

**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**



**DIPARTIMENTO DI
INGEGNERIA
DELL'INFORMAZIONE**

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**“Metodi per lo Studio dei Potenziali Evocati Somatosensoriali
e Applicazioni nel Coma”**

Relatore: Prof. Mattia Veronese

Laureando: Filippo Iotti

ANNO ACCADEMICO 2022 – 2023

28 settembre 2023

Indice

Abstract	5
Capitolo 1: Descrizione dei Potenziali Evocati	7
1.1. Cenni Fisiologici.....	7
1.1.1. I Neuroni	7
1.1.2. Potenziale di Membrana e Eccitabilità.....	7
1.1.3. Sistema Sensoriale.....	11
1.2. Potenziali Evocati.....	13
1.2.1. Descrizione dei Potenziali Evocati.....	13
1.2.2. Potenziali Evocati Uditivi.....	14
1.2.3. Potenziali Evocati Visivi.....	16
1.2.4. Potenziali Evocati Motori.....	17
1.2.5. Potenziali Evocati Cognitivi.....	18
Capitolo 2: Potenziali Evocati Somatosensoriali	19
2.1. Elementi Neurofisiologici	19
2.2. Potenziali di Campo Prossimale e Distale.....	21
2.3. Tecniche di Stimolazione.....	22
2.4. Tecniche di Registrazione.....	23
2.5. SEPs degli Arti Superiori e Inferiori.....	25
2.5.1. SEPs degli Arti Superiori.....	26
2.5.2. SEPs degli Arti inferiori.....	28
Capitolo 3: Applicazione dei SEPs nello Studio del Coma	31
3.1. Definizione di Coma e Cenni di Fisiologia.....	31
3.2. Utilizzo dei SEPs per le Previsioni di Risveglio dal Coma.....	32
3.2.1. Encefalopatia Anossica.....	32
3.2.2. Lesione Cerebrale.....	34
Conclusioni	36
Bibliografia	37

ABSTRACT

Fin dalla scoperta negli anni '70, i potenziali evocati hanno trovato largo impiego per il riconoscimento di malattie demielinizzanti. Nonostante il forte sviluppo negli anni successivi di diverse tecniche di imaging che hanno ottenuto un ruolo chiave nelle modalità di diagnostica, come la risonanza magnetica (MRI), l'uso dei potenziali evocati continua a essere fondamentale per la conferma o la rivelazione di anomalie di conduzione che interessano i principali sistemi afferenti del sistema nervoso.

Nella prima parte della tesi verranno descritti i principi biologici alla base del sistema nervoso, del sistema sensoriale e i meccanismi di elettrici associati. Successivamente verranno introdotti e analizzati i potenziali evocati con la distinzione rispetto alle diverse modalità in: uditivi (AEPs), visivi (VEPs), somatosensoriali (SEPs), motori (MEPs) e cognitivi.

La seconda parte della tesi verterà unicamente sullo studio approfondito dei potenziali evocati somatosensoriali, partendo prima da una distinzione fisiologica tra il sistema dorsale-lemnisco e quello spinotalamico, proseguendo con l'analisi dei diversi tipi di stimolazione e registrazione dei potenziali. L'argomento verrà concluso con la descrizione delle differenze tra i potenziali evocati somatosensoriali degli arti superiori e inferiori e le relative forme d'onda.

Nell'ultima parte dell'elaborato verrà applicata l'analisi dei potenziali somatosensoriali per il calcolo delle probabilità di risveglio dal coma rispetto a diverse patologie. L'utilizzo di questi potenziali permette anche la valutazione delle funzionalità del cervello consentendo la progettazione di un albero decisionale personalizzato per il paziente.

CAPITOLO 1: DESCRIZIONE DEI POTENZIALI EVOCATI

1.1. CENNI FISIOLGICI

1.1.1. I Neuroni

Nel sistema nervoso il neurone rappresenta l'unità funzionale, la più piccola unità capace di svolgere tutte le funzioni del sistema. I neuroni sono notoriamente costituiti da tre componenti principali: il corpo cellulare, l'assone e i dendriti.

Il corpo cellulare, definito anche soma, ne contiene il nucleo e i principali organuli intracellulari. Nonostante la presenza del nucleo i neuroni adulti perdono la capacità di dividersi portando l'individuo a mantenere gli stessi per tutta la vita. Nel Sistema Nervoso Centrale (SNC) i corpi cellulari di diversi neuroni tendono a unirsi in strutture anatomiche definite nuclei, mentre nel Sistema Nervoso Periferico (SNP) sono raggruppati in gangli.

Dal soma si diramano dei prolungamenti definiti dendriti attraverso i quali il neurone può ricevere le informazioni tramite processi sinaptici. Il numero di queste ramificazioni è variabile e dipende dal numero di input che un neurone riceve e dalla funzione che deve svolgere. Maggiore è il numero dei dendriti maggiore è il numero di fibre nervose che si collegano al neurone.

L'assone, invece, è una ramificazione molto più lunga dei dendriti e ha il compito di trasmettere tramite segnali elettrici gli input ricevuti precedentemente. Nella parte terminale, l'assone si divide in ramificazioni molto più corte, definite terminali assonici, che permettono tramite sinapsi la trasmissione dell'informazione alle cellule bersaglio. [2], [4], [7]

1.1.2. Potenziale di Membrana e Eccitabilità

Il potenziale di membrana è un disequilibrio elettrico che esiste tra il liquido extracellulare e il liquido intracellulare. Questo è generalmente dovuto ad una differente concentrazione di ioni nei due distretti e a una loro diversa permeabilità di membrana. In una cellula a riposo il potenziale di membrana varia tipicamente tra -60 mV e -90 mV. Questo viene mantenuto tramite l'azione combinata e contemporanea di processi ionici passivi e attivi. Il primo consente agli ioni la diffusione secondo gradiente attraverso la membrana (che è selettivamente permeabile a queste specie) generando direttamente la differenza di potenziale. Il secondo coinvolge la pompa

Na⁺/K⁺ che tramite l'idrolisi dell'ATP permette agli ioni di muoversi contro gradiente mantenendo costanti le loro concentrazioni. Il potenziale di membrana viene calcolato tramite l'equazione di Goldman-Hodgkin-Katz (GHZ):

$$V = \frac{R * T}{F} * \ln \left(\frac{P_{Na}[Na^+]_i + P_K[K^+]_i + P_{Cl}[Cl^-]_e}{P_{Na}[Na^+]_e + P_K[K^+]_e + P_{Cl}[Cl^-]_i} \right)$$

V è il potenziale a riposo della membrana in mV calcolato a 37°;

R è la costante dei gas e vale 8.31 J K⁻¹ mol⁻¹;

T è la temperatura di 37°C, F è la costante di Faraday che vale 96540 mol⁻¹;

P_K, P_{Na}, P_{Cl} sono i valori di permeabilità della membrana agli ioni K⁺ Na⁺ Cl⁻;

[ione] indica la concentrazione dello specifico ione;

il pedice "e" e il pedice "i" indicano rispettivamente esterno e interno della membrana;

Sono presenti cellule, come i neuroni, che sono elettricamente eccitabili ossia possono modificare il loro potenziale di membrana per brevi periodi. La presenza in queste cellule di canali ionici voltaggio e tempo-dipendenti conferisce loro la proprietà di rispondere ad uno stimolo con un potenziale d'azione, ovvero una grossa variazione del potenziale di membrana. Questa variazione è dovuta alla modifica temporanea della permeabilità della membrana rispetto al sodio e al potassio. Nel neurone il potenziale d'azione è diviso in tre fasi distinte: depolarizzazione, ripolarizzazione, iperpolarizzazione postuma.

Durante la prima fase si ha una rapida depolarizzazione dovuta alla brusca apertura dei canali sodio che ne favoriscono l'ingresso all'interno della cellula. Questo provoca un aumento repentino del potenziale d'azione che passa da -70 mV a un picco di +30 mV che tende ad avvicinarsi al potenziale di equilibrio dello ione (+60 mV). Questa fase prende il nome di piede del potenziale.

Durante la seconda fase si ha una ripolarizzazione del potenziale d'azione che torna al valore di riposo di -70 mV. Questo è dovuto alla diminuzione repentina della permeabilità al sodio e avviene circa un 1 ms dopo l'incremento iniziale. Contemporaneamente aumenta la permeabilità del potassio che fuoriesce dalla cellula e segue il gradiente elettro-chimico ripolarizzando la membrana.

L'ultima fase è caratterizzata da un picco di ripolarizzazione di circa -94 mV, definito potenziale postumo, dovuto al mantenimento, per un periodo compreso tra 5-15 ms, di una elevata permeabilità allo ione potassio dopo la quale si ritorna al valore di partenza. I canali ionici del sodio e del potassio sono dei canali voltaggio-dipendenti ovvero la loro apertura e chiusura dipende dalla variazione del voltaggio transmembrana (Figura 1.1)(Figura 1.2).

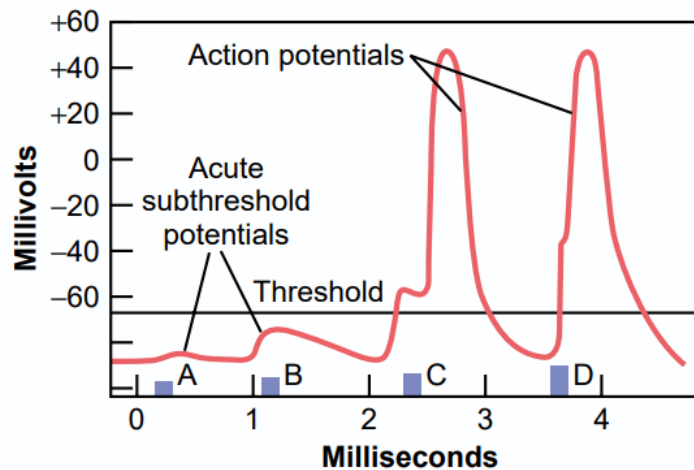


Figura 1.1 Nella seguente figura vengono raffigurati diversi esempi di potenziali d'azione e il relativo livello di soglia. I potenziali A e B rappresentano degli stimoli sottosoglia che sono incapaci di generare un potenziale d'azione, mentre i potenziali C e D sono esempi di potenziali d'azione completi. Adattata da riferimento [28].

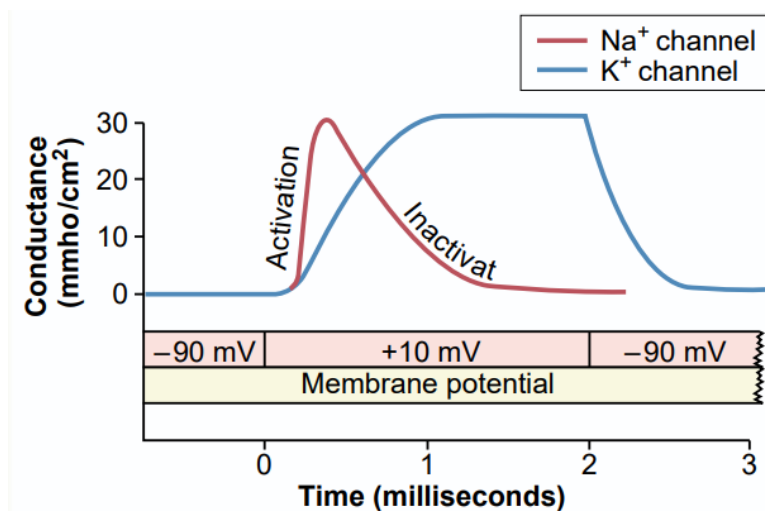


Figura 1.2 La figura rappresenta la variazione dei livelli di sodio e potassio nei canali ionici che permettono la formazione di un potenziale d'azione e il rispettivo valore del potenziale di membrana. Adattata da riferimento [27].

Il potenziale d'azione segue il principio del tutto o nulla questo perché la sua comparsa dipende da uno stimolo elettrico superiore ad un certo valore detto soglia. Qualsiasi valore sottosoglia determina l'apertura di un numero di canali sodio insufficiente per contrastare il flusso di ioni in uscita. Viceversa, qualsiasi valore sopra soglia genera un potenziale d'azione indipendentemente dal valore preciso.

Durante e immediatamente dopo un potenziale d'azione la membrana diventa molto meno eccitabile, questo periodo è definito come periodo refrattario e si divide in periodo refrattario assoluto e relativo. Nel periodo refrattario assoluto, avviene durante la fase di polarizzazione e ripolarizzazione, nessuno stimolo riuscirà a creare un nuovo potenziale d'azione. Nel periodo refrattario relativo, avviene durante la fase di iperpolarizzazione postuma, solo uno stimolo sufficientemente elevato può innescare un nuovo potenziale. In questo caso il valore soglia decresce a mano a mano che ci spostiamo verso la fine del periodo refrattario relativo perché la membrana aumenta progressivamente la sua eccitabilità. [2], [5], [8]

1.1.3. Sistema Sensoriale

L'interazione tra il corpo umano e l'informazione proveniente dal mondo esterno e interno viene mediata dal sistema sensoriale. Questo è la parte del sistema nervoso composto da percorsi neurali, recettori sensoriali e parti del cervello che elaborano le informazioni sensoriali. Gli elementi fondamentali del sistema sensoriale sono i recettori: terminazioni nervose neuronali, o di cellule distinte, in grado di percepire specifiche forme di energia: pressioni, gradienti di temperatura, luce, onde sonore, etc. Ognuna di queste forme di energia viene definita modalità. La legge delle energie nervose specifiche stabilisce che ogni recettore è sensibile solo ad una determinata modalità alla quale corrisponde uno stimolo adeguato. Nella tabella riportata di seguito (Figura 1.4) vengono classificati i principali tipi di recettori e le loro modalità.

La funzione principale dei recettori è la trasduzione: la conversione dalla forma di energia specifica in modificazioni del potenziale di membrana definite potenziali di recettori. Questi sono simili ai potenziali graduati generati dalla apertura e chiusura dei canali ionici. Maggiore è lo stimolo maggiore sarà la variazione generata, se il recettore si depolarizza fino al raggiungimento di un valore di soglia si genererà un potenziale d'azione che verrà propagato dal neurone afferente fino al sistema nervoso centrale (SNC). In altri casi il recettore è identificato come una cellula specializzata indipendente che comunica con il neurone o tramite sinapsi chimica o tramite il rilascio di neurotrasmettitori. [9], [10]

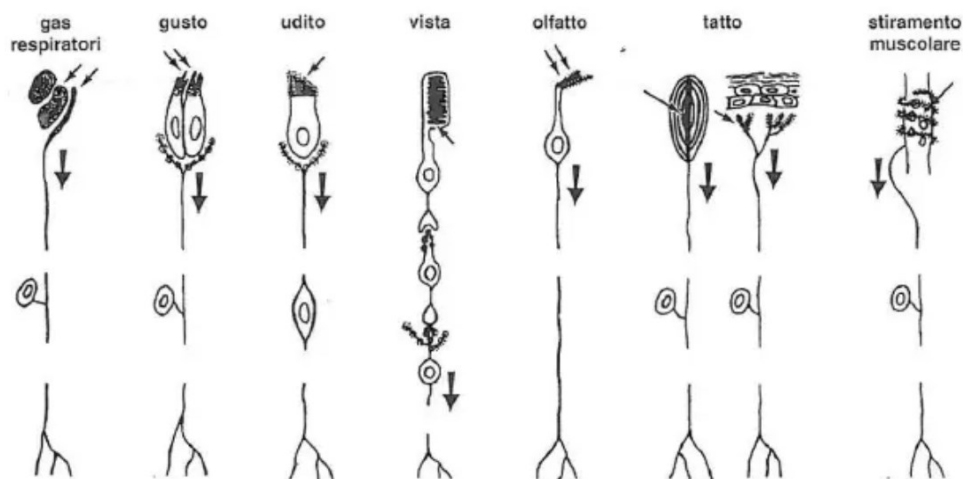


Figura 1.4 Rappresentazione dei diversi tipi di recettori e le relative modalità.
Adattata da riferimento [29].

A questo punto l'informazione viene trasmessa ai neuroni afferenti del primo ordine che hanno il compito di far raggiungere allo stimolo il SNC. Tutto questo si svolge nel sistema nervoso periferico (SNP). Raggiunto il sistema nervoso centrale, i neuroni del primo ordine, tramite sinapsi, trasmettono l'impulso a uno o più interneuroni portando ad una possibile divergenza di segnale. Le catene interneuroniche si articolano nel SNC formando delle vie ascendenti specifiche e non specifiche. In ogni catena, il numero neuronico varia da tre a cinque elementi sinapticamente connessi. Solo gli stimoli di una stessa modalità possono convergere in una determinata catena in modo da conservarne la specificità.

All'interno di tutte le vie ascendenti specifiche si possono riscontrare la presenza di neuroni del secondo ordine, imputati della trasmissione del segnale fino al talamo e successivamente tramite neuroni di terzo ordine anche in una sezione della corteccia nel lobo parietale, dove viene generata la sensazione. Fanno eccezione le vie olfattive che arrivano direttamente alla corteccia senza passare dal talamo e quelle dell'equilibrio che proiettano nel cervelletto.

A discapito di quelle appena descritte le vie ascendenti aspecifiche vengono attivate da unità sensoriali appartenenti a modalità diverse. Questo comporta la trasmissione di uno stimolo generale riguardante il livello di eccitabilità e una conseguente perdita di informazione. Le vie aspecifiche terminano in aree dell'encefalo non altamente discriminative, ma molto rilevanti per lo studio degli stati di coscienza come sonno e veglia.

Ultima nota significativa è l'intensità dello stimolo trasmesso, ovvero la quantità dell'energia stimolante. Con buona approssimazione l'intensità agisce direttamente sulla frequenza dei potenziali d'azione generati nel neurone. Questo perché maggiore è il valore dell'energia e tanto maggiore è il numero di recettori attivati che trasducono un segnale generando un potenziale di recettore più ampio. Depolarizzazioni maggiori potranno superare i diversi livelli di soglia durante il periodo refrattario relativo causando una comparsa di potenziali d'azione molto più ravvicinati, rispetto a uno stimolo singolo, provocando un aumento della frequenza. [6], [9], [10]

1.2. Potenziali Evocati

1.2.1. Descrizione dei Potenziali Evocati

Con i termini "Potenziali Evocati" (PE) andiamo a descrivere la risposta elettrica della corteccia cerebrale in seguito ad una stimolazione sensoriale. Questi segnali elettrici si manifestano con la comparsa di una forma d'onda dell'ordine dei μV e limitata nel tempo la cui morfologia può variare sulla base del tipo della forza dello stimolo e dalla posizione degli elettrodi sullo scalpo. Il segnale è caratterizzato da un susseguirsi di picchi e depressioni relativi alla comparsa di potenziali post-sinaptici eccitatori o inibitori. Le deflessioni vengono nominate con la lettera P, se positive e con la lettera N, se negative. Le tre caratteristiche principali di un potenziale evocato sono: l'ampiezza, la latenza e la topografia.

L'ampiezza, in μV , determina la massima variazione del segnale misurabile rispetto al valore basale, tale valore può variare anche sulla base dello stato mentale del soggetto in termini di attenzione, veglia o concentrazione.

La latenza indica il tempo intercorso tra la comparsa dello stimolo e la risposta del sistema nervoso. Spesso questo parametro viene rappresentato da un numero (in ms) preceduto dalla lettera caratterizzante la deflessione. Un esempio può essere il potenziale N100 costituito da una depressione negativa registrata circa 100 ms dopo la comparsa dello stimolo. Talvolta capita che il numero non rappresenti la latenza, ma la n-esima deflessione in cui compare la polarità descritta dalla lettera. Nel caso del potenziale P3 il picco è situato nella terza variazione del segnale.

Sulla base della latenza possono essere individuate delle componenti dei potenziali evocati precoci e tardive. Le prime vengono definite tali quando la prima depolarizzazione viene registrata entro 100 ms, sono originarie dei livelli più periferici del sistema nervoso e

rappresentano principalmente le qualità fisiche dello stimolo: frequenza, intensità e modalità. Le componenti tardive, invece, vengono registrate oltre i 100 ms e riflettono lo stato psicologico del soggetto ottenendo informazioni riguardo il livello di attenzione e stato di vigilanza.

L'ultima caratteristica, la topografia, determina l'area dello scalpo su cui è registrabile la massima ampiezza del segnale e la sua distribuzione determina lo schema del gradiente di tensione istante per istante.

Lo studio dell'ampiezza e della latenza dei picchi nei potenziali evocati permette di valutare la qualità della propagazione dello stimolo nervoso consentendo il riconoscimento e la localizzazione di patologie e lesioni.

Trovano impiego anche nello studio per la formulazione di una prognosi su pazienti anestetizzati o comatosi che hanno subito danni cerebrali in seguito a malattie come: ictus, aneurismi o traumi cranici.

I potenziali evocati vengono classificati, in base alle diverse modalità, in vari gruppi ognuno dei quali avrà caratteristiche morfologiche, sistemi di stimolazione, registrazione e processamento specifici. I principali gruppi sono: potenziali evocati uditivi (AEPs), visivi (VEPs), somato-sensoriali (SEPs), motori (MEPs) e cognitivi (ERPs).

Nonostante sia possibile rilevare tutte le modalità corrispondenti, nella pratica clinica trovano un maggior impiego solamente i potenziali evocati uditivi, visivi e somato-sensoriali. Successivamente verranno descritti in modo specifico i PE di maggiore interesse clinico e in modo più discorsivo i restanti. Per lo studio dei potenziali somatosensoriali verrà dedicato il capitolo 2. [1], [11]

1.2.2. Potenziali Evocati Uditivi

I potenziali evocati uditivi sono generati da una breve e brusca stimolazione sonora, generalmente simile a un "click", che produce una sequenza di distinte componenti identificabili nel segnale mediato registrato sullo scalpo. L'abilità di registrare gli AEPs dipende da quattro fattori: il numero di cellule attivate dagli stimoli, il grado di sincronizzazione di questa attivazione (più sono sincronizzate maggiore sarà la risposta), la geometria delle strutture attivate e l'abilità dei tessuti circostanti di condurre elettricità.

L'analisi della risposta dovuta allo stimolo permette di valutare come le informazioni si propagano nel nervo acustico: dall'orecchio alla corteccia celebrale. Sulla base della latenza il potenziale viene suddiviso in diversi intervalli:

- Potenziale veloce: ha una latenza compresa fra i 6 e i 10 ms ed è causato dall'attivazione del nervo cocleare e delle strutture del tronco encefalico uditivo (BAEPs).
- Potenziale medio: ha una latenza compresa fra i 10 e i 50 ms, rappresenta l'attivazione del talamo e della corteccia, può essere influenzato anche da potenziali muscolari registrati sullo scalpo.
- Potenziale lento: viene registrato fra i 50 e i 250 ms, tipico dell'attivazione della corteccia centrale e può essere influenzato da fattori come vigilanza, concentrazione e sonnolenza.
- Ci possono essere anche delle componenti tardive oltre i 300 ms come la Contingent Negative Variation (CNV).

Le componenti veloci (BAEPs) sono ampiamente utilizzate per la valutazione dell'integrità delle vie uditive e mentre le componenti medie vengono impiegate per il monitoraggio del livello di anestesia durante un intervento chirurgico.

Durante la registrazione dei potenziali evocati uditivi il paziente, tramite l'ausilio di cuffie stero, viene sottoposto ad un breve stimolo sonoro costituito da un impulso a onda quadra, con durata di circa 0.1 ms, e una frequenza di 8-10 click per secondo. Solo un orecchio viene stimolato con l'impulso sonoro l'altro, invece, viene mascherato con un rumore in banda limitata chiamato rumore rosa. Il segnale viene registrato grazie all'utilizzo di diversi elettrodi: due sono posti sui lobi delle orecchie destra e sinistra, uno viene posizionato al vertice (Cz) e uno posizionato al centro della tesa (Fz). Gli elettrodi vengono fissati grazie all'utilizzo di una pasta elettrolitica. Il sistema di posizionamento degli elettrodi è standardizzato e simile a quello usato nella rilevazione dell'EEG 10-20.

Come detto in precedenza, per il riconoscimento di lesioni i più studiati sono sicuramente i BAEPs. Questi sono caratterizzati da un range di ampiezza molto piccola varia tra 0.1 e 0.5 μ V, di conseguenza dovranno essere registrati molti stimoli per riuscire a ottenere un livello accettabile. La loro forma d'onda è tipicamente formata da sette deflessioni nominate con i numeri romani da I a VII (figura 1.5). Le onde I, II, III, IV, e V vengono riscontrate in tutti i soggetti adulti sani mentre le onde VI and VII vengono registrate solo nel 84% dei casi. In un terzo dei soggetti le onde IV e V non sono distinguibili come picchi distinti. Lo studio di queste forme

d'onda ci permette l'individuazione di patologie o lesioni come: lesioni mesencefaliche o pontine che si manifestano tramite anomalie nei picchi delle deflessioni o tramite la loro completa scomparsa. [11], [12], [13]

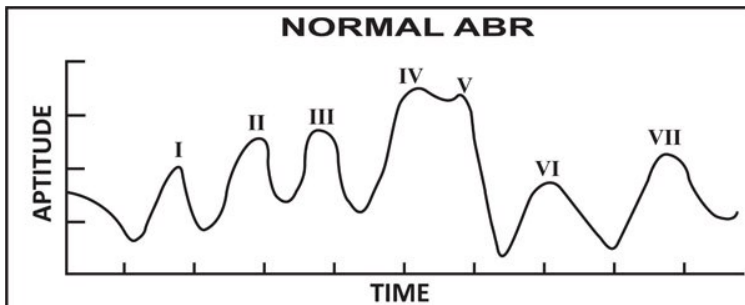


Figura 1.5

Rappresentazione delle diverse deflessioni in un segnale BAEP.

Immagine adattata da [14].

1.2.3. Potenziali Evocati Visivi

I potenziali evocati visivi (VEP) sono delle risposte elettrofisiologiche suscitate da diversi tipi di stimoli visivi che attivano la corteccia. Già nel 1934 E. D. Adrian e B. H. C. Matthews notarono la prima risposta elettrica dovuta all'utilizzo di un flash stroboscopico, ma è stato solo dagli anni '70 che i VEP vennero utilizzati come test clinico per la valutazione dell'integrità dei diversi percorsi visivi, dalla retina alla corteccia. Il processamento di questi segnali si è però rivelato difficoltoso per colpa della grande complessità della morfologia della forma d'onda. I VEP lampeggianti presentano una grande variabilità inter e intra-individuale e mostrano anomalie in ampiezza o latenza solo nel caso di disfunzioni visive gravi. Questo comporta un'elaborazione difficile dei dati che inevitabilmente degenera in una ridotta applicazione clinica.

Nel 1972 venne introdotto così un nuovo sistema di stimolazione visiva, messo a punto da Halliday, che non si basava più sull'utilizzo di una luce pulsata, bensì su un modello a scacchiera (riportato nella figura 1.6) che permise la formazione di VEP a pattern. Questi sono caratterizzati da una forma d'onda molto più semplice e presentano una minore variabilità permettendo anche l'identificazione di anomalie minori.

Durante il processo di registrazione viene chiesto al paziente di fissare il punto rosso al centro della scacchiera mentre a intervalli regolari vengono invertiti i colori nero e bianco. La dimensione di questi quadratini, la luminosità e il contrasto sono fattori che influenzano la forma d'onda in ampiezza e latenza. Viene utilizzato un flash pulsato solo nel caso di pazienti che sono impossibilitati a cooperare o mantenere un livello di concentrazione tale da effettuare l'esame. Gli stimoli visivi eccitano sia la corteccia visiva primaria sia le aree secondarie. Per questi motivi

il posizionamento degli elettrodi ricade sulla parte occipitale dello scalpo mentre l'elettrodo di riferimento è situato al vertice.

Il segnale che ne viene registrato ha una ampiezza anche maggiore rispetto agli AEPs e SEPs arrivando fino al valore di 20 μ V. I potenziali evocati visivi possono essere direttamente osservati sullo sfondo dell'EEG senza un'applicazione di un filtro per la rimozione del rumore anche se il loro utilizzo è diventato comune nella pratica clinica per la pulizia del segnale.

Il corretto posizionamento degli elettrodi è determinante per la minimizzazione del rumore elettronico presente a 50/60 Hz. Capita, però, che non sempre si riesca a registrare un segnale perfettamente pulito dovendo così applicare un filtro notch per l'eliminazione di specifiche frequenze.

La forma d'onda dei VEPs (figura 1.7) è caratterizzata da diverse deflessioni: un'iniziale piccolo picco positivo, seguito da una prima depressione a 75 ms (N75), un grande picco positivo registrato a 100 ms (P100) e infine una seconda depressione a 145 ms (N145). Tipicamente la risposta si può estendere anche oltre i 300 ms. Lo studio delle latenze di questi picchi permette delle valutazioni riguardo lo stato del paziente. In particolare, i valori della latenza assoluta di P100 e della sua differenza di latenza tra l'occhio sinistro e quello destro sono importanti per la formulazione di diagnosi come nel caso di sclerosi multipla o traumi. [11], [12], [15]

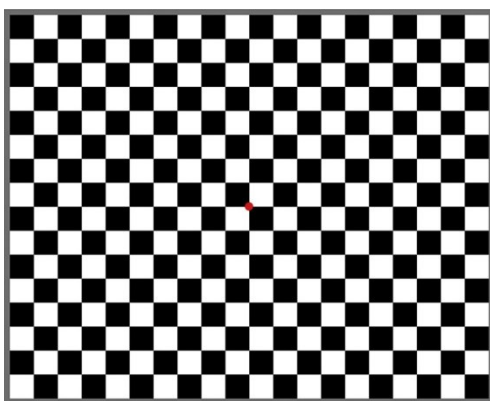


Figura 1.6
Rappresentazione della scacchiera usata durante la registrazione.
Immagine adattata da riferimento [15].

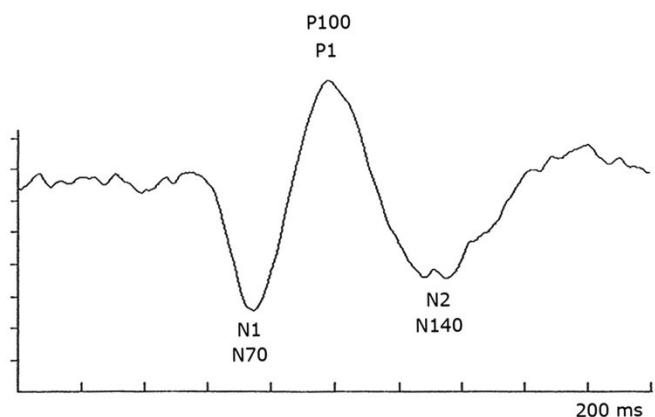


Figura 1.7
Rappresentazione della forma d'onda dei VEPs.
Immagine adattata da riferimento [15].

1.2.4. Potenziali Evocati Motori

Le prime stimolazioni dei potenziali evocati motori vennero eseguite negli anni '50 utilizzando treni di impulsi elettrici applicati sul cuoio cappelluto generando forte dolore e inducendo, alle volte, l'insorgenza di crisi epilettiche. Successivamente negli anni '80, Merton e Morton, introdussero l'utilizzo di un'unica stimolazione elettrica transcranica (TES) ad alta tensione che permise la registrazione di una risposta muscolare sincrona nota come potenziale evocato motorio (MEP). Questa tecnica seppur migliore della precedente non eliminava il dolore provato dal paziente. Fu solo nel 1985 che Barker e altri colleghi sfruttarono la variazione del campo magnetico per generare una corrente indotta. La tecnica prese il nome di stimolazione magnetica transcranica (TMS). La TMS è in grado di indurre il movimento corrispondente alle regioni stimulate e di quantificare l'integrità e la qualità dell'output motorio relativo al midollo spinale valutando direttamente il movimento prodotto. I MEP trovano utilizzo anche per l'esaminazione della corteccia motoria fornendoci la misura dello stato di eccitabilità corticale pre e post-sinaptica. La latenza di questo potenziale evocato è relativamente bassa e le principali deflessioni intercorrono tra i 20 e i 30 ms.

Le informazioni ricavate dallo studio dei MEPs vengono spesso integrate con quelle ricavate dai SEPs consentendo la valutazione ed eventuali diagnosi di malattie vascolari, degenerative e demielinizzanti a livello celebrale e midollare. [16], [17]

1.2.5. Potenziali Evocati Cognitivi

Le modalità dei PE descritti in precedenza corrispondono a diversi tipi di risposte dovute a stimoli fisici, queste vengono indicate come risposte esogene. Possono essere misurate anche delle risposte endogene costituite da una componente tardiva che si traduce in una latenza di 300 ms o superiore. Probabilmente il picco più noto è la P300 che si ritiene rappresentare la risposta cognitiva del soggetto ad uno stimolo anomalo e infrequente. Per risposta cognitiva si intende l'insieme dei processi che coinvolgono le funzioni mentali superiori come l'attenzione e i processi di memoria. È stato dimostrato che l'ampiezza di questa onda aumenta con una relazione inversamente proporzionale rispetto alla probabilità che ha di presentarsi.

Generalmente per la sua registrazione il paziente viene sottoposto a una serie di due stimoli alternati aventi frequenza molto diversa. Il soggetto deve premere un pulsante solo in corrispondenza dello stimolo meno frequente. Viene così calcolata la media delle risposte ricevute ottenendo la forma d'onda risultante.

Si è riscontrato un largo utilizzo dei potenziali evocati cognitivi anche nello studio della comprensione del linguaggio permettendoci di capire il significato delle parole in tempo reale. Si è notato che all'interno di un discorso tutte le parole utilizzate se sono coerenti con il contesto di interesse vengono elaborate più facilmente dal cervello. A differenza di ciò le parole che, invece, vengono utilizzate fuori contesto possono produrre una risposta elettrica con un'ampiezza maggiore delle precedenti. Il segnale prodotto è costituito da una variazione sistematica durante l'elaborazione dell'informazione semantica, ma generalmente costituita da una deflessione negativa e una latenza di 400 ms (N400). [11], [18]

CAPITOLO 2: POTENZIALI EVOCATI SOMATOSENSORIALI

I potenziali evocati somatosensoriali (SEPs) sono stati utilizzati, fin dalla loro prima acquisizione, per la valutazione del percorso somatosensoriale. Come vedremo successivamente, i SEPs sono indotti tramite una stimolazione elettrica sulla superficie del corpo riferita ad un particolare nervo periferico.

Il loro utilizzo diventa fondamentale soprattutto quando le indagini tramite la storia clinica del paziente, gli esami neurologici e i diversi sistemi di imaging non sono conclusive. A discapito di una crescita e di un miglioramento nel corso degli anni delle diverse tecniche di imaging, n'è un esempio la risonanza magnetica (MRI), il loro impiego si è evoluto parallelamente diventando sempre più popolare. Gli utilizzi clinici principali dei SEPs sono relativi a elementi diagnostici e di studio dei disturbi del sistema nervoso centrale e periferico e nel monitoraggio delle funzioni nervose durante le operazioni chirurgiche. [1], [19]

2.1. Elementi Neurofisiologici

Il sistema somatosensoriale è composto da due vie ascendenti differenti: il sistema colonna dorsale-lemnisco mediale e il sistema spino-talamico (figura 2.1).

Il sistema colonna dorsale-lemnisco mediale è percorso da tre tipi di neuroni. I neuroni del primo ordine hanno i corpi cellulari localizzati nei gangli delle radici nervose dorsali. Questi sono neuroni unipolari i cui rami periferici costituiscono gli assoni di grosso diametro che innervano i recettori periferici nei muscoli, nelle articolazioni e nella pelle. I rami centrali entrano nel midollo spinale nella regione lombo-sacrale, per gli arti inferiori, e nel midollo cervico-spinale, per i nervi degli arti superiori.

Successivamente queste fibre danno ramificazioni alla sostanza grigia delle corna dorsale, formando due distinti fasci di fibre: uno per le fibre degli arti inferiori (fasciolo gracile) e uno per le fibre degli arti superiori (fasciolo cuneato).

I neuroni del secondo ordine sono le proiezioni dei nuclei gracile e cuneato. Questi si incrociano e si estendono verso il lemnisco mediale tramite il tronco celebrale terminando con una sinapsi nel nucleo posterolaterale del talamo. [19]

Qui troviamo i neuroni del terzo ordine i cui assoni, provenienti dal nucleo talamico, si estendono nella porzione posteriore della capsula interna arrivando fino ai neuroni corticali della corteccia somatosensoriale primaria. [12]

Le modalità principali del sistema appena descritto sono rappresentate dalla meccanicezione e della propriocettività. La prima corrisponde al riconoscimento tattile degli oggetti, alla localizzazione del contatto sulla pelle, al rilevamento della temperatura, della pressione e delle vibrazioni. La seconda modalità, invece, riguarda il posizionamento delle articolazioni, la forza e il movimento. [19]

Nel sistema spinotalamico, caratterizzato da fibre sensoriali di piccolo diametro, i neuroni di secondo ordine sono localizzati nelle corna dorsale con gli assoni che si incrociano nel midollo spinale a livello della zona d'ingresso. A differenza di prima, i neuroni ascendono nei tratti spinotalamici opposti nella porzione ventrale del midollo spinale.

Generalmente questo percorso non viene attivato dalle registrazioni dei SSEP (SEPs relativi al primo sistema) di routine con la conseguenza che nelle lesioni che coinvolgono il sistema spinotalamico non si riscontrano alterazione nel segnale rilevato. [12]

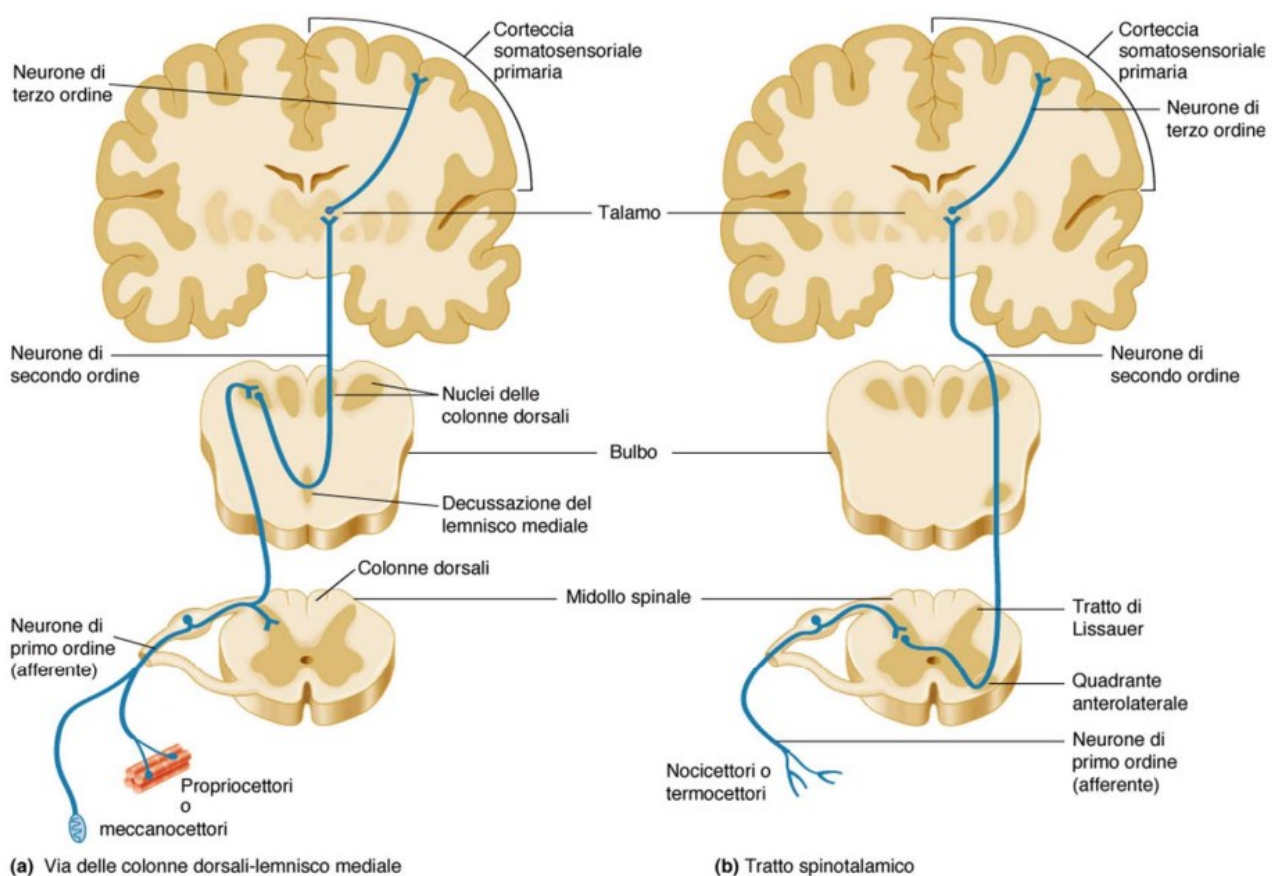


Figura 2.1 (a) Via sensoriale che trasmette informazioni tattili, pressorie, vibratorie e propriocettive al SNC. (b) Via sensoriale che trasmette informazioni termiche e dolorifiche al SNC. Figura adattata da [20].

I potenziali evocati somatosensoriali possiedono un'elevata utilità clinica nel dimostrare una conduzione anomala del sistema sensoriale derivante da possibili lesioni. Il loro studio completa le informazioni ricevute dagli esami neurologici relative a un certo paziente permettendo di ottenere un quadro più completo della situazione patologica, della relativa distribuzione anatomica e nello sviluppo temporale dello stato neurologico del paziente.

Le applicazioni degli SEPs sono influenzate dall'alta variabilità interindividuale per questo motivo diventa fondamentale considerare dei processi di standardizzazione consentendo di ottenere intervalli di riferimento che possono essere riutilizzati in qualsiasi laboratorio. Spesso raggiunti grazie all'utilizzo di metodi statistici relativi a distribuzione gaussiana e deviazione standard. L'interpretazione dei dati deve tener conto anche del contesto clinico di utilizzo. [19]

2.2. Potenziali di Campo Proximale e Distale

È presente una distinzione dei potenziali somatosensoriali in due componenti: quelle di campo proximale (near-field) e quelle di campo distale (far-field).

I potenziali near-field, generalmente originari nel nervo periferico o nel midollo spinale o nella corteccia cerebrale, possono essere generati sia dall'attività delle fibre nervose propagate sia dall'attivazione localizzata di un pool neuronale. Vengono denominati trifasici perché composti da due piccoli picchi positivi intervallati da una deflessione negativa maggiore. La prima positività viene registrata quando il potenziale iniziale si avvicina all'elettrodo mentre la seconda è causata dalla ripolarizzazione dovuta alla sua dispersione. La grande negatività è relativa al passaggio del potenziale in corrispondenza dell'elettrodo. Per una corretta registrazione è bene riconoscere che questi segnali sono molto sensibili al posizionamento degli elettrodi e che l'ampiezza del segnale decresce a mano a mano che la distanza elettrodo-sorgente aumenta.

Se l'attività di campo è localizzata sul cuoio capelluto entrambi gli elettrodi vengono posizionati in questa regione dando origine ad una derivazione bipolare contenente il minor quantitativo di rumore. [1], [12]

I potenziali far-field (FFPs) a differenza dei precedenti vengono generati a distanza dagli elettrodi di registrazione, questo comporta la presenza di un'ampiezza minore e di un raggio di distribuzione più alto. La forma d'onda dei far-field SEPs è costituita principalmente da deflessioni positive poco pronunciate, per tale motivo sono anche detti monofasici, e da una latenza fissa. In alcune circostanze possono essere di natura bifasica o di polarità inversa. Questi

potenziali si propagano per conduzione volumetrica fino al cuoio capelluto tramite conduttori specifici come le strutture del tronco celebrale o il liquido cerebrospinale (CSF).

È noto che gli FFPs derivano direttamente dai potenziali d'azione dei nervi composti propagati tuttavia, le modalità di questa trasformazione non sono ancora del tutto note. Un'ipotesi accreditata è che gli FFPs vengano generati quando il potenziale d'azione incontra una discontinuità nel volume circostante. A sostegno di ciò nel 1986 e successivamente nel 1997 è stato dimostrato da parte di Kimura, Dumitru e King che gli FFPs possono essere registrati quando un nervo periferico:

- Attraversa un confine tra volumi con diverse impedenze o conducibilità
- Incontra un cambiamento nella forma del volume circostante
- Si piega o fa una svolta
- Termina

A causa "dell'effetto di cancellazione" intrinseco agli amplificatori differenziali la derivazione bipolare, citata in precedenza, non sarà in grado di registrare il segnale. Un'acquisizione migliore e probabilmente priva di rumore può essere effettuata tramite le tecniche di derivazione non cefaliche, gli elettrodi sono posti in regioni anatomiche differenti rispetto al cuoio capelluto.

Il vantaggio nella registrazione dei far-field SEPs è la possibilità di ottenere informazioni lungo tutto il percorso sensoriale tramite un unico montaggio. Parallelamente, i principali svantaggi includono una bassa ampiezza delle risposte e un aumento della componente rumorosa indotta dall'artefatto muscolare dovuto dalle maggiori distanze tra gli elettrodi. Tutto questo comporta una diminuzione del rapporto segnale-rumore (SNR). [1], [12]

2.3. Tecniche di Stimolazione

Le modalità di stimolazione delle vie somatosensoriali sono molteplici: fattori elettrici, meccanici, termici o ad aria possono generare delle risposte evocate misurabili. Di questi ne sono un esempio la variazione di temperatura o di postura, l'applicazione di una pressione costante o uno stiramento della pelle. Nonostante ciò, in clinica viene preferito l'utilizzo di impulsi elettrici in modo da generare potenziali d'azione sincroni e potenziali postsinaptici garantendo un miglior controllo sull'inizio, l'intensità e la fine dello stimolo. [1], [19]

Lo stimolo è generalmente costituito dall' applicazione di un breve shock elettrico caratterizzato da un inizio e una fine brusca conosciuta con il nome di impulso a onda quadra. La sua intensità è pari a tre o quattro volte la soglia sensoriale, che corrisponde ad un valore leggermente superiore rispetto alla soglia motoria, permettendo la comparsa di una piccola contrazione visibile del muscolo. L' utilizzo di un' intensità superiore non provocherebbe un aumento del SEP registrato, ma bensì solo della scomodità nel suo successivo processamento. [1]

La stimolazione viene effettuata a livello cutaneo posizionando due elettrodi a disco (similari a quelli utilizzati per l' EEG) nella regione palmare del polso per lo stimolo del nervo mediano e nella regione mediale della caviglia per lo stimolo del nervo tibiale posteriore. Talvolta il posizionamento di questi elettrodi risulta compromesso da problematiche relative ai singoli pazienti impedendone la corretta stimolazione transcutanea. In questi casi e durante il monitoraggio intraoperatorio è preferibile l' utilizzo di elettrodi ad ago subdermici che permettono un sostegno maggiore e richiedono di un' erogazione minore di corrente.

Generalmente gli elettrodi di stimolazione vengono posizionati ad una distanza di 2-3 cm l' uno dall' altro e il più vicino possibile rispetto al nervo da stimolare. Poiché l' impedenza dei tessuti è di un valore sconosciuto è presente uno stimolatore che fornisce una corrente costante. Questo funziona regolando la tensione sulla base dell' impedenza registrata fornendo così l' esatto valore di corrente in milliampere (mA) per una corretta stimolazione. [12]

Si possono riscontrare due metodi di stimolazione differenti: la stimolazione unilaterale e bilaterale. Nel primo caso lo stimolo interessa un solo lato del corpo, applicabile sia ai nervi periferici degli arti superiori sia a quelli inferiori, e ci consente di analizzare la lateralizzazione delle anomalie, poiché ciascuna via può essere valutata indipendentemente. Nel secondo caso lo stimolo interessa entrambi i lati del corpo permettendo così una registrazione di un potenziale cerebrale che aumenta in ampiezza. Generalmente la stimolazione bilaterale degli arti inferiori viene eseguita se non è stato possibile ottenere informazioni affidabili con quella unilaterale. A discapito del miglioramento in ampiezza, utilizzando questa seconda tecnica di stimolazione potrebbero non essere notate alcune lesioni unilaterali in seguito ad una dominanza del lato integro che porta a mascherare l' anomalia stessa. [1]

2.4. Tecniche di Registrazione

Le tecniche di registrazione dei potenziali evocati somatosensoriali, come per la stimolazione, si distinguono nell'utilizzo di due tipi di elettrodi differenti: di superficie e ad ago. Nella pratica ambulatoriale quest'ultimi sono poco utilizzati sia perché abbastanza invasivi sia perché il loro scorretto posizionamento potrebbe aumentare notevolmente gli artefatti dovuti dalla sovrapposizione di segnali muscolari. Il nostro interesse verterà di conseguenza sull'utilizzo degli elettrodi del primo tipo.

Sul sito cutaneo scelto per la registrazione, precedentemente pulito, viene applicato un gel generalmente composto da un elettrolita che consente di ridurre l'impedenza presente tra elettrodo e pelle aumentandone la qualità del segnale elettrico trasmesso e minimizzando le interferenze. Talvolta il gel può essere arricchito con del collodio, una sostanza adesiva che rende più stabile l'elettrodo. In alternativa a questo, può sempre essere fissato con del nastro adesivo. [12]

Generalmente l'impedenza dell'elettrodo di superficie non supera i 5000 Ohm, valori maggiori compromettono la capacità dell'amplificatore di mediare segnali a bassa frequenza generando segnali poco informativi. La banda di passaggio si estende tra i 30-3000 Hz con la possibilità di essere ampliata partendo da un valore di 1 Hz ottenendo così vantaggi per la misurazione di segnali a lunga durata, ma introducendo anche una competente maggiore di rumore a bassa frequenza che richiede una maggiore mediazione delle risposte.

Come già detto in precedenza è importante considerare che la registrazione del segnale è sempre influenzata dal rumore. Nel caso delle registrazioni dei SEPs le fonti principale di rumore sono l'attività muscolare e il movimento del paziente. Per la loro minimizzazione sono state tentate diverse tecniche, come il rilassamento muscolare ad opera di fattori farmacologici, che però non hanno portato a risultati soddisfacenti. Nel caso specifico si è riscontrato che la sonnolenza induce una riduzione della risposta corticale da parte dei nervi periferici.

Nel 2006 l'American Clinical Neurophysiology Society (ACNS) pubblicò delle linee guida che vennero adottate da molti laboratori ed ospedali. Le principali sono descritte di seguito.

- Per la registrazione dei SEPs, sia degli arti superiori che inferiori, è necessario l'utilizzo di almeno quattro canali. Il numero di risposte mediate per l'ottenimento di una corretta forma d'onda dipende dal rapporto segnale-rumore (SNR). Se l'SNR è elevato significa che la

componente di rumore prevale molto meno sul segnale facendolo risultare più pulito. In questo caso il numero minimo di risposte mediate necessarie sarà inferiore rispetto ad una situazione in cui si ha una prevalenza del rumore (associato a valori minore del SNR). Un elevato SNR ha anche il vantaggio di produrre una risposta più ampia in seguito alla stimolazione del nervo periferico. [1]

- Per il corretto posizionamento degli elettrodi è necessario ricordare che i potenziali elettrici generati da un qualsiasi sistema si diffondono alle aree circostanti per conduzione volumetrica. Risulta perciò difficile trovare un punto del corpo che sia completamente inattivo. L'obiettivo diventa quello di trovare il sito in cui la componente in ampiezza del SSEP da registrare è la più alta possibile.

Seguendo queste informazioni è ragionevole intuire che qualsiasi derivazione dei due elettrodi sarà influenzata da un certo valore di potenziale, ma la relativa ampiezza varierà in relazione alla distanza dal sito del generatore. La soluzione banale è quella di posizionare l'elettrodo collegato al terminale 1 (griglia 1) il più vicino possibile al sito del generatore e il secondo, l'elettrodo di riferimento connesso al terminale 2 (griglia 2), il più lontano. La problematica principale di questa disposizione è proprio nella distanza tra i due elettrodi, oltre un certo valore il segnale misurato sarà fortemente corrotto da artefatti EMG e muscolari andando a diminuire il SNR. [12]

- Il terzo principio consiste nell'evitare la registrazione da una derivazione in cui i due elettrodi presentano potenziali che sono quasi contemporanei. Il caso ideale consiste nel riuscire a focalizzarsi sull'attività generata da una singola fonte ripetuta nel tempo. Un'eccezione possibile si riscontra se tra i due potenziali, registrati dai diversi elettrodi, intercorre un tempo tale per cui i segnali non si modificano a vicenda. [12]

2.5. SEPs degli Arti Superiori e Inferiori

I potenziali evocati somatosensoriali vengono utilizzati anche per la valutazione dell'integrità delle vie somatosensoriali. Nello specifico troviamo una distinzione nel controllo delle vie degli arti superiori e degli arti inferiori rispetto ai diversi punti di stimolazione, registrazione e nervi coinvolti. Verranno spiegate di seguito le principali differenze.

2.5.1. SEPs degli Arti Superiori

La stimolazione dei potenziali somatosensoriali degli arti superiori viene generalmente eseguita dal polso o dalla mano utilizzando il nervo mediano come principale e l'ulnare o il radiale come scelta secondaria. Per la sua stimolazione viene posizionato l'anodo tra i tendini del muscolo palmare e del muscolo radiale del carpo, a circa 2 cm dalla piega del polso, mentre il catodo è collocato a 2-3 cm dall'anodo. Gli elettrodi di registrazione sono applicati in punti anatomici specifici. [1] Tra i principali troviamo (figura 2.2):

- L'elettrodo Ep posizionato sul punto di Erb a 2 cm sopra il punto medio della clavicola nella fossa sopraclavicolare. Questo elettrodo si divide in EPi o Epc per le posizioni ipsilaterali e controlaterali rispetto al lato della stimolazione nervosa. Se stiamo considerando il nervo mediale destro, l'elettrodo sinistro è Epc mentre quello destro è EPi. La configurazione si inverte se consideriamo la porzione sinistra del nervo.
- C5s: Posizionato sopra la quinta vertebra cervicale.
- Gli elettrodi del cuoio cappelluto centro-parietale (CP) vengono collocati uno sul lato sinistro tra C3 e P3, definito CPi, e l'altro sul lato destro tra C4 e P4, definito CPc, rispetto alla configurazione del sistema EEG 10-20.
- Fz definito come l'elettrodo di riferimento (ground).
- È presente anche un elettrodo opzionale, AC, posto sopra la cartilagine tiroidea che aiuta la visualizzazione della forma d'onda P13. [1], [12]

Partendo dai punti appena descritti è possibile creare una derivazione a quattro canali raccomandata dall'ACNS e mostrata dalla tabella sottostante: i canali sono ordinati dal basso rispetto al percorso neuronale attivato (Tabella 2.1).

Numero Canali	Montaggi raccomandati dall' ACNS			Montaggi IU
	Braccio sinistro	Braccio destro	Entrambi	Entrambi
4	CP2-CP1	CP1-CP2	CPc-CPi	CPc-CPi
3	CP1-EP2	CP2-EP1	CPi-Epc	CPi-Epc
2	C5S-EP2	C5S-EP1	C5S-Epc	C5S-Epc
1	EPI-EP2	EP2-EP1	EPI-Epc	EPI-CPi

Tabella 2.1 Rappresenta i diversi montaggi rispetto al corrispondente canale. Adattato da riferimento [12].

Il primo canale registra il potenziale d'azione del nervo mediano composito mentre passa attraverso il plesso brachiale producendo il potenziale N9. Questo rappresenta l'attività ortodromica delle fibre sensitive del nervo mediano, che entrano nel midollo spinale tramite le radici cervicali e le fibre motorie mediane antidromiche.

Il secondo canale registra il potenziale della colonna cervicale (N13), generato nel midollo spinale, che riflette principalmente l'attività post-sinaptica. Il montaggio C5s-Fz, oltre alla registrazione del segnale N13, riceve anche il potenziale N11 e N14. Il segnale N11 è principalmente derivante dall'attività presinaptica delle zone d'ingresso nelle radici dorsali, conosciuto anche con il nome di potenziale della colonna dorsale (DCV).

Il terzo canale registra principalmente i potenziali subcorticali a lunga distanza del cuoio capelluto come P14 e N18. Il primo riflette la sinapsi della colonna dorsale cutanea rispetto alla parte inferiore del midollo allungato mentre il secondo riflette l'attività postsinaptica proveniente da diverse fonti generatrici del tronco cerebrale. Il quarto canale registra i potenziali corticali somatosensoriali dell'area della mano, N20. Questo segnale viene misurato tramite una derivazione bipolare utile per sottrarre i segnali di campo lontano, come N18 e P14, che si sovrappongono localmente al nervo mediano stimolato. [1], [12], [19]

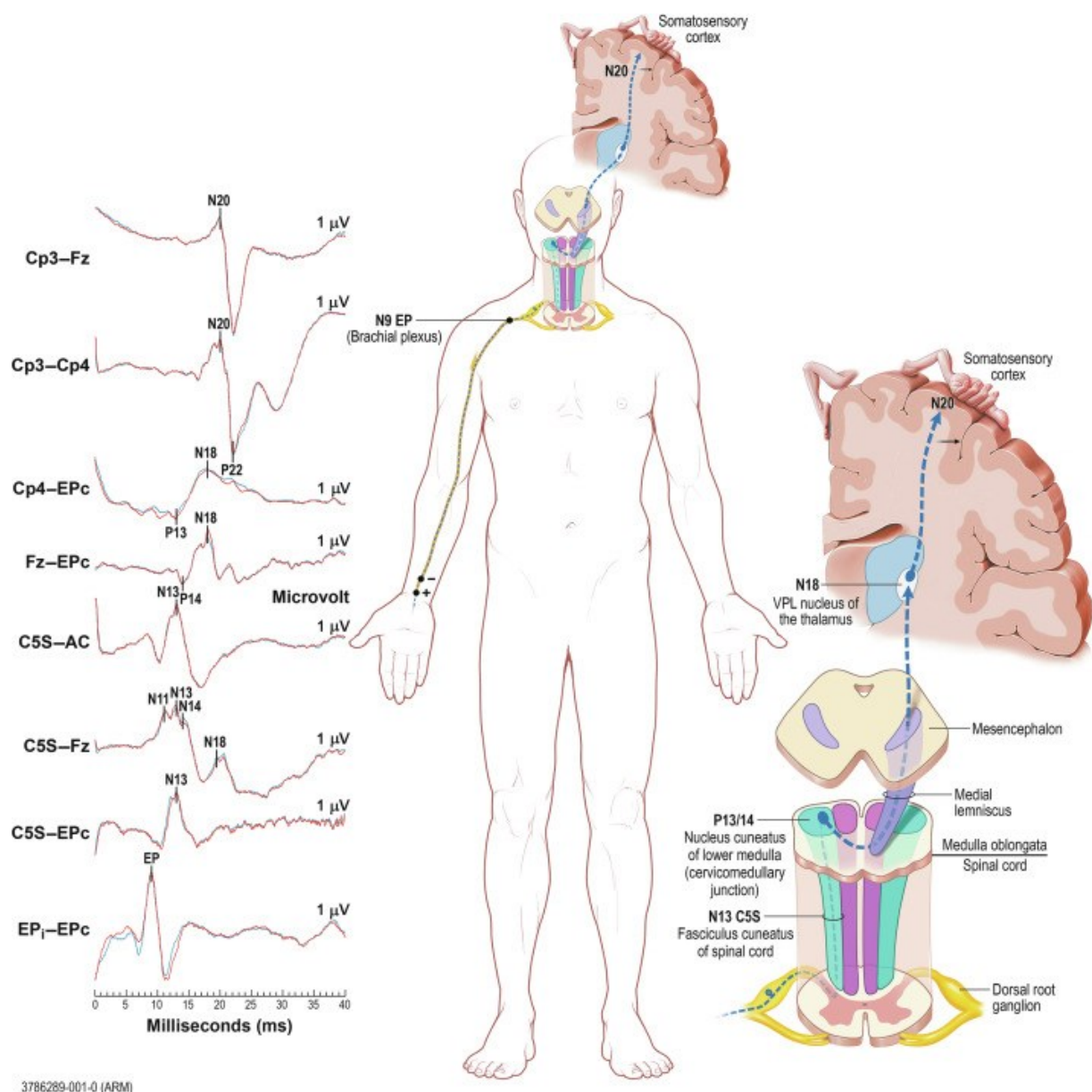


Figura 2.2 Rappresentazione di un montaggio a otto canali dei potenziali evocati somatosensoriali degli arti superiori con relativi picchi e lunghezze d'onda. Adattata da riferimento [1].

2.5.2. SEPs degli Arti Inferiori

I principi introdotti nei potenziali evocati somatosensoriali degli arti superiori per il posizionamento degli elettrodi vengono utilizzati anche nell'acquisizione dei potenziali degli arti inferiori. In questo caso la stimolazione avviene tramite il nervo tibiale della caviglia posizionando l'anodo nel punto medio tra il margine mediale del tendine d'achille e il margine

posteriore del malleolo mediale. Il catodo viene collocato, anche in questo caso, a circa 3 cm dall'anodo. [1] I diversi elettrodi sono disposti secondo le seguenti regole (figura 2.3):

- Due elettrodi vengono posizionati nella fossa poplitea separati da una distanza di 3 cm tra i tendini dei muscoli semimembranoso e semitendinoso e il tendine del bicipite femorale. Sono chiamati Pfd e Pfp per gli elettrodi distale e prossimale (noti anche come PF1-PF2). Questi permettono la registrazione del potenziale d'azione nervoso composito, N7.
- Un elettrodo, T12S, viene posto sulla vertebra T12.
- L'elettrodo C5S collocato sopra la quinta vertebra cervicale.
- A metà tra i punti Cz e Pz, del sistema di riferimento dell'EEG 10-20, viene posto l'elettrodo CPz sensibile al potenziale corticale somatosensoriale P37.
- Fz è definito come elettrodo posto sul cuoio capelluto sopra la regione frontopolare.
- Sono presenti anche due elettrodi opzionali posti a 1 cm di distanza laterale rispetto a CPz chiamati CPi, centroparietale ipsilaterale, e CPc, centroparietale controlaterale. Questi vengono spesso utilizzati in riferimento all'elettrodo Fz. [1], [12]

Come nel caso precedente, è presente un sistema di montaggio costituita da almeno quattro canali raccomandato dall'ACNS e viene riportato nella tabella successiva (tabella 2.2).

Numero Canali	Montaggi raccomandati dall' ACNS			Montaggi IU
	Gamba sinistra	Gamba destra	Entrambe	Entrambe
5 (Opt.)				CPI-FPz
4	CP1-FPz	CP2-FPz	CPi-FPz	CPz-FPz
3	CPz-FPz	CPz-FPz	CPz-FPz	CPz-FPz
2	FPz-C5S	FPz-C5S	FPz-C5S	T12S-ICc
1	T12S-IC2	T12S-IC1	T12S-Icc	Pfd-Pfp

Tabella 2.2 Rappresenta i diversi montaggi rispetto al corrispondente canale. Adattato da riferimento [12].

Il primo canale registra il potenziale lombare stazionario, N22, del midollo spinale lombare in una derivazione di tipo referenziale a cui viene associata una minore componente di rumore.

Questo segnale riflette principalmente l'attività postsinaptica delle radici lombo-sacrali, potrebbe essere assente in soggetti sani perché caratterizzato da una bassa ampiezza.

Il secondo canale registra i potenziali subcorticali a lunga distanza, P31 e N34, dove FPz viene visto come l'elettrodo attivo e C5S come inattivo. Il segnale N34 è probabilmente analogo a N18 seguendo la stimolazione del nervo mediano. Questo potenziale riflette probabilmente l'attività postsinaptica di diverse fonti generatrici nel tronco encefalico e forse nel talamo.

Il canale più alto registra il potenziale corticale somatosensoriale, P37, che riflette l'attivazione dell'arto inferiore. La distribuzione topografica della P37 presenta un'alta variabilità sulla superficie del cuoio cappelluto, è quindi necessario utilizzare una derivazione aggiuntiva (la quinta della tabella) riuscendo a registrare sia le porzioni centrali che quelle ipsilaterali.

[1], [12], [19]

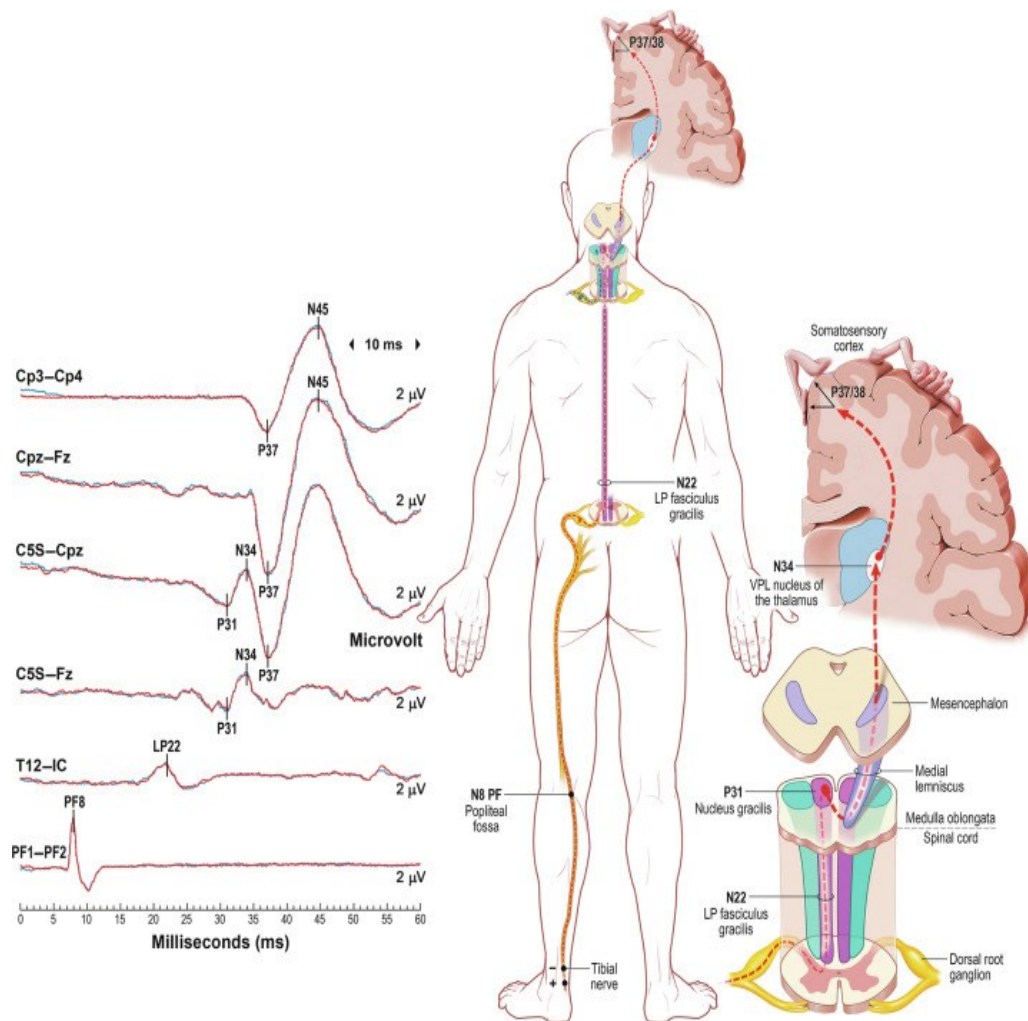


Figura 2.3 Rappresentazione di un montaggio a otto canali dei potenziali evocati somatosensoriali degli arti inferiori con relativi picchi e lunghezze d'onda. Adattata da riferimento [1].

CAPITOLO 3: APPLICAZIONE DEI SEPs NELLO STUDIO DEL COMA

3.1. Definizione di Coma e Cenni di Fisiologia

Una delle prime definizioni di coma venne data nel 1968 nei “Criteri di Harvard” noti anche come “Rapporto del comitato ad hoc della Harvard Medical School per esaminare la definizione della morte cerebrale”. I criteri di Harvard includevano l’irreperibilità, la mancanza di risposta agli stimoli, l’assenza di movimento o respirazione e un elettroencefalogramma piatto.

L’introduzione di questi criteri portò a dibattiti e controversie per la diffusione di una nuova definizione di morte e per l’uso di termini come “coma irreversibile” e “morte cerebrale”. [25]

Il coma, tuttora, viene quindi associato ad una mancanza di riflessi del tronco cerebrale che portano ad uno stato di incoscienza insensibile caratterizzato dal fallimento del sistema di risveglio e di allerta del cervello. Ai fini pratici, il paziente non riesce ad aprire gli occhi anche inseguito ad uno specifico stimolo e nei casi migliori la risposta motoria si traduce in un banale movimento di ritirata mentre la risposta verbale corrisponde solo a semplici suoni. [23] [25]

L’allerta o l’eccitazione è una funzione del sistema ascendente attivante reticolare (ARAS) ed è anatomicamente rappresentata da diverse strutture poste nella parte superiore del tronco encefalico (tegmento rostrale), nel diencefalo e dalle proiezioni alla corteccia cerebrale. Tra queste le principali sono i neuroni che proiettano verso la parte anteriore del cervello attraverso due vie principali.

1. Una via dorsale che fa sinapsi con i nuclei medi e non specifici, che a loro volta inviano proiezioni a vaste aree della corteccia cerebrale.
2. Una via ventrale che parte da una sezione superiore del tronco encefalico (mesencefalo) e raggiunge il prosencefalo basale, dove le terminazioni degli assoni agiscono sui neuroni che sintetizzano ipocretina. Questa è un neuropeptide, conosciuto anche come orexina, coinvolto nella regolazione del sonno e dell’eccitazione corticale.

Pertanto, l’ARAS è un sistema complesso con una certa ridondanza di vie coinvolte nell’eccitazione e nel mantenimento dello stato di veglia.

La perdita reversibile di coscienza durante il sonno è correlata all’inibizione dinamica dei neurotrasmettitori coinvolti nell’eccitazione. Uno squilibrio fisiologico marcato tra i centri del sonno e quelli di eccitazione potrebbe anche causare il coma. [23] [25]

3.2. Utilizzo dei SEPs per le Previsioni di Risveglio dal Coma

Negli ultimi decenni lo sviluppo di esami neurofisiologici ha fornito l'opportunità di valutare lo stato funzionale del cervello. Spesso questi esami vengono affiancati dall'utilizzo dei potenziali evocati (come i BAEPs, i SEPs e i AEPs a latenza media) per un supporto diagnostico nella valutazione dello stato funzionale del tronco encefalico e delle cortecce sensoriali primarie. [22]

Le tendenze attuali nella presa di decisioni etiche riguardanti il coma hanno aumentato la necessità di una previsione accurata e precoce rispetto alla reversibilità o irreversibilità dello stato del paziente. Un passo iniziale importante consiste nell'identificare quei pazienti la cui prognosi risulta senza speranza in modo da dirottare la maggior parte delle risorse verso altri soggetti che ne trarrebbero beneficio. Una previsione corretta consentirebbe ai medici di fornire delle aspettative realistiche ai familiari, identificare più velocemente possibili donatori di organi e selezionare pazienti per terapie sperimentali. [22] [26]

Lo stato comatoso può derivare da diverse patologie o incidenti, tra le principali troviamo:

- Lesioni strutturali del cervello
- Disturbi metabolici e nutrizionali
- Tossine esogene
- Infezioni del sistema nervoso
- Convulsioni
- Effetti collaterali della temperatura (ipotermia e ipertermia)
- Traumi
- Encefalopatia anossica

Nonostante la grande numerosità di patologie, i potenziali evocati somatosensoriali vengono utilizzati soprattutto nel caso di lesione cerebrale da trauma cranico e di encefalopatia anossica derivante da arresto cardiaco. [23]

3.2.1. Encefalopatia Anossica

La causa più comune di encefalopatia anossica (HE) intercorre in seguito ad un arresto cardiaco. Nonostante le moderne tecniche di rianimazione, applicate direttamente alla vittima, abbiano portato ad un aumento del tasso di sopravvivenza, se il tempo di risveglio si prolunga aumentano le probabilità di lesioni con gravi conseguenze neurologiche. I neuroni cerebrali non

possono tollerare un'anossia assoluta superiore ai cinque minuti. Dopo questo periodo, il cervello e il tronco cerebrale vengono distrutti provocandone lo stato vegetativo. Utilizzando criteri basati su esami scientifici, solo 1.5% dei pazienti in coma immediatamente dopo un arresto cardiaco presentano morte cerebrale. [26]

La corteccia di un individuo adulto risulta generalmente più vulnerabile agli effetti dell'anossia rispetto a strutture più primitive del tronco encefalico. Da questo ne segue che, se il tronco encefalico ha subito un danno molto probabilmente la corteccia ha subito un danno maggiore. È possibile però che i pazienti subiscano una misura critica di anossia comportando lesioni alla corteccia cerebrale, ma riescano a preservare completamente o in parte la funzione del tronco encefalico.

L'utilizzo dei SEPs bilaterali mediani aiuta nella formulazione di una prognosi, il risultato diventa però più attendibile considerando esami neurologici e altri indicatori prognostici affidabili. In questa particolare patologia, diventa molto più facile predire notizie negative riguardo al decorso del paziente rispetto al fornire notizie positive. [24]

La riproducibilità dei risultati SEPs nell' HE migliora massimando il rapporto segnale-rumore in modo da avere un'ampiezza del rumore picco-picco <0.25 mV. L'assenza bilaterale di N20 (figura 3.1), con conservazione della P14, per più di 12 ore dopo l'insorgenza del coma predice in modo affidabile un esito sfavorevole con conseguente morte o stato vegetativo persistente (SVP). Questo perché è stato dimostrato da studi patologici su un numero limitato di pazienti con encefalopatia non traumatica che è necessaria una necrosi quasi totale per annullare completamente la risposta corticale dei SEPs. [1] [24] [26]

Il picco N20 rappresenta la più precoce risposta corticale e il suo ritardo/assenza si traduce in un'interruzione del percorso di connessione tra la giunzione cervico-midollare e la corteccia sensoriale. Si stima che con una latenza normale della deflessione N20, nel 60% dei casi è possibile un decorso favorevole, mentre nel restante 40% insorge la morte o lo stato SVP. Un ritardo della risposta N20 diminuisce la probabilità di risveglio al 20%. Considerando una probabilità combinata (normale e ritardo) si arriva ad una prognosi positiva al 39%.

In uno studio eseguito nel riferimento [21], dopo un anno dall'insorgenza del coma anossico, il 53% dei pazienti sono deceduti, il 32% sono rimasti in SVP e solo il 15% hanno riportato un decorso positivo riuscendo a svegliarsi.

In un'altra revisione sistematica di 44 studi, [1], sui SEPs in pazienti in stato comatoso, l'assenza bilaterale di N20 ha portato ad una prognosi sfavorevole nella maggior parte dei casi soprattutto nei gruppi affetti da HE e da emorragie intracraniche con tassi di falsi positivi tra 0-1% (intervallo di confidenza 95%). Si sono riscontrati tassi di falsi positivi diversi per pazienti affetti da TBI (lesione cerebrale traumatica), circa 5%, e 7% nei gruppi pediatrici.

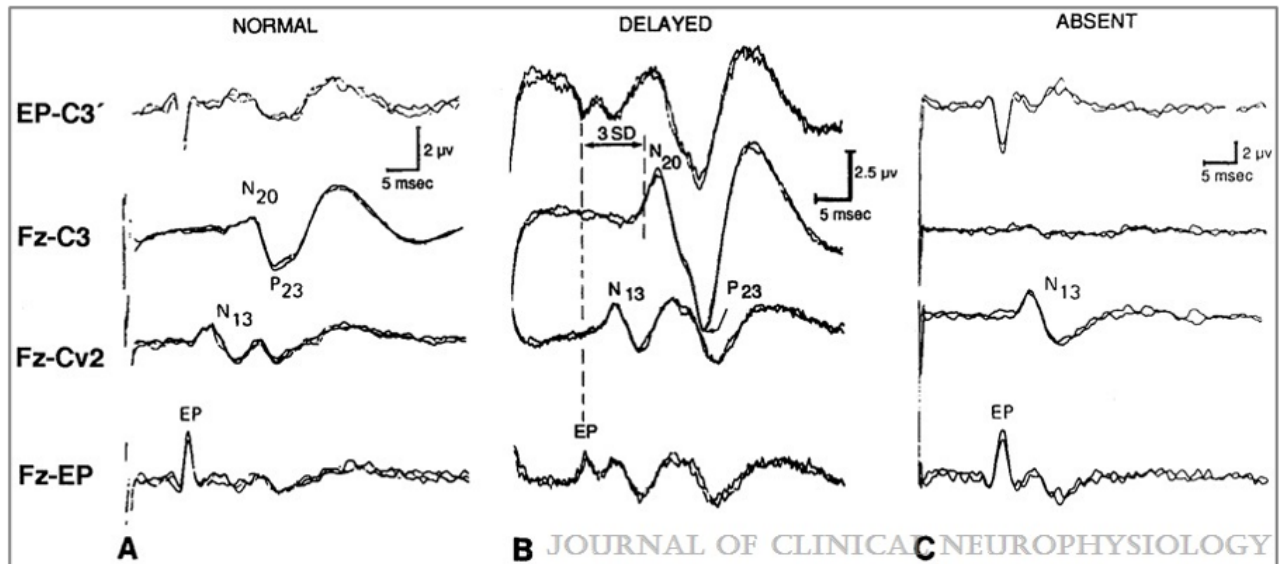


Figura 3.1 (A) Vengono rappresentati i potenziali evocati somatosensoriali registrati dal cuoio capelluto e dal collo di un soggetto sano dopo la stimolazione del nervo mediano. **(B)** Potenziali registrati in un uomo di 71 anni con tempi di conduzione centrali ritardati in seguito ad una rianimazione cardiaca e a un risveglio dal coma. **(C)** Potenziali di un uomo di 78 anni con risposte corticali assenti dopo un arresto cardiaco, registrate prima del decesso. Nonostante in **(B)(C)** sia presente una risposta midollare N13, i potenziali N20 sono ritardati o assenti riscontrando una necrosi della corteccia cerebrale e una grave perdita neuronale nel talamo **(C)**. Adattata da riferimento [26].

3.2.2. Lesione Cerebrale

Per “lesione cerebrale” si intende una condizione medica in cui si verificano danni o alterazioni del tessuto cerebrale. Questa condizione può essere il seguito di diversi fattori, verrà considerato unicamente il caso traumatico. Secondo uno studio effettuato da Kraus nel 1978, le lesioni cerebrali rappresentavano una delle principali fonti di disabilità economica e medica che colpivano più di 400.000 americani ogni anno.

Questo tipo di lesioni sono molto comuni, ancora oggi, perché la regione del mesencefalo è particolarmente vulnerabile in casi di forte decelerazione improvvisa. Si è stimato che il 20% delle lesioni craniche sia classificata come grave con un tasso di mortalità del 50%. [26]

Anche in questo caso risulta utile l'analisi dei SEPs come fonte prognostica dato che in soggetti comatosi il tracciato dell'EEG appare molto scarso. A differenza del coma anossico, in situazioni traumatiche, i SEPs sono uno strumento eccellente per fornire notizie positive. [24]

Nel caso di coma dovuto ad una lesione cerebrale si è notato che l'assenza bilaterale di N20 è stata associata ad una ripresa nel 15% dei casi. Una possibile spiegazione deriva dal fatto che una sua scomparsa temporanea può essere consecutiva ad una disfunzione del tronco cerebrale dovuta da un edema. Se l'assenza delle forme d'onda N20 non è temporanea allora diventa quasi certo un esito sfavorevole a breve termine (<5 anni) con un tasso di falsi positivi del 1.5% (intervallo di confidenza del 95%). [1]

In uno studio effettuato nel riferimento [26], i risultati complessivi dei SSEPs evidenziano valori molto positivi in cui la presenza dei potenziali corticali, con latenza normale o ritardata, portano ad una probabilità combinata di risveglio del 77.6%. Se consideriamo unicamente i pazienti in coma con potenziali a latenza normale la percentuale arriva fino all'80%, nel caso di un livello CA 2 della scala di Glasgow, o fino al 90%, nel caso di un livello CA 1 della scala di Glasgow. (La scala di Glasgow permette la classificazione di pazienti comatosi in diversi livelli di gravità sulla base della risposta verbale, motoria e la capacità di apertura degli occhi). [1] [24] [26]

Le informazioni contenute nei due casi sopra descritti vengono riassunte e riportate nella tabella 3.1 sottostante, adattata da riferimento [24].

Prognosi	Anossia Cerebrale		Trauma	
	Descrizione	Evidenze	Descrizione	Evidenze
Morte o stato vegetativo	Assenza bilaterale di N20 con mantenimento di P14 dopo 6 ore di coma. Livello 4 (CA)	0% good recovery Justifies waiving resuscitation	SEP pattern relativi a morte cerebrale	–
Ominous	Livello 3 (CA)	<10% recupero positivo	Assenza bilaterale di N20	<15% recupero positivo
Pattern misti (confusi)	Mantenimento dei SEPs corticali Livello 1–2 (CA)	40–65% recupero positivo	Livello 1a (SA) Disfunzioni cerebrali con mantenimento di N20	Richiede una registrazione simultanea di VEP BAEP
Prognosi positiva	–	Dovrebbero essere usati gli Eps corticali a lunga latenza	–	–

Tabella 3.1 Confronto tra il coma derivante da anossia cerebrale o da lesione traumatica

CONCLUSIONI

Questa tesi ha lo scopo di analizzare la natura fisiologica dei potenziali evocati, in particolare quelli somatosensoriali, e di descrivere una loro importante applicazione clinica: la previsione di risveglio dal coma. Si è inoltre dimostrato che nonostante le tecniche di imaging siano sempre più avanzate, portando a risultati molto precisi, i potenziali evocati rimangono ottimi strumenti per confermarne o confutarne i valori ottenuti.

In primo luogo, viene descritta la caratteristica fondamentale di eccitabilità delle cellule, essenziale per la trasmissione dei segnali elettrici, e successivamente il sistema sensoriale che ne consente l'elaborazione e propagazione in seguito ad una stimolazione esterna.

Su queste basi vengono definiti i potenziali evocati e suddivisi rispetto le diverse modalità permettendo, così, la descrizione delle caratteristiche di ognuno.

Il secondo capitolo verte unicamente sui potenziali evocati somatosensoriali fornendo una completa descrizione sia rispetto alla natura neurofisiologica, sia rispetto alle tecniche di stimolazione e registrazione. Vengono poi trattati separatamente i casi di interesse rispetto agli arti superiori e inferiori analizzando sia le forme d'onda, con le relative latenze, sia i siti di applicazione degli elettrodi che i nervi coinvolti.

Nella parte finale della tesi viene proposta una delle possibili applicazioni cliniche dei potenziali evocati somatosensoriali: la possibilità di prevedere il risveglio dal coma di un paziente sulla base di determinate evidenze. Valutando la presenza o assenza di specifiche deflessioni, sia positive che negative, della forma d'onda del segnale registrato e confrontandolo con il decorso del paziente è possibile stimare sia una percentuale generale di risveglio. In realtà in alcuni casi particolari è molto difficile prevedere in modo attendibile la probabilità di risveglio, ma diventa molto più semplice trovare la probabilità in cui il paziente ha un decorso negativo. A favore di ciò che è stato descritto sono stati riportati i dati ottenuti da studi relativi a due diversi casi: coma derivante da anossia cerebrale e da lesioni traumatiche. Queste due situazioni riguardano la grande maggioranza di coma nei casi clinici e permettono il confronto dal momento che una stessa evidenza può avere un significato differente nei due casi.

Bibliografia

- [1] I. M. Muzyka and B. Estephan, "Chapter 35 - Somatosensory evoked potentials," in *Handbook of Clinical Neurology*, K. H. Levin and P. Chauvel, Eds., Elsevier, 2019, pp. 523–540.
- [2] C. L. Stanfield, G. Alloatti, C. L. Stanfield, and G. Alloatti, *Fisiologia / Cindy L. Stanfield ; [edizione italiana a cura di Giuseppe Alloatti ... [et al.]*, 4. ed. Napoli: EdiSES, 2012, pp. 168-187.
- [3] C. L. Stanfield, G. Alloatti, C. L. Stanfield, and G. Alloatti, *Fisiologia / Cindy L. Stanfield ; [edizione italiana a cura di Giuseppe Alloatti ... [et al.]*, 4. ed. Napoli: EdiSES, 2012, pp. 73-83.
- [4] A. J. Vander, J. H. Sherman, D. S. Luciano, S. Cerquiglioni, A. J. Vander, and S. Cerquiglioni, *Fisiologia dell'uomo : i meccanismi funzionali del corpo / Arthur J. Vander, James H. Sherman, Dorothy S. Luciano ; traduzione di Sergio Cerquiglioni*. Roma: Il pensiero scientifico, 1980, pp. 167-169.
- [5] A. J. Vander, J. H. Sherman, D. S. Luciano, S. Cerquiglioni, A. J. Vander, and S. Cerquiglioni, *Fisiologia dell'uomo : i meccanismi funzionali del corpo / Arthur J. Vander, James H. Sherman, Dorothy S. Luciano ; traduzione di Sergio Cerquiglioni*. Roma: Il pensiero scientifico, 1980, p. 159, pp. 162-164.
- [6] A. J. Vander, J. H. Sherman, D. S. Luciano, S. Cerquiglioni, A. J. Vander, and S. Cerquiglioni, *Fisiologia dell'uomo : i meccanismi funzionali del corpo / Arthur J. Vander, James H. Sherman, Dorothy S. Luciano ; traduzione di Sergio Cerquiglioni*. Roma: Il pensiero scientifico, 1980, pp. 169-172, pp. 579-584.
- [7] A. F. Barbuti, V. Taglietti, A. F. Barbuti, A. F. Barbuti, and V. Taglietti, *Fondamenti di fisiologia generale e integrata / [a cura di Vanni Taglietti ; A. F. Barbuti ... [et al.]*. Napoli: EdiSES, 2019, pp. 164-168.
- [8] A. F. Barbuti, V. Taglietti, A. F. Barbuti, A. F. Barbuti, and V. Taglietti, *Fondamenti di fisiologia generale e integrata / [a cura di Vanni Taglietti ; A. F. Barbuti ... [et al.]*. Napoli: EdiSES, 2019, pp. 73-83.
- [9] A. F. Barbuti, V. Taglietti, A. F. Barbuti, A. F. Barbuti, and V. Taglietti, *Fondamenti di fisiologia generale e integrata / [a cura di Vanni Taglietti ; A. F. Barbuti ... [et al.]*. Napoli: EdiSES, 2019, pp. 205-208, pp. 210-211.
- [10] C. L. Stanfield, G. Alloatti, C. L. Stanfield, and G. Alloatti, *Fisiologia / Cindy L. Stanfield ; [edizione italiana a cura di Giuseppe Alloatti ... [et al.]*, 4. ed. Napoli: EdiSES, 2012, pp. 139.
- [11] L. Sornmo, P. Laguna, and L. Sornmo, *Bioelectrical signal processing in cardiac and neurological applications / Leif Sornmo, Pablo Laguna*. Amsterdam, (etc.): Elsevier Academic press, 2005, pp. 181-190.
- [12] O. N. Markand, *Clinical Evoked Potentials: An Illustrated Manual*. Springer Nature, 2020.
- [13] G. Plourde, "Auditory evoked potentials," *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, vol. 20, no. 1, pp. 129–139, 2006.

- [14] M. P. Paulraj, K. Subramaniam, S. Bin Yacob, A. H. Bin Adom, and C. R. Hema, "Auditory Evoked Potential Response and Hearing Loss: A Review."
- [15] D. J. Creel, "Chapter 34 - Visually evoked potentials," in *Handbook of Clinical Neurology*, K. H. Levin and P. Chauvel, Eds., Elsevier, 2019, pp. 501–522.
- [16] Y. H. Sohn and M. Hallett, "Motor evoked potentials," *Phys Med Rehabil Clin N Am*, vol. 15, no. 1, pp. 117–131, 2004.
- [17] S. Bestmann and J. W. Krakauer, "The uses and interpretations of the motor-evoked potential for understanding behaviour," *Exp Brain Res*, vol. 233, no. 3, pp. 679–689, 2015.
- [18] J. Polich and A. Kok, "Cognitive and biological determinants of P300: an integrative review," *Biol Psychol*, vol. 41, no. 2, pp. 103–146, 1995.
- [19] O. J. H. Fustes, C. S. K. Kay, P. J. Lorenzoni, R. D.-P. Ducci, L. C. Werneck, and R. H. Scola, "Somatosensory evoked potentials in clinical practice: a review," *Arq Neuropsiquiatr*, vol. 79, 2021.
- [20] C. L. Stanfield, G. Alloatti, C. L. Stanfield, and G. Alloatti, *Fisiologia / Cindy L. Stanfield ; [edizione italiana a cura di Giuseppe Alloatti ... [et al.]*, 4. ed. Napoli: EdiSES, 2012, pp 228, pp 240.
- [21] L. R. Robinson, P. J. Micklesen, D. L. Tirschwell, and H. L. Lew, "Predictive value of somatosensory evoked potentials for awakening from coma*," *Crit Care Med*, vol. 31, no. 3, 2003, [Online].
- [22] C. Fischer, J. Luauté, C. Némoy, D. Morlet, G. Kirkorian, and F. Mauguière, "Improved prediction of awakening or nonawakening from severe anoxic coma using tree-based classification analysis*," *Crit Care Med*, vol. 34, no. 5, 2006, [Online].
- [23] G. B. Young, "Coma," *Ann N Y Acad Sci*, vol. 1157, no. 1, pp. 32–47, Mar. 2009.
- [24] G. Cruccu *et al.*, "Recommendations for the clinical use of somatosensory-evoked potentials," *Clinical Neurophysiology*, vol. 119, no. 8, pp. 1705–1719, 2008.
- [25] E. F. M. Wijdicks, "How Harvard Defined Irreversible Coma," *Neurocrit Care*, vol. 29, no. 1, pp. 136–141, 2018.
- [26] T. L. Rothstein, "The Role of Evoked Potentials in Anoxic–Ischemic Coma and Severe Brain Trauma," *Journal of Clinical Neurophysiology*, vol. 17, no. 5, 2000, [Online].
- [27] A. C. M. D. Guyton, *Text book of medical physiology*. China, 2006, pp 63.
- [28] A. C. M. D. Guyton, *Text book of medical physiology*. China, 2006, pp 69.
- [29] *Fisiologia e Biofisica Medica 1*, terza edizione, Fausto Baldissera, Poletti Editore, 2009, pp 54.