monitoraggio: EEG, MEP, SEP, ABR, CNAP e PEV. Non sono state sfruttate le medesime metodiche neurofisiologiche per tutti gli IOM, ma il loro utilizzo dipendeva dallo specifico caso clinico.

L'EEG nel gruppo "Sovratentoriale", monitorato per valutare la profondità anestesiológica e l'eventuale insorgere di crisi epilettiche intraoperatorie, è stato registrato utilizzando elettrodi corkscrew posti in Cp3, Cp4, Cpz, Fz, O1 e O2. Per quanto riguarda il gruppo "Awake", invece, il montaggio era diverso: F1, F2, C3, C4, P3 e P4. Nel gruppo "Sottotentoriale" il montaggio era il medesimo del "Sovratentoriale", eccezione fatta per 7 casi (sui 23 peggiorati),

in cui è stato sfruttato un montaggio ridotto a Cp3, Cp4, Cpz, Fz. Anche nel gruppo "Spinale", in cui l'EEG ha il solo scopo di valutare la profondità anestesiológica, è stato utilizzato quest'ultimo tipo di montaggio.

I tcMEP sono stati elicitati tramite elettrodi corkscrew posti in C1 e C2. Per la registrazione sono stati utilizzati aghi intramuscolari. I muscoli selezionati per la registrazione delle risposte motorie variavano in base alla procedura. Per gli interventi sovratentoriali, nella maggior parte dei casi, si era scelto di monitorare i muscoli orbicolare della bocca, estensore comune delle dita, abduktore breve del pollice, tibiale anteriore e flessore proprio dell'alluce controlateralmente al sito chirurgico. Talvolta è stata sfruttata, in maniera combinata con i tcMEP da stimolazione transcranica o in maniera esclusiva, la stimolazione corticale o sottocorticale diretta tramite probe.

Per quanto riguarda i SEP, i canali registranti erano Cpc-Cpi per l'arto superiore, con stimolazione del nervo mediano al polso, e Cpz-Fz per l'arto inferiore, con stimolazione del nervo tibiale posteriore alla caviglia. La stimolazione avveniva tramite aghi sottocutanei. La decisione su quale dei SEP monitorare (tra AS dx, AS sx, AI dx, AI sx) dipendeva dal tipo di procedura.

Gli ABR sono stati registrati tramite il canale Ai-Cz; la stimolazione avveniva con auricolari intracanalari somministrando un click sonoro alternato. Tale metodica è stata utilizzata solamente nel gruppo di pazienti "ORL".

Il CNAP, potenziale d'azione da nervo cocleare, è stato monitorato tramite un elettrodo posto sul nervo vestibolo-cocleare, per registrare il potenziale near-field di tale nervo qualora elicitato dalla medesima stimolazione acustica utilizzata per gli ABR. Anche il CNAP è stato utilizzato solamente nel gruppo di pazienti "ORL".

I VEP sono stati monitorati stimolando le vie visive tramite dei goggle, con luce rossa, e registrando i potenziali evocati a livello occipitale tramite gli elettrodi O1, O2 e Oz.

## **Criteri di analisi degli IOM**

L'analisi dei monitoraggi ha preso in considerazione l'andamento intraoperatorio di: tcMEP, SEP, ABR, CNAP e VEP.

In letteratura non vi è uniformità sull'entità delle variazioni affinché queste vengano considerate significative. Alcuni autori, nei loro studi, hanno considerato significativa una riduzione di ampiezza dell'80% nei, del 60% nei SEP e un aumento della latenza del 10% per entrambe le metodiche (132). Altri autori, ancora, nello studio dei tcMEP nello IOM, hanno considerato solamente le variazioni di ampiezza, considerandole significative se pari o superiori al 50% (133) o al 20% (134). Altri autori, invece, nello studiare i SEP nel contesto dello IOM, hanno considerato significativi una riduzione dell'ampiezza del 50% e un aumento della latenza del 10% (135,136). Per gli ABR, alcune equipe hanno considerato significativa solamente la completa scomparsa dei potenziali (136).

Noi abbiamo deciso di applicare i seguenti criteri.

Per quanto riguarda i tcMEP, in caso di baseline presente, si è andati a valutare se il potenziale fosse presente anche al termine dell'intervento, confrontando i suoi parametri di ampiezza e latenza al termine del monitoraggio rispetto all'inizio della procedura. È stata considerata significativa una riduzione di ampiezza uguale o superiore al 50% o un aumento della latenza uguale o superiore al 20%.

Qualora, al termine dell'intervento, i tcMEP non avessero mostrato differenze significative rispetto alle tracce di baseline, sono state considerate significative delle alterazioni intraoperatorie di pari entità (riduzione di ampiezza uguale o superiore al 50% o un aumento della latenza uguale o superiore al 20%) verificatasi per almeno 30 minuti durante la procedura, nonostante poi ci fosse stato un recupero entro valori non significativi prima del termine dello IOM.

Per i SEP sono stati valutati i potenziali N20 per l'arto superiore e il potenziale P40 per l'arto inferiore. I criteri di significatività sono analoghi a quelli utilizzati per l'analisi dei tcMEP (riduzione di ampiezza e aumento della latenza almeno del, rispettivamente, 50% e 20%).

Per quanto riguarda gli ABR, l'analisi si è concentrata sull'onda V, con i medesimi criteri utilizzati per i tcMEP e i SEP

Infine, per il CNAP e i VEP, ci si è soffermati solamente sull'eventuale riduzione di ampiezza, considerando significativa l'assenza di potenziale o una riduzione di ampiezza superiore al 50%. Anche in questo caso, l'alterazione è stata considerata significativa sia se limitata ad un intervallo intraoperatorio di almeno 30 minuti, sia se persistente fino al termine della procedura.

Le tracce sono state visualizzate applicando i seguenti impostazioni:

- tcMEP: LFF 30 Hz e HFF 3000 Hz, timebase 10 ms/div
- SEP: LFF 10 Hz e HFF 3000 Hz, timebase 5ms/div per l'arto superiore e 10 ms/div per l'arto inferiore
- ABR: LFF 100 Hz e HFF 2000 Hz, timebase 1ms/div
- CNAP: LFF 10 Hz e HFF 3000 Hz, timebase 1ms/div
- VEP: LFF 10 Hz e HFF 1000 Hz, timebase 20 ms/div

Per quanto riguarda la sensibilità, questa è stata adattata a ciascun caso.

Al rilevamento di anche solo una delle alterazioni sopracitate, il monitoraggio è stato considerato positivo. Successivamente sono state eseguite ulteriori specificazioni, discriminando sia tra i gruppi di pazienti citati sia tra le metodiche utilizzate.

Con i dati così ottenuti è stato possibile calcolare la sensibilità dello IOM nelle neurochirurgie padovane.

## **Risultati**

Come già accennato, i pazienti che, nonostante l'utilizzo dello IOM durante l'intervento chirurgico, hanno sofferto di un peggioramento neurologico tra l'inizio e la fine del ricovero, sono stati 179.

Nello specifico, suddividendo i pazienti nei gruppi citati precedentemente, si sono ottenuti i risultati esposti in Tabella I.

<b>Gruppo pz</b>	<b>Pz peggiorati</b>
Totale	179
Sovratentoriale	78 (43,1%)
Awake	11 (6,1%)
Sottotentoriale	23 (12,7%)
Spinale	12 (6,6%)
ORL	55 (30,4%)

*Tabella I. Pazienti neurologicamente peggiorati per ciascun gruppo (tra parentesi il rapporto con il numero totale di pazienti peggiorati)*

Di questi casi sono stati analizzati i monitoraggi. Il monitoraggio è risultato positivo in 112 casi, suddivisi come mostrato in Tabella II.

<b>Gruppo pz</b>	<b>N° pz con IOM+</b>
Totale	112
Sovratentoriale	53
Awake	0
Sottotentoriale	22
Spinale	12
ORL	25

*Tabella II. Pazienti in cui il monitoraggio ha evidenziato alterazioni neurofisiologiche significative*

Facendo il rapporto tra il numero di pazienti per i quali lo IOM è risultato positivo (veri positivi) e il numero di pazienti neurologicamente peggiorati, indipendentemente dall'andamento dello IOM (veri positivi + falsi negativi) è stata calcolata la sensibilità complessiva dello IOM, che si attesta al 62,6%.

Tuttavia, è necessario fare delle precisazioni. Nei pazienti del gruppo "awake", infatti, e in 25 dei 96 casi peggiorati del gruppo "ORL" il monitoraggio è stato eseguito solo con metodiche tali (ad es. la stimolazione corticale diretta tramite probe per le valutazioni logopediche intraoperatorie nel gruppo "awake" o il mapping dei nervi cranici nel gruppo "ORL") per cui i tracciati non sono valutabili a posteriori. Escludendo questi casi dai pazienti peggiorati e dei quali è effettivamente possibili valutarne il monitoraggio, il numero di IOM

positivi è da rapportare a 143 casi peggiorati clinicamente. Così facendo, la sensibilità dello IOM sale al 78,3%.

Anche le prossime analisi escludono questi pazienti.

A questo punto è stata valutata la sensibilità dello IOM in base al gruppo di appartenenza dei pazienti. I risultati sono visibili nella Tabella III.

<b>Gruppo pz</b>	<b>Sensibilità dello IOM</b>
Totale	78,3%
Sovratentoriale	67,9%
Sottotentoriale	95,7%
Spinale	100%
ORL	83,3%

*Tabella III. Sensibilità dello IOM per ciascun gruppo*

Dato è consuetudine adattare lo IOM alle specifiche esigenze di ciascun intervento, non tutte le tecniche sono state eseguite in tutti i pazienti. Nel dettaglio, la Tabella IV mostra il numero di pazienti, suddivisi per gruppo, il cui monitoraggio includeva ciascuna delle diverse metodiche (tra parentesi, il rapporto percentuale rispetto ai pazienti peggiorati del medesimo gruppo).

<b>Gruppo pz</b>	<b>tcMEP</b>	<b>SEP</b>	<b>ABR</b>	<b>CNAP</b>	<b>VEP</b>
Totale	111 (62%)	62 (43%)	29 (16%)	15 (8%)	5 (3%)
Sovratentoriale	73 (94%)	30 (38%)	-	-	5 (6%)
Sottotentoriale	23 (100%)	18 (78%)	-	-	-
Spinale	11 (92%)	10 (83%)	-	-	-
ORL	4 (13%)	4 (13%)	29 (97%)	15 (50%)	-

*Tabella IV. Il numero di pazienti che hanno beneficiato di ciascuna metodica (il rapporto rispetto ai pazienti peggiorati del medesimo gruppo)*

Considerando i casi in cui i potenziali, per ciascuna metodica, hanno evidenziato alterazioni significative durante la procedura chirurgica, è stata calcolata la sensibilità delle singole tecniche di monitoraggio. Tali dati sono raccolti nella Tabella V.

<b>Gruppo pz</b>	<b>tcMEP</b>	<b>SEP</b>	<b>ABR</b>	<b>CNAP</b>	<b>VEP</b>
Totale	85 (77%)	28 (45%)	19 (68%)	7 (47%)	3 (60%)
Sovratentoriale	50 (68%)	10 (33%)	-	-	3 (60%)
Sottotentoriale	20 (87%)	13 (72%)	-	-	-
Spinale	11 (100%)	4 (40%)	-	-	-
ORL	4 (100%)	1 (25%)	19 (68%)	7 (47%)	-

*Tabella V. Sensibilità delle singole metodiche (tra parentesi, il rapporto percentuale rispetto ai pazienti monitorati con la metodica in esame)*

Approfondendo la questione, abbiamo valutato se le alterazioni significative di ciascuna metodica fossero persistenti al termine del monitoraggio o si fossero manifestate solamente in maniera transitoria e se fossero relative alla riduzione di ampiezza o all'aumento della latenza. Tale distinzione è stata eseguita per i MEP, i SEP e gli ABR in quanto, si ricorda, i criteri per considerare significative le alterazioni di CNAP e VEP riguardavano solamente l'ampiezza; inoltre, dato il numero esiguo di casi, non si è fatta distinzione sulla durata dell'alterazione. Le tabelle seguenti (Tabella VI, Tabella VII e Tabella VIII) mostrano tali dati, riferendosi al numero di pazienti in cui sono state evidenziate le alterazioni.

<b>Gruppo pz</b>	<b>tcMEP</b>					
	Fine IOM			Intra IOM		
	↓ Amp	↑ Lat	Combinata (↓ A e/o ↑ L)	↓ Amp	↑ Lat	Combinata (↓ A e/o ↑ L)
Totale	80	1	81	16	0	16
Sovratentoriale	46	1	47	9	0	9
Sottotentoriale	20	-	20	5	0	5
Spinale	10	0	10	1	0	1
ORL	4	0	4	1	0	1

*Tabella VI. Numero di casi caratterizzati dalle variazioni significative persistenti o transitorie dei MEP, distinguendo tra le variazioni di ampiezza e di latenza*

Gruppo pz	SEP					
	Fine IOM			Intra IOM		
	↓ Amp	↑ Lat	Combinata (↓ A e/o ↑ L)	↓ Amp	↑ Lat	Combinata (↓ A e/o ↑ L)
Totale	26	1	26	5	0	5
Sovratentoriale	10	1	10	0	0	0
Sottotentoriale	12	0	12	3	0	3
Spinale	3	0	3	2	0	2
ORL	1	0	1	0	0	0

*Tabella VII. Numero di casi caratterizzati dalle variazioni significative persistenti o transitorie dei SEP, distinguendo tra le variazioni di ampiezza e di latenza*

Gruppo pz	ABR					
	Fine IOM			Intra IOM		
	↓ Amp	↑ Lat	Combinata (↓ A e/o ↑ L)	↓ Amp	↑ Lat	Combinata (↓ A e/o ↑ L)
ORL	17	0	17	4	1	5

*Tabella VIII. Numero di casi caratterizzati dalle variazioni significative persistenti o transitorie degli ABR, distinguendo tra le variazioni di ampiezza e di latenza*

Infine, è stato calcolato il rapporto tra i dati appena raccolti nella Tabella VI e il numero di monitoraggi in cui lo IOM comprendeva la metodica stessa, ricavandone così le relative sensibilità, riassunte nelle tabelle seguenti (Tabella IX, Tabella X e Tabella XI)

Gruppo pz	tcMEP					
	Fine IOM			Intra IOM		
	↓ Amp	↑ Lat	Combinata (↓ A e/o ↑ L)	↓ Amp	↑ Lat	Combinata (↓ A e/o ↑ L)
Totale	72%	1%	73%	14%	0%	14%
Sovratentoriale	63%	1%	64%	12%	0%	12%
Sottotentoriale	87%	0%	87%	22%	0%	22%
Spinale	91%	0%	91%	9%	0%	9%
ORL	100%	0%	100%	25%	0%	25%

Tabella IX. Sensibilità di ciascuna alterazione dei tcMEP

Gruppo pz	SEP					
	Fine IOM			Intra IOM		
	↓ Amp	↑ Lat	Combinata (↓ A e/o ↑ L)	↓ Amp	↑ Lat	Combinata (↓ A e/o ↑ L)
Totale	42%	2%	42%	8%	0%	8%
Sovratentoriale	33%	3%	33%	0%	0%	0%
Sottotentoriale	67%	0%	67%	17%	0%	17%
Spinale	30%	0%	30%	20%	0%	20%
ORL	25%	0%	25%	0%	0%	0%

Tabella X. Sensibilità di ciascuna alterazione dei SEP

Gruppo pz	ABR					
	Fine IOM			Intra IOM		
	↓ Amp	↑ Lat	Combinata (↓ A e/o ↑ L)	↓ Amp	↑ Lat	Combinata (↓ A e/o ↑ L)
ORL	61%	0%	61%	14%	4%	18%

Tabella XI. Sensibilità di ciascuna alterazione degli ABR

Per approfondire le indagini, si è deciso di analizzare il tipo di deficit clinico a cui erano andati incontro i pazienti in seguito all'intervento, distinguendo i deficit motori (M), sensitivi (S), acustici (A) e visivi (V). Si sono ottenuti i risultati esposti in Tabella XII.

<b>Gruppo pz</b>	<b>M</b>	<b>S</b>	<b>A</b>	<b>V</b>
Totale	129	26	30	9
Sovratentoriale	55	10	0	9
Sottotentoriale	21	5	5	0
Spinale	9	7	0	0
ORL	44	4	25	0

*Tabella XII. Distribuzione dei deficit motori (M), sensitivi (S), acustici (A) e visivi (V) nei pazienti neurologicamente peggiorati*

In aggiunta, sono stati individuati i pazienti in cui erano stati eseguiti i MEP e il risultato del monitoraggio di tale metodica (positivo o negativo) è stato messo in relazione all'insorgenza o meno di deficit clinico. Pertanto, si sono individuati i VP, VN, FP, FN. Lo stesso è stato fatto per i SEP e i deficit sensitivi, gli ABR e il CNAP e i deficit uditivi, e i VEP e i deficit visivi. Sono stato ottenuti i risultati esposti nelle seguenti tabelle (Tabella XIII, Tabella XIV, Tabella XV e Tabella XVI).

<b>VP</b>	<b>M+ tcMEP+</b>	<b>S+ SEP+</b>	<b>A+ ABR+</b>	<b>A+ CNAP+</b>	<b>V+ VEP+</b>
Totale	72	6	13	4	2
Sovratentoriale	41	1	-	-	2
Sottotentoriale	19	3	-	-	-
Spinale	9	2	-	-	-
ORL	3	0	13	4	-

*Tabella XIII. Distribuzione dei veri positivi (VP) per ciascuna metodica di monitoraggio e il rispettivo deficit neurologico*

<b>VN</b>	<b>M- tcMEP-</b>	<b>S- SEP-</b>	<b>A- ABR-</b>	<b>A- CNAP-</b>	<b>V- VEP-</b>
Totale	13	26	6	4	2
Sovratentoriale	12	17	0	0	2
Sottotentoriale	1	4	0	0	0
Spinale	0	2	0	0	0
ORL	0	3	6	4	0

*Tabella XIV. Distribuzione dei veri negativi (VN) per ciascuna metodica di monitoraggio e il rispettivo deficit neurologico*

<b>FP</b>	<b>M- tcMEP+</b>	<b>S- SEP+</b>	<b>A- ABR+</b>	<b>A- CNAP+</b>	<b>V- VEP+</b>
Totale	13	22	6	3	1
Sovratentoriale	9	9	0	0	1
Sottotentoriale	1	10	0	0	0
Spinale	2	2	0	0	0
ORL	1	1	6	3	0

*Tabella XV. Distribuzione dei falsi positivi (FP) per ciascuna metodica di monitoraggio e il rispettivo deficit neurologico*

<b>FN</b>	<b>M+ tcMEP-</b>	<b>S+ SEP-</b>	<b>A+ ABR-</b>	<b>A+ CNAP-</b>	<b>V+ VEP-</b>
Totale	13	8	3	4	0
Sovratentoriale	11	3	0	0	0
Sottotentoriale	2	1	0	0	0
Spinale	0	4	0	0	0
ORL	0	0	3	4	0

*Tabella XVI. Distribuzione dei falsi negativi (FN) per ciascuna metodica di monitoraggio e il rispettivo deficit neurologico*

Mettendo insieme questi dati è possibile calcolare sensibilità (SE), specificità (SP), valori predittivi positivo (VPP) e negativo (VPN) delle diverse tecniche di monitoraggio prese in esame, raccolti nelle seguenti tabelle (Tabella XVII, Tabella XVIII, Tabella XIX e Tabella XX).

<b>SE</b>	<b>tcMEP</b>	<b>SEP</b>	<b>ABR</b>	<b>CNAP</b>	<b>VEP</b>
Totale	84,7%	42,9%	81,3%	50,0%	100,0%
Sovratentoriale	78,8%	25,0%	0	0	100,0%
Sottotentoriale	90,5%	75,0%	0	0	0
Spinale	100,0%	33,3%	0	0	0
ORL	100,0%	0	81,3%	50,0%	0

*Tabella XVII. SE per ciascuna metodica relativamente al deficit di riferimento*

<b>SP</b>	<b>tcMEP</b>	<b>SEP</b>	<b>ABR</b>	<b>CNAP</b>	<b>VEP</b>
Totale	50%	54%	50%	57%	67%
Sovratentoriale	57%	65%	-	-	67%
Sottotentoriale	50%	29%	-	-	-
Spinale	-	50%	-	-	-
ORL	-	75%	50%	57%	-

*Tabella XVIII. SP per ciascuna metodica relativamente al deficit di riferimento*

<b>VPP</b>	<b>tcMEP</b>	<b>SEP</b>	<b>ABR</b>	<b>CNAP</b>	<b>VEP</b>
Totale	85%	21%	68%	57%	67%
Sovratentoriale	82%	10%	-	-	67%
Sottotentoriale	95%	23%	-	-	-
Spinale	82%	50%	-	-	-
ORL	75%	-	68%	57%	-

*Tabella XIX. VPP per ciascuna metodica relativamente al deficit di riferimento*

<b>VPN</b>	<b>tcMEP</b>	<b>SEP</b>	<b>ABR</b>	<b>CNAP</b>	<b>VEP</b>
Totale	50%	76%	67%	50%	100%
Sovratentoriale	52%	85%	-	-	100%
Sottotentoriale	33%	80%	-	-	-
Spinale	-	33%	-	-	-
ORL	-	100%	67%	50%	-

*Tabella XX. VPN per ciascuna metodica relativamente al deficit di riferimento*

## Discussione

### Sensibilità dello IOM

L'obiettivo primario dello IOM è quello di valutare costantemente l'integrità funzionale delle strutture nervose coinvolte nella procedura neurochirurgica, con lo scopo di avvisare il chirurgo dell'insorgere di potenziali nuovi deficit neurologici che potrebbero rilevarsi permanenti, guidandolo nella procedura.

La sensibilità globale dello IOM nella nostra esperienza si attesta al 78,3%. Tuttavia, considerando singolarmente i singoli gruppi di pazienti, si può notare come la sensibilità cambi considerevolmente. Se la sensibilità del gruppo "Sovratentoriale" si ferma al 67,9% e quella del gruppo "ORL" all'83,3%, nei gruppi "Sottotentoriale" e "Spinale" cresce fino a raggiungere valori, rispettivamente, del 95,7% e del 100% (Tabella III).

Discriminando le metodiche di monitoraggio, abbiamo rilevato come i tcMEP siano più sensibili rispetto ai SEP nell'individuare alterazioni neurofisiologiche alla base di nuovi deficit clinici (77% vs 45% considerando l'intera casistica, Tabella V).

Inoltre, differenziando il tipo di alterazioni, è stato possibile notare come le variazioni di ampiezza siano maggiormente in grado di individuare deficit post-operatori rispetto alle variazioni di latenza. Tale concetto vale sia per le alterazioni neurofisiologiche transitorie verificatesi durante la procedura sia, in maniera più spiccata, per le alterazioni persistenti sino al termine dell'intervento. Prendendo in esame i tcMEP, le sensibilità delle alterazioni di ampiezza permanenti e transitorie sono rispettivamente del 63% e del 12%; una differenza di questo tipo, seppur meno spiccata, è stata individuata anche da Neuloh et al. (2004) che ha individuato una sensibilità delle alterazioni di ampiezza persistenti fino al termine dell'intervento del 54% e di quelle transitorie del 46% (137).

La discrepanza della sensibilità in base al sito di intervento trova conferma con quanto già pubblicato in letteratura.

Uno studio di Wiedemayer et al. (2002) ha valutato gli IOM di 84 pazienti che hanno sofferto di deficit post-operatori di nuova insorgenza, sottoposti a chirurgia sia intracranica che spinale, individuando una sensibilità globale dello IOM dell'80,1% (136). Anche in questo studio erano stati suddivisi i pazienti in base al sito luogo dell'intervento (sovratentoriale, sottotentoriale o spinale). In base ai dati riportati in tale studio, è stato possibile confrontare solamente la sensibilità dello IOM negli interventi spinali della nostra équipe (100%) rispetto a quella degli interventi spinali intramidollari dell'équipe di Wiedemayer, ottenuta sfruttando solamente i SEP (90%): nel nostro caso la sensibilità dei soli SEP nella chirurgia spinale è del 40%, ma questo evidenzia come sia importante combinare diverse tecniche di monitoraggio per aumentare la sensibilità dello IOM. Tuttavia, a causa di una diversa impostazione dei risultati riportati, non è stato possibile confrontare le sensibilità degli interventi sovratentoriali e sottotentoriali.

Un recente studio prospettico di Gogos et al. (2021), che ha preso in considerazione solamente i tcMEP in una casistica ridotta rispetto alla nostra di tumori sovratentoriali, ha evidenziato una sensibilità del 50% (134). Nel nostro caso, la sensibilità dei soli tcMEP nel gruppo "Sovratentoriale" è risultata del 68%. Tuttavia, bisogna considerare la natura diversa dei due studi (retrospettivo vs prospettico) e la differenza nei criteri di analisi degli IOM.

Anche Tanaka et al. (2011) ha individuato tali discrepanze in base al distretto coinvolto dell'intervento. Concentrandosi solamente sui tcMEP ha individuato, utilizzando come criterio d'allarme la riduzione di ampiezza del 50%, una sensibilità di tale metodica del 75% nella chirurgia oncologica sovratentoriale e del 100% sia in quella cerebrovascolare (trattamento di aneurismi) sia in quella spinale. La sensibilità globale dei tcMEP si attestava al 95% (138).

In uno studio retrospettivo, Raynor et al. (2013) ha raccolto l'esperienza di 25 anni sullo IOM nell'ambito della chirurgia spinale, evidenziando un tasso di veri-positivi del 3,1% (386 casi) (139). Uno studio successivo dello stesso autore (2016), basato sulla stessa coorte di pazienti, ha sottolineato che solamente 0,36% (45 casi) erano falsi negativi (132). Di conseguenza, anche nel loro caso la sensibilità dello IOM nelle procedure spinali si attesta al 90%.

Si rileva, invece, ampia differenza nella sensibilità dei tcMEP e dei SEP tra il nostro studio e quello di Shibana et al. (2015), che ha individuato una sensibilità dei tcMEP del 33% e dei SEP del 20% in corso di chirurgia sottotentoriale, mentre le nostre sono, rispettivamente, dell'87% e del 72% (140).

Nella chirurgia dell'angolo ponto-cerebellare, nella nostra esperienza gli ABR hanno mostrato una sensibilità del 68%. Anche in questo caso, come già evidenziato per i tcMEP e i SEP, le alterazioni di ampiezza dell'onda V si sono dimostrate più sensibili degli aumenti di latenza (75 % vs 4%), in accordo con la letteratura (76).

Differentemente da quanto riportato in letteratura (76), invece, il CNAP si è dimostrato essere meno sensibile degli ABR nel rilevare alterazioni durante gli interventi di resezione di neurinomi dell'VIII nc (68% vs 47%).

I VEP sono una tecnica di monitoraggio meno utilizzata nella chirurgia sovratentoriale; pertanto, anche i dati riportati in letteratura sono più scarsi. È stata individuata una sensibilità di tale metodica del 60%, in linea con il 63% calcolato tramite i dati riportati dello studio di Gutzwiller et al. (2017) (130), anche se vi è estrema variabilità in letteratura per quanto riguarda la sensibilità di questa metodica (141).

Questo studio ha permesso di individuare sia quali metodiche siano più sensibili quando si parla di IOM, sia le procedure chirurgiche che maggiormente beneficiano del monitoraggio, ovvero quelle spinali e sottotentoriali. Tuttavia, questo non significa che il monitoraggio della chirurgia sovratentoriale perda di utilità, ma allo stesso tempo è importante essere consapevoli della minore correlazione tra le alterazioni neurofisiologiche intraoperatorie e l'outcome clinico del paziente.

Le motivazioni alla base delle differenze di sensibilità dello IOM in base al distretto chirurgico possono essere legate a vari motivi. Primo fra tutti, l'importante correlazione anatomo-neurofisiologica, che troviamo nel distretto sottotentoriale e, soprattutto, in quello spinale, comporta che eventuali danni delle strutture nervose possano essere rilevati più facilmente tramite il monitoraggio. Nel distretto sovratentoriale, invece, vi è maggior

variabilità sulle modalità con cui regioni eloquenti sono coinvolte durante un intervento chirurgico, per quanto riguarda sia, ad esempio, il lobo cerebrale coinvolto, sia l'approccio chirurgico vero e proprio. Inoltre, nella chirurgia sovratentoriale, una stimolazione transcranica troppo intensa può comportare l'attivazione di strutture sottocorticali, a valle del sito chirurgico, impedendo di evidenziare un danno delle vie motorie qualora si verificasse, aumentando la quota di falsi negativi rispetto alle chirurgie sottotentoriali e spinali (142).

Infine, in accordo con la letteratura (143), risulta evidente come combinare differenti tecniche di monitoraggio possa aumentare la sensibilità dello IOM.

## **Specificità, VPP e VPN dello IOM**

Per come è stato impostato lo studio, è necessario sottolineare che i calcoli sono stati eseguiti prendendo in considerazione solo i pazienti caratterizzati da un peggioramento neurologico globale, discriminando solo successivamente il tipo di deficit specifico (motorio, sensitivo, acustico, visivo) e la relativa metodica di monitoraggio. Tuttavia, per un risultato più valido e affidabile, nel calcolo della specificità andrebbero inclusi anche i pazienti che non hanno subito alcun peggioramento neurologico globale (e quindi nemmeno specifico) ma per i quali il monitoraggio aveva individuato alterazioni significative: tuttavia, al momento, i monitoraggi di questi pazienti non sono ancora stati analizzati.

Fatta questa premessa, è logico attendersi dei dati discordanti dalla letteratura.

Ad esempio, Wiedemayer et al. (2002), nello studio già citato, ha rilevato una specificità globale del 93% eseguendo lo IOM con SEP e ABR, indipendentemente dal sito chirurgico. Nel nostro caso, invece, la specificità totale calcolata è del 53% (136). Oppure, Gogos et al. (2021) ha individuato un VPP del 50% e un VPN del 94,3% dei tcMEP nella chirurgia sovratentoriale, a differenza dei nostri che sono, rispettivamente, 82% e 50% (134). Ancora, Tanaka et al. (2011), invece, ha individuato valori di specificità dei tcMEP del 89,3% nella chirurgia spinale, dell'83,1% negli interventi cerebrovascolari e del 77,8% nella chirurgia oncologica cerebrale. Nel nostro caso, la specificità

dei tcMEP nella chirurgia spinale è dello 0% e in quella sovratentoriale del 57,1% (138). Infine, Shibani et al. (2015) ha studiato la specificità dei tcMEP e dei SEP durante la resezione di cavernomi del tronco encefalico. Ha individuato una specificità di queste due metodiche, rispettivamente, dell'88% e dell'81% (140). Nelle chirurgie sottotentoriali del nostro studio, invece, la specificità dei tcMEP e dei SEP, sono, rispettivamente, del 50,0% e del 28,6%.

## **Limitazioni**

L'analisi eseguita è di tipo retrospettivo, consultando le cartelle cliniche dei pazienti e analizzando i monitoraggi a posteriori. Quindi, nonostante lo studio riguardi il periodo tra gennaio 2016 e settembre 2021 per uniformare i dati, per quanto possibile, è inevitabile che ci sia una certa variabilità nel personale medico e tecnico nella valutazione delle condizioni cliniche del paziente (vi è eterogeneità nella descrizione dei segni e dei sintomi) e nell'approccio al monitoraggio.

Inoltre, non è stata fatta distinzione per quanto riguarda le patologie trattate, limitandosi ad una suddivisione solamente per sito chirurgico. Questo elemento da un lato comporta l'impossibilità di trarre conclusioni riguardanti specifiche malattie e limita i confronti con i dati di altri studi presenti in letteratura, che si concentrano su un'unica malattia; dall'altro, permette di avere una visione ad ampio spettro dell'utilità dello IOM in neurochirurgia.

## **Conclusioni**

Quello presentato è uno studio retrospettivo, pertanto caratterizzato dalle limitazioni sopracitate. Tuttavia, vista l'ampia casistica presa in considerazione e avendo confrontato i risultati con la letteratura, i dati individuati sulla sensibilità dello IOM (totale 78,3%) permettono di sostenere come tale metodica sia molto sensibile nell'individuare alterazioni neurofisiologiche che potrebbero correlare con un deficit neurologico post-operatorio. Lo IOM può essere considerato quasi obbligatorio per alcune

chirurgie, quali quella sottotentoriale (sensibilità 95,7%) e spinale (sensibilità 100%).

Tramite lo IOM, quindi, è possibile guidare l'operatore durante la procedura chirurgica, cercando di evitare l'insorgenza di sequele neurologiche iatrogene.

Lo studio, comunque, si trova ad una fase iniziale. È nostra intenzione, infatti, integrare i dati già raccolti con quelli relativi ai monitoraggi dei pazienti che non hanno sofferto di peggioramenti clinici in seguito all'intervento chirurgico, così da poter ricavare importanti dati riguardanti la specificità e i valori predittivi positivo e negativo dello IOM. Inoltre, in futuro potrebbe essere utile impostare uno studio prospettico, per ottenere dati più uniformi e aumentare la validità dei risultati.

## BIBLIOGRAFIA

1. Landi A, Pirillo D, Cilia R, Antonini A, Sganzerla EP. Cortical visual evoked potentials recorded after optic tract near field stimulation during GPi-DBS in non-cooperative patients. *Clin Neurol Neurosurg.* febbraio 2011;113(2):119–22.
2. Landi A, Trezza A, Pirillo D, Vimercati A, Antonini A, Sganzerla EP. Spinal Cord Stimulation for the Treatment of Sensory Symptoms in Advanced Parkinson's Disease. *Neuromodulation Technol Neural Interface.* giugno 2013;16(3):276–9.
3. Penfield W, Boldrey E. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain.* 1937;37(4):389–443.
4. Jasper H. Electrocorticograms in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1949;Supplement 2:16–29.
5. Marshall C, Walker AE, Johnson HC. Electrocorticography. *Bull Johns Hopkins Hosp.* giugno 1949;85(6):344–59.
6. Thompson JE, Charles CT. Surgery for cerebrovascular insufficiency (stroke), with special emphasis on carotid endarterectomy. 3<sup>a</sup> ed. Springfield; 1968. 96 pag.
7. Wylie EJ, Ehrenfeld WK. Extracranial Occlusive Cerebrovascular Disease: Diagnosis and Management. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1970. 231 pag.
8. Sharbrough FW, Messick JM, Sundt TM. Correlation of Continuous Electroencephalograms With Cerebral Blood Flow Measurements During Carotid Endarterectomy. *Stroke.* luglio 1973;4(4):674–83.
9. Sundt TM, Sharbrough FW, Anderson RE, Michenfelder JD. Cerebral blood flow measurements and electroencephalograms during carotid endarterectomy. *J Neurosurg.* settembre 1974;41(3):310–20.
10. Shimoji K, Higashi H, Kano T. Epidural recording of spinal electrogram in

man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* marzo 1971;30(3):236–9.

11. Imai T. Human electrospinogram evoked by direct stimulation on the spinal cord through epidural space. *J Jpn Orthop Assoc.* 1976;50:1037–56.

12. Tamaki T, Yamashita T, Kobayashi H, Hirayama H. Spinal cord monitoring. *J Jpn Electroencepha- Logr Electromyogr.* 1972;1:196.

13. Tamaki T, Tsuji H, Inoue S, Kobayashi H. The prevention of iatrogenic spinal cord injury utilizing the evoked spinal cord potential. *Int Orthop.* 1981;4(4):313–7.

14. Jones SJ, Edgar MA, Ransford AO. Sensory nerve conduction in the human spinal cord: epidural recordings made during scoliosis surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1 maggio 1982;45(5):446–51.

15. Nash CLJr, Schatzinger L, Lorig R. Intraoperative monitoring of spinal cord function during scoliosis spine surgery. *J Bone Jt Surg Am.* 1974;56:1765.

16. Nash CL, Lorig RA, Schatzinger LA, Brown RH. Spinal cord monitoring during operative treatment of the spine. *Clin Orthop.* agosto 1977;(126):100–5.

17. Nash CLJr, Brodkey JS. *Clinical Application of Spinal Cord Monitoring for Operative Treatment of Spinal Disease.* Case Western Reserve University, University Hospitals; 1977. 140 pag.

18. Grundy BL. *Monitoring of Sensory Evoked Potentials during Neurosurgical Operations: Methods and Applications.* Neurosurgery. 1 ottobre 1982;11(4):556–75.

19. Engler GL, Spielholz NI, Bernhard WN, Danziger F, Merkin H, Wolf T. Somatosensory evoked potentials during Harrington instrumentation for scoliosis. *J Bone Jt Surg Am.* 1978;60:528–32.

20. Spielholz NI, Benjamin MV, Engler GL, Ransohoff J. Somatosensory evoked potentials during decompression and stabilization of the spine. *Methods and findings.* *Spine.* dicembre 1979;4(6):500–5.

21. Nuwer MR, Dawson E. Intraoperative evoked potential monitoring of the spinal cord: enhanced stability of cortical recordings. *Electroencephalogr Clin*

Neurophysiol. luglio 1984;59(4):318-27.

22. Hicks RG, Burke DJ, Stephen JP. Monitoring spinal cord function during scoliosis surgery with Cotrel-Dubousset instrumentation. *Med J Aust.* 21 gennaio 1991;154(2):82-6.

23. Burke D, Hicks R, Stephen J, Woodforth I, Crawford M. Assessment of corticospinal and somatosensory conduction simultaneously during scoliosis surgery. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* dicembre 1992;85(6):388-96.

24. Møller MB, Møller AR. Loss of auditory function in microvascular decompression for hemifacial spasm. Results in 143 consecutive cases. *J Neurosurg.* luglio 1985;63(1):17-20.

25. Nuwer MR. Evoked potential monitoring in the operating room. New York, N.Y: Raven Press; 1986. 246 pag.

26. Møller AR, Sclabassi R, Krieger DN. Evoked potentials in intraoperative monitoring. Baltimore: Williams & Wilkins; 1988. 224 pag.

27. Hubbard JI, Llinás RR, Quastel DMJ. Electrophysiological analysis of synaptic transmission. London: Edward Arnold; 1969. 372 pag. (Physiological Society. Monographs).

28. Shepherd GM, curatore. The synaptic organization of the brain. 5th ed. Oxford ; New York: Oxford University Press; 2004. 719 pag.

29. Creutzfeldt O, Houchin J. Neuronal basis of EEG waves. In: Remond A, curatore. Handbook of electroencephalography and clinical neurophysiology. Amsterdam: Elsevier; 1974. pag. 5-55.

30. Speckmann E-J, Caspers H, Elger CE. Neuronal Mechanisms Underlying the Generation of Field Potentials. In: Elbert T, Rockstroh B, Lutzenberger W, Birbaumer N, curatori. Self-Regulation of the Brain and Behavior. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1984. pag. 9-25.

31. Lopes da Silva F, Van Rotterdam AB. Biophysical aspects of EEG and Magnetoencephalogram generation. In: Neidermeyer E, Lopes da Silva F, curatori. Electroencephalography: Basic principles, clinical applications and related fields. MA: Lippincott Williams & Wilkins; pag. 93-109.

32. Lopes da Silva F. Dynamics of EEG as signals of neuronal population; models and theoretical considerations. In: Neidermeyer E, Lopes da Silva F, curatori. *Electroencephalography: Basic principles, clinical applications and related fields*. MA: Lippincott Williams & Wilkins; pag. 93–109.
33. Wong PKH. Technology. In: *Digital EEG in clinical practice*. Philadelphia: PA: Lippincott-Raven; pag. 9–14.
34. Powers SK, Bolger CA, Edwards MSB. Spinal cord pathways mediating somatosensory evoked potentials. *J Neurosurg*. ottobre 1982;57(4):472–82.
35. Aminoff MJ, Eisen AA. AAEM minimonograph 19: somatosensory evoked potentials. *Muscle Nerve*. marzo 1998;21(3):277–90.
36. Gandevia SC, Burke D. Projection to the cerebral cortex from proximal and distal muscles in the human upper limb. *Brain*. 1988;111(2):389–403.
37. Gandevia SC, Burke D, Mc Keon B. The projection of muscle afferents from the hand to cerebral cortex in man. *Brain*. 1984;107(1):1–13.
38. Thirumala PD, Cheng HL, Loke YK, Kojo Hamilton D, Balzer J, Crammond DJ. Diagnostic accuracy of somatosensory evoked potential monitoring during scoliosis fusion. *J Clin Neurosci*. agosto 2016;30:8–14.
39. Silverstein J, Mermelstein L, DeWal H, Basra S. Saphenous Nerve Somatosensory Evoked Potentials: A Novel Technique to Monitor the Femoral Nerve During Transpoas Lumbar Lateral Interbody Fusion. *Spine*. luglio 2014;39(15):1254–60.
40. Toleikis JR. Intraoperative Monitoring Using Somatosensory Evoked Potentials: A Position Statement by the American Society of Neurophysiological Monitoring. *J Clin Monit Comput*. giugno 2005;19(3):241–58.
41. Pratt H, Politoske D, Starr A. Mechanically and electrically evoked somatosensory potentials in humans: Effects of stimulus presentation rate. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. agosto 1980;49(3–4):240–9.
42. Onofrj M, Basciani M, Fulgente T, Bazzano S, Malatesta G, Curatola L. Maps of somatosensory evoked potentials (SEPs) to mechanical (tapping) stimuli:

comparison with P14, N20, P22, N30 of electrically elicited SEPs. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Potentials Sect.* luglio 1990;77(4):314–9.

43. Hamano T, Kaji R, Diaz AF, Kohara N, Takamatsu N, Uchiyama T, et al. Vibration-evoked sensory nerve action potentials derived from Pacinian corpuscles. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Potentials Sect.* agosto 1993;89(4):278–86.

44. Kunesch E, Knecht S, Classen J, Roick H, Tyercha C, Benecke R. Somatosensory evoked potentials (SEPs) elicited by magnetic nerve stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Potentials Sect.* novembre 1993;88(6):459–67.

45. Kopal G, Hummel C. Cerebral chemosensory evoked potentials elicited by chemical stimulation of the human olfactory and respiratory nasal mucosa. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Potentials Sect.* luglio 1988;71(4):241–50.

46. Kritchewsky M, Wiederholt WC. Short-Latency Somatosensory Evoked Potentials. *Arch Neurol.* 1 novembre 1978;35(11):706–11.

47. Kimura J, Mitsudome A, Beck DO, Yamada T, Dickins QS. Field distribution of antidromically activated digital nerve potentials: Model for far-field recording. *Neurology.* 1 settembre 1983;33(9):1164–1164.

48. MacDonald DB, Al Zayed Z, Stigsby B. Tibial somatosensory evoked potential intraoperative monitoring: Recommendations based on signal to noise ratio analysis of popliteal fossa, optimized P37, standard P37, and P31 potentials. *Clin Neurophysiol.* agosto 2005;116(8):1858–69.

49. MacDonald DB. Individually Optimizing Posterior Tibial Somatosensory Evoked Potential P37 Scalp Derivations for Intraoperative Monitoring. *J Clin Neurophysiol.* luglio 2001;18(4):364–71.

50. Ohnishi A, O'Brien PC, Okazaki H, Dyck PJ. Morphometry of myelinated fibers of fasciculus gracilis of man. *J Neurol Sci.* febbraio 1976;27(2):163–72.

51. Burke D, Gandevia SC, McKeon B, Skuse NF. Interactions between

cutaneous and muscle afferent projections to cerebral cortex in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* aprile 1982;53(4):349–60.

52. Burke D, Skuse NF, Lethlean AK. Cutaneous and muscle afferent components of the cerebral potential evoked by electrical stimulation of human peripheral nerves. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* giugno 1981;51(6):579–88.

53. Chiappa KH, curatore. *Evoked potentials in clinical medicine.* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1983. 709 pag.

54. Vogel P, Rüber P, Klein R. The latency difference of the tibial and sural nerve sep: Peripheral versus central factors. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Potentials Sect.* luglio 1986;65(4):269–75.

55. Greenberg JA, Kaplan PW, Erwin CW. Somatosensory Evoked Potentials and the Dorsal Column Myth. *J Clin Neurophysiol.* aprile 1987;4(2):189–96.

56. Wall PD, Noordenbos W. Sensory functions which remain in man after complete transection of dorsal columns. *Brain.* 1977;100(4):641–53.

57. Cusick JF, Myklebust J, Larson SJ, Sances A. Spinal evoked potentials in the primate: Neural substrate. *J Neurosurg.* ottobre 1978;49(4):551–7.

58. Macon JB, Poletti CE, Sweet WH, Ojemann RG, Zervas NT. Conducted somatosensory evoked potentials during spinal surgery: Part 1: Clinical applications. *J Neurosurg.* settembre 1982;57(3):354–9.

59. Chiappa KH. Short-latency somatosensory evoked potentials: Methodology. In: Chiappa KH, curatore. *Evoked potentials in clinical medicine.* Philadelphia: PA: Lippincott-Raven; 1997b. pag. 283–340.

60. Silverstein JW, Matthews E, Mermelstein LE, DeWal H. Causal factors for position-related SSEP changes in spinal surgery. *Eur Spine J.* ottobre 2016;25(10):3208–13.

61. Emerson RG, Brooks EB, Parker SW, Chiappa KH. Effects of click polarity on brainstem auditory evoked potentials in normal subjects and patients: unexpected sensitivity of wave V. *Ann N Y Acad Sci.* giugno 1982;388(1 Evoked Potent):710–21.

62. Maurer K. Uncertainties of topodiagnosis of auditory nerve and brain-stem auditory evoked potentials due to rarefaction and condensation stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Potentials Sect.* marzo 1985;62(2):135-40.
63. Chiappa KH. Brainstem auditory EPs: Methodology. In: Chiappa KH, curatore. *Evoked potentials in clinical medicine*. Philadelphia: PA: Lippincott-Raven; 1997a. pag. 157-97.
64. Hashimoto I, Ishiyama Y, Yoshimoto T, Nemoto S. Brain-stem auditory-evoked potentials recorded directly from human brain-stem and thalamus. *Brain*. 1 dicembre 1981;104(4):841-59.
65. Maurer K, Schäfer E, Leitner H. The effect of varying stimulus polarity (rarefaction vs. condensation) on early auditory evoked potentials (EAEPs). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* novembre 1980;50(3-4):332-4.
66. Møller AR, Jannetta PJ, Jho HD. Click-evoked responses from the cochlear nucleus: a study in human. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Potentials Sect.* maggio 1994;92(3):215-24.
67. Møller AR, Jannetta PJ. Auditory evoked potentials recorded intracranially from the brain stem in man. *Exp Neurol.* ottobre 1982;78(1):144-57.
68. Møller AR, Jannetta PJ. Evoked potentials from the inferior colliculus in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* giugno 1982;53(6):612-20.
69. Ananthanarayan AK, Durrant JD. On the Origin of Wave II of the Auditory Brain Stem Evoked Response: Ear Hear. giugno 1991;12(3):174-9.
70. Boller F. Unilateral Gunshot Wound of the Pons: Clinical, Electrophysiologic, and Neuroradiologic Correlates. *Arch Neurol.* 1 maggio 1980;37(5):278.
71. Epstein CM, Stappenbeck R, Karp HR. Brainstem auditory evoked responses in palatal myoclonus. *Ann Neurol.* giugno 1980;7(6):592-592.
72. Lev A, Sohmer H. Sources of averaged neural responses recorded in animal and human subjects during cochlear audiometry (Electro-Cochleogram). *Arch Klin Exp Ohren Nasen Kehlkopfheilkd.* 1972;201(2):79-90.

73. Starr A, Achor LJ. Auditory Brain Stem Responses in Neurological Disease. *Arch Neurol.* 1 novembre 1975;32(11):761–8.

74. Starr A, Achor LJ. Anatomical and physiological origins of auditory brain stem responses (ABR). In: *Human evoked potentials: Applications and problems.* New York: NY: Plenum Press; 1979. pag. 415–529.

75. Starr A. Correlation between confirmed sites of neurological lesions and abnormalities of far-field auditory brainstem responses. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* dicembre 1976;41(6):595–608.

76. James ML, Husain AM. Brainstem auditory evoked potential monitoring: When is change in wave V significant? *Neurology.* 22 novembre 2005;65(10):1551–5.

77. Radtke RA, Erwin CW, Wilkins RH. Intraoperative brainstem auditory evoked potentials: Significant decrease in postoperative morbidity. *Neurology.* 1 febbraio 1989;39(2):187–187.

78. Brocke J, Irlbacher K, Hauptmann B, Voss M, Brandt S. Transcranial magnetic and electrical stimulation compared: Does TES activate intracortical neuronal circuits? *Clin Neurophysiol.* dicembre 2005;116(12):2748–56.

79. Opitz A, Paulus W, Will S, Antunes A, Thielscher A. Determinants of the electric field during transcranial direct current stimulation. *NeuroImage.* aprile 2015;109:140–50.

80. Gorman AL. Differential patterns of activation of the pyramidal system elicited by surface anodal and cathodal cortical stimulation. *J Neurophysiol.* luglio 1966;29(4):547–64.

81. Hern JEC, Landgren S, Phillips CG, Porter R. Selective excitation of corticofugal neurones by surface-anodal stimulation of the baboon's motor cortex. *J Physiol.* 1 aprile 1962;161(1):73–90.

82. Patton HD, Amassian VE. Single- and multiple-unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. *J Neurophysiol.* 1 luglio 1954;17(4):345–63.

83. Journée H-L, Polak HE, De Kleuver M. Conditioning stimulation techniques for enhancement of transcranially elicited evoked motor responses.

Neurophysiol Clin Neurophysiol. dicembre 2007;37(6):423–30.

84. Taniguchi M, Cedzich C, Taniguchi M, Cedzich C, Schramm J. Modification of Cortical Stimulation for Motor Evoked Potentials under General Anesthesia: Technical Description. Neurosurgery. febbraio 1993;32(2):219–226.

85. Szelényi A, Kothbauer KF, Deletis V. Transcranial electric stimulation for intraoperative motor evoked potential monitoring: Stimulation parameters and electrode montages. Clin Neurophysiol. luglio 2007;118(7):1586–95.

86. Deletis V, Sala F. Corticospinal tract monitoring with D and I waves from the spinal cord and muscle MEPs from limb muscles. In: Nuwer M, curatore. Intraoperative monitoring of the neural function. Amsterdam: Elsevier; 2008. pag. 235–51.

87. Carpenter MB. Tract of the spinal cord. In: Carpenter MB, curatore. Core text of neuroanatomy. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. pag. 83–114.

88. Kombos T, Suess O, Kern B-C, Funk T, Hoell T, Kopetsch O, et al. Comparison Between Monopolar and Bipolar Electrical Stimulation of the Motor Cortex. Acta Neurochir (Wien). 15 dicembre 1999;141(12):1295–301.

89. MacDonald DB, Skinner S, Shils J, Yingling C. Intraoperative motor evoked potential monitoring – A position statement by the American Society of Neurophysiological Monitoring. Clin Neurophysiol. dicembre 2013;124(12):2291–316.

90. Heckman CJ, Mottram C, Quinlan K, Theiss R, Schuster J. Motoneuron excitability: The importance of neuromodulatory inputs. Clin Neurophysiol. dicembre 2009;120(12):2040–54.

91. Burke D. Trial-to-trial variability of corticospinal volleys in human subjects. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. ottobre 1995;97(5):231–7.

92. Journée HL, Berends HI, Kruyt MC. The Percentage of Amplitude Decrease Warning Criteria for Transcranial MEP Monitoring. J Clin Neurophysiol. gennaio 2017;34(1):22–31.

93. MacDonald DB. Overview on Criteria for MEP Monitoring. J Clin Neurophysiol. gennaio 2017;34(1):4–11.

94. Langeloo D-D, Journée H-L, de Kleuver M, Grotenhuis JA. Criteria for transcranial electrical motor evoked potential monitoring during spinal deformity surgery. *Neurophysiol Clin Neurophysiol.* dicembre 2007;37(6):431-9.
95. Langeloo DD, Lelivelt A, Louis Journée H, Slappendel R, de Kleuver M. Transcranial Electrical Motor-Evoked Potential Monitoring During Surgery for Spinal Deformity: A Study of 145 Patients. *Spine.* maggio 2003;28(10):1043-50.
96. Legatt AD, Emerson RG, Epstein CM, MacDonald DB, Deletis V, Bravo RJ, et al. ACNS Guideline: Transcranial Electrical Stimulation Motor Evoked Potential Monitoring. *J Clin Neurophysiol.* febbraio 2016;33(1):42-50.
97. Deletis V. Intraoperative neurophysiology and methodologies used to monitor the functional integrity of the motor system. In: Deletis V, Shils JL, curatori. *Neurophysiology in neurosurgery.* San Diego: Academic Press; 2002. pag. 25-51.
98. Kothbauer KF, Novak K. Intraoperative monitoring for tethered cord surgery: an update. *Neurosurg Focus.* febbraio 2004;16(2):E8.
99. MacDonald DB, Al Zayed Z, Al Saddigi A. Four-limb muscle motor evoked potential and optimized somatosensory evoked potential monitoring with decussation assessment: results in 206 thoracolumbar spine surgeries. *Eur Spine J.* novembre 2007;16(S2):171-87.
100. Dong CCJ, MacDonald DB, Akagami R, Westerberg B, AlKhani A, Kanaan I, et al. Intraoperative facial motor evoked potential monitoring with transcranial electrical stimulation during skull base surgery. *Clin Neurophysiol.* marzo 2005;116(3):588-96.
101. Neuloh G, Schramm J. Are there False-negative Results of Motor Evoked Potential Monitoring in Brain Surgery? *Cent Eur Neurosurg.* novembre 2009;70(04):171-5.
102. Szelényi A, Hattingen E, Weidauer S, Seifert V, Ziemann U. Intraoperative Motor Evoked Potential Alteration in Intracranial Tumor Surgery and Its Relation to Signal Alteration in Postoperative Magnetic Resonance Imaging.

Neurosurgery. 1 agosto 2010;67(2):302–13.

103. Calancie B, Harris W, Brindle GF, Green BA, Landy HJ. Threshold-level repetitive transcranial electrical stimulation for intraoperative monitoring of central motor conduction. *J Neurosurg Spine*. ottobre 2001;95(2):161–8.

104. Calancie B, Molano MR. Alarm Criteria for Motor-Evoked Potentials: What's Wrong With the "Presence-or-Absence" Approach? *Spine*. febbraio 2008;33(4):406–14.

105. Lyon R, Feiner J, Lieberman JA. Progressive suppression of motor evoked potentials during general anesthesia: the phenomenon of «anesthetic fade». *J Neurosurg Anesthesiol*. gennaio 2005;17(1):13–9.

106. Quinones-Hinojosa A, Gulati M, Lyon R, Gupta N, Yingling C. Spinal Cord Mapping as an Adjunct for Resection of Intramedullary Tumors: Surgical Technique with Case Illustrations. *Neurosurgery*. 1 novembre 2002;51(5):1199–207.

107. Sala F, Palandri G, Basso E, Lanteri P, Deletis V, Faccioli F, et al. Motor Evoked Potential Monitoring Improves Outcome after Surgery for Intramedullary Spinal Cord Tumors: A Historical Control Study. *Neurosurgery*. 1 giugno 2006;58(6):1129–43.

108. Fujiki M, Furukawa Y, Kamida T, Anan M, Inoue R, Abe T, et al. Intraoperative corticomuscular motor evoked potentials for evaluation of motor function: a comparison with corticospinal D and I waves. *J Neurosurg*. gennaio 2006;104(1):85–92.

109. Yamamoto T, Katayama Y, Nagaoka T, Kobayashi K, Fukaya C. Intraoperative Monitoring of the Corticospinal Motor Evoked Potential (D-wave): Clinical Index for Postoperative Motor Function and Functional Recovery. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2004;44(4):170–82.

110. Katayama Y, Tsubokawa T, Maejima S, Hirayama T, Yamamoto T. Corticospinal direct response in humans: identification of the motor cortex during intracranial surgery under general anaesthesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 gennaio 1988;51(1):50–9.

111. Veale JL, Mark RF, Rees S. Differential sensitivity of motor and sensory fibres in human ulnar nerve. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 febbraio 1973;36(1):75–86.
112. Happel L, Kline D. Intraoperative neurophysiology of the peripheral nervous system. In: Deletis V, Shils J, curatori. *Neurophysiology in neurosurgery*. San Diego: Academic Press; 2002. pag. 169–95.
113. Møller AR. Anatomy and Physiology of Peripheral Nerves. In: *Intraoperative Neurophysiological Monitoring* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2011 [citato 4 marzo 2022]. pag. 261–7. Disponibile su: [http://link.springer.com/10.1007/978-1-4419-7436-5\\_12](http://link.springer.com/10.1007/978-1-4419-7436-5_12)
114. Chiappa KH. Principles of evoked potentials. In: Chiappa KH, curatore. *Evoked potentials in clinical medicine*. Philadelphia: PA: Lippincott-Raven; 1997a. pag. 1–31.
115. Chiappa KH. Short-latency somatosensory evoked potentials: Methodology. In: Chiappa KH, curatore. *Evoked potentials in clinical medicine*. Philadelphia: PA: Lippincott-Raven; 1997b. pag. 341–423.
116. Cedzich C, Schramm J, Mengedoht CF, Fahlbusch R. Factors that limit the use of flash visual evoked potentials for surgical monitoring. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Potentials Sect*. marzo 1988;71(2):142–5.
117. Chacko AG, Babu KS, Chandy MJ. Value of visual evoked potential monitoring during trans-sphenoidal pituitary surgery. *Br J Neurosurg*. gennaio 1996;10(3):275–8.
118. Kodama K, Goto T, Sato A, Sakai K, Tanaka Y, Hongo K. Standard and limitation of intraoperative monitoring of the visual evoked potential. *Acta Neurochir (Wien)*. aprile 2010;152(4):643–8.
119. Kamio Y, Sakai N, Sameshima T, Takahashi G, Koizumi S, Sugiyama K, et al. Usefulness of Intraoperative Monitoring of Visual Evoked Potentials in Transsphenoidal Surgery. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2014;54(8):606–11.
120. Sasaki T, Itakura T, Suzuki K, Kasuya H, Munakata R, Muramatsu H, et al.

Intraoperative monitoring of visual evoked potential: introduction of a clinically useful method: Clinical article. *J Neurosurg.* febbraio 2010;112(2):273–84.

121. De Moraes CG. Anatomy of the Visual Pathways. *J Glaucoma.* 2013;22:S2–7.

122. Møller AR, Burgess JE, Sekhar LN. Recording compound action potentials from the optic nerve in man and monkeys. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* dicembre 1987;67(6):549–55.

123. Pratt H, Martin WH, Zaaroor M, Schacham SE. A high-intensity, goggle-mounted flash stimulator for short-latency visual evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Potentials Sect.* settembre 1994;92(5):469–72.

124. Cohen BA, Baldwin ME. Visual-Evoked Potentials for Intraoperative Neurophysiology Monitoring: Another Flash in the Pan? *J Clin Neurophysiol.* dicembre 2011;28(6):599–601.

125. Slotnick SD, Klein SA, Carney T, Sutter E, Dastmalchi S. Using multi-stimulus VEP source localization to obtain a retinotopic map of human primary visual cortex. *Clin Neurophysiol.* ottobre 1999;110(10):1793–800.

126. Di Russo F, Martínez A, Sereno MI, Pitzalis S, Hillyard SA. Cortical sources of the early components of the visual evoked potential: Cortical Sources of VEP. *Hum Brain Mapp.* febbraio 2002;15(2):95–111.

127. Ropper AH, Samuels MA, Klein J. Adams and Victor's principles of neurology. Tenth edition. New York: McGraw-Hill Education Medical; 2014. 1654 pag.

128. Hayashi H, Kawaguchi M. Intraoperative monitoring of flash visual evoked potential under general anesthesia. *Korean J Anesthesiol.* aprile 2017;70(2):127–35.

129. Pastor J, Vega-Zelaya L, Pulido P, Garnés-Camarena O, Abreu A, Sola RG. Role of intraoperative neurophysiological monitoring during fluorescence-guided resection surgery. *Acta Neurochir (Wien).* 1 dicembre

2013;155(12):2201–13.

130. Gutzwiller EM, Cabrilo I, Radovanovic I, Schaller K, Boëx C. Intraoperative monitoring with visual evoked potentials for brain surgeries. *J Neurosurg.* 30 marzo 2018;130(2):654–60.

131. Vega-Zelaya L, Sola RG, Pastor J. Intraoperative Neurophysiological Monitoring in Neuro-oncology. In: Agrawal A, curatore. *Neurooncology - Newer Developments.* InTech; 2016.

132. Raynor BL, Padberg AM, Lenke LG, Bridwell KH, Riew KD, Buchowski JM, et al. Failure of Intraoperative Monitoring to Detect Postoperative Neurologic Deficits: A 25-year Experience in 12,375 Spinal Surgeries. *Spine.* settembre 2016;41(17):1387–93.

133. Frazzetta JN, Hofler RC, Adams W, Schneck MJ, Jones GA. The Significance of Motor Evoked Potential Changes and Utility of Multimodality Intraoperative Monitoring in Spinal Surgery: A Retrospective Analysis of Consecutive Cases at a Single Institution. *Cureus.* 13 dicembre 2020;

134. Gogos AJ, Young JS, Morshed RA, Avalos LN, Noss RS, Villanueva-Meyer JE, et al. Triple motor mapping: transcranial, bipolar, and monopolar mapping for supratentorial glioma resection adjacent to motor pathways. *J Neurosurg.* giugno 2021;134(6):1728–37.

135. Thirumala PD, Bodily L, Tint D, Ward WT, Deeney VF, Crammond DJ, et al. Somatosensory-evoked potential monitoring during instrumented scoliosis corrective procedures: validity revisited. *Spine J.* agosto 2014;14(8):1572–80.

136. Wiedemayer H, Fauser B, Sandalcioglu IE, Schäfer H, Stolke D. The impact of neurophysiological intraoperative monitoring on surgical decisions: a critical analysis of 423 cases. *J Neurosurg.* febbraio 2002;96(2):255–62.

137. Neuloh G, Pechstein U, Cedzich C, Schramm J. Motor Evoked Potential Monitoring with Supratentorial Surgery. *Neurosurgery.* 1 maggio 2004;54(5):1061–72.

138. Tanaka S, Gomi A, Ujiie H, Tashiro T, Takanashi J. Sensitivity and specificity in transcranial motor-evoked potential monitoring during

neurosurgical operations. *Surg Neurol Int.* 2011;2(1):111.

139. Raynor BL, Bright JD, Lenke LG, Rahman RK, Bridwell KH, Riew KD, et al. Significant Change or Loss of Intraoperative Monitoring Data: A 25-Year Experience in 12,375 Spinal Surgeries. *Spine.* gennaio 2013;38(2):E101-8.

140. Shibani E, Zerr M, Huber T, Boeck-Behrends T, Wostrack M, Ringel F, et al. Poor diagnostic accuracy of transcranial motor and somatosensory evoked potential monitoring during brainstem cavernoma resection. *Acta Neurochir (Wien).* novembre 2015;157(11):1963-9.

141. Jashek-Ahmed F, Cabrilo I, Bal J, Sanders B, Grieve J, Dorward NL, et al. Intraoperative monitoring of visual evoked potentials in patients undergoing transsphenoidal surgery for pituitary adenoma: a systematic review. *BMC Neurol.* dicembre 2021;21(1):287.

142. Lee JJ, Kim YI, Hong JT, Sung JH, Lee SW, Yang SH. Intraoperative Monitoring of Motor-Evoked Potentials for Supratentorial Tumor Surgery. *J Korean Neurosurg Soc.* 2014;56(2):98.

143. Čabraja M, Stockhammer F, Mularski S, Suess O, Kombos T, Vajkoczy P. Neurophysiological intraoperative monitoring in neurosurgery: aid or handicap?: An international survey. *Neurosurg Focus.* ottobre 2009;27(4):E2.