



**UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA**



**DIPARTIMENTO  
DI INGEGNERIA  
DELL'INFORMAZIONE**

**DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE**

**CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA**

**“Metodi per potenziali evocati e applicazioni in caso di aneurisma  
cerebrale”**

**Relatore: Prof. Mattia Veronese**

**Laureanda: Chiara Bochese**

**ANNO ACCADEMICO 2021 – 2022**

**23 settembre 2022**



## Indice

ABSTRACT.....	5
CAPITOLO 1: DESCRIZIONE DEI POTENZIALI EVOCATI .....	7
1.1 PRINCIPI BIOLOGICI.....	7
1.1.1. ECCITABILITÀ DELLE CELLULE NERVOSE.....	7
1.1.2. STRUTTURA DEL SISTEMA SENSORIALE .....	9
1.2 PRINCIPI METODOLOGICI.....	11
1.2.1. NOMENCLATURA POTENZIALI EVOCATI.....	11
1.2.2. SISTEMA DI STIMOLAZIONE.....	13
1.2.3. SISTEMA DI ACQUISIZIONE DEL SEGNALE.....	16
1.2.4. ELABORAZIONE DEL SEGNALE RILEVATO.....	17
1.2.5. ANALISI DEL SEGNALE RILEVATO.....	18
CAPITOLO 2: UTILIZZO DEI POTENZIALI EVOCATI IN NEUROLOGIA.....	21
2.1 POTENZIALI EVOCATI Uditivi.....	21
2.2 POTENZIALI EVOCATI VISIVI.....	25
2.3 POTENZIALI EVOCATI SOMATOSENSORIALI.....	28
2.3.1. PES DEL NERVO MEDIANO.....	31
2.3.2. PES DEL NERVO TIBIALE.....	33
CAPITOLO 3: POTENZIALI EVOCATI IN CASO DI ANEURISMA CEREBRALE.....	35
3.1. DESCRIZIONE ANEURISMI INTRACRANICI.....	35
3.2. DESCRIZIONE EMIPLEGIA.....	37
3.3. PES DEL NERVO MEDIANO IN CASO DI EMIPLEGIA SINISTRA.....	38
CAPITOLO 4: CONCLUSIONI.....	41
BIBLIOGRAFIA.....	43



## ABSTRACT

L'obiettivo principale di questa tesi consiste nell'analisi delle diverse tipologie di potenziali evocati, un esame neurofisiologico in grado di registrare l'attività elettrica cerebrale in seguito alla ricezione di segnali provenienti dal mondo esterno. Nel corso della ricerca, si evidenzia il loro ruolo nella diagnosi di patologie neurologiche con particolare attenzione ai danni nella conduzione nervosa registrati in seguito ad emorragia cerebrale.

In un primo momento, vengono esaminati i principi biologici alla base del complesso meccanismo capace di regolare la comunicazione tra l'uomo e l'ambiente, attraverso la conversione di un qualsiasi tipo di grandezza fisica in impulso elettrico.

Si passa, successivamente, alla spiegazione delle varie tecniche di stimolazione impiegate nell'odierna routine ambulatoriale, soffermandosi sulle conseguenze che una variazione in intensità, durata e frequenza dell'impulso può portare nella forma d'onda evocata.

Questo studio tratta, inoltre, i metodi di rilevazione mediante l'uso di sensori elettrochimici, gli elettrodi, e la successiva elaborazione dei dati acquisiti, realizzata mediando molteplici risposte evocate nel tempo. Tale tecnica consente di minimizzare le problematiche dovute alla ridotta ampiezza dei potenziali rispetto ai segnali elettrici legati all'attività cerebrale spontanea che viene registrata dall'elettroencefalogramma.

Si prosegue, poi, esponendo le peculiarità riguardanti i tre esami più rilevanti eseguiti sia in fase intraoperatoria che in ambiente ambulatoriale: VEP (potenziali evocati visivi), BAEP (potenziali evocati uditivi) e SEP (potenziali evocati somatosensoriali), in grado di indagare i tre differenti sistemi sensoriali.

L'ultima parte dell'elaborato, infine, è dedicato alla definizione, ai meccanismi di formazione di un aneurisma cerebrale e ai danni da eventuale rottura provocati sulle funzionalità motorie dell'organismo umano. Prendendo in considerazione un SEP del nervo mediano, infatti, attraverso un confronto con un tracciato eseguito su un paziente sano, si analizzano le modalità con cui l'alterazione nella trasmissione nervosa, causata da un'improvvisa rottura, possono compromettere la morfologia del segnale acquisito.

Le tematiche trattate nel corso della tesi mirano, dunque, a sottolineare l'importanza di una stretta collaborazione tra ingegneria e medicina al fine di migliorare lo stato di salute del paziente. È necessario, a tale scopo, uno sviluppo di apparecchiature biomediche sempre più specializzate, essenziali in fase di decisione clinica e dotate di tecnologie all'avanguardia, capaci sia di ridurre i tempi che aumentare l'efficienza di acquisizione.



# CAPITOLO 1: DESCRIZIONE DEI POTENZIALI EVOCATI

## 1.1 PRINCIPI BIOLOGICI

### 1.1.1. ECCITABILITÀ DELLE CELLULE NERVOSE

L'unità funzionale e strutturale del sistema nervoso è il neurone, una cellula capace di trasmettere impulsi nervosi e caratterizzato, dal punto di vista anatomico, da tre componenti: corpo cellulare, dendriti e assone. Il corpo cellulare, definito soma, contiene il nucleo ed è deputato al controllo dell'attività cellulare. Da questo originano sia i dendriti, ossia lunghi processi in grado di ricevere segnali in ingresso, che l'assone, specializzato nel trasporto di informazioni alle cellule bersaglio attraverso le sinapsi, specifiche regioni dove avviene il rilascio di segnali chimici: i neurotrasmettitori. Sebbene le cellule non entrino mai in contatto diretto le une con le altre, perciò, i neuroni riescono a stabilire migliaia di connessioni tra di loro, creando quella che viene definita 'rete neuronale'. [1]

Un'altra peculiarità dei neuroni risiede nella loro eccitabilità, ovvero la capacità di rispondere ad uno stimolo tramite la generazione e la propagazione di segnali elettrici, mostrando, dunque, oltre ad un potenziale di riposo anche un potenziale d'azione. Tutte le cellule dell'organismo umano, infatti, presentano un potenziale di membrana a riposo dell'ordine da -60 a -100 mV, determinato dall'equazione di Goldman:

$$E_M = 61 \log \left( \frac{p_K [K^+]_{est} + p_{Na} [Na^+]_{est} + p_{Cl} [Cl^-]_{int}}{p_K [K^+]_{int} + p_{Na} [Na^+]_{int} + p_{Cl} [Cl^-]_{est}} \right)$$

- $E_M$  = potenziale di membrana a riposo a  $37^\circ C$  in mV;

-61 equivale a  $2,303 RT/F$  a  $37^\circ C$  ( $R$  è la costante dei gas ( $8,31 J K^{-1} mol^{-1}$ ),  $F$  è la costante di Faraday ( $96540 C mol^{-1}$ ))

-  $P_K, P_{Na}, P_{Cl}$  = permeabilità della membrana agli ioni  $K^+, Na^+, Cl^-$

-  $[ione]_{est}, [ione]_{int}$  = concentrazione degli ioni indicati tra parentesi all'esterno e all'interno della membrana

Alla base di questo potenziale di equilibrio ionico vi è un flusso dinamico di ioni attraverso la membrana dovuto a diversi fattori: una diffusione per gradiente di concentrazione, forze elettriche, una diversa permeabilità della membrana agli ioni e un meccanismo di trasporto

attivo che, attraverso il consumo di energia per scissione di ATP, permette di mantenere una costanza di concentrazioni. Ciò che modifica sensibilmente il potenziale di membrana è la variazione di permeabilità di una cellula a determinati ioni, ossia l'apertura o la chiusura di canali ionici, nonché il meccanismo che regola la generazione dei potenziali d'azione.

Il potenziale d'azione è innescato dall'arrivo di uno stimolo sopra soglia nell'estremità dell'assone, ovvero nella zona trigger di un neurone e la sua propagazione coinvolge principalmente i canali voltaggio-dipendenti del sodio e del potassio.

I primi rispondono immediatamente allo stimolo depolarizzante: iniziano ad aprirsi e permettono il rapido ingresso nella cellula di ioni sodio positivi, aumentando il potenziale di membrana che si sposta verso il potenziale di equilibrio di  $Na^+$ , che corrisponde a 60 mV.

Una volta raggiunto il picco di circa 30 mV, il livello di permeabilità dei canali sodio decresce e contemporaneamente aumenta quello dei canali potassio. Il potassio, spinto dal gradiente di concentrazione, inizia ad uscire dalla cellula, iperpolarizzandola, e questo efflusso di  $K^+$  riporta la cellula al potenziale di membrana a riposo (Figura 1.1). [2]

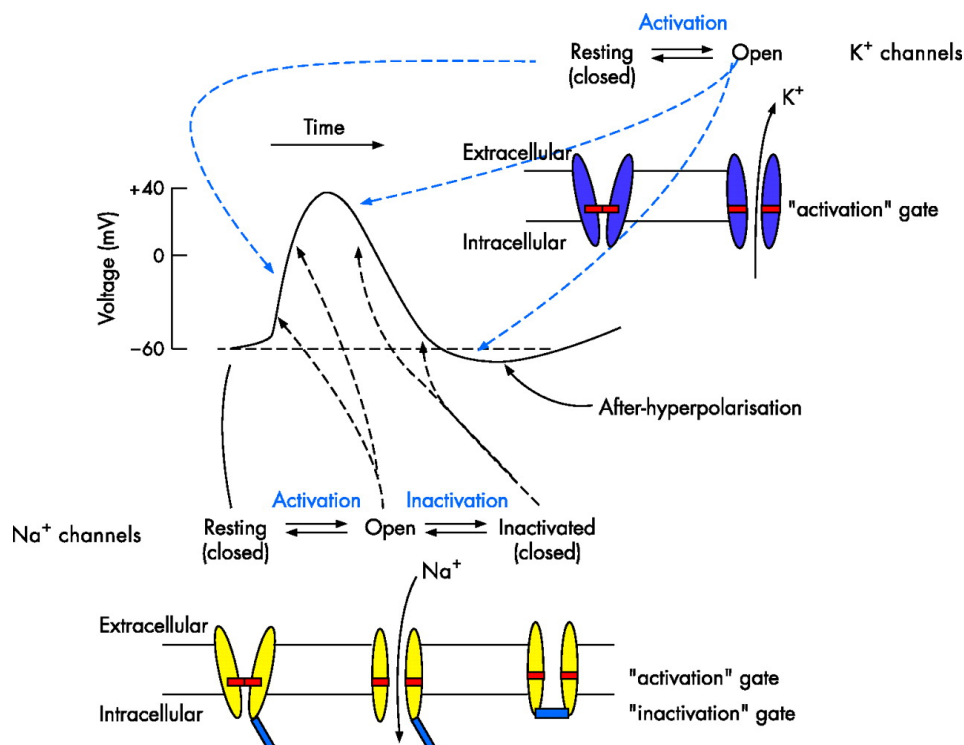


Figura 1.1 Rappresentazione grafica del potenziale d'azione e dello schema di attivazione e inattivazione dei canali  $Na^+$  e  $K^+$  voltaggio-dipendenti. La linea tratteggiata sulla traccia del potenziale d'azione specifica il potenziale di membrana a riposo di -60 mV. Le frecce tratteggiate in nero e blu indicano rispettivamente lo stato dei canali ionici del sodio e del potassio durante le diverse fasi del potenziale d'azione. Figura adattata da [2]



La propagazione del potenziale d'azione lungo le fibre avviene in un unico verso e senza attenuazione grazie alla presenza del periodo refrattario.

La refrattarietà assoluta si riferisce al fatto che nei primi 1-2 ms dopo l'innesco del potenziale d'azione, un secondo potenziale d'azione non può essere avviato.

A questo segue il periodo refrattario relativo, durante il quale soltanto uno stimolo di intensità maggiore rispetto al normale può attivare un nuovo potenziale d'azione in quanto non tutti i canali del sodio sono ritornati alla posizione iniziale.

La propagazione dei segnali elettrici è dovuta, quindi, alla propagazione dei potenziali d'azione lungo la rete neuronale attraverso sinapsi chimiche, in grado di mettere in comunicazione zone periferiche dell'organismo con il sistema nervoso centrale. [3]

Il sistema nervoso si divide in: sistema nervoso centrale (SNC), composto da encefalo e midollo spinale e sistema nervoso periferico composto principalmente da neuroni efferenti che portano informazioni dal SNC alle varie parti dell'organismo e neuroni afferenti con il ruolo di condurre segnali dai recettori sensoriali alla regione corticale di pertinenza, rendendo possibile la trasformazione di uno stimolo in percezione. [4]

### 1.1.2. STRUTTURA DEL SISTEMA SENSORIALE

Il complesso meccanismo che sta alla base della comunicazione tra l'uomo e il mondo esterno è reso possibile proprio grazie al sistema sensoriale: un sistema input-output, capace di rispondere con una determinata sensazione se adeguatamente eccitato.

Ad iniziare tale processo sono i recettori, che possono essere di natura neuronale o non neuronale. Nel primo caso il grado di complessità varia a seconda della loro conformazione strutturale: i recettori più semplici sono formati da terminazioni neuronali libere a differenza di quelli più complessi in cui le terminazioni si trovano incapsulate in strati di tessuto connettivo. In entrambe le tipologie l'arrivo di uno stimolo genera comunque una variazione del potenziale di membrana a riposo, dando origine al segnale elettrico stesso. I recettori di natura non neuronale, invece, rispondono con il rilascio di neurotrasmettitore inducendo la generazione di un potenziale d'azione nel neurone sensoriale primario associato.

Indipendentemente dalle loro proprietà, la condizione necessaria per attivare il meccanismo sensoriale risiede nell'intensità dello stimolo che deve essere maggiore o uguale allo 'stimolo soglia' proprio di ciascun recettore. Una volta entrata nel midollo spinale, l'informazione viene proiettata al talamo, punto di smistamento e di elaborazione degli impulsi e trasmessa, attraverso le vie ascendenti, in determinati centri della corteccia cerebrale a seconda della specifica popolazione di neuroni attivati (Figura 1.2). [5] [6]

La corteccia cerebrale è, infatti, lo strato più esterno che circonda il cervello, ossia l'organo costituito da tessuto nervoso a sua volta diviso in due emisferi: destro e sinistro, ognuno specializzato in diversi compiti. L'emisfero sinistro svolge compiti relativi al linguaggio, alle abilità matematiche e alla logica, mentre in quello destro dominano caratteri più creativi e artistici. [7]

Oltre a riconoscere la natura dello stimolo esterno è importante che il SNC sia in grado di distinguerne la sua intensità, durata e localizzazione.

L'intensità dipende dal numero di recettori attivati, in quanto non tutti hanno la stessa soglia: alcuni presentano una soglia più bassa rispetto ad altri, dunque, un incremento dello stimolo si riflette in un incremento del numero di neuroni attivi.

La durata viene codificata, invece, dall'estensione temporale della serie di potenziali d'azione: una stimolazione più lunga comporta come conseguenza un maggior rilascio di neurotrasmettitore. Se lo stimolo rimane, però, costante nel tempo i recettori introducono il fenomeno dell'adattamento, ovvero una variazione nella loro capacità di risposta, andando a modificare la frequenza stessa dei potenziali d'azione.

Solitamente, infine, per il miglioramento della risoluzione spaziale, viene applicata l'inibizione laterale allo scopo di aumentare il contrasto tra i campi recettivi maggiormente eccitati. Nell'inibizione laterale, infatti, i neuroni più stimolati diminuiscono i segnali nervosi dei neuroni posti lateralmente, così da rendere più efficiente la gestione dell'input ambientale, evitare un'eccessiva quantità di informazioni in ingresso e affinare il sistema sensoriale stesso. [8]

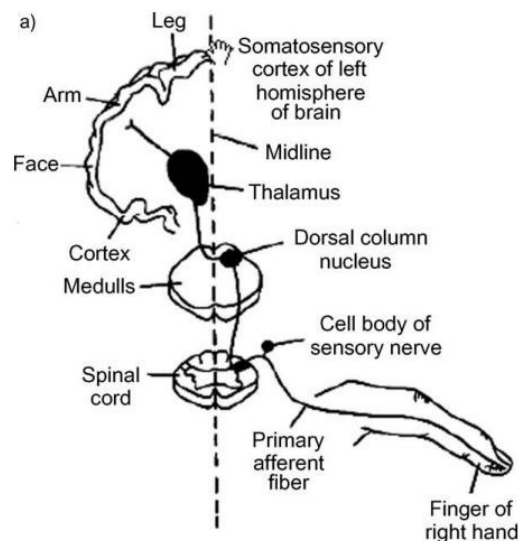


Figura 1.2 Schema del percorso somatosensoriale dalla punta del dito destro attraverso i nuclei della colonna dorsale e il talamo, fino alla corteccia somatosensoriale situata nell'emisfero sinistro del cervello

Figura adattata da [6]

## 1.2 PRINCIPI METODOLOGICI

### 1.2.1. NOMENCLATURA POTENZIALI EVOCATI

Le risposte generate nel sistema nervoso centrale o periferico a seguito di stimolazioni acustiche, somatosensoriali o visive vengono valutate dai potenziali evocati.

I potenziali evocati sono potenziali elettrici, rappresentati da forme d'onda di piccola ampiezza, in cui i picchi vengono convenzionalmente definiti dalla lettera N(negativo) o P(positivo), a seconda della polarità. Per la maggior parte degli studi neurologici, la convenzione standard considera i potenziali negativi con una deflessione verso l'alto e quelli positivi con una deflessione verso il basso. Segue, poi, il numero ordinale della loro posizione nella specifica forma d'onda oppure la latenza, ovvero l'intervallo temporale che intercorre tra l'istante di stimolazione e l'origine del picco (Figura 1.3). [9]

Una singola forma d'onda è il risultato di potenziali provenienti da siti diversi: il contributo proviene da più di un singolo tratto di fibra e questo fenomeno si riflette nella latenza diversa che una specifica forma d'onda può assumere in registrazioni differenti.

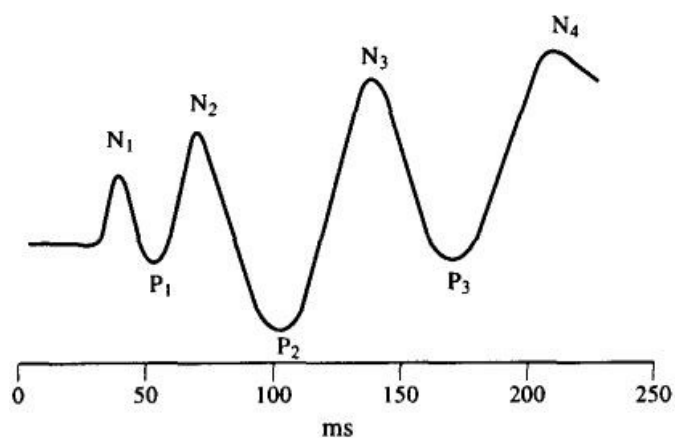


Figura 1.3 Esempio di forme d'onda in potenziale evocato visivo. Sull'asse orizzontale viene rappresentato lo scorrere del tempo in millisecondi (ms), mentre la freccia a destra specifica la variazione del potenziale che va dal positivo (+) al negativo (-). Le deflessioni verso l'alto sono indicate con la lettera N e rappresentano una diminuzione del potenziale; le deflessioni verso il basso, indicate con la lettera P, definiscono un aumento di tensione

Figura adattata da [9]

Nella pratica clinica, l'efficacia dell'analisi di tali segnali bioelettrici risiede nel poter valutare la qualità della conduzione dell'impulso nervoso attraverso il sistema sensoriale, andando a identificare e localizzare eventuali lesioni o patologie sulla base di due parametri principali: ampiezza e latenza dei picchi. [10]

Si rivela, inoltre, un esame neurofisiologico vantaggioso, in quanto può essere effettuato anche in pazienti anestetizzati o in coma, utile, quindi, per mappare la prognosi dopo danni cerebrali causati da un possibile trauma cranico, ictus o emorragia cerebrale. [11]

## 1.2.2. SISTEMA DI STIMOLAZIONE

In base alle modalità di stimolazione, ossia al percorso neuronale esplorato, i potenziali evocati vengono classificati in:

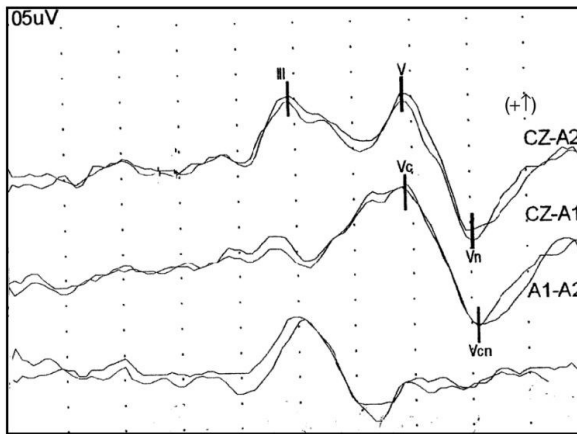
- Potenziali evocati visivi (VEP): viene utilizzato un flash oppure, più frequentemente, l'immagine di una scacchiera bianca e nera e l'impulso consiste nell'improvvisa inversione dei colori. Le due tipologie di stimolazione vengono rispettivamente nominate VEP flash e VEP pattern reversal. Sono potenziali a lunga latenza che sorgono circa dopo 100 ms.
- Potenziali evocati somatosensoriali (SEP o PES): attraverso una stimolazione di natura elettrica vengono sollecitati i nervi mediano e ulnare per indagare la funzionalità delle vie di conduzioni della parte superiore del corpo mentre, per gli arti inferiori, i nervi tibiale e peroneo. Sono utilizzati come sensori elettrochimici gli elettrodi superficiali, anche se non è escluso l'impiego di elettrodi percutanei ad ago.
- Potenziali evocati uditivi (BAEP): il segnale acustico viene dato al paziente per mezzo di una cuffia, tramite un 'click' a banda larga. Dal punto di vista clinico i più rilevanti sono i segnali a breve latenza, nonché i potenziali evocati del tronco cerebrale che si verificano dopo 10 ms dall'istante di stimolazione. Questi vengono nominati ABR, Auditory Brainstem Responses. [10]
- Potenziali evocati motori (PEM): le vie motorie sono stimulate attraverso un segnale elettrico o una stimolazione magnetica transcranica (TMS) sullo scalpo. In entrambi i casi si tratta di una metodica non invasiva al fine di valutare patologie vascolari o degenerative. Talvolta, durante il monitoraggio intraoperatorio, questa tipologia di test viene associato ai SEP e, integrando le informazioni, si va a valutare in modo più efficiente la condizione del soggetto. [12]
- Potenziali evocati cognitivi: la generazione di deflessioni si verifica in seguito a stimoli di diversa natura. Possono essere effettuati esami presentando stimoli uditivi, somatosensoriali oppure visivi, ad esempio facendo apparire e scomparire immagini in maniera totalmente casuale, in modo da verificare le capacità cognitive del paziente. [13]

Data l'elevata sensibilità del sistema nervoso alle diverse proprietà di uno stimolo, una sua lieve variazione comporta notevoli variazioni nella morfologia e nella latenza delle forme d'onda sviluppate. Durante l'esame sul paziente, è necessaria, quindi, un'attenta regolazione dell'impulso secondo quattro parametri: intensità, durata, frequenza e ripetizioni.

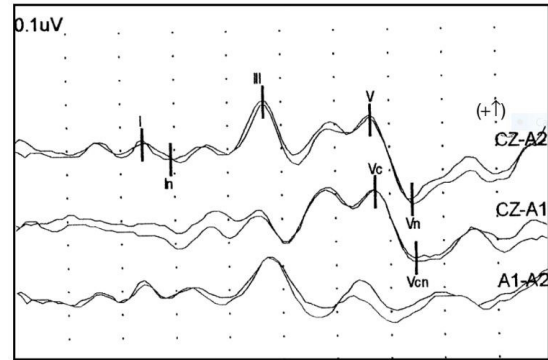
Un aumento nella durata e nell'intensità della sollecitazione implica un immediato accrescimento di ampiezza e una diminuzione di latenza ma è bene sottolineare che questo fenomeno è visibile fino ad un certo limite di intensità. A causa della cosiddetta 'amplificazione centrale dello stimolo', la soglia limite, inoltre, varia a seconda della regione nervosa: le componenti corticali o sottocorticali, interrompono la loro crescita ad un'intensità minore rispetto alle componenti periferiche.

Per valutare la frequenza, viene introdotto il numero di stimoli erogati al secondo, ovvero il tasso di stimolazione. Prima di generare un nuovo impulso è importante assicurarsi che l'intera forma d'onda sia stata registrata: si evitano, così, potenziali evocati di stato stazionario che, oltre a non essere utilizzabili nella pratica clinica, corrispondono ad un'inutile sovrastimolazione della rete neuronale.

L'obiettivo principale risiede, infatti, nel produrre potenziali evocati 'normali' attraverso un compromesso tra morfologia della forma d'onda rilevata e una velocità di acquisizione della macchina, in grado di minimizzare gli artefatti da movimento dovuti al paziente. Se il test è anormale sarà, dunque, necessario ripetere l'esame ad un ritmo più lento, così da ridurre le latenze e aumentare le ampiezze dei segnali bioelettrici. Normalmente, per forme d'onda a breve latenza BAEP, è utilizzato un tempo di registrazione di 10/15 ms e una velocità di 50/s. Considerando una stimolazione a 11.1 /s, la maggiore differenza si nota nell'onda V che presenta, di conseguenza, una latenza minore rispetto a quella evocata ad una velocità di 51.1 /s (Figura 1.4 A e B). [10]



(A)  
Stimulation rate: 51.1/s  
Scale: Amplitude = 0.05  $\mu\text{V}/\text{div}$ ; Latency = 1 ms/div



(B)  
Stimulation rate: 11.1/s  
Scale: Amplitude = 0.1  $\mu\text{V}/\text{div}$ ; Latency = 1 ms/div

Figura 1.4 Effetti della variazione della velocità di stimolazione sulla latenza dei BAEP

Figura adattata da [10]

Per ottenere un potenziale evocato affidabile e ridurre il rapporto segnale/rumore (SNR), è necessario, inoltre, presentare lo stimolo un numero minimo di volte equivalente al numero di risposte su cui si deve calcolare la media. Ad un segnale di piccola ampiezza corrisponde una maggior influenza del rumore e, di conseguenza, un incremento delle ripetizioni.

È possibile ridurre le repliche soltanto andando ad aumentare l'intensità e la durata dello stimolo. Questa pratica porta ad un duplice vantaggio: da un lato migliora il rapporto SNR, dall'altro riduce i tempi dello studio clinico e quindi anche gli artefatti da movimento prodotti involontariamente dal paziente.

Bisogna tenere in considerazione, inoltre, che le macchine moderne una volta effettuata la media, replicano il potenziale evocato, sviluppando ulteriori medie, così da garantire la riproducibilità di una forma d'onda. Il numero di medie generato dipende dall'ampiezza delle forme d'onda: tanto sono minori, tanto maggiori saranno le repliche applicate.

Indipendentemente dalla tipologia di potenziale evocato, una volta applicato lo stimolo, la metodologia comune prevede tre passi fondamentali: registrazione attraverso gli elettrodi, calcolo della media ed elaborazione del segnale post acquisizione.

### 1.2.3 SISTEMA DI ACQUISIZIONE DEL SEGNALE

Nella pratica clinica, per la rilevazione delle risposte evocate, sono utilizzati gli elettrodi: sensori elettrochimici che, a seconda del loro posizionamento e del materiale con cui vengono realizzati possono comportare variazioni del segnale, influenzando la bontà dell'esame effettuato.

Al giorno d'oggi, le due tipologie di elettrodi impiegate sono gli elettrodi di superficie e gli elettrodi ad ago. In entrambi i casi, è necessario progettarli in modo da minimizzarne l'impedenza, ovvero la capacità di opposizione al flusso di corrente che non deve superare i 5000 Ohm. Un'elevata impedenza corrisponde, infatti, ad una diminuzione nell'ampiezza del segnale evocato e, di conseguenza, ad un'inefficienza dell'esame stesso.

I più comuni, nella routine ambulatoriale, sono gli elettrodi di superficie che comportano, prima della loro applicazione, una profonda pulizia della pelle e un'abrasione del sito di applicazione per eliminare quanto più possibile la resistenza causata dall'epidermide.

In fase intraoperatoria sono, invece, impiegati gli elettrodi ad ago, più invasivi e, al tempo stesso, grazie alla loro natura, più veloci da applicare: non è richiesta la preparazione della pelle ma, solitamente, presentano un'impedenza maggiore che può migliorare la qualità del segnale se seguiti da amplificatori con un'elevata impedenza di ingresso.

In commercio, inoltre, gli elettrodi più frequenti sono rivestiti in oro oppure in argento con una copertura porosa di cloruro di argento, ovvero materiali capaci di potenziarne la conduttività.

Oltre al materiale, in fase di rilevazione, è importante valutare il posizionamento degli elettrodi che varia a seconda del sistema sensoriale esplorato: elettrodi di registrazione VEP, sono collocati sul cuoio capelluto, gli elettrodi SEP sul collo, sulla colonna vertebrale e sugli arti, mentre gli elettrodi BAEP sui mastoidi e sul cuoio capelluto.

Dalle molteplici ubicazioni deriva una classificazione dei potenziali che li suddivide in potenziali di campo vicino e lontano. I potenziali di campo vicini sono registrati nelle vicinanze del sito generatore della forma d'onda, sono spesso trifasici e presentano un'elevata ampiezza a differenza dei potenziali di campo lontano caratterizzati da un'ampiezza minore e una ridotta sensibilità nella morfologia ai movimenti dell'elettrodo di registrazione.

Per meglio comprenderne la differenza, si possono analizzare le forme d'onda ottenute attraverso la stimolazione del nervo tibiale, come mostra la figura 1.5. Lungo la derivazione CPZ-C5s viene registrata la forma d'onda P37, ovvero una grande deflessione positiva



preceduta e seguita da una minor deflessione negativa che varia notevolmente in ampiezza e morfologia se si considerano derivazioni differenti, ad esempio CP3-C5s o CP4-C5S. Al contrario, una volta spostati gli elettrodi, le caratteristiche della forma d'onda N34 non presentano grandi fluttuazioni ed, essendo bifasici, viene rilevata solo la fase mobile di depolarizzazione attraverso i percorsi neuronali. [10]

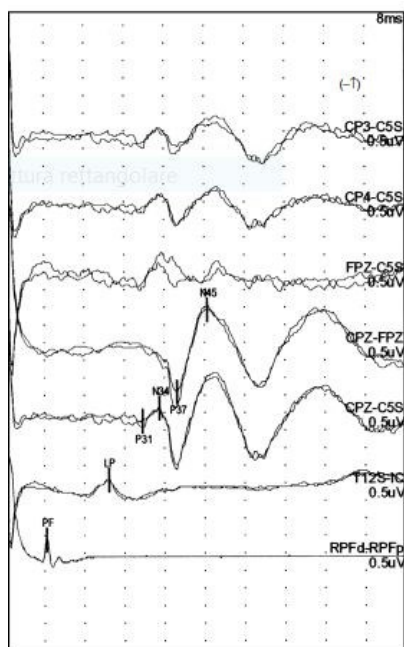


Figura 1.5 SEP di campo vicini e lontani. Esaminando il tracciato dall'alto verso il basso, l'onda P37, lungo le diverse derivazioni, varia in ampiezza e rappresenta un potenziale di campo vicino. Al contrario, la forma d'onda N34 è un potenziale di campo lontano e non è sensibile alle variazioni di derivazione.

Figura adattata da [10]

#### 1.2.4. ELABORAZIONE DEL SEGNALE RILEVATO

Durante la pratica clinica, nel rilevare un segnale, viene posizionata una head box vicino al paziente ovvero una piccola scatola in cui sono inseriti i fili degli elettrodi ed ha una duplice funzione: limita la quantità di corrente diretta dalla macchina al paziente, proteggendolo da possibili scosse elettriche e amplifica il segnale biologico ancora privo di eventuali componenti esogene che, attraversando i cavi, di norma, sporcano l'impulso. Questo dispositivo è il primo elemento di un amplificatore, composto in seguito da: selettori, amplificatore differenziale e filtri.

Nella strumentazione adoperata al giorno d'oggi, l'amplificatore differenziale è così nominato perché in uscita produce la differenza tra due segnali in input rilevati da diversi elettrodi precedentemente accoppiati per mezzo di un selettore.

Questa tecnica, attraverso una sottrazione elementare, ha il vantaggio di rimuovere artefatti comuni, ad esempio, quello dovuto all'attività elettrica cardiaca e tale capacità viene misurata dal rapporto di reiezione di modo comune, CMRR, che nell'idealità progettuale dovrebbe tendere ad infinito.

Il ruolo fondamentale svolto dall'amplificatore stesso, come suggerisce il nome, sta nell'amplificare segnali di piccola ampiezza e isolarli dal rumore di fondo rappresentato, in questo caso, dall'attività cerebrale spontanea che è caratterizzata da un'ampiezza maggiore, misurabile attraverso l'elettroencefalogramma. Per risolvere una forma d'onda evocata è necessario, inoltre, a causa della ridotta ampiezza, svolgere il calcolo della media su più risposte evocate in uscita dall'amplificatore differenziale, il cui numero dipende dal rapporto tra l'ampiezza del segnale di interesse rispetto al rumore. Per escludere da questa elaborazione le componenti che non sono utili, sono state sviluppate diverse strategie applicabili in maniera anche sinergica, così da ridurre i tempi di acquisizione, incrementando l'efficienza dell'esame stesso.

Una di queste tecniche è definita 'artifact rejection': in fase di costruzione dell'amplificatore viene fissato un valore di tensione massima, oltre alla quale gli impulsi in ingresso vengono automaticamente rifiutati. Questo limite non deve essere eccessivamente basso, altrimenti vengono eliminate troppe risposte e aumenterà, di conseguenza, il tempo necessario per ricostruire un segnale utile. Prima di elaborare i dati amplificati vengono impiegati, inoltre, come seconda strategia, varie tipologie di filtri in modo da scartare le frequenze al di fuori del range di interesse. A tal proposito si distinguono due categorie di filtri: analogici e digitali. I primi si dividono in filtri a bassa o alta frequenza che rispettivamente riducono l'ampiezza dell'attività a bassa o alta frequenza e i filtri Notch che lavorano nell'intorno di una specifica banda di valori. I filtri 'smoothing' rappresentano, al contrario, un esempio di filtri digitali e permettono di smussare la forma del segnale neurofisiologico, mediando più punti consecutivi.

[10]

#### 1.2.5. ANALISI DEL SEGNALE RILEVATO

Una volta avvenuta la rilevazione e l'elaborazione dei dati, è possibile analizzare vari parametri della forma d'onda ottenuta, sia in termini di latenze che di ampiezze e confrontarli, in un secondo momento, con dati normativi, così da verificare l'eventuale presenza di un'anomalia o una patologia a carico della via di conduzione esplorata.

La valutazione delle latenze si basa su due principali tipologie: ‘absolute latency’, ossia il tempo che intercorre dall’istante di stimolazione al picco della forma d’onda d’interesse e ‘interpeak latency’, definita dall’acronimo IPL, che è meno soggetta a variazioni e rappresenta la distanza temporale tra due picchi dello stesso potenziale evocato.

Nel corso della diagnosi medica è preferibile la seconda misura in quanto permette di eliminare le componenti nervose periferiche attraverso la determinazione dell’IPL tra due forme d’onda rilevate a livello del sistema nervoso centrale. Quando si misurano questi segnali, infatti, è importante identificare gli eccessivi rallentamenti delle latenze delle forme d’onda proprie del SNC che implicano una minor velocità di conduzione del tratto nervoso e dunque la presenza di una possibile lesione. IPL prolungati tra due forme d’onda, perciò, localizzeranno un’anomalia proprio tra i due distinti generatori d’onda.

Da un punto di vista clinico le stime delle ampiezze, invece, sono meno affidabili e includono: ampiezza picco a picco, ampiezza da linea di base a picco e rapporto di ampiezza.

L’ampiezza picco a picco è il parametro più comune e definisce la differenza di tensione tra picchi successivi di polarità opposta.

L’ampiezza da linea di base a picco è meno frequente poiché la linea di base rappresenta l’immediato post stimolo e non sempre risulta orizzontale: questo parametro consiste nella differenza tra la linea e il picco della forma d’onda di interesse.

Data la minor sensibilità a problemi tecnici, il più utilizzato nella pratica ambulatoriale e intraoperatoria è, invece, il rapporto di ampiezza basato sul confronto tra due forme d’onda dello stesso potenziale evocato. Viene spesso impiegato stimolando prima la parte sinistra e poi la parte destra del corpo così da poter paragonare le ampiezze delle forme ottenute ricavandone, in un secondo momento, il rapporto stesso. Una riduzione nell’ampiezza non è sempre accompagnata da un prolungamento delle latenze: in questo caso raramente verrà identificata un’anomalia in quanto la causa di tale artefatto potrebbe risiedere in semplici ragioni tecniche.

In fase di analisi delle misure rilevate, è bene sottolineare che il parallelo tra dati clinici e normativi è applicabile soltanto se in fase di acquisizione è stata eseguita la stessa metodologia. I dati normativi sono ottenuti rilevando potenziali evocati su un gruppo di individui sani e, vista la suscettibilità dei potenziali evocati a cambiamenti anatomici o al passaggio dall’età infantile alla maturità, è necessario esaminare entrambi i sessi e uno spettro di età quanto più ampio possibile. [10]



## CAPITOLO 2: UTILIZZO DEI POTENZIALI EVOCATI IN NEUROLOGIA

L'utilizzo dei potenziali evocati (EP) nell'indagine clinica è, al giorno d'oggi, considerato un campo indipendente della neurologia. Il principale contributo si deve a Dawson, patologo inglese che, negli anni '50, mentre studiava pazienti affetti da epilessia, risolse il problema del rapporto segnale-rumore nell'estrazione delle risposte neuro-elettriche, identificando componenti di piccola ampiezza, nascoste dal rumore di fondo. Il metodo del calcolo della media che, successivamente è stato migliorato e convertito in digitale risulta, tuttora, lo strumento primario impiegato nell'elaborazione dei dati raccolti. [14]

Se nella teoria è possibile rilevare tutte le modalità sensoriali, nella pratica clinica, le tre tipologie di potenziali evocati testati più di frequente sono: i potenziali evocati uditivi del tronco cerebrale (BSAEP), i potenziali evocati visivi (VEP) e i potenziali evocati somatosensoriali (SEP). [10]

### 2.1 POTENZIALI EVOCATI Uditivi

I potenziali evocati uditivi del tronco cerebrale rappresentano la risposta uditiva del tronco cerebrale (ABR) ad un determinato stimolo acustico. Sono impiegati nella diagnosi della perdita dell'udito e di tumori acustici, verificando la funzionalità neurale sincrona e stimando le soglie di sensibilità dell'udito in individui in cui non è possibile eseguire l'audiometria comportamentale tradizionale. Per ridurre gli artefatti muscolari o del movimento, il test viene effettuato su adulti in uno stato rilassato mentre per i neonati è preferibile eseguirlo durante il sonno.

Per confrontare le risposte tra orecchio destro e sinistro, si ricorre ad una modalità di stimolazione monoauricolare con l'applicazione nell'altro orecchio di un rumore bianco continuo a 30-40 dB al di sotto di quello dello stimolo, così da eliminare l'eventuale generazione di un potenziale nell'orecchio non coinvolto nell'esame.

La durata dello stimolo, solitamente fissata a 10 ms, è soggetta ad un aumento se si verifica un prolungamento patologico delle latenze. L'intensità, invece, dello stimolo viene incrementata di 10 dB dopo ogni risposta evocata finché le forme d'onda non sono riproducibili, dal momento che la riproducibilità del segnale è uno dei parametri misurati, insieme a morfologia e latenza.

A tal proposito, si definisce soglia di ABR, la più bassa intensità dello stimolo dopo la quale una forma d'onda è riproducibile.

Per la rilevazione del segnale vengono posizionati gli elettrodi sul cuoio capelluto secondo un sistema internazionale 10-20 che prevede l'identificazione di ogni regione con una lettera seguita da un numero. La lettera indica se si trova in zona prefrontale (Fp), parietale (P), frontale (F), occipitale (O), centrale (C) o temporale (T), mentre il numero è pari se si trova sul lato destro, dispari se sul lato sinistro. La linea mediana, invece, è distinta dalla lettera Z. Durante il test ABR, la localizzazione dei sensori è la seguente: un elettrodo sui lobi dell'orecchio destro e sinistro, un elettrodo di massa in Pz, un elettrodo positivo in Cz oppure sulla fronte (Figura 2.1).

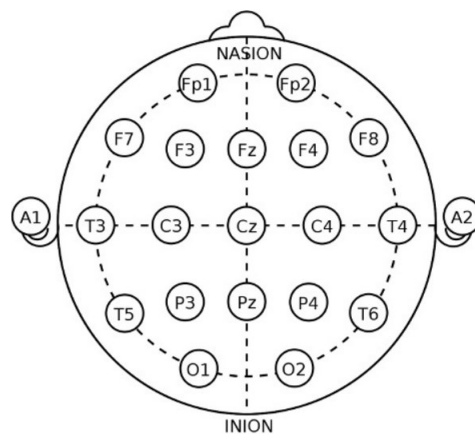


Figura 2.1 Sistema internazionale 10-20 per il posizionamento di elettrodi di superficie

Figura adattata da [15]

L'ABR produce una misurazione dell'attività delle fibre neurali dal punto di stimolazione fino alla corteccia uditiva. L'associazione delle attività elettriche generate dalle differenti strutture anatomiche contribuisce alla formazione di una sequenza di cinque picchi su cui vengono effettuate le misurazioni nella valutazione di eventuali patologie.

Il percorso uditivo ha origine nella coclea, una struttura dell'orecchio interno suddivisa in componente apicale, sensibile ai suoni a bassa frequenza e componente basale, suscettibile alle alte frequenze. Le cellule ciliate trasformano, quindi, l'onda meccanica acustica in potenziale elettrico che inizia la sua risalita propagandosi dapprima lungo la parte distale del nervo uditivo, cui è associata l'onda I e poi lungo quella prossimale.

Con un ritardo di 2,5 msec dall'istante di stimolazione, questa porzione contribuisce, insieme al successivo nucleo cocleare, alla generazione dell'onda II. Collocato nel tronco cerebrale, quest'ultimo è strutturato in modo tale da riflettere il comportamento stesso della coclea, attraverso la distinzione in zone sensibili ad una più bassa e alta frequenza rispettivamente collocate nella regione ventrale e dorsale. Una volta superato il nucleo cocleare, il segnale viene trasferito al complesso olivare superiore controlaterale, dando origine all'onda III e da qui la conduzione prosegue lungo il tratto lemnisco laterale fino a raggiungere il collicolo inferiore. Secondo i dati normativi, l'onda IV sorge dopo 4,5 msec dalla stimolazione, cui contribuiscono sia il complesso olivare superiore che il tratto lemnisco laterale, contemporaneamente coinvolto, insieme al collicolo inferiore, anche nella formazione del quinto picco. L'ultimo elemento, responsabile della proiezione dell'impulso alle varie aree della corteccia, è il nucleo genicolato mediale, collocato nel talamo, in comunicazione con il collicolo inferiore (Figura 2.2). [15] [16]

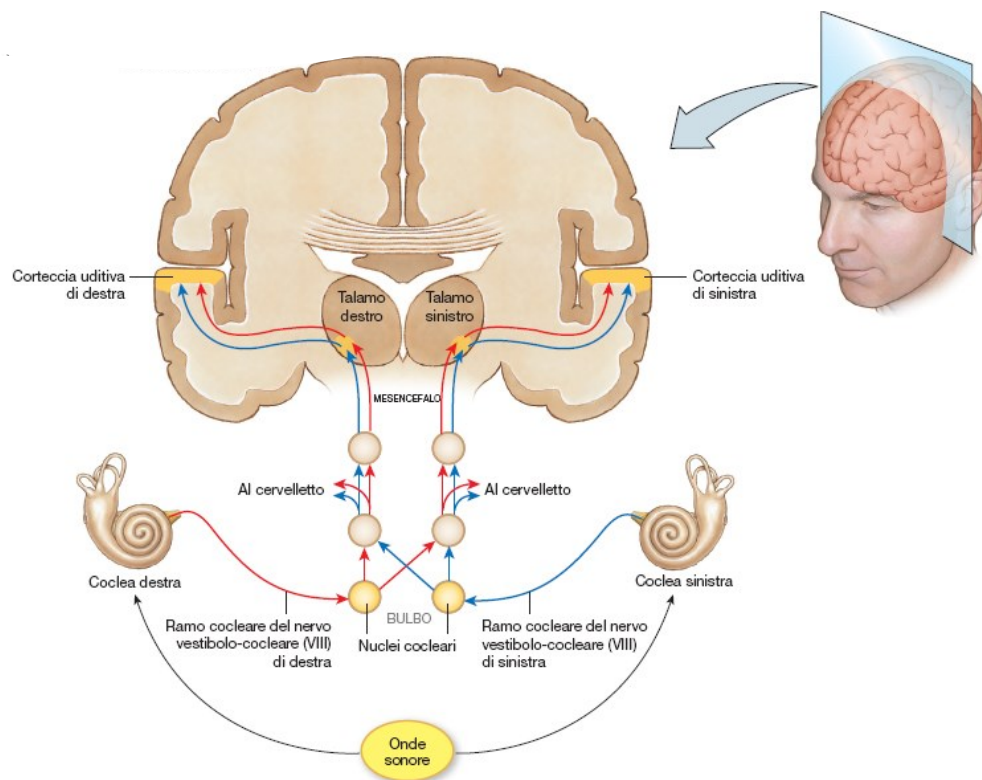


Figura 2.2 Rappresentazione delle vie uditive. Le frecce blu e rosse indicano rispettivamente il percorso seguito da un suono captato dalla coclea sinistra e destra

Figura adattata da [16]

Una volta effettuata la registrazione del segnale nella sua interezza, attraverso l'analisi dell'interpeak latency (IPL), si focalizza l'attenzione su un determinato segmento nervoso: la conduzione attraverso il nervo uditivo e il tronco cerebrale viene valutata dall'IPL I-III mentre per mezzo dell'IPL III-V è studiato il tratto tronco cerebrale-mesencefalo (Figura 2.3). [17]

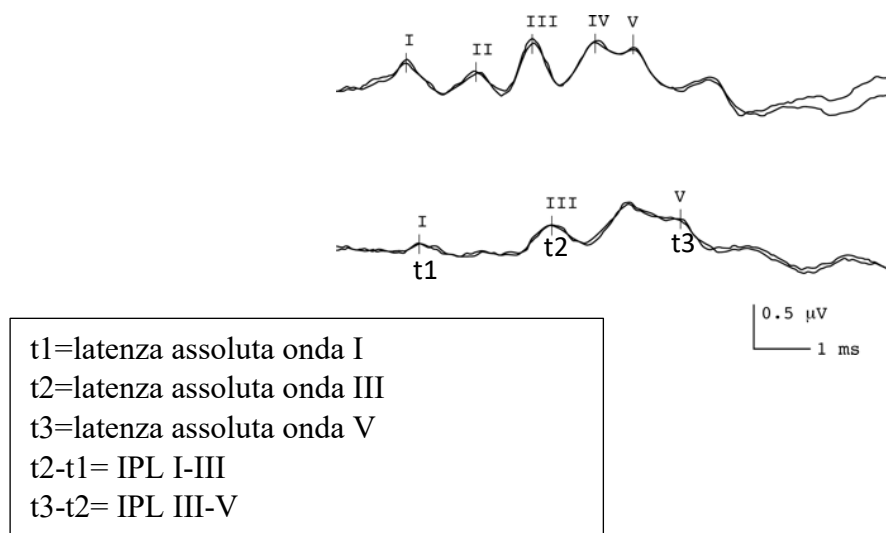


Figura 2.3 Rappresentazione dei picchi caratteristici degli ABR e relativi IPL

Figura adattata da [17]

Un aumento delle latenze in esame, equivale, dunque, alla presenza di una patologia che nel peggiore dei casi degenera nella totale assenza di forme d'onda. Se questo avviene, dopo una stimolazione standard, è bene verificare, in un primo momento, la funzionalità della strumentazione, inclusi elettrodi e amplificatori. Una volta testata l'integrità delle componenti deputate alla rilevazione ed elaborazione dati, si può procedere nell'identificazione della patologia.

Nel caso del sistema uditivo la disfunzionalità della via nervosa può essere causata da un infarto cocleare, dovuto ad una compressione dell'arteria uditiva. [10]

Nella pratica ambulatoriale è spesso effettuata, inoltre, l'audiometria a risposta evocata: viene ridotta gradualmente l'intensità dello stimolo e, di conseguenza, aumentata la latenza delle forme d'onda. Così facendo, per ogni componente, si può determinare la soglia uditiva, tracciando la curva latenza-intensità che è considerata, a livello clinico, un valido supporto nella determinazione del tipo di perdita dell'udito.



Si distinguono, a tal proposito, due condizioni patologiche: l'ipoacusia conduttiva e una conduzione neurale rallentata. Nel primo caso, attraverso un aumento della stimolazione, è comunque possibile la generazione di normali potenziali evocati in grado di originare la percezione del suono una volta arrivati alla corteccia cerebrale. Nella seconda casistica, al contrario, la normale propagazione del segnale nei centri di controllo del SNC è bloccata a vari livelli della via nervosa, impedendo, dunque, la completa elaborazione dell'informazione proveniente dall'ambiente esterno che non verrà mai percepita come suono. [15]

## 2.2 POTENZIALI EVOCATI VISIVI

I potenziali evocati visivi (VEP) consistono in una registrazione dei segnali bioelettrici generati dalle vie nervose del percorso visivo, allo scopo di individuare eventuali patologie demielinizzanti o neuropatie ottiche in grado di modificare latenze, ampiezze o forme d'onda dei VEP.

È fondamentale analizzare queste risposte per comprendere se il sistema visivo del soggetto in esame sia effettivamente efficiente nel captare e prendere coscienza delle immagini provenienti dall'ambiente esterno. [17]

Si definisce, a tal proposito, visione, la trasformazione dell'energia luminosa, ossia l'input del processo sensoriale, in rappresentazione mentale ed è articolata in tre fasi successive (Figura 2.4):

1. La quantità di luce che penetra negli occhi viene regolata dalla pupilla e i raggi luminosi che attraversano il cristallino vengono messi a fuoco sulla retina, l'organo sensoriale dell'occhio, dove sono presenti vari tipi di neuroni, tra cui i fotorecettori, le cellule bipolari e le cellule gangliari, responsabili della propagazione del segnale elettrico fino al nervo ottico.
2. I fotorecettori della retina sono deputati alla trasduzione dell'energia luminosa in segnali elettrici, sono localizzati nello strato più profondo della retina e si trovano in perenne contatto con l'epitelio pigmentato. Quest'ultimo assorbe i fotoni che non hanno subito conversione, evitando distorsioni nell'immagine visiva.
3. L'informazione elaborata dai fotorecettori viene trasmessa prima alle cellule bipolari e, in seguito, alle cellule gangliari, in grado di generare una quantità di potenziali d'azione proporzionale all'intensità della stimolazione luminosa alla periferia del loro campo

recettivo. Questi, propagandosi attraverso il nervo ottico, entrano ai livelli più elevati del SNC per mezzo del chiasma ottico, punto dopo il quale le fibre nervose transitano dal lato opposto del cervello, dove viene processato lo stimolo visivo nella sua forma finale. [18]

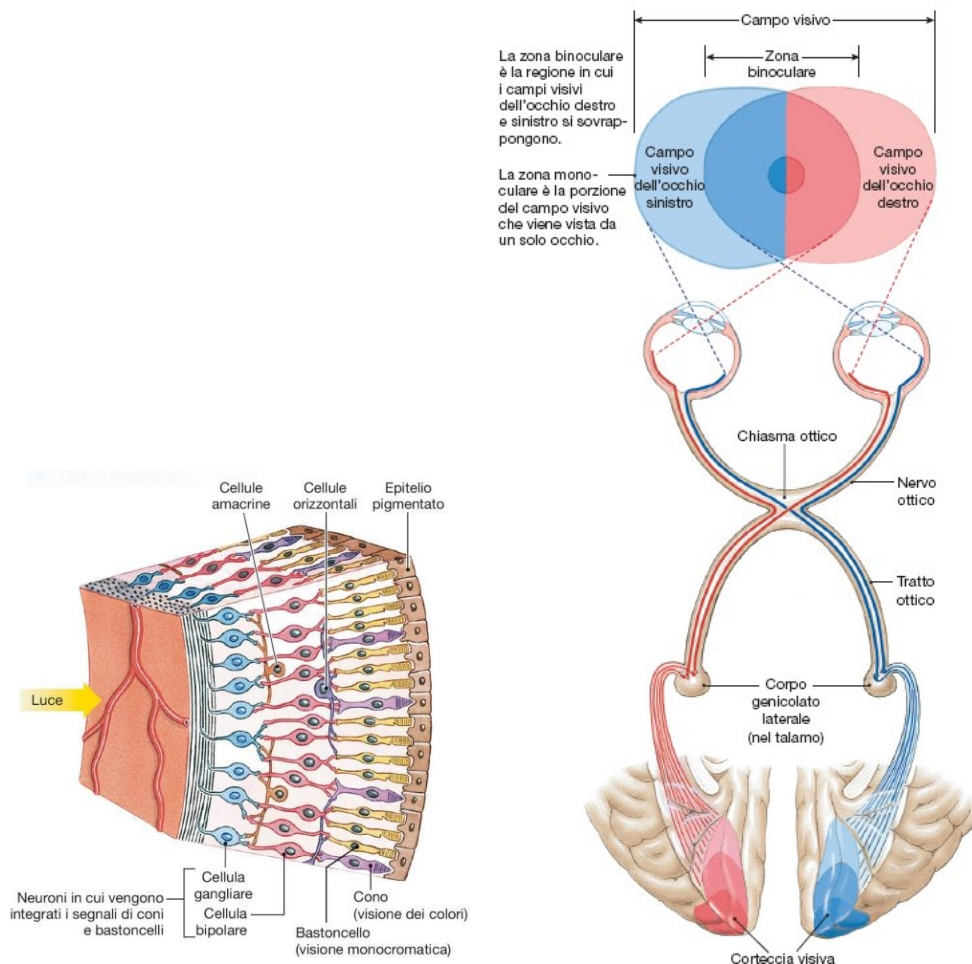


Figura 2.4 Rappresentazione della conduzione dello stimolo attraverso il sistema sensoriale visivo

Figura adattata da [18]

Il VEP clinico standard prevede una stimolazione monoculare o bioculare a campo completo per mezzo di una scacchiera bianca e nera in cui i quadrati si scambiano periodicamente. L'inizio della registrazione avviene simultaneamente all'inversione dei colori e la rilevazione è effettuata mediante l'applicazione di tre elettrodi sulla regione occipitale, di cui due laterali e uno nella linea mediana. Come riferimento di tensione è, inoltre, posizionato un sensore frontale medio.

Dal punto di vista funzionale, data la variabilità delle forme d'onda osservate agli elettrodi laterali, il segnale d'interesse su cui effettuare eventuali diagnosi è quello all'elettrodo della linea mediana.

In particolare, nonostante la presenza della precedente componente negativa N75, la forma d'onda di maggior interesse è P100 che ha origine, secondo i dati normativi, dopo 100 msec dall'istante di stimolazione e riflette l'integrità della conduzione nervosa a carico della corteccia striata.

I fattori non patologici, capaci di influenzarne la latenza, sono di natura non solo tecnica ma anche legati all'età dell'individuo: si può notare un progressivo aumento dei valori normativi dopo i sessant'anni circa. Dal punto di vista tecnico, oltre al contrasto e alla luminosità dell'immagine, i VEP mostrano una notevole sensibilità anche alla rapidità stessa con cui viene proiettata la scena: ad un aumento della distribuzione temporale del pattern equivale una variabilità nelle latenze di P100 e, di conseguenza, un drastico calo delle prestazioni diagnostiche dell'esame.

Solitamente, durante la pratica clinica è incluso, inoltre, l'elettroretinogramma di pattern (PERG), che permette di valutare l'area periferica del sistema sensoriale visivo, in quanto registra i picchi P50 e N95, generati rispettivamente dalle regioni distali della retina e dalle cellule gangliari. La regolarità nella morfologia di queste ultime assicura una corretta messa a fuoco della luce nella retina e un'integrità delle vie nervose che collegano i fotorecettori al nervo ottico (Figura 2.5).

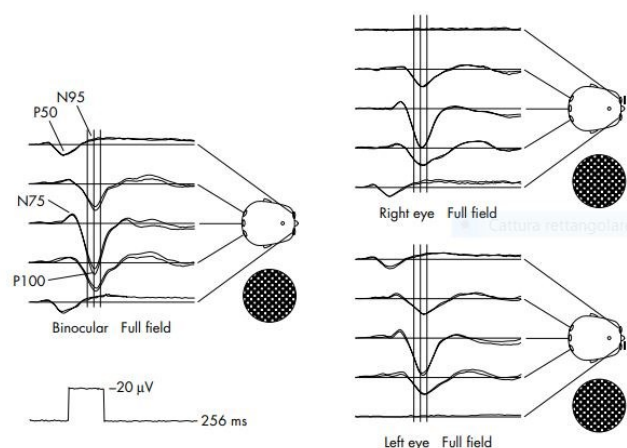


Figura 2.5 Picchi caratteristici dei potenziali evocati visivi in seguito ad una stimolazione a campo completo

Figura adattata da [17]

Un'altra forma d'onda potenzialmente osservabile durante i VEP è P135: viene evocata per mezzo di una stimolazione periferica e appare all'elettrodo controlaterale rispetto al semicampo sollecitato, come si può osservare nella figura 2.6.

Da quest'ultima è possibile analizzare anche la diretta conseguenza dell'orientamento obliquo della corteccia al polo occipitale: la stimolazione di metà del campo visivo induce un'eccitazione nel lobo occipitale controlaterale ma l'onda P100 viene rilevata a livello dell'elettrodo ipsilaterale alla metà campo stimolata. L'utilità di una stimolazione a metà campo risiede, inoltre, nella localizzazione di eventuali lesioni retrochiasmali, altrimenti irrilevabili da VEPS a campo pieno poiché sono comunque in grado di registrare il picco P100.

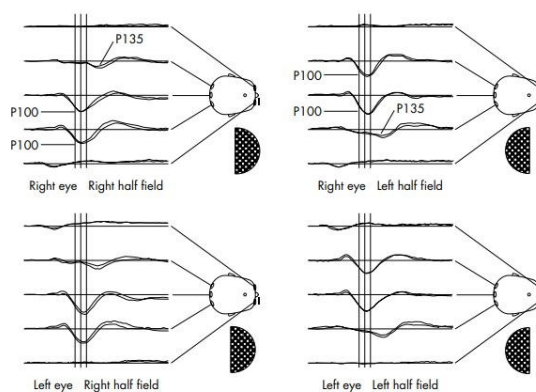


Figura 2.6 Rappresentazione delle forme d'onda P135 e P100 in seguito a stimolazione a semicampo

Figura adattata da [17]

### 2.3 POTENZIALI EVOCATI SOMATOSENSORIALI

Propriocezione, nocicezione, tatto-pressione e temperatura sono le quattro modalità di stimolazione del sistema somatosensoriale deputato alla conduzione di informazioni somatosensoriali a partire da recettori localizzati sulla cute, nei visceri e nell'apparato osteoarticolare verso la corteccia cerebrale. [19]

Nella pratica clinica i potenziali evocati somatosensoriali permettono di esaminare la funzionalità di queste vie sensoriali con particolare attenzione al sistema lemnisco mediale, diagnosticando eventuali lesioni e contribuendo ad una loro localizzazione. [11]

Si possono distinguere, infatti, due differenti vie ascendenti: il tratto spino-talamico e il sistema lemnisco mediale. Il primo trasporta segnali elettrici prodotti dalla trasduzione di temperatura e stimoli dolorifici seguendo questo meccanismo: una volta attivati i recettori, vengono generati potenziali d'azione sul neurone sensoriale primario che comunica con il neurone secondario sensoriale tramite sinapsi localizzate nel corno dorsale del midollo spinale. A questo punto, il neurone secondario sensoriale, a differenza del sistema lemnisco mediale decussa, attraversando la linea mediana, ascendendo, poi, lungo la superficie ventrale del midollo spinale. Giunto al talamo, per mezzo di sinapsi chimiche, il segnale bioelettrico si propaga al neurone sensoriale terziario che termina nella corteccia somatosensoriale primaria, dove origina la percezione stessa della sensazione captata dal mondo esterno.

Nel sistema lemnisco mediale, al contrario, la sinapsi tra il neurone sensoriale primario e quello secondario, avviene una volta arrivati ai nuclei delle colonne dorsali del midollo, al termine della risalita ipsilaterale lungo le colonne dorsali. Qui, il neurone sensoriale secondario, incrocia la linea mediana del bulbo e l'informazione sale fino al nucleo ventrale posteriore del talamo, il quale proietta alla corteccia somatosensoriale primaria, rendendo possibile la presa di coscienza di sollecitazioni tattili e pressori (Figura 2.7). [11] [19]

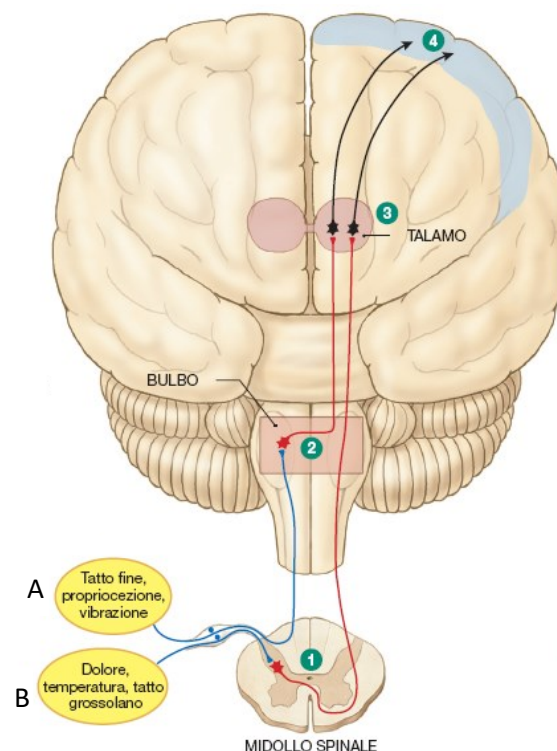


Figura 2.7 Rappresentazione del tratto spino-talamico (B) e del tratto lemnisco mediale (A). I tratti blu rappresentano i neuroni sensoriali di primo ordine, quelli rossi i neuroni sensoriali di secondo ordine e quelli neri i neuroni di terzo ordine. Figura adattata da [19]



Generalmente, vengono impiegate frequenze di 4,7 o 5,1 Hz: è bene non eccedere con il tasso di stimolazione in quanto questo accelera l'acquisizione ma, simultaneamente, diminuisce l'ampiezza dei segnali registrati, per loro natura, già quasi impercettibili. [22]

Due ruoli fondamentali rivestiti dai potenziali evocati somatosensoriali sono il monitoraggio intraoperatorio e il supporto nella diagnosi.

Nel primo caso, vengono impiegati o durante gli interventi di correzione della scoliosi spinale in modo da rilevare eventuali compromissioni nella funzione neurologica oppure nel trattamento chirurgico di aneurismi cerebrali e tumori del midollo spinale, nonostante la loro utilità sia meno consolidata.

Nel secondo caso, invece, valutando i riflessi del tronco cerebrale di individui in coma, è possibile predire il decorso della patologia del soggetto stesso e, nei casi più gravi, accertarne uno stato vegetativo persistente.

Al giorno d'oggi, sono effettuati due tipi di esami: PES del nervo mediano e PES del nervo tibiale o peroneo che rispettivamente indagano la conduzione lungo gli arti superiori e inferiori. [17]

### 2.3.1. PES DEL NERVO MEDIANO

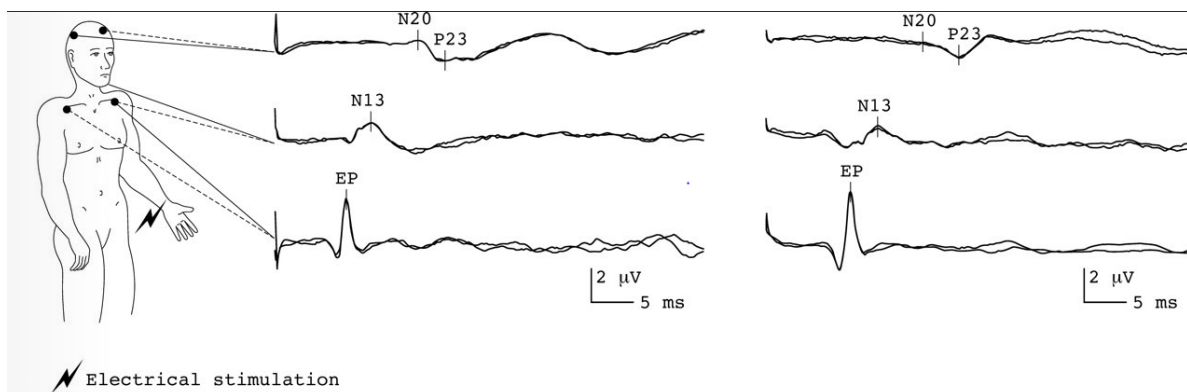


Figura 2.9 PES del nervo mediano

Figura adattata da [17]

La figura 2.9 mostra la metodica solitamente applicata nell'esecuzione di un PES del nervo mediano. Si evidenziano il punto di stimolazione elettrica, il posizionamento degli elettrodi per il rilevamento dei segnali e le relative differenze di tensione registrate tra ogni coppia di sensori, ossia deflessioni negative o positive etichettate secondo la nomenclatura convenzionale. [17]

La stimolazione avviene attraverso una scarica elettrica che, in questo caso, è rappresentata da un'onda quadra di due microVolt. L'anodo viene posizionato tra i tendini flessori carpi radialis e palmaris longus e il catodo ad una distanza di circa 3 cm. [22]

La rilevazione tramite elettrodi è svolta in specifici siti da cui hanno origine i segnali bioelettrici che riflettono la conduzione neuronale lungo le vie somatosensoriali. Negli esami di routine i punti considerati sono: il punto di Erb nella fossa sopraclavicolare, il rachide cervicale, il cuoio capelluto controlaterale per l'analisi dell'attività elettrica generata nell'area della corteccia sensoriale primaria e un elettrodo di riferimento sulla fronte. Nei pressi del sito di stimolazione viene, inoltre, aggiunto un elettrodo di terra. [11]

Il primo picco evocato è EP, un potenziale di campo vicino generato dalle fibre del plesso brachiale, da cui origina il nervo mediano. La seconda forma d'onda, N13, sorge dai nuclei della colonna dorsale dopo 13 msec dall'istante di sollecitazione elettrica e presenta una polarità negativa. Si rileva sopra il quinto rachide cervicale e, talvolta, questa deflessione è preceduta da N11 che evidenzia l'attività elettrica nella zona di ingresso della radice dorsale del midollo spinale.

I potenziali d'azione corticali, relativi alle regioni talamocorticali e della corteccia somatosensoriale vengono rappresentati, invece, dall'onda N20. Durante la pratica clinica si possono ricavare anche i potenziali sottocorticali di campo lontano, costituiti da un picco positivo, P14, seguito da un picco negativo, N18, che decade lentamente nel tempo e sono rilevati attraverso il percorso congiungente il cuoio capelluto centroparietale ipsilaterale o controlaterale al nervo stimolato. Grazie a questo posizionamento degli elettrodi, influenzato dalla decussazione nella trasmissione dello stimolo, è possibile differenziarli dai SEP corticali controlaterali.

A livello diagnostico, si prosegue, in un secondo momento, con l'elaborazione dei dati, valutando i valori di latenze e ampiezze dei picchi per analizzare l'integrità della via nervosa esplorata. L'IPL delle onde N13-N20 fornisce il tempo di conduzione centrale: è misurato, infatti, l'intervallo tra la risposta del midollo cervicale e quella dello scalpo. Un'assenza, invece, di N13 o N20, rivela una possibile lesione tra queste due regioni nervose. [22] [11]



### 2.3.2. PES DEL NERVO TIBIALE

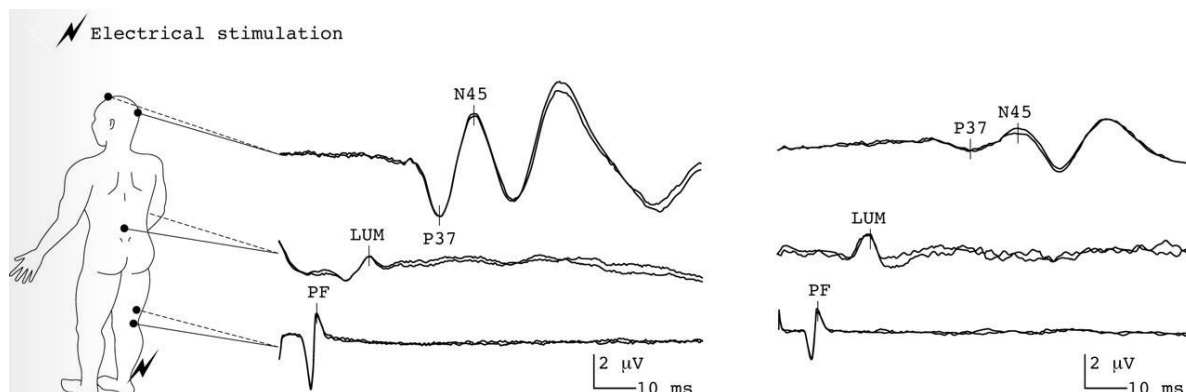


Figura 2.10 PES del nervo tibiale

Figura adattata da [17]

In un esame PES relativo agli arti inferiori, come mostrato nella parte sinistra della figura 2.10, la stimolazione viene applicata al nervo tibiale posteriore nella fossa poplitea o al nervo peroneale. Il sito in cui avviene la scarica elettrica non è fisso e una sua variazione comporta una modifica nei valori delle latenze delle forme d'onda evocate.

Collocando, ad esempio, l'anodo tra il malleolo mediale e il tendine d'Achille e il catodo circa a 3 cm di distanza, si osserva un ritardo fisiologico di pochi millisecondi nell'insorgenza dei picchi caratteristici, dovuto ad un incremento della distanza che l'impulso deve percorrere.

Per la registrazione, oltre ad un elettrodo di riferimento collocato sulla fronte, i sensori sono posti rispettivamente sullo scalpo e sulla colonna vertebrale sia a livello lombare che nella regione toracica inferiore, in corrispondenza della dodicesima vertebra. Nella zona relativa alla corteccia cerebrale somatosensoriale, si sviluppano P37 e N45, ossia una deflessione positiva dopo 37 msec dall'istante di stimolazione e una deflessione negativa con latenza assoluta di 45 msec. [11] [22]

Come evidenzia la figura 2.11 [23], il campo di P37 è massimale sulla linea mediana centroparietale o sul cuoio capelluto ipsilaterale al nervo tibiale posteriore eccitato. Nella regione controlaterale dello scalpo, invece, è presente un polo negativo, nominato N37.

Questa rilevazione si allontana, però, dal normale comportamento elettrofisiologico osservato, in quanto, le informazioni provenienti da un determinato emisoma sono, solitamente, elaborate nella parte opposta dell'encefalo a causa della decussazione nel midollo spinale dei neuroni sensoriali secondari.

Tale paradosso trova una spiegazione nella vicinanza del nervo tibiale stimolato alla linea mediana, in grado, dunque, di influenzare le proiezioni spaziali prodotte dai potenziali d'azione sviluppati. [22]

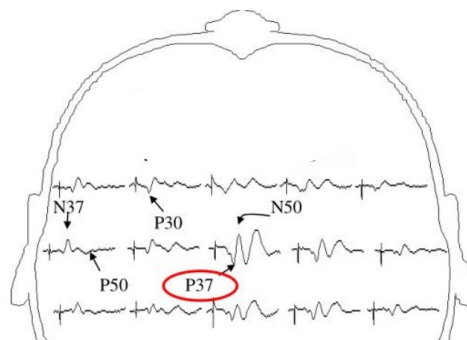


Figura 2.11 Rilevazione paradossale delle forme d'onda P37 e N37

Figura adattata da [23]

Se la scossa elettrica viene applicata alla caviglia, i picchi subiscono un ritardo: sono osservati, infatti, un segnale con polarità positiva a 40 msec, P40, seguito, dopo 5 msec, da una polarità negativa nominata N50.

Le ulteriori forme d'onda includono due picchi negativi. Il primo è localizzato nella zona lombare con latenza assoluta di 19 msec e riflette l'attività elettrica generata da un fascio di cordoni nervosi che costituiscono la cauda equina [24]. Il secondo, invece, è collocato nella regione della colonna vertebrale toracica a circa 21 msec e deve la sua origine alle fibre dorsali del midollo spinale.

Una volta terminata la registrazione, è possibile proseguire con la valutazione dello stato di salute del paziente, misurando i valori IPL tra le diverse forme d'onda e confrontandoli con i dati normativi. Per analizzare la velocità di conduzione periferica, inoltre, viene quantificata la differenza temporale tra l'istante iniziale di stimolazione e il picco in corrispondenza della zona lombare, mentre per la velocità di conduzione centrale è calcolata la latenza di inter-picco tra quest'ultimo e P37. [17] [22]

Nella parte destra della figura, viene mostrato, invece, un potenziale P37 con una latenza prolungata e ampiezza ridotta. Di conseguenza, nel paziente sottoposto all'esame PES non è esclusa la presenza di una possibile lesione lungo il percorso nervoso. [17]

# CAPITOLO 3: POTENZIALI EVOCATI IN CASO DI ANEURISMA CEREBRALE

## 3.1 DESCRIZIONE ANEURISMI INTRACRANICI

Si definisce aneurisma intracranico una malformazione di un vaso sanguigno cerebrale che concorre ad un incremento della fragilità della parete vascolare, predisponendola ad una possibile rottura e quindi ad un'emorragia subaracnoidea. [25] Si stima che, ogni anno, nel mondo, le morti causate da tale patologia siano circa 500.000 e la metà delle vittime ha un'età inferiore ai 50 anni. Gli aneurismi cerebrali colpiscono, infatti, le persone tra i 35 e i 60 anni, con maggiore incidenza nel sesso femminile e, nonostante siano rari, possono verificarsi anche nei bambini. [26]

Si possono distinguere quattro differenti tipologie di aneurisma:

- Aneurisma sacciforme intracranico: conformazione a borsa della parete arteriosa, dovuta ad un'anomalia congenita, la cui pericolosità dipende dalla vicinanza con le principali strutture nervose.
- Aneurisma fusiforme intracranico: dilatazione dovuta a lesioni causate da un accumulo di ateromi. La compressione che esercita sulle strutture circostanti ne determina il grado di gravità.
- Aneurisma intracranico infettivo: dilatazione causata da malattie infettive, tra cui la meningite.
- Aneurisma intracranico traumatico: dilatazione formatasi in seguito ad una lesione traumatica a carico dei vasi sanguigni, ad esempio un incidente stradale. [27]

Vengono, inoltre, definiti 'giganti', gli aneurismi con diametro maggiore di 2 cm che comportano, date le loro dimensioni, una notevole compressione del tessuto cerebrale limitrofo.

Trattandosi di un'alterazione della normale struttura dei vasi sanguigni, la presenza di un aneurisma comporta complicanze fisiologiche tra cui:

- Trombosi: i vortici dovuti al continuo ingresso di sangue nella dilatazione arteriosa, l'irregolarità della superficie della parete stessa dell'aneurisma e la progressiva stasi comportano la lenta formazione di un trombo bianco e sangue coagulato che, con lo scorrere del tempo, provocano un'ostruzione crescente dell'arteria.

- Emorragia: si verifica in seguito a una rottura dell'aneurisma che è tanto più probabile quanto maggiori sono le sue dimensioni. Solitamente la rottura non avviene all'apice dell'aneurisma occupato dal trombo, ma ai lati. [28]

In un paziente colpito da tale patologia, è fondamentale riconoscere i sintomi che ne precedono la rottura, così da recarsi il più tempestivamente possibile al pronto soccorso e ricevere le adeguate cure per arginare con efficienza gli eventuali danni cerebrali.

Di norma, un soggetto malato manifesta: una sensazione di vertigine, accompagnata da forte nausea; un progressivo rallentamento nei movimenti; una perdita dell'orientamento e di coscienza, fino, nelle casistiche più gravi, al coma. Quest'ultima condizione è spiegata da una riduzione della pressione di perfusione cerebrale e da una pressione intracranica che assume valori vicini a quella arteriosa media. Il principale segnale dall'allarme, però, preludio di un'emorragia subaracnoidea, è l'insorgenza improvvisa di una cefalea acuta, descritta spesso come 'il peggior mal di testa della vita', localizzato a livello della nuca o globale. [29] [25]

Nei peggiori dei casi, una volta avvenuta l'emorragia, lo scenario clinico può vedere lo sviluppo di quattro conseguenze critiche:

- Rirottura: nel 30-40% dei casi, dopo 3-4 settimane dalla prima emorragia, si può verificare un secondo sanguinamento che colpisce le strutture cerebrali già danneggiate in precedenza.
- Vasospasmo: riduzione nell'afflusso di sangue e ossigeno al cervello dovuta ad un restringimento del calibro delle arterie a causa di un'infiammazione delle strutture cerebrali interessate dal precedente evento emorragico.
- Idrocefalo: alterazione nel flusso del liquido cefalorachidiano presente nello spazio subaracnoideo con un conseguente accumulo nei ventricoli cerebrali. Questo fenomeno porta ad una dilatazione delle strutture cerebrali che, se non regredisce spontaneamente, comporta l'impianto chirurgico di un catetere di drenaggio per eliminare il liquido in eccesso.
- Iponatriemia: squilibrio delle concentrazioni di sodio nel sangue dovuto ad una rottura aneurismatica localizzata nelle vicinanze dell'ipotalamo, ossia una struttura dell'encefalo responsabile non solo del controllo del bilancio idro-salino, ma anche della termoregolazione e dell'attività endocrina.

In presenza di iponatriemia, si osservano danni cerebrali permanenti causati da un fisiologico rigonfiamento delle cellule nervose. [25]

## 3.2 DESCRIZIONE EMIPLEGIA

In seguito ad un'importante emorragia subaracnoidea, tra i danni cerebrali registrati di frequente, vi è l'insorgenza di emiplegia. Questa patologia consiste in una paralisi del corpo che può essere più o meno grave a seconda dell'area cerebrale colpita. La principale proprietà risiede, inoltre, nel suo carattere laterale: un'emiplegia sinistra equivale ad un deficit motorio e sensitivo della parte sinistra del corpo, dovuta a lesioni dell'emisfero destro, al contrario, in un soggetto affetto da emiplegia destra si riscontreranno traumi nell'emisfero cerebrale sinistro. [30]

Dalla posizione del trauma subito possono presentarsi differenti conseguenze, tra cui afasia ed aprassia.

Nel primo caso, si tratta di un deficit del linguaggio sia scritto che parlato, in grado di manifestarsi con una riduzione o una totale perdita della capacità di espressione e comprensione. In presenza di emiplegia, però, nella maggior parte delle casistiche, questo disturbo si sviluppa nella forma di Broca che differisce da quella di Wernicke in quanto non compromette la sfera della comprensione: si evidenziano difficoltà articolari, un frequente impiego di parole scorrette, oltre che un'eccessiva ripetizione dei medesimi termini. [31]

Con il termine, invece, aprassia, si identifica un'incapacità nel compiere movimenti concreti e, in base alla zona cerebrale danneggiata, può presentarsi in diverse sfaccettature, tra cui ideomotoria e dinamica. Se ideomotoria, la lesione è localizzata nel lobo parietale dell'emisfero dominante: il paziente non è in grado di eseguire un movimento esplicitamente richiesto per mezzo di un comando verbale, nonostante non vi siano evidenze di un deficit nella comprensione. Una persona affetta, invece, dalla seconda tipologia di aprassia, si può riconoscere in quanto non riesce a realizzare una sequenza rapida di movimenti, ad esempio aprire il palmo della mano e poi richiuderlo a pugno. [32]

È bene tenere in considerazione, inoltre, che le cause della paralisi muscolare vanno ricercate nell'area cerebrale colpita dall'emorragia: non è il muscolo, infatti, a registrare un insufficiente apporto di sangue ossigenato, ma i neuroni che ne controllano il movimento. Nelle procedure riabilitative e fisioterapiche utilizzate per curare questa patologia è fondamentale concentrarsi, perciò, sulle funzioni cerebrali alterate dalle lesioni che regolano l'organizzazione del movimento. A partire dagli anni Ottanta, infatti, diversi studi, hanno dimostrato come, iniziando sin da subito un'adeguata cura riabilitativa e proseguendola quotidianamente per mezz'ora al giorno, si possano registrare notevoli progressi nell'esecuzione dei movimenti. [30] [33]

### 3.3 PES DEL NERVO MEDIANO IN CASO EMIPLEGIA SINISTRA

In precedenza, è stato trattato come, a seguito di un'emorragia cerebrale causata dalla rottura di un aneurisma, si possano evidenziare gravi lesioni della corteccia cerebrale, capaci di interessare aree funzionali implicate nell'esecuzione volontaria di movimenti.

A tal proposito viene, di seguito, illustrato un esempio concreto di come questo quadro clinico patologico possa essere messo in luce tramite l'esecuzione dei potenziali evocati somatosensoriali, stimolando il nervo mediano.

Il tracciato in esame è stato effettuato su una paziente di 51 anni in coma farmacologico, a dodici ore da un intervento chirurgico, a seguito della rottura di un aneurisma gigante parzialmente trombizzato. Questa malformazione sacciforme, localizzata nella biforcazione dell'arteria cerebrale media destra, al momento dell'operazione, presentava una cupola e un piccolo colletto privo della lamina elastica interna, con la presenza di cellule muscolari lisce localizzate al posto del tessuto connettivo: queste variazioni nella struttura rappresentano, di norma, la principale causa di indebolimento della sacca aneurismatica che culmina, come in questo caso, nella completa lacerazione del tessuto.

È bene sottolineare che l'arteria cerebrale media vascolarizza i lobi parietali, frontali e temporali, includendo strutture responsabili del linguaggio espressivo e ricettivo, rispettivamente riconosciute come area di Broca e area di Wernicke. Sono attraversate da questo flusso ematico, inoltre, anche la corteccia motoria e sensoriale che controllano il movimento e la sensazione di testa, collo, tronco e braccio. [34] [35]

Il quadro classico di una lesione di questo condotto sanguigno, dunque, è rappresentato dall'emiplegia: se è interessato l'emisfero dominante sarà presente anche afasia, altrimenti si rileva anosognosia. Questo termine indica un'incapacità, da parte del paziente, di riconoscere l'effettiva perdita delle proprie abilità funzionali tanto da comportarsi come se non fosse affetto da alcun tipo di deficit motorio. In alcuni casi, questa problematica è accompagnata o da una totale indifferenza di carattere affettivo nei confronti del proprio disturbo oppure da una difficoltà nell'accettare che il braccio o la gamba lesa sia parte del proprio corpo. [36]

Il soggetto sottoposto a tale test, data la lesione all'emisfero destro, sarà affetto da emiplegia sinistra ed essendo mancino, è probabile, riscontrare uno sviluppo di afasia, condizione patologica caratterizzata dall'alterazione nella comprensione ed espressione di parole.

L'emiplegia sinistra è causa, però, anche di difficoltà che coinvolgono le aree motorie, come si può verificare confrontando i risultati ottenuti dall'esame PES del nervo mediano eseguito prima sull'emisoma sinistro e poi sul destro.

In entrambi gli esami, è stata stimolata la paziente con una scossa elettrica e gli elettrodi, come riportato dalle derivazioni del tracciato, sono stati posizionati rispettivamente sul punto di Erb a livello della fossa sopra clavicolare; sulla settima vertebra cervicale; lungo la giugulare e sullo scalpo in posizione C3,C4 , oltre che ad un elettrodo di riferimento collocato sulla fronte.

Sollecitando la parte destra del corpo, figura 3.1, sono state rilevate le componenti periferiche e radicolomidollari in modo regolare, così come quelle sottocorticali e corticali che rientrano nei limiti normativi.

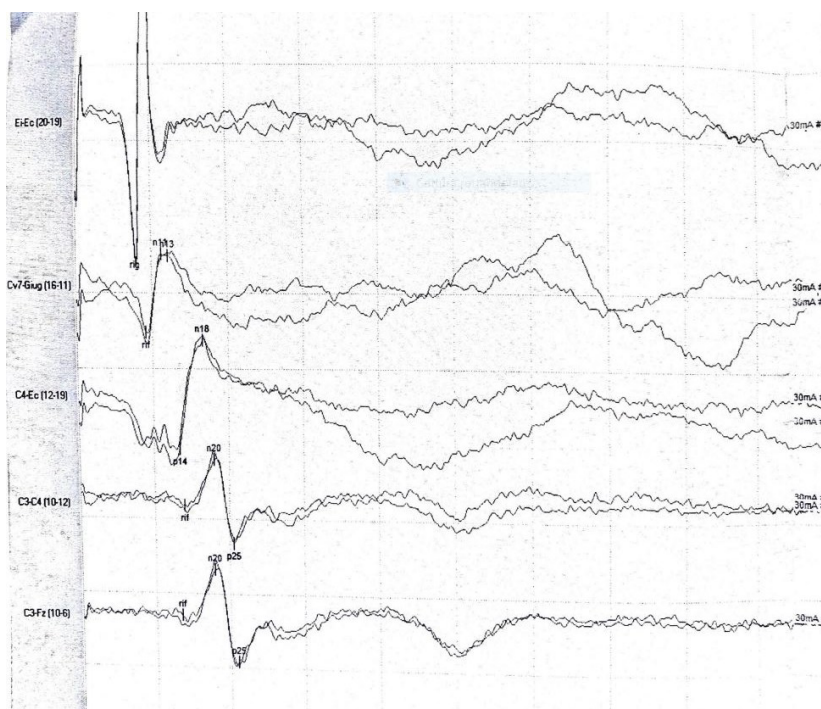


Figura 3.1 PES del nervo mediano destro

Per quel che riguarda, invece, il PES del nervo mediano sinistro, come illustrato nella figura 3.2, l'ultima onda ad essere captata è N18, ossia il potenziale evocato sottocorticale. È assente, infatti, la deflessione negativa N20, evidente segnale di una problematica da parte delle vie nervose corticali nel rispondere correttamente allo stimolo indotto dall'esterno.

Questa mancanza conferma, perciò una paralisi dell'arto superiore sinistro causata dal fatto che lo stimolo rilevato dai nervi periferici, non è in grado di giungere ai livelli più elevati del sistema nervoso centrale.

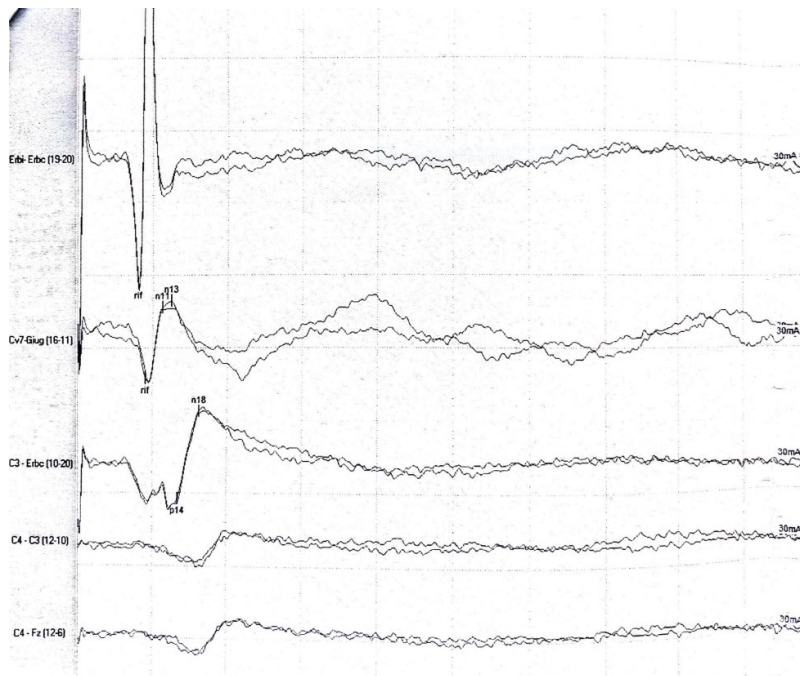


Figura 3.2 PES del nervo mediano sinistro

I potenziali evocati somatosensoriali sono usati frequentemente per predire l'evoluzione del quadro clinico di un paziente in terapia intensiva o in coma: l'assenza bilaterale di risposte corticali N20, fino a 72 ore dopo l'intervento chirurgico, è un evidente preludio di morte o di uno stato vegetativo persistente. Al contrario, chi, come nel caso in esame, registra un'assenza unilaterale del potenziale evocato, può mostrare un recupero funzionale delle zone interessate dalla lesione.

Nonostante questa prognosi favorevole, le variabili in grado di influenzare un possibile miglioramento sono, però, molteplici. Si devono tenere in considerazione, ad esempio, fattori psicologici, come la motivazione nell'affrontare la terapia; fattori economici, ossia la reale opportunità da parte del malato di seguire percorsi riabilitativi e l'entità del danno del sistema nervoso centrale, in quanto se anche le aree relative alla comprensione sono state compromesse, la riabilitazione sarà più complessa. [11]



## CAPITOLO 4: CONCLUSIONI

Questa tesi dimostra come la diagnosi di malattie neurologiche tramite l'analisi dei potenziali evocati, sia resa possibile soltanto grazie alla natura eccitatoria delle cellule nervose, in grado di rispondere a stimolazioni esterne con la generazione e successiva propagazione di variazioni del potenziale di membrana a riposo. L'integrità, infatti, nella risalita dell'impulso attraverso la rete neuronale e nell'elaborazione della sensazione a livello della corteccia cerebrale vengono valutati tramite un confronto dei parametri di latenza e ampiezza delle diverse forme d'onda acquisite rispetto ai dati normativi.

Durante lo studio sono stati considerati, a tal proposito, molteplici fattori, sia tecnici che patologici, capaci di influenzarne i valori.

A livello tecnico, soffermandosi sulle varie fasi di misurazione, è stato possibile mettere in luce l'importanza nella scelta progettuale degli elettrodi, dell'amplificatore differenziale e di eventuali filtri. È stata osservata, infatti, in primo luogo, la dipendenza tra variazioni delle forme d'onda ottenute e delle proprietà degli elettrodi, sia in termini di materiale che di posizionamento sul corpo del soggetto sottoposto all'esame. In secondo luogo, invece, sono state definite le specifiche più adatte da adottare nella costruzione di amplificatori differenziali e filtri così da eliminare eventuali rumori causati dalla rete o dall'attività elettrica di organi vicini alla sede di rilevazione del segnale.

Nei vari capitoli dell'elaborato, per approfondire, invece, gli effetti delle patologie neurologiche sui valori di latenze e ampiezze del segnale, si sono valutati separatamente i tre sistemi sensoriali più analizzati nella pratica clinica. Per ognuno di questi, dopo aver illustrato la convenzione standard utilizzata nella nomenclatura delle forme d'onda, sono stati definiti i picchi caratteristici, determinandone la polarità e la relativa regione neuronale in cui sorgono. Nonostante la diversa modalità di stimolazione, si è giunti alla conclusione che un'anomalia nelle grandezze da misurare equivale ad un'anomalia a livello fisiologico del tratto nervoso in esame e dunque, all'inevitabile scoperta di una condizione patologica nel paziente.

Nell'ultima parte della tesi, l'attenzione si è poi focalizzata sull'insorgenza di una di queste malattie neurologiche a carico della circolazione sanguigna: gli aneurismi.

Descrivendone, in un primo momento, le varie tipologie, differenti nella forma e nella causa del loro progressivo sviluppo, è stato spiegato come, in tutti i casi, l'origine sia da ricercare in un indebolimento della struttura della parete vasale del condotto stesso.

Procedendo con tale analisi, è stato presentato, poi, un caso di rottura aneurismatica in una donna di cinquant'anni e i relativi danni motori e cognitivi provocati da una conseguente emorragia subaracnoidea. Diagnosticabile attraverso la rilevazione dei potenziali evocati somatosensoriali, stimolando il nervo mediano sinistro, la diretta conseguenza rilevata nel tracciato in esame è la completa assenza di una forma d'onda caratteristica, ovvero N20 che riflette in modo quantitativo le conseguenze di un'emiplegia sinistra. Questa patologia porta, infatti, ad un'incapacità nella generazione di risposte evocate a livello della corteccia cerebrale che corrispondono ad un'impossibilità di movimento dell'arto superiore sinistro oltre che ad afasia, ovvero l'incapacità di elaborazione e comprensione del linguaggio.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] B. Colombini , C. Perego e S. Rufini, Fisiologia umana, VII a cura di, Milano-Torino, Italia: Casa Editrice Pearson Italia S.p.a, 2017, pp. 216-219.
- [2] M. W. Barnett e P. M. Larkman, «The action potential,» *Practical Neurology*, n. 7, pp. 192-197, 2007.
- [3] B. Colombini, C. Perego e S. Rufini, Fisiologia umana, VII a cura di, Milano-Torino, Italia: Casa Editrice Pearson Italia S.p.a, 2017, pp. 223-234.
- [4] B. Colombini, C. Perego e S. Rufini, Fisiologia umana, VII a cura di, Milano-Torino, Italia: Casa Editrice Pearson Italia S.p.a, 2017, pp. 263-278.
- [5] B. Colombini, C. Perego e S. Rufini , Fisiologia umana, VII a cura di, Milano-Torino: Casa Editrice Pearson Italia S.p.a, 2017, pp. 292-297.
- [6] F. McGlone e D. Reilly, «The cutaneous sensory system,» *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, pp. 148-159, 2010.
- [7] B. Colombini, C. Perego e S. Rufini, Fisiologia umana, VII a cura di, Milano-Torino, Italia: Casa Editrice Pearson Italia S.p.a, 2017, pp. 274-276.
- [8] B. Colombini, C. Perego e S. Rubini, Fisiologia umana, VII a cura di, Milano-Torino, Italia: Casa Editrice Pearson Italia S.p.a, 2017, pp. 297-299.
- [9] G. F. Harding , J. V. Odom, W. Spileers e H. Spekreijse, «Standard for Visual Evoked Potentials 1995,» *Vision Research*, n. 36, pp. 3567-3572, 1996.
- [10] A. M. Husain, «Basics of Evoked Potentials,» in *Illustrated Manual of Clinical Evoked Potentials*, Casa Editrice Springer Publishing Company, 2017.
- [11] O. J. Fustes, C. S. Kay, P. J. Lorenzoni, R. D.-P. Ducci, L. C. Weneck e R. H. Scola, «Somatosensory evoked potentials in clinical practice: a review,» *SciELO*, Settembre 2021.
- [12] M. R. Jamaludin, K. Lai, J. H. Chuah, M. A. Zaki, Y. C. Hum, Y. K. Tee, M. Salim e L. B. Saw, «Transcranial Electrical Motor Evoked Potential in Predicting Positive Functional Outcome of Patients after Decompressive Spine Surgery: Review on Challenges and Recommendations towards Objective Interpretation,» *Behavioural Neurology*, 3 Novembre 2021.
- [13] A. Perez-Vidal, C. Garcia-Beltran, R. Posada-Gomez e A. Martinez-Sibaja, «Use of the Stockwell Transform in the Detection of P300 Evoked Potentials with Low-Cost Brain Sensors,» *Sensors*, 9 Maggio 2018.
- [14] O. J. Fustes, C. S. Kay, P. J. Lorenzoni, R. D.-P. Ducci, L. C. Werneck e R. H. Scola, «Seventy years since the invention of the averaging technique in Neurophysiology: Tribute to George Duncan Dawson,» *SciELO*, Febbraio 2022.
- [15] A. Young, J. Cornejo e A. Spinner, «Auditory Brainstem Response,» Gennaio 2022.

- [16] B. Columbini, C. Perego e S. Rufini, *Fisiologia umana*, VII a cura di, Milano-Torino, Italia: Casa editrice Pearson Italia , 2017, p. 319.
- [17] Walsh, Kane e Butler, «The clinical role of evoked potentials,» *BMJ Journals*, Giugno 2005.
- [18] B. Columbini, C. Perego e S. Rufini, *Fisiologia umana*, VII a cura di, Milano-Torino, Italia: Casa Editrice Pearson Italia S.p.a, 2017, pp. 322-336.
- [19] B. Colombini, C. Perego e S. Rufini, *Fisiologia umana*, VII a cura di, Milano-Torino, Italia: Casa Editrice Pearson Italia S.p.a, 2017, pp. 300-301.
- [20] B. Colombini , C. Perego e S. Rufini, *Fisiologia umana*, VII a cura di, Milano-Torino, Italia: Casa Editrice Pearson Italia S.p.a, 2017, pp. 301-302.
- [21] B. Colombini, C. Perego e S. Rufini, *Fisiologia umana*, VII a cura di, Milano-Torino, Italia: Casa Editrice Pearson Italia S.p.a, 2017, p. 303.
- [22] D. MacDonald, C. Dong, R. Quatrate, F. Sala, S. Skinner, F. Soto e A. Szelényi, «Recommendations of the International Society of Intraoperative Neurophysiology for intraoperative somatosensory evoked potentials,» *Clinical Neurophysiology*, pp. 161-179, Gennaio 2019.
- [23] [Online]. Available: <https://www.slideserve.com/duer/potenziali-evocati-somatosensoriali-ssep>.
- [24] O. Bertetto, F. Castelli, M. Comaschi, C. Cricelli, E. Croce , C. Grassi, M. Magnano, G. Mathieu, V. Modena, V. Murgia, F. Pacini, P. Sismondi e G. Ventriglia, *Dizionario medico Recordati*, vol. I, Casa Editrice Larousse, 2005, p. 374.
- [25] M. Mazzola, Maggio 2020. [Online]. Available: <https://www.medicina360.com/aneurisma-cerebrale.html>.
- [26] [Online]. Available: <https://www.bafound.org/about-brain-aneurysms/brain-aneurysm-basics/brain-aneurysm-statistics-and-facts/>.
- [27] G. Ventriglia , O. Bertetto, F. Castelli, M. Comaschi , C. Cricelli, E. Croce, C. Grassi, M. Magnano, G. Mathieu, V. Modena , V. Murgia, F. Pacini e P. Sismondi, *Dizionario Medico Recordati*, vol. I, Casa Editrice Larousse, 2005, pp. 121-122.
- [28] J. Walter e M. Israel, *Patologia Generale*, Roma, Italia: Casa Editrice E.M.S.I-Edizioni Mediche Scientifiche Internazionali, pp. 576-577.
- [29] K. J. Isselbacher, E. Braunwald, J. D. Wilson, J. B. Martin, A. S. Fauci e D. L. Kasper, *Principi di Medicina Interna*, Tredicesima a cura di, vol. II, Casa Editrice McGraw-Hill.
- [30] O. Bertetto, F. Castelli, M. Comaschi, C. Cricelli, E. Croce, C. Grassi, M. Magnano, G. Mathieu, V. Modena, V. Murgia, F. Pacini, P. Sismondi e G. Ventriglia, *Dizionario Medico Recordati*, vol. I, Casa Editrice Larousse, 2005, pp. 710-711.

- [31] G. Ventriglia, O. Bertetto, F. Castelli, M. Comaschi, C. Cricelli, E. Croce, C. Grassi, M. Magnano, G. Mathieu, V. Modena, V. Murgia, F. Pacini e P. Sismondi, Dizionario medico Recordati, vol. I, Casa editrice Larousse, 2005, p. 43.
- [32] G. Ventriglia, O. Bertetto, F. Castelli, M. Comaschi, C. Cricelli, E. Croce, C. Grassi, M. Magnano, G. Mathieu, V. Modena, V. Murgia, F. Pacini e P. Sismondi, Dizionario medico Recordati, vol. I, Casa Editrice Larousse, p. 192.
- [33] P. Brand, D. Gasq, E. Castel-Lacanal, X. De Boissezon e I. Loubinoux, «Post-stroke hemiplegia rehabilitation: Evolution of the concepts,» *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, vol. 57, pp. 520-529, Novembre 2014.
- [34] K. J. Isselbacher, E. Braunwald, J. D. Wilson, J. B. Martin, A. S. Fauci e D. L. Kasper, Principi di Medicina Interna, vol. II, Casa editrice McGraw-Hill, 1995, pp. 2524-2525.
- [35] B. Colombini, C. Perego e S. Rufini, Fisiologia umana, Milano-Torino: Casa editrice Pearson Italia, 2017, pp. 275-288.
- [36] G. Ventriglia, O. Bertetto, F. Castelli, M. Comaschio, C. Cricelli, E. Croce, C. Grassi, M. Magnano, G. Mathieu, V. Modena, V. Murgia, F. Pacini e P. Sismondi, Dizionario medico Recordati, vol. I, Casa Editrice Larousse, 2005, p. 145.