



Università degli Studi di Ferrara

DOTTORATO DI RICERCA IN
"SCIENZE BIOMEDICHE E BIOTECNOLOGICHE"

CICLO XXIX

COORDINATORE Prof. PAOLO PINTON

**APPLICAZIONE E SVILUPPO DI TECNICHE DI
MONITORAGGIO NEUROFISIOLOGICO
INTRAOPERATORIO DURANTE INTERVENTI DI
CHIRURGIA DELL'ANGOLO PONTOCEREBELLARE ED
INTERVENTI DI CHIRURGIA SPINALE**

Settore Scientifico Disciplinare MED/26

Dottorando

Dott. Simioni Valentina

Tutore

Prof. Granieri Enrico

Co-Tutore

Dott. Tugnoli Valeria

Anni 2013/2016

INDICE

ABSTRACT.....	4
SCOPO DELLA TESI.....	6
1. PREMESSA ALLO STUDIO 1: LA PATOLOGIA NEOPLASTICA DELL'ANGOLO PONTOCEREBELLARE (APC) E IL MONITORAGGIO NEUROFISIOLOGICO INTRAOPERATORIO NELLA CHIRURGIA DELL'APC.....	7
STUDIO 1. IL BLINK REFLEX NEL MONITORAGGIO NEUROFISIOLOGICO INTRAOPERATORIO NELLA CHIRURGIA DEI PROCESSI ESPANSIVI DELL'ANGOLO PONTOCEREBELLARE	
1.1. INTRODUZIONE.....	25
1.2. OBIETTIVI	25
1.3. MATERIALI E METODI.....	26
1.4. RISULTATI.....	29
1.5. DISCUSSIONE.....	34
1.6. CONCLUSIONI.....	38
2. PREMESSA ALLO STUDIO 2: L'EMISPASMO FACIALE E IL MONITORAGGIO INTRAOPERATORIO DURANTE INTERVENTI DI DECOMPRESSIONE MICROVASCOLARE.....	40
STUDIO 2. IL BLINK REFLEX NEL MONITORAGGIO INTRAOPERATORIO DURANTE INTERVENTI DI DECOMPRESSIONE MICROVASCOLARE DEL 7° NERVO CRANICO	
2.1. INTRODUZIONE.....	42
2.2. OBIETTIVI.....	43
2.3. MATERIALI E METODI.....	43
2.4. RISULTATI.....	45
2.5. DISCUSSIONE.....	50
2.6. CONCLUSIONI.....	53

3. PREMESSA ALLO STUDIO 3: IL MONITORAGGIO INTRAOPERATORIO NELLA CORREZIONE DELLE DEFORMITÀ DEL RACHIDE.....	54
STUDIO 3. I POTENZIALI EVOCATI SOMATOSENSORIALI DEL NERVO SAFENO DURANTE INTERVENTI DI CORREZIONE DI SCOLIOSI	
3.1. INTRODUZIONE.....	56
3.2. OBIETTIVI.....	58
3.3. MATERIALI E METODI.....	58
3.4. RISULTATI.....	59
3.5. DISCUSSIONE.....	61
3.6. CONCLUSIONI.....	62
4. BIBLIOGRAFIA.....	63
APPENDICE 1: ABBREVIAZIONI	73
APPENDICE 2: PUBBLICAZIONI, ABSTRACT E ATTIVITA' SVOLTE NEL CORSO DEL TRIENNIO DI DOTTORATO.....	75

ABSTRACT

Il monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio comprende metodiche neurofisiologiche utilizzate nel corso di interventi chirurgici che consentono di identificare un danno imminente, alle strutture nervose a rischio, quando questo è ancora reversibile, con lo scopo di ridurre la comparsa di danni neurologici post operatori permanenti.

Il continuo e progressivo sviluppo del monitoraggio intraoperatorio negli ultimi decenni si è caratterizzato per l'introduzione di nuove metodiche neurofisiologiche e per l'applicazione di metodiche usate in laboratorio direttamente in sala operatoria, con la modificazione di parametri tecnici per superare l'effetto soppressivo dell'anestesia generale.

L'obiettivo di questa tesi è di approfondire tecniche di più recente introduzione nel monitoraggio intraoperatorio (il Blink Reflex e i potenziali evocati somatosensoriali del nervo safeno), in cui i lavori pubblicati in letteratura sono tuttora isolati e parziali.

Negli studi 1 e 2 abbiamo valutato il ruolo del Blink Reflex nel monitoraggio intraoperatorio in corso di interventi per processi espansivi dell'angolo pontocerebellare (APC) (studio 1) e negli interventi di decompressione microvascolare per emispasmo facciale (studio 2).

I risultati dello studio 1 hanno mostrato che il calo di ampiezza della componente R1 del Blink Reflex durante l'intervento si associa ad un outcome negativo (in termini di funzione facciale) sia nell'immediato post operatorio sia a distanza di 6 mesi dall'intervento.

Nello studio 2 abbiamo dimostrato che negli interventi per emispasmo facciale è possibile registrare la diffusione della componente R1 del BR sui muscoli del distretto facciale inferiore. Inoltre, la scomparsa intraoperatoria della diffusione di R1 predice la risoluzione dell'emispasmo facciale fin dall'immediato post operatorio.

Nello studio 3 abbiamo registrato i potenziali evocati somatosensoriali stimolando il nervo safeno in pazienti sottoposti ad interventi chirurgici per scoliosi, identificando tale metodica come integrativa, nell'ambito di un monitoraggio multimodale, per la valutazione delle funzioni sensitive del nervo femorale/plesso/radici L3-L4.

Il Blink Reflex e i potenziali evocati somatosensoriali del nervo safeno sono tecniche riproducibili in sala operatoria e possono fornire informazioni integrative durante interventi rispettivamente sull'angolo pontocerebellare e interventi di chirurgia spinale e del sistema nervoso periferico.

ABSTRACT

Intraoperative neurophysiological monitoring involves the use of neurophysiological recordings for detecting changes in the function of the nervous system that are caused by surgically induced insults while the changes are still reversible, in order to reduce the risk of permanent postoperative deficits.

During the last decades, the continuous development of monitoring the function of the nervous system was possible thanks to the introduction of new neurophysiological techniques and the use of standard laboratory techniques transplanted to the operating room after the modification of technical aspects in order to overcome general anesthesia inhibitory effect.

The aim of the dissertation is to analyze two intraoperative techniques recently introduced in the operating room (Blink Reflex and Saphenous Nerve Somatosensory Evoked Potentials). In fact, only a few studies are published on these techniques, with limited results.

The aim of the first two studies is to examine the role of Blink Reflex (BR) intraoperative monitoring during cerebellopontine angle surgery (CPA) (study 1) and during microvascular decompression (MVD) for hemifacial spasm (study 2).

The results of study 1 have shown that the decrease in amplitude of BR R1 is related to negative facial outcome immediately after surgery and at 6 months follow up.

In the second study we have demonstrated that during MVD surgery for hemifacial spasm it is possible to record R1 from lower facial muscles. Moreover, the disappearance of R1 diffusion from lower facial muscle is related to complete resolution of the spasms immediately after surgery.

In the third study, we've described the methodology of recording saphenous nerve somatosensory evoked potential during scoliosis surgery. We propose this technique as an integrative intraoperative tool of sensory pathway evaluation during surgery involving femoral nerve/lumbar plexus/L3-L4 roots.

Blink Reflex and saphenous nerve somatosensory evoked potentials are two feasible intraoperative techniques which can integrate the currently used techniques in the functional evaluation of structures at risk during CPA surgery and during spinal and peripheral nerve surgery.

SCOPO DELLA TESI

Il monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio (Intraoperative Monitoring-IOM) ha l'obiettivo di ridurre il rischio di complicanze neurologiche che si possono verificare durante interventi chirurgici; consente, infatti, di cogliere in tempo reale le alterazioni dei segnali monitorati, permettendo al chirurgo di modificare il proprio approccio per prevenire la comparsa di deficit neurologici. L'utilizzo del monitoraggio consente inoltre di eseguire procedure più radicali preservando le funzioni neurologiche delle strutture limitrofe, permette di identificare funzionalmente strutture nervose anche in presenza di una distorsione dell'anatomia causata dalla patologia sottostante e può dare indicazioni al chirurgo sul raggiungimento dell'efficacia terapeutica dell'intervento stesso.

Il monitoraggio neurofisiologico è stato introdotto in sala operatoria a partire dagli anni 70 e 80, quando si iniziarono ad applicare tecniche neurofisiologiche utilizzate in laboratorio in corso di interventi in anestesia generale.

La chirurgia ortopedica per la correzione della scoliosi è stata una delle prime a fare uso sistematico del monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio, utilizzando, inizialmente, il monitoraggio dei potenziali evocati somatosensoriali per ridurre il rischio di danno al midollo spinale^{1,2}, che poi fu integrato, negli anni successivi, con i potenziali evocati motori.

Nonostante sia riconosciuto che l'era del monitoraggio intraoperatorio è iniziata a fine anni 70, alcuni studi sul monitoraggio del nervo facciale, durante interventi per neurinomi dell'8° nervo cranico, sono precedenti e risalgono agli anni 60³.

Nel corso dei decenni successivi si è assistito al continuo, progressivo, e tuttora in evoluzione, sviluppo del monitoraggio intraoperatorio, con l'approfondimento o la modificazione di aspetti tecnici che hanno permesso di applicare diverse metodiche usate in laboratorio direttamente in sala operatoria, superando i limiti legati all'anestesia generale.

Seguendo tale percorso, lo scopo dei tre studi descritti in questa tesi è di approfondire tecniche neurofisiologiche di più recente introduzione in sala operatoria (il Blink Reflex e i potenziali evocati somatosensoriali del nervo safeno), in cui i dati pubblicati in letteratura sono ancora isolati e solo parziali. L'obiettivo è, infatti, di favorire l'espansione e l'applicazione su larga scala di tali metodiche, che, integrandosi con le tecniche più usate routinariamente, nell'ambito di un monitoraggio multimodale, possano consentire di

migliorare l'outcome del paziente sia in termini di preservazione della funzione, sia in termini di raggiungimento dell'efficacia terapeutica dell'intervento stesso.

1. PREMESSA ALLO STUDIO 1: LA PATOLOGIA NEOPLASTICA DELL'ANGOLO PONTOCEREBELLARE (APC) E IL MONITORAGGIO NEUROFISIOLOGICO INTRAOPERATORIO NELLA CHIRURGIA DELL'APC

L'angolo pontocerebellare (APC) è un'area triangolare limitata in alto dai peduncoli cerebellari medi, posteriormente dalla faccia anteriore del flocculo e inferiormente dal corpo restiforme. A questo livello decorrono, nella loro comune guaina mielinica, i nervi faciale, intermedio e statoacustico (7° e 8° nervo cranico), dopo l'emergenza dalle fossette sopraolivare e retroolivare.

I tumori dell'APC rappresentano il 5-10% di tutti i tumori intracranici. La maggior parte è costituita da lesioni benigne; più del 75% è rappresentato da neurinomi del nervo acustico (schwannomi vestibolari). Meno frequenti sono i meningiomi, le cisti epidermoidi (colesteatomi), i neurinomi del 5° e del 7° nervo cranico, i lipomi e gli emangiomi⁴.

I **neurinomi dell'8° nervo cranico** (Vestibular Schwannomas-VS) sono tumori benigni, a lenta crescita, che originano spesso dalla parte intracanalare del nervo vestibolare⁵.

Possono essere sporadici o presentarsi nell'ambito di una neurofibromatosi di tipo 2 (NF2). I tumori sporadici esordiscono nella quinta e sesta decade di vita, sono unilaterali e rappresentano il 95% di tutti i VS.

Sono stati descritti cinque stadi di crescita tumorale: intracanalicolare, cisternale, con compressione del tronco encefalico e idrocefalico.

I VS vengono classificati in cinque gruppi in base alle loro dimensioni massime: intracanalicolari; inferiori a 1 cm; 1-2,5 cm; 2,5-4 cm; superiori a 4 cm.

L'approccio terapeutico può essere conservativo, radiochirurgico o chirurgico.

L'approccio conservativo è indicato nei pazienti anziani con tumori asintomatici di piccole dimensioni. E' necessario eseguire un follow up neuroradiologico con RM ogni 6-12 mesi.

La radiochirurgia raggiunge percentuali di successo elevate (93-98%); le recidive si osservano nel 2-7% dei casi. In pazienti con VS di grandi dimensioni, la radiochirurgia può seguire l'intervento chirurgico

Scopo dell'intervento chirurgico non è solo la rimozione della massa tumorale, ma anche la preservazione della funzione dei nervi cranici che decorrono nell'APC.

Gli approcci più utilizzati sono il translabyrinthico, l'approccio attraverso la fossa cranica media e il retrosigmoideo. L'approccio suboccipitale retrosigmoideo consente di preservare l'udito anche in presenza di VS di grandi dimensioni. Questo approccio permette un'eccellente panoramica dell'APC aumentando la sicurezza nella dissezione del tumore dal tronco e dai nervi cranici vicini. I nervi faciale e cocleare possono essere identificati nella loro porzione prossimale (vicino al tronco) e laterale (nel canale acustico interno). Gli svantaggi sono costituiti dalla retrazione del cervelletto durante l'intervento, dalla difficoltà nel visualizzare la parte più laterale dell'orecchio interno e dal rischio di cefalea postoperatoria.

La scelta dell'approccio chirurgico dipende dalle dimensioni della lesione, dall'estensione nel canale acustico interno, dalla funzione uditiva preoperatoria e dall'esperienza del chirurgo.

I **meningiomi dell'APC** costituiscono il 5-15% di tutti i tumori dell'APC. Sono lesioni che originano da gruppi di cellule aracnoidee localizzate attorno al canale acustico interno, lungo i bordi dei seni petrosi superiore e inferiore, attorno ai fori di uscita dei nervi cranici e vicino al ganglio genicolato⁴.

Vengono classificati in meningiomi premeatali e retromeatali in base alla loro localizzazione rispetto al canale acustico interno. E' più colpito il sesso femminile, con rapporto femmine/maschi di 2:1. La maggior parte dei meningiomi si presenta nella sesta e settima decade di vita⁶.

I sintomi d'esordio più frequenti sono ipoacusia, vertigini, cefalea e segni di interessamento del nervo trigemino. Nel 16-29% dei casi si riscontrano segni di ipertensione endocranica al momento della diagnosi.

I tumori premeatali esordiscono con l'interessamento del 5°, del 7° e dell'8° nervo cranico e vengono diagnosticati più precocemente; i tumori retromeatali si presentano invece con segni cerebellari.

La terapia può essere conservativa, chirurgica, radioterapica o radiochirurgica.

Il trattamento chirurgico ottimale è costituito dalla rimozione totale della neoplasia. Possono essere usati diversi approcci: retrosigmoideo, transpetroso, translabyrinthico e attraverso la fossa cranica media. Dopo l'esposizione del tumore e l'interruzione dell'apporto vascolare, si esegue la decompressione interna e la dissezione del tumore dal tronco e dai nervi cranici.

L'approccio retrosigmoideo è il più utilizzato; consente la rimozione sia di tumori di piccole che di grandi dimensioni; permette di preservare la funzione uditiva nell'82-90,8%

dei pazienti⁷. Gli approcci transpetroso e translabirintico vengono riservati ai pazienti con severo deficit uditivo preoperatorio.

La percentuale di rimozione totale varia dal 47 al 95% e la mortalità dallo 0 al 9%⁸. Il rischio di recidiva è dello 0-9,5%.

Le cisti epidermoidi (colesteatomi) sono lesioni congenite che originano dalle cellule dell'ectoderma; la più comune localizzazione è l'APC. Sono lesioni a lenta crescita che determinano una graduale compressione del tronco encefalico e dei nervi cranici, ai quali possono aderire tenacemente. La sintomatologia esordisce tra la terza e la quinta decade di vita ed è caratterizzata da ipoacusia di conduzione, paralisi facciale o emispasmo facciale.

Il trattamento di scelta è chirurgico; solitamente si preferisce un approccio retrosigmoideo⁹, lasciando in situ eventuali residui di capsula tenacemente adesi alle strutture nervose per evitare il rischio di lesione dei nervi cranici.

Il monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio nella chirurgia dell'angolo pontocerebellare

Il monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio ha avuto un ruolo cruciale nello sviluppo della moderna chirurgia della base cranica e nella chirurgia dell'angolo pontocerebellare¹⁰, in quanto ha aumentato le possibilità di preservare l'integrità anatomica e funzionale dei nervi cranici a rischio di lesione durante l'intervento.

Nel corso di interventi chirurgici sull'APC vengono monitorati il 5°, il 7° e l'8° nervo cranico. In presenza di lesioni di grandi dimensioni, che determinano una dislocazione e una compressione del tronco encefalico, vengono monitorati inoltre i potenziali evocati somatosensoriali e motori.

Tecniche di monitoraggio del 5° e del 7° nervo cranico

Il monitoraggio intraoperatorio del 5° e del 7° nervo cranico si basa sull'utilizzo di tre tecniche^{11,12}:

- I) Elettromiografia free run (free run EMG)
- II) Stimolazione elettrica diretta del nervo
- III) Potenziali evocati motori del nervo facciale

Recentemente è stata descritta da Deletis et al¹³ la possibilità di registrare il Blink Reflex durante l'intervento chirurgico, introducendo quindi un'ulteriore tecnica che può essere utilizzata per il monitoraggio del 5° e del 7° nervo cranico.

I. Elettromiografia free run

L'elettromiografia free run (EMG free run) è la registrazione on line continua dell'attività muscolare che viene registrata sui muscoli innervati dal nervo cranico corrispondente. Permette di identificare la presenza di particolari pattern di scariche che rappresentano un segnale di allarme per il chirurgo, in quanto segno di irritazione delle strutture nervose interessate.

Gli elettrodi di registrazione sono coppie di elettrodi ad ago monopolari che vengono posizionati nei muscoli innervati dal corrispondente nervo¹⁴. Comunemente vengono posizionati nei muscoli massetere e temporale per il monitoraggio della componente motoria del 5° nervo cranico. Per il monitoraggio del nervo facciale gli elettrodi vengono posizionati nei muscoli orbicolare dell'occhio, orbicolare della bocca e mentale^{15,16}. Solitamente gli elettrodi si posizionano anche in un muscolo non innervato dalle strutture da monitorare (per esempio nel trapezio o nel muscolo abduuttore breve del pollice) per identificare facilmente la presenza di artefatti¹⁷. I filtri di registrazione del segnale EMG sono 10-30/1500-3000 Hz; la time base 1 secondo/divisione.

L'EMG free run permette di monitorare l'attività muscolare in maniera continua ed in tempo reale nel corso dell'intervento. La manipolazione dei nervi motori può causare la depolarizzare degli assoni con conseguente attivazione delle corrispondenti unità motorie. I potenziali di unità motoria (Motor Unit Potentials- MUPs), che vengono registrati e visualizzati su un monitor, si presentano con diversi pattern che correlano con la presenza di deficit post chirurgici.

Inizialmente il monitoraggio EMG si basava unicamente sul riconoscimento acustico ("loudspeaker monitoring") di treni o scariche prolungate che correlavano con il danno del nervo facciale¹⁸. Attualmente l'EMG si avvale sia di un altoparlante, per avere un feedback acustico, sia di un oscilloscopio, per avere un feedback visivo.

Prass e Luders (1986)¹⁹ furono i primi a descrivere e analizzare i diversi pattern di scariche EMG. Questi Autori classificarono l'attività registrata in base all'ampiezza e alla morfologia dei segnali, identificando singoli impulsi, "bursts" e treni. Il singolo impulso si registrava dopo la stimolazione elettrica del nervo. I "bursts" si registravano dopo una manovra chirurgica sul nervo o dopo l'irrigazione del campo chirurgico e non necessariamente esprimevano la presenza di un danno del nervo. La presenza di "bursts" era infatti un segno indiretto della funzionalità del nervo, in quanto questa attività si otteneva più facilmente in presenza di nervi sani. I treni erano stati classificati in due tipi: treni ad alta frequenza (50-100 Hz), definiti "bomber potential" ed espressione di un danno

significativo del nervo; treni a bassa frequenza (1-50 Hz), definiti, per le loro qualità acustiche, “popping popcorn”, e indicativi di un danno potenziale al nervo. Questi treni si potevano verificare non solo durante la trazione chirurgica del nervo, ma anche dopo traumi più modesti e dopo irrigazione del campo chirurgico.

Nel 2000 Romstock²⁰ ha introdotto la classificazione attualmente più utilizzata, distinguendo pattern brevi (“spikes” e “bursts”) e pattern prolungati (treni A, B e C), in base alla morfologia, all’ampiezza e alla frequenza di scarica dei MUPs (fig 1.1). Ha poi correlato tali pattern con l’outcome post chirurgico.

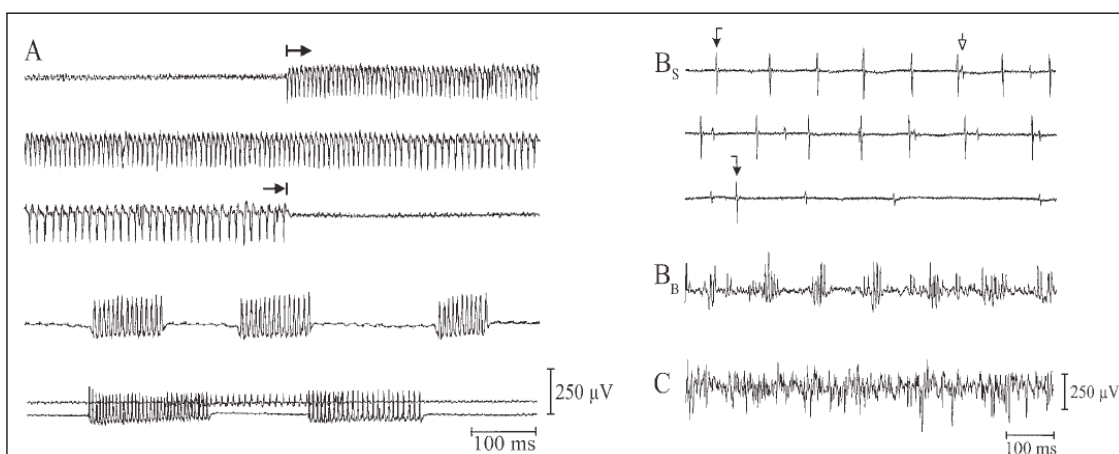


Fig 1.1. Tracciati elettromiografici che rappresentano i diversi pattern di scarica. A sinistra sono rappresentate le scariche A. A destra in alto sono rappresentate le scariche B (B_S: scariche B con “spikes”; B_B: scariche B con “bursts”). Le frecce indicano scariche B di diversa ampiezza registrate sullo stesso canale. In basso a destra sono rappresentate le scariche C²⁰.

Gli “spikes” hanno una morfologia bi o trifasica. Compaiono improvvisamente e hanno una durata < 20 ms. I “bursts” sono complessi costituiti da “spikes” multipli con un pattern “spindle-like” e una durata <100 ms (fig 1.2). Questi pattern brevi si presentano numerose volte durante l’intervento, in occasione di manipolazioni del nervo da parte del chirurgo, e non hanno alcun significato prognostico negativo (fig 1.3).

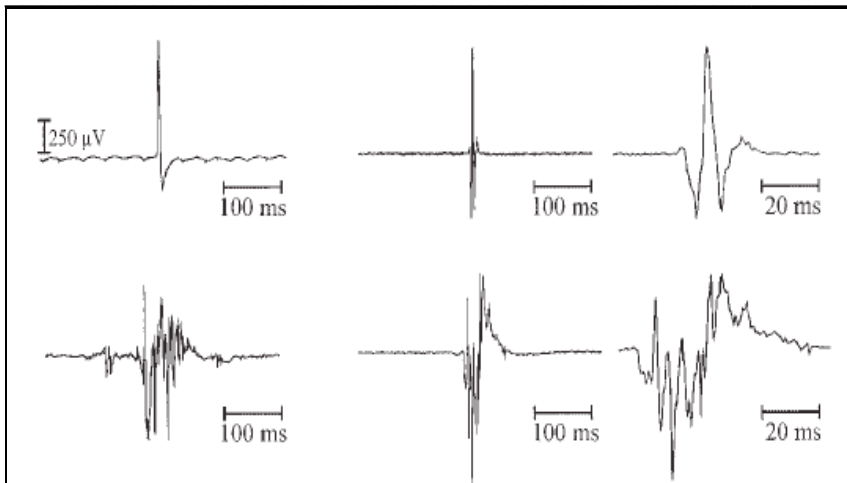


Fig 1.2. Tracciati elettromiografici che rappresentano “spikes” (riga superiore) e “bursts” (riga inferiore)²⁰.

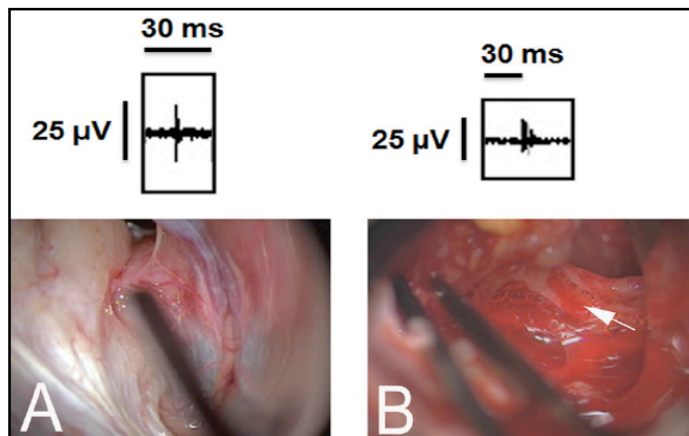


Fig 1.3. Attività EMG registrata in seguito all’identificazione del nervo faciale (freccia bianca) all’interno del canale acustico interno: il contatto con gli strumenti chirurgici determina l’immediata comparsa di un segnale EMG (A: “spike”; B: “burst”)¹².

Le **scariche A** sono costituite da almeno quattro elementi “spike-like” mono o trifasici, compaiono improvvisamente, hanno un’ampiezza di 100-200 μV e una frequenza di 60-210 Hz; possono presentarsi come un’unica scarica della durata di diversi secondi o come brevi scariche di almeno 100 ms l’una che si ripetono in salve (fig 1.4). La frequenza di scarica all’interno di un singolo treno è costante; più raramente si modifica gradualmente con una progressione in crescendo o decrescendo. Il pattern è caratterizzato dal susseguirsi monotono di una successione di elementi stereotipati. Solitamente si osservano in occasione di manovre chirurgiche che causano uno stress diretto o indiretto sul nervo (compressione, trazione e ischemia del nervo). Le scariche di tipo A sono le uniche che correlano con il deficit del nervo faciale nel post operatorio.

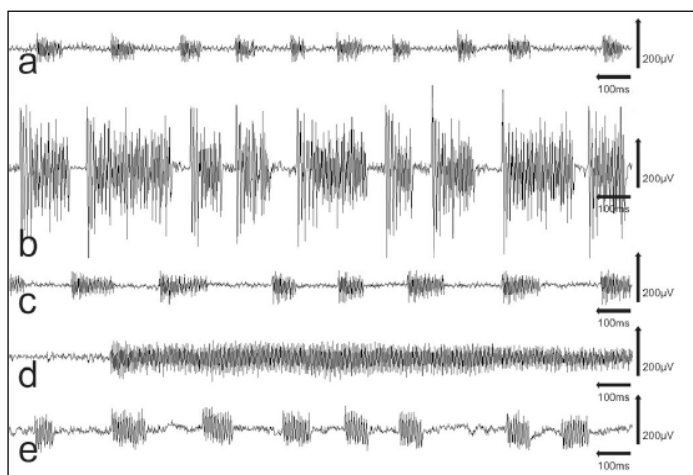


Fig 1.4. Diversi tipi di scariche A (a-e) caratterizzate da diversa ampiezza, frequenza e durata²¹.

Nel 2007 Prell et al²¹ hanno introdotto un parametro quantitativo (calcolato con un software dedicato di analisi automatica dell'EMG), definito "train time" e costituito dalla somma degli intervalli di tempo in cui si registrano scariche A durante l'intervento chirurgico. Il parametro "train time" è stato studiato inizialmente nei pazienti affetti da neurinoma dell'8° nervo cranico. Nei pazienti che non presentavano deficit faciali preoperatori un "train time" <0,5 s correlava con un'assenza di deficit faciale post operatorio; se il "train time" era compreso tra 0,5 s e 10 s si assisteva a un deficit della funzionalità facciale quantificato come un peggioramento di un grado della scala di House-Brackmann; se il "train time" superava i 10 s il peggioramento della funzionalità facciale era a pari a 2 o più gradi della scala di House-Brackmann. Nel gruppo che presentava un deficit facciale preoperatorio, tutti i pazienti presentavano scariche A e tutti avevano un peggioramento del deficit facciale, anche in presenza di "train time" <0,5 s. Anche in questo gruppo, se il "train time" superava i 10 s il peggioramento della funzionalità facciale era a pari a 2 o più gradi della scala di House-Brackmann. Inoltre la prevalenza di scariche A era significativamente più alta in questo gruppo di pazienti rispetto ai pazienti senza deficit facciale preoperatorio (100% rispetto a 77%). Per entrambi i gruppi di pazienti la presenza di un "train time" superiore a 10 s correlava significativamente con un outcome negativo (peggioramento della scala HB superiore a 2 punti) valutato a distanza di un anno dall'intervento.

Alcuni artefatti tecnici possono rendere difficile l'interpretazione del tracciato elettromiografico. L'artefatto prodotto dall'aspiratore a ultrasuoni (Cavitron Ultrasonic

Aspirator-CUSA) ha la stessa morfologia delle scariche A, presentandosi però con un'ampiezza minore (50 μ V). Poichè il nervo può essere danneggiato durante il suo utilizzo, è importante che il CUSA sia usato in modo intermittente, per poter osservare anche l'eventuale presenza di scariche A indicative di un danno del nervo²².

Le **scariche B** sono sequenze ritmiche o semiritmiche di “spikes” o “bursts” (“B_S train” e “B_B train”). La frequenza degli elementi all'interno della scarica è di 2 Hz, la durata della scarica B varia da pochi secondi a diversi minuti e l'ampiezza varia da 20 μ V a 5000 μ V. Durante la scarica B la linea di base è sempre visibile.

Le **scariche C** sono caratterizzate da un'attività EMG continua, irregolare. L'ampiezza varia da 20 μ V a 5000 μ V. Si distinguono dalle scariche B in quanto non è più identificabile la linea di base. Rispetto alle scariche A, le scariche C hanno un pattern caotico e irregolare, simile al pattern EMG interferenziale. Le scariche C possono comparire improvvisamente o presentarsi dopo una scarica B. Le scariche B e C sono considerate benigne in quanto non correlano con un outcome negativo postchirurgico. Solitamente si presentano in seguito al contatto degli strumenti chirurgici con il nervo e dopo l'irrigazione del campo chirurgico.

Quando il nervo viene danneggiato, l'ulteriore irritazione prossimale alla sede della lesione non produce più alcuna attività EMG; in relazione a ciò, la riduzione dell'attività EMG o la completa assenza di quest'ultima, dopo un atto chirurgico sul nervo o dopo la registrazione di abbondante attività EMG, può riflettere una grave disfunzione del nervo e non una riduzione dell'irritazione. Nel caso estremo di sezione completa del nervo si assiste alla completa assenza di attività elettromiografica²³.

I farmaci anestetici hanno un effetto limitato sull'EMG free run. I bloccanti neuromuscolari impediscono la registrazione del segnale^{24,25}.

II. Stimolazione elettrica diretta del nervo

La tecnica di stimolazione diretta del nervo permette di localizzare, identificare e valutare l'integrità funzionale di un nervo. Può essere eseguita con uno stimolatore monopolare, bipolare o bipolare concentrico. Gli stimolatori possono essere a corrente costante o a voltaggio costante. La stimolazione del nervo permette la generazione di un “compound muscle action potential” (cMAP) che viene registrato utilizzando coppie di elettrodi ad ago posizionati sui muscoli corrispondenti. Per il monitoraggio del nervo facciale gli elettrodi di registrazione vengono posizionati nei muscoli orbicolare dell'occhio, orbicolare della bocca, mentale, nasale. Per il monitoraggio della componente motoria del nervo trigemino

gli elettrodi di registrazione sono posizionati nei muscoli temporale e massetere. I filtri usati per l'acquisizione del segnale sono 10-30/1500-3000 Hz; la time base 5 ms/divisione. Non essendo ancora stato definito un protocollo comune, il tipo di stimolazione e i parametri tecnici variano tra i diversi gruppi (tabella 1.1)²².

Alcuni Autori²⁶ raccomandano l'utilizzo di entrambe le metodiche di stimolazione, monopolare e bipolare, in considerazione delle loro diverse caratteristiche. La *stimolazione monopolare* sarebbe raccomandata per il mappaggio del tumore, in cui è richiesta un'elevata sensibilità della metodica, mentre la *stimolazione bipolare* sarebbe più adatta per l'identificazione di un nervo cranico a livello della regione anatomica dell'APC, in considerazione dell'elevata specificità.

La soglia di stimolazione del nervo dipende dai parametri tecnici utilizzati e dalle condizioni di base del nervo, in quanto un nervo sofferente ha una soglia di depolarizzazione più elevata. Il chirurgo può stimolare il tessuto presente nel campo operatorio per localizzare, identificare o escludere la presenza di tessuto nervoso. Questa metodica è particolarmente utile quando il decorso del nervo è alterato dalla presenza della lesione.

Tabella 1.1. Protocolli di stimolazione usati da diversi gruppi²².

Reference	Technique	Proximal Intensity	Distal Intensity	Pulse Width (Microseconds)	Probe Type
Grayeli et al. (2005a, 2005b)	Threshold	0.04 mA	n/a	nr	Monopolar
Lalwani et al. (1994)	Threshold	0.2 V	n/a	nr	Monopolar
Sughrue et al. (2010)	Threshold	0.05 mA	n/a	200	Monopolar
Bernat et al. (2010)	Threshold	0.04 mA	n/a	100*	Monopolar
Grayeli et al. (2005a) and (2005b)	Threshold ratio	Threshold	Distal threshold	nr	Monopolar
Taha et al. (1995)	CMAP ratio	Threshold	Proximal threshold	100*	Monopolar
Taha et al. (1995)	CMAP ratio	Threshold	Proximal threshold	100*	Monopolar
Taha et al. (1995)	CMAP ratio	Threshold	Proximal threshold	100*	Monopolar
Lin et al. (2006)	CMAP ratio	0.3 mA	Supramax.	200	Bipolar
Lin et al. (2006)	CMAP ratio	0.3 mA	Supramax.	200	Bipolar
Bernat et al. (2010)	CMAP ratio	2 mA	2 mA	100*	Monopolar
Bernat et al. (2010)	CMAP amplitude	2 mA	n/a	100*	Monopolar
Lin et al. (2006)	Amplitude increase	0.05–0.2 mA	n/a	200	Bipolar
Isaacson et al. (2003)	Threshold/ratio	Threshold	Proximal threshold	100	Monopolar

Indipendentemente dalla tecnica di stimolazione utilizzata, si inizia stimolando con elevati valori di intensità, da 1 a 3 mA, per identificare il nervo o la presenza di tessuto nervoso. Evocato il cMAP, si riduce gradualmente l'intensità di stimolazione (<1 mA) per localizzare in modo più preciso il tessuto nervoso e ridurre la dispersione della corrente ai

tessuti vicini. Poichè il nervo può essere sfioccato in vari fascicoli all'interno del tumore e sulla superficie della capsula, il chirurgo, per escludere la presenza di strutture nervose, stimola ciascuna zona di tessuto prima di procedere alla resezione.

La stimolazione diretta del nervo permette di distinguere il nervo faciale dal nervo trigemino attraverso la valutazione delle latenze del cMAP. La stimolazione della componente motoria del nervo trigemino o la stimolazione del nervo faciale può evocare un cMAP registrando da tutti i muscoli innervati sia dal 5° che dal 7° nervo cranico; tale evenienza è legata alla vicinanza dei muscoli innervati dal 5° e dal 7° nervo cranico. La distinzione tra le due strutture nervose è possibile considerando che la latenza del cMAP evocato dopo stimolazione del nervo trigemino è <5 ms, mentre la latenza del cMAP evocato dopo stimolazione del nervo faciale è compresa tra 5 e 8 ms (fig 1.5). L'unica eccezione a questa regola riguarda la stimolazione del nervo faciale all'interno del canale uditivo, quando la latenza del cMAP del faciale è <5 msec; in tale sede non è però necessaria la diagnosi differenziale anatomica con il nervo trigemino.

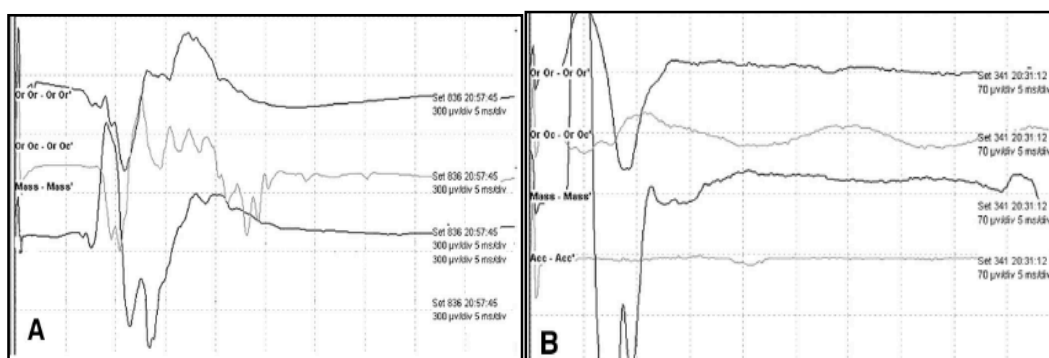


Fig 1.5. Distinzione tra stimolazione del nervo faciale e trigemino in base alle latenze dei cMAPs registrati. A: la latenza distale del cMAP di 7 ms indica che il nervo stimolato è il faciale. B: la latenza distale del cMAP di 3 ms indica che il nervo stimolato è il trigemino¹¹.

Completato il mappaggio, è possibile il monitoraggio periodico del cMAP durante l'intervento per confermare l'integrità funzionale delle strutture nervose distalmente al punto di stimolazione. Dopo la rimozione della lesione tumorale, il nervo faciale viene stimolato a livello dell'emergenza dal tronco encefalico per confermarne l'integrità funzionale (fig 1.6).

Per predire il deficit facciale post chirurgico vengono utilizzati diversi parametri¹², tra cui la valutazione dell'ampiezza assoluta dei cMAPs evocati dopo stimolazione del nervo

faciale all'emergenza dal tronco, in cui viene considerato normale un valore di ampiezza compreso tra 100 e 500 μV dopo l'applicazione di uno stimolo di 0,05 mA. Il limite di questa metodica è l'elevata variabilità interindividuale delle ampiezze dei cMAPs. Altri parametri usati sono: la soglia di stimolazione del nervo all'emergenza dal tronco encefalico^{28,29,30,31}, in cui soglie inferiori a 0,05-0,1 mA o inferiori a 0,1 V correlano con una buona prognosi a lungo termine^{29,32,33}, e il rapporto delle ampiezze dei cMAPs³⁴ ottenuti stimolando prossimalmente e distalmente alla sede della lesione. Un rapporto delle ampiezze prossimale/distale $>30\%$ è indicativo di un'eccellente prognosi a lungo termine³⁵. Secondo altri Autori^{36,37} un rapporto delle ampiezze prossimale/distale $>90\%$ è associato a una prognosi eccellente sia immediata che a lungo termine; un rapporto compreso tra il 50% e il 90% è indicativo di una paralisi transitoria e si associa a una buona prognosi a lungo termine; un rapporto $<50\%$ è indicativo di una prognosi negativa a lungo termine.

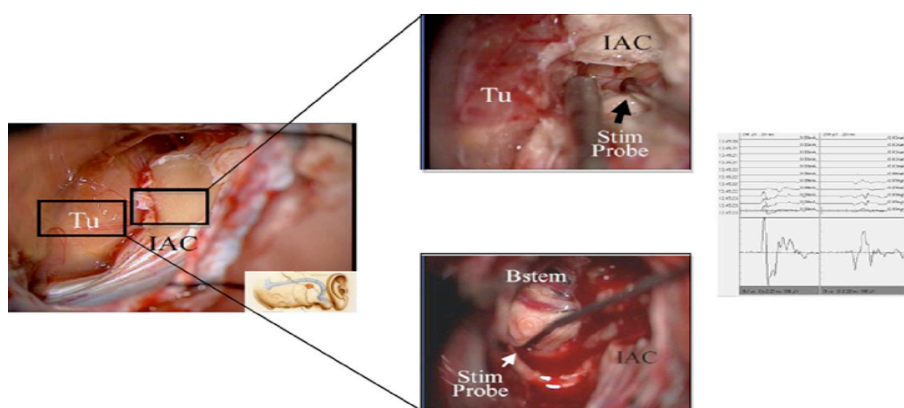


Fig 1.6. Tecnica di stimolazione diretta del nervo. La figura a sinistra mostra il campo chirurgico in cui è evidente un voluminoso neurinoma dell'8° nervo cranico (Tu). Il nervo faciale può essere stimolato a livello del canale acustico interno (IAC, figura in alto) e, al termine dell'intervento dopo la rimozione della lesione, all'emergenza dal tronco encefalico (Bstem; figura in basso). La stimolazione permette la registrazione del cMAP (figura a destra)¹².

L'utilizzo combinato di più parametri (ampiezza e soglia di stimolazione oppure rapporto delle ampiezze e soglia di stimolazione) aumenta la possibilità di predire la comparsa di un deficit facciale sia nell'immediato post intervento che a lungo termine. Neff et al³⁸ hanno dimostrato che una soglia di stimolo intraoperatoria $<0,05$ mA e un'ampiezza del cMAP >240 μV può predire un grado I o II della scala House-Brackmann nel 98% dei casi. Mandpe et al.³⁹ hanno dimostrato che una soglia di stimolo intraoperatoria $<0,1$ mA e

un'ampiezza $> 200 \mu\text{V}$ può predire un grado I o II della scala House-Brackmann nell' 88% dei casi.

III. Potenziali evocati motori del nervo faciale

Le tecniche di stimolazione diretta del nervo permettono la valutazione del segmento di nervo distale al punto di stimolazione e non forniscono alcuna informazione riguardo alla presenza di sofferenza in sede più prossimale.

Per far fronte a tale problematica sono stati introdotti nel monitoraggio intraoperatorio i potenziali evocati motori faciali da stimolazione elettrica transcranica (tc-MEP)^{40,41}, che forniscono informazioni sull'intera via motoria registrando dai muscoli cranici.

Gli elettrodi di stimolazione sono di tipo "corkscrew" e sono posizionati sullo scalpo in sede C3/C4 riferiti a Cz, per facilitare la stimolazione della corteccia motoria dove sono rappresentati i muscoli facciali. La stimolazione è a voltaggio costante (180-500 V) o a corrente costante (50-220 mA) utilizzando un treno di 3-5 stimoli, con ISI 2 ms, durata 0,5 ms^{42,43,44,45,46}.

Gli elettrodi di registrazione sono gli stessi elettrodi utilizzati per la registrazione del segnale EMG e del cMAP (fig 1.7). I filtri per l'acquisizione del segnale sono 30-3000 Hz; la time base 50 ms.



Fig 1.7. Tc-MEP faciali: posizionamento degli elettrodi di stimolazione corkscrew secondo il sistema 10-20 (figura a sinistra). Elettrodi di registrazione ad ago posizionati sui muscoli orbicolare dell'occhio e delle bocca (figura a destra)¹².

Per differenziare l'attivazione extracranica del nervo faciale dall'attivazione transcorticale della via motoria si valuta la presenza della risposta dopo un singolo impulso: l'assenza del MEP controlaterale dopo stimolo con singolo impulso e la sua presenza dopo una stimolazione con treno di impulsi indica che la risposta origina dalla stimolazione intracranica⁴⁷. Inoltre, poichè la latenza del tc-MEP faciale è di circa 15 msec, in presenza

di latenze minori (5-10 msec) è probabile che la risposta sia legata alla stimolazione extracranica del nervo.

Un calo di ampiezza del MEP facciale superiore al 50% rispetto al valore iniziale, registrato prima dell'apertura della dura madre, predice un outcome sfavorevole⁴⁸.

IV. Blink Reflex (BR)

Il Blink Reflex^{49,50,51,52,53,54} è una risposta riflessa costituita da due componenti, una componente precoce R1, omolaterale allo stimolo, ed una tardiva, R2 omo e contro laterale allo stimolo. Il BR si ottiene stimolando il nervo sovraorbitario e registrando dal muscolo orbicolare dell'occhio bilateralmente.

La componente R1 è generata da un circuito oligosinaptico che comprende fibre trigeminali sensitive che raggiungono il nucleo sensitivo del trigemino a livello del ponte, che si connettono con il nucleo facciale nel tegmento pontino, da cui emergono le efferenze motorie del 7° nervo cranico. E' una risposta stabile, resistente alle influenze soprasedgmentarie incluse le alterazioni dello stato di coscienza. La componente R2 è generata da una via polisinaptica costituita da fibre trigeminali afferenti che raggiungono il nucleo bulbospinale del 5° nervo cranico, da cui parte un circuito polisinaptico omolaterale e controlaterale che si incrocia a livello bulbare per poi risalire al nucleo del 7° nervo cranico, dove emergono le efferenze motorie. A causa dell'alto numero di sinapsi la risposta R2 è instabile, attenuata dall'adattamento dopo stimolo ripetitivo e spiccatamente modulata dalle influenze soprasedgmentarie.

In sala operatoria è possibile elicitarne unicamente la risposta R1 in quanto la componente R2, espressione di un circuito polisinaptico, è influenzata e soppressa dai farmaci anestetici. Si stimola il nervo sovraorbitario con elettrodi di superficie o elettrodi ad ago utilizzando un treno di almeno 3 stimoli (fig 1.8), con intervallo interstimolo (ISI) di 2 ms, intensità di stimolazione di 20-40 mA; si mediano le due risposte ottenute invertendo la polarità di stimolazione¹³.

Si registra la componente R1 mediante elettrodi ad ago posizionati nel muscolo orbicolare dell'occhio omolaterale. I filtri per l'acquisizione del segnale sono 70-1200 Hz, la time base 50-100 ms.

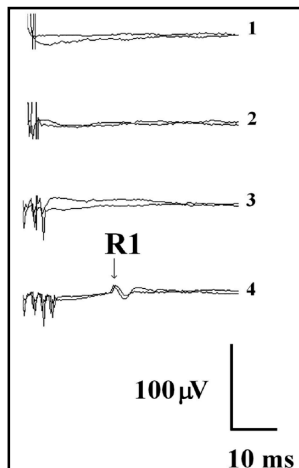


Fig 1.8. Registrazione della componente R1 del BR utilizzando un treno di 4 stimoli. Treni di uno, due o tre stimoli non elicitano la risposta. Ogni traccia è la media di due risposte¹³.

Il BR si registra sia in corso di anestesia generale in cui vengono utilizzati anestetici volatili (desflurane, sevoflurane) a basse dosi, sia in corso di TIVA, evitando l'utilizzo di boli di propofol che possono modificare l'ampiezza del segnale. L'utilizzo di farmaci bloccanti la placca neuromuscolare impedisce la registrazione della risposta.

Tecniche di monitoraggio dell'8° nervo cranico

Durante interventi sull'APC l'8° nervo cranico può essere danneggiato in seguito a stiramento, compressione e ischemia. Nel corso dell'intervento la rottura, l'occlusione o il vasospasmo dell'arteria uditiva interna possono inoltre causare un'ischemia della coclea. Negli interventi sull'APC, l'8° nervo cranico si monitorizza attraverso i potenziali evocati acustici del tronco (Brainstem Acoustic Evoked Potential-BAEPs).

I **BAEPs**⁵⁵ sono potenziali che riflettono l'attivazione di diverse strutture e centri lungo la via uditiva.

La valutazione delle latenze e delle ampiezze di questi potenziali fornisce informazioni sull'integrità funzionale della via acustica. Vengono elicitati da clicks, generati da uno stimolo elettrico di 100 µs di durata, somministrati a polarità alternata, di frequenza 10-70 Hz, intensità di stimolo 100-110 dB. Lo stimolo viene somministrato con l'utilizzo di tappi auricolari connessi a trasduttori attraverso un tubicino di plastica. L'uso del tubicino di plastica introduce un aumento di latenza di circa 1 ms delle onde acquisite.

Gli elettrodi di registrazione sono elettrodi ad ago posizionati sottocute a livello dei lobi auricolari (A1 e A2) riferiti a Cz (i criteri per la registrazione dei BAEPs sono stati pubblicati nel 2006 dall' "American Clinical Neurophysiology Society"⁵⁶).

Le onde registrate (I-VII) esprimono l'attivazione di diverse strutture:

- Onda I: attivazione della parte distale del nervo cocleare;
- Onda II: attivazione della parte prossimale del nervo cocleare/nucleo cocleare;

-
- Onda III: attivazione del nucleo olivare superiore;
 - Onda IV: attivazione del lemnisco laterale nel ponte;
 - Onda V: attivazione del lemnisco laterale nella parte superiore del ponte e del collicolo inferiore;
 - Onda VI e VII: attivazione del corpo genicolato mediale e della via talamo-corticale.

Le onde hanno una latenza entro i 10 ms (latenza onda I: 1,5-2 ms; onda V: 5,3-6,3 ms).

I filtri per l'acquisizione del segnale sono: 50-3000 Hz. Si esegue la media di 1000-2000 tracce per ottenere un segnale stabile. L'ampiezza del segnale è 0,2-0,5 μ V, la time base 10 ms.

I BAEPs sono segnali resistenti all'azione dei farmaci anestetici.

Nonostante i BAEPs vengano utilizzati da più di 30 anni nel monitoraggio intraoperatorio, non sono stati stabiliti criteri universalmente accettati che indichino quando la modificazione del segnale è significativa di un danno imminente alla via acustica. I due parametri considerati per l'interpretazione dei BAEPs sono le latenze e le ampiezze. Le latenze assolute delle onde (in particolare delle onde I, III e V) e gli intervalli interpico (I-V) sono i parametri più affidabili da valutare nel corso del monitoraggio. L'onda V è la più facilmente identificabile e monitorabile durante l'intervento chirurgico. Nel corso dell'intervento si confrontano le latenze con i valori al baseline ottenuti all'inizio dell'intervento. Si utilizza come criterio di allarme l'aumento della latenza dell'onda V di 1 ms^{57,58} o il calo dell'ampiezza dell'onda V superiore al 50%⁵⁹. E' comunque importante segnalare al chirurgo la comparsa di una graduale ma costante modificazione della morfologia o il graduale aumento della latenza delle onde, per poter consentire la correzione della manovra chirurgica e rendere il danno imminente reversibile.

In presenza di lesioni di grandi dimensioni che comprimono il tronco encefalico, pur in assenza di BAEPs registrabili stimolando omolateralmente alla lesione, la registrazione dei BAEPs stimolando controlateralmente può fornire informazioni sulla funzione delle vie uditive nel loro decorso nel tronco.

La preservazione della funzione uditiva dopo interventi chirurgici per asportazione di neurinomi dell'8° nervo cranico dipende da diversi fattori; i due fattori indipendenti più importanti sono le dimensioni della neoplasia e la funzione uditiva preoperatoria^{60,61}. Inoltre se il tumore origina dal nervo vestibolare superiore la probabilità di avere una buona funzione uditiva dopo l'intervento è maggiore rispetto ai tumori che originano dal nervo vestibolare inferiore (42% rispetto a 16%)⁶².

Monitoraggio della via somatosensoriale e della via motoria

I *Potenziali Evocati Somatosensoriali (Somatosensory Evoked Potentials-SEPs)*²² permettono di valutare la funzione di tutta la via somatosensoriale. Si stimolano i nervi tibiale posteriore per gli arti inferiori, il nervo mediano o ulnare per gli arti superiori. Possono essere utilizzati elettrodi di superficie o elettrodi ad ago per la stimolazione, con il catodo posizionato prossimalmente. L'intensità di stimolo è al di sopra della soglia motoria che determina un twitch nel muscolo corrispondente, durata dello stimolo 0,2 ms, con una frequenza di stimolo tra 4,1-5,1 Hz. Sono necessarie almeno 300-500 medie per ottenere un segnale stabile. I segnali corticali N20 (per gli arti superiori) e P40 (per gli arti inferiori), che originano dall'attivazione della corteccia somatosensoriale primaria, vengono registrati tramite elettrodi ad ago posizionati sottocute sullo scalpo in posizione C3¹-C4¹ per gli arti superiori, e Cz¹-Fz per gli arti inferiori (dove l'apice ¹ identifica una sede 2 cm più posteriore rispetto al sito corrispondente nel sistema 10-20). Il potenziale cervicale viene registrato con elettrodo ad ago posto a livello delle vertebre C2 o C5 riferite all'elettrodo Fz. Questi potenziali sottocorticali sono più resistenti all'effetto degli anestetici. Infine si registra il potenziale periferico all'Erb (con elettrodo ad ago posizionato sopra la clavicola, 2 cm lateralmente all'inserzione del muscolo sternocleidomastoideo; derivazione di acquisizione: Erb omolaterale riferito a Erb controlaterale) per gli arti superiori e alla fossa poplitea (con 2 elettrodi ad ago posizionati nel cavo popliteo) per gli arti inferiori.

I filtri per l'acquisizione dei segnali sono 30-300 Hz, la time base 50 ms per gli arti superiori, 100 ms per gli arti inferiori.

Durante il monitoraggio intraoperatorio dei SEPs il criterio di allarme è rappresentato da un calo di ampiezza del 50% o dall'aumento della latenza del 10% rispetto al baseline. Deve essere escluso che tale modificazione non sia dovuta all'effetto dei farmaci anestetici, a problemi tecnici o a fattori sistemici.

I farmaci anestetici agiscono soprattutto sui potenziali corticali. Nel corso dell'intervento si assiste a una riduzione graduale dell'ampiezza dei potenziali corticali dovuta all'effetto dell'anestesia generale; tale fenomeno, definito "anesthetic fade", è meno evidente con l'utilizzo di un regime anestesiológico totalmente endovenoso. I fattori sistemici che possono modificare i SEPs sono l'ipotermia, l'ipotensione e l'ipossia. Diverse manovre chirurgiche (trauma diretto, trazione, compressione, sofferenza vascolare delle vie sensitive) possono modificare i SEPs; la modificazione più grave è rappresentata dalla scomparsa improvvisa e persistente di SEPs precedentemente facilmente registrabili; anche

in questa evenienza, comunque, il rischio che si verifichi un deficit postoperatorio è del 50-75%⁶³. La persistenza del potenziale periferico e la scomparsa del potenziale corticale localizza la sede del danno a livello centrale.

La *stimolazione elettrica transcranica (TES)* viene utilizzata per monitorare la via motoria durante gli interventi in anestesia generale^{46,64,65}. Il segnale dei MEPs è generato principalmente dall'attivazione degli assoni mielinici di grosso calibro che originano dalla corteccia motoria primaria; questi assoni vengono attivati direttamente dallo stimolo elettrico transcranico. Vengono utilizzati elettrodi a spirale ("corkscrew") posizionati nelle sedi C1, C2, C3, C4, Cz e Cz + 6 cm (sistema 10-20). Può essere utilizzato un montaggio in cui ogni elettrodo è spostato più anteriormente (C+1cm) con lo scopo di limitare gli artefatti legati alla TES aumentando la distanza dagli elettrodi di registrazione dei SEPs sullo scalpo, ma non ci sono prove di maggiore efficacia di un montaggio rispetto all'altro. Solitamente si usa la coppia di elettrodi C1-C2 o Cz-Cz +6 cm per stimolare l'area motoria che corrisponde alla rappresentazione degli arti inferiori e la coppia C3-C4 per stimolare l'area motoria che corrisponde alla mano e all'arto superiore. La stimolazione usata è anodica. La tecnica di stimolazione è costituita da treni di stimoli ("multipulse train technique"). L'intensità di stimolazione viene gradualmente aumentata fino a raggiungere la soglia per elicitarne i MEPs. Ogni treno è costituito da 3-6 impulsi, ciascun impulso è della durata di 0,5 ms, l'intervallo interstimolo (ISI) è di 2-4 ms. La risposta viene registrata mediante l'utilizzo di elettrodi ad ago posizionati sui muscoli distali dei 4 arti: i muscoli estensore comune delle dita o brachioradiale e il muscolo abducente breve del pollice per gli arti superiori; i muscoli abducente dell'alluce e tibiale anteriore per gli arti inferiori. Vengono preferiti i muscoli distali degli arti perché questi hanno una maggiore rappresentazione corticale. In base al sito chirurgico (livello segmentario spinale/radice/nervo) vengono poi aggiunti altri muscoli da cui registrare i MEPs. I filtri per l'acquisizione del segnale sono 30-3000 Hz, la time base 100 ms.

In chirurgia sopratentoriale, in presenza di MEPs stabili, viene definito significativo un calo di ampiezza del segnale >50% rispetto al baseline⁶⁶. I rischi legati alla stimolazione elettrica transcranica sono costituiti da lacerazioni della lingua, crisi epilettiche, aritmie cardiache e ustioni dello scalpo.

Il regime anestesiológico preferibile per la registrazione dei MEPs è la TIVA, in quanto il Propofol determina una minore soppressione dell'eccitabilità del II motoneurone rispetto ai farmaci anestetici inalatori. I farmaci bloccanti neuromuscolari non consentono di registrare i MEPs. Nel corso dell'intervento, a causa dell'effetto cumulativo dei farmaci

anestetici (“anesthetic fade”), si può assistere a un graduale calo di ampiezza dei MEPs che si associa a una riduzione di ampiezza e ad un aumento di latenza dei SEPs. L’approfondimento del livello anestesiológico e la somministrazione di boli di anestetici può determinare un calo di ampiezza dei MEPs.

STUDIO 1. IL BLINK REFLEX NEL MONITORAGGIO NEUROFISIOLOGICO INTRAOPERATORIO NELLA CHIRURGIA DEI PROCESSI ESPANSIVI DELL'ANGOLO PONTOCEREBELLARE

1.1. INTRODUZIONE

Gli interventi chirurgici sull'angolo pontocerebellare (APC), a causa della particolare conformazione anatomica di questa regione, possono mettere a rischio l'integrità dei nervi cranici che vi decorrono. L'introduzione del monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio e i progressi delle tecniche microchirurgiche hanno favorito l'identificazione e la preservazione del 7° nervo cranico, con conseguente riduzione del rischio di sviluppare una paralisi facciale dopo l'intervento⁶⁷, problema rilevante in quanto determina gravi conseguenze sulla qualità di vita del paziente, in termini di danni sia funzionali che psicologici^{68,69}.

Il monitoraggio del 7° nervo cranico può essere svolto con le seguenti tecniche: stimolazione diretta del nervo, EMG free run, MEP faciale, Blink Reflex (vedi premessa allo studio).

La registrazione intraoperatoria del Blink Reflex è stata descritta per la prima volta nel 2009¹³, ma tuttora non esistono studi che valutino le modificazioni intraoperatorie del Blink Reflex durante interventi sull'APC in relazione alla preservazione della funzione facciale post operatoria.

1.2. OBIETTIVI

L'obiettivo di questo studio è di valutare se modificazioni intraoperatorie del Blink Reflex possono predire la comparsa di una paralisi facciale nell'immediato post operatorio e a distanza di 6 mesi dall'intervento nella chirurgia dei processi espansivi dell'APC.

1.3. MATERIALI E METODI

La popolazione studiata è costituita da tutti i pazienti che sono stati sottoposti a intervento neurochirurgico per asportazione di processi espansivi dell'APC, con l'ausilio del Monitoraggio Neurofisiologico Intraoperatorio (UOS di Neurofisiologia-Dipartimento Neuroscienze e Riabilitazione, Ospedale S. Anna, Ferrara), presso l'UO di Neurochirurgia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Anna di Ferrara, nel periodo compreso tra Gennaio 2011 e Giugno 2016.

Le dimensioni dei tumori dell'APC sono state calcolate considerando il diametro massimo nelle sezioni assiali, sagittali o coronali nelle sequenze pesate in T1 della Risonanza Magnetica (RM) preoperatoria, indagine che è stata eseguita in tutti i pazienti.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a un'accurata valutazione clinica; la funzione facciale è stata valutata secondo la scala di House e Brackmann⁷⁰ (HB) (fig 1.9) prima dell'intervento chirurgico, una settimana dopo l'intervento (in quanto la funzione facciale può peggiorare nel periodo tra l'immediato postoperatorio e la prima settimana dall'intervento⁷¹) e nel follow up a distanza di 6 mesi. Secondo la scala HB, il grado I identifica una funzione facciale normale; il grado II un deficit lieve, i gradi III e IV un deficit moderato e i gradi V e VI un deficit grave.

Grade	Definition
I	normal, symmetrical function
II	gross: slight weakness mouth: slight asymmetry of smile eye: complete eye closure other: minimal synkinesis; absent contracture or spasm
III	gross: obvious weakness mouth: strong, asymmetrical mouth movement eye: complete eye closure other: obvious synkinesis, mass movement, or spasm
IV	gross: obvious weakness mouth: asymmetry of mouth eye: incomplete eye closure; inability to lift brow other: severe synkinesis, mass movement, or spasm
V	gross: major akinesis mouth: slight mouth movement eye: incomplete eye closure; inability to lift brow other: synkinesis, contracture, and spasm usually absent
VI	no facial function

Fig 1.9. Scala di House e Brackmann⁷⁰.

Per valutare l'outcome nell'immediato post operatorio e a distanza di 6 mesi dall'intervento, i pazienti sono stati divisi in due gruppi in base alla funzione facciale valutata con la scala HB: i pazienti con punteggio HB pari a 1 o 2 hanno un buon outcome clinico; i pazienti con un punteggio HB \geq 3 hanno un outcome non favorevole.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a una valutazione neurofisiologica preoperatoria il giorno precedente l'intervento chirurgico, con lo scopo di documentare eventuali alterazioni dei segnali da monitorare e per permettere quindi la corretta pianificazione del monitoraggio. La valutazione neurofisiologica preoperatoria comprendeva l'Elettroencefalografia (ENG) del nervo facciale, l'EMG dei muscoli orbicolare dell'occhio e della bocca, il Blink Reflex (BR) e i Potenziali Evocati Acustici (Brainstem Auditory Evoked Potentials-BAEPs).

I pazienti che hanno sviluppato una paralisi facciale postoperatoria sono stati seguiti con un follow up di valutazioni neurofisiologiche che comprendevano l'ENG del nervo facciale, il BR e l'EMG dei muscoli orbicolare dell'occhio e della bocca.

Protocollo anestesilogico, intervento chirurgico e monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio

Il regime anestesilogico, deciso dall'anestesista in base all'età e alle condizioni di rischio del paziente, era costituito da infusione continua di Propofol e Remifentanil (TIVA: Total Intravenous Anesthesia) o da anestesia bilanciata (Sevoflurane e Remifentanil).

Tutti i monitoraggi sono stati eseguiti con la macchina Endeavor Viasys Healthcare, Madison, in presenza di un medico neurofisiologo e di un tecnico di neurofisiopatologia.

I pazienti sono stati posturati in posizione 3/4 prona con decubito sul fianco controlaterale al lato della lesione, capo leggermente ruotato controlateralmente al sito chirurgico e flesso anteriormente, sostenuto da sistema a tre punte di Mayfield.

In tutti i pazienti il monitoraggio del nervo facciale è stato eseguito con l'ausilio di tre tecniche: la stimolazione diretta del nervo facciale; la registrazione free run dell'EMG; il Blink Reflex.

La stimolazione diretta del nervo facciale è stata eseguita dal chirurgo con uno stimolatore bipolare; la stimolazione era a corrente costante e la durata dello stimolo di 100 μ s. Sono stati usati come elettrodi di registrazione coppie di elettrodi ad ago, di 15 mm di lunghezza, posizionati nei muscoli orbicolare dell'occhio e della bocca omolaterali alla lesione. Filtri usati per l'acquisizione del segnale: 10-30/1500-3000 Hz. Il cMAP del nervo facciale è stato ottenuto stimolando prossimalmente alla lesione prima e dopo la rimozione del tumore e quando il chirurgo ne richiedeva l'identificazione anatomica. L'intensità di

stimolazione veniva gradualmente aumentata finchè non si registrava il cMAP. E' stato considerato patologico un calo di ampiezza del cMAP superiore al 50% rispetto al valore ottenuto prima della rimozione della lesione⁷² alla stessa intensità di stimolo.

Per la registrazione dell'EMG free run dai muscoli facciali sono stati usati gli stessi elettrodi ad ago posizionati nei muscoli orbicolare dell'occhio e orbicolare della bocca che permettevano la registrazione del cMAP. Filtri usati: 10-30/1500-3000 Hz. L'attività EMG registrata è stata classificata in scariche di tipo A, B e C (secondo la classificazione di Romstock²⁰, vedi premessa allo studio).

In considerazione della vicinanza anatomica del 5° nervo cranico, in tutti i pazienti è stato eseguito anche il monitoraggio della componente motoria del nervo trigemino attraverso l'EMG free run e, quando richiesto dal chirurgo, con la stimolazione diretta del nervo. Gli elettrodi di registrazione ad ago sono stati posizionati nei muscoli massetere e temporale.

Per elicitarne il Blink Reflex sono stati usati due elettrodi di stimolazione ad ago inseriti sottocute lungo il decorso del nervo sovraorbitario omolaterale alla lesione ad una distanza di circa 3 cm l'uno dall'altro. Per l'evocazione della componente R1 è stato somministrato un treno di 4-6 stimoli (ISI 2 ms, intensità di stimolo 20-50 mA, durata dello stimolo 0,2 ms); è stata quindi eseguita la media di due tracce ottenute da due stimoli di polarità opposta¹³. Gli elettrodi di registrazione erano due elettrodi ad ago posizionati nel muscolo orbicolare dell'occhio omolaterale. Filtri per l'acquisizione del segnale: 70-1200 Hz.

E' stato considerato come valore di "baseline" la migliore risposta (in termini di ampiezza e riproducibilità) ottenuta prima dell'apertura della dura madre.

In letteratura non sono stati definiti i criteri di allarme del BR in sala operatoria. In questo studio è stato considerato significativo un calo di ampiezza della componente R1 superiore al 50% rispetto al baseline. Abbiamo quindi definito in questo studio con il termine "BR patologico" il BR registrato intraoperatoriamente in cui l'ampiezza della componente R1 si è ridotta di un valore superiore al 50% rispetto al baseline nel corso dell'intervento chirurgico.

Nei pazienti con lesioni di maggiori dimensioni, che determinavano una compressione sul tronco encefalico, sono stati monitorati i Potenziali Evocati Somatosensoriali (SEPs) e i Potenziali Evocati Motori (MEPs) ai 4 arti.

Per il monitoraggio dei SEPs sono stati stimolati, con elettrodi di superficie, il nervo tibiale posteriore per gli arti inferiori e il nervo mediano per gli arti superiori, bilateralmente. E' stata usata l'intensità di stimolo che determinava un twitch nel muscolo corrispondente, con una durata dello stimolo di 0,2 ms e una frequenza di stimolo 4,7 Hz. Sono state

eseguite 300-500 medie per ottenere un segnale stabile. I segnali corticali sono stati registrati tramite elettrodi ad ago posizionati sottocute sullo scalpo in posizione C3¹-C4¹ per gli arti superiori, e Cz¹-Fz per gli arti inferiori.

I filtri usati per l'acquisizione dei segnali erano 30-300 Hz, la time base 50 ms per gli arti superiori, 100 ms per gli arti inferiori.

Per elicitarne i MEPs ai 4 arti sono stati utilizzati elettrodi corkscrew posizionati nelle sedi C1-C2, C3-C4 (ciascuno 1 cm anteriormente rispetto alla posizione corrispondente del sistema 10-20). È stata usata la tecnica di stimolazione "multipulse", in cui si somministra un treno di 3-6 impulsi, ciascun impulso della durata di 0,5 ms, l'intervallo interstimolo (ISI) di 2-4 ms. L'intensità di stimolazione è stata gradualmente aumentata fino a raggiungere la soglia per elicitarne i MEPs. La risposta è stata registrata dai muscoli abditore breve del pollice per gli arti superiori, abditore dell'alluce e tibiale anteriore per gli arti inferiori. I filtri per l'acquisizione del segnale erano 30-3000 Hz, la time base 100 ms.

Il monitoraggio dei BAEPs, eseguito con la tecnica descritta nella premessa allo studio (vedi sopra), è stato eseguito solo nei pazienti in cui tale segnale era registrabile preoperatoriamente.

1.4. RISULTATI

Popolazione

La popolazione valutata era costituita da 33 pazienti, 8 (24,2%) maschi e 25 (75,8%) femmine (tabella 1.2).

L'età media dei pazienti era di 59,3 anni (range 22-81 anni).

I processi espansivi dell'angolo pontocerebellare (APC) rappresentati nella nostra casistica sono mostrati nella tabella 1.2: 21 (63,6%) pazienti erano affetti da neurinoma dell'8° nervo cranico; 11 (33,3%) da meningioma dell'angolo pontocerebellare; 1 (3%) da colesteatoma.

La diagnosi è stata confermata istologicamente in tutti i pazienti.

La dimensione media delle lesioni era di 3,02 cm (range delle dimensioni delle lesioni 1-6 cm).

Tabella 1.2. Caratteristiche della popolazione.

Caratteristiche della popolazione	N° totale: 33	%
Maschi	8	24,2
Femmine	25	75,8
Età media (anni)	59,3	
Range età (anni)	22-81	
Diagnosi	N°	%
Neurinoma dell'8° nervo cranico	21	63,6
Meningioma dell'APC	11	33,3
Colesteatoma	1	3,0

Risultati clinici

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un'accurata valutazione clinica prima dell'intervento chirurgico, nell'immediato post operatorio (una settimana dopo l'intervento) e nel follow up a distanza di 6 mesi.

La tabella 1.3 mostra la distribuzione dei pazienti in base alla funzione facciale (punteggio alla scala HB) rilevata nelle tre valutazioni successive.

Tabella 1.3. Distribuzione dei pazienti in funzione del deficit facciale valutato con la scala HB prima dell'intervento, nell'immediato post operatorio (1 settimana) e nel follow up a 6 mesi.

Funzione facciale	N° pazienti		
	Pre intervento	1 settimana post intervento	Follow up a 6 mesi
<i>HB 1</i>	25	15	19
<i>HB 2</i>	8	8	9
<i>HB 3</i>	0	3	0
<i>HB 4</i>	0	3	4
<i>HB 5</i>	0	3	1
<i>HB 6</i>	0	1	0

Prima dell'intervento chirurgico, in 25 pazienti (75,7%) la funzione facciale era normale (punteggio 1 della scala HB), mentre 8 (24,3%) presentavano un punteggio 2 HB.

Abbiamo definito outcome positivo un punteggio alla scala HB dopo l'intervento pari a 1 o 2; outcome negativo un punteggio HB \geq 3. Nell'immediato post operatorio, 23 pazienti (69,7 %) hanno avuto un punteggio HB \leq 2, 10 pazienti un punteggio HB \geq 3 (30,3%); a distanza di 6 mesi dall'intervento 28 pazienti (84,8 %) hanno avuto un punteggio HB \leq 2 e 5

pazienti un punteggio $HB \geq 3$ (15,2 %). Tutti i pazienti con outcome negativo sono stati sottoposti a trattamento riabilitativo.

Nel gruppo di pazienti che ha avuto un outcome negativo nell'immediato post operatorio (1 settimana dopo l'intervento), 1/10 era affetto da meningioma, 9/10 da neurinomi dell'8° nervo cranico.

Nel follow up a 6 mesi, tutti i 5 pazienti con outcome sfavorevole erano affetti da neurinomi dell'8° nervo cranico, tutti di diametro superiore ai 2 cm. Nella valutazione preoperatoria, 4/5 di questi pazienti presentavano un lieve deficit facciale (HB 2), mentre 1 aveva una funzione facciale normale (tabella 1.4). Una RM encefalo postoperatoria eseguita dopo 3 mesi dall'intervento ha escluso la presenza di recidiva di neoplasia.

Tabella 1.4. Outcome sfavorevole ($HB \geq 3$) nel post operatorio (1 settimana dopo l'intervento) e a 6 mesi.

	Outcome sfavorevole a 1 settimana	Outcome sfavorevole a 6 mesi
Neurinomi 8° nervo cranico	9	5
Meningiomi APC	1	0

Risultati neurofisiologici

Durante l'intervento sono state utilizzate diverse tecniche di monitoraggio (SEPs e MEPs, BAEPs, monitoraggio dei nervi cranici 5° e 7°), valutate per ogni paziente in funzione della patologia di base, delle dimensioni della lesione e del quadro clinico e neurofisiologico preoperatorio.

Il monitoraggio intraoperatorio del 7° nervo cranico è stato eseguito in tutti i pazienti attraverso il Blink Reflex, la registrazione dell'attività EMG dei muscoli facciali ("free run" EMG), e, quando richiesto dal chirurgo, attraverso la stimolazione diretta del nervo facciale.

Il regime anestesiológico usato era TIVA in 30 pazienti, anestesia bilanciata in 3 pazienti.

Il Blink Reflex (BR) è stato evocato in 24/33 pazienti (72,7%) (fig 1.10).

La valutazione preoperatoria in questi pazienti aveva mostrato alterazioni lievi del BR da deficit del 7° nervo cranico in 5/24 pazienti e alterazioni da deficit del 5° nervo cranico in 1/24 pazienti.

Nei 24 pazienti in cui il BR è stato ottenuto, la latenza media della componente R1 al baseline era di 15 ms (range 10-19 ms) e l'ampiezza media di 54,1 μ V (range 7-250 μ V). Come già descritto da Deletis¹³, in nessun paziente è stato possibile registrare la componente R2, che è il risultato dell'attivazione di una via polisinaptica e che quindi viene soppressa dai farmaci anestetici.

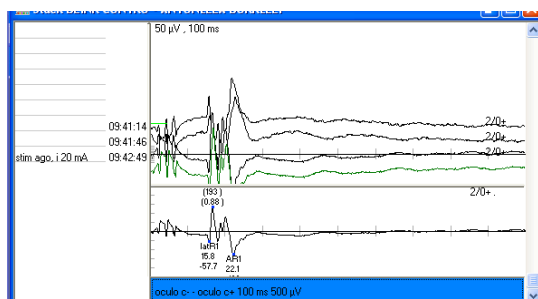


Fig 1.10. Esempio di BR registrato in sala operatoria (componente R1). 50 μ V/divisione, 10 ms/divisione.

In 9 pazienti non è stato possibile registrare il BR. Tra questi 9 pazienti, 6 presentavano alterazioni del BR nella valutazione preoperatoria per deficit dell'efferenza (da sofferenza del 7° nervo cranico) omolateralmente al lato della lesione. In 8/9 pazienti il regime anestesiológico era TIVA, in 1/9 l'anestesia era bilanciata. In tutti e 9 i pazienti sono state eseguite varie prove modificando i parametri di stimolo (intensità crescente fino a 50 mA; modificazione del numero di stimoli del treno da 2 a 6) prima di concludere che nessuna risposta fosse registrabile. Non è stato purtroppo possibile applicare un doppio treno (come descritto nel lavoro di Deletis¹³) in quanto non eseguibile con la macchina di monitoraggio in uso.

Nei 9 pazienti in cui il BR non è stato ottenuto, il monitoraggio del nervo faciale è stato eseguito con l'ausilio dell'EMG free run e della stimolazione diretta del nervo faciale.

Abbiamo valutato l'associazione tra modificazioni del Blink Reflex durante l'intervento e l'outcome nell'immediato post operatorio (una settimana dall'intervento) e a distanza di 6 mesi dall'intervento.

Il BR si è mantenuto stabile durante l'intervento in 17 pazienti, i quali hanno avuto tutti un buon outcome (scala HB \leq 2), sia nell'immediato post operatorio che a distanza di 6 mesi.

In 7 pazienti il BR è risultato patologico durante il monitoraggio, in quanto si è verificato un calo di ampiezza di R1 > 50% rispetto all'ampiezza al baseline (fig 1.11).

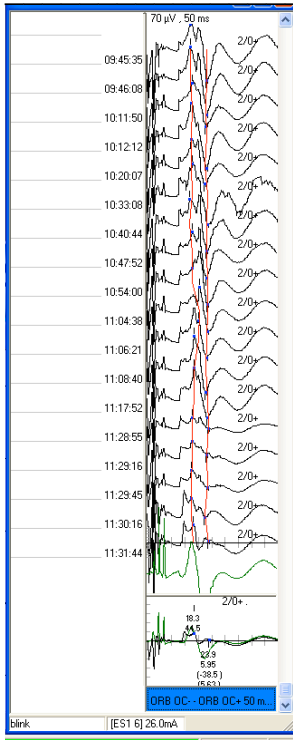


Fig 1.11. Esempio di calo di ampiezza della componente R1 durante l'intervento (dall'alto verso il basso). In verde è rappresentato il baseline.

In un paziente il calo di ampiezza di R1 è avvenuto in concomitanza con un calo della pressione arteriosa media ed il paziente non ha avuto alcun deficit facciale post operatorio; in questo paziente inoltre il regime anestesilogico era di tipo bilanciato. E' possibile ipotizzare un ruolo concomitante svolto da diversi fattori sistemici (calo della pressione arteriosa, anestetici volatili) sulla modificazione dell'ampiezza di R1 in questo paziente, considerando l'assenza di deficit facciale dopo l'intervento.

Escludendo il paziente in cui fattori sistemici (calo della PA, uso di anestetici volatili) possono aver influito sulla modificazione dell'ampiezza di R1, abbiamo valutato l'outcome nei restanti 6 pazienti con BR patologico. Nell'immediato post operatorio, 5/6 pazienti hanno avuto un punteggio HB ≥ 3 , mentre un paziente ha avuto un punteggio HB ≤ 2 ; a distanza di 6 mesi, 2 pazienti erano migliorati (HB ≤ 2), mentre tre paziente hanno mantenuto un HB ≥ 3 (tabella 1.5).

Tabella 1.5. Blink Reflex e outcome.

Parametro IOM	Post Intervento		Follow up a 6 mesi	
	HB ≥ 3	HB ≤ 2	HB ≥ 3	HB ≤ 2
BR: 23 Patologico	5	1	3	3
Normale	0	17	0	17

La probabilità di avere un outcome sfavorevole, sia nel post intervento che a distanza di 6 mesi, è significativamente superiore nei pazienti con BR intraoperatorio patologico, in cui si è assistito pertanto ad un calo di ampiezza di R1 superiore al 50% rispetto al baseline (Fisher's exact test, $p < 0,05$). Questi risultati vanno comunque interpretati considerando il ridotto numero di pazienti analizzati.

Considerando la valutazione multimodale del monitoraggio del nervo faciale, che è stata eseguita in tutti i pazienti, tra i 7 pazienti in cui il BR è risultato patologico durante l'intervento, in 5/7 si sono registrate scariche A all'EMG free run, dato che correla anch'esso con l'outcome sfavorevole della funzione faciale. In questo sottogruppo di pazienti (BR patologico e scariche A), 4/5 hanno avuto un outcome sfavorevole nel post operatorio.

In 2/7 pazienti si sono registrate scariche B e C in assenza di scariche A; uno è il paziente in cui il BR è risultato patologico in concomitanza con il calo della pressione arteriosa sistemica e non ha avuto deficit faciale post operatorio; nell'altro paziente si è assistito a un outcome sfavorevole nel post operatorio (HB 3), con successivo miglioramento a 6 mesi dall'intervento (HB 2).

Tra i 7 pazienti con BR patologico, in 2 pazienti si è assistito ad un calo di ampiezza del cMAP del nervo faciale $>50\%$; entrambi hanno avuto un outcome sfavorevole nel post intervento; uno dei due ha recuperato nel follow up a 6 mesi (HB 2).

Tra i 17 pazienti in cui il BR si è mantenuto stabile durante l'intervento, in 3 sono state registrate scariche A, di breve durata; tutti hanno avuto un buon outcome dopo l'intervento.

1.5. DISCUSSIONE

La preservazione della funzione del nervo faciale è uno degli obiettivi da raggiungere nella chirurgia dell'APC, in quanto la paralisi facciale peggiora notevolmente la qualità di vita del paziente. In considerazione di ciò, sono state studiate molte tecniche per proteggere il nervo faciale durante l'intervento e per predire l'outcome postoperatorio (vedi premessa allo studio). Negli ultimi 25 anni le metodiche di scelta sono state la stimolazione diretta del nervo faciale e l'EMG free run. Più recentemente sono stati introdotti i MEP registrando dai muscoli faciali e, nel 2009, il Blink Reflex (BR).

Non esistono studi che abbiano valutato le modificazioni intraoperatorie del BR in relazione all'outcome post operatorio della funzione faciale.

I risultati di questo studio mostrano per la prima volta che, in una popolazione costituita da pazienti sottoposti a intervento chirurgico per la presenza di un processo espansivo nell'APC, il calo di ampiezza della componente R1 del BR monitorato intraoperatoriamente predice l'outcome negativo nell'immediato post operatorio e a distanza di 6 mesi.

Il BR è stato registrato durante l'intervento nel 72,7% dei pazienti; tale valore è inferiore rispetto al dato pubblicato da Deletis et al¹³, che riporta una percentuale di registrazione intraoperatoria dell'86,2%. In quest'ultimo lavoro, però, su 27 pazienti solo 5 erano affetti da neurinomi dell'8° nervo cranico, essendo stati inclusi anche pazienti con patologie extracraniche o patologie che non coinvolgevano direttamente il nervo faciale. E' ipotizzabile che la presenza di un interessamento del nervo faciale, anche subclinico rilevato ad una valutazione neurofisiologica preoperatoria, possa rendere più difficile la registrazione del BR durante l'intervento chirurgico. Nella nostra casistica, 6/9 (66,7%) pazienti in cui non è stato registrato il BR intraoperatoriamente mostravano un BR patologico nella valutazione preoperatoria da sofferenza del 7° nervo cranico omolaterale al lato della lesione. Nei 24 pazienti in cui il BR è stato registrato intraoperatoriamente, 6/24 (25%) mostravano lievi alterazioni alla valutazione preoperatoria.

Nonostante siano necessari ulteriori studi con un maggior numero di pazienti, tale aspetto valorizza la necessità di eseguire una valutazione neurofisiologica preoperatoria completa con lo scopo non solo di eseguire una corretta pianificazione del monitoraggio in un setting preoperatorio, ma anche per interpretare le difficoltà nell'ottenere un segnale neurofisiologico durante l'intervento se questo mostrava già alterazioni prima dell'intervento stesso.

Inoltre, la possibilità di usare un doppio treno di stimoli¹³, non eseguibile con la macchina di monitoraggio utilizzata, avrebbe forse potuto aumentare la percentuale di elicitazione del BR nella nostra popolazione.

Tra i 9 pazienti in cui il BR non è stato registrato, in 8 l'anestesia era TIVA, in 1 era bilanciata. Pur considerando il numero limitato di pazienti sottoposti ad anestesia bilanciata (3 in tutta la popolazione), in accordo con quanto già riscontrato in letteratura¹³, il BR si registra anche in pazienti in cui il regime anestesilogico è di tipo bilanciato. Non è possibile però escludere che l'utilizzo di anestetici volatili possa influire sulle modificazioni di ampiezza di R1. In un paziente, in cui è stato usato un regime

anestesiologico di tipo bilanciato, abbiamo infatti assistito ad un calo di ampiezza del BR significativo (>50% rispetto al baseline), non manifestandosi un deficit della funzione facciale dopo l'intervento. Sono necessari studi con un maggiore numero di pazienti che valutino il ruolo dell'anestesia bilanciata sulle modificazioni intraoperatorie del BR.

La latenza media (15 ms, range 10-19 ms) e l'ampiezza media (54,1 μ V, range 7-250 μ V) della risposta R1 ottenute nella nostra popolazione rientrano nel range riportato in letteratura¹³ (range latenza 8,9-16,5 ms, range ampiezza 7-798 μ V). Una volta ottenuto, il segnale è stabile e monitorabile.

In un paziente si è assistito ad un calo significativo di ampiezza di R1 in concomitanza con un calo dei valori di pressione arteriosa sistemica. Tale dato valorizza il ruolo svolto da fattori sistemici; come accade durante l'uso delle altre tecniche di monitoraggio neurofisiologico, variabili sistemiche (tra cui pressione arteriosa, temperatura corporea, boli di anestetici o accumulo di farmaci anestetici nel corso dell'intervento) vanno sempre valutati nell'interpretazione della modificazione di un segnale, in particolare quando non c'è una correlazione tra modificazione del parametro monitorato e atto chirurgico. L'utilizzo di un monitoraggio bilaterale del BR può essere di aiuto nel definire se un calo di ampiezza è legato all'atto chirurgico (nel quale caso sarà solo omolaterale alla lesione) o se è secondario a fattori sistemici (per cui si assiste a una modificazione del segnale bilateralmente). Inoltre, l'utilizzo di un monitoraggio EEG potrebbe essere utile per valutare il ruolo svolto da fattori sistemici come il calo della pressione arteriosa.

Dall'analisi dei dati rilevati nei pazienti in cui il BR è stato monitorabile emerge che il BR patologico durante l'intervento si associa significativamente a un outcome non favorevole sia nell'immediato post operatorio che nel follow up a distanza di 6 mesi.

In letteratura molteplici studi hanno valutato come i diversi parametri elettrofisiologici monitorati nel corso di interventi chirurgici sull'APC possono predire la comparsa di una paralisi facciale post operatoria.

I lavori pubblicati riguardanti la stimolazione diretta del nervo facciale hanno definito i valori di ampiezza assoluta dei cMAPs¹², evocati dopo stimolazione del nervo facciale all'emergenza dal tronco, i valori di soglia di stimolazione del nervo all'emergenza dal tronco encefalico^{28,29,30,31} e i valori del rapporto delle ampiezze dei cMAPs, ottenuti stimolando prossimalmente e distalmente alla sede della lesione^{34,35,36,37}, indicativi della comparsa di un deficit facciale dopo l'intervento (vedi premessa allo studio). I limiti principali di questi studi sono la disomogenea definizione di cMAP patologico, l'assenza di una standardizzazione delle tecniche di montaggio degli elettrodi di registrazione e dei

parametri di stimolazione, la disomogenea valutazione delle funzione facciale nei vari studi, sia come grado di deficit motorio sia come follow up a distanza dall'intervento. Ciò rende difficile il confronto dei risultati ottenuti impedendo la formulazione di protocolli conclusivi.

Romstock et al, nel 2000²⁰, studiando una popolazione costituita da 30 pazienti sottoposti a intervento chirurgico per neurinoma dell'acustico o meningioma dell'APC, ha dimostrato che la presenza del pattern di scarica A si associa significativamente allo sviluppo di una paralisi facciale post operatoria, valutata a una settimana dall'intervento, con una sensibilità dell'86% e una specificità dell'89%. Prell^{21,73}, ha valutato la relazione tra train time, costituito dalla somma degli intervalli di tempo in cui si registrano scariche A durante l'intervento chirurgico, e outcome sfavorevole in pazienti sottoposti a intervento per neurinoma dell'8° nervo cranico (vedi premessa allo studio). Il limite di quest'ultima metodica è la necessità di disporre di un software dedicato per l'analisi del train time, che al momento non è diffuso; ciò ne limita quindi l'applicabilità clinica.

Negli ultimi anni, diversi studi hanno inoltre dimostrato il ruolo del monitoraggio continuo dei MEPs faciali nel preservare la funzione facciale post operatoria^{41,48}. Nella nostra casistica non abbiamo preso in considerazione i risultati riguardanti tale metodica, che è stata eseguita solo in alcuni pazienti e in cui abbiamo inoltre riscontrato difficoltà nel registrare risposte dai muscoli faciali che fossero reale espressione dell'attivazione della via centrale di moto e non espressione dell'attivazione periferica del nervo faciale.

Nel nostro studio, tutti i pazienti con BR patologico e registrazione di scariche A (5 pazienti) hanno avuto un outcome negativo ad eccezione di uno. Tra i 17 pazienti con outcome positivo e BR normale in 3 abbiamo invece registrato anche scariche A, seppure di breve durata, dando pertanto un falso allarme al chirurgo. In un paziente con BR patologico si è verificato un deficit facciale post operatorio pur in assenza di scariche A e di modificazioni nell'ampiezza del cMAP dopo stimolazione diretta del nervo, identificando il BR come l'unica metodica che è stata in grado di predire il deficit dopo l'intervento.

Tali aspetti sottolineano l'importanza di un monitoraggio multimodale, in cui le varie tecniche non vengono valutate e interpretate singolarmente, ma in una visione unitaria che permette di cogliere con maggiore sensibilità un insulto sul nervo faciale, per evitare che questo si traduca poi in un deficit post operatorio.

Nonostante sia globalmente riconosciuto che diversi parametri neurofisiologici correlano con l'outcome facciale post operatorio, la mancanza di standardizzazione del montaggio

degli elettrodi e dei parametri di stimolazione non permette di giungere a conclusioni definitive su quale sia la tecnica migliore nel predire l'outcome.

E' importante l'utilizzo combinato delle diverse metodiche nello stesso intervento in quanto queste forniscono informazioni complementari in merito al possibile danno sul nervo faciale. La stimolazione diretta del nervo permette di identificarne e verificarne l'integrità funzionale, ma consente unicamente un monitoraggio intermittente; inoltre, in presenza di lesioni tumorali di grandi dimensioni, non è sempre possibile raggiungere il nervo da stimolare prima dell'asportazione della lesione. L'EMG free run permette un monitoraggio continuo dell'attività elettromiografica registrata sui muscoli di interesse, fornendo al chirurgo rapide informazioni in merito a un imminente danno del nervo. Quando il nervo viene gravemente danneggiato, l'ulteriore irritazione prossimale alla sede della lesione non produce più alcuna attività EMG. Nel caso estremo di sezione completa si assiste all'assenza di attività elettromiografica; in tale evenienza la stimolazione diretta del nervo, prossimalmente alla sede della lesione, e il BR possono confermare l'avvenuto danno funzionale.

L'esecuzione di un monitoraggio multimodale non richiede un dispendio di tempo maggiore per il montaggio degli elettrodi, in quanto gli elettrodi di registrazione posizionati nei muscoli facciali sono gli stessi per tutte e tre le tecniche. Inoltre, le moderne apparecchiature utilizzate in sala operatoria consentono la registrazione simultanea di più parametri neurofisiologici.

Nonostante i pochi lavori pubblicati sull'applicazione intraoperatoria del BR, i risultati di questo studio, pur con i limiti legati al numero ridotto di pazienti, supportano la sua facilità di esecuzione, la buona riproducibilità della tecnica e la sua utilità come metodica nel predire l'outcome post operatorio del nervo faciale.

1.6. CONCLUSIONI

La paralisi facciale costituisce una significativa complicanza dopo interventi sull'APC, nonostante il rischio si sia ridotto con l'introduzione del monitoraggio intraoperatorio. Le tecniche di monitoraggio consentono infatti di cogliere in tempo reale le alterazioni dei segnali monitorati, permettendo al chirurgo di modificare il proprio approccio per prevenire la comparsa di deficit neurologici.

Il nostro studio ha apportato nuovi risultati, non descritti da precedenti lavori, riguardanti il monitoraggio intraoperatorio del BR, le cui modificazioni intraoperatorie consentono di

predire la comparsa di una paralisi facciale post operatoria. Tale tecnica integra e completa le metodiche di monitoraggio del nervo faciale comunemente usate (l'EMG free run, la stimolazione diretta del nervo faciale, i MEPs del nervo faciale) nell'ottica di un monitoraggio multimodale che consenta di ottenere informazioni complementari sull'integrità funzionale del nervo, in tempo reale e in ogni momento durante l'intervento. Sono necessari ulteriori studi che indaghino il ruolo delle metodiche di monitoraggio, considerate singolarmente e in combinazione tra loro, su grandi casistiche di pazienti omogenee per patologia.

2. PREMESSA ALLO STUDIO 2: L'EMISPASMO FACIALE E IL MONITORAGGIO INTRAOPERATORIO DURANTE INTERVENTI DI DECOMPRESSIONE MICROVASCOLARE

L'emispasmo faciale (HFS) è caratterizzato dalla presenza di contrazioni involontarie irregolari dei muscoli faciali dell'emivolto, che solitamente coinvolge nelle fasi iniziali i muscoli periorbitali, per poi estendersi anche alla muscolatura faciale inferiore⁷⁴.

Sono state formulate due ipotesi per spiegare la patogenesi dell'HFS: l'ipotesi periferica e l'ipotesi centrale.

Secondo l'ipotesi periferica, l'HFS è la conseguenza di un danno cronico sul rivestimento mielinico del nervo faciale causato dalla compressione del nervo da parte di un vaso (arterioso o venoso) nel suo punto di emergenza dal tronco, anche se non sempre si evidenzia tale conflitto vascolo-nervoso alla RM encefalo^{74,75,76,77}. Il danno alla mielina favorisce la trasmissione efaptica di impulsi tra fibre nervose che appartengono a branche diverse del nervo faciale. Ciò si traduce, dal punto di vista neurofisiologico, nella Lateral Spread Response (LSR), in cui dopo stimolazione di una branca del nervo faciale si registra una risposta (Abnormal Muscle Response, AMR) in muscoli faciali innervati da un'altra branca^{54,78}.

In accordo con questa ipotesi, il trattamento chirurgico dell'HFS si basa sulla decompressione microvascolare del nervo faciale, in cui il nervo faciale viene separato dal vaso che causa il conflitto frapponendo tra di essi teflon o un frammento di muscolo⁷⁹.

Secondo l'ipotesi centrale, l'HFS è causato dall'ipereccitabilità dei motoneuroni faciali, costantemente bombardati da impulsi antidromici che decorrono lungo il nervo faciale e che sono generati dalle pulsazioni del vaso aberrante^{80,81,82,83,84,85,86}.

Dal punto di vista neurofisiologico, l'HFS si caratterizza, alla registrazione EMG eseguita nei muscoli faciali, per la presenza di scariche irregolari di PUM ad alta frequenza (80-200 Hz). La trasmissione efaptica tra fibre di branche diverse del nervo faciale determina inoltre la comparsa della LSR e la registrazione dell'AMR, come sopra descritto. Il Blink Reflex (BR) nei pazienti affetti da HFS mostra la diffusione delle risposte R1 e R2 sui muscoli del distretto faciale inferiore; la stimolazione del nervo sovraorbitario omolaterale all'HFS permette, infatti, di registrare una risposta R1 e R2 non solo sul muscolo orbicolare dell'occhio (OO) ma anche sui muscoli orbicolare della bocca (OB), mentale e platisma omolaterali all'HFS.

Sono state formulate diverse ipotesi per spiegare la diffusione delle risposte del BR nei pazienti affetti da HFS⁷⁴ (fig 2.1). Secondo una prima ipotesi, la stimolazione del nervo sovraorbitario attiva i motoneuroni faciali diretti al muscolo OO (come avviene nel BR normale); gli assoni del nervo faciale diretti al muscolo OO determinano poi l'eccitazione degli assoni diretti al muscolo OB nella sede di presunta demielinizzazione del nervo attraverso un meccanismo di trasmissione efaptica di impulsi⁸⁷. Una seconda ipotesi considera invece che la stimolazione del nervo sovraorbitario non attivi solo i motoneuroni faciali diretti al muscolo OO, ma anche i motoneuroni diretti al muscolo OB, come conseguenza dell'ipereccitabilità dei motoneuroni faciali, della riorganizzazione del nucleo faciale o per un'ipereccitabilità di interneuroni nel tronco encefalico⁸². Un'altra ipotesi, infine, considera che lo stimolo elettrico attivi non solo il nervo sovraorbitario ma anche i terminali degli assoni del nervo faciale che decorrono nei muscoli faciali superficiali che si trovano al di sotto dell'elettrodo. Questi assoni trasmettono poi per via efaptica gli impulsi ad assoni diretti ai muscoli del distretto faciale inferiore nel sito di demielinizzazione del nervo faciale⁸⁸ (fig 2.1).

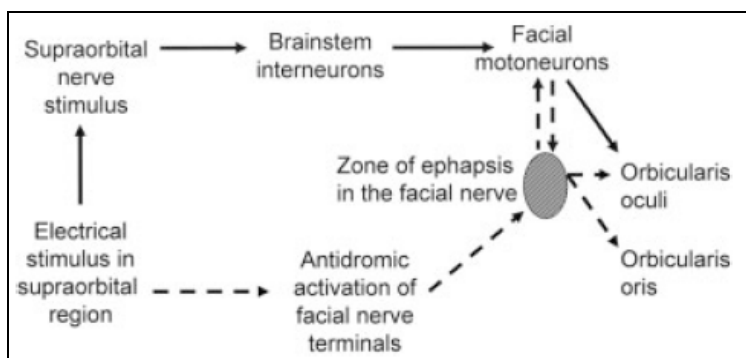


Fig 2.1. Rappresentazione schematica dei possibili meccanismi che sottendono la diffusione delle risposte del BR nei pazienti affetti da HFS⁷⁴.

Il monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio durante interventi di decompressione microvascolare per il trattamento dell'HFS ha lo scopo di preservare le funzioni nervose a rischio, in particolare la funzione uditiva e la funzione faciale, e di valutare l'efficacia della decompressione analizzando la scomparsa della LSR. Diversi studi^{89,90} hanno infatti dimostrato come il monitoraggio intraoperatorio della "lateral-spread response" (LSR) predice il buon successo dell'intervento. Talvolta però, nonostante un'efficace decompressione microvascolare, la LSR e l'emispasmo persistono; in questi pazienti la risoluzione dell'emispasmo può avvenire anche a distanza di un anno dall'intervento; tale

risoluzione tardiva supporta l'ipotesi che meccanismi centrali favoriscano la persistenza dell'HFS dopo l'intervento.

Fernandez-Conejero et al⁹¹ ha descritto, nel 2012, le diverse tecniche che si possono utilizzare nel corso del monitoraggio intraoperatorio durante interventi di decompressione microvascolare per HFS: i BAEPs (mandatorio per preservare la funzione uditiva), la LSR, l'onda F del nervo faciale, i MEPs faciali e il Blink Reflex (BR). Vengono identificati come predittivi della buona efficacia della decompressione i seguenti fattori: la scomparsa della LSR o l'aumento della soglia per elicitare la risposta; l'aumento dell'intensità di stimolo o del numero di stimoli nel treno per elicitare i MEPs faciali⁹²; la scomparsa o l'aumento della soglia di intensità per elicitare la risposta F del nervo faciale. Per quanto riguarda il BR, viene descritto un incremento della soglia di intensità di stimolo o un aumento del numero di stimoli all'interno del treno per elicitare la risposta R1 dopo l'avvenuta decompressione; non emerge però in tale lavoro se la risposta R1 viene registrata sul muscolo OO, sui muscoli del distretto faciale inferiore o su entrambi.

STUDIO 2. IL BLINK REFLEX NEL MONITORAGGIO INTRAOPERATORIO DURANTE INTERVENTI DI DECOMPRESSIONE MICROVASCOLARE DEL 7° NERVO CRANICO

2.1. INTRODUZIONE

L'intervento di MVD del nervo faciale si è dimostrato efficace nel risolvere l'HFS in più del 90% dei casi⁹³.

Il monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio ha lo scopo non solo di preservare la funzione delle strutture nervose a rischio durante l'intervento, ma anche di guidare il chirurgo nell'identificazione del reale sito del conflitto vascolo-nervoso e nella risoluzione di quest'ultimo attraverso la valutazione della modificazione dei segnali monitorati. Il monitoraggio del BR durante interventi di MVD è stato descritto in un unico lavoro⁹¹, e attualmente non esistono studi che valutino le modificazioni del BR durante l'intervento in relazione all'outcome post operatorio.

Con questo studio abbiamo voluto pertanto approfondire il ruolo del BR durante interventi di decompressione microvascolare per emispasmo faciale.

2.2. OBIETTIVI

Gli obiettivi di questo studio sono:

- 1- Valutare se in pazienti affetti da HFS è possibile la registrazione intraoperatoria della diffusione della componente R1 del BR sui muscoli del distretto facciale inferiore.
- 2- Valutare se la scomparsa o la riduzione di ampiezza di R1 registrata sui muscoli del distretto facciale inferiore durante interventi di MVD predice la risoluzione dell'emispasmo facciale.

2.3. MATERIALI E METODI

La popolazione è costituita da tutti i pazienti sottoposti ad intervento di MVD, con l'ausilio del Monitoraggio Neurofisiologico Intraoperatorio (UOS di Neurofisiologia-Dipartimento Neuroscienze e Riabilitazione, Ospedale S. Anna, Ferrara), presso l'UO di Neurochirurgia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Anna di Ferrara, nel periodo compreso tra Gennaio 2010 e Gennaio 2016.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una RM encefalo preoperatoria e ad una valutazione neurofisiologica preoperatoria che comprende la registrazione del Blink Reflex dai muscoli orbicolare dell'occhio e orbicolare della bocca, l'elettromiografia dei muscoli faciali ed i BAEPs.

Dopo l'intervento, i pazienti sono stati valutati clinicamente e con studio neurofisiologico a distanza di una settimana e di un anno dall'intervento.

L'intervento di MVD è stato eseguito mediante accesso retrosigmoideo; raggiunto l'angolo pontocerebellare, il chirurgo esplorava ed identificava la sede del presunto conflitto e posizionava un frammento di muscolo temporale tra il nervo e il vaso.

In tutti i pazienti è stata usata TIVA come regime anestesiológico.

Il monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio è stato eseguito con l'ausilio delle seguenti tecniche: Blink Reflex; LSR; EMG free run; stimolazione diretta del nervo facciale; BAEPs.

Il Blink Reflex è stato registrato secondo la tecnica descritta da Deletis et al¹³. Gli elettrodi di stimolazione usati erano elettrodi ad ago posti sul nervo sovraorbitario omolaterale al lato dell'emispasmo. Per l'evocazione della componente R1 è stato somministrato un treno di 4-6 stimoli (ISI 2 ms, intensità 20-50 mA, durata stimolo 0,2 ms); è stata quindi eseguita

la media di due tracce ottenute da due stimoli di polarità opposta. Gli elettrodi di registrazione ad ago sono stati inseriti nei muscoli OO, OB e mentale. Filtri per l'acquisizione del segnale: 70-1200 Hz. E' stato considerato come valore di "baseline" la migliore risposta (in termini di ampiezza e riproducibilità) ottenuta prima dell'apertura della dura madre.

La LSR è stata ottenuta mediante stimolazione alternativamente della branca zigomatica e del ramo marginale della mandibola del nervo faciale utilizzando elettrodi ad ago; lo stimolo era a corrente costante, di durata pari a 0,2 ms, ad una intensità soglia necessaria per evocare la risposta. Per la registrazione sono stati usati elettrodi ad ago, inseriti nei muscoli innervati dalle rispettive branche (orbicolare dell'occhio e mentale), che corrispondono agli stessi elettrodi usati per registrare il BR.

La stimolazione diretta del nervo faciale è stata eseguita dal chirurgo con uno stimolatore bipolare concentrico; la stimolazione era a corrente costante e la durata dello stimolo di 100 μ s. Sono stati usati come elettrodi di registrazione gli elettrodi ad ago posizionati nei muscoli OO, OB e mentale utilizzati per registrare il BR. Il cMAP del nervo faciale è stato eseguito quando il chirurgo ne richiedeva l'identificazione anatomica. L'intensità di stimolazione veniva gradualmente aumentata finchè non si registrava la risposta.

Per la registrazione dell'EMG free run dai muscoli facciali sono stati usati gli stessi elettrodi ad ago posizionati nei muscoli OO, OB e mentale che permettevano la registrazione del cMAP e del BR. In considerazione della vicinanza anatomica del 5° nervo cranico, in tutti i pazienti è stato eseguito anche il monitoraggio della componente motoria del nervo trigemino attraverso l'EMG free run e, quando richiesto dal chirurgo, con la stimolazione diretta del nervo. Gli elettrodi di registrazione ad ago sono stati posizionati nei muscoli massetere e temporale.

I BAEPs sono stati monitorati in tutti i pazienti secondo i montaggi standard descritti nella premessa allo studio 1.

Tutti i monitoraggi sono stati eseguiti con la macchina Endeavor Viasys Healthcare, Madison, in presenza di un medico neurofisiologo e di un tecnico di neurofisiopatologia.

2.4. RISULTATI

La popolazione valutata è costituita da 11 pazienti, 3 maschi e 8 femmine, di età media 54,5 anni (range 42-69 anni) (tabella 2.1).

Tabella 2.1. Caratteristiche della popolazione.

Caratteristiche della popolazione	n° pazienti	%
Maschi	3	27,3
Femmine	8	72,7
Età media: 54,5 anni (range: 42-69)		

La RM encefalo preoperatoria ha mostrato la presenza di un conflitto con l'arteria cerebellare antero inferiore (AICA) in 5/10 pazienti, con un vaso proveniente dall'arteria vertebrale in 3/10 pazienti, con l'arteria cerebellare postero inferiore in 1/10 pazienti. In un paziente il conflitto non era evidente alla RM encefalo, mentre è stato evidenziato intraoperatoriamente (AICA).

In tutti i pazienti, la valutazione del BR eseguita preoperatoriamente mostrava la diffusione di R1 e R2 sui muscoli del distretto faciale inferiore.

Durante l'intervento chirurgico, la componente R1 del BR è stata registrata, omolateralmente al lato dell'emiparalisi, sui muscoli OO, OB e mentale in 10/11 pazienti (90,9%) (fig 2.2).

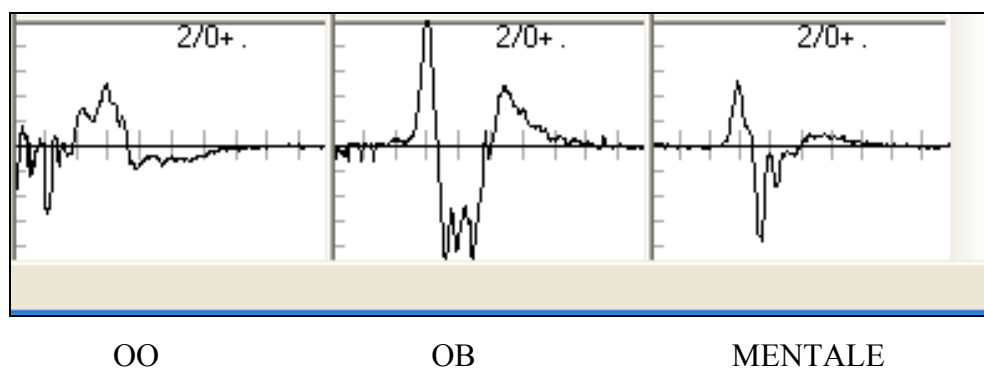


Fig 2.2. Registrazione della componente R1 sui muscoli orbicolare dell'occhio (OO), orbicolare della bocca (OB) e mentale. Sensibilità 10 μ V/divisione; time base 5 ms/divisione.

In 1/11 pazienti non è stato possibile registrare il BR ed il monitoraggio è stato eseguito tramite la LSR.

In nessun paziente è stato possibile registrare la componente R2 dai muscoli del distretto faciale superiore ed inferiore, dato che può essere legato all'azione soppressiva dell'anestesia generale sulla componente polisinaptica R2.

I parametri di stimolazione usati per ottenere il BR sono costituiti da un treno di 4 o 5 stimoli (ISI 2 ms), durata stimolo 0,2 ms, e da un'intensità variabile da 15 a 37 mA.

La componente R1 registrata sul muscolo mentale ha una latenza media al baseline di 14,6 ms (range 12-18 ms) e un'ampiezza media al baseline di 116,5 μ V (range 40-500 μ V) (tabella 2.2).

Tabella 2.2. Latenze e ampiezze della componente R1 registrata sul muscolo mentale durante l'intervento chirurgico. Amp iniziale: ampiezza al baseline; Amp finale: ampiezza al termine dell'intervento; calo Amp: calo di ampiezza in percentuale alla fine dell'intervento rispetto al baseline. In verde: pazienti in cui l'emispasmo persiste, seppure attenuato, a una settimana e a un anno dall'intervento; in giallo: pazienti in cui l'emispasmo persiste a una settimana ma si risolve a distanza di un anno dall'intervento; in arancio: pazienti con risoluzione dell'emispasmo a una settimana e che si mantiene ad un anno dall'intervento.

IOM	Componente R1 registrata sul muscolo mentale			
Pz	Latenza (ms)	Amp iniziale (μ V)	Amp finale (μ V)	Calo Amp (%)
1	14,8	70	52	25,7
2	16	40	20	50
3	15	160	140	12,5
4	12	500	0	100
5	12	80	38	52,5
6	15	100	0	100
7	12,3	80	0	100
8	15	40	25	37,5
9	16	45	0	100
10	18	50	0	100

Nel corso dell'intervento di MVD si è assistito alla scomparsa completa della diffusione di R1 sul muscolo OB e mentale in 5/10 pazienti (tabella 2.2: pazienti n°4, 6, 7, 9, 10, colore arancio). In tutti i pazienti in cui si è assistito alla scomparsa della diffusione di R1 durante

l'intervento (fig 2.3), l'emispasmo faciale era completamente risolto fin dalla prima settimana dopo l'intervento, e si è mantenuto risolto anche a distanza di un anno dall'intervento.

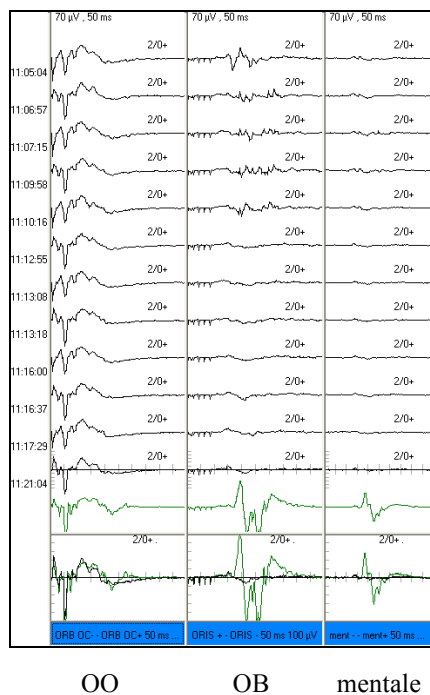


Fig 2.3. Durante le manovre di decompressione microvascolare si assiste al marcato calo di ampiezza (nella figura, dall'alto verso il basso) e poi alla scomparsa della diffusione di R1 sui muscoli OB e mentale, mentre permane invariata la componente R1 registrata sul muscolo OO. In verde la traccia al baseline, prima dell'apertura della dura madre.

Negli altri 5 pazienti (tabella 2.2: pazienti n° 1, 2, 3, 5, 8) si è assistito ad un calo di ampiezza di R1 registrata dal muscolo mentale variabile tra il 12,5% e il 52,5% rispetto al valore di ampiezza del baseline. In questi pazienti l'emispasmo persisteva a distanza di una settimana dall'intervento, seppure migliorato clinicamente rispetto al preoperatorio. A distanza di un anno l'evoluzione dell'emispasmo è stata variabile: in 2/5 pazienti (pazienti n° 3 e 5 della tabella 2.2, colore giallo) si è assistito ad una risoluzione completa, clinica e neurofisiologica; in 3/5 pazienti (pazienti n° 1, 2, 8 della tabella 2.2, colore verde) l'emispasmo persisteva, seppure attenuato rispetto al preoperatorio (fig 2.4, 2.5, 2.6).

Tutti i pazienti con persistenza dell'emispasmo sotto stati sottoposti a una RM encefalo a distanza di 6 mesi dall'intervento, che ha mostrato l'assenza di complicanze e la risoluzione del conflitto.

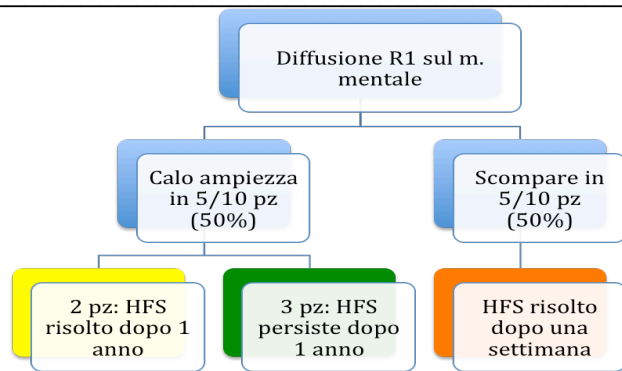


Fig 2.4. Outcome nel postoperatorio a distanza di una settimana e di un anno dall'intervento.

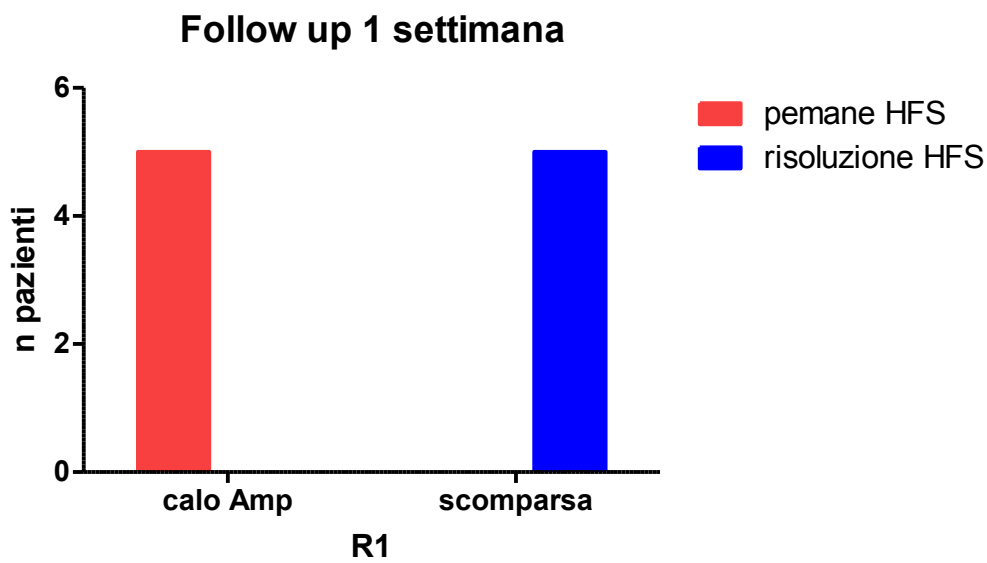


Fig 2.5. Relazione tra calo di ampiezza o scomparsa della componente R1 sul muscolo mentale e outcome a 1 settimana dopo l'intervento.

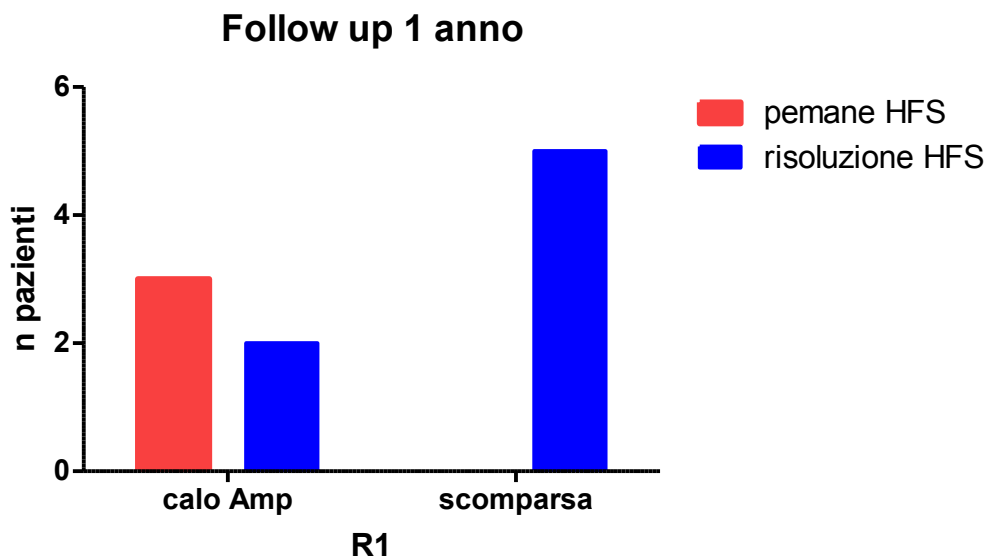


Fig 2.6. Relazione tra calo di ampiezza o scomparsa della componente R1 sul muscolo

mentale e outcome a 1 anno dopo l'intervento.

Nel nostro studio, 7/10 (70%) pazienti hanno avuto pertanto una risoluzione completa dell'emispasmo a distanza di un anno dall'intervento; di questi, 5 fin dall'immediato post operatorio.

In 3/10 pazienti abbiamo assistito ad un calo di ampiezza o alla scomparsa di R1 sui muscoli del distretto faciale inferiore subito dopo l'apertura della dura madre (fig. 2.7). Dopo il posizionamento del frammento di muscolo tra il vaso e il nervo faciale, abbiamo assistito ad un ulteriore calo di ampiezza di R1 o al mantenimento della scomparsa della diffusione. Diversi Autori descrivono un comportamento analogo della LSR, che può scomparire all'apertura della dura. E' stato ipotizzato che tale aspetto possa essere dovuto alla retrazione del cervelletto (che può già di per sé allontanare il vaso, che causa il conflitto, dal nervo faciale) o all'apertura dell'aracnoide con il conseguente drenaggio del liquor^{94,95,96}. E' possibile che tali meccanismi siano alla base anche della scomparsa della diffusione di R1 all'apertura della dura.

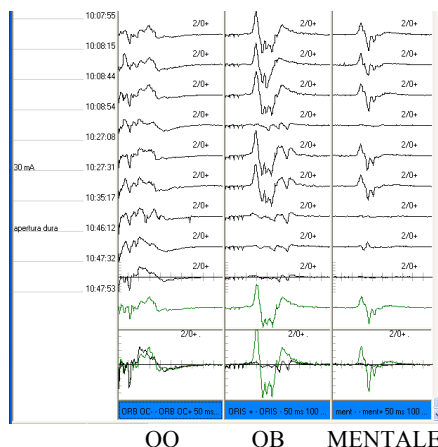


Fig. 2.7. Scomparsa della diffusione di R1 dopo l'apertura della dura madre (terz'ultima traccia) sul muscolo mentale e marcato calo di ampiezza sul muscolo OB. In verde la traccia al baseline.

In 4/10 pazienti è stato eseguito sia il monitoraggio della LSR che del BR: in due pazienti si è assistito alla scomparsa sia dell'AMR che della diffusione di R1; entrambi hanno avuto una risoluzione totale dell'emispasmo fin dalla prima settimana dopo l'intervento. In un paziente l'AMR è scomparsa mentre la diffusione di R1 persisteva, seppure con un calo di ampiezza rispetto al baseline; in questo paziente l'emispasmo non si è risolto a un anno dall'intervento. Infine, in un caso si è assistito alla persistenza sia dell'AMR che della

diffusione di R1, nonostante i vari tentativi del chirurgo di identificare e separare con frammenti di muscolo i vari possibili vasi alla base del conflitto; in questo paziente l'emispasmo non si è risolto né a una settimana né a un anno dall'intervento

In due pazienti si è assistito alla comparsa di un deficit facciale transitorio, pari a un valore della scala HB di 3 e 4 rispettivamente, successivamente recuperato totalmente; in tali pazienti sono state registrate scariche A, B e C all'EMG free run e in un paziente si è assistito ad un calo di ampiezza di R1 registrato dal muscolo OO superiore al 50% rispetto al valore di ampiezza del baseline. In tutti gli altri pazienti l'ampiezza di R1 registrata dal muscolo OO è rimasta stabile durante l'intervento.

In 4/11 pazienti abbiamo assistito a modificazioni transitorie significative dei BAEPs (aumento della latenza dell'onda V di 1 ms o calo di ampiezza dell'onda V superiore al 50% rispetto al baseline); tali alterazioni sono state recuperate dopo sospensione temporanea delle manovre chirurgiche o riduzione della trazione sul pacchetto acustico-faciale o della retrazione del cervelletto. Nessun paziente ha avuto deficit permanenti dell'udito postoperatori.

2.5. DISCUSSIONE

L'intervento chirurgico di decompressione microvascolare è stato introdotto negli anni 70^{79,97}. La casistica con il maggior numero di pazienti (>1100) riporta una percentuale di successo del 94,1%, con un rischio di perdita dell'udito dell'1,1% e di paresi faciale dello 0,7%⁹³.

Il monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio in questi interventi ha lo scopo di ridurre il rischio di lesioni alle strutture nervose, in particolare al 7° e all'8° nervo cranico; quest'ultimo è particolarmente vulnerabile in quanto può essere danneggiato durante la retrazione del cervelletto, la manipolazione dell'arteria labirintica, oppure per trauma diretto sul nervo o per trauma indiretto causato dalla coagulazione.

Il monitoraggio negli interventi di MVD comprende inoltre tecniche che hanno lo scopo di predire il buon risultato della decompressione. La tecnica più utilizzata è la LSR.

Nel 1985 Møller e Jannetta dimostrarono che nei pazienti affetti da emispasmo facciale la stimolazione di una branca del nervo faciale genera una risposta (AMR) nei muscoli innervati da un'altra branca del nervo faciale. Tale risposta è dovuta alla trasmissione efaptica di impulsi tra fibre che appartengono a branche diverse del nervo⁹⁸. Nel corso dell'intervento chirurgico di MVD, la LSR scompare dopo pochi secondi dall'efficace

decompressione del nervo, pertanto il monitoraggio dell'AMR può guidare il chirurgo per migliorare l'outcome postoperatorio⁹⁹. Se l'AMR persiste durante l'intervento, è possibile che un altro vaso sia responsabile del conflitto; l'identificazione del vaso che realmente causa il conflitto ed il suo allontanamento dal nervo faciale determinerà la scomparsa completa dell'AMR. Nonostante il monitoraggio della LSR sia una tecnica considerata efficace nel predire l'outcome dopo l'intervento di MVD¹⁰⁰, il valore pratico di tale metodica è tuttora controverso. Infatti, in alcuni pazienti l'AMR non scompare mai completamente durante l'intervento; in tali pazienti si assiste tuttavia ad una risoluzione tardiva dell'emispasmo, anche a distanza di un anno dall'intervento. L'incidenza di tali casi è estremamente variabile, da un 7% a un 47%^{101,102}; tale variabilità è legata alle differenti tecniche chirurgiche utilizzate nei vari centri. Per esempio, nella casistica riportata da Shin et al¹⁰³ la percentuale di persistenza dell'AMR era del 47% e solo il 71% di questi pazienti ha ottenuto una risoluzione a lungo termine dell'emispasmo. Tobishima et al¹⁰¹ ha inoltre evidenziato come, su 131 pazienti trattati con MVD per HFS, l'outcome ad un anno dopo l'intervento fosse uguale nel gruppo dei pazienti in cui l'AMR persisteva e nel gruppo di pazienti in cui l'AMR scompariva.

Considerando i limiti della LSR, nel corso degli anni sono state studiate altre tecniche neurofisiologiche per monitorare la risoluzione intraoperatoria del conflitto.

L'onda F del nervo faciale origina dall'attivazione antidromica di parte dei motoneuroni faciali in seguito a stimolazione elettrica periferica. L'onda F rappresenta un indice di eccitabilità dei motoneuroni¹⁰⁴. Studi neurofisiologici in laboratorio in pazienti affetti da HFS hanno dimostrato che la persistenza dell'onda F diminuisce dopo un'efficace MVD, anche se in alcuni casi ciò avviene a distanza di due anni dall'intervento in concomitanza con la scomparsa clinica dell'emispasmo¹⁰⁵. Il monitoraggio dell'onda F del nervo faciale in corso di interventi di MVD, eseguito in associazione alla LSR, mostra che quando scompare l'AMR scompare anche l'onda F del faciale; tale aspetto sarebbe indicativo dell'immediata modificazione dell'eccitabilità del nucleo faciale all'avvenuta decompressione⁹¹.

L'utilizzo dei MEPs faciali durante gli interventi di MVD permette di avere informazioni sull'integrità di tutta la via motoria faciale. In corso di anestesia generale è necessario un treno di stimoli per elicitare i MEPs. In pazienti affetti da HFS è stata però descritta la possibilità di registrare i MEPs faciali applicando un solo stimolo elettrico transcranico, distinguendo tale risposta dall'attivazione periferica del nervo faciale in base alla latenza delle risposte registrate¹⁰⁶. Dopo l'efficace decompressione del nervo, è necessario

umentare il numero di stimoli o l'intensità dello stimolo per poter registrare i MEPs faciali. In un unico studio, la contemporanea registrazione della LSR e dei MEPs faciali ha mostrato che la scomparsa della LSR coincide con l'impossibilità di elicitarne i MEPs con un solo stimolo⁹¹. Altri studi^{89,92} hanno invece analizzato la modificazione di ampiezza dei MEPs faciali durante l'intervento di MVD, dimostrando che un calo di ampiezza superiore al 50% rispetto al baseline correla con la risoluzione dell'emispasmo a lungo termine. Il limite dell'applicazione della metodica in questi interventi è legato al disturbo recato al chirurgo che necessita di interrompere temporaneamente le manovre chirurgiche a causa del movimento del paziente sul letto operatorio in seguito alla somministrazione dello stimolo elettrico transcranico.

Nel 2012 Fernández-Conejero et al⁹¹, per la prima volta, ha descritto il monitoraggio del BR negli interventi di MVD. In una casistica di 17 pazienti, viene mostrata, su 11 pazienti, una modificazione della soglia di stimolo (incremento dell'intensità) o un aumento del numero di stimoli all'interno del treno necessario per evocare il BR dopo l'avvenuta decompressione. Gli Autori concludono che tale fenomeno sia legato ad una riduzione dell'eccitabilità del nucleo faciale dopo un'efficace MVD. In tale lavoro non emerge però se la risposta R1 viene registrata dal muscolo OO o dai muscoli del distretto faciale inferiore. Inoltre, non viene descritto l'outcome dei pazienti nel post operatorio, non potendo pertanto correlare i risultati neurofisiologici ottenuti intraoperatoriamente con la risoluzione dell'emispasmo.

Partendo dallo studio neurofisiologico in laboratorio dell'emispasmo faciale, in cui si registra la diffusione delle risposte del BR nei muscoli del distretto faciale inferiore, ed essendo stata descritta la possibilità di elicitarne la componente R1 del BR in sala operatoria¹³, abbiamo dimostrato, in questo studio, per la prima volta, che nei pazienti affetti da HFS si registra la diffusione della componente R1 del BR nei muscoli del distretto faciale inferiore durante interventi di MVD in anestesia generale (TIVA).

Abbiamo quindi analizzato le modificazioni in ampiezza della componente R1 che diffonde nei muscoli del distretto faciale inferiore nel corso dell'intervento chirurgico, valutando la loro possibile relazione con la risoluzione postoperatoria dell'emispasmo. Da tale analisi è emerso che la scomparsa della diffusione di R1 sui muscoli del distretto faciale inferiore predice la risoluzione completa dell'HFS fin dalla prima settimana dopo l'intervento. Nei pazienti in cui si assiste solo ad un calo di ampiezza di R1 sui muscoli del distretto faciale inferiore, la risoluzione dell'emispasmo può avvenire anche a distanza di

un anno dall'intervento. Tali risultati si avvicinano a quanto emerge dagli studi sul monitoraggio intraoperatorio della LSR, in cui si può assistere a una risoluzione tardiva dell'emispasmo nei pazienti in cui persiste l'AMR¹⁰⁷, e depongono per un possibile ruolo svolto da meccanismi centrali nel mantenimento dell'HFS dopo l'intervento.

Pur con i limiti legati alla casistica ridotta, da questo studio emerge che la scomparsa della diffusione di R1 durante l'intervento predice la risoluzione precoce dell'emispasmo faciale.

Casistiche con un maggior numero di pazienti e studi multicentrici potranno fornire maggiori risultati relativi all'outcome a lungo termine.

Sono necessari inoltre studi in cui vengano valutate contemporaneamente nello stesso intervento più metodiche intraoperatorie, non solo la LSR e il BR, ma anche i MEPs faciali, l'onda F del faciale e l'attività EMG free run¹⁰⁸, per valutare se esiste una metodica con maggiore sensibilità e specificità rispetto alle altre e per approfondire e interpretare le modificazioni di ciascun parametro neurofisiologico in relazione all'outcome. Tali studi, attraverso la valutazione intraoperatoria della modificazione dell'eccitabilità del nervo faciale, dei MEPs faciali e del BR, permetterebbero inoltre di arricchire le conoscenze in merito alla complessa fisiopatologia dell'HFS.

2.6. CONCLUSIONI

Con questo studio per la prima volta viene dimostrato che è possibile la registrazione intraoperatoria della diffusione della componente R1 nei muscoli del distretto faciale inferiore nei pazienti affetti da HFS e che la scomparsa intraoperatoria della diffusione di R1 predice la risoluzione precoce dell'HFS.

Il monitoraggio intraoperatorio del BR può essere una tecnica complementare durante interventi di MVD del nervo faciale.

3. PREMESSA ALLO STUDIO 3: IL MONITORAGGIO INTRAOPERATORIO NELLA CORREZIONE DELLE DEFORMITÀ DEL RACHIDE

La scoliosi è una deformità del rachide complessa, caratterizzata da curvature patologiche identificabili su tre piani: coronale, sagittale, rotazionale.

Viene classificata in 4 tipi: idiopatica, congenita, neuromuscolare e degenerativa.

L'intervento chirurgico ha lo scopo di arrestare la progressione della patologia e di correggere le deformità sul piano coronale e sagittale, riducendo anche il dolore che spesso si associa.

Il progresso della tecnologia medica, con l'avvento di strumentazione spinale di terza e quarta generazione, ha notevolmente facilitato la possibilità di ottenere una solida artrodesi e ha migliorato la capacità di correggere le curvature, aumentando però il rischio di lesioni al midollo spinale e alle radici spinali. Il posizionamento di ogni singola parte della strumentazione porta infatti con sé il rischio di malposizionamento e lesione alle strutture nervose o vascolari vicine; inoltre, ciascuna manovra correttiva (trazione, derotazione della colonna) ha il potenziale rischio di causare conseguenze neurologiche devastanti.

Lo scopo del monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio in questi interventi è di identificare il danno neurologico imminente ad uno stadio precoce che permetta al chirurgo di intervenire e di eliminare o minimizzare il rischio di danno postoperatorio. In presenza di una modificazione dei segnali monitorati vengono infatti immediatamente attuate strategie per proteggere la funzione spinale, tra cui la riduzione della correzione sulla colonna, la rimozione o il riposizionamento della strumentazione, l'aumento della pressione arteriosa media o del volume ematico e la somministrazione di steroidi. In considerazione dei gravi rischi che comporta tale chirurgia, spesso eseguita in pazienti giovani che non hanno alcun deficit neurologico preoperatorio, il monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio, che ha consentito di ridurre i danni connessi all'intervento, è diventato mandatorio^{109,110,111}. Le tecniche intraoperatorie utilizzate sono i SEPs e i MEPs. Il monitoraggio dell'onda D non è raccomandato per l'imprevedibile relazione spaziale tra elettrodo registrante e midollo spinale, che è soggetta a variazioni in seguito alle manovre di correzione sulla colonna, determinando pertanto una registrazione intraoperatoria non attendibile con variazioni di ampiezza dell'onda D secondarie allo

spostamento dell'elettrodo e non ad un danno alla via corticospinale¹¹². Per ridurre il rischio di danno meccanico (stiramento, compressione) delle radici spinali vengono inoltre utilizzate la registrazione intraoperatoria dell'EMG free run¹¹³ e la "pedicle screw stimulation". Quest'ultima tecnica viene utilizzata durante le manovre di inserimento delle viti nei peduncoli vertebrali. Consiste nella stimolazione catodica monopolare, con una durata dello stimolo di 0,3 ms, delle viti. Viene valutata la soglia utilizzata per evocare il cMAP registrando nei muscoli degli arti inferiori (grande adduttore, retto del femore o vasto mediale, tibiale anteriore, abductore dell'alluce). Se si registra una risposta (nel muscolo corrispondente) ad un'intensità di stimolo inferiore a 2,8 mA, significa che è presente una breccia nel peduncolo e che la vite è pertanto malposizionata. Se invece si registra un cMAP utilizzando un'intensità di stimolo superiore a 8 mA, la probabilità della presenza di una breccia è dello 0,3%¹¹⁴. Se si identifica una breccia, la vite viene rimossa e riposizionata. Tale tecnica permette di ridurre il rischio di un reintervento a causa del malposizionamento di una vite. Questa tecnica può essere utilizzata anche per le viti inserite nei peduncoli delle vertebre toraciche; in questo caso il cMAP sarà registrato dai muscoli intercostali¹¹⁵.

Nel corso dell'intervento chirurgico, in presenza di una modificazione dei segnali neurofisiologici monitorati, il primo passo è quello di correggere immediatamente la manovra chirurgica che ha causato tale cambiamento, per esempio riducendo il grado di correzione della curvatura o rimuovendo e riposizionando le barre. Inoltre, poichè nella maggior parte dei casi il danno è di natura vascolare, con o senza vasospasmo associato, è necessario aumentare la pressione arteriosa media in presenza di ipotensione, cercando di mantenere dei valori di pressione arteriosa media al di sopra di 80 mmHg¹¹⁶; può essere inoltre considerato l'aumento della volemia, l'irrigazione locale con soluzione salina e la somministrazione di steroidi endovena per ridurre l'edema vasogenico.

In considerazione degli elevati rischi legati all'intervento, il monitoraggio intraoperatorio è diventato indispensabile negli interventi di correzione della scoliosi.

Un recente studio pubblicato da Scibilia et al¹¹⁹ ha confermato il ruolo del monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio durante interventi di resezione di tumori intraspinali. In questo studio emerge che le tecniche di mappaggio e di monitoraggio non sono sufficienti, se usate singolarmente, per valutare la complessa funzione spinale durante l'intervento, mentre viene dimostrato il ruolo del monitoraggio multimodale, in cui più tecniche vengono utilizzate nello stesso intervento; ciò consente di predire con maggior accuratezza la presenza di un danno neurologico imminente, consentendo quindi di ridurre il rischio di

STUDIO 3. I POTENZIALI EVOCATI SOMATOSENSORIALI DEL NERVO SAFENO DURANTE INTERVENTI DI CORREZIONE DI SCOLIOSI

3.1. INTRODUZIONE

Il monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio durante interventi per scoliosi ha lo scopo di preservare la funzione del midollo spinale, riducendo in particolare il rischio di insulti vascolari, e di evitare il possibile danno meccanico sulle radici spinali.

Comprende le seguenti tecniche: potenziali evocati motori e somatosensoriali ai 4 arti; EMG free run dei muscoli degli arti inferiori e “pedicle screw stimulation”.

Per quanto riguarda i potenziali evocati somatosensoriali, i nervi che vengono stimolati durante i monitoraggi intraoperatori, sono i nervi mediano o ulnare al polso e il nervo sciatico popliteo interno (SPI) alla caviglia, dietro al malleolo mediale.

Recentemente¹¹⁷, è stata descritta per la prima volta una nuova tecnica che consiste nella registrazione intraoperatoria dei SEPs stimolando il nervo safeno (snSEP).

Il nervo safeno è un nervo puramente sensitivo ed è in diretta continuazione con il nervo femorale, del quale rappresenta il ramo terminale più lungo, giungendo in basso fino alla superficie mediale del piede. Decorre inizialmente sul lato esterno dell'arteria femorale. Penetra poi nella guaina dei vasi femorali e giunge nel canale degli adduttori. Esce dal canale perforandone la parete anteriore e scende fino al condilo mediale del femore, decorrendo profondamente al muscolo sartorio. Qui si divide nei rami terminali: il ramo rotuleo o infrapatellare (che innerva la regione infrapatellare) e il ramo tibiale o ramo discendente (che innerva la cute della regione anteromediale e posteromediale della gamba, il malleolo mediale e il margine mediale del piede).

La valutazione in laboratorio di snSEP può essere di ausilio, integrandosi con la valutazione del SAP (Sensory Action Potential) dello stesso nervo, per diagnosticare lesioni isolate del nervo safeno¹¹⁸. Il nervo può essere stimolato in diversi siti (rappresentati nella figura 3.1); la risposta registrata a livello corticale dalla coppia di elettrodi Cz¹-Fz è costituita da una deflessione positiva con una latenza media variabile tra 36 e 41 ms in base al sito di stimolazione (fig 3.2). Lo studio di snSEP, fornendo

informazioni su tutta la via sensitiva, può permettere anche di valutare la funzione sensitiva delle radici L3-L4 e del plesso lombare.

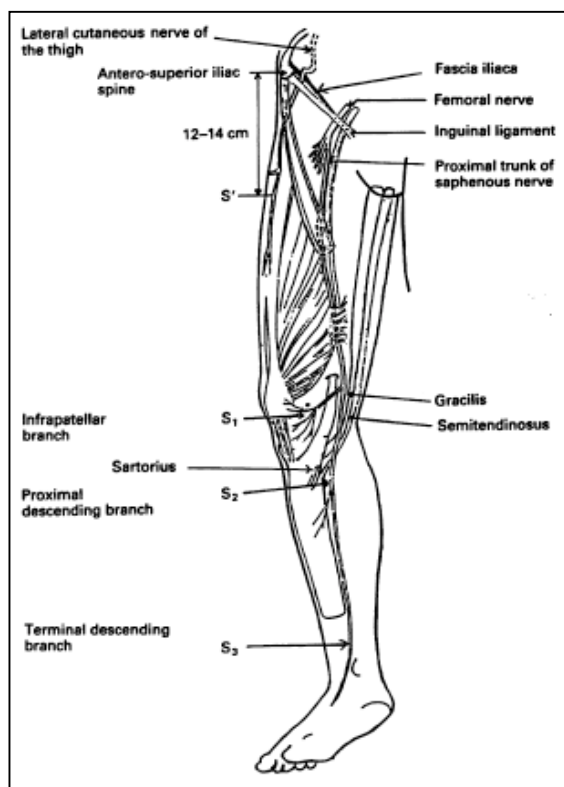


Fig 3.1. Siti di stimolazione del nervo safeno¹¹⁸:

S1: stimolazione della branca infrapatellare, tra la rotula e il tendine del muscolo sartorio
 S2: stimolazione della parte prossimale della branca discendente, al di sotto del condilo mediale della tibia
 S3: stimolazione della parte terminale della branca discendente, alla caviglia al di sopra del malleolo mediale.

Nerves	Latency (ms) Mean (SD)	Amplitude peak to peak (μ V) Mean (SD)	Side to side (differences in latency) (ms) Mean (SD) (range)	Ratios of amplitude (smallest/largest) Mean (SD) (range)
SN				
IPB	37.7 (2.95)	1.34 (1.03)	0.85 (0.18) (0.6-1.2)	0.80 (0.10) (0.65-0.92)
PDB	36.37 (2.66)	1.61 (0.87)	0.55 (0.35) (0.1-1)	0.75 (0.09) (0.60-0.90)
TDB	40.97 (2.13)	1.43 (0.72)	0.68 (0.2) (0.4-1)	0.79 (0.11) (0.65-0.96)

Fig 3.2. Latenze e ampiezze di snSEP in laboratorio. SN, nervo safeno. IPB, branca infrapatellare. PDB, parte prossimale della branca discendente. TDB, parte terminale della branca discendente¹¹⁸.

Silverstein et al¹¹⁷ ha descritto, per la prima volta, la metodica di registrazione intraoperatoria di snSEP. Tale tecnica è stata utilizzata, in combinazione con l'EMG free run e la stimolazione diretta del nervo, in corso di interventi di chirurgia spinale lombare di fusione intersomatica tramite approccio laterale transpsoas, con lo scopo di ridurre il rischio di lesioni del nervo femorale causato dalla pressione esercitata dai retrattori.

Poiché nel corso degli interventi chirurgici per scoliosi le radici lombari L3-L4 (così come anche altre radici lombari, toraciche e sacrali in base all'estensione cranio caudale dell'intervento sulla colonna) e il plesso lombare possono essere a rischio di lesione (a causa delle manovre correttive sulla colonna, del posizionamento delle viti peduncolari o a

causa dell'uso di retrattori), il monitoraggio intraoperatorio di snSEP potrebbe fornire informazioni integranti sulla funzione di queste strutture durante l'intervento, in combinazione con le tecniche neurofisiologiche comunemente usate (MEPs, SEPs, EMG free run e "pedicle screw stimulation") durante il monitoraggio della scoliosi.

3.2. OBIETTIVI

L'obiettivo di questo studio è di valutare la possibilità di registrare intraoperatoriamente i SEPs stimolando il nervo safeno durante interventi chirurgici per la correzione di scoliosi. Tale tecnica permetterebbe di avere informazioni integranti sul monitoraggio delle radici L3-L4 e del plesso lombare, che possono essere a rischio durante le procedure di strumentazione della colonna.

3.3. MATERIALI E METODI

La popolazione studiata è costituita da 20 pazienti consecutivi, reclutati da Ottobre 2014 a Marzo 2015, sottoposti ad interventi di correzione di scoliosi o di revisione della strumentazione in pazienti in fase di accrescimento (allungamento delle barre), presso l'Unità Operativa di Chirurgia delle deformità del rachide degli Istituti Ortopedici Rizzoli di Bologna.

In sala operatoria i pazienti sono stati posturati in posizione prona con gli arti superiori abdotti ed estesi.

In tutti gli interventi è stato utilizzato un monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio multimodale costituito da:

- MEPs, utilizzando per la stimolazione elettrodi corkscrew in posizione C1/C2 e C3/C4 e registrando bilateralmente dai muscoli abduttore breve del pollice (ABP), grande adduttore (ADD), retto del femore (RF), tibiale anteriore (TA), abduttore dell'alluce (AH). La stimolazione era a corrente costante, utilizzando un treno di 4-6 stimoli (ISI 4 ms, durata stimolo 0,5 ms). Filtri: 30-3000 Hz; time base 100 ms.

- SEPs ai 4 arti, stimolando bilateralmente, con elettrodi di superficie, i nervi mediano al polso e SPI dietro al malleolo mediale; registrando i segnali periferici all'Erb e al cavo popliteo e i segnali corticali con elettrodi ad ago posizionati sullo scalpo in posizione C3¹-C4¹ per gli arti superiori e Cz¹-Fz per gli arti inferiori. Filtri 30-300 Hz; time base 50 ms per gli arti superiori, 100 ms per gli arti inferiori.

- EMG free run, registrando dei muscoli ADD, RF, TA, AH bilateralmente. Filtri 30/3000 Hz; timebase 1 secondo/divisione.

- “pedicle screw stimulation”, secondo la tecnica descritta da Raynor¹¹⁴, registrando dai muscoli ADD, RF, TA, AH bilateralmente.

In tutti i pazienti sono stati inoltre eseguiti i SEPs stimolando il nervo safeno, secondo la tecnica descritta da Silverstein¹¹⁷. Il nervo safeno è stato stimolato a livello della coscia mediante elettrodi ad ago posizionati nel solco tra il muscolo vasto mediale ed il muscolo sartorio, localizzati circa 10 cm prossimalmente rispetto all’epicondilo mediale del ginocchio, mantenendo una distanza tra anodo e catodo di 3 cm (fig 3.3).

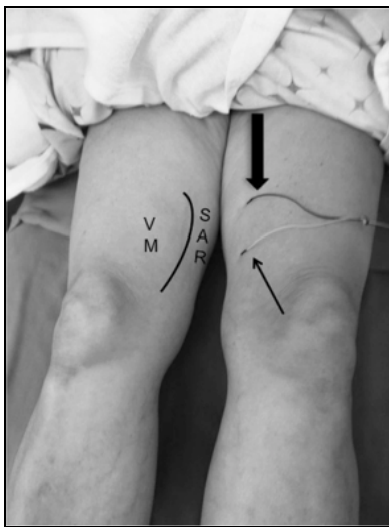


Fig 3.3. Posizione degli elettrodi di stimolazione tra i ventri del muscolo vasto mediale (VM) e sartorio (SAR). La freccia in grassetto (➔) indica il catodo¹¹⁷.

Gli elettrodi di registrazione ad ago posizionati sullo scalpo sono gli stessi utilizzati per l’acquisizione dei SEPs stimolando i nervi SPI in posizione Cz¹-Fz.

In tutti i pazienti il regime anestesiológico era costituito da Total Intravenous Anestesia (TIVA). Il curaro è stato utilizzato solo durante l’intubazione dei pazienti. Tutti i monitoraggi sono stati eseguiti con la macchina XLTEK/NATUS Protektor.

3.4. RISULTATI

La popolazione di questo studio è costituita da 20 pazienti sottoposti a intervento chirurgico per la correzione di scoliosi o revisione della strumentazione (allungamento di barre in pazienti in fase di accrescimento).

La registrazione intraoperatoria dei SEPs è generalmente influenzata da vari fattori, tra cui il regime anestesiológico, la pressione arteriosa, la temperatura corporea, la lunghezza degli arti e la presenza di una patologia sottostante.

In 18/20 pazienti (90%) è stato ottenuto il SEP del n. safeno. Di questi 18 pazienti, 4 sono maschi e 14 sono femmine. L'età media è di 37,7 anni (range 11-75 anni).

L'intensità di stimolo usata per evocare la risposta varia da 20 a 45 mA, con una durata dello stimolo di 0,2-0,3 ms ed una frequenza di stimolo di 2,7-3,1 Hz. Il segnale corticale ottenuto registrando dagli elettrodi Cz¹-Fz è una deflessione positiva con una latenza media di 30,8 ms (range di latenza 25-37,5 ms; la variabilità del dato è in relazione all'età e quindi anche alla lunghezza degli arti) e un'ampiezza media di 0,85 μ V (range 0,3-2,7 μ V) (fig 3.4, tabella 3.1); il segnale è il risultato dell'averaging di 200-500 risposte.

In tutti i 18 pazienti i SEPs del n. safeno, del n. SPI e del n. mediano si sono mantenuti stabili durante l'intervento. Non si sono registrati inoltre cali significativi di ampiezza dei MEPS. I pazienti non hanno avuto deficit neurologici post operatori.

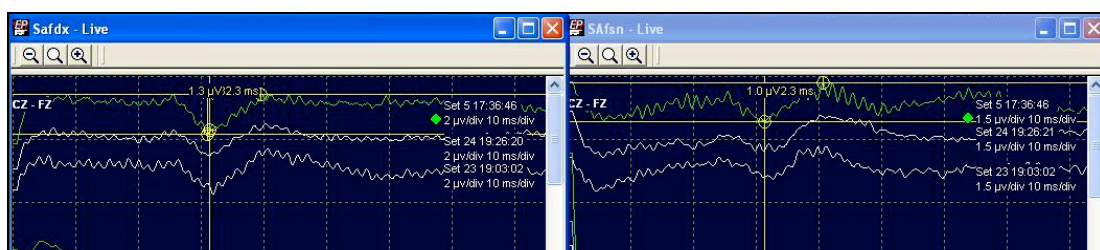


Fig 3.4. Registrazione di SnSEP (elettrodi Cz¹-Fz). 2 μ V/divisione, 10 ms/divisione.

sep safeno											
Paziente	età (anni)	sesso	registrazione Cz-Fz				stimolo			Anestesia	
			DX		SX		i (mA)	d (ms)	freq (Hz)		
			LAT (ms)	A (μ V)	LAT (ms)	A (μ V)					
1	11	M	25	1,2	25	1,2	25	0,2	2,7	TIVA	
2	12	F	26	0,7	26,1	0,7	36	0,2	2,7	TIVA	
3	56	F	32,3	1,3	32,3	1	40	0,3	2,7	TIVA	
4	75	F	34,2	0,6	35,7	0,7	40	0,3	2,7	TIVA	
5	72	F	34	1,4	33,5	1,4	40	0,3	2,7	TIVA	
6	18	M	29	0,5	29,3	0,3	40	0,3	2,7	TIVA	
7	61	F	34,5	0,5	34,2	0,5	40	0,3	2,7	TIVA	
8	44	M	37,3	0,4	37,5	0,5	45	0,3	2,7	TIVA	
9	19	F	33,7	0,7	34	0,5	30	0,3	2,7	TIVA	
10	19	F	27,2	0,9	27,7	1	45	0,3	2,7	TIVA	
11	19	F	31,7	0,5	31	0,9	45	0,3	2,7	TIVA	
12	24	F	28	1,1	28	0,9	45	0,3	2,7	TIVA	
13	18	F	30,8	1,1	30,7	1,3	45	0,3	2,7	TIVA	
14	69	F	31	2,7	31	1,6	45	0,3	2,7	TIVA	
15	15	M	23,7	0,6	24	0,7	40	0,3	2,7	TIVA	
16	64	F	31,8	0,3	31	0,4	45	0,3	2,7	TIVA	
17	13	F	27	1	27	1	20	0,3	2,7	TIVA	
18	70	F	30,8	1,3	31,1	1,3	45	0,3	3,1	TIVA	
media	37,7		30,8	0,8	30,5	0,9					
DS			3,8	0,3	4,0	0,4					

Tabella 3.1. Valori di latenza e ampiezza di snSEP e parametri di stimolazione usati nella popolazione. DS: deviazione standard.

3.5. DISCUSSIONE

Nel 2014 Silverstein et al¹¹⁷ ha descritto una nuova tecnica di monitoraggio intraoperatorio del nervo femorale attraverso la registrazione intraoperatoria del SEP stimolando il nervo safeno durante interventi chirurgici sulla colonna lombare (livello L4-L5) mediante approccio laterale transpoas, per ridurre il rischio di lesione del nervo femorale durante il posizionamento dei retrattori. Gli Autori concludevano che snSEP permette di identificare il danno al nervo femorale su base ischemica causato dal posizionamento dei retrattori, anche nei casi in cui non si registra attività spontanea all'EMG free run.

Considerando i potenziali rischi di lesione radicolare o di trazione sul plesso lombare e sul nervo femorale a causa della strumentazione, delle manovre di trazione sulla colonna e del posizionamento dei retrattori durante interventi chirurgici per correzione di scoliosi, abbiamo applicato la metodica di monitoraggio di snSEP in tali interventi, ad integrazione di un monitoraggio multimodale completo costituito da SEPs, MEPs, EMG free run e "pedicle screw stimulation".

Il vantaggio fornito da questa metodica è di poter monitorare le funzioni sensitive del nervo femorale/plesso lombare/radici L3-L4, non altrimenti monitorabili con le tecniche attualmente usate in sala operatoria, con le quali si monitorizza solo la componente motoria di queste strutture mediante PEM e EMG free run.

Nella nostra casistica di 20 pazienti, la percentuale di registrazione di snSEP è del 90%. Tale dato si avvicina ai risultati ottenuti da Silverstein, che riporta un valore di 89%. Una volta ottenuto il segnale, registrando dagli elettrodi Cz¹-Fz, quest'ultimo è stabile e ben riproducibile nello stesso soggetto; non si sono verificati casi di falsi positivi e conseguenti falsi allarmi per il chirurgo nella nostra casistica. Il valore di latenza media di snSEP nella nostra popolazione (30,8 ms) conferma il dato riportato da Silverstein di 30 ms. Tale dato è notevolmente variabile (deviazione standard nel nostro studio di 3,8) in quanto, essendo la latenza dei SEPs legata anche all'età e alla lunghezza degli arti, è influenzato dall'ampio range di età della nostra popolazione.

I limiti della metodica sono costituiti dalla ridotta ampiezza dei segnali registrati, che necessita pertanto di un rapporto ottimale segnale/rumore, aspetto non sempre raggiungibile nell'ambiente della sala operatoria; dalla necessità di averaging di numerose tracce (200-400), non permettendo pertanto di dare una risposta immediata al chirurgo; dal sito di stimolazione profondo, con conseguenti maggiori difficoltà di stimolare il nervo in

pazienti con BMI elevato. L'utilizzo di diverse sedi di stimolo, anche in posizione più distale, a livello della superficie mediale della gamba sopra il malleolo, potrebbe consentire di identificare una sede di stimolo ottimale per i soggetti obesi.

Poiché nella nostra popolazione non abbiamo assistito né a danni sulle strutture nervose (sensitive e motorie) né a modificazioni intraoperatorie di snSEP, non è possibile valutare la sensibilità e la specificità della metodica durante gli interventi per scoliosi.

Con questo studio abbiamo voluto dimostrare la riproducibilità della metodica di registrazione intraoperatoria di snSEP, descritta attualmente in un unico lavoro.

Sono ora necessari ulteriori studi che valutino le modificazioni di snSEP in corso di altri interventi in cui le radici L3-L4, il plesso lombare e il nervo femorale sono a maggiore rischio. Tra questi non solo interventi ortopedici sul rachide lombare, ma anche interventi di protesi d'anca, interventi neurochirurgici sulla cauda equina per neurinomi e lipomi, interventi sul plesso lombare e sul nervo femorale.

Il monitoraggio di snSEP potrebbe essere una metodica che completa il monitoraggio intraoperatorio multimodale nei pazienti con scoliosi e nei pazienti sottoposti a interventi in cui le radici lombari L3-L4, il plesso lombare e il nervo femorale sono a rischio di lesione.

3.6. CONCLUSIONI

Il nostro studio per la prima volta mostra che è possibile la registrazione intraoperatoria di snSEP durante interventi di chirurgia per la scoliosi.

Il monitoraggio di snSEP è una tecnica che permette di monitorare le funzione sensitive delle radici lombari L3-L4/plesso lombare/nervo femorale e integra pertanto le tecniche di monitoraggio attualmente in uso che valutano solo la funzione motoria di queste strutture.

Sono necessari studi per definire la sensibilità e la specificità della metodica in diversi tipi di interventi chirurgici che pongono a maggiore rischio il nervo femorale ed il plesso lombare.

4. BIBLIOGRAFIA

1. Nash CL, Lorig LA, Schatzinger et al. Spinal cord monitoring during operative treatment of the spine. *Clin Orthop* 1977;126:100-5.
2. Brown RH, Nash CL. Current status of spinal cord monitoring. *Spine* 1979;4:466-78.
3. Hilger J. Facial nerve stimulator. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1964;68:74-6.
4. Samii M, Gerganov VM. Tumors of the cerebellopontine angle. *Handbook of clinical neurology*, 105:2012.
5. Briggs RJ, Fabinyi G, Kaye AH. Current management of acoustic neuromas: a review of surgical approaches and outcomes. *J Clin Neurosci* 2000;7:521-526.
6. Matthies C, Calvalho G, Tatagiba M et al. Meningiomas of the cerebellopontine angle. *Acta Neurochir Suppl* 1996;65:86-91.
7. Nakamura M, Roser F, Dormiani M, et al. Facial and cochlear nerve function after surgery of cerebellopontine angle meningiomas. *Neurosurgery* 2005;57:77-90.
8. Voss NF, Vrionis FD, Heilman CB, et al. Meningiomas of the cerebellopontine angle. *Surg Neurol* 2000;53:439-446.
9. Samii M, Tatagiba M, Piquer J, et al. Surgical treatment of epidermoid cysts of the cerebellopontine angle. *J Neurosurg* 1996;84:14-19.
10. Samy Youssef A, Downes A. Intraoperative neurophysiological monitoring in vestibular schwannoma surgery: advances and clinical implications. *Neurosurg Focus* 2009;27(4):E9:1-6.
11. Minahan RE, Mandir AS. Neurophysiologic intraoperative monitoring of trigeminal and facial nerves. *J Clin Neurophysiol* 2011;28;6:551-565.
12. Acioly MA, Liebsch M, Pires de Aguiar PH, Tatagiba M. Facial nerve monitoring during cerebellopontine angle and skull base tumor surgery: a systematic review from description to current success on function prediction. *World Neurosurgery* 2011;1-30.
13. Deletis V, Urriza J, Ulkatan S, et al. The feasibility of recording blink reflex under general anesthesia. *Muscle Nerve* 2009;39:642-645.
14. Harper CM. Intraoperative cranial nerve monitoring. *Muscle Nerve* 2004;29:339-351.

-
15. Guo L, Jasiukaitis P, Pitts LH, et al. Optimal placement of recording electrodes for quantifying facial nerve compound muscle action potential. *Otol Neurotol* 2008;29:710-713.
 16. Rampp S, Prell J, Rachinger JC, et al. Does electrode placement influence quality of intraoperative monitoring in vestibular schwannoma surgery? *Cen Eur Neurosurg* 2010.
 17. Yingling CD, Gardi JN. Intraoperative monitoring of facial and cochlear nerves during acoustic neuroma surgery. *Neurosurg Clin N Am* 2008;19:289-315.
 18. Jako GJ. Facial nerve monitor. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1965;69:340-342.
 19. Prass RL, Kinnei SE, Hardy RW, Hahn JF, Luders H. Acoustic (loudspeaker) facial EMG monitoring: use of evoked EMG activity during acoustic neuroma resection. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1987;97:541-551.
 20. Romstock J, Strauss C, Fahlbusch R. Continuous electromyography monitoring of motor cranial nerves during cerebellopontine angle surgery. *J Neurosurg* 2000;93:586-593.
 21. Prell J, Rampp S, Romstock J, Fahlbusch R, Strauss C. Train time as quantitative electromyographic parameter for facial nerve function in patients undergoing surgery for vestibular schwannoma. *J Neurosurg* 2007;106:826-832.
 22. Simon M. *Intraoperative Neurophysiology. A comprehensive guide to monitoring and mapping.* Demos Medical New York, 2010.
 23. Nelson KR, Vasconez HC. Nerve transection without neurotonic discharges during intraoperative electromyographic monitoring. *Muscle Nerve* 1995;18:236-238.
 24. Cai YR, Wu J, Chen LH, et al. Electromyographic monitoring of facial nerve under different levels of neuromuscular blockade during middle ear microsurgery. *Chin Med J (Engl)* 2009;122:311-314.
 25. Kizilay A, Aladag I, Cokkeser Y, et al. Effects of partial neuromuscular blockade on facial nerve monitorization in otologic surgery. *Acta Otolaryngol* 2003;123:321-324.
 26. Kartush JM, Niparko JK, Bledsoe SC, Graham MD, Kemink JL. Intraoperative facial nerve monitoring: a comparison of stimulation electrodes. *Laryngoscope* 1985;95:1536-1540.
 27. Strauss C, Prell J, Rampp S, et al. Split facial nerve course in vestibular schwannomas. *J Neurosurg* 2006; 105:698-705.

-
28. Bernat I, Grayeli AB, Esquia G et al. Intraoperative electromyography and surgical observations as predictive factors of facial nerve outcome in vestibular schwannoma surgery. *Otol Neurotol* 2010;31:306-312.
 29. Grayeli AB, Kalamarides M, Fraysse B, et al. Comparison between intraoperative observations and electromyographic monitoring data for facial nerve outcome after vestibular schwannoma surgery. *Acta Otolaryngol* 2005b;125:1069-1074.
 30. Lalwani AK, Butt FY, Jackler RK, et al. Facial nerve outcome after acoustic neuroma surgery: a study from the era of cranial nerve monitoring. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;111:561-570.
 31. Sughrue ME, Kaur R, Kane AJ, et al. The value of intraoperative facial nerve electromyography in predicting facial nerve function after vestibular schwannoma surgery. *J Clin Neurosci* 2010a;17:849-852.
 32. Isaacson B, Kileny PR, El-Kashlan H, et al. Intraoperative monitoring and facial nerve outcomes after vestibular schwannoma resection. *Otol Neurotol* 2003;24:812-817.
 33. Fenton JE, Chin RY, Fagan PA, Sterkers O, Sterkers JM. Predictive factors of long-term facial nerve function after vestibular schwannoma surgery. *Otol Neurotol* 2002;23:388-392.
 34. Lin VY, Houlden D, Bethune A, et al. A novel method in predicting immediate postoperative facial nerve function post acoustic neuroma excision. *Otol Neurotol* 2006;27:1017-1022.
 35. Taha JM, Tew JM, Keith RW. Proximal-to-distal facial amplitude ratios as predictors of facial nerve function after acoustic neuroma excision. *J Neurosurg* 1995;83:994-998.
 36. Ebersold MJ, Harner SG, Beatty CW, Harper CM, Quast LM. Current results of the retrosigmoid approach to acoustic neuroma. *J Neurosurg* 1992;76:901-909.
 37. Goldbrunner RH, Schlake HP, Milewski C, Tonn JC, Helms J, Roosen K. Quantitative parameters of intraoperative electromyography predict facial nerve outcomes for vestibular schwannoma surgery. *Neurosurgery* 2000;46:1140-1148.
 38. Neff BA, Ting J, Dickinson SL, Welling DB. Facial nerve monitoring parameters as a predictor of postoperative facial nerve outcomes after vestibular schwannoma resection. *Otol Neurotol* 2005;26:728-732.

-
39. Mandpe AH, Mikulec A, Jackler RK, Pitts LH, Yingling CD, Comparison of response amplitude versus stimulation threshold in predicting early postoperative facial nerve function after acoustic neuroma resection. *Am J Otol* 1998;19:112-117.
 40. Dong CC, Mac Donald DB, Akagami R, et al. Intraoperative facial motor evoked potential monitoring with transcranial electrical stimulation during skull base surgery. *Clin Neurophysiol* 2005;116:558-596.
 41. Tokimura H, Sugata S, Yamahata H, Yunoue S, Hanaya R, Arita K. Intraoperative continuous monitoring of facial motor evoked potentials in acoustic neuroma surgery. *Neurosurg Rev* 2014;37:669–676.
 42. Acioly MA, Liebsch M, Carvalho CH, et al. Transcranial electrocortical stimulation to monitor the facial motor function during cerebellopontine angle surgery. *Neurosurgery* 2010;66:354-361.
 43. Akagami R, Dong CC, Westerberg BD. Localized transcranial electrical motor evoked potentials for monitoring cranial nerves in cranial base surgery. *Neurosurgery* 2005;57:78-85.
 44. Sala F, Manganotti P, Tramontano V, et al. Monitoring of motor pathways during brainstem surgery: what we have achieved and what we still miss? *Neurophysiol Clin* 2007;37:399-406.
 45. Szelenyi A, Hattingen E, Weidauer S, et al. Intraoperative motor evoked potential alteration in intracranial tumor surgery and its relation to signal alteration in postoperative magnetic resonance imaging. *Neurosurgery* 2010;67:302-313.
 46. MacDonald DB, Skinner S, Shils J, Yingling C. Intraoperative motor evoked potential monitoring – A position statement by the American Society of Neurophysiological Monitoring. *Clinical Neurophysiology* 2013;124:2291–2316.
 47. Mac Donald DB. Intraoperative facial motor evoked potentials? *J Neurosurg* 2007;106:517-518.
 48. Fukuda M, Oishi M, Takao T, et al. Facial nerve motor-evoked potential monitoring during skull base surgery predicts facial nerve outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1066-1070.
 49. Kugelberg E. Facial reflexes. *Brain* 1952;75:385-396.
 50. Aramideh M, Ongerboer de Visser BW. Brainstem reflexes: electrodiagnostic techniques, physiology, normative data, and clinical applications. *Muscle Nerve* 2002;26:14-30.

-
51. Cruccu G, Iannetti GD, Marx JJ, Thoemke F, Truini A, Fitzek S, et al. Brainstem reflex circuits revisited. *Brain* 2005;128:386-394.
 52. Esteban A. A neurophysiological approach to brainstem reflexes. Blink reflex. *Neurophysiol Clin* 1999;29:7-38.
 53. Shahani B. The human blink reflex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1970;33:792-800.
 54. Kimura J. *Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: principle and practice*. 4 Edition. Oxford University Press 2013.
 55. Daube J, Rubin D. *Clinical Neurophysiology*. Third edition. Oxford University Press 2009.
 56. American Clinical Neurophysiology Society. 2006. Guideline 9A: Guidelines on evoked potentials.
 57. Watanabe E, Schramm J, Strauss C, et al. Neurophysiologic monitoring in posterior fossa surgery. 2. BAEP-wave-I and BAEP-wave-V and preservation of hearing. *Acta Neurochirurgica* 1989;98:118-128.
 58. Manninen PH, Patterson S, Lam AM, et al. Evoked-potential monitoring during posterior fossa aneurysm surgery-a comparison of two modalities. *Canadian Journal of Anaesthesia* 1994;41:92-97.
 59. Hatayama T, Moller AR. Correlation between latency and amplitude of peak V in the brainstem auditory evoked potentials: intraoperative recordings in microvascular decompression operations, *Acta Neurochirurgica* 1998;140:681-687.
 60. Khrais T, Sanna M. Hearing preservation surgery in vestibular schwannoma. *J Laryngol Otol* 120;2006:366-370.
 61. Samii M, Gerganov V, Samii A. Improved preservation of hearing and facial nerve function in vestibular schwannoma surgery via the retrosigmoid approach in a series of 200 patients. *J Neurosurg* 2006;105:527-535.
 62. Rachinger J, Rampp S, Prell J, Scheller C, Alfieri A, Strauss C. Tumor origin and hearing preservation in vestibular schwannoma surgery. *J Neurosurg* 2011;115:900-905.
 63. Nuwer MR, Dawson EG, Carlson LG, Kanim LEA, Sherman JE. Somatosensory evoked potential spinal cord monitoring reduces neurologic deficits after scoliosis surgery: results of a large multicenter survey. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1995;96:6-11.

-
64. Legatt AD, Emerson RG, Epstein CM, MacDonald DB, Deletis V, Bravo RJ, López JR. ACNS Guideline: Transcranial Electrical Stimulation Motor Evoked Potential Monitoring. *J Clin Neurophysiol*. 2016;33(1):42-50.
 65. MacDonald DB. Overview on Criteria for MEP Monitoring. *J Clin Neurophysiol*. 2017;34(1):4-11.
 66. Holdefer RN, MacDonald DB, Skinner SA Somatosensory and motor evoked potentials as biomarkers for post-operative neurological status. *Clin Neurophysiol*. 2015;126(5):857-65.
 67. Koerbel A, Gharabaghi A, Safavi-Abbasi S, Tatagiba M, Samii M. Evolution of vestibular schwannoma surgery: the long journey to current success. *Neurosurg Focus* 2005;18:e10.
 68. Cross T, Sheard CE, Garrud P, Nikolopoulos TP, O' Donoghue GM. Impact of facial paralysis on patients with acoustic neuroma. *Curr Surg* 2005;62:156-61.
 69. Coulson SE, O'dwyer NJ, Adams RD, Croxson GR. Expression of emotion and quality of life after facial nerve paralysis. *Otol Neurotol* 2004;25:1014-9.
 70. House JW, Brackmann DE. Facial nerve grading system. *Otolaryngol Head Neck Surg* 93:146-147,1985.
 71. Arriaga MA, Luxford WM, Atkins JS, Kwartler JA. Predicting long-term facial nerve outcome after acoustic neuroma surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;108:220-4.
 72. Maurer J, Pelster H, Amedee RG, Mann WJ. Intraoperative monitoring of motor cranial nerves in skull base surgery. *Skull Base Surg* 5:169-175, 1995.
 73. Prell J, Rachinger J, Scheller C, Alfieri A, Strauss C, Rampp S. A real-time monitoring system for the facial nerve. *Neurosurgery* 2010;66:1064-1073.
 74. Electrodiagnostic studies of the facial nerve in peripheral facial palsy and hemifacial spasm. Valls-Solè J. *Muscle and Nerve* 2007;36:14-20.
 75. Auger RG. Hemifacial spasm. Clinical and electrophysiologic observations. *Neurology* 1979;29:1261–1272.
 76. Maroon JC. Hemifacial spasm. A vascular cause. *Arch Neurol* 1978;35:481– 483.
 77. Nielsen VK. Pathophysiology of hemifacial spasm: I. Ephaptic transmission and ectopic excitation. *Neurology* 1984;34:418–426.
 78. Kameyama S, Masuda H, Shirozu H, Ito Y, Sonoda M, Kimura J. Ephaptic transmission is the origin of the abnormal muscle response seen in hemifacial spasm. *Clin Neurophysiol*. 2016 May;127(5):2240-5.

-
79. Jannetta PJ, Abbassy M, Maroon JC, Ramos FM, Albin MS. Etiology and definitive microsurgical treatment of hemifacial spasm. Operative techniques and results in 47 patients. *J Neurosurgery* 1977;47:321-328.
 80. Esteban A, Molina-Negro P. Primary hemifacial spasm: a neurophysiologic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49:58–63.
 81. Ishikawa M, Ohira T, Namiki J, Kobayashi M, Takase M, Kawase M, Toya S. Electrophysiological investigation of hemifacial spasm after microvascular decompression: F waves of the facial muscles, blink reflexes, and abnormal muscle responses. *J Neurosurg* 1997;86:654–61.
 82. Valls-Solé J, Tolosa ES. Blink reflex excitability cycle in hemifacial spasm. *Neurology* 1989;39:1061–6.
 83. Kimura J, Rodnitzky RL, Okawara SH. Electrophysiologic analysis of aberrant regeneration after facial nerve paralysis. *Neurology* 1975;25:989–93.
 84. Wilkinson MF, Chowdhury T, Mutch WA, Kaufmann AM. Analysis of facial motor evoked potentials for assessing a central mechanism in hemifacial spasm. *J Neurosurg*. 2016 May 13:1-7.
 85. Martinelli P, Scaglione C, Rizzo G, Capellari S. From ritual sword duel to electrophysiology: hyperactive facial motor nucleus in hemifacial spasm. *Mov Disord*. 2012 Jun;27(7):927-8.
 86. Oge AE, Yayla V, Demir GA, Eraksoy M. Excitability of facial nucleus and related brain-stem reflexes in hemifacial spasm, post-facial palsy synkinesis and facial myokymia. *Clin Neurophysiol*. 2005 Jul;116(7):1542-54.
 87. Nielsen VK. Electrophysiology of the facial nerve in hemifacial spasm: ectopic/ephaptic excitation. *Muscle Nerve* 1985;8:545–555.
 88. Montero J, Serra J, Montserrat L. Axon reflexes or ephaptic responses simulating blink reflex R1 after XII–VII anastomosis. *Muscle Nerve* 1996;19:848–852.
 89. Fukuda M, Oishi M, Takao T, Hiraishi T, Sato Y, Fujii Y. Monitoring of abnormal muscle response and facial motor evoked potential during microvascular decompression for hemifacial spasm. *Surg Neurol Int* 2012;3:118.
 90. Yamashita S, Kawaguchi T, Fukuda M, Watanabe M, Tanaka R, Kameyama S. Abnormal muscle response monitoring during microvascular decompression for hemifacial spasm. *Acta Neurochir (Wien)* 2005;147:933–938.

-
91. Fernandez-Conejero I, Ulkatan S, Sen C, Deletis V. Intra-operative neurophysiology during microvascular decompression for hemifacial spasm. *Clin Neurophysiol* 2012;123:78-83.
 92. Fukuda M, Oishi M, Hiraishi T, Fujii Y. Facial nerve motor evoked potential monitoring during microvascular decompression for hemifacial spasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;81:519–523.
 93. Hyun SJ, Kong DS, Park K. Microvascular decompression for treating hemifacial spasm: lessons learned from a prospective study of 1,174 operations. *Neurosurg Rev* 2010;33(3):325-334.
 94. Ying T-T, Li S-T, Zhong J, Li X-Y, Wang X-H, Zhu J. The value of abnormal muscle response monitoring during microvascular decompression surgery for hemifacial spasm. *Int J Surg* 2011;9:347–351.
 95. Jun Zhong & Lei Xia & Ning-Ning Dou & Ting-Ting Ying & Jin Zhu & Ming-Xing Liu & Shi-Ting Li. Delayed relief of hemifacial spasm after microvascular decompression: can it be avoided? *Acta Neurochir* 2015;157:93–99.
 96. Chengrong Jiang C, Xu W, Dai Y, Lu T, Jin W, Liang W. Early permanent disappearance of abnormal muscle response during microvascular decompression for hemifacial spasm: a retrospective clinical study. *Neurosurg Rev*. 2016 Dec 15. [Epub ahead of print]
 97. Auger RG, Piepgras DG, Laws ER Jr, Miller RH. Microvascular decompression of the facial nerve for hemifacial spasm: clinical and electrophysiologic observations. *Neurology* 1981;31(3): 346–350.
 98. Møller AR. Vascular compression of cranial nerves II. Pathophysiology. *Neurol Res* 1999;21:439–43.
 99. Møller AR, Jannetta PJ. Monitoring facial EMG responses during microvascular decompression operations for hemifacial spasm. *J Neurosurg* 1987;66:681–5.
 100. Kong DS, Park K, Shin BG, Ah Lee J, Eum DO. Prognostic value of the lateral spread response for intraoperative electromyography monitoring of the facial musculature during microvascular decompression for hemifacial spasm. *J Neurosurg* 2007;106:384–7.
 101. Tobishima H, Hatayama T, Ohkuma H. Relation between the persistence of an abnormal muscle response and the long-term clinical course after microvascular decompression for hemifacial spasm. *Neurol med chir (tokyo)* 2014;17;54(6):474-82.

-
102. Von Eckardstein K, Harper C, Castner M, Link M. The Significance of Intraoperative Electromyographic “Lateral Spread” in Predicting Outcome of Microvascular Decompression for Hemifacial Spasm. *J Neurol Surg B* 2014;75:198–203.
 103. Shin JC, Chung UH, Kim YC, Park CI. Prospective study of microvascular decompression in hemifacial spasm. *Neurosurgery* 1997;40: 730–735.
 104. Kimura J. Current understanding of F-wave physiology in the clinical domain. *Suppl Clin Neurophysiol* 2006;59:299–303.
 105. Ishikawa M, Ohira T, Namiki J, Kobayashi M, Takase M, Kawase M, Toya S. Electrophysiological investigation of hemifacial spasm after microvascular decompression: F waves of the facial muscles, blink reflexes, and abnormal muscle responses. *J Neurosurg* 1997;86:654–61.
 106. Ulkatan S, Deletis V, Fernández-Conejero I. Central or peripheral activations of the facial nerve? *J Neurosurg* 2007;106:519–20.
 107. Thirumala PD, Wang X, Shah A, Habeych M, Crammond D, Balzer JR, Sekula R. Clinical impact of residual lateral spread response after adequate microvascular decompression for hemifacial spasm: A retrospective analysis. *Br J Neurosurg.* 2015;29(6):818-22.
 108. Fukuda M, Takao T, Hiraishi T, Fujii Y. Free-running EMG monitoring during microvascular decompression for hemifacial spasm. *Acta Neurochir* 2015;157:1505–1512.
 109. Nuwer MR, Dawson EG, Carlson LG. Somatosensory evoked potential spinal cord monitoring reduced neurologic deficits after scoliosis surgery: Results of a large multicenter survey. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;96:6–11.
 110. Pelosi L, Lamb J, Grevitt M, et al. Combined monitoring of motor and somatosensory evoked potentials in orthopaedic spinal surgery. *Clin Neurophysiol* 2002;113(7):1082–1091.
 111. Legatt A. Current practice of motor evoked potential monitoring: Results of a survey. *Journal of Clin Neurophysiology* 2002;19:454–460.
 112. Ulkatan S, Neuwirth M, Bitan F, et al. Monitoring of scoliosis surgery with epidurally recorded motor evoked potentials (D wave) revealed false results. *Clin Neurophysiol* 2006;117(9):2093–2101.
 113. Hsu B, Cree AK, Lagopoulos J, Cummine JL. Transcranial motorevoked potentials combined with response recording through compound muscle action potential as

-
- the sole modality of spinal cord monitoring in spinal deformity surgery. *Spine* 2008;33(10):1100–1106.
114. Raynor BL, Lenke LG, Bridwell KH, Taylor BA, Padberg AM. Correlation between low triggered electromyographic thresholds and lumbar pedicle screw malposition: analysis of 4857 screws. *Spine*. 2007;15;32(24):2673-8.
115. Shi YB, Binette M, Martin WH, et al. Electrical stimulation for intraoperative evaluation of thoracic pedicle screw placement. *Spine* 2003;28(6):595–601.
116. Cheh G, Lenke LG, Padberg AM, et al. Loss of spinal cord monitoring signals in children during thoracic kyphosis correction with spinal osteotomy: Why does it occur and what should you do? *Spine* 2008;33(10):1093–1099.
117. Silverstein J, Mermelstein L, DeWal H, Basra S. Saphenous nerve somatosensory evoked potentials: a novel technique to monitor the femoral nerve during transposas lumbar lateral interbody fusion. *Spine*. 2014;1;39(15):1254-60.
118. Tranier S, Durey A, Chevallier B, Liot F. Value of somatosensory evoked potentials in saphenous entrapment neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992 Jun;55(6):461-5.
119. Scibilia A, Terranova C, Rizzo V, Raffa G, Morelli A, Esposito F, Mallamace R, Buda G, Conti A, Quartarone A, Germanò A. Intraoperative neurophysiological mapping and monitoring in spinal tumor surgery: sirens or indispensable tools? *Neurosurg Focus*. 2016 Aug;41(2):E18.

APPENDICE 1: ABBREVIAZIONI

- Amp: ampiezza
- APC: Angolo Pontocerebellare
- AMR: Abnormal Muscle Response
- BAEPs: Brainstem Evoked Auditory Potentials
- BMI: Body Mass Index
- BR: Blink Reflex
- cMAP: compound Muscle Action Potential
- CUSA: Cavitron Ultrasonic Aspirator
- DS: deviazione standard
- EMG: elettromiografia
- ENG: elettroencefalografia
- HFS: hemifacial spasm (emispasmo faciale)
- ISI: Intervallo interstimolo
- IOM: intraoperative monitoring (monitoraggio intraoperatorio)
- LSR: Lateral Spread Response
- MEP: Motor Evoked Potential
- MUP: Motor Unit Potential
- Muscolo ABP: muscolo abducente breve del pollice
- Muscolo ADD: muscolo grande adduttore
- Muscolo AH: muscolo abducente dell'alluce
- Muscolo OO: muscolo orbicolare dell'occhio
- Muscolo OB: muscolo orbicolare della bocca
- Muscolo TA: muscolo tibiale anteriore
- Muscolo RF: muscolo retto del femore
- MVD: microvascular decompression (decompressione microvascolare)
- NF 2: neurofibromatosi tipo 2
- PA: pressione arteriosa
- Pz: paziente
- RM: Risonanza Magnetica

-
- SAP: Sensory Action Potential
 - Scala HB: scala di House-Brackmann
 - Se: sensibilità
 - SEP: Somatosensory Evoked Potentials
 - SnSEP: Saphenous nerve Somatosensory Evoked Potentials
 - Sp: specificità
 - SPI: Sciatico Popliteo Interno, nervo
 - Tc-MEP: transcranial-Motor Evoked Potential
 - TES: Transcranial Electrical Stimulation
 - TIVA: Total Intravenous Anesthesia
 - VPN: valore predittivo negativo
 - VPP: valore predittivo positivo
 - VS: Vestibular Schwannomas

APPENDICE 2: PUBBLICAZIONI, ABSTRACT E ATTIVITA' SVOLTE NEL CORSO DEL TRIENNIO DI DOTTORATO

Publicazioni e Abstracts

- Acute painful neuropathy in a heroin body packer.
Simioni V, Capone JG, Sette E, Sensi M, Tola MR, Granieri E, Tugnoli V.
Pain Med. 2014 Jul;15(7):1236-7.
- Migraine-like headache with autonomic symptoms in midbrain malformation.
Capone JG, **Simioni V**, Tola MR.
Headache. 2014 May;54(5):909-10.
- A Multicentric Prospective Incidence Study of Guillain-Barré Syndrome in Italy. The ITANG Study.
Benedetti MD, Pugliatti M, D'Alessandro R, Beghi E, Chiò A, Logroscino G, Filippini G, Galeotti F, Massari M, Santuccio C, Raschetti R; ITANG Study Group. (**Simioni V** as a member of the ITANG study group).
Neuroepidemiology. 2015;45(2):90-9.
- Neurophysiological monitoring during Duodopa therapy for Parkinson's disease (PD).
Sette E, Capone JG, Sensi M, **Simioni V**, Roversi G, Tugnoli V.
Clinical Neurophysiology 2013;124:e201. Poster SINC (Società Italiana Neurofisiologia Clinica) 2013, Firenze.
- Facial nerve monitoring during cerebellopontine angle surgery: our experience.
Simioni V, Capone JG, Sette E, Cavallo M, Farneti M, Granieri E, Tola MR, Tugnoli V.
Clinical Neurophysiology 2013;124:e209. Poster SINC 2013, Firenze (vincitrice premio poster).
- The role of blink reflex in intraoperative neurophysiological facial nerve monitoring during cerebellopontine angle (cpa) surgery.
Diozzi E, Sette E, Capone JG, Villani G, **Simioni V**, Cavallo M, Farneti M, Pellegrini M, Cabboi MP, Tugnoli V.
Clinical Neurophysiology 2013;124:e209. Poster SINC 2013, Firenze.

-
- Blink reflex intraoperative monitoring during microvascular decompression for hemifacial spasm: Our experience.
Simioni V, Sette E, Capone JG, Cavallo M, Farneti M, Granieri E, Tugnoli V.
Clinical Neurophysiology 2015;126:e22. Poster SINC 2014, Milano (vincitrice premio poster).
 - Autonomic-sensory neuropathy onset in a patient with acute brainstem impairment – A case report.
Vigneri S, Rispoli V, Azzini C, Caniatti ML, Tola MR, **Simioni V**, Capone JG, Sette E, Tugnoli V.
Clinical Neurophysiology 2015;126:e16.
 - Intraoperative recording of saphenous nerve somatosensory evoked potentials during spine deformity surgery.
Simioni V, Pastorelli F, Plasmati R, Granieri E, Di Silvestre M, Tugnoli V, Greggi T.
Clinical Neurophysiology 2016;127:e150. Poster SINC 2015, Verona.
 - Peripheral neuropathy associated with Duodopa infusion: neurophysiological retrospective study.
Simioni V, Sette E, Capone JG, Preda F, Granieri E, Sensi M, Tugnoli V. Poster SINC 2016, Latina.
 - Predicting value of blink reflex modifications after microvascular decompression for hemifacial spasm: our experience.
Marcati E, Rossi L, **Simioni V**, Sette E, Capone J, Tugnoli V, Cavallo MA, Farneti M.
Poster SINCH (Società Italiana Neurochirurgia) 2016.

Dal 2011 ho sviluppato particolare interesse nell'ambito dei monitoraggi neurofisiologici intraoperatori.

Dapprima come medico in formazione specialistica in Neurologia presso l'Università di Ferrara (2008-2013, Prof. Enrico Granieri) e successivamente come medico frequentatore presso l'UOS Neurofisiologia Clinica (Dott.ssa V. Tugnoli) di Ferrara, ho partecipato attivamente agli interventi neurochirurgici, svolti presso l'UO Neurochirurgia (Dott. M.A. Cavallo) dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara, e ai progetti di ricerca relativi al monitoraggio intraoperatorio.

Da Ottobre 2013 a Febbraio 2015 ho svolto attività di monitoraggio intraoperatorio presso l'UO di Chirurgia del rachide dell'Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna (Dott.ssa T. Greggi, Dott. M. Di Silvestre), partecipando alle attività scientifiche e didattiche e acquisendo esperienza nel monitoraggio durante interventi per la correzione di scoliosi. Tale periodo mi ha permesso di svolgere lo studio riguardante il monitoraggio intraoperatorio dei Potenziali Evocati Somatosensoriali del nervo safeno, i cui risultati sono presentati nello studio 3 di questa tesi.

Dal 2013 al 2015 ho svolto attività di monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio presso Maria Cecilia Hospital di Cotignola (RA), collaborando con i Neurochirurghi Prof. F. Calbucci, Prof. R. Bassani e Dott. I. Borghesi.

Da Febbraio 2015 ad oggi la continua e costante applicazione nell'ambito della Neurofisiologia Clinica e Intraoperatoria presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Cona (Ferrara) mi ha permesso di svolgere gli studi sul Blink Reflex descritti in questa tesi.

Sono tuttora in corso i seguenti studi:

- Rischio di sviluppare neuropatie periferiche in pazienti in terapia con Duodopa (studio neurofisiologico).
- Valutazione Neurofisiologica (mediante “quantitative sensory test”, “laser evoked potentials” e Blink Reflex) in pazienti sottoposti ad interventi di inoculazione di tessuto adiposo autologo per neuropatie dolorose (nervo infraorbitario e nervo alveolare inferiore), in collaborazione con l'UO Chirurgia Maxillo-Faciale dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Cona (Ferrara).

Durante il triennio di Dottorato ho partecipato ai seguenti **corsi di formazione** sul monitoraggio intraoperatorio:

- VII corso teorico-pratico sul monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio in Neurochirurgia, 4-6/6/2014, Mestre (VE).
- Educational course (Spine) of the International Society of Intraoperative Neurophysiology (ISIN), 23-25/10/2014, Istanbul.
- Intraoperative Neurophysiology in Neurosurgery: the essentials. 14-16/6/2015, Verona.
- Educational course (Brainstem and peripheral system) of the International Society of Intraoperative Neurophysiology (ISIN), 10-12/11/2016, Groningen, Netherlands.
- VIII corso teorico-pratico sul monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio in Neurochirurgia, 12-14/12/2016, Mestre (VE).

Nell'anno 2016 ho conseguito la certificazione SINC (Società Italiana di Neurofisiologia Clinica) di Neurofisiologia Intraoperatoria (anni 2016-2020).

Nell'anno 2016 ho completato “The Second Cycle of the Educational Courses (Spine and Spinal Cord, Brain and Brainstem Neurophysiological Monitoring)” hosted by the International Society of Intraoperative Neurophysiology; i corsi si sono tenuti a Lazise (VR) (2012), Istanbul (2014) e Groningen (2016).