

Ruolo dei potenziali evocati nell'encefalopatia ipossico-ischemica neonatale: revisione della letteratura

Agnese SUPPIEJ

*Servizio di Neurofisiologia Clinica, Dipartimento di Pediatria,
Università degli Studi, Padova*

Riassunto. - I risultati degli studi sul ruolo dei potenziali evocati (PE) nell'encefalopatia ipossico-ischemica neonatale, uniti alla semplicità di esecuzione, ne incoraggiano l'applicazione nei reparti di terapia intensiva neonatale. Nel neonato a termine potenziali evocati visivi (PEV) e potenziali evocati somestesici (PES) in associazione sono la metodica di scelta per la prognosi neuropsichica a distanza, soprattutto utili nei casi di encefalopatia di grado moderato; nel pretermine essi sono complementari all'ecografia cerebrale, utili nelle fasi precoci quando le lesioni ecografiche sono ancora in evoluzione. I *brainstem auditory evoked potentials* (BAEP) sono la metodica di scelta per l'identificazione precoce dell'ipoacusia neurosensoriale che necessita di intervento. PEV e BAEP sono alla base della prognosi visiva e uditiva a lungo termine. Sono auspicabili studi volti alla definizione del ruolo dei PE nella selezione ed il monitoraggio dei casi da sottoporre a terapie neuroprotettive.

Parole chiave: potenziali evocati, neonato, asfissia.

Summary (*Evoked potentials in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy: review of the literature*). - Results of the studies on evoked potentials (EP) in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy and their technical feasibility support extensive application in neonatal intensive care units. The combined application of visual evoked potentials (VEP) and somesthetic evoked potentials (SEP) is the method of choice for neurodevelopmental prognostication in full-term neonate; especially useful in cases with moderate encephalopathy; in preterm neonates EP are complementary to head ultrasound scans, particularly early on when the findings are in the process of evolution. Brainstem auditory evoked potentials (BAEP) are the technique of choice for early identification of sensorineural hearing loss necessitating intervention. Long term prognosis on vision and audition is based on VEP and BAEP. Studies devoted to definition of the role of EP in selection of babies and monitoring neuroprotective intervention are warranted.

Key words: evoked potentials, new-born, asphyxia.

Introduzione

Le conseguenze dell'asfissia perinatale variano dal decesso a vari gradi di deficit sensoriale, motorio e cognitivo.

Dalla revisione della letteratura degli ultimi 20 anni risulta l'utilità dei potenziali evocati nel coadiuvare la formulazione di una prognosi neurologica e sensoriale a distanza, già prima della dimissione dai reparti di terapia intensiva neonatale. Ciò è di estrema importanza per programmare tempestivamente il tipo di monitoraggio e gli interventi terapeutico-riabilitativi.

Dagli studi sperimentali ed anatomo-patologici emerge che le vie visiva, uditiva e somestesica attraversano strutture selettivamente sensibili all'insulto ipossico-ischemico: nella necrosi neuronale selettiva vi è un interessamento particolare della corteccia calcarina, del giro post-centrale, dei corpi genicolati laterali, dei collicoli inferiori del mesencefalo e dei nuclei cocleari; nella leucomalacia periventricolare sono coinvolte particolarmente le radiazioni visive ed uditive [1].

I potenziali evocati (PE) visivi, uditivi e somestesici esplorano il funzionamento delle rispettive vie afferenti alla corteccia: le modificazioni di latenza, ampiezza e morfologia delle risposte possono essere quantificate e confrontate con le risposte normali per l'età e correlate con l'entità dell'asfissia, valutata in base ai parametri clinici, metabolici e neuroradiologici.

Per tali motivi il ruolo di queste metodiche nella valutazione della estensione del danno neuronale e nel monitoraggio della sua evoluzione e dell'eventuale recupero è stato estesamente studiato nel neonato asfittico e più in generale ad alto rischio.

I risultati dei primi studi, a partire dagli anni '70 hanno fornito risultati spesso contraddittori, che erano peraltro gravati da specifiche problematiche metodologiche. Per quanto riguarda le tecniche di stimolazione e registrazione, queste erano quelle derivate dall'adulto e non tenevano conto dell'imaturità neurologica e recettoriale dell'epoca neonatale, inoltre erano ancora scarse le conoscenze sulle caratteristiche della risposta normale alle diverse età concezionali. Per quanto

riguarda le casistiche, i pazienti non erano selezionati in base a specifici parametri suggestivi di asfissia ma per lo più in base ad un generico rischio neurologico, o non veniva operata una suddivisione fra i neonati a termine e quelli pretermine, e in molti studi i PE non venivano eseguiti precocemente, ossia entro la prima settimana di vita.

Gli studi più recenti hanno superato ed in gran parte risolto tali problematiche mettendo a fuoco il ruolo importante dei PE nella prognosi visiva uditiva e neurologica del neonato affetto da encefalopatia ipossico-ischemica (EII), e tali risultati sono particolarmente incoraggianti in particolare nel neonato a termine.

Questa rassegna illustra i dati della letteratura sull'applicazione dei potenziali evocati nelle modalità visiva uditiva e somestesica nel neonato affetto da EII distinguendo le applicazioni ormai consolidate da quelle ancora dibattute per la discordanza dei risultati. Si propone inoltre di individuare i tempi e le modalità ottimali di esecuzione dei potenziali evocati multimodali.

Studi sul ruolo dei potenziali evocati uditivi del tronco cerebrale (brainstem auditory evoked potentials-BAEP)

I BAEP sono una metodica elettrofisiologica che consente di documentare il funzionamento delle strutture del sistema uditivo dalla coclea al collicolo inferiore del mesencefalo, indipendentemente dalla collaborazione e dallo stato di vigilanza. Sono perciò particolarmente adatte a valutare precocemente la presenza di ipoacusia neurosensoriale e di disfunzioni del tronco cerebrale nella porzione attraversata dalla via uditiva centrale dall'emergenza dell'VIII nervo cranico in corrispondenza della giunzione bulbo-pontina fino al collicolo inferiore del mesencefalo. Per l'impiego neurologico della metodica è necessaria l'integrità uditiva, per l'impiego audiologico è necessaria l'integrità della via acustica centrale dove hanno sede i generatori della V onda, sull'identificazione della quale alle basse intensità si basa la determinazione della soglia uditiva.

Alterazioni dei BAEP nel neonato affetto da EII si possono osservare sia per una sofferenza della coclea, sia per la suscettibilità all'ipossia delle strutture uditive centrali (nuclei cocleari e olivari superiori, collicoli inferiori del mesencefalo [2]).

Gli studi istopatologici suggeriscono che il tronco cerebrale è vulnerabile all'ipossia [3], in particolare vengono segnalati perdita di cellule con gliosi e segni di sofferenza ischemica nei nuclei cocleari.

Il ruolo dei BAEP nella prognosi audiologica e neurologica è ben documentato nei neonati ricoverati nelle unità di terapia intensiva neonatale (UTIN), purtroppo la maggioranza degli studi si riferisce a casistiche genericamente ad alto rischio in cui rientrano

anche, ma non solo, neonati asfittici [4-8]. La sofferenza cocleare in tali soggetti è documentata molto più frequentemente di quella della via uditiva centrale. Sono minori invece gli studi che valutano i BAEP in popolazioni di neonati selezionati per asfissia perinatale.

Il significato fisiopatologico e prognostico di alterazioni delle componenti troncoencefaliche dei BAEP è diverso nel neonato a termine e pretermine e a seconda del tipo di alterazioni e della loro persistenza nel tempo.

Alterazioni delle componenti centrali dei BAEP, compromissione in ampiezza (valutabile con il rapporto di ampiezza V/I) e del tempo di conduzione centrale (valutato in base all'intervallo di latenza (IPL) I-V), osservate nel periodo neonatale sono potenzialmente reversibili entro 3-4 settimane secondo alcuni autori [9] entro 6 mesi-1 anno secondo altri [10].

Anomalie delle componenti centrali della risposta che persistano oltre l'età neonatale, con un pattern di importante compromissione in ampiezza (ampiezza V/I), indicano, per lo più una prognosi neurologica severa.

Già negli anni '80 Hecox *et al.* [11] riportano alterazioni centrali dei BAEP (15 % anomalie dell'IPL I-V, 17% ampiezza V/I) in un gruppo di 126 bambini con pregressa asfissia ad esordio perinatale e nei primi 18 mesi di vita; dei 21 soggetti che presentavano un'alterazione del rapporto di ampiezza V/I persistente, 13 avevano sofferto di asfissia perinatale, di essi 4 sono morti e gli altri presentano quadriplegia spastica ad un follow up medio di 2 anni. Tali neonati erano a termine ed i BAEP erano stati eseguiti fra il 3° e il 14° giorno di vita.

Anche Stockard *et al.* [9] hanno osservato che le alterazioni centrali dei BAEPs, con pattern di assenza o importante decremento di ampiezza delle componenti centrali, tende a persistere e si associa ad una prognosi severa con pesanti sequele neurologiche o decesso.

Jiang *et al.* [10] in uno studio sulla maturazione dei BAEPs dopo asfissia perinatale hanno osservato che alterazioni di ampiezza della V onda alla nascita, valutata con criteri meno severi rispetto a Stockard ed Hecox, sono più frequenti in neonati con asfissia severa e che tali alterazioni persistono dopo un anno in circa la metà dei pazienti, negli altri vi è un miglioramento con tendenza a restare ai valori inferiori della norma. Sfortunatamente in tale lavoro non viene valutato il significato prognostico, il riscontro di tali alterazioni impone un monitoraggio.

Dal punto di vista metodologico va rilevato che in particolare in età neonatale, il rapporto d'ampiezza V/I può essere ridotto anche per elevate intensità di stimolazione che aumentano l'ampiezza del I picco rispetto a quella del V e da filtri per le basse frequenze troppo alti che riducono l'ampiezza del V picco, perciò per una corretta valutazione si devono tenere sotto controllo tali variabili.

A differenza di quanto sopra esposto, quando l'alterazione delle componenti centrali dei BAEP concerne il tempo di conduzione centrale, nel neonato a termine, un aumento transiente dell'IPL I-V si riscontra spesso ed è compatibile con una prognosi a breve termine priva di sequele [12]. Alterazioni del tempo di conduzione centrale, nel neonato nato > 35 SG, sono state associate da Jiang ad asfissia severa e tendono a normalizzarsi intorno al sesto mese [10], tale aumento transitorio degli IPL è stato attribuito ad ipertensione endocranica da edema cerebrale conseguente all'asfissia, documentata con la tomografia assiale computerizzata [13]; questa ipotesi sarebbe avvalorata anche dal riscontro di normalizzazione dei BAEP dopo terapia antiedemigena con glicerolo [14]. Quanto detto fa riflettere anche sul possibile ruolo dei potenziali evocati oltre che nella prognosi anche nel monitoraggio terapeutico e nel coadiuvare la comprensione di alcuni meccanismi fisiopatologici.

Anormalità transitorie dei BAEP, più frequentemente a livello del tempo di conduzione centrale, si osservano spesso nel neonato asfittico pretermine e tendono a normalizzarsi al termine parallelamente alla normalizzazione del quadro neurologico; in alcuni casi alterazioni anche molto marcate possono associarsi ad uno sviluppo neurologico normale nonostante la persistenza di BAEP patologici [9, 15].

La recente osservazione che le anomalie transitorie dell'IPL I-V dei BAEP nel periodo perinatale sono frequentemente associate ad alterazioni neuromotorie lievi ed intellettive in età prescolare [16] e scolare [17], sembrerebbe riproporre il ruolo anche di tali alterazioni nella prognosi neurologica del neonato asfittico.

In seguito a quanto detto va sottolineato che perché i BAEP siano utilizzabili a fini prognostici non ci si può limitare ad una sola registrazione nella fase acuta, infatti risposte alterate devono essere ricontrollate nel tempo finché non si stabilizzano [18].

E' inoltre importante sottolineare che la normalità dei BAEP non garantisce una prognosi neurologica normale, la presenza di falsi negativi emerge concordemente in tutti gli studi ed è supportata dal riscontro che nelle paralisi cerebrali infantili (PCI) raramente i BAEP risultano alterati.

Tali dati possono trovare spiegazione nell'ipotesi che la sede del danno in questi pazienti potrebbe coinvolgere prevalentemente la corteccia o i gangli della base, oppure che la metodica non è in grado di cogliere, se non in casi estremi, la sofferenza troncoencefalica.

Quest'ultima ipotesi sembrerebbe avvalorata da un recente studio [19] in cui i BAEP vengono evocati da stimoli costituiti da treni di impulsi pseudo-random in sequenze binarie (*maximum length sequence* BAEP) che permettono di utilizzare una elevata frequenza di stimolazione andando a valutare l'efficienza sinaptica ed il periodo refrattario. Lo studio con tale metodica di

neonati asfittici a termine, entro la prima settimana di vita, documenta alterazioni in una percentuale di neonati più elevata rispetto alla metodica tradizionale, tali alterazioni sembrano correlare con la gravità dell'asfissia (Sarnat 2-3, acidosi metabolica con $\text{pH} < 7,10$, ipossia ed ipercapnia), e sembrano risolversi in qualche settimana. Il significato di tali alterazioni non è ancora chiaro ma potrà delinarsi con studi di follow up a medio e lungo termine.

Fin dalla loro scoperta i BAEP sono la metodica di scelta per l'identificazione precoce di ipoacusia neurosensoriale, attualmente vengono anche impiegate a tale scopo le emissioni otoacustiche evocate da transienti (EOA), metodica più veloce ma gravata da maggiori falsi positivi. Spesso si utilizzano protocolli in due fasi che prevedono una iniziale valutazione con EOA seguita da BAEP nei neonati con test EOA patologico [20].

L'ipoacusia moderata-grave si osserva nel 2-5% dei neonati ad alto rischio, l'ipossia è il più importante dei fattori perinatali responsabili di alterazioni di soglia documentabili con i BAEP. L'ipossia può danneggiare infatti la coclea, è stato dimostrato che essa comporta depressione del potenziale endococleare generato a livello della scala media della coclea nell'orecchio interno [21]. Galambos ha osservato che solo i neonati asfittici in cui era documentato ripetutamente un $\text{pH} < 7,25$ avevano una soglia elevata, perciò essa sarebbe più propriamente imputabile all'acidosi conseguente all'ipossia [4].

Sembra esistere un periodo critico nel corso dello sviluppo in cui la coclea è particolarmente vulnerabile all'ipossia, tale periodo è compreso fra l'epoca prenatale ed il terzo mese circa di vita post-natale [22]. Ciò spiega perché l'ipoacusia neurosensoriale è una complicanza dell'ipossia perinatale ma non di quella post-natale [23].

L'ipoacusia neurosensoriale conseguente ad anossia può causare sia perdite uditive profonde, che perdite moderate con reclutamento, dal punto di vista metodologico sarà perciò importante la scelta dell'intensità di stimolo, si dovrà considerare cioè la necessità di utilizzare anche stimoli ad intensità vicine alla soglia acustica, perché le risposte ad elevate intensità potrebbero essere normali.

Stockard *et al.* [9] identificano due pattern di alterazioni periferiche dei BAEP, il primo consiste in un aumento di latenza del I picco ed un innalzamento da lieve a moderato della soglia uditiva, denominato pattern trasmissivo, generalmente transitorio ma associato ad un maggior rischio di otiti ricorrenti nei primi mesi di vita. Il secondo pattern è caratterizzato da marcato aumento di soglia del I e V picco, e da una curva intensità-latenza alterata, tale pattern può essere transitorio, evolvendo verso la normalizzazione o nel pattern di primo tipo, e se persiste può preludere ad ipoacusia neurosensoriale.

Un aspetto importante da considerare nello screening audiologico del neonato asfittico, è l'età più opportuna per eseguire il test. Si è, infatti, osservato che quando lo screening audiologico mediante BAEP è effettuato prima della dimissione dall'UTIN la percentuale di fallimenti al test è molto maggiore (10-20% secondo le casistiche) di quando essa è eseguita dopo i primi tre mesi (2-5%) [4-8, 17, 24]. Tale riscontro è probabilmente conseguente al sovrapporsi di due ordini di fattori: la presenza d'ipoacusia trasmissiva transitoria, in alcuni casi favorita dall'intubazione [25] e, particolarmente nel neonato asfittico, una sofferenza transitoria della via acustica centrale dove hanno sede i generatori della V onda [9], sull'identificazione della quale alle basse intensità si basa la determinazione della soglia uditiva.

In conclusione: componenti centrali assenti o marcatamente depresse sono predittive di sequele neurologiche a lungo termine, alterazioni anche transitorie dell'IPL I-V si associano ad uno sviluppo neurologico normale nei primi anni di vita ma possono predire deficit neurocognitivi in età scolare, alterazioni transitorie della soglia nell'immediato periodo post-natale sono frequenti, spesso riflettono ipoacusia trasmissiva e possono associarsi ad un maggior rischio d'infezioni ricorrenti dell'orecchio medio nella prima infanzia. E' più opportuno perciò effettuare lo screening dell'ipoacusia neurosensoriale dopo il primo mese di vita per evitare eccessivi falsi positivi.

La scelta del "timing" per l'esecuzione dei BAEP andrà perciò ponderata in base all'obiettivo da raggiungere.

Per l'identificazione dell'ipoacusia neurosensoriale nel neonato asfittico sarà opportuno eseguire il test dopo il primo mese quando è meno gravato da falsi positivi e prima del sesto mese quando, per consentire il miglior recupero del linguaggio, deve iniziare il trattamento protesico-riabilitativo.

Per valutare il rischio neurologico andranno eseguiti nel periodo perinatale, e ripetuti fino a stabilizzazione, potendo così identificare le alterazioni transitorie, predittive di sequele neurocognitive in età scolare e le alterazioni persistenti, predittive di prognosi severa a breve termine.

Studi sul ruolo dei potenziali evocati somestici (PES)

I PES riflettono il funzionamento di strutture ai diversi livelli del sistema nervoso: nervo periferico, midollo spinale, tronco cerebrale, talamo e corteccia cerebrale.

Nel neonato asfittico a termine sono elettivamente coinvolte la corteccia e la sostanza bianca sotto-corticale in sede parietale dove si trovano i generatori dei PES; infatti, il pattern di alterazione più frequente è l'insulto parasagittale [26]. Nel neonato asfittico pretermine è

coinvolta la sostanza bianca periventricolare attraversata dalle afferenze somestiches talamo-corticali sede della leucomalacia periventricolare.

Nonostante queste valide premesse, negli studi meno recenti, problematiche quali l'eterogeneità delle casistiche (neonati con diversi fattori di rischio neurologico, mancanza di suddivisione dei dati ottenuti nel neonato a termine e pretermine) e l'eterogeneità di distanza fra l'esecuzione dei PES rispetto all'insulto anossico-ischemico rendono difficile delineare il ruolo diagnostico /prognostico della metodica. Inoltre in epoca neonatale le risposte corticali risultavano troppo variabili e talora assenti anche nel neonato sano. Studi più recenti hanno evidenziato la necessità di adattare le tecniche di stimolazione e registrazione all'imaturità neurologica e chiarito le caratteristiche della risposta normale alle diverse età aprendo la strada alle applicazioni cliniche [27, 28].

Hrbek *et al.* [29] per primi hanno utilizzato i PES insieme ai PEV nella valutazione di 57 neonati asfittici riscontrando PES alterati nei primi giorni di vita nel 65% dei casi, ma l'interpretazione di tali dati è difficile perché non sono riportati età gestazionale, metodi e follow up.

Lutschg *et al.* [30] hanno riscontrato PES assenti alla nascita in sei neonati affetti da leucomalacia periventricolare che a tre mesi presentavano paralisi cerebrale ed epilessia. Gorke *et al.* [31] hanno osservato PES alterati in 19/73 neonati ad alto rischio con esame neurologico patologico entro 10 mesi di vita. Majnemer *et al.* [32] in 42 neonati affetti da asfissia, peso molto basso e piccoli per età gestazionale (di cui 29 a termine), studiati anche con BAEP, documentano una sensibilità del 79% e specificità dell'88% nel predire lo sviluppo psicomotorio a 12 mesi, ma l'aggiunta dei BAEP, non sembra migliorare il valore predittivo; interessante è il riscontro di quadriparesi spastica nei quattro soggetti con risposta corticale persistentemente assente e di lieve ritardo nello sviluppo psicomotorio e anomalie del tono muscolare in quattro neonati pretermine asfittici con PES corticali di latenza aumentata in epoca neonatale normalizzata a due mesi. Pierrat *et al.* [33], a differenza degli autori precedenti, hanno ristretto la valutazione a 33 neonati pretermine con leucomalacia periventricolare cistica ed osservato che tutti i pazienti avevano un esame neurologico alterato al follow up, indipendentemente dal riscontro di PES normali o con aumento di latenza della N1, dimostrando così che, in tale sottopopolazione di pazienti, i PES non aggiungono informazioni prognostiche

I PES sono stati utilizzati con successo nella valutazione diagnostica in epoca neonatale solo recentemente, i risultati riflettono il miglioramento metodologico, la selezione dei pazienti in base agli indicatori di asfissia più accreditati e l'analisi dei risultati in base alla nascita a termine/pretermine.

Studi nel neonato a termine

Numerosi studi in cinque diversi laboratori hanno dimostrato il ruolo fondamentale dei PES nella prognosi neurologica del neonato a termine.

Willis *et al.* [34] studiano i PES dal secondo mese di vita in 10 soggetti nati a termine con precedente asfissia perinatale: la risposta risulta normale in quattro in cui si osserva uno sviluppo neuromotorio normale, alterata in sei con PCI. Nonostante l'ottimo ruolo prognostico dei PES osservato in questo studio, mancano informazioni sul loro valore prognostico nelle fasi precoci dell'insulto ipossico-ischemico. De Vries *et al.* [35] hanno confrontato i risultati dei PES eseguiti in 34 neonati a termine entro 24 ore di vita e ripetuti due volte la settimana fino alla dimissione, con lo sviluppo psicomotorio a 9 e 18 mesi: tutti i pazienti con risposta normale alla 2° settimana di vita erano normali al follow up, fra quelli con PES alterati, quando la risposta era assente il rischio di sequele neurologiche era del 100%, quando la risposta era presente ma di latenza aumentata era del 73%. Inoltre mentre nei pazienti con encefalopatia severa (grado III di Sarnat) e modesta (grado I) la prognosi poteva essere formulata anche in base al dato clinico ed ecografico, nei casi con encefalopatia di grado II la distinzione fra neonati con prognosi favorevole e sfavorevole poteva essere formulata solo sulla base dei PES. In tale studio si documenta anche l'utilità dei PES; nel discriminare i pazienti a rischio neurologico, fra quelli con ipercogenicità transitorie documentate con l'ecografia transfontanellare. Gli stessi autori in uno studio successivo [28] su 73 neonati hanno approfondito il problema del momento migliore per eseguire i PES; da tale studio risulta che già entro le 24 ore di vita il riscontro di PES normali garantisce una buona prognosi con una sensibilità del 94% (valore predittivo negativo del 92,8%); una risposta assente garantisce una prognosi severa, mentre una risposta di latenza aumentata impone la ripetizione dei PES nella seconda metà della prima settimana di vita (valore predittivo positivo dal 65,3% in prima giornata di vita al 91,8% prima della dimissione). Gibson *et al.* [36] hanno registrato i PES dal nervo mediano nei primi giorni di vita e valutato l'esame neurologico e lo sviluppo psicomotorio ad un anno in 30 neonati. Dei 13 neonati con valutazione neurologica e scala di sviluppo normale tutti avevano PES normali dopo il quarto giorno di vita, dei sette neonati con quadro neurologico alterato (4 paralisi cerebrali e tre con distonie e basso *score* di sviluppo) tutti avevano PES alterati, 10 neonati sono deceduti, tutti presentavano PES assenti. Taylor *et al.* [37] invece, in uno studio su 57 neonati a termine studiati anche con PEV, hanno osservato che alterazioni dei PES nei primi giorni di vita non sono un segno prognostico negativo, e che la presenza di PES normali o normalizzati entro la prima settimana si associa quasi costantemente con uno

sviluppo normale al follow up di 18-24 mesi (sensibilità del 96%); dei 26 neonati con PES alterati al termine della 1° settimana di vita 22 hanno dimostrato uno sviluppo neuromotorio alterato, gli altri normale. Gli autori sottolineano che la contemporanea esecuzione dei PEV migliora sensibilmente la predittività. Harbord e Weston [38] in uno studio di nove pazienti confermano l'elevato valore dei PES eseguiti nella prima settimana di vita per la prognosi neurologica a 9 e 36 mesi e ne dimostrano la superiorità rispetto all'EEG ed all'ecografia transfontanellare.

Studi nel neonato pretermine

Sono numerosi gli studi con potenziali evocati nei neonati ad alto rischio. La difficoltà di separare il contributo dei diversi fattori di rischio in tale popolazione è probabilmente responsabile dell'assenza di pubblicazioni dedicate specificamente al ruolo dei PES nel neonato asfittico.

Con i progressi nel campo dell'ostetricia e della neonatologia, d'altro canto, si assiste ad una riduzione dei casi di asfissia nel neonato a termine e all'aumento della sopravvivenza dei neonati pretermine in cui spesso si riscontra anche un quadro di asfissia.

A differenza di quanto riportato per il neonato a termine, la letteratura non è concorde sul ruolo dei PES nel neonato pretermine. Va premesso che mentre nel neonato a termine la sede più a rischio di danno ipossico-ischemico è localizzata in regioni di non facile esplorazione con l'ecografia transfontanellare (sede cortico-sottocorticale parasagittale), invece nel neonato pretermine le regioni più coinvolte sono quelle periventricolari, molto ben visualizzate con gli ultrasuoni. Per tali ragioni il ruolo prognostico dei PES è stato spesso confrontato, in tale popolazione, con il ruolo dell'ecografia cerebrale.

Klimak e Cooke [39] su 30 neonati pretermine con anomalie ecografiche di vario grado hanno osservato una buona correlazione con la prognosi in particolare nei test eseguiti intorno alla 40 SC: tutti quelli con PES normali presentavano esame neurologico normale a 6-18 mesi nonostante la presenza di anomalie ecografiche, tutti quelli con PES alterati (aumento di latenza N1) avevano un esame neurologico alterato o un ritardo nello sviluppo psicomotorio, il valore predittivo positivo relativo a paralisi cerebrale era 83%, le alterazioni ecografiche erano in questo studio meno predittive dei PES. Lo stesso gruppo ha successivamente studiato i PES dal nervo tibiale posteriore in 50 neonati con alterazioni ecografiche, dimostrando una sensibilità per paralisi cerebrale del 77,4%, ed una specificità (assenza di paralisi cerebrale) nel 94% sovrapponibile a quanto riscontrato dagli stessi autori in precedenza con PES dal nervo mediano. La combinazione di ecografia di

controllo e PES migliorava la predittività: quando vi era concordanza fra PES normali e normalizzazione ecografica si poteva prevedere una normalità neuromotoria a 3 anni nel 100% dei casi, quando vi era una concordanza fra alterazioni dei PES ed ecografia un quadro neurologico alterato era correttamente previsto nel 91% dei casi, in caso di discordanza erano più veritieri i PES [40]. Willis *et al.* [41] hanno studiato i PES a due, quattro e sei mesi in 39 neonati pretermine di peso molto basso con emorragia periventricolare documentata ecograficamente: i 12 soggetti con PES alterati (assenza unilaterale o aumento latenza N1), presentavano alterazioni motorie a 22 mesi di vita (valore predittivo positivo 100%), 19/36 soggetti con PES normali al primo controllo erano normali al follow up (valore predittivo negativo 53%) se la normalità persisteva al controllo dei sei mesi il valore predittivo negativo raggiungeva l'86%. Non è chiaro in questo studio il confronto fra il ruolo prognostico dei PES e quello dell'ecografia transfontanellare.

De Vries *et al.* [42] in 126 neonati pretermine di età gestazionale < 35 settimane osservano una sensibilità del 44% per paralisi cerebrale a 18 mesi ed una specificità del 92%, l'ecografia ha una sensibilità superiore (73,6%) ed una specificità inferiore (83%). Quando la normalità dell'ecografia concorda con quella dei PES la normalità neurologica si osserva in tutti i 35 neonati con peso appropriato per età gestazionale meno uno affetto da distonia transiente, invece è frequente un aumento di latenza dell'N1 in neonati piccoli per età gestazionale clinicamente normali, con ecografia normale. Quando si associano anomalie dei PES con alterazioni importanti dell'ecografia il valore predittivo positivo arriva al 100%.

Ekert *et al.* [43] in 88 neonati < 32 settimane gestazionali privi di anomalie congenite ed infezioni pre e post-natali documentano una significativa associazione fra alterazioni dei PES entro la terza settimana di vita e la presenza di leucomalacia periventricolare, ma il potere predittivo di paralisi cerebrale è migliore con l'ecografia (93%) che con i PES (69%). I PES si rivelano complementari, in particolare se normali, suggerendo una buona prognosi pur in presenza di alterazioni ecografiche.

Pierrat *et al.* [44] dall'analisi di PES dal nervo mediano e tibiale posteriore in 39 neonati < 37 SG, confrontati con ecografie normali o con vari gradi di leucomalacia o emorragia periventricolare, rilevano che lesioni parenchimali conseguenti a leucomalacia cistica o emorragica rilevata ecograficamente, costituiscono un criterio prognostico migliore (sensibilità 95,6%, specificità 68,5%) dei PES dal nervo tibiale (sensibilità 95,6%, specificità 50%); le due metodiche risultano complementari anche in questo studio (sensibilità 91,3%, 81,2%). La prognosi è meno accurata con i PES dal nervo mediano rispetto ai PES dal nervo tibiale posteriore (specificità del 100%, sensibilità 13%). Gli studi citati

hanno valutato il ruolo prognostico dei PES in base allo sviluppo neuromotorio nei primi anni di vita.

Recentemente è stato approfondito il ruolo della metodica nella prognosi neuro-cognitiva in età prescolare e scolare, però sono stati valutati neonati ricoverati in UTIN senza suddividerli in base all'età gestazionale e, oltre agli asfittici, sono stati anche reclutati neonati di peso molto basso appropriati e piccoli per età gestazionale. I PES risultavano molto accurati nella valutazione prognostica con una specificità dall'86 al 100% nei diversi settori esplorati (QI, abilità motorie, integrazione sensori-motoria), il valore predittivo negativo andava dall'86 al 100%, nelle funzioni intellettive, comunicazione, performances motorie ed abilità sensori-motorie mentre era peggiore (57-71%) per lo stato neurologico, la qualità di vita e la socializzazione [16, 17].

In conclusione, dalla letteratura emerge il ruolo prognostico fondamentale dei PES AS nella prognosi neuropsichica ai 2-3 anni di età del neonato asfittico a termine con risposte normali associate a sviluppo normale nel 96-100% dei casi e risposte patologiche associate ad alterazioni psicomotorie nel l'87-92% (in particolare con pattern di assenza persistente della risposta corticale), se anche i PEV sono alterati l'accuratezza prognostica raggiunge il 100%. I potenziali evocati risultano particolarmente utili soprattutto nei quadri di encefalopatia moderata (grado II di Sarnat) in cui l'esame clinico, l'EEG e le neuroimmagini non consentono una precisa valutazione prognostica.

Nel neonato pretermine è più difficile effettuare una prognosi accurata, poiché risulta problematico scorporare i diversi fattori di rischio, e il test diagnostico la cui utilità prognostica è maggiormente riconosciuta e consolidata è l'ecografia transfontanellare. La letteratura è concorde nel rilevare che il valore predittivo di paralisi cerebrale aumenta nei neonati con leucomalacia cistica o emorragica se vi è concordanza fra ecografia cerebrale e PES. I PES sono più precoci, perciò utili soprattutto nella prima settimana di vita quando i riscontri ecografici sono ancora in evoluzione; inoltre la normalità dei PES aiuta a individuare fra i neonati affetti da emorragia periventricolare quelli a prognosi favorevole. I PES dal nervo tibiale posteriore sembrano essere più sensibili di quelli dal nervo mediano, la metodica è però più lunga e laboriosa e gravata da maggiori falsi positivi.

Studi recenti sulle sequele neurocognitive in età pre e scolare nel neonato ad alto rischio valorizzano il ruolo predittivo di pregresse alterazioni dei PES in epoca neonatale.

Studi sul ruolo dei potenziali evocati visivi (PEV)

Nell'asfissia perinatale si possono osservare alterazioni ai vari livelli del sistema visivo: retinopatia del prematuro, otticopatia ischemica di diversa severità

evidente all'esame del *fundus oculi* solo dopo diversi mesi, esiti d'insulto alle vie retrochiasmatiche.

Nel neonato pretermine l'asfissia comporta emorragia nella matrice germinale più o meno associata ad estensione al sistema ventricolare o al parenchima cerebrale e/o sofferenza ischemica in corrispondenza della sostanza bianca periventricolare, nel neonato a termine si ha invece un coinvolgimento della corteccia e della sostanza bianca sottocorticale che primariamente coinvolge le regioni parasagittali e che nei casi più gravi si estende alla corteccia calcarina sede delle aree visive primarie o alla corteccia parieto-temporale sede delle aree visive associative [1].

Il ruolo dei PEV in tali pazienti è duplice, da un lato assistere la diagnosi precoce di disfunzione ai vari livelli del sistema visivo, dall'altro coadiuvare la prognosi visiva e neurologica.

Il ruolo dei PEV nella diagnosi e prognosi visiva del neonato a rischio è ben documentato in letteratura. PEV normali si associano in genere ad un buon recupero delle capacità visive: Kurtzberg [45] in un gruppo di 79 neonati di basso peso studiati alla 40 SG osservano PEV-flash normali nel 51% dei casi, di questi il 97% aveva un follow up visivo (*eye movement potentials*, PEV da stimolo strutturato) normale ad un anno d'età; nei neonati con PEV alterati persistevano alterazioni al follow up in più del 75%. Mc Culloch *et al.* [46] in 25 neonati a termine asfittici osservano che tutti i neonati con PEV normali o con alterazioni transitorie erano esenti da ipovisione al follow up all'età 2,5-4 anni; PEV persistentemente anormali o assenti hanno identificato i soggetti a rischio d'ipovisione (valutata con PEV da stimolo strutturato, visita oculistica e, nei soggetti collaboranti, test di visione preferenziale) con una sensibilità del 100% ed una specificità dell'84%, un valore predittivo positivo del 67% ed un valore predittivo negativo del 100%; invece grado d'encefalopatia, indice d'Apgar e pH arterioso non erano predittivi d'ipovisione.

E' peraltro importante considerare che in rari casi i PEV sono normali alla presenza di cecità corticale, ciò ha fatto considerare l'ipotesi che i PEV siano generati a livello sottocorticale [47] anche se tale riscontro potrebbe anche dipendere dalla normalità della corteccia visiva primaria con presenza di un danno alle aree associative.

Il ruolo dei PEV nella *prognosi neurologica* è controverso, si osservano casistiche, metodologie e intervalli fra il test e l'insulto neurologico, eterogenei.

Hrbek *et al.* [29] in 57 neonati asfittici classificati in base al punteggio di Apgar hanno osservato che PEV gravemente e persistentemente alterati sono predittivi di sequele neurologiche a distanza mentre quelli con alterazioni lievi o normali di un quadro neurologico normale. Gli autori hanno inoltre osservato, nei 72 pazienti che avevano eseguito anche i PES, che la combinazione dei due esami migliorava l'accuratezza della prognosi, ma lo studio non specifica i tempi di

esecuzione e le età gestazionali. Gambi *et al.* [48] descrivono 18 neonati a termine e pretermine, affetti da *distress* respiratorio, e osservano che solo quelli con forme moderate o severe hanno PEV statisticamente diversi dai controlli; questo studio non dimostra una chiara correlazione dei PEV con la prognosi neurologica. Hakamada *et al.* [49] in uno studio su PEV e BAEP in neonati a rischio osservano che tutti i pazienti con PEV alterati oltre le due settimane sono patologici al follow up a sei mesi, le sequele sono più severe quanto più a lungo persistono le alterazioni dei PE, e una risposta assente è caratteristica dei pazienti con quadro neurologico più grave. Il 28,6% dei neonati con PEV normali presentavano sequele neurologiche e il 30% di quelli con PEV alterati erano normali al follow up. Questa inaccettabile proporzione di falsi positivi e negativi potrebbe dipendere da casistiche non selezionate, dall'analisi cumulata dei due diversi tipi di PE e dal campione normativo probabilmente costituito da soggetti non completamente normali. Häkkinen *et al.* [50] in uno studio su 109 neonati pretermine ed a termine a rischio, di cui il 42% asfittici, osservano che nell'80% il quadro clinico neurologico è normale all'età di un anno e si associa a PEV normali entro i sei mesi di vita. I restanti soggetti sono stati suddivisi in base all'evoluzione in due gruppi: nel primo con quadro neurologico severo all'età di un anno i PEV eseguiti prima dei tre mesi risultavano alterati in 6/7 (86%), nel secondo con quadro neurologico moderatamente alterato solo il 54% (7/13) aveva PEV alterati; l'assenza dei PEV sembra essere accurata nel predire una prognosi severa ma non moderata. Eken *et al.* [51] riportano nove neonati fra 35 e 40 SG con evoluzione in ipovisione centrale dopo 18 mesi da insulto ipossico-ischemico, tutti dimostravano leucomalacia cistica periventricolare e avevano una compromissione neuromotoria grave; nei cinque neonati a termine i PEV erano marcatamente alterati, nei quattro pretermine si è osservata un'alterazione (in tre è migliorata, in uno peggiorata). In conclusione negli studi in cui si analizzano separatamente casistiche di neonati a termine e pretermine il ruolo dei PEV nella prognosi neurologica è più chiaro.

Studi nel neonato a termine

Un unico gruppo in tre lavori successivi valuta il ruolo dei PEV nella prognosi neurologica del neonato a termine asfittico [52-54] dimostrando che i PEV sono utili nella prognosi neurologica a lungo termine con accuratezza del 94%.

Sono stati studiati complessivamente 93 neonati a termine selezionati con criteri di inclusione molto precisi (assenza di anomalie congenite, parto distocico, disordini neuromuscolari), i PEV erano eseguiti entro tre giorni di vita, al settimo giorno e poi settimanalmente, e il

follow up proseguiva fino al secondo anno di vita. Dei 54 neonati con PEV normali 48 avevano uno sviluppo neuromotorio normale (sensibilità 89%), tutti i 39 neonati con PEV persistentemente alterati o assenti nel corso della prima settimana di vita sono deceduti o sopravvissuti con sequele neurologiche (specificità 100%). E' importante rilevare che questi risultati sono applicabili con maggiore confidenza soprattutto in quei neonati con encefalopatia moderata (grado II di Sarnat) in cui la clinica, l'EEG e l'ecografia cerebrale sono meno utili nella prognosi.

Lo stesso gruppo [37] ha inoltre studiato i PES dal nervo mediano in 57 degli stessi pazienti sottoposti a PEV per vedere se l'accuratezza prognostica poteva essere migliorata. Dallo studio emerge che i PES sono più difficili da registrare in modo accurato nella prima settimana di vita, sia per problemi tecnici di interferenze elettromagnetiche che di salute del neonato, risultando quindi indicatori prognostici meno accurati rispetto ai PEV. I PES però dimostrano una elevata sensibilità (96%) ed un valore predittivo negativo elevato (97%). Da questi risultati gli autori suggeriscono di eseguire prima i PEV, se essi sono persistentemente alterati, (visto l'elevato valore predittivo positivo (100%), i PES non aggiungono ulteriori informazioni) se invece i PEV sono normali l'accuratezza prognostica può essere aumentata eseguendo i PES, perché la loro normalità praticamente garantisce uno sviluppo neurologico normale.

Studi nel neonato pretermine

Placzek *et al.* [55] in 26/70 neonati pretermine affetti da emorragia intraventricolare riscontrano PEV normali in più del 90% dei pazienti con quadro normale al termine, ma la maggioranza dei neonati presentava un PEV con morfologia immatura. De Vries *et al.* [56] documentano una chiara correlazione fra l'assenza dei PEV in neonati di EG<34 settimane con cisti sottocorticali persistenti oltre le 40 SC documentate ecograficamente, e sviluppo di ipovisione, paralisi cerebrale e ritardo mentale; invece nei pazienti con leucomalacia cistica periventricolare spesso si osservano PEV con morfologia alterata che si associa ad un quadro neurologico normale e visione normale ed alla presenza di strabismo. L'ecografia si normalizza dopo la 40^a settimana concezionale. Ekert *et al.* [57] osservano che in 123 neonati di EG<32 settimane, valutati prevalentemente entro la prima settimana con PEV ed ecografia cerebrale, 76/89 con PEV normali avevano uno sviluppo normale a 24 mesi, e dei 15/89 con PEV alterati in cinque erano presenti sequele neurologiche ed in 10 assenti.

Recentemente Shepherd *et al.* [58] hanno studiato 81 neonati pretermine al terzo giorno di vita ed a 40 settimane concezionali, escludendo sindromi genetiche e malformative e suddividendoli in alto e basso rischio e in base all'età gestazionale. Gli autori dimostrano che

se i PEV vengono eseguiti precocemente, ripetuti nel tempo, confrontati con adeguati parametri normativi, alterazioni (aumento di latenza, perdita di componenti proprie dell'età concezionale, assenza componente P2 nel neonato a termine e aumentata latenza N3 nel pretermine) sono utili nella previsione di morte (sensibilità 86%, specificità 89%, valore predittivo positivo 43%) e di paralisi cerebrale (sensibilità 60%, specificità 92%, valore predittivo positivo 43%); la normalità dei PEV avrebbe invece un valore predittivo negativo di morte del 99% e di PCI nel 96%. Questo studio fornisce risultati molto incoraggianti che però necessitano di essere confermati in studi che valutino un maggior numero di neonati patologici e con un follow up più lungo.

In conclusione, i PEV sono utili nella valutazione diagnostica dei deficit visivi e nella prognosi visiva a distanza sia nel neonato a termine che pretermine, con risultati migliori nel neonato a termine. Nel neonato a termine l'assenza di PEV oltre la prima settimana di vita è predittiva di sequele neurologiche a distanza con una specificità del 100%. Nel neonato pretermine invece il ruolo prognostico dei PEV è discusso, anche se una migliore selezione delle casistiche, l'esecuzione a breve distanza di tempo dall'insulto ipossico-ischemico, la ripetizione nelle fasi di stabilizzazione ed il confronto con adeguati dati normativi sembrano fornire risultati incoraggianti.

Vi sono dati a supporto dell'ipotesi che i generatori dei PEV abbiano dei buoni meccanismi di compenso, e, infatti, sono invariati durante episodi di ipoperfusione fintanto che la PaO₂ resta superiore a cinque Kpascal ma si attenuano rapidamente in corso di ipossia con PaO₂<3 Kpascal [59, 60].

Studi sul ruolo dei potenziali evocati multimodali

La maggior parte degli studi ha valutato il ruolo di PEV, PES e BAEP separatamente, altri studi hanno utilizzato invece più modalità.

Majnemer *et al.* [32] hanno documentato in 42 neonati studiati anche con BAEP (di cui 29 a termine) una buona correlazione dei PES con la prognosi neurologica, con sensibilità del 79% e specificità dell'88%, ma l'aggiunta dei BAEP non sembra migliorare il valore predittivo.

Scalais *et al.* [61] su 40 neonati a termine studiati con potenziali evocati multimodali confermano uno sviluppo neurologico normale a 24 mesi nel 100% dei casi con PES e PEV normali ed una migliore predittività dei potenziali evocati rispetto al punteggio clinico di Sarnat. Relativamente ai PES patologici, questo studio enfatizza l'utilità di graduare le alterazioni in quanto la predittività di alterazioni neurologiche al follow up è elevata nei PES di grado II e III (risposta poco riproducibile o assente). Gli autori sottolineano

l'importanza di ottenere tracciati privi di artefatti e di utilizzare una referenza biauricolare per distinguere le componenti pre e post-centrali. In tale studio viene anche confermata l'utilità di abbinare PEV ai PES per migliorare la predittività, invece i BAEP non sembrano aggiungere qualità al bilancio prognostico.

Conclusioni

Dalla presente rassegna della letteratura emerge che i potenziali evocati hanno un ruolo ben preciso nell'iter diagnostico e prognostico del neonato affetto da EII.

I BAEP, in associazione con il test delle otoemissioni acustiche, sono l'esame di scelta per l'individuazione precoce dell'ipoacusia neurosensoriale. E' preferibile eseguirli dopo il mese di età corretta per evitare i falsi positivi legati ad ipoacusia trasmissiva intercorrente o ad alterazioni transitorie delle componenti centrali, e prima del quarto mese per potere, in caso di positività, instaurare con tempestività (entro il sesto mese) gli interventi protesico-riabilitativi.

I PEV sono molto utili nella individuazione di alterazioni del sistema visivo a rischio di ipovisione nelle età successive: deficit visivi si osservano nel 100% dei bambini nati a termine o ex prematuri con PEV assenti alla nascita.

Nel neonato a termine l'esecuzione di PEV e PES dal nervo mediano alla fine della prima settimana di vita è in grado di predire se vi saranno sequele neurologiche a distanza, e tale informazione è particolarmente importante soprattutto nei quadri di encefalopatia moderata in cui la prognosi non è chiara in base a quadro clinico, metabolico, EEG e neuroradiologico.

Nel neonato pretermine il ruolo dei potenziali evocati nella prognosi dell'EII non è stato ancora del tutto delineato. Essi costituiscono nel neonato a rischio un valido supporto all'ecografia transfontanellare nelle fasi precoci del danno quando le alterazioni strutturali sono ancora in evoluzione, la normalità dei PES (in particolare da stimolo del nervo tibiale posteriore) associata alla normalizzazione dell'ecografia aumenta notevolmente il valore predittivo negativo nella leucomalacia periventricolare. Alterazioni dei PEV nelle fasi precoci dell'insulto hanno una prognosi a breve termine severa con elevato rischio di paralisi cerebrale (92%) e di decesso (89%) ma mancano dati sull'evoluzione a lungo termine.

I risultati dei potenziali evocati sono stati scarsamente correlati ed integrati con l'EEG, i parametri clinici, metabolici e le metodiche per immagini [62, 63]. Sarebbe invece importante approfondire questi aspetti perché ciò consentirebbe di definire il campo di applicazione delle diverse metodiche nei diversi quadri clinico-patologici ed ottimizzare l'approccio clinico.

Vi sono attualmente molte aspettative sulle possibilità di interventi terapeutici neuroprotettivi nelle fasi precoci dell'ipossia, ischemia e riperfusione ed è stato dimostrato che la finestra temporale utile per l'intervento sono le prime sei ore. Le metodiche neurofisiologiche, in particolare le tecniche di monitoraggio EEG continuo ed i potenziali evocati, essendo in grado di valutare precocemente la severità dell'insulto ipossico ischemico avranno in futuro un ruolo in questo importante settore [64-66].

Lavoro presentato su invito.

Accettato il 19 luglio 2001.

BIBLIOGRAFIA

1. Volpe JJ. Hypoxic-ischemic encephalopathy: neuropathology and pathogenesis. In: Volpe JJ (Ed.). *Neurology of the newborn*. Philadelphia:WB Saunders C;1995. p. 279-313.
2. Hall JG. On neuropathologic changes in the central Nervous system following neonatal asphyxia- with special reference to auditory system in man. *Acta Otolaryngol* 1964;188 (suppl 33):1-9.
3. Leech RW, Alvord EC. Anoxic-ischemic encephalopathy in the human neonatal period. *Arch Neurol* 1977; 34:109-13.
4. Galambos R, Despland PA. The auditory brainstem response (ABR) evaluates risk factors for hearing loss in the newborn. *Pediatr Res* 1980;14:159-63.
5. Duara S, Suter CM, Bessard KK, Gutberlet RL. Neonatal screening with auditory brainstem responses: results of follow-up audiometry and risk factor evaluation. *J Pediatr* 1986;108:276-81.
6. Kramer S J, Vertes DR, Condon M. Auditory brainstem responses and clinical follow-up of high-risk infants. *Pediatrics* 1989;83: 385-92.
7. Stapells DR, Kurtzberg. Evoked potential assessment of auditory system integrity in infants. *Clin Perinatol* 1991;18:497-518.
8. Salamy A, Eldredge L, Tooley WH. Neonatal status and hearing loss in high-risk infants. *J Pediatr* 114:847-52.
9. Stockard JE, Stockard JJ, Kleinberg F, Westmoreland BF. Prognostic value of brainstem auditory evoked potentials in neonates. *Arch Neurol* 1983;40:360-5.
10. Jiang ZD, Tierney TS. Long-term effect of perinatal and postnatal asphyxia on developing human auditory brainstem responses: brainstem impairment. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1996;34: 111-27.
11. Hecox KE, Cone B. Prognostic importance of brainstem auditory evoked responses after asphyxia. *Neurology* 1981;31:1429-33.
12. Kitamoto I, Kukita J, Kurokawa T, Chen YJ, Minami T, Ueda K. Transient neurologic abnormalities and BAEPs in high risk infants. *Pediatr Neurol* 1990;6:319-25.
13. Majnemer A, Rosenblatt B, Riley P. Prognostic significance of the auditory evoked response in high-risk neonates. *Dev Med Child Neurol* 1988;30:26-35.
14. Yasuhara A, Kinoshita Y, Hori A, Iwase S, Kobayashi Y. Auditory brainstem response in neonates with asphyxia and intracranial haemorrhage. *Eur J Pediatr* 1986;145:347-50.

15. Kileny P, Connelly C, Robertson C. auditory brainstem responses in perinatal asphyxia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1980; 2:147-59.
16. Majnemer A, Rosenblatt B. Prediction of outcome a school entry in neonatal intensive care unit survivors, with use of clinical and electrophysiologic techniques. *J Pediatrics* 1995;127:823-30.
17. Majnemer A, Rosenblatt B. Prediction of outcome at school age in neonatal intensive care unit graduates using neonatal neurologic tools. *J Child Neurol* 2000;15(10):645-51.
18. Jang ZD. Maturation of peripheral and brainstem auditory function in the first year following perinatal asphyxia: a longitudinal study. *J Speech Language Hearing Res* 1998;41:83-93.
19. Jiang ZD, Brosi DM, Shao XM, Wilkinson AR. Maximum length sequence brainstem auditory evoked responses in term neonates who have perinatal hypoxia-ischemia. *Pediatr Res* 2000; 48:639-45.
20. Task force on newborn and infant hearing American Academy of Pediatrics. Newborn and infant hearing loss: detection and intervention. *Pediatrics* 1999;103:527-30.
21. Gafni M, Shomer H. Intermediate endocochlear potential levels induced by hypoxia. *Acta Otolaryngol* 1976;82:345-8.
22. Sohmer H, Freeman S, Gafni M, Goitein K. The depression of the auditory nerve-brainstem evoked response in hypoxaemia - mechanism and site of effect. *Electroencephalography Clin Neurophysiol* 1986;64:334-8.
23. Jiang ZD. Long-term effect of perinatal and postnatal asphyxia on developing human auditory brainstem responses: peripheral hearing loss. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1995;33:225-38.
24. Stein L., Ozdamar O., Kraus N., Paton J. Follow-up of infants screened by auditory brainstem response in the neonatal intensive care unit. *J Pediatr* 1983;103:447-53.
25. Marsh RR, Handler SD. Hearing impairment in ventilator-dependent infants and children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1990; 20:213-7.
26. Rivkin MJ. Hypoxic-ischemic brain injury in the term born. *Clin Perinatol* 1997;24:607-25.
27. Bongers-Schokking CD, Colon EJ, Hoogland RA, van den Brande JL, de Groot KJ. The somatosensory evoked potentials of normal infants: influence of filter band-pass, arousal state and number of stimuli. *Brain Dev* 1989;11:33-9.
28. De Vries LS. Somatosensory evoked potentials in term neonates with postasphyxial encephalopathy. *Clin Perinatol* 1993;20(2):463-82.
29. Hrbek A, Karlberg P, Kjellmer I. Clinical application of evoked electroencephalographic responses in newborn infants I. Perinatal asphyxia. *Dev Med Child Neurol* 1977;19:34-44.
30. Lutschg J, Pfenninger J, Ludin HP, Vassella F. Brainstem auditory evoked potentials and early somatosensory evoked potentials in neurointensively treated comatose children. *Am J Dis Child* 1983;137:421-6.
31. Gorke W. Somatosensory evoked cortical potentials indicating impaired motor development in infancy. *Dev Med Child Neurol* 1986;28:633-41.
32. Majnemer A, Rosenblatt B, Riley PS *et al.* Prognostic significance of multimodality evoked response testing in high-risk newborns. *Pediatr Neurol* 1990;6:367-74.
33. Pierrat V, Eken P, De Vries LS, Duquennoy C., Rousseau S. Prognostic value of early somatosensory evoked potentials in neonates with cystic leukomalacia. *Dev Med Child Neurol* 1993;35:683-90.
34. Willis J, Duncan C, Bell R. Pappas F, Moniz M. Short latency somatosensory evoked potentials in perinatal asphyxia. *Pediatr Neurol* 1987;3:203-7.
35. De Vries LS, Pierrat V, Eken P, Minami T, Daniels H, Casaer P. Prognostic value of early somatosensory evoked potentials for adverse outcome in full-term infants with birth asphyxia. *Brain Dev* 1991;13:320-5.
36. Gibson NA, Graham M, Levene MI. Somatosensory evoked potentials and outcome in perinatal asphyxia. *Arch Dis Child* 1992; 67:393-8.
37. Taylor MJ, Murphy WJ, Whyte HE. Prognostic reliability of somatosensory and visual evoked potentials of asphyxiated term infants. *Dev Med Child Neurol* 1992;34:507-15.
38. Harbord MG, Weston PF. somatosensory evoked potentials predict neurologic outcome in full-term neonates with asphyxia. *J Paediatr Child Health* 1995;31(2):148-51.
39. Klimach VJ, Cooke RWI. Short-latency cortical somatosensory evoked responses of preterm infants with ultrasound abnormality of the brain. *Dev Med Child Neurol* 1988;30:222-6.
40. White CP, Cooke RWI. Somatosensory evoked potentials following posterior tibial nerve stimulation predict later motor outcome. *Dev Med Child Neurol* 1994;36:34-40.
41. Willis J, Duncan MC, Bell R *et al.* Somatosensory evoked potentials predict neuromotor outcome after periventricular haemorrhage. *Dev Med Child Neurol* 1989;31:435-9.
42. De Vries LS, Eken P, Pierrat W, Daniels H, Casaer P. Prediction of neurodevelopmental outcome in the preterm infant: short latency cortical somatosensory evoked potentials compared with cranial ultrasounds. *Arch Dis Child* 1992;67:1177-81.
43. Ekert PG, Taylor MJ, Keenan NK, Boulton J, Whyte HE. Early somatosensory evoked potentials in preterm infants: their prognostic utility. *Biol Neonate* 1997;71:83-91.
44. Pierrat V, Eken P, De Vries LS. The predictive value of cranial ultrasound and of somatosensory evoked potentials after nerve stimulation for adverse neurological outcome in preterm. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:398-403.
45. Kurtzberg D. Event related potentials in the evaluation of high risk infants. *Ann NY Acad Sci* 1982;388:557-71.
46. McCulloch DL, Taylor M, Whyte H. Visual evoked potentials and visual prognosis following perinatal asphyxia. *Arch Ophthalmol* 1991;109:299-33.
47. Dubovitz LMS, De Vries L, Mushin J, Arden GB. Visual function in the newborn infant: is it cortically mediated? *Lancet* 1986; 17:1139-41.
48. Gambi D, Rossini PM, Albertini G, Sollazzo D, Torrioli MG, Polidori GC. Follow-up of visual evoked potentials in full-term and pre-term control newborns and in subjects who suffered from perinatal respiratory distress. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 1980; 48:509-16.

49. Hakamada S, Watanabe K, Hara K *et al.* The evolution of visual and auditory evoked potentials in infants with perinatal disorder. *Brain Dev* 1981;3:339-44.
50. Häkkinen VK, Ignatius J, Koskinen M, Koivikko MJ, Ikonen RS, Janas M. Visual evoked potentials in high-risk infants. *Neuropediatrics* 1987;18:70-4.
51. Eken P, De Vries LS, Van Nieuwenhuizen O, Schalijs-Delfos E, Reits D, Spekrijse. Early predictors of cerebral visual impairment in infants with cystic leukomalacia. *Neuropediatrics* 1996;27:16-25.
52. Whyte H, Taylor MJ, Menzies R *et al.* Prognostic utility of visual evoked potentials in full term asphyxiated neonates. *Pediatr Neurol* 1986;2:220-3.
53. Muttitt SC, Taylor MJ, Kobayashi JS, MacMillan L, Whyte HE. Serial visual evoked potentials and outcome in term birth asphyxia. *Pediatric Neurol* 1990;7:86-90.
54. Whyte HE. Visual evoked potentials in neonates following asphyxia. *Clin Perinatol* 1993;20(2):451-61.
55. Placzek M, Mushin J, Dubowitz LMS. Maturation of the visual evoked response and its correlation with visual acuity in preterm infants. *Dev Med Child Neurol* 1985;27:448-54.
56. De Vries LS, Connell JA, Dubowitz LMS, Oozeer RC, Dubowitz V. Neurological, electrophysiological and MRI abnormalities in infants with extensive cystic leukomalacia. *Neuropediatrics* 1987;18:61-6.
57. Ekert PG, Keenan NK, Whyte HE, Boulton J, Taylor MJ. Visual evoked potentials for prediction of neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Biol Neonate* 1997;71:148-55.
58. Shepherd AJ, Saunders KJ, McCulloch DL, Dutton GN. Prognostic value of flash visual evoked potentials in preterm infants. *Dev Med Child Neurol* 1999;41:9-15.
59. Pryds O, Greisein G, Trojaborg W. Visual evoked potentials in preterm infants during the first hours of life electroenceph. *Clin Neurophysiol* 1988;71:257-65.
60. Pryds O, Greisen G. Preservation of single flash visual evoked potentials at very low cerebral oxygen delivery in preterm infants. *Pediatr Neurol* 1990;6:151-8.
61. Scalais E, Adant AF, Nuttin C, Bachy A, Guérit JM. Multimodality evoked potentials as a prognostic tool in term asphyxiated newborns. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 1998;108:199-207.
62. Shevell MI, Majnemer A, Miller ST. Neonatal neurologic prognostication: the asphyxiated term newborn. *Pediatr Neurol* 1999;21:776-84.
63. Majnemer A, Rosenblatt B. Evoked potentials as predictors of outcome in neonatal intensive care unit survivors: review of the literature. *Pediatric Neurol* 1996;14:189-95.
64. Groenendaal F, De Vries LS. Selection of babies for intervention after birth asphyxia. *Semin Neonatol* 2000;5:17-32.
65. Abdel-Rahman AM, Spitz M, Chang Y, Rosenberg AA. Effects of combined superoxide dismutase and catalase on somatosensory evoked potentials and neuropathologic changes in asphyxiated newborn lambs. *Biol Neonate* 2000;77:115-22.
66. Leven MI, Evans DJ, Mason S, Brown J. An international network for evaluating neuroprotective therapy after severe birth asphyxia. *Semin Perinatol* 1999;23:226-33.