

Relazione

Argomento:

Monitoraggio multimodale: valore predittivo e significato prognostico

- Potenziali evocati

 **I potenziali evocati a breve latenza
nel coma post-traumatico**

E. FACCO, M. MUNARI, A.U. BEHR

Istituto di Anestesia e Rianimazione, Università degli Studi di Padova

RIASSUNTO: I potenziali evocati a latenza breve (PE) hanno dimostrato un buon valore diagnostico e prognostico negli stati di coma. Fra questi, il coma post-traumatico è stato quello più studiato negli ultimi due decenni ed una notevole mole di dati è disponibile in letteratura. Sebbene vi sia un generale accordo sulla relazione fra potenziali evocati uditivi del tronco (ABR), somatosensoriali (SEP) e prognosi del coma post-traumatico, esistono in letteratura molte diversità nei metodi di registrazione e di classificazione delle anomalie dei PE; queste sono all'origine di risultati talora contrastanti nelle diverse casistiche, che sono, per le diversità metodologiche, difficilmente comparabili. Il valore prognostico dipende inoltre dal momento del decorso clinico in cui i PE vengono registrati: più precoce la registrazione, maggiore il numero di errori. I PE comunque sembrano avere un valore prognostico superiore alla Glasgow Coma Scale, mentre la combinazione dei dati clinici e di quelli di ABR e SEP è in grado di ridurre ulteriormente l'incidenza di errori. La probabilità di una prognosi sfavorevole aumenta drasticamente quando la latenza interpico V-I è superiore a 4.8 msec e/o il rapporto di ampiezza V/I è al di sotto di 0.5 nel tracciato ABR; per il SEP il valore limite fra prognosi fausta ed infaustra sembra definito da un intervallo N13-N20 di circa 8.5 msec.

PAROLE CHIAVE: Potenziali evocati uditivi, somatosensoriali, Glasgow Coma Scale, Evoluzione, Prognosi, Glasgow Outcome Scale.

 Short latency evoked potentials in post-traumatic coma

SUMMARY: Short evoked potentials (EP) proved to be reliable prognostic indicators in comatose patients. Among coma states, severe head injury has been the most extensively studied and a lot of data has been published so far. A general agreement on the effectiveness of EP exists in the literature, but both methods of recording and grading of EP abnormalities are non-homogeneous. Therefore it is hard or even impossible to make a direct comparison between different studies. Furthermore, the relationship between EP and prognosis depends on the moment when they are recorded after the head injury: the earlier the prognosis, the higher the rate of errors. The prognostic value of EP is higher than the value of Glasgow Coma Scale, while the combination of clinical features, ABR and SEP results is able to further reduce errors. The probability of poor outcome strongly increases when the interpeak latency of waves V-I is above 4.8 msec and/or the amplitude ratio of waves V/I is below 0.5 in ABR recordings; when SEPs are concerned, the limit between good and poor outcome seems to be settled by values of N13-N20 around 8.5 msec.

KEY WORDS: Auditory, Somatosensory Evoked Potentials, Glasgow Coma Scale, Outcome, Prognosis, Glasgow Outcome Scale.

Corrispondenza: Dott. Enrico Facco, Istituto di Anestesia e Rianimazione, via C. Battisti 267, 35121 Padova, tel. 049-8213090, fax 049-8754256, e-mail efacco@ux1.unipd.it.

Rivista Medica 1999; 5 (1-2): 47-52.

Comunicazione esposta al Convegno Nazionale "Gestione del traumatizzato cranico per prevenire e limitare i disturbi cognitivi acquisiti", 17 aprile 1999, Rovereto, Italia. Copyright © 1999 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica.

□ INTRODUZIONE

La valutazione del trauma cranico grave comprende l'esame clinico, le indagini radiologiche ed una crescente varietà di indagini diagnostiche e tecniche di monitoraggio, quali pressione intracranica (PIC), saturazione giugulare di ossigeno (SJO₂), pressione di perfusione cerebrale (PPC), microdialisi, EEG, potenziali evocati (PE), indagini di flusso. I PE consentono una valutazione funzionale di vie nervose specifiche ed, in tal senso, possono essere considerati come un'estensione dell'esame neurologico.

Le caratteristiche essenziali dei PE sono: a) capacità di valutare quantitativamente il grado di compromissione funzionale delle strutture cerebrali esplorate; b) evidenziare disfunzioni di strutture che nel coma non possono essere clinicamente valutate (ad es. vie lemniscali); c) fornire una valutazione complementare alle indagini radiologiche migliorando la conoscenza del danno cerebrale. Quest'ultimo aspetto è particolarmente importante in caso di lesioni non rilevate alla TAC per la sede (ad esempio, contusioni del tronco cerebrale) o perché ancora isodense (ad esempio, aree ischemiche in fase precoce); in altri casi è possibile invece rilevare una funzionalità ancora conservata in regioni sede di lesioni strutturali ben evidenziabili. I PE possono quindi migliorare la valutazione della gravità delle condizioni neurologiche del paziente, consentire un giudizio prognostico e possono essere preziosi nella diagnosi differenziale dell'origine del coma di incerta eziologia, o quando al trauma siano associati altri fattori patogenetici, quali ad esempio un'anossia. Un importante vantaggio dei PE a latenza breve in terapia intensiva (ICU) è la loro resistenza ai sedativi ed anestetici, che permette una valutazione funzionale del paziente anche quando EEG e ed esame neurologico non siano più attendibili. Il monitoraggio continuo dei PE può inoltre consentire di valutare in tempo reale l'insorgenza ed evoluzione di eventuali danni neurologici secondari, analogamente ad altre tecniche di monitoraggio quali PIC e SJO₂.

Saranno qui brevemente analizzati i principali aspetti metodologici e l'interpretazione dei PE nel trauma cranico grave.

□ ASPETTI METODOLOGICI

Una descrizione dettagliata della metodologia di registrazione e dei generatori dei PE va oltre lo sco-

po di questa trattazione: saranno qui esaminati solo alcuni aspetti particolari di interesse intensivistico. Tutti gli standards generali ed i requisiti tecnici per una corretta esecuzione dei PE nella pratica neurofisiologica vanno comunque rispettati (per una loro completa trattazione vedi Grandori e Martini 1995⁽¹²⁾, Rossini 1994⁽¹⁸⁾).

In ICU è di fondamentale importanza sia la valutazione delle componenti corticali sia di quelle sottocorticali dei PE: infatti solo con una adeguata registrazione di queste ultime è possibile una valutazione dettagliata del livello di deterioramento rostrocaudale del paziente in coma, da cui dipende la prognosi.

L'impiego combinato dei PE uditivi del tronco cerebrale (ABR) e dei PE somatosensoriali a latenza breve (SEP) dall'arto superiore consente una precisa valutazione delle vie uditive a livello pontino e mesencefalico (ABR), della funzionalità bulbare, di quella corticale e della conduzione del tratto cervico-corticale (SEP).

Un primo aspetto metodologico riguarda l'integrità delle vie periferiche, senza la quale è più precaria o impossibile la registrazione dei PE. Per quanto riguarda l'ABR, il limite più grave nella pratica clinica è la presenza di fratture della rocca petrosa o di un emotimpano, relativamente frequenti nel trauma cranico, che aboliscono completamente la risposta evocata: in tal caso rimane possibile la sola valutazione del lato sano. Altri problemi di registrazione possono essere conseguenza dell'intubazione rino-tracheale, che può provocare versamenti ed alterare l'equilibrio pressorio nella cassa media: ne può risultare un deficit trasmissivo che altera la latenza assoluta e l'ampiezza delle onde dell'ABR. In tal caso comunque la registrazione è per lo più possibile e l'interpretazione dei dati corretta. Le alterazioni osservate sono infatti essenzialmente un aumento di latenza e riduzione di voltaggio dell'onda I (e, parallelamente, delle onde seguenti), mentre gli intervalli interpicco non sono modificati.

Per quanto riguarda i SEP, le lesioni post-traumatiche del plesso brachiale e del midollo cervicale alto rappresentano il principale ostacolo alla valutazione delle vie centrali; nel secondo caso l'uso dei SEP comunque mantiene la sua validità diagnostica nella documentazione del blocco di conduzione a livello dei cordoni posteriori e quindi del danno midollare.

Per la registrazione dei SEP è di fondamentale importanza l'uso di una referenza non cefalica, la sola

a consentire una adeguata registrazione delle componenti far-field a genesi sottocorticale P13, P14 ed N18 (per ulteriori dettagli sui generatori delle onde vedi oltre). Purtroppo nella maggior parte dei lavori pubblicati in passato è stata impiegata la referenza frontale. Tale scelta, motivata da una più facile registrazione delle componenti corticali, in realtà limita fortemente ed in modo inaccettabile l'efficacia dei SEP: infatti cancella completamente le componenti far-field e distorce la morfologia delle onde corticali, rappresentandole di fatto come somma algebrica delle componenti post- e prerolandiche⁽⁴⁾.

Per quanto riguarda la registrazione delle componenti cervicali N9-N13, è consigliabile una referenza posta anteriormente sul collo, subito al di sotto della cartilagine tiroidea: tale referenza evidenzia meglio la N13 ed elimina possibili contributi da parte delle componenti far-field P13, 14, che possono contaminarne la morfologia e la latenza.

□ GENERATORI DELLE ONDE

L'ABR è notoriamente costituito dalla sequenza di sette onde entro i primi 10 msec dallo stimolo; di queste, solo le prime cinque sono normalmente considerate nella pratica clinica, perché più stabili e riproducibili. I generatori dell'ABR sono costituiti dalle vie e dai relais uditivi del tratto pontomesencefalico. Il problema dell'identificazione precisa di quali siano i generatori, singoli o multipli, responsabili di ogni singola componente dell'ABR è di difficile soluzione: infatti i possibili generatori sono molti e distribuiti in uno spazio ristretto, mentre vi sono connessioni sia ipsi- che controlaterali a tutti i livelli del tratto pontomesencefalico. In termini anatomofisiologici generali, si può calcolare che la distanza fra VIII nervo cranico all'ingresso nel ponte e i collicoli inferiori sia dell'ordine di 2.5-4 cm, mentre la velocità di conduzione media delle fibre uditive in tali sedi sia dell'ordine di 10-20 m/sec: a tali dati corrisponde il tempo di conduzione centrale che, nel soggetto sano, è di circa 4.0 msec. Si può quindi, più ragionevolmente, attribuire l'origine delle onde dell'ABR come segue: a) Onda I: potenziale d'azione del nervo cocleare; b) Onda II: nervo cocleare (parte prossimale) e nucleo cocleare; c) Onda III: complesso olivare superiore; d) Onde IV e V: lemnisco laterale e collicoli inferiori. Per quanto riguarda il SEP, la componente cervicale N13 origina a livello delle corna posteriori del mi-

dollo cervicale e riflette probabilmente l'attività postsinaptica di un generatore fisso, il cui dipolo è orientato in senso antero-posteriore. La P13 e P14 far-field originano a livello della giunzione cervico-bulbare e del lemnisco mediale^(16,17); spesso è riconoscibile solo la P14, mentre in alcuni casi le due componenti sono chiaramente distinte e possono alterarsi e scomparire separatamente, confermando così la diversità dei rispettivi generatori^(10, 17).

La N18, ritenuta all'inizio degli anni '80 di origine talamica o talamo-corticale, ha in realtà un'origine molto più caudale, ed oggi vi sono crescenti evidenze di un'origine bulbare, ed in particolare a livello del nucleo cuneato^(16,20). Tale origine è indirettamente confermata dall'osservazione della progressione dalle condizioni preterminali alla morte cerebrale, in cui la N18 è spesso l'ultima componente far-field a scomparire, e talvolta in coincidenza con la comparsa dell'apnea⁽¹⁰⁾.

Le componenti corticali del SEP sono la N20, P22, P23-27 e N30, i cui generatori sono, rispettivamente, la corteccia somestesica primaria (N20 e P23-27), l'area motoria 4 (P22) e un circuito frontale di generatori multipli coinvolgente l'area motoria supplementare 6 (N30) (vedi Rossini 1994)⁽¹⁸⁾: la registrazione delle componenti frontali non è comunque eseguita di routine, anche se il mappaggio multicanale delle componenti corticali pre- e postrolandiche sembra poter migliorare la valutazione dei pazienti in coma rispetto alla sola registrazione delle componenti parietali^(4,5).

Da quanto accennato, risulta evidente come i PE a latenza breve possano consentire una valutazione delle componenti sia corticali che sottocorticali, la cui sede di origine è sostanzialmente nota e di poter misurare in modo molto preciso il tempo di conduzione centrale (e quindi la funzionalità) del tratto cervico- o lemnisco-corticale mediante il SEP (rispettivamente definiti dagli intervalli N13-N20 e P14-N20) e del tratto ponto-mesencefalico mediante l'ABR; in particolare nel tracciato ABR si possono misurare la latenza interpicco (IPL) I-III e III-V (che riflettono rispettivamente la funzionalità dei relais uditivi pontini e mesencefalici), l'IPL V-I, che riflette il tempo di conduzione centrale, dal nervo cocleare ai collicoli inferiori, e il rapporto di ampiezza fra l'onda V e l'onda I (RA V/I), che consente una valutazione dell'ampiezza della volley afferente. Tali parametri permettono spesso di migliorare in modo considerevole, rispetto all'esame clinico, la valutazione del grado e livello di disfun-

zione assiale nel coma post-traumatico, che ha notoriamente un ruolo di pivot nella prognosi del paziente.

□ I PE A LATENZA BREVE NEL COMA POST-TRAUMATICO

La possibilità di esplorare in modo obiettivo e quantitativo la funzionalità di strutture corticali e sottocorticali note e la possibilità di una valutazione funzionale anche nel paziente sedato ha destato un grande interesse in letteratura sull'impiego dei PE nel coma ed una notevole mole di dati è stata pubblicata negli ultimi 20 anni (vedi Facco et al. 1993, 1994, Facco e Giron 1994, come reviews)^(7,8). Esiste un generale accordo sul valore prognostico dei PE, anche se non mancano divergenze e discrepanze talvolta notevoli: il SEP appare più concordemente affidabile (anche se non privo di falsi positivi e negativi), mentre per l'ABR alcuni autori riportano uno scarso valore predittivo, soprattutto legato alla maggiore incidenza di falsi negativi rispetto al SEP (ovvero di pazienti con ABR normale e prognosi infausta).

Il problema è in realtà complesso perché, dai lavori pubblicati, emergono differenze metodologiche importanti (quali la referenza utilizzata) ed una grande variabilità dei criteri di classificazione delle anomalie dei potenziali evocati, sia per i parametri considerati che per le soglie di anomalie di ciascun parametro, rendendo di fatto non confrontabili le diverse casistiche^(8,9): del resto, il creare a priori scale gerarchiche di anomalie (in modo più o meno arbitrario, come spesso succede), necessariamente dà origine a diversi criteri di valutazione e, conseguentemente a variazioni dell'incidenza di falsi positivi e negativi, indipendentemente dalla intrinseca affidabilità del metodo.

Nei lavori più recenti permangono conclusioni e contraddizioni analoghe a quelle già emerse negli anni precedenti: infatti è stato riportato un elevato valore prognostico del SEP nel bambino⁽¹⁾, con una sensibilità e specificità di oltre il 90%, ed una superiorità del SEP rispetto all'EEG⁽¹⁵⁾; è stata ribadita la superiorità del SEP rispetto all'ABR⁽²⁾, e l'aumento della sua affidabilità quando vengano analizzate anche le componenti frontali^(2,13), analogamente a quanto già da noi osservato⁽⁵⁾. Altri autori hanno tuttavia sostenuto che, pur essendo SEP e ABR correlati all'outcome, non presentano alcun vantag-

gio rispetto all'esame neurologico, con l'eccezione dei pazienti sedati o curarizzati⁽⁵⁾. La nostra esperienza suggerisce che i PE a latenza breve abbiano invece un valore prognostico superiore alla Glasgow Coma Scale (GCS)^(4,5,6).

Parte delle contraddizioni riportate può dipendere da fluttuazioni campionarie, ma, verosimilmente, il ruolo giocato dai diversi criteri di interpretazione dei PE è tutt'altro che secondario. La classificazione dei PE da noi proposta è sostanzialmente diversa, in quanto non si basa su interpretazioni aprioristiche né sulla deviazione rispetto ai soggetti di controllo, ma sull'analisi della distribuzione dei pazienti sopravvissuti: in altre parole, l'obiettivo non è trovare la soglia di anomalie, ma il limite tra disfunzione ancora reversibile (e quindi compatibile con una buona prognosi) e disfunzione irreversibile (e quindi indice di prognosi infausta). Infatti alcuni pazienti possono avere segni di lesione da cui guariscono e che, pertanto, non sono rilevanti nella definizione della prognosi: considerare questi casi come positivi, porta inesorabilmente ad aumentare il numero di errori falsamente pessimistici. D'altra parte il mancato riconoscimento della soglia di irreversibilità può portare anche ad includere gravi disfunzioni nella classe dei pazienti a prognosi favorevole: questo si verifica, ad esempio, quando sia contemplata solo la scomparsa delle onde come indice di prognosi infausta, aumentando così il numero di falsi negativi.

È evidente come non sia possibile eliminare del tutto gli errori falsamente pessimistici e falsamente ottimistici, ma solo di ridurli per quanto possibile con appropriati criteri di interpretazione: i secondi, anche se ritenuti meno gravi, sono molto più frequenti e spesso la principale causa della scarsa correlazione fra PE e outcome riportata da alcuni autori. L'errore falsamente ottimistico è inoltre funzione del momento della valutazione prognostica: come si può facilmente intuire, più precoce la prognosi, maggiore la probabilità di errore. L'errore precoce dipende spesso dal fatto che il deterioramento neurologico si verifica dopo la registrazione dei PE ed il loro monitoraggio seriato può consentire in tal caso una precisa valutazione dell'evoluzione delle condizioni neurologiche (il falso negativo iniziale, diventa un vero positivo): non di rado comunque i PE sembrano in grado di rilevare con più precisione e più precocemente rispetto alla GCS il peggioramento reale delle condizioni e della prognosi paziente. Il caso contrario, ovvero del paziente con gravi alterazioni

dei PE in fase acuta e prognosi favorevole è molto meno frequente, ma non meno rilevante, in quanto costringe ad una estrema cautela nel formulare valutazioni prognostiche negative sulla base di un singolo esame registrato nella fase precoce del decorso clinico. Il modo più corretto di utilizzare i PE per stimare la prognosi è quindi in termini di rischio e non di certezza assoluta, almeno nella fase acuta del decorso clinico: un tracciato alterato permette di riconoscere pazienti ad alto rischio di prognosi infausta, su cui concentrare maggiormente gli sforzi terapeutici, per prevenire, se ancora possibile, il viraggio verso l'irreversibilità del danno (che dipende sia dalla gravità della disfunzione secondaria osservata sia dalla sua durata).

In accordo con i criteri appena discussi, nel 1985 era stato da noi riportato che la distribuzione della IPL V-I nei pazienti sopravvissuti era di tipo gaussiano: le probabilità di recupero della coscienza si riducevano drasticamente quando la IPL V-I superava il valore di 4.5 msec, corrispondente alla media + 2 DS del gruppo dei sopravvissuti⁽³⁾. Analogamente, la prognosi peggiorava significativamente quando il RA V/I scendeva sotto 0.5^(7,9): quest'ultimo dato era stabilito empiricamente, senza inferenze statistiche, in quanto la distribuzione del RA V/I non aveva una chiara distribuzione gaussiana. La mancata gaussianità di questo parametro è facilmente intuibile, trattandosi non di una misura di un parametro biologico, ma di un rapporto fra due parametri, senza alcuna grandezza fisica. Entrambi i parametri, seppur significativamente correlati alla prognosi, presentavano un considerevole numero di errori, soprattutto falsamente negativi, ma la loro combinazione consentiva di aumentare l'accuratezza prognostica rispetto all'impiego di uno solo dei due^(7,9).

Il SEP, in accordo con altri autori, anche nella nostra casistica dimostrava una maggiore sensibilità e specificità dell'ABR: il punto di viraggio fra prognosi favorevole e sfavorevole era definita, con la stessa analisi impiegata per l'ABR, da valori dell'intervallo N13-N20 intorno a 8 msec: è interessante notare come questo valore sia nettamente al di sopra del valore corrispondente alla media + 3 DS dei soggetti sani di controllo (stimabile in circa 7.3 msec), ed il suo uso permette quindi di ridurre l'incidenza di falsi positivi, rispetto ad una classificazione basata sulla deviazione dal normale.

Una volta classificati in modo appropriato, il problema non è stabilire quale modalità sia migliore o peggiore, ma come utilizzare tutti i dati per affinare

il giudizio prognostico: la combinazione dei dati relativi a IPL V-I, RA V/I e N13-20 è infatti in grado di ridurre l'incidenza di errori prognostici rispetto all'impiego di un solo parametro o di una sola modalità^(7,9).

Si può ragionevolmente pensare che i valori limite fra prognosi favorevole e sfavorevole non siano immutabili, a prescindere dalla loro fluttuazione campionaria, ma possano cambiare nel tempo in funzione dell'evoluzione del trattamento intensivo; è del resto evidente come negli ultimi 20 anni vi sia stata una notevole evoluzione e diffusione delle tecniche di monitoraggio (PIC, SJO₂, PPC), di neuroprotezione e, in generale, del trattamento del traumatizzato cranico, per cui è opportuna una revisione dei criteri classificativi basati su casistiche ormai vecchie.

Un altro aspetto interessante è quello dell'influenza dell'eziologia del coma, sulla classificazione e sul valore prognostico dei PE in relazione alle peculiarità fisiopatologiche dell'insulto. Recentemente è stato da noi osservato un valore di IPL V-I = 4.75 msec e un RA V/I = 0.5 come discriminanti per la prognosi del coma da emorragia cerebrale spontanea⁽¹¹⁾: l'impiego dei PE con questi criteri classificativi ha consentito di ridurre considerevolmente la percentuale di falsi negativi, rispetto alla GCS. L'analisi della nostra casistica attuale (oltre 150 pazienti) sul coma post-traumatico suggerisce, analogamente, di considerare come valori limite una IPL V-I intorno a 4.80 msec, un RA V/I = 0.5 e un intervallo N13-N20 non inferiore a 8.5 msec (Facco et al., in preparazione), aggiornando così la nostra precedente classificazione.

In conclusione, l'utilità dei PE a latenza breve nella valutazione prognostica precoce del coma post-traumatico è ormai indubitabile, pur con alcuni limiti e con le discrepanze precedentemente discusse; gli elementi essenziali sono riassumibili come segue:

- a) Il valore limite fra prognosi favorevole e sfavorevole non corrisponde necessariamente alla soglia di anormalità stabilita come deviazione dai soggetti sani di controllo.
- b) Una appropriata classificazione dei PE a fini prognostici può modificarsi nel tempo, in funzione dell'evoluzione delle conoscenze scientifiche e, conseguentemente, dei protocolli di trattamento.
- c) Gli indici di un probabile viraggio verso una prognosi infausta sono una IPL V-I > 4.80msec, un RA V/I < 0.5 o la scomparsa dell'onda V almeno

da un lato nell'ABR e/o un intervallo N13-N20 > 8.5 msec o la scomparsa bilaterale della N20 corticale nel SEP.

- d) La classificazione dei PE è sostanzialmente sovrapponibile per i pazienti con trauma cranico e quelli con emorragie cerebrali spontanee: la ragione è probabilmente da ricercare nel fatto che in entrambi i casi il viraggio verso lo stato vegetativo e la morte dipendono in gran parte dal livello di deterioramento assiale, in cui i PE sono in grado di misurare il limite fra disfunzione reversibile e danno irreversibile, indipendentemente dall'eziologia del danno primitivo.
- e) Un corretto impiego dei PE nella fase acuta ed il loro monitoraggio seriato consente di migliorare la valutazione delle condizioni neurologiche del paziente e della prognosi rispetto al solo dato clinico, consentendo di mantenere la valutazione funzionale anche nei pazienti sedati.

□ BIBLIOGRAFIA

1. Beca J., Cox P.N., Taylor M.J., Bohn D., Butt W., Logan W.J., Rutka J.T., Baerker G.: Somatosensory evoked potentials for prediction of outcome in acute severe brain injury. *J Pediatr* 1995; 126: 44-49.
2. Cusumano S., Paolin A., Di Paola F., Boccaletto F., Simini G., Palermo F., Carteri A.: Assessing brain function in post-traumatic coma by means of bit-mapped SEPs, BAEPs, CT, SPET and clinical scores. Prognostic implications. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992; 84(6): 499-514.
3. Facco E., Martini A., Zuccarello M., Agnoletto M., Giron G.P.: Is the auditory brain stem response (ABR) effective in the assessment of post-traumatic coma? *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1985; 62: 332-337.
4. Facco E., Munari M., Baratto F., Donà B., Giron G.P.: Somatosensory evoked potentials in severe head trauma. In: Rossini P.M., Mauguière F., editors. *New Trends and Advanced Techniques in Clinical Neurophysiology (EEG Suppl. 41)*, Elsevier, Amsterdam, 1990; chapter 36: 330-341.
5. Facco E., Munari M., Donà B., Baratto F., Fiore F., Behr A.U., Giron G.P.: Spatial mapping of SEP in comatose patients: improved outcome prediction by combined parietal N20 and frontal N30 analysis. *Brain Top* 1991; 4: 447-455.
6. Facco E., Baratto F., Munari M., Donà B., Casartelli Liviero M., Behr A.U., Giron G.P.: Sensorimotor central conduction time in comatose patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991a; 80: 469-476.
7. Facco E., Munari M., Baratto F., Behr A.U., Giron G.P.: Multimodality evoked potentials (auditory, somatosensory and motor) in coma. *Neurophysio Clin* 1993; 23: 237-258.
8. Facco E., Giron G.P.: Multimodality evoked potentials in coma and brain death. *Min Anest* 1994; 60: 593-599.
9. Facco E., Munari M., Baratto F., Behr A.U., Giron G.P.: Long-term monitoring in intensive care patients: electroencephalogram, evoked responses, and brain mapping. In: Schulte am J. Esch & E. Kochs, editors: *Central Nervous System Monitoring in Anesthesia and Intensive Care*. Springer Verlag, Berlin, 1994: 257-279.
10. Facco E., Munari M., Baratto F., Giron G.P.: Role of the somatosensory evoked potentials in the diagnosis of brain death. In: C. Machado, editor: *Brain Death*. Elsevier Science, Amsterdam, The Netherlands, 1995: 135-140.
11. Facco E., Baratto F., Behr A.U., Munari M., Volpin S.M., Gallo F., Giron G.P.: Role of short latency evoked potentials in the diagnosis of brain death. *Intensive Care Med* 1998; 24 (Suppl. 1): S104.
12. Grandori F., Martini A.: *Potenziali evocati uditivi*. Piccin, Padova, 1995.
13. Gütling E., Gonser A., Imhof H.G., Landis T.: Prognostic value of frontal and parietal somatosensory evoked potentials in severe head injury: a long-term follow-up study. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1994; 92: 568-570.
14. Lindsay K., Passaoglu A., Hirst D., Allardyce G., Kennedy I., Teasdale G.: Somatosensory and auditory brainstem conduction after head injury: a comparison with clinical features in prediction of outcome. *Neurosurgery* 1990; 26: 278-285.
15. Moulton RJ, Brown JI, Konasiewicz SJ. Monitoring severe head injury: a comparison of EEG and somatosensory evoked potentials. *Can J Neurol Sci* 1998; 26: S7-S11.
16. Noël P., Ozaki I, Desmedt J.E.: Origin of N18 and P14 far-fields of median nerve somatosensory evoked potentials studied in patients with brain-stem lesion. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1996; 98: 167-170.
17. Restuccia D., Di Lazzaro V., Valeriani M., Conti G., Tonali P., Mauguière F.: Origin and distribution of P13 and P14 far-field potentials after median nerve stimulation. Scalp, nasopharyngeal and neck recording in healthy subjects and in patients with cervical and cervico-medullary lesions. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1995; 96: 371-384.
18. Rossini P.M.: *Segnali dal cervello*. Editrice Erre, Roma, 1994.
19. Sonoo M., Sakuta M., Shimpo T., Genba K., Mannen T.: Widespread N18 in median nerve SEP is preserved in pontine lesion. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1991; 80: 238-240.
20. Sonoo M., Genba K., Zai W., Iwata M., Manne T., Kanazawa I.: Origin of widespread N18 in median nerve SEP. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1992; 84: 418-425.