

Correzioni delle funzioni nervose con i potenziali evento correlati: criteri metodologici

G.A. CHIARENZA

Istituto di Neuropsichiatria Infantile, Università di Milano

XV Congresso Nazionale

S.I.N.P.I.

Società Italiana di Neuropsichiatria Infantile

Bari
14-17 ottobre 1992

Da un punto di vista storico, le funzioni cerebrali sono state di volta in volta descritte utilizzando la tecnologia più sofisticata del momento. Così, per esempio, gli antichi greci, influenzati dal funzionamento degli acquedotti, descrivevano i processi mentali in termini di flusso di fluidi, mentre Cartesio ne parlava in termini di macchine e forze meccaniche; Sherrington usava l'analogia con una tastiera telefonica.

Oggi la funzione cerebrale è spesso descritta in termini circuitali e computazionali, secondo le moderne acquisizioni dell'elettronica e dei computer. Uno dei tanti motivi per cui questa analogia potrebbe essere fuorviante in neurofisiologia e psicofisiologia clinica, è che la macchina compie un'operazione per volta, passando rapidamente da una all'altra. Il cervello umano non lavora in modo seriale e inoltre è molto più lento, lavorando in tempi dell'ordine di millisecondi, mentre il computer opera in tempi dell'ordine dei microsecondi. L'architettura funzionale del cervello è tale che diversi modi di elaborazione dell'informazione avvengano simultaneamente in parallelo. Così, per esempio, alcuni compiti comportamentali complessi richiedono soltanto alcune centinaia di millisecondi e la risposta è quasi indipendente dal numero di item paralleli che devono essere elaborati. Nel riconoscimento di un oggetto o nella comprensione del linguaggio, il cervello batte il computer più veloce e più grosso oggi esistente.

Esiste ormai una abbondante letteratura che dimostra che il cervello opera in parallelo e che esistono per ogni funzione, visiva uditiva e somatosensoriale, un certo numero di canali paralleli tra loro abbastanza indipendenti. L'immagine retinica è

RIO SC

MON

campionata da circa sei milioni di coni e nello strato parvocellulare del nucleo laterale genicolato, il campo centrale recettivo eccitatorio di ogni singola cellula riceve l'input quasi da ogni singolo cono. Oltre a questo tipo di elaborazione parallela per punti di una immagine, esistono altre importanti vie parallele per ogni punto della retina, le vie x, y, w. Così, anche differenti risposte fisiologiche a toni di frequenza diversa sono segregate spazialmente a livello della membrana basilare dell'orecchio interno e sono elaborate in parallelo fino alla corteccia uditiva primaria. Esistono anche altri canali paralleli nel territorio uditivo che analizzano in modo selettivo l'aumento o la diminuzione sia della frequenza che dell'ampiezza ed i pattern temporali specifici dell'input. La corteccia somatosensoriale fornisce anch'essa un chiaro esempio di elaborazione parallela, con la sua organizzazione somatotopica. Sebbene questo tipo di organizzazione parallela sia nota da tempo, la neurofisiologia, risente ancora della modellizzazione che vede il cervello come un computer seriale per quanto riguarda l'uso clinico dei potenziali evocati sensoriali. Infatti viene largamente accettato che la sequenza dei picchi dei potenziali evocati corrisponda ad una sequenza ordinata di stadi dell'elaborazione dell'informazione. Uno degli obiettivi della psicofisiologia cognitiva è quello di identificare particolari componenti dei potenziali evocati come marker di differenti aspetti o stadi dell'elaborazione dell'informazione. In alcuni lavori c'è la supposizione implicita che l'ordine temporale degli stadi del processo di elaborazione dell'informazione debba necessariamente corrispondere all'ordine gerarchico dei meccanismi neuronali o dei siti di elaborazione. Questo tipo di approccio, detto riduzionistico, suppone che l'informazione venga elaborata prima nel sito a e successivamente nel sito b.

Un esempio di questo approccio è fornito dai primi studi sui siti neuronali di processi cognitivi, quali abitudine, attenzione e memoria. Da un punto di vista tassonomico, i potenziali evocati cerebrali sono stati classificati in precoci, medi e tardivi a secondo della loro comparsa sullo scalpo dopo la somministrazione di uno stimolo (Picton et al. 1974). La somministrazione di una sequenza di stimoli uditivi condotta per lungo tempo, oltre un'ora, produce una netta modificazione di alcune componenti dei potenziali tardivi, come aumento della latenza e riduzione di ampiezza, mentre lascia immutati i potenziali precoci e medi. Le modificazioni opposte a carico dei potenziali tardivi, cioè riduzione della latenza ed aumento dell'ampiezza di un picco negativo, N100, sono state invece osservate quando il soggetto è impegnato in compiti di attenzione selettiva (Hillyard 1985). Queste osservazioni rafforzarono l'idea che l'abitudine e l'attenzione siano un processo centrale che avviene a livello corticale. Recentemente, alcuni ricercatori hanno messo in dubbio questa impostazione gerarchica e sequenziale dell'elaborazione dell'informazione, suggerendo un approccio olistico che prevede che lo stato del sito a sia influenzato dall'output del sistema b mediante un sistema di feedback. E' stato dimostrato che il fenomeno di attenzione selettiva non si esaurisce con l'aumento del picco N100, ma continua ben oltre 100 ms, con la presenza di un fenomeno elettrico corticale chiamato, processing negativity, formato da una componente corticale frontale ed una centrale. Queste modificazioni a livello corticale, quindi, non rappresenterebbero processi di selezione dello stimolo, ma aspetti dell'elaborazione dello stimolo che avvengono successivamente al processo di selezione (Nyman et al. 1990). Per quanto riguarda lo studio dei processi mnestici, il lettore può consultare una recente revisione critica degli studi psicofisiologici sulla memoria umana (Chiarenza, 1990).

...altro aspetto che investe lo studio dei processi visivi riguarda la natura degli stimoli impiegati. Fino ad ora sono stati usati stimoli molto grossolani, come flash di luce che stimolano tutta la retina o click che contengono una vasta gamma di frequenze, non adatti a studiare l'attività parallela dei canali sensoriali. Attualmente si cominciano a realizzare situazioni di stimolo che tengano conto della struttura parallela del SNC in modo da evidenziare precocemente alterazioni fini dei vari aspetti dei processi percettivi e cognitivi, non registrabili clinicamente. E' esperienza comune che un soggetto che abbia un offuscamento della visione, abbia una acuità visiva nella norma e valori normali dei potenziali evocati visivi da flash e solo l'esame dei potenziali evocati visivi da pattern reversal alle basse frequenze rivela un'alterazione della risposta, ponendo così il sospetto di una sclerosi multipla.

Questa esperienza si comincia ad applicare anche in età evolutiva. E' noto che uno stimolo luminoso non strutturato, flash, ed uno strutturato, una scacchiera, producono risposte diverse tra loro e diverse in ogni regione cerebrale del cervello di un neonato, evidenziando una reattività specifica corticale che non è così evidente nell'adulto (Kurtzberg e Vaughan 1986). Oltre alla costruzione di stimoli adeguati, è necessario controllare altri fattori sia esterni che interni al soggetto. Per esempio, l'illuminazione dell'ambiente sembra influenzare l'ampiezza delle risposte corticali alla stimolazione con scacchiera (Pryds et al. 1988). Tra i fattori interni, la temperatura individuale incide sul tempo di trasmissione dei potenziali sensoriali precoci (Stockard et al. 1978), lo stato di veglia o di sonno modifica i potenziali tardivi e quelli precoci (Emerson et al. 1988). In età evolutiva, si aggiunge il fattore della maturazione cerebrale che non è ancora pienamente conosciuto.

Nel 1964, Purpura aveva osservato che le risposte della corteccia somatosensoriale di un gattino, alla stimolazione elettrica del nervo sciatico, si modificano in latenza, ampiezza e morfologia durante le prime settimane di vita (Purpura et al. 1964). Egli aveva messo in parallelo queste modificazioni con quelle che avvengono a livello delle cellule nervose, per cui la riduzione della latenza sarebbe dovuta alla mielinizzazione dei fasci nervosi e l'aumento o la riduzione di ampiezza delle componenti sarebbero legati all'aumento dell'arborizzazione dendritica. Questi risultati sono in accordo con le teorie che prevedono un ordine gerarchico regionale di maturazione che avviene in tempi diversi. Le aree associative intracorticali sono tra le ultime a mielinizzare. Ciò giustifica pienamente le modificazioni di latenza dei potenziali evocati precoci, medi e tardivi, ma non spiega completamente le modifiche dell'ampiezza dei potenziali, espressione di fenomeni di depolarizzazione o iperpolarizzazione a livello della membrana cellulare e dei dendriti. Per lo sviluppo delle sinapsi e dei neuroni a livello corticale, Rakic sostiene che esista un processo di sinaptogenesi isocronica, ovvero che la densità delle sinapsi ed il numero dei neuroni nelle varie aree cerebrali ad età diverse è sempre la medesima (Rakic et al. 1986). Le modifiche in ampiezza non sarebbero però dovute solo ad un fenomeno di aumento delle sinapsi, poichè Huttenlocker ha osservato che le sinapsi dei neonati hanno una morfologia immatura rispetto a quella degli adulti (Huttenlocker 1984). Per Rakic questi dati evidenziano che la corteccia matura come un tutto funzionale piuttosto che in modo gerarchico secondo un processo di selezione modellato da fattori esperienziali.

Queste osservazioni sono in accordo con le teorie

neodarwiniane di Edelman (Edelman 1981) e con quelle di Mountcastle (Mountcastle 1978) sul funzionamento cerebrale. Essi affermano che un'importante caratteristica dei sistemi cerebrali è che una funzione complessa eseguita da un sistema non sia localizzata in nessuna delle sue parti, ma sia una proprietà del sistema come tale. Resta da stabilire quali siano le dimensioni del sistema: le unità di base sono le minicolonne di 30 micron di diametro, composte da 100-300 neuroni e riunite in macrocolonne che contengono numerose centinaia di minicolonne. L'organizzazione modulare permette un alto grado di rapporto funzionale specifico ottenibile con poche istruzioni genetiche; inoltre, l'organizzazione colonnare permette che numerose variabili vengano mappate secondo le dimensioni bidimensionali della corteccia senza disturbare le loro relazioni topologiche. Questi gruppi colonnari hanno un rapporto funzionale intrinseco, cioè all'interno della stessa macrocolonna, per cui sono sufficientemente variabili nel formare gruppi funzionali identici o simili e dei rapporti funzionali estrinseci con altre macrocolonne, che costituiscono un sistema gerarchicamente strutturato e distribuito. Questa organizzazione funzionale della corteccia deve costituire la premessa indispensabile per comprendere il significato funzionale ed il valore clinico, ineguagliabile dei potenziali evocati sensoriali e cognitivi. Per un approfondimento dell'argomento si raccomanda la lettura del libro *Clinical application of cerebral evoked potentials in Pediatric Medicine* (Chiarenza e Papakostopoulos 1982). Pertanto, per una corretta valutazione ed interpretazione dei potenziali evocati sensoriali e cognitivi ed i processi percettivi e cognitivi che si vogliono indagare, l'impiego di queste tecniche neurofisiologiche non può prescindere dal tenere presente i criteri che ora verranno esposti.

Un'onda registrata con un elettrodo posto sullo scalpo ha più dimensioni che sono legate alla sua origine, poichè migliaia di neuroni partecipano alla sua genesi e anche alla sua descrizione, poichè un macropotenziale può essere valutato a differenti livelli di analisi. Questi livelli vengono suddivisi in locali, temporali e spaziali (Papakostopoulos 1978).

LIVELLO LOCALE

Registrazioni corticali nell'uomo hanno rivelato 4 specifiche caratteristiche dell'attività elettrica cerebrale:

- 1) Polimorfismo locale. Da un elettrodo è possibile registrare tutti i tipi di potenziale, la cui latenza e morfologia varia a seconda della modalità. Per esempio dalla corteccia cerebrale precentrale è possibile registrare una risposta cerebrale differente per ogni modalità sensoriale. Lo stesso avviene per la corteccia prefrontale o parietale.
- 2) Reattività regionale. In certe condizioni i potenziali di certe aree diminuiscono a tal punto che non possono essere differenziati dal rumore di fondo, sebbene i potenziali delle aree adiacenti siano ancora registrabili. Per esempio, mentre la modalità di presentazione irregolare di uno stimolo provoca una risposta in sede prefrontale, precentrale e postcentrale, quella regolare attenua, fino alla scomparsa, le risposte evocate solo in sede prefrontale.
- 3) Indipendenza delle componenti. Certe componenti di un potenziale evocato possono essere localizzate o generalizzate a

delle condizioni comportamentali. Durante il classico esperimento per registrare la CNV (Contingent Negative Variation) il soggetto è istruito a premere un pulsante alla comparsa dello stimolo imperativo, la risposta evocata a questo stimolo scompare dalle regioni prefrontali; è presente invece quando lo stimolo imperativo non è seguito da una risposta motoria. Lo stesso avviene per la P300 durante un paradigma del tipo go-no go.

4) Specificità spaziale. L'attività intrinseca (EEG) ed i potenziali evocati da regioni cerebrali distanti solo alcuni millimetri possono avere una frequenza ed una morfologia diversa. Ogni regione cerebrale ha un suo ritmo di fondo differente e caratteristico di ogni regione che varia nel tempo e si modifica in modo indipendente l'uno dall'altro a secondo delle condizioni sperimentali. Per esempio, il ritmo postcentrale a riposo è più ampio di quello precentrale e si riduce notevolmente di ampiezza quando un soggetto stringe un pugno, mentre il ritmo precentrale rimane invariato (Papakostopoulos 1980).

LIVELLO TEMPORALE

Nessun potenziale evocato si manifesta da solo. Nell'istante in cui un potenziale viene registrato, altri fenomeni si verificano nel cervello. L'attività intrinseca cerebrale è soggetta a modulazione, così come viene modulato lo stato di potenziale della membrana neuronale. Al momento dello stimolo il cervello non è una tabula rasa ma riflette in un certo modo la configurazione precedente che è simile ma non necessariamente identica. E' stato dimostrato che il ritmo di fondo che precede una risposta evocata determina la morfologia della risposta evocata e questo ritmo di fondo è diverso da momento a momento (Brandt et al. 1991; Romani et al. 1988). L'analisi dei singoli potenziali movimento-correlati ha permesso di constatare come ogni potenziale sia differente dal precedente e come queste modificazioni dipendano sia dallo stato precedente del ritmo intrinseco sia dal risultato delle prove (Chiarenza et al. 1987).

LIVELLO SPAZIALE

In molti lavori la discussione su di un determinato potenziale si riferisce riferendosi solo ad una particolare sede cerebrale (vedi per esempio l'analisi del comportamento della P300 solo sulla regione parietale mediana). La pratica di considerare una determinata attività in una sola sede come se questa esistesse isolata dal resto, può provocare una forma di cecità intellettuale che fa perdere la visione globale degli eventi. Per esempio, durante ogni specifica sequenza comportamentale, sia le strutture centrali che i sistemi periferici vanno incontro a delle modifiche. Il riflesso spinale monosinaptico e la frequenza cardiaca si modificano nell'intervallo tra uno stimolo ammonitore ed uno imperativo. Questi cambiamenti sono costanti per qualsiasi livello di preparazione; essi però cambiano di nuovo quando l'individuo si avvicina al raggiungimento di un obiettivo (Papakostopoulos e Cooper 1976).

In conclusione, la performance di un individuo può ragionevolmente essere considerata l'indice obiettivo delle interazioni integrate dell'individuo con il suo ambiente ed

essere analizzata e descritta in termini di variazioni dell'attività elettrica cerebrale nelle sue dimensioni spaziali e temporali. Queste tecniche ci forniscono il privilegio unico di studiare la dinamica di questi processi spazio-temporali. L'uso clinico e teorico di queste informazioni è ancora in uno stadio iniziale, ma i dati esistenti e disponibili sono sufficienti ad autorizzare proposte concrete per un lavoro futuro sia nell'animale con metodi neuroanatomici e neurochimici sia in pazienti per sviluppare criteri diagnostici e terapeutici.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Brandt ME, Jansen BH, Carbonari JP: Pre-stimulus spectral EEG patterns and the visual evoked response. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 80:16. 1991
- 2) Chiarenza, GA: Memoria umana: i potenziali cerebrali cognitivi. In: Cazzullo CL, Guareschi Cazzullo A. e Chiarenza GA (eds.). *Le molte facce della memoria. Un approccio interdisciplinare.* Liviana Editrice, Padova. 1990: 59
- 3) Chiarenza GA, Papakostopoulos D: Clinical application of cerebral evoked potentials in pediatric medicine. *Excerpta Medica.* Elsevier Amsterdam 1982.
- 4) Chiarenza GA, Cerutti S, Liberati D, Mascellani P. e Pavese G.: Autoregressive-Exogeneous filters for single-trial analysis of movement-related brain macropotentials in children. In: Johnson R, Rohrbaugh JW Parasuraman R (eds.) *Current Trends in Event-Related Potential Research (EEG Suppl. 40).* Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam, 1987: 8
- 5) Edelman GM: Group selection as the basis for higher brain function. In Schmitt FO, Worden FG, Adelman GM, Dennis SG (eds): *Organization of the cerebral cortex.* MIT Press, Cambridge, Massachusetts, 1981:51
- 6) Emerson RG, Sgro JA, Pedley TA, Hauser WA: State dependent changes in the N20 component of the median nerve somatosensory evoked potential. *Neurology* 38:64, 1988
- 7) Hillyard SA: Electrophysiology of human selective attention. *TINS* 8:400, 1985
- 8) Huttenlocker PR: Synapse elimination and plasticity in developing human cerebral cortex. *Am. J. Mental Def.* 88:488, 1984
- 9) Kurtzberg D, Vaughan HG: Preterm and post-term regional maturation of flash and pattern ERPs. In Gallai V (ed.) *Maturation of the CNS and evoked potentials.* Excerpta medica. Amsterdam, 1986: 9
- 10) Mountcastle VB: An organizing principle for cerebral function: the unit module and the distributed system. In Edelman GM, Mountcastle VB (eds): *The mindful brain: cortical organization and the group-selective theory of higher brain function.* MIT Press, Cambridge, Massachusetts. 1978:7
- 11) Nyman G, Alho K, Laurinen P, Paavilainen P, Radil T, Reinikainen K, Sams M, Naatanen R: Mismatch negativity (MMN) for sequences of auditory and visual stimuli: evidence for a

to the auditory modality. *Electroenceph. clin.*
:436, 1990

Papakostopoulos D: Integrative models: macropotentials as a
brain models. In Otto DA (ed.): *Multidisciplinary
studies in event-related brain potential research*. U.S.
Environmental Protection Agency, office of Research and
Development, Washington, DC, 1978: 635

13) Papakostopoulos D, Cooper R: Brain, spinal cord and autonomic
changes before, during and after a planned motor action in man.
In: McCallum WC e Knott JR (eds.): *The responsive brain*, Wright
and sons. Bristol, 1976.114.

14) Papakostopoulos D, Crow HJ, Newton P: Spatiotemporal
characteristics of intrinsic evoked and event related potentials
in the human cortex. In: Pfurtscheller G, Buser P, Lopes da Silva
FH, Petsche H (eds.): *rythmic EEG activities and cortical
functioning*. *Developments in Neuroscience*, vol. 10. Elsevier -
North-Holland, 1980:179

15) Picton TW, Hillyard SA, Krausz HI, Galambos R: Human auditory
evoked potentials. I: evaluation of components. *Electroenceph.*
clin. neurophysiol. 1974, 3:179

16) Pryds O, Greisen G, Trojaborg W: Visual evoked potentials in
preterm infants during the first hours of life. *Electroenceph.*
clin. neurophysiol. 1988. 71:257

17) Purpura DP, Shofer RJ, Housepian EM, Noback CR: Comparative
ontogenesis of structure-function relations in cerebral and
cerebellar cortex. In: Purpura DP, Shadé JP (eds): *Growth and
maturation of the brain*. Elsevier, Amsterdam, 1964: 187

18) Rakic P, Bourgeois JP, Eckenhoff MF, Zecevic N, Goldman-Rakic
PS: Concurrent overproduction of synapses in diverse regions of
the primate cerebral cortex. *Science* 232:232, 1986

19) Romani A, Callieco R, Cosi V: Prestimulus spectral EEG
patterns and the evoked auditory vertex response. *Electroenceph.*
clin. neurophysiol. 1988, 70:270

20) Stockard JJ, Stockard JJ, Sharbrough FW: Non pathologic
factors influencing brainstem auditory evoked potentials. *Am. J.*
EEG Technol. 18:177, 1978.

XV Congresso
Nazionale

S.I.N.P.I.

Società Italiana
di Neuropsichiatria
Infantile

Bari
14-17 ottobre 1992

9