

10 POTENZIALI EVENTO CORRELATI: P300, MISMATCH NEGATIVITY

Tommasio Bocci (a), Letizia Leoncani (b)

(a) *Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Milano, Milano*

(b) *Neurofisiologia Sperimentale, Istituto Scientifico San Raffaele, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano*

I potenziali evento-correlati (*Event-Related Potentials*, ERP) non hanno ricevuto una definizione univoca nel corso della storia della neurofisiologia clinica, riferendosi ad una serie di risposte elettrofisiologiche “endogene”, a lunga latenza, che vanno ad esplorare specifici domini cognitivi, elicitate da stimoli “complessi” che assumono valenza cognitiva (1-3).

Stante la definizione molto inclusiva e senza una specifica connotazione temporale relativa alla loro latenza di comparsa, tali risposte sono usualmente provocate sottoponendo il paziente ad una serie di stimoli (acustici, visivi o sensoriali) con caratteristiche fisiche cangianti (es. stimoli acustici più rari ad una certa tonalità intercalati ad altri più frequenti a tonalità di presentazione differente) (3, 4).

Come dettagliato nel paragrafo successivo, tali risposte sono state inizialmente introdotte e studiate sia per la diagnosi, sia per il monitoraggio delle demenze e dei quadri clinici ad esse correlati, ma ben presto hanno guadagnato un ruolo e occupato campi di applicazione ben più ampi. In particolare, gli ERP sono ad oggi considerati dei veri e propri “potenziali di network”, ovvero risposte non topograficamente selettive per un’area cerebrale, né specifiche di una funzione, bensì correlate all’attivazione di reti neuronali diffuse, ad ampio raggio, accomunate dallo stesso linguaggio chimico.

Ne sono esempi tipici:

- la risposta N2 che si riferisce all’attivazione del sistema glutamatergico;
- nella cosiddetta onda P300, la componente frontale, chiamata P3a, corrisponde all’attivazione del sistema di *reward* frontale dopaminergico;
- la componente posteriore o parietale dell’onda P300, detta anche P3b, corrisponde all’attivazione di sistemi neuronali noradrenergici.

Inoltre, in considerazione di tale definizione operativa, ne risulta un loro imprescindibile ruolo nella diagnosi precoce e nella stratificazione prognostica dei disturbi dello stato di coscienza.

Ad esempio, a differenza dello stato di minima coscienza e della sindrome *locked-in* per le quali è possibile un seppur parziale recupero delle funzioni superiori nel lungo periodo, è noto che lo stato vegetativo persistente sia una condizione caratterizzata non tanto dalla mancanza di una qualsivoglia reattività corticale a stimoli esogeni, quanto all’incapacità di differenti aree della corteccia di comunicare sinergicamente tra loro (5, 6).

Si elencano di seguito gli elementi principali di cui tenere conto per la corretta organizzazione di un servizio di diagnostica con potenziali evento correlati in teleneurofisiologia:

a. *Ambiti e criteri generali di applicabilità della prestazione*

Situazioni cliniche in cui si applica la prestazione o la sequenza di prestazioni in telemedicina:

- Diagnosi e stratificazione prognostica dei disturbi dello stato di coscienza.
- Diagnosi precoce e monitoraggio dei disturbi della sfera autistica.

- Diagnosi precoce (con particolare riferimento alla diagnosi differenziale tra demenza e pseudodemenza depressiva), monitoraggio e *management* terapeutico delle Demenze (primarie e secondarie, corticali e sottocorticali).
- Applicazioni specifiche, es. monitoraggio delle funzioni frontali nei pazienti con Malattia di Parkinson (es. nell'identificazione precoce dei pazienti che svilupperanno un quadro di Parkinson-Demenza o di coloro che svilupperanno un più marcato "freezing" della marcia).

Si noti che tale descrizione non parte dalla patologia ma dalla situazione clinica, introducendo implicitamente un significativo cambiamento del processo di lavoro.

b. Controindicazioni

Trattandosi di una estensione dell'esame EEG, non sussistono controindicazioni specifiche alla metodica.

c. Limiti di esecuzione nella pratica

Non ci sono limiti specifici nella pratica della telemedicina, tuttavia non si deve dimenticare che in ogni caso è indispensabile la presenza di un tecnico di neurofisiopatologia e/o di un medico specialista di documentata esperienza in neurofisiologia clinica.

d. Dotazione tecnologica minima indispensabile

Un sistema di acquisizione EEG, con almeno tre canali di registrazione (elettrodi registranti posizionati in Fz, Cz e Pz), referenza comune bi-auricolare (A1A2) ed elettrodo di terra posizionato fra Fz e Cz. Cuffia per stimolazione bi-auricolare.

e. Modalità di gestione del rischio clinico specifico in telemedicina e azioni di mitigazione

Allo stato attuale delle conoscenze non emerge alcun rischio clinico specifico nella modalità di erogazione in telemedicina della prestazione in discussione. Occorre comunque non sottovalutare la messa a punto di adeguata condotta in caso di eventi avversi.

f. Eventuali annotazioni relative all'uso di second-opinion

Durante l'esecuzione in teleneurofisiologia di esami diagnostici con potenziali evento correlati, è opportuno associare adeguate annotazioni sulle motivazioni e le modalità di svolgimento di una eventuale *second-opinion* che venga ritenuta necessaria nella diagnosi e stratificazione prognostica dei casi. Ciò anche laddove l'esame sia associato ad altre imprescindibili indagini neurofisiologiche, quali i potenziali somatosensoriali agli arti superiori, l'elettroencefalogramma (EEG) e i potenziali acustici del tronco-encefalo (*Brainstem Auditory Evoked Potentials*, BAEP).

Anche nel caso degli ERP, la prestazione si colloca a livello organizzativo sia intra-aziendale (comprese le attività nei presidi) sia inter-aziendale.

g. Tipologie di servizio in cui eseguire una prestazione o una sequenza di prestazioni (rispetto a dove si trova il paziente durante lo svolgimento):

- Attività ambulatoriale specialistica ospedaliera (prima visita, controllo, day-hospital): diagnosi e monitoraggio delle demenze.
- Ricovero ordinario: tutte le indicazioni di cui al paragrafo "Ambiti e Criteri generali di applicabilità della prestazione".
- Ricovero lungodegenza/riabilitazione: stratificazione prognostica dei disturbi dello stato di coscienza ed eventuale programmazione di strategia riabilitative, fisiche e cognitive.
- Domicilio del paziente: anche in questa condizione l'esame dovrà essere organizzato e refertato da parte di struttura specializzata e per la specifica prestazione in oggetto,

effettuato da parte di un tecnico di neurofisiopatologia o da medico specialista di documentata esperienza in neurofisiologia clinica.

- Trial clinici: misure di outcome secondario sulla risposta terapeutica e sulla predittività della stessa.

Per tutte le tipologie di Servizio, l'esame dovrà essere organizzato e refertato da parte di struttura specializzata ed effettuato da parte di un tecnico di neurofisiopatologia o da medico specialista di documentata esperienza in neurofisiologia clinica.

Bibliografia

1. Sutton S, Tueting P, Zubin J, John ER. Information delivery and the sensory evoked potential. *Science*. 1967; 155(3768):1436-9. <https://doi.org/10.1126/science.155.3768.1436>
2. O'Connell RG, Dockree PM, Kelly SP. A supramodal accumulation-to-bound signal that determines perceptual decisions in humans. *Nat Neurosci*. 2012;15(12):1729-35. <https://doi.org/10.1038/nn.3248>
3. Duncan CC, Barry RJ, Connolly JF, Fischer C, Michie PT, Näätänen R, *et al*. Event-related potentials in clinical research: guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400. *Clin Neurophysiol*. 2009;120(11):1883-908. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.07.045>
4. Picton TW, Bentin S, Berg P, Donchin E, Hillyard SA, Johnson R, *et al*. Guidelines for using human event-related potentials to study cognition: Recording standards and publication criteria. *Psychophysiology*. 2000;37(2):127-52. <https://doi.org/10.1111/1469-8986.3720127>
5. de Tommaso M, Betti V, Bocci T, Bolognini N, Di Russo F, Fattapposta F, *et al*. Pearls and pitfalls in brain functional analysis by event-related potentials: a narrative review by the Italian Psychophysiology and Cognitive Neuroscience Society on methodological limits and clinical reliability-part I. *Neurol Sci*. 2020;41(10):2711-35. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04420-7>
6. de Tommaso M, Betti V, Bocci T, Bolognini N, Di Russo F, Fattapposta F, *et al*. Pearl and pitfalls in brain functional analysis by event-related potentials: a narrative review by the Italian Psychophysiology and Cognitive Neuroscience Society on methodological limits and clinical reliability-part II. *Neurol Sci*. 2020;41(12):3503-15. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04527-x>
7. Ragazzoni A, Di Russo F, Fabbri S, Pesaresi I, Di Rollo A, Perri RL, *et al*. "Hit the missing stimulus". A simultaneous EEG-fMRI study to localize the generators of endogenous ERPs in an omitted target paradigm. *Sci Rep*. 2019;9(1):3684. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39812-z>