



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Universitat Autònoma de Barcelona

Departament de Cirurgia

Facultat de Medicina

TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO NEUROFISIOLÓGICO MEDIANTE POTENCIALES EVOCADOS
AUDITIVOS DE TRONCO CEREBRAL Y SOMATOSENSORIALES EN
PACIENTES CON MALFORMACIÓN DE CHIARI TIPO 1**

Doctoranda: Dulce María Moncho Rodríguez

Directores: Maria Antònia Poca Pastor y Juan Sahuquillo Barris

Julio 2016



Universitat Autònoma de Barcelona

TESIS DOCTORAL

Estudio neurofisiológico mediante potenciales evocados auditivos de tronco cerebral y somatosensoriales en pacientes con malformación de Chiari tipo 1

Memoria presentada por **Dulce María Moncho Rodríguez** para optar al grado de Doctor por la *Universitat Autònoma de Barcelona, Departament de Cirurgia, Facultat de Medicina*

Directores

Doctoranda

Dra. Maria Antònia Poca Pastor

Servicio de Neurocirugía
Hospital Universitario Vall d'Hebron

Coordinadora Unidad de Investigación de Neurotraumatología y Neurocirugía (UNINN).
Instituto de Investigación del Hospital
Universitario Vall d'Hebron

Profesora Asociada Departamento de Cirugía
Universitat Autònoma de Barcelona

Dulce María Moncho Rodríguez

Servicio de Neurofisiología Clínica
Hospital Universitario Vall d'Hebron

Unidad de Investigación de Neurotraumatología y Neurocirugía (UNINN). Instituto de Investigación del Hospital Universitario Vall d'Hebron

Universitat Autònoma de Barcelona

Dr. Juan Sahuquillo Barris

Jefe de Servicio de Neurocirugía
Hospital Universitario Vall d'Hebron

Coordinador Unidad de Investigación de Neurotraumatología y Neurocirugía (UNINN).
Instituto de Investigación del Hospital
Universitario Vall d'Hebron

Profesor Titular Departamento de Cirugía
Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, 1 de julio de 2016

AGRADECIMIENTOS

Mi gratitud más especial y sincera a mis directores de tesis porque han sabido sacar lo mejor de mí. A la Dra. Maria Antònia Poca, por su apoyo y confianza desde el principio. Con gran rigurosidad a la vez que optimismo, ha conseguido guiarme para hacer realidad este proyecto. Al Dr. Juan Sahuquillo, por su talento y entrega, por preguntar siempre y discutir algunas veces, enseñándome a aprender. En definitiva, muchas gracias a ambos por transmitirme su inquietud por la investigación y hacerme disfrutar estudiando.

A mi primera compañera, maestra y amiga, la Dra. María Teresa Minoves, por enseñarme todo lo que sé de potenciales evocados, especialmente lo más valioso, aquello que no viene en los libros y que no todo el mundo tiene la generosidad de compartir. Indudablemente sin ella no hubiera sido posible realizar este trabajo.

A nuestro personal de enfermería, María Elena Bas, María Ángeles Planelles y María del Villar Soriano. Porque la obtención de un buen registro es imprescindible para una correcta interpretación. Muchas gracias por vuestra ayuda.

A la Dra. Núria Ragner, jefa del servicio de neurofisiología clínica, por haberme animado a realizar este trabajo y por haber facilitado los medios de aparataje necesarios para poder llevar a cabo la revisión de los registros antiguos.

A mis amigos y compañeros del hospital, especialmente de los servicios de neurofisiología y neurocirugía, por su apoyo y comprensión, sobre todo a los que participaron desinteresadamente en la creación de la nueva base de normalidad. También a los muchos amigos de otras especialidades, gracias.

A toda mi familia en general y sobre todo a mis queridos padres, por inculcarme el amor a la Medicina y el valor del esfuerzo. Para mi madre y Simó y para mi hermano Miguel. En memoria de mi padre, sé que esto le hubiera hecho tanta ilusión...

Y finalmente me reservo un guiño especial para Àngel y nuestros hijos, Sergi y Albert, por haber estado siempre a mi lado apoyándome y contagiándome su alegría.

Los estudios que conforman la presente tesis doctoral han estado realizados con el soporte de la Unidad de Investigación de Neurocirugía y Neurotraumatología (UNINN). La UNINN cuenta con una subvención del Departament d'Universitats, Recerca i Societat de la Informació de la Generalitat de Catalunya (SGR 2014-844).

Los autores de los estudios presentados no tienen ningún conflicto de interés en relación con los materiales y métodos utilizados en estos trabajos ni en los resultados mostrados.

Todos los artículos incluidos en la presente tesis doctoral han sido reproducidos con la autorización expresa de los titulares de los derechos de autor.

ÍNDICE

PREÁMBULO.....	I
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	IX
INTRODUCCIÓN.....	1
1. Malformaciones de Chiari: Concepto y recuerdo histórico	4
2. Clasificación actual de las malformaciones de Chiari	5
3. Malformación de Chiari 1 clásica	7
3.1. Epidemiología.....	9
3.2. Teorías etiopatogénicas	9
3.3. Manifestaciones clínicas	10
4. Protocolo diagnóstico de la malformación de Chiari 1	12
5. Exploraciones de neuroimagen: parámetros morfométricos cráneo-medulares	12
5.1. Parámetros lineales y de superficie	12
5.2. Medidas angulares	14
5.3. Medidas de lairingomielia	14
5.4. Definiciones.....	14
6. Potenciales evocados.....	15
6.1. Potenciales evocados auditivos de tronco cerebral	15
6.2. Potenciales evocados somatosensoriales.....	20
6.3. Papel de los potenciales evocados en la malformación de Chiari 1	24
7. Tratamiento de la malformación de Chiari 1	24
7.1. Técnica quirúrgica	25
7.2. Resultados de la cirugía en la MC-1	32
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	35
ESTUDIOS REALIZADOS	37
1. [Brainstem auditory evoked potentials and somatosensory evoked potentials in Chiari malformation]	43
2. Brainstem Auditory And Somatosensory Evoked Potentials In Relation To Clinical And Neuroimaging Findings In Chiari Type 1 Malformation	57
3. Interside Latency Differences In Brainstem Auditory And Somatosensory Evoked Potentials. Defining Upper Limits To Determine Asymmetry.....	69
4. Brainstem auditory and somatosensory evoked potentials: a methodological study to evaluate the reproducibility of two devices	75

5. Are evoked potentials clinically useful in the study of patients with Chiari malformation Type 1?	93
6. Editorial: Evoked potentials and Chiari malformation Type 1. Response	109
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	117
1. Estudio preliminar en 50 pacientes con MC-1 sobre los hallazgos de los PEATC y PES y su relación con la clínica y los hallazgos de neuroimagen.....	117
1.1. Grupo de estudio.....	118
1.2. Hallazgos de los potenciales evocados.....	118
1.3. Signos y síntomas clínicos y su relación con los potenciales evocados	120
1.4. Relación entre los hallazgos de los potenciales evocados y los parámetros morfométricos de la fosa posterior.....	120
1.5. Discusión.....	120
2. Estudio de PEATC y PES en una población normal mediante el equipo Viking Select	124
2.1. Sujetos y criterios de inclusión	124
2.2. Metodología	124
2.3. Resultados	125
2.4. Discusión.....	125
3. Grupo control de normalidad específico para los pacientes con MC-1	127
4. Estudio metodológico para evaluar la reproducibilidad de dos aparatos de PE	130
4.1. Sujetos y criterios de inclusión	131
4.2. Metodología	132
4.4. Resultados	133
4.5. Discusión.....	133
5. Estudio de los hallazgos de PEATC y PES en 200 pacientes con MC-1	134
5.1. Grupo de estudio.....	134
5.2. Síntomas y signos clínicos.....	136
5.3. Hallazgos neurorradiológicos y morfométricos	136
5.4. Potenciales evocados y malformación de Chiari 1.....	138
5.5. Discusión.....	144
LIMITACIONES	153
Necesidad de estudios posteriores	153
CONCLUSIONES	155
BIBLIOGRAFÍA	159

ANEXOS	165
Response. Letter to the Editor regarding the paper: Are evoked potentials clinically useful in the study of patients with Chiari malformation Type 1?	167
DOCUMENTACIÓN ANEXA	179
1. Documento de aprobación del CEIC del estudio de pacientes con MC-1 retrospectivo	181
2. Documento de aprobación del CEIC del estudio del grupo control de normalidad	183
3. Documento de aprobación del CEIC del estudio de pacientes con MC-1 prospectivo...	185
4. Carta de dispensa del consentimiento informado para el estudio retrospectivo	187
5. Información para los voluntarios que participan en el estudio constituyendo el grupo control.....	188
6. Consentimiento informado para los voluntarios que participan en el estudio constituyendo el grupo control.....	190
7. Información para los pacientes que participan en el estudio.....	191
8. Consentimiento informado para los para los pacientes que participan en el estudio ...	193

PREÁMBULO

El presente trabajo de investigación realizado para acceder al grado de Doctor se ha centrado en estudiar los hallazgos y determinar la incidencia de anomalías de diversos tipos de potenciales evocados (PE), obtenidos en pacientes afectados de una malformación congénita de la charnela craneocervical. Los PE constituyen modificaciones de la actividad eléctrica cerebral inducidas por la aplicación de un estímulo sensorial estandarizado. En función del tipo de estímulo que los originan y del área de registro, se distinguen los PE visuales, auditivos y somatosensoriales. Este estudio se ha dirigido de forma específica a la valoración de los PE auditivos de tronco cerebral y somatosensoriales, así como a establecer su relación con la sintomatología clínica y con los parámetros morfométricos cráneo-medulares en una serie extensa y homogénea de pacientes diagnosticados de malformación de Chiari tipo 1. Los PE son exploraciones neurofisiológicas complejas, de origen relativamente reciente, pero capaces de objetivar alteraciones neurológicas –a veces subclínicas–, que pueden estar presentes en los pacientes afectados de esta malformación congénita, cuyo diagnóstico y tratamiento continua siendo controvertido, incluso más de un siglo después de su definición inicial.

Desde que se registraron modificaciones en el electroencefalograma como resultado de la aplicación de estímulos sensoriales experimentalmente, hasta la utilización clínica de los PE en diversas patologías del sistema nervioso central (SNC), hubo un largo y difícil camino por recorrer. Fue Dawson en 1947 quien describió por primera vez en humanos el registro de los PE somatosensoriales: “Los potenciales de acción evocados a nivel cerebral por estimulación de los nervios somáticos se pueden detectar en el cuero cabelludo en humanos mediante la superposición de un gran número de registros”. A partir de entonces las publicaciones fueron muy numerosas con respecto a este tipo de potenciales. En artículos posteriores, el mismo autor determinó “la necesidad de eliminar aquellas señales o desviaciones irregulares, a favor de definir las ondas de forma regular evocadas por los estímulos”.

Un inicio más difícil tuvieron los PE auditivos de tronco cerebral, hasta el punto de que Jewett (considerado como el “padre” de este tipo de exploraciones), los juzgó en

sus orígenes como "artefactos", y como tales fueron ignorados durante un tiempo, llegando a ser incluso desaconsejados por el propio autor como una línea de investigación válida. Sin embargo, posteriormente Jewett se retractó y en 1970 publicó resultados experimentales en gatos sobre los PE auditivos de tronco cerebral en la revista *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* (actual *Clinical Neurophysiology*). Sorprendentemente, ese mismo año, la misma revista no aceptó la publicación de los resultados de Jewett en humanos, por considerar que "no había nada nuevo en el trabajo que mereciera la pena ser publicado". Ante la réplica de Jewett, argumentando la importancia de sus hallazgos, el editor jefe de la revista le contestó que únicamente el tiempo determinaría quien de ambos tenía razón... Lo cierto es que el paso del modelo experimental animal al humano para los potenciales acústicos de tronco fue muy dificultoso y, en palabras del propio Jewett, "Fue necesario solucionar contra-intuitivamente importantes problemas técnicos, modificando las características del promediado y las condiciones del registro". Finalmente, el artículo de Jewett, Romano y Williston vio la luz en la revista *Science* en 1970, quedando desde ese momento establecidas las bases para la evaluación de la función del tronco cerebral mediante los PE auditivos en humanos.

La historia y la concepción actual de la malformación de Chiari tipo 1 tampoco es simple y no se halla exenta de controversias. Se trata de una malformación congénita cuyo elemento definitorio esencial es la presencia de una ectopia caudal de las amígdalas del cerebelo, que condiciona una dificultad en la circulación cráneo-raquídea del LCR, lo que genera una determinada sintomatología en la persona afecta y una serie de problemas secundarios potencialmente graves. La definición actual de esta malformación se basa principalmente en el estudio y clasificación realizados por el Dr. Hans Chiari hace ya más de un siglo. Sin embargo, la reciente aparición de la resonancia magnética y su amplio uso, ha facilitado el diagnóstico de esta malformación, al tiempo que ha permitido establecer que los pacientes pueden presentar un grado variable de ectopia amigdalal y un amplio cortejo de variantes anatómicas concomitantes de las estructuras que conforman la fosa posterior. Algunos de los pacientes son asintomáticos, mientras que otros presentan una amplia variedad de síntomas clínicos. Este diagnóstico, basado en el momento actual en un hallazgo de neuroimagen y no anatomopatológico, representa un escenario clínico

diferente al que describió Chiari, haciendo que su esquema de clasificación original sea a menudo difícil de aplicar en la actualidad. Chiari presentó una clasificación que incluía cuatro tipos de malformaciones como un continuo, basando la descripción de cada tipo en el descenso del cerebelo, su relación con el bulbo raquídeo y la protuberancia y la presencia de espina bífida y siringomielia. Inicialmente este autor no atribuyó los síntomas clínicos de los pacientes que clasificó como afectos de una "malformación de tipo 1" al descenso amigdalario. Además, es de destacar que, aunque todos sus pacientes tenían hidrocefalia, postuló un mecanismo patogénico distinto a la hidrocefalia para explicar las alteraciones cerebelosas que presentaban los pacientes con una malformación de tipo 1, lo cual sugiere que Chiari ya intuía la posibilidad de que la malformación de tipo 1 fuese una entidad diferente y quizás menos severa que los tres tipos restantes.

Actualmente la malformación de Chiari tipo 1 continúa siendo un tema muy controvertido en Neurocirugía. Sin embargo, citando a Lyman Beecher: "Ningún gran avance se ha hecho en la ciencia, la política o la religión sin controversia". A día de hoy no hay un acuerdo todavía en cuanto a los parámetros anatómicos precisos que definen a esta malformación. Algunos autores utilizan el punto de corte de 5 mm de descenso de las amígdalas del cerebelo a través del foramen magnum, mientras que otros exigen sólo 3 mm, o incluso 0-2 mm. Por otra parte el cortejo sintomático de la malformación de Chiari 1 consiste a menudo en síntomas inespecíficos o comunes a otras patologías tales como cefaleas, dolores, cansancio o fatiga. Estos síntomas también se observan en otras enfermedades complejas y controvertidas como por ejemplo en el síndrome de fatiga crónica. Tampoco existe un acuerdo general en cómo es la historia natural e incluso en cuándo y qué tipo de tratamiento debe aplicarse a los pacientes afectos de una malformación de Chiari tipo 1. Probablemente esto sea debido en parte a que cada vez hay un mayor número de pacientes asintomáticos, detectados de forma incidental.

Tengo la esperanza de que los estudios que se han realizado dentro del marco de esta Tesis Doctoral puedan ser vistos como una contribución al conocimiento de la etiopatogenia de esta patología y que ayuden a clarificar algunas de las preguntas que existen en torno a la malformación de Chiari tipo 1. Mi deseo último sería que estos estudios permitan establecer las bases para un mejor manejo de estos

pacientes, así como abrir futuras líneas de investigación, especialmente dirigidas al estudio de los pacientes asintomáticos o también de aquellos en los cuales, por su edad o por presentar patología concomitante, sea difícil o incluso imposible una valoración clínica adecuada.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AP	anteroposterior
CCVJ-M	malformación compleja de la unión craneovertebral
CVJ	unión craneovertebral
DCR	diámetro máximo del canal raquídeo
DE	desviación estándar
DFP	descompresión de la fosa posterior
DME	diámetro máximo de la médula espinal
DS	diámetro máximo de la siringomielia
EEII	extremidades inferiores
EESS	extremidades superiores
FEDER	Federación Española de Enfermedades Raras
FM	foramen magnum
FP	fosa posterior
HTIC	hipertensión intracraneal
HUVH	Hospital Universitario Vall d'Hebron
IC	intervalo de confianza
LCR	líquido cefalorraquídeo
MC	malformación de Chiari
MC-0	malformación de Chiari 0
MC-1	malformación de Chiari 1
MC-1.5	malformación de Chiari 1.5
MC-2	malformación de Chiari 2
MNIO	monitorización neurofisiológica intraoperatoria
NM	nervio mediano
NTP	nervio tibial posterior
OR	odd ratio
PC	par craneal
PE	potenciales evocados
PEATC	potenciales evocados auditivos de tronco cerebral

PES	potenciales evocados somatosensoriales
RFP	reconstrucción de la fosa posterior
RIC	rango intercuartil
RM	resonancia magnética
SNC	sistema nervioso central
TC	tomografía computarizada
TCC	tiempo de conducción central

INTRODUCCIÓN

Als erster Typus sei hingestellt die Verlängerung der Tonsillen und der medialen Antheile der Lobi inferiores^a des Kleinhirns zu zapfenförmigen Fortsätzen, welche die Medulla oblongata in den Wirbelcanal begleiten.^b

El primer tipo se caracteriza por el alargamiento de las amígdalas y de las divisiones mediales de los lóbulos inferiores^a del cerebelo en proyecciones coniformes que acompañan al bulbo raquídeo en el canal medular.^b

Hans Chiari (1891)²⁹

La malformación de Chiari de tipo 1 (MC-1) es una anomalía congénita de la charnela craneocervical que fue descrita por primera vez por el anatomopatólogo austriaco Hans Chiari en 1891 como un desplazamiento de las amígdalas del cerebelo hacia el canal raquídeo²⁹. Actualmente, el diagnóstico neurorradiológico clásico se basa en un descenso amigdalario de 3-5 mm por debajo del foramen magnum (FM), cuantificado en un corte sagital medio de resonancia magnética (RM). La elección del punto de corte del descenso

^aIch gebrauche die Termini in Bezug auf das Kleinhirn im Sinne Henle's (Hdb.d.Nervenlehre des Menschen) [Utilizo los términos en relación con el cerebelo, en el sentido de Henle (Manual del sistema nervioso humano)].

^bBesprochen in der Abtheilung für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie der 64. Versammlung der Gesellschaft deutscher Naturforscher und Aerzte in Halle a. S. am 22. September 1891. (Discutido en el Departamento de Patología General y Anatomía Patológica de la 64ª Reunión de la Sociedad Alemana de Científicos Naturales y Médicos en Halle (Saale), 22 de septiembre de 1891).

amigdalares en 3 ó 5 mm varía dependiendo del criterio de los diferentes autores^{13,19,20,63,65,90,96}.

A esta definición inicial o “clásica” de la malformación de Chiari 1 se han añadido dos variantes en los últimos años: la malformación de Chiari tipo 0 (MC-0), que se caracteriza porque a pesar de que no existe una ectopia amigdalares el paciente presenta una fosa posterior (FP) reducida, ausencia de cisterna magna y, en la mayoría de casos, siringomielia asociada^{46,47,56,94}, y la malformación de Chiari tipo 1.5 (MC-1.5), que engloba aquellos pacientes sin disrafia espinal que presentan, además de la ectopia amigdalares, un descenso variable del tronco del encéfalo y un desplazamiento del óxex por debajo del FM⁹⁶. El presente estudio de investigación se centra en una serie extensa de pacientes diagnosticados de malformación de Chiari 1 de acuerdo con los criterios clásicos, aunque analiza también los hallazgos clínicos, de neuroimagen y neurofisiológicos mediante potenciales evocados (PE) en los diferentes subtipos (0, 1 y 1.5) de la malformación.

La teoría etiopatogénica más aceptada para explicar el origen de la MC-1 postula que se produce una disminución anormal de la capacidad volumétrica de la FP en las primeras etapas del desarrollo embrionario^{59,60}. Diversos estudios han demostrado una correlación lineal entre la reducción volumétrica de la FP y la magnitud de ectopia amigdalares⁸³. El descenso de las amígdalas cerebelosas dificulta el paso de líquido cefalorraquídeo (LCR) a través de la unión craneovertebral y puede causar compresión de las estructuras neurales en la unión bulbo-medular y, en consecuencia, una alteración de la función del tronco del encéfalo y de la médula espinal alta. El efecto compresivo sobre las estructuras neurales a este nivel puede producir alteraciones en las vías somatosensoriales y auditivas, nervios craneales bajos, estructuras que regulan el sueño y centros cardiorrespiratorios³⁹.

El diagnóstico de MC-1 se realiza habitualmente en la adolescencia o en la edad adulta a partir de estudios de RM, siendo en ocasiones un hallazgo incidental. En los casos sintomáticos, las manifestaciones clínicas son heterogéneas aunque predominan las cefaleas/nucalgias, parestesias, déficits motores, disfagia y los trastornos respiratorios nocturnos⁸³. En la exploración neurológica pueden objetivarse alteraciones de nervios craneales bajos, trastornos sensitivo-motores en extremidades, nistagmus y alteraciones de los reflejos osteomusculares. Los pacientes con una MC-1 pueden presentar de forma

concomitante siringomielia (30-75%), hidrocefalia (40 %), anomalías óseas de la charnela craneocervical (20-60%) y/o escoliosis⁸³.

El tratamiento de los pacientes sintomáticos es quirúrgico y va dirigido a conseguir una ampliación de la capacidad volumétrica de la FP, al tiempo que se restaura la circulación del LCR a través del FM. Sin embargo, debido a la amplia disponibilidad de la RM en la actualidad es cada vez más frecuente el diagnóstico incidental de la malformación, tanto en poblaciones adultas como pediátricas. Uno de los aspectos más controvertidos en el momento actual es la conveniencia de establecer una indicación quirúrgica en los pacientes oligosintomáticos o asintomáticos que presentan una herniación amigdalina moderada o severa. La utilización de exploraciones neurofisiológicas como los PE puede ayudarnos a objetivar la repercusión neurológica de la malformación en este complejo grupo de pacientes.

Los PE miden las modificaciones de la actividad eléctrica cerebral inducidas por la aplicación de un estímulo sensorial³¹. Según el tipo de estímulo aplicado y la zona de registro cerebral correspondiente se dividen en PE visuales, auditivos o somatosensoriales. El presente estudio se centra específicamente sobre los potenciales evocados auditivos de tronco cerebral (PEATC) y somatosensoriales (PES) de extremidades superiores (EESS) e inferiores (EEII). Por el recorrido de las vías y la disposición de los diferentes generadores neurales implicados en las respuestas, los PE permiten cuantificar el funcionalismo de las estructuras auditivas y somestésicas a nivel del tronco cerebral y de la médula espinal y, por lo tanto, objetivar alteraciones subclínicas de la conducción neural en los pacientes con malformación de Chiari. En el servicio de neurocirugía del Hospital Universitario Vall d'Hebron (HUVH), el protocolo diagnóstico de los pacientes con una MC-1 incluye: 1) una valoración clínico-neurológica, 2) estudios de neuroimagen mediante RM cráneo-medular y tomografía computarizada (TC) de charnela craneocervical, 3) estudio de trastornos respiratorios y del sueño mediante una polisomnografía nocturna convencional³⁹ y 4) estudios de PEATC y PES de EESS e II. Sin embargo, a pesar de su amplia utilización, el uso de los PE en los pacientes con una MC-1 ha sido poco estudiado. El número de publicaciones que describen los hallazgos de los PEATC y de los PES en la MC-1 es escaso y la mayor parte de las series de pacientes estudiadas son muy limitadas y heterogéneas, refiriéndose la mayoría de ellas a su uso durante la monitorización neurofisiológica intraoperatoria (MNIO)^{6-8,14,15,24,87}. Por

tanto, en el momento actual todavía existen muchas incógnitas respecto a la utilidad de los PE en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con MC-1, no estando bien establecido ni su valor pronóstico ni su relación con la clínica o con la severidad de la malformación determinada por los hallazgos de neuroimagen.

La presente tesis doctoral pretende estudiar la utilidad de los PE en el diagnóstico y seguimiento de la MC-1, describiendo la incidencia y el tipo de alteraciones de los PEATC y PES en una gran cohorte homogénea de pacientes diagnosticados de acuerdo con los criterios clásicos. También pretende establecer la potencial relación que existe entre los resultados de los PE estudiados y los hallazgos clínicos y de neuroimagen, tanto en la cohorte total de pacientes como en los diferentes subtipos de la malformación (0, 1 y 1.5). Por último, también se analizará si existen diferencias en los PEATC y PES obtenidos en los subgrupos de pacientes con y sin siringomielia asociada a la malformación de Chiari.

1. Malformaciones de Chiari: Concepto y recuerdo histórico

El término “malformación de Chiari” (MC) define un grupo de trastornos del desarrollo neurológico que tiene como común denominador una herniación variable del rombencéfalo por debajo del FM. A pesar de que ya ha transcurrido más de un siglo desde la descripción original por el patólogo austríaco Hans Chiari en 1891²⁷⁻²⁹, la terminología de MC sigue siendo una fuente de considerable debate y confusión. En la mayor parte de las bases de datos bibliográficas se requiere el término “Arnold-Chiari” (incluido en el tesoro de MedLine en 1963) para buscar artículos referentes a esta malformación, Sin embargo, debido al papel secundario que Arnold jugó en la descripción original de esta entidad, el epónimo más ampliamente aceptado en el momento actual es “Chiari malformation” (malformación de Chiari)⁷¹.

En realidad, la primera descripción de esta anomalía se debe a Cruveilhier, quien en uno de sus tratados describe lo que hoy conocemos como malformación de Chiari tipo 2 (MC-2) en un paciente afecto de espina bífida y diastematomielia³³. En 1883, Cleland reportó los hallazgos necrópsicos de 9 niños con espina bífida, encefalocele o anencefalia, de los cuales uno presentaba el fenotipo de una MC-2 asociado a espina bífida³⁰. En 1891, Hans Chiari describió tres tipos de anomalías del rombencéfalo, todas ellas asociadas a

hidrocefalia^{29,58}. Su trabajo se tradujo al inglés en 1971 con la finalidad de reconsiderar el epónimo Arnold-Chiari y de reemplazarlo por el de malformación de Chiari¹⁰³, ya que la contribución de Arnold fue posterior a la de Chiari y se limitó a describir los hallazgos en un único caso (un recién nacido con malformaciones múltiples entre las que se encontraba una herniación del cerebelo y del IV ventrículo en el canal cervical)⁹. En 1907, Schwalbe y Gredig (discípulos de Arnold) acuñaron de manera arbitraria el término “malformación de Arnold-Chiari” para englobar todas estas malformaciones⁸⁹. Con la perspectiva histórica actual, está claro que las descripciones de Cruveilhier, Cleland y Arnold se referían a la MC-2. Así pues, la descripción de la malformación de Chiari tipo 1 (MC-1) es exclusiva de Chiari. Las malformaciones de Chiari tipo 3 (encefalocele craneocervical) y tipo 4 (encefalocele occipital con contenido supratentorial e hipoplasia del cerebelo)⁹⁵ son entidades muy graves con una escasa incidencia y que no parecen guardar ninguna relación con los tipos 1 y 2. En el momento actual se considera que los tipos 3 y 4 representan anomalías embrionarias que deben separarse de los dos primeros tipos.

2. Clasificación actual de las malformaciones de Chiari

Desde la descripción original de Chiari se han diferenciado cuatro tipos de malformaciones²⁷⁻²⁹, aunque la más frecuente es la MC-1, cuyo diagnóstico neurorradiológico clásico se basa en que las amígdalas del cerebelo se sitúen al menos 3 mm por debajo del FM¹³ (**Fig. 1A**). La MC-2 se caracteriza porque, además de la ectopia amigdalal, existe un descenso de las estructuras del tronco del encéfalo o del vermis por debajo del FM (**Fig. 1B**) y una disrafia espinal a distintos niveles (espina bífida). Los pacientes con MC-2 presentan, además, una serie de anomalías cerebrales asociadas y exclusivas de la espina bífida que no se observan en ningún otro tipo de MC (heterotopías, fenestración del septo, poligiria, tentorio descendido, etc.). A los cuatro tipos propuestos por Chiari se han añadido recientemente otras variantes, como la malformación de Chiari tipo 0 o MC-0 y la malformación de Chiari tipo 1.5 o MC-1.5. La MC-0, considerada por algunos autores como forma *minor*^{46,47,56,94} (**Fig. 2B**), se caracteriza porque a pesar de que no existe una ectopia amigdalal el paciente presenta una FP reducida, ausencia de cisterna magna y, en la mayoría de casos, siringomielia asociada^{46,56,68,94}. En la MC-1.5, considerada por algunos autores como una forma intermedia entre los tipos 1 y 2⁹⁶ (**Fig. 2D**), existe una ectopia amigdalal en el contexto de

un descenso variable del tronco del encéfalo y un desplazamiento del óbex por debajo del FM, en ausencia de espina bífida⁹⁶. En cualquiera de las variantes anteriores (MC 0, 1, 1.5 ó 2), cuando el paciente presenta dos o más anomalías óseas adicionales de la charnela craneocervical, tales como una asimilación del atlas al occipital, disrafia del arco posterior del atlas, odontoides retrocurva, invaginación basilar o platibasia, entre otras, se considera que presenta una “malformación compleja” de la charnela craneocervical (CCVJ-M)³⁴. En la **tabla I** se presenta una propuesta de clasificación de los distintos tipos de malformaciones de Chiari.

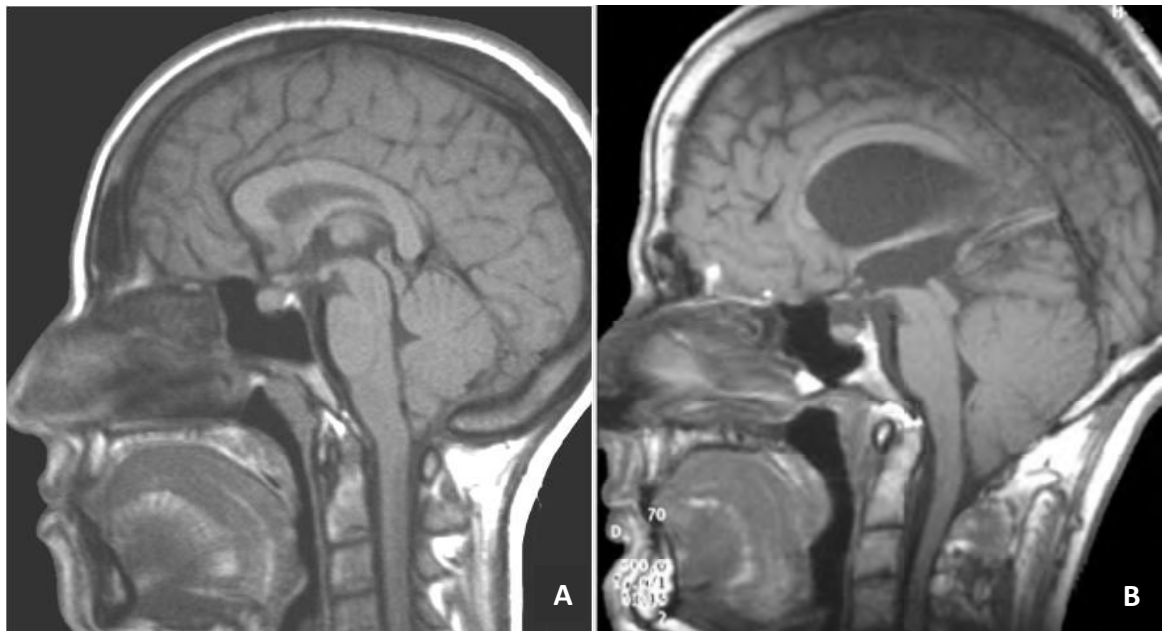


Figura 1. A. Resonancia magnética, corte sagital medio ponderado en secuencia T1, de un paciente con malformación de Chiari tipo 1, con descenso amigdalario de 5 mm por debajo del foramen magnum; **B.** Resonancia magnética, corte sagital medio ponderado en secuencia T1, de un paciente con malformación de Chiari tipo 2.

Todas las malformaciones de Chiari descritas en este apartado constituyen anomalías congénitas o primarias, con alteraciones embriológicas más o menos conocidas. Sin embargo, su origen genético específico todavía no está bien establecido, aunque en los subtipos de Chiari 1 y 1.5 se ha sugerido una transmisión hereditaria de tipo autosómico dominante^{88,91,92,99}, con una penetrancia familiar variable.

La MC-1 también puede desarrollarse de manera secundaria a una desproporción craneoencefálica (craneoestenosis), a una reducción crónica del espacio infratentorial –en general por quistes aracnoideos supravermianos– o a una hipotensión licuoral primaria de origen raquídeo (quistes aracnoideos dorsales). Dentro de las MC secundarias, también se incluirían las malformaciones inducidas por la implantación de derivaciones de LCR lumboperitoneales. Quedan excluidas de esta clasificación las herniaciones amigdalares agudas/subagudas, como las que se desarrollan a consecuencia de hipertensión intracraneal, hiponatremia o las hidrocefalias agudas, dado que estos procesos presentan una etiopatogenia distinta y que, sólo de modo excepcional, provocan siringomielia.

En los diferentes estudios de la presente tesis doctoral nos referiremos únicamente a las malformaciones de Chiari congénitas o primarias.

Tabla I. Clasificación de las malformaciones de Chiari

Categoría	Posición amígdalas*	Óbex	Características especiales
Tipo 0	< 3 mm	Por encima FM	
Tipo 1	≥ 3 mm	Por encima FM	
Tipo 1.5	≥ 3 mm	Por debajo FM	
Tipo 2	≥ 3 mm	Por debajo FM	Disrafias y diversas anomalías cerebrales: heterotopias, fenestración del septum, poligiria, tentorio descendido,...
Malformación compleja de la charnela craneocervical	Variable	Variable	Dos o más anomalías óseas de la charnela craneocervical: asimilación del atlas al occipital, disrafia del arco posterior del atlas, odontoides retrocurva, invaginación basilar, platibasia, ...

FM: Foramen Magnum, * Descenso en mm de las amígdalas del cerebelo por debajo del FM.

3. Malformación de Chiari 1 clásica

La más frecuente de las malformaciones descritas por Chiari (MC-1) ha sido considerada durante años como una forma menor de la variante más grave o tipo 2. Lo que consideramos hoy como una MC-1 clásica es aquella que se define como el descenso ≥ 3

mm de una o ambas amígdalas cerebelosas por debajo del FM con una ubicación intracraneal de las estructuras del tronco del encéfalo. El diagnóstico inicial de esta entidad suele realizarse por los neurorradiólogos, después de practicar una RM craneal para el estudio diagnóstico de cefaleas recurrentes. El punto de corte exigido para que la ectopia amigdalar pase a definirse como un MC-1 es variable, aunque los 3 y 5 mm son los más comúnmente utilizados^{13,19,20,63,65,90,96}. Los diferentes puntos de corte utilizados son el resultado de varios estudios de RM que han analizado la posición relativa de las amígdalas del cerebelo en voluntarios sanos, pacientes con MC con síntomas no relacionados con la malformación y pacientes con MC sintomática. Barkovich et al. han tenido una influencia dominante en la definición de la MC-1 como una herniación amigdalar por debajo del FM de al menos 3 mm medida en corte sagital medio de la RM ponderado en T1¹³ (**Fig. 1A**).

Sin embargo, diferentes estudios clínicos han demostrado que el grado de herniación amigdalar no está relacionado con la gravedad de los síntomas y que la siringomielia, un hallazgo que afecta al 30-65% de los pacientes con MC-1^{20,64}, se observa con frecuencia en pacientes con una FP de tamaño reducido pero con una mínima o sin herniación amigdalar¹⁹. En 1998, Iskandar et al. acuñaron el término “Chiari 0” para describir a cinco pacientes pediátricos con siringomielia, sin herniación amigdalar y con una fosa posterior “tensa” que mejoraron tras la descompresión de la FP⁴⁷. Trabajos posteriores de éste y otros grupos han confirmado esta entidad y han observado como factor etiopatogénico común una reducción volumétrica de la FP y alteraciones en la dinámica del LCR en el FM^{46,56,94}. Algunos autores han sugerido el término *tight cisterna magna* para definir la misma entidad⁵⁶. La definición de la MC-0 (**Fig. 2B**) solventa el problema de los diferentes mm de ectopia amigdalar exigidos para la definición de la MC-1.

La experiencia acumulada en el tratamiento quirúrgico y la mejora en las técnicas de neuroimagen han demostrado que algunos casos de MC-1 presentan un descenso de las estructuras del tronco del encéfalo y del vermis, o ambos, similar al descrito en la MC-2. Tubbs et al. en 2004 acuñaron el término “Chiari 1.5” para definir aquellos pacientes sin espina bífida que presentan, además de la ectopia amigdalar, un descenso variable del tronco del encéfalo y un desplazamiento del óbex por debajo del FM⁹⁶ (**Fig. 2D**). En nuestra opinión, esta malformación es relativamente frecuente. Sin embargo, la descripción original de Tubbs et al. incluyó también pacientes que presentaban una

malformación ósea concomitante de la charnela craneocervical. Para otros autores, entre los que nos incluimos, la malformación de estos pacientes se cataloga dentro del grupo de las CCVJ-M (**Tabla I**). Estos pacientes requieren un manejo clínico distinto y, a menudo, más de un procedimiento quirúrgico.

3.1. Epidemiología

La MC-1 constituye una patología poco frecuente, aunque para valorar este aspecto de forma adecuada debe considerarse la variabilidad que existe en los criterios diagnósticos y la ausencia de un registro internacional. En el año 2003, en EEUU se estimó que 215.000 pacientes presentaban una MC-1 asociada o no a siringomielia⁹², con una prevalencia estimada para esta malformación de 6 casos por cada 10.000 habitantes, frente a 0,5 casos por cada 10.000 para la MC-2⁹². En España, esta malformación está registrada en la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER)^c y aceptada como tal por el Instituto de Investigación de Enfermedades Raras del Instituto de Salud Carlos III (código: CIE-9-MC: 741.0). Una de las series más amplias publicadas hasta el momento sobre pacientes afectados de una de MC-1 constató una mayor frecuencia en el sexo femenino y una edad media de presentación de $35,9 \pm 16,8$ años⁶⁴. En los últimos años, se ha detectado un número importante de pacientes afectados de una MC-1 diagnosticada de forma incidental, dada la utilización rutinaria de la RM craneal en el cribado de las cefaleas. Esto explica la detección de un número importante de pacientes con formas oligo/asintomáticas de la enfermedad que complican cualquier estimación de la incidencia real de la MC-1, la cual está probablemente infraestimada.

3.2. Teorías etiopatogénicas

La teoría etiopatogénica más aceptada para explicar el origen de la malformación de Chiari 1 es una reducción anómala de la capacidad volumétrica de la FP que ocurriría en las primeras etapas del desarrollo embrionario^{59,60}. Se acepta que la MC-1 es una patología congénita caracterizada por una transmisión autosómica dominante con una penetrancia familiar variable⁹⁹. El hallazgo más frecuente es una hipoplasia de la FP que induce un descenso variable del cerebelo por debajo del FM. Diversos estudios han demostrado que existe una correlación lineal entre la reducción volumétrica de la FP y la

^c Enfermedades con peligro de muerte o de invalidez crónica con una prevalencia inferior a 5 casos por cada 10.000 habitantes⁴⁹.

magnitud de la ectopia amigdalara⁸³. El descenso de las amígdalas del cerebelo provoca una dificultad de paso del LCR a través de la charnela craneocervical y una potencial compresión de las estructuras neurales de la unión bulbo-medular, comprometiendo el correcto funcionamiento del segmento superior de la médula espinal y del tronco del encéfalo. El efecto compresivo de las estructuras neurales a este nivel puede producir una alteración de las vías somatosensoriales y auditivas, de los nervios craneales bajos, de las estructuras que regulan el sueño y de los centros cardiorrespiratorios⁸³.

Ninguna de las teorías existentes hasta la fecha explica por completo la formación y la posterior progresión de la cavidad siringomiélica que presentan asociada algunos pacientes con MC. Una constante común en todas las hipótesis es que las anomalías en la dinámica del LCR generadas por el impacto de las amígdalas en el FM tienen un papel primordial en su etiopatogenia⁷⁸. Destacan varias hipótesis que intentan explicar la causa de la entrada del LCR en el parénquima medular o bien a través del conducto central—y de su comunicación con el IV ventrículo^{41,104}—o a través de una migración transmedular que ocurriría en los espacios de Virchow-Robin¹² o en la región de entrada de las raíces dorsales¹. Sin embargo ninguna de estas teorías explica los mecanismos de entrada del LCR en una cavidad rodeada de LCR y sometida a las leyes físicas que gobiernan las presiones hidrostáticas⁴³. Está ampliamente aceptado que la siringomielia asociada a la MC progresa, aunque casi siempre de forma lenta. La teoría más plausible que explica esta progresión es la que propuso Williams¹⁰⁴. De acuerdo con este autor, las pulsaciones arteriales de las arterias espinales se transmiten al interior de la cavidad, lo que provoca ondas de presión intracavitarias—en especial acusadas durante las maniobras de Valsalva—que facilitan la disección craneocaudal de la cavidad.

3.3. Manifestaciones clínicas

El diagnóstico de MC-1 suele realizarse durante la adolescencia o edad adulta a partir de estudios de RM, destacando que hay un número considerable de pacientes que se detectan de forma incidental en el estudio de cefaleas, cervicalgias o cribaje familiar. En los casos sintomáticos, los pacientes presentan una clínica heterogénea y a menudo inespecífica, que depende del complejo malformativo asociado y de la existencia o no de cavidades siringomiélicas. Predominan las cefaleas/nucalgias (61%), las parestesias (60%), los déficits motores en extremidades superiores (EES) (44%) o en extremidades

inferiores (EElI) (39%), la disfagia y los trastornos respiratorios nocturnos, entre otros⁸³. Los pacientes con una MC-1 pueden presentar de forma concomitante: siringomielia (30-75%), hidrocefalia (40 %), anomalías óseas de la charnela craneocervical (20-60%) y/o escoliosis⁸³. La asociación de pseudotumor cerebri, aunque poco frecuente, ha pasado tradicionalmente desapercibida. Con frecuencia, la presencia de siringomielia define la gravedad del cuadro. En la exploración neurológica puede hallarse afección de nervios craneales bajos, trastornos sensitivo-motores en extremidades, nistagmus y alteraciones de los reflejos osteomusculares, entre otros signos.

Un aspecto controvertido que se ha discutido en los últimos años es la posible relación que existe entre la fibromialgia reumática, la fatiga crónica y la MC-1. Sin embargo, es importante remarcar que no existe hasta la fecha ningún trabajo que demuestre una relación causal entre estas patologías, por lo que por el momento deben considerarse meras asociaciones casuales.

La repercusión clínica real de la MC-1 ha sido un tema polémico en las dos últimas décadas, debido a la amplia disponibilidad de la RM y a su frecuente diagnóstico incidental, tanto en poblaciones adultas como pediátricas. Muchos pacientes se diagnostican incidentalmente o en etapas muy tempranas de la enfermedad; otros pacientes son remitidos a un neurólogo o neurocirujano, debido a una sintomatología manifiesta o a la existencia de una siringomielia. Este amplio espectro de presentación clínica explica el amplio abanico de manifestaciones clínicas que pueden presentar estos pacientes y las dificultades diagnósticas y terapéuticas derivadas. Uno de los temas médicos más controvertidos es si la cirugía es necesaria en pacientes que son oligosintomáticos o asintomáticos y presentan una moderada o grave herniación amigdalár. Muchos de estos pacientes presentan alteraciones significativas en el sueño con un patrón de sueño compatible con un síndrome de apnea-hipopnea severa e incluso existen casos descritos de fallo respiratorio^{20,39}. Un segundo grupo de interés es el de los pacientes oligo/asintomáticos a los que se ha detectado incidentalmente una siringomielia. En este grupo, el grado de herniación amigdalár es un pobre predictor de si estos pacientes experimentarán una progresión clínica o de si el riesgo/beneficio de la cirugía es aceptable, en comparación con la evolución natural de la enfermedad. Sin embargo, dado el carácter degenerativo de la siringomielia, que conduce a secuelas a menudo irreversibles, en nuestro centro se recomienda tratar a los pacientes afectados de

una MC-1 con siringomielia, incluso aunque presenten pocos síntomas en el momento del diagnóstico.

4. Protocolo diagnóstico de la malformación de Chiari 1

El protocolo general de estudio de los pacientes con MC-1 en el servicio de neurocirugía del HUVH incluye, además de la anamnesis y exploración neurológica, la práctica de una RM craneal y medular, un estudio óseo por tomografía computarizada (TC) de la charnela craneocervical con estudio angiográfico que permita objetivar la existencia de anomalías de los senos venosos y/o en la disposición de las arterias vertebrales y exploraciones neurofisiológicas (PEATC, PES, así como polisomnografía). Los objetivos de estas exploraciones son definir el grado de afección objetiva del paciente, la presencia de hidrocefalia o siringomielia concomitantes y determinar si el paciente es tributario de tratamiento quirúrgico.

5. Exploraciones de neuroimagen: parámetros morfométricos cráneo-medulares

En el presente estudio de investigación, además de la valoración diagnóstica habitual en los estudios de neuroimagen, se realizaron una serie de mediciones craneométricas adicionales a partir de las imágenes digitalizadas de la RM, que se definen a continuación y que se han resumido en la **figura 2**.

5.1. Parámetros lineales y de superficie

- **Índice de Evans.** Se define como la distancia ventricular máxima entre ambas astas frontales a nivel del foramen de Monro, dividida entre el diámetro interior transversal máximo del cráneo en el mismo corte escanográfico³⁷.
- **Diámetro anteroposterior (AP) del foramen magnum.** El mayor diámetro sagital del foramen magnum se mide como la distancia basion-opisthion redondeada al milímetro en un corte sagital medio de RM ponderada en T1.
- **Herniación amigdal ar por debajo del FM.** Herniación amigdal ar que se mide de una manera similar a la utilizada en otros estudios en un corte sagital medio de RM ponderada en T1^{13,63}. Brevemente, se traza una línea de unión entre el basion y opisthion para definir el plano del FM. La herniación amigdal ar se cuantifica mediante la extensión de una línea perpendicular desde la línea basion-opisthion a la parte más

caudal de las amígdalas (**Figs. 1 y 2**). A la posición de las amígdalas por encima del FM se le asigna un valor negativo.

- **Herniación amigdalor por debajo de la línea basal.** Descenso amigdalor medido de forma análoga al apartado anterior pero por debajo de una línea dibujada como extensión del paladar duro.
- **Longitud del clivus.** Distancia entre la parte superior del dorso de la silla turca y el basion, en el mismo corte sagital medio de RM en el que se evalúa la herniación amigdalor.
- **Distancia entre la punta de la odontoides y la línea de McRae.** Se define como la distancia en mm desde la punta de la odontoides por encima o por debajo de la línea de McRae, que es la línea que conecta basion y opisthion. Los valores pueden ser negativos (por debajo de la línea de McRae) o positivos (por encima de la línea de McRae).
- **Distancia entre la punta de la odontoides y la línea de Chamberlain.** Se define como la distancia en mm desde la punta de la odontoides por encima o por debajo de la línea de Chamberlain (línea trazada desde la parte posterior del paladar duro hasta la punta del opisthion), en RM sagital media ponderada en T1. Los valores pueden ser negativos (por debajo de la línea de Chamberlain) o positivos (por encima de la línea de Chamberlain).
- **Área sagital de la fosa posterior (límites óseos).** Área comprendida entre el suboccipucium, FM y clivus. Una línea que sigue el margen cortical interno del hueso occipital desde la inserción del tentorio al opisthion, la línea opisthion-basion, clivus del basion al dorso de la silla turca y una última línea que se extiende desde el último punto a la inserción del tentorio en el hueso occipital.
- **Área sagital de la fosa posterior (área total).** Descrito previamente por Urbizu et al.⁹⁸, se utiliza el corte sagital medio para calcular el área de la fosa posterior en la línea media. Se dibuja un polígono con los siguientes límites: la longitud total del tentorio hasta su inserción en el hueso occipital, una línea que sigue el margen cortical interno del hueso occipital desde la inserción del tentorio al opisthion, la línea opisthion-basion, clivus del basion al dorso de la silla turca y una última línea que se extiende desde el último punto a la parte más anterosuperior del tentorio.

5.2. Medidas angulares

- **Ángulo occípito-tentorial.** Se mide como el ángulo formado por el tentorio y el supraoccipucio²².
- **Ángulo basal.** Se define como el ángulo formado por una línea que se extiende desde el nasion a la parte superior del dorso de la silla turca y una segunda línea que va desde el dorso de la silla turca al basion⁵⁵.
- **Ángulo de Wackenheim o ángulo clivus-canal.** Se mide en un corte sagital medio de RM ponderada en T1 y se define como el ángulo formado por una línea que se extiende a lo largo de la superficie posterior del clivus prolongada a la parte más supero-dorsal de la apófisis odontoides y luego hacia abajo a la porción más infero-dorsal del cuerpo vertebral de C2²¹.

5.3. Medidas de la siringomielia

- **Extensión de la siringomielia.** Definida como el número de cuerpos vertebrales entre el límite superior e inferior de la cavidad.
- **Diámetro máximo AP de la siringomielia (DS).** El diámetro máximo anteroposterior de la siringomielia en su porción más amplia se mide en el corte sagital medio de RM.
- **Diámetro máximo AP de la médula espinal (DME).** Medido en el mismo nivel en el que se midió el DS.
- **Diámetro máximo del canal raquídeo (DCR).** Medido en el mismo nivel en el que se midió el DS.
- **Ratio siringo-medular (%).** Este índice ha sido publicado por nuestro grupo de forma previa⁸⁴ y se calcula del cociente $DS/DME \times 100$.
- **Ratio médula-canal (%).** Se calcula del cociente $DME/DCR \times 100$.

5.4. Definiciones

La **hidrocefalia** se define como un índice de Evans igual o superior a 0,30³⁷. La **invaginación o impresión basilar** se define, según los criterios de Batista et al., como una disposición anómala de la punta de la odontoides que se sitúa al menos 3 mm por encima de la línea de Chamberlain¹⁶.

6. Potenciales evocados

Los PE se definen como aquellas modificaciones de la actividad eléctrica cerebral inducidas por la aplicación de un estímulo sensorial³¹. En función del tipo de estímulo que los originan y del área de registro, se distinguen los potenciales evocados visuales, auditivos y somatosensoriales. Nos referiremos en los estudios que incluye esta tesis doctoral a los PEATC y PES.

La metodología para la práctica de los PEATC y PES en los pacientes del presente estudio de investigación fue la misma que la efectuada durante los últimos años en el servicio de neurofisiología clínica (sección de potenciales evocados) del HUVH, utilizando un equipo Nicolet Viking-IV® (Nicolet, Madison, WI, USA), siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Neurofisiología Clínica^{3,4}, las recomendaciones para el uso clínico de PES³² y los estándares recomendados para PEATC^{74,80}. Sin embargo, para el establecimiento de un grupo control de normalidad, se utilizó un segundo equipo Viking Select® (Viasys Healthcare, Madison, WI, USA). El estudio comparativo entre los PE practicados a los pacientes con MC-1 y al grupo control se realizó después de comprobar que ambos equipos ofrecían mediciones iguales y podían utilizarse de forma indistinta⁶⁶.

6.1. Potenciales evocados auditivos de tronco cerebral

Los PEATC aparecen en los 10 ms posteriores a la presentación del estímulo. Fueron descritos por primera vez en humanos por Jewett et al. en 1970⁵¹ y están constituidos por una serie de ondas, cada una de las cuales tiene un generador eléctrico definido. Los PEATC registran 5-7 ondas positivas hacia el vértex y se representan en números romanos del I al VII. Las ondas VI y VII no son constantes y por tanto no se utilizan en la práctica clínica. Por el recorrido de la vía (**Fig. 3**)⁶⁹, se admite que las alteraciones de las ondas I a III traducen la afectación de estructuras ipsilaterales al oído estimulado, mientras que las alteraciones de las ondas IV y V implicarían la afección de estructuras contralaterales⁹³.

Figura 2. Ejemplos de los tres tipos de MC y medidas morfométricas de las diferentes estructuras anatómicas de la fosa posterior y la unión craneovertebral.

A. Normal. Imagen sagital y media ponderada en T1 de un joven de 19 años de edad con cefaleas sugestivas de migraña que se utilizó como control. Las amígdalas cerebelosas están muy por encima del foramen magnum y la cisterna magna está abierta.

B. MC-0. Mujer de 54 años admitida a causa de historia de 6 meses de evolución de disfgia. En la resonancia magnética sagital, se observa una dilatación ventricular, junto con una herniación amigdalal de 3 mm.

C. MC-1. Mujer de 34 años con un historial médico de 5 años de cefalea occipital Valsalva-inducida, mareos y debilidad subjetiva en el brazo izquierdo. Imágenes sagital media (izquierda) y coronal (derecha) ponderadas en T1, mostrando severa herniación tonsilar bilateral alcanzando C2 y siringomielia cervical asociada.

D. MC-1.5. Mujer de 52 años de edad con síntomas insidiosos en los últimos 3 años de cefalea occipital Valsalva-inducida, mareos y dificultad para tragar alimentos sólidos. Imágenes sagital media (izquierda) y coronal (derecha) ponderadas en T1, que muestran hidrocefalia (índice de Evans: 0,36), un descenso bilateral y simétrico de ambas amígdalas cerebelosas de 8 mm por debajo del foramen magnum, y un óbex (izquierda) muy por debajo del plano del foramen magnum.

E - I. Medidas y ángulos morfométricos explicados en el texto.

E. 1. Longitud clivus. 2. Línea opisthion-basion. 3. Línea que mide el descenso (mm) de las amígdalas cerebelosas por debajo del foramen magnum.

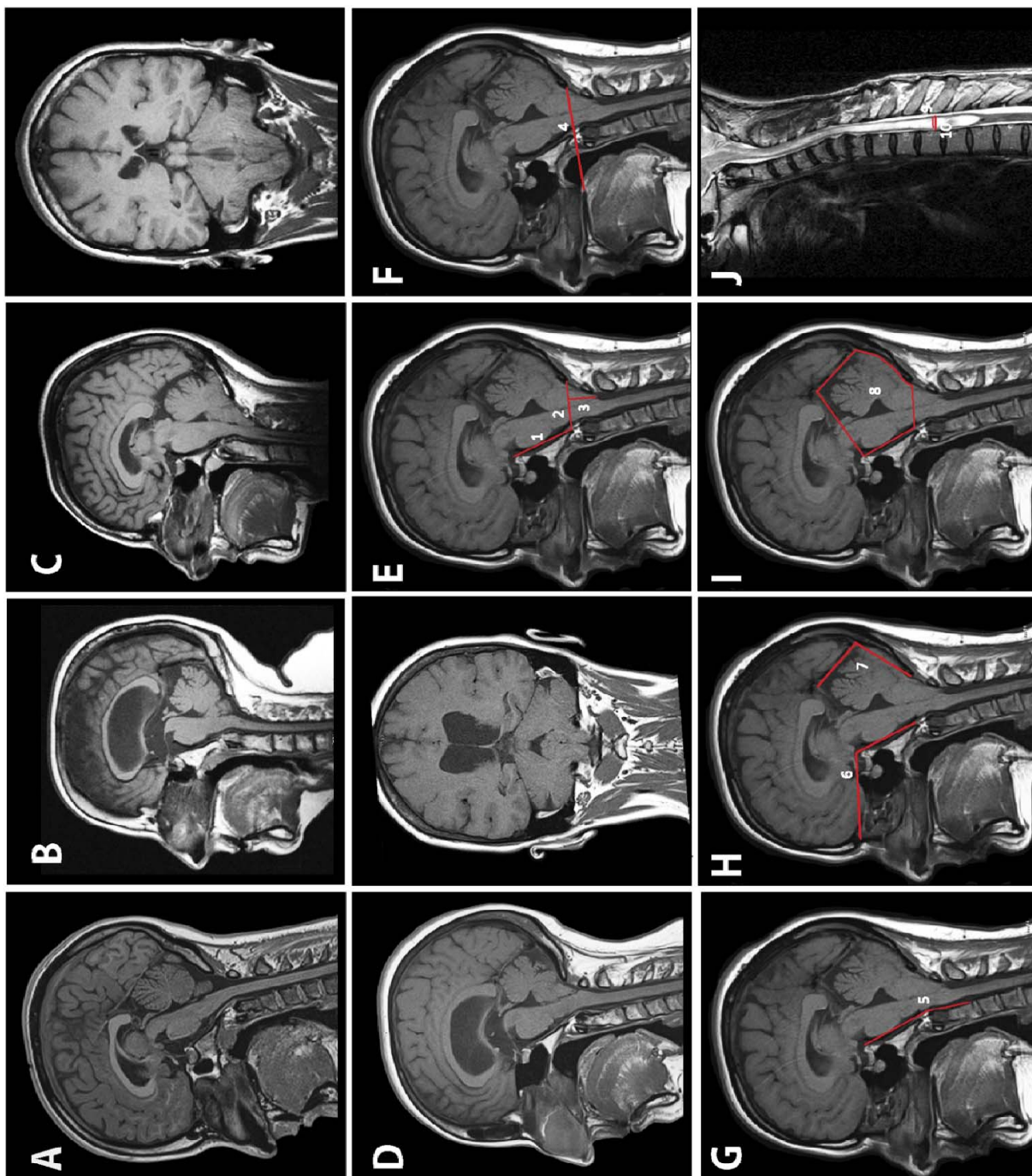
F. 4. Línea de Chamberlain o la línea trazada desde el paladar duro por detrás de la punta del opisthion en resonancia magnética línea sagital media potenciada en T1.

G. 5. Ángulo de Wackenheim o ángulo clivus-canal.

H. 6. Ángulo basal: Es el ángulo formado por una línea que se extiende desde el nasion a la parte superior del dorso de la silla turca y una segunda línea del dorso de la silla turca al basion. **7. Ángulo occípito-tentorial:** Es el ángulo formado por la línea que sigue el tentorio y el supraoccipucio.

I. 8. Área sagital de la fosa posterior calculada en un corte de RM sagital media como un polígono dibujado con los siguientes límites: la longitud total del tentorio hasta su inserción en el hueso occipital, una línea que sigue el margen cortical interno del hueso occipital desde la inserción del tentorio al opisthion, la línea opisthion-basion, clivus del basion al dorso de la silla turca y una última línea que se extiende desde el último punto a la parte más anterosuperior del tentorio.

J. Siringomielia cérvico-dorsal. 9. Diámetro máximo anteroposterior de la siringomielia en su nivel más amplio. **10. Diámetro de la médula espinal** o diámetro anteroposterior máximo de la médula espinal en el mismo nivel en el que se midió el diámetro máximo de la siringomielia.



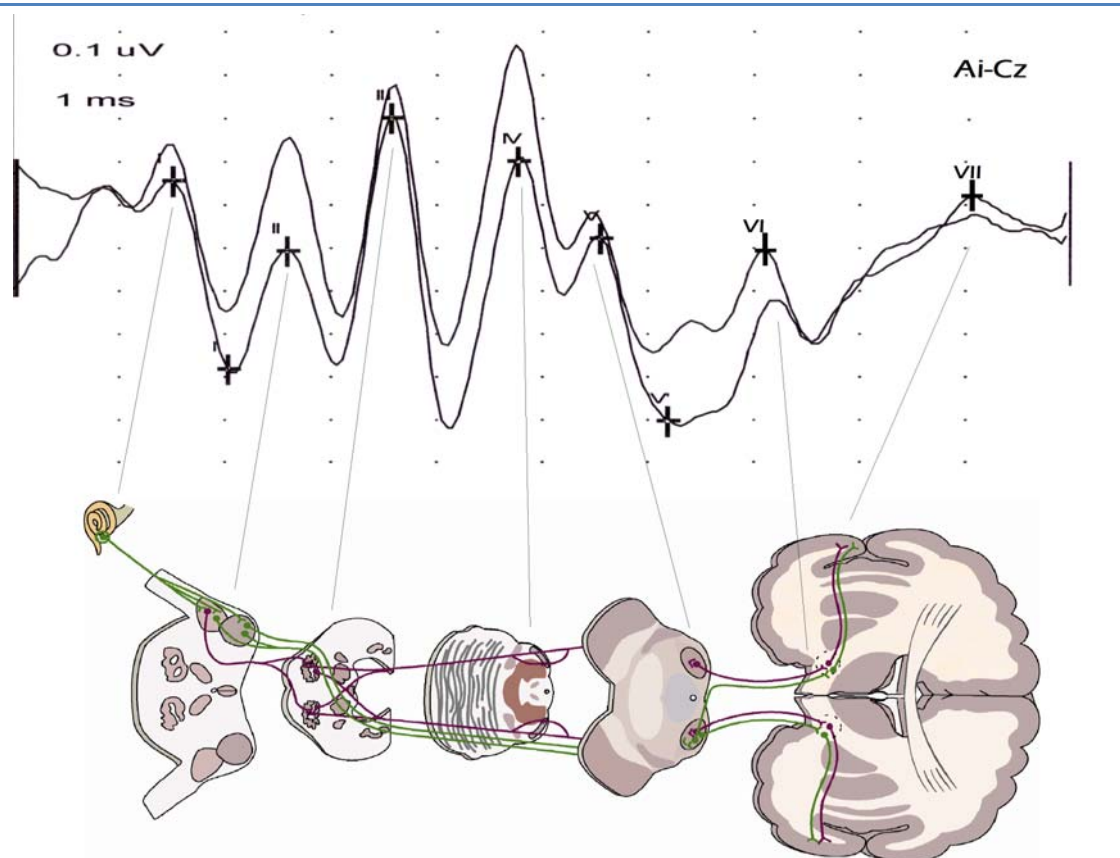


Figura 3. Ejemplo de potenciales evocados auditivos de tronco cerebral normales. La imagen resume las ondas registradas al aplicar el estímulo acústico, con sus respectivos generadores neurales. Onda I: órgano de Corti de la cóclea (porción distal del nervio auditivo); onda II: núcleo coclear (y porción proximal intracraneal del nervio auditivo); onda III: complejo olivar superior, cuerpo trapezoide; onda IV: núcleo ventral del lemnisco lateral; onda V: colículo inferior; onda VI: núcleo geniculado medial del tálamo; onda VII: radiaciones tálamo corticales, y córtex auditivo primario (de Heschl) o área 41 de Brodmann. Ai: lóbulo pabellón auricular ipsilateral.

Las respuestas de los PEATC pueden estar alteradas en diversos procesos tales como: 1) patología auditiva periférica (hipoacusia de transmisión o hipoacusia endococlear), 2) modificaciones anatómicas primarias del tronco cerebral por patologías congénitas (MC [Fig. 4]⁶⁷, síndrome de Joubert, síndrome de Dandy-Walker, etc.) o secundarias (vasculares, tumorales, desmielinizantes o degenerativas), 3) la anoxia y la isquemia, 4) hipertensión intracraneal (HTIC); la HTIC produce herniaciones transtentoriales que inducirán la compresión del mesencéfalo, la distensión o ruptura de ramas arteriales paramedianas y obstaculiza el flujo del LCR a nivel del acueducto de Silvio, y 5) alteraciones funcionales o metabólicas.

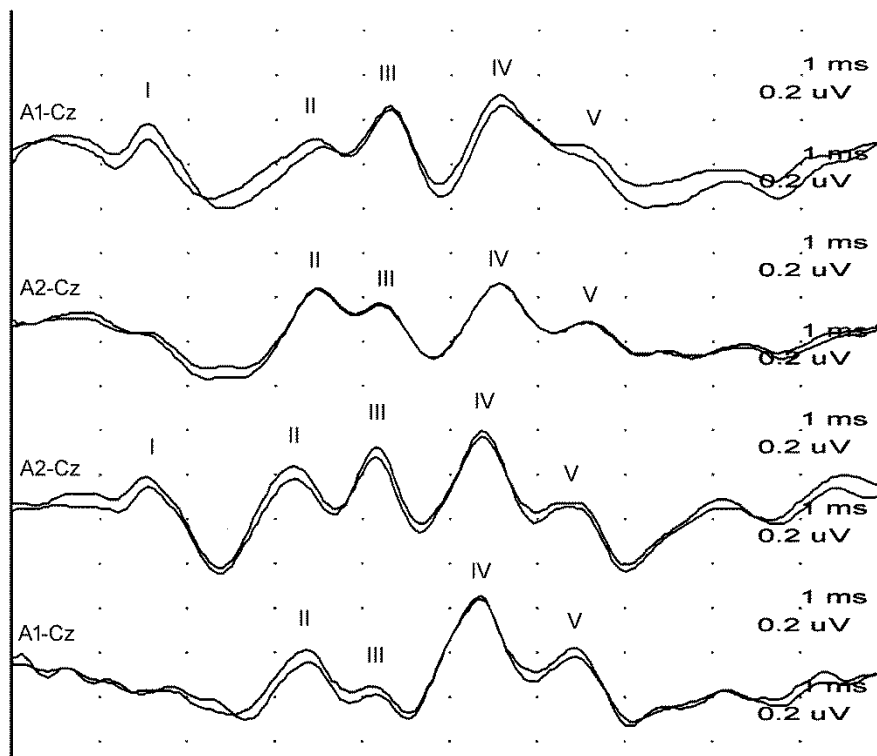


Figura 4. Potenciales evocados auditivos de tronco cerebral en una paciente de 48 años con malformación de Chiari tipo 1. Descenso amigdalal de 30 mm. La imagen muestra la prolongación de latencia de la onda V bilateral (6,54 ms, oído izquierdo; 6,40 ms, oído derecho) e intervalo I-V bilateral (4,98 ms, oído izquierdo; 4,86 ms, oído derecho). Los dos canales superiores muestran las respuestas estimulando oído izquierdo mientras que los dos inferiores son registrados al estimular el oído derecho.

Los PEATC se obtienen aplicando un estímulo acústico mediante auriculares que pueden ser circumaurales o de inserción. Cada oído se estimula por separado utilizando breves 'clics' (100 microsegundos) habitualmente de polaridad alternante. Los clics se pueden presentar a diferentes frecuencias, siendo lo habitual entre 10-20 Hz, aunque cada laboratorio debe establecerlo de forma fija y constante, ya que este parámetro hace variar las latencias y la morfología de las respuestas. Es aconsejable realizar de entrada una audiometría subjetiva al clic para así poder determinar un umbral, ya que se debe estimular a una intensidad suficiente cada oído, habitualmente a 70 dB por encima del umbral auditivo. También es necesario aplicar un "enmascaramiento" de ruido blanco en el oído contralateral a 30 dB por debajo de la intensidad del clic emitido para el oído explorado. Los registros se realizan utilizando como canal activo (-) electrodos que pueden ser agujas subdérmicas o de superficie bien sujetos a los dos lóbulos de la oreja

con referencia (+) en la posición Cz, de acuerdo con el sistema internacional de EEG 10-20 de colocación de electrodos. Es necesario poner un electrodo de “tierra” por ejemplo en la frente. La impedancia cutánea utilizada debe ser lo menor posible para evitar artefactos de la señal de entrada (aconsejable menor de 4 K Ω). Al electrodo de registro ipsilateral al oído estimulado se le denomina Ai y al del oído contralateral Ac. El montaje de registro con dos canales simultáneos (ipsilateral y contralateral) es el más frecuentemente utilizado. Los filtros varían según cada laboratorio siendo habitual utilizar un filtro bajo de 150 Hz y uno alto de 3000 Hz. Cada laboratorio debe utilizar siempre los mismos y es importante tomarlos en consideración a la hora de la interpretación de los resultados, ya que hacen variar también los valores de normalidad de las latencias y amplitud de las respuestas. Los registros se realizan durante los primeros 10 milisegundos después del estímulo. Se promedian generalmente al menos 1000 respuestas al clic para cada trazado y se realizan y superponen al menos dos repeticiones de cada respuesta promediada (test y re-test) para asegurar la reproducibilidad (**Fig. 4**)⁶⁷.

Los parámetros que se evalúan son (1) la presencia o ausencia y la latencia de las ondas I, III y V, (2) los intervalos I-III, III-V y I-V (TCC o tiempo de conducción central), (3) el cociente de amplitud V/I ó IV/I y (4) la simetría interaural para cada uno de los parámetros anteriores.

6.2. Potenciales evocados somatosensoriales

Los PES recogen las respuestas obtenidas a diferentes niveles tras la aplicación de un estímulo eléctrico sobre un nervio periférico sensitivo o sobre la porción sensitiva de un nervio mixto. En las EEII se aplica el estímulo habitualmente en el territorio del nervio tibial posterior (NTP), mientras que en las EESS el potencial se obtiene a partir de la aplicación de un estímulo eléctrico cutáneo generalmente sobre el nervio mediano (NM) (**Fig. 5**)⁶⁹. El registro se realiza a varios niveles periféricos (hueco poplíteo, punto de Erb's) y centrales (a nivel medular o cortical). El registro cortical se puede realizar con referencia frontal (Fpz') o extracefálica (hombro contralateral)³¹. Los PES están indicados para estudiar la función de nervio periférico a nivel proximal, plexo pre- o post-ganglionar, raíces, médula, tronco cerebral, tálamo y estructuras supratálámicas.

El estímulo se realiza mediante pulsos eléctricos corriente constante de ondas cuadradas monofásicas de entre 0,1 y 0,3 ms de duración. La frecuencia de estímulo puede ser

variable para cada laboratorio, aunque generalmente oscila entre 3 y 5 Hz, a una intensidad 3 veces superior al umbral subjetivo, para asegurar una contracción muscular visible. Esta frecuencia de estímulo debe tenerse en cuenta a la hora de interpretar los resultados, ya que pueden variar las características de las respuestas normales.

Para los PES de NTP el registro se realiza mediante electrodos de aguja subcutáneos o de superficie situados a cuatro niveles como mínimo: periférico (hueco poplíteo con referencia proximal a 5 cm), lumbar (L1 con referencia L3), cervical (Cv7 con referencia Fpz') y cortical (Cz' con referencia Fpz'). Cz' se localiza a media distancia entre Cz y Pz y Fpz' se localiza 2 cm por detrás de Fpz, de acuerdo con el sistema internacional de EEG 10-20.

Para los PES de NM el registro se realiza a tres niveles por lo menos, con cuatro canales de registro: periférico (Erb's ipsilateral con referencia en Erb's contralateral), cervical (Cv7 con referencia Fpz') y cortical parietal contralateral, con referencias cefálica (C3'/C4'-Fpz') y extracefálica (C3'/C4'- Hombro contralateral). Se coloca un electrodo de "tierra" en la frente. La impedancia cutánea debe ser lo más baja posible, siendo recomendable inferior a 4 K Ω para todos los electrodos de registro. El tiempo de análisis utilizado suele ser de 100 ms para el NTP y de 50 ms para el NM. Aunque los filtros pueden ser variables dependiendo de cada laboratorio, habitualmente se fijan entre 10-3000 Hz. Este parámetro también debe tenerse en cuenta a la hora de interpretar los resultados, puesto que hace variar los parámetros de normalidad. Habitualmente se promedian al menos 1000 estímulos y se hacen al menos dos repeticiones para asegurar la reproducibilidad.

Para los PES de NTP se valoran fundamentalmente: la presencia o ausencia así como las latencias de los potenciales periférico (N8), lumbar (N22) y cervical (N28), la presencia o ausencia, latencia y amplitud del potencial cortical (P37), el intervalo lumbar-cortical (N22-P37) o TCC, así como la simetría interlado de estos parámetros (**Fig. 6**)⁶⁷.

Para los PES de NM, se valoran: la presencia o ausencia, amplitudes y latencias de los potenciales periférico (N9), cervical (N13) y cortical (N20), el intervalo periférico-cervical (N9-N13) y cérvico-cortical (N13-N20) o TCC, así como la simetría interlado de cada uno de estos parámetros (**Fig. 7**)⁶⁷.

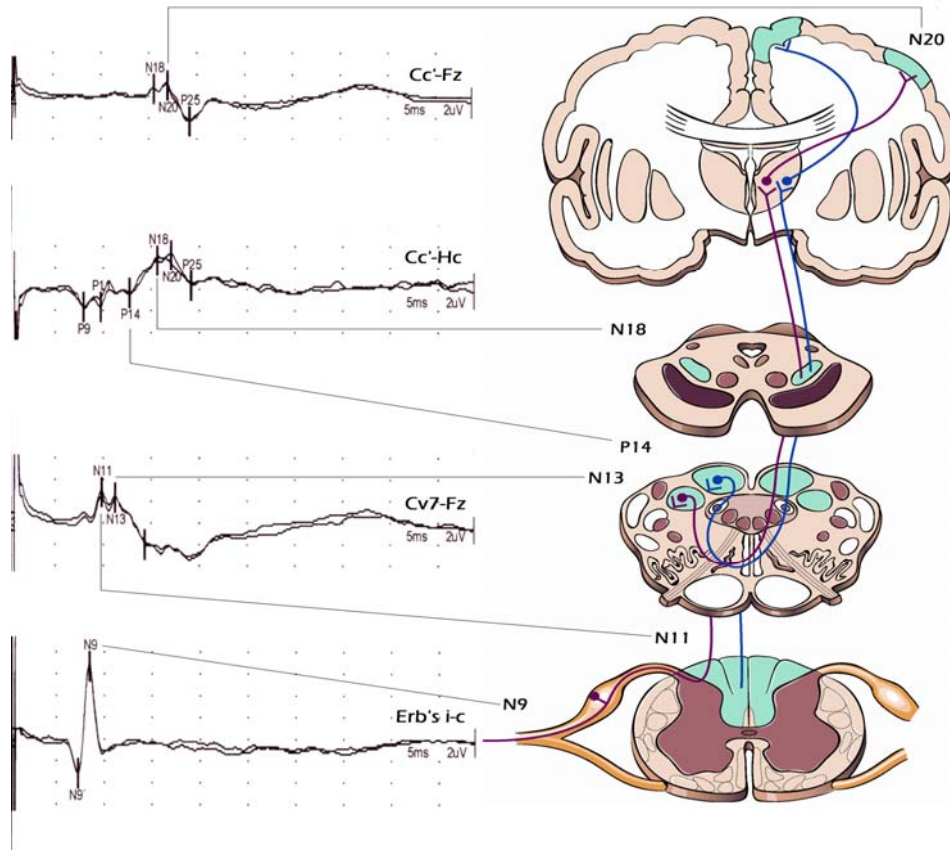


Figura 5. Ejemplo de potenciales evocados somatosensoriales normales. La imagen muestra los parámetros registrados a diferentes niveles tras la estimulación del nervio mediano en muñeca y sus principales generadores. N9: plexo braquial; N11: entrada de raíces en astas dorsales, cordones posteriores; N13: estructuras cervicales altas y bulbares (núcleos de los cordones posteriores); P14: parte más caudal del lemnisco medial; N18: lemnisco medial a nivel mesencefálico; N20: córtex somatosensitivo primario (áreas 3, 1, 2 de Brodmann). Cc': córtex parietal contralateral. Hc: Hombro contralateral. Cv7: apófisis espinosa 7ª vértebra cervical.

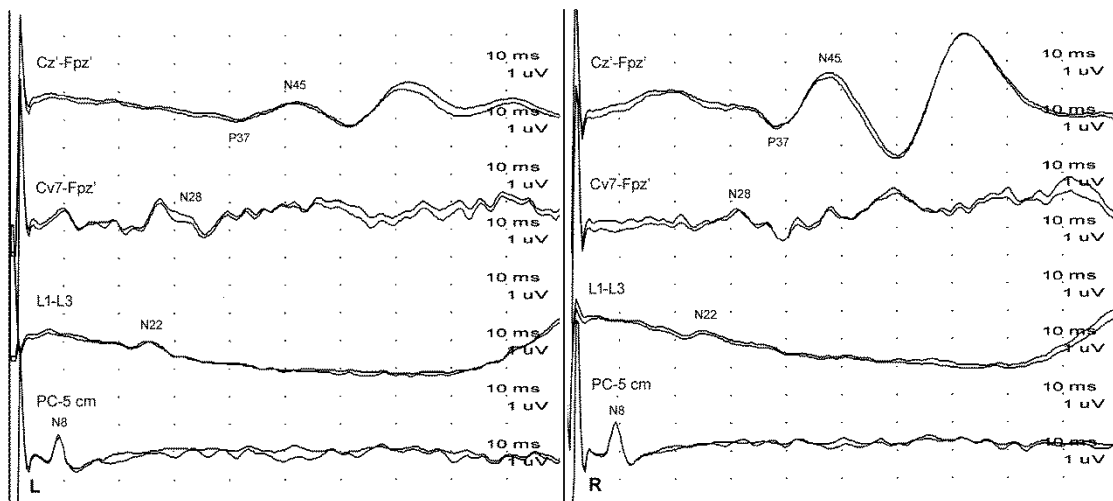


Figura 6. Potenciales somatosensoriales de nervio tibial posterior en un paciente de 27 años con malformación de Chiari tipo 1. Descenso amigdalor de 19 mm. Siringomielia entre los cuerpos vertebrales C4 y D2. Altura, 178 cm. La imagen muestra una asimetría en el potencial cortical, con un intervalo N22-P37 de latencia más prolongada (16.6 ms vs 13.6 ms) y de menor amplitud ($0.675 \mu\text{V}$ vs $2.030 \mu\text{V}$) en lado izquierdo con respecto al derecho. PC, hueso poplíteo. R, derecho; L, izquierdo.

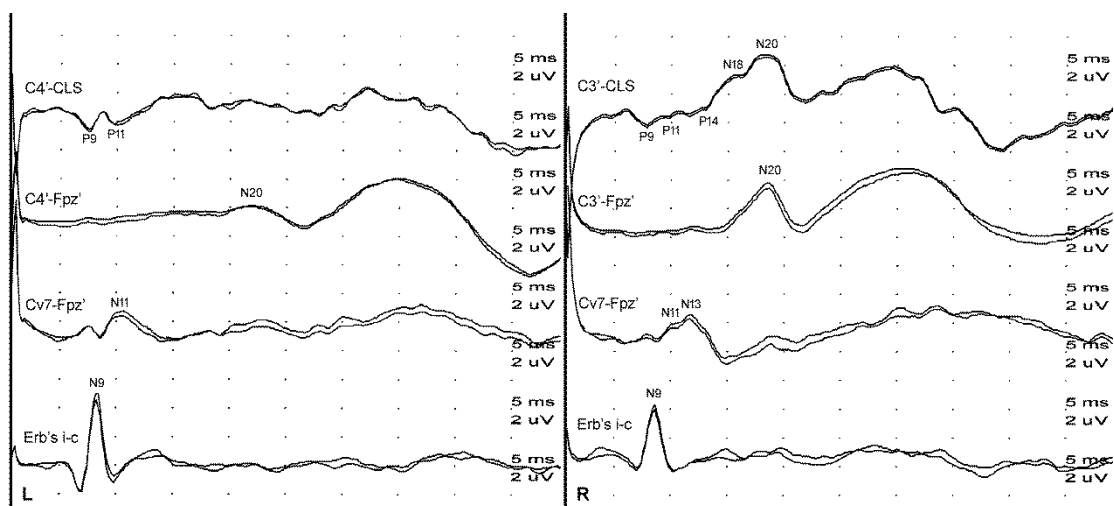


Figura 7. Potenciales evocados somatosensoriales de nervio mediano en una paciente de 63 años con malformación de Chiari tipo 1. Descenso amigdalor, 11 mm. No siringomielia. Altura, 150 cm. La imagen muestra una clara asimetría, con ausencia de N13 y un potencial cortical mal definido y de menor amplitud así como de latencia prolongada en el lado izquierdo. Destaca también un intervalo N13-N20 prolongado (7 ms) en el lado derecho. CLS, hombro contralateral; Cv7, 7ª vértebra cervical; R, derecho; L, izquierdo.

6.3. Papel de los potenciales evocados en la malformación de Chiari 1

Si excluimos los artículos referidos a la MNIO^{6-8,14,15,24,87}, existen pocos estudios que hayan descrito los resultados de los registros de PE en cuanto a su papel en el diagnóstico y seguimiento en la MC-1 y todos los estudios publicados hasta la fecha se han realizado en muestras pequeñas y heterogéneas. Por ejemplo, sólo existe un artículo en la literatura en el que se hayan realizado las tres exploraciones—PEATC y PES de NTP y de NM—a un grupo reducido de pacientes con MC-1, objetivándose PE anormales en un único paciente pediátrico¹⁰². En la **tabla II**⁶⁹ se resumen estos estudios ordenados por autores y año. Por este motivo, la presente tesis está centrada en describir las alteraciones de los PEATC y PES de EESS e II en una gran cohorte homogénea de pacientes con el diagnóstico de MC-1 clásica, sin compresión ventral significativa del tronco cerebral ni invaginación basilar, así como su relación con los hallazgos clínicos, su frecuencia en los diferentes subtipos de MC (MC-0, MC-1 y MC-1.5) y las anomalías en pacientes con siringomielia asociada. Asimismo, se ha intentado determinar los factores de riesgo que se asocian con unos PE normales o anormales, ya que el conocimiento de estos factores puede ayudar a definir un subgrupo de pacientes que requieran más pruebas y un seguimiento más estrecho. El conocimiento de estos hechos también puede ser útil para desarrollar estrategias diagnósticas y terapéuticas personalizadas que ayuden al seguimiento de aquellos pacientes con un diagnóstico incidental y/o en pacientes oligosintomáticos.

7. Tratamiento de la malformación de Chiari 1

Aparte del manejo sintomático de las manifestaciones clínicas asociadas—como el dolor neuropático, la disfagia o la diplopía—el único tratamiento etiológico posible en la MC-1 es quirúrgico, y se encamina a reparar un problema anatómico. Sin embargo, las indicaciones del tratamiento quirúrgico continúan siendo actualmente motivo de desacuerdo. Una limitación importante en muchas series es que los resultados no se valoran con controles de RM. No deberían existir dudas sobre la necesidad de tratar quirúrgicamente a los pacientes sintomáticos con una obstrucción clara de la circulación de LCR a través del FM, especialmente si la MC se acompaña de una cavidad siringomiélica. En las MC oligosintomáticas o en las que el diagnóstico ha sido incidental,

es evidente que el tratamiento quirúrgico sólo está justificado si sus resultados son superiores a la evolución natural de la enfermedad, todavía hoy no plenamente establecida.

Existe, no obstante, una serie de pacientes en los que el riesgo/beneficio justifica la cirugía: pacientes oligosintomáticos en los que la polisomnografía objetiva un síndrome de apnea-hipopnea del sueño de predominio central, pacientes oligosintomáticos de menos de 50 años con cavidades siringomiélicas, pacientes sintomáticos con ausencia de cisterna magna (sin o con herniación amigdalor; MC-0 y MC-1), todos los pacientes sintomáticos con malformación de Chiari tipo 1.5 (MC-1.5) y mujeres con MC-1 o MC-1.5 que planifiquen un embarazo, aunque presenten un cuadro clínico menos florido. En el caso de los niños, debería considerarse la cirugía en casos en los que la MC, ya sea MC-0, MC-1 o MC-1.5, se asocie a siringomielia o en aquellos que presenten una afectación de los pares craneales bajos.

En otros casos, las preferencias del paciente, la estabilidad o progresión de la enfermedad y la afectación en la calidad de vida deben considerarse y discutirse de forma individual⁸⁶.

7.1. Técnica quirúrgica

De acuerdo con Bartzdorf, los objetivos de la cirugía son: mejorar el gradiente de presión craneoespinal en el FM, restaurar la anatomía normal de los espacios subaracnoideos, eliminar la cavidad siringomiélica si existe y aliviar la compresión sobre el tronco del encéfalo¹⁷. Para ello, el tratamiento generalmente aceptado es la “descompresión de la fosa posterior” (DFP). En su forma tradicional, la DFP consiste en la práctica de una craniectomía suboccipital de extensión variable, con resección del reborde posterior del FM, del arco posterior del atlas y, en algunos casos, de las láminas de la C2, y posteriormente resección de las bandas fibrosas que se encuentran de manera casi constante en la parte posterior del FM y que limitan la efectividad de la descompresión ósea^{48,79}. Algunos autores proponen dejar la duramadre abierta^{73,77}. En 1994 nuestro grupo propuso una técnica quirúrgica para el tratamiento de la MC-1 que fue denominada “reconstrucción de la fosa posterior” (RFP)^{84,85}.

Tabla II. Estudios publicados en los que se relacionan los hallazgos de los PEATC y/o PES con la malformación de Chiari tipo 1 (no incluye MNIO)

Autor/cita	Año	N	Edad/Sexo	SIRINGO	ESCOL	Hallazgos PEATC	Hallazgos PES
Vidmer et al. ¹⁰²	2011	T=66 (MC-1 y 2) 1 MC-1 (anormal)	3 meses-60 años MC-1: 1♀ de 9 años			Alteración a nivel periférico o coclear en un único paciente pediátrico con MC-1	PES de NM alterados con aumento de LAT N20 y del TCC unilateral PES de NTP normales
Henriques Filho y Pratesi ⁴⁵	2006	T=75 MC-1=27 MC-2=48	27 pac= 19-70 años 48 pac= 2-16 años			1º en frecuencia: alteración de la onda I o nivel coclear ("segmento 1") 2º en frecuencia: alteración I-III o "entre nervio acústico cercano a cóclea y unión bulbo-protuberancial" ("segmento 2") Dos pacientes con una anomalía en el ratio de AMP V/I	
Utzig et al. ¹⁰⁰	2003	T=1	15 años ♀	SI	SI		PES CUB y NTP: Ausencia de respuestas corticales. Tras IQ: Respuestas corticales de latencia normal, pero amplitud reducida para las cuatro extremidades
Hausmann et al. ⁴⁴	2003	T=100 MC-1 =1	15.3±2.2 SD 20♂ / 80♀	3	100		Normalidad en PES de NTP en el paciente con MC-1
Cheng et al. ²⁵	1999	T=164 MC-1=12	10-20 años (m ₁ =14,2) (m ₂ =13,6) 22♂ 142♀	6	164		PES de NTP y de NM. PES anormales por criterios de Chiappa ^A Asociación entre la ectopia tonsilar y la disfunción de los PES (P<0,001; c.c de Spearman: 0,672) No diferencias en grado de desplazamiento amigdalario en pacientes con PES normales y aquellos con PES alterados (P=0,864; Mann-Whitney)
Johnson et al. ⁵²	1994	T=1	10 años ♂	NO		TCC o I-V PROL BIL.: Por aumento del INT I-III en un oído y del III-V en el otro	

Nogués et al. ⁷²	1992	T=13 MC-1=7 IB=1	19-53 años (m=37,4) 7♂ 6♀	T=13	El TCCM mostró la mayor sensibilidad (61,5% de los lados anormales) seguido de los PES de NTP (38,4% de los lados anormales) PES: Reducción de AMP cortical NTP, reducción o ausencia de potencial cervical de NM y TCC prolongado, particularmente en los casos asociados a anomalía craneovertebral
Restuccia y Maggìere ⁸²	1991	T=24 MC-1=16 (9 IQ ^B)	20-74 años (m=56) 10♂ 14♀	T=24	PES NM: anormal o ausente N13 en el 83% de los pacientes con siringomielia cervical. Buena correlación con pérdida sensación termoalgésica y ausencia de reflejos tendinosos Con MC asociada: aumento del intervalo P14-N20
Jabbari et al. ⁵⁰	1990	T=22 MC-1=4	15-69 años (m=28) 15♂ 7♀	T=22	No relación significativa entre los PES en la siringomielia cuando coexiste MC: en tres de cuatro pacientes con siringomielia y MC los PES eran normales
Forcadas et al. ⁴⁰	1988	T=18 MC-1=17		12	PES NM: más frecuente ALT N11-N13 con o sin ALT TCC. Buena correlación con clínica De los tres pacientes con N11-N13 normal y TCC ALT, dos presentaban MC-1 sin SIRINGO
Anderson et al. ⁵	1986	T=9 MC-1= 8	16-65 años (m=41) 1♂ 8♀	T=9	PES de NM: reducción AMP o ausencia del potencial cervical, concordante con lado clínicamente más afecto Siete de los ocho casos con MC-1 tenían un TCC prolongado o asimétrico. Un caso con MC-1 presentó PES NM normales

AMP = amplitud. c.c. = coeficiente de correlación. CUB = nervio cubital. ESCOL = Escoliosis. IB = Impresión basilar. LAT = latencia. m = media. MC-1 = malformación de Chiari tipo 1. MC-2 = malformación de Chiari tipo 2. MNIO = Monitorización neurofisiológica intraoperatoria. NM = nervio mediano. NTP = nervio tibial posterior. PEATC = potenciales evocados auditivos de tronco cerebral. PES = potenciales evocados somatosensoriales. PROL = prolongado. SIRINGO = Siringomielia. T =Total. TCC = tiempo de conducción central. TCCM = tiempo de conducción motor central. ^A Criterios de Chiappa = 1) Ausencia de respuesta uni o bilateral, 2) latencias prolongadas uni o bilateralmente, normalizadas con la altura y mayores de 2,5 desviaciones estándar (DE) sobre los valores medios calculados desde el grupo control, 3) respuestas asimétricas: diferencia interlado en latencia o amplitud más de la media + 2,5 DE del grupo control normal. ^B IQ previa de MC.

¿Descompresión o reconstrucción de la fosa posterior?

La principal diferencia entre la RFP y las técnicas convencionales es que la primera tiene como finalidad no sólo descomprimir, sino aumentar el volumen de la FP para resolver el conflicto de espacio, recrear una cisterna magna (reexpansión aracnoidea) o pseudocisterna magna (colección de LCR subdural) con la finalidad de restaurar la dinámica normal del LCR en el FM, facilitar el ascenso de las amígdalas, evitar el hundimiento del cerebelo y colapsar la cavidad siringomiélica. Los estudios de RM postoperatorios en pacientes intervenidos con las técnicas tradicionales demuestran que estos objetivos se obtienen en muy pocos pacientes^{11,36}.

7.1.1. Colocación del paciente

La posición semisentada tiene un riesgo elevado para el paciente³⁴. En nuestro centro la cirugía se practica con el paciente en decúbito prono y con la cabeza flexionada y fijada en el cabezal de Mayfield, con una discreta distracción craneocervical. Previamente a la cirugía, en todos los pacientes se lleva a cabo un test de tolerancia a la flexión cervical, en el que se les pide que mantengan una posición de hiperflexión de la cabeza en periodos progresivos hasta alcanzar las dos horas y media. Los escasos pacientes que refieren sintomatología neurológica durante esta prueba se colocan con una posición cervical neutra y sin distracción durante la intervención quirúrgica.

7.1.2. Extensión de la craniectomía

Las principales discrepancias en las diferentes técnicas quirúrgicas publicadas son el tamaño de la craniectomía, el tipo de plastia utilizada y la mayor o menor manipulación de las estructuras neurales. Algunos autores consideran que la resección amplia del occipital es un factor de riesgo, ya que aumenta de manera significativa las posibilidades de recidiva del cuadro clínico por descenso del cerebelo, por lo que sugieren que la técnica adecuada es la descompresión selectiva del FM y no de la FP⁵⁴. La RFP consiste en una extensa craniectomía suboccipital bilateral que debe extenderse hasta visualizar el límite inferior de ambos senos transversos (**Fig. 8a**). La extensión lateral debe ser de unos 3-4 cm a cada lado de la línea media y es esencial la resección amplia del reborde posterolateral del FM y del arco posterior del atlas, hasta visualizar los surcos de ambas arterias vertebrales. Sólo de modo excepcional es necesario reseca la espinosa o las

láminas de la C2 o de otros segmentos subaxiales. La extensión de la laminectomía no debe planificarse en función de la magnitud de la herniación amigdalas sino en función de la morfometría de la FP. En un estudio piloto en 10 pacientes intervenidos, se observó que la RFP permite una restauración volumétrica de la FP muy superior a la obtenida con las técnicas convencionales^{84,85} y que el hundimiento del cerebelo guarda una estrecha relación con la ausencia de una neocisterna magna de tamaño suficiente para mantener al cerebelo en suspensión y no con el tamaño de la craniectomía.

7.1.3. Apertura de la duramadre

Algunos autores plantean una técnica extradural sin apertura de la duramadre, con incisiones durales para aumentar su distensibilidad o la apertura limitada de la misma en función de la ecografía o del resultado de potenciales evocados intraoperatorios. Estas técnicas son contrarias a los fundamentos de la RFP y, en nuestra opinión, presentan un índice elevado de fracasos, facilitan la *ptosis* del cerebelo y la reacción cicatricial. Duddy y Williams sugirieron que la falta de formación de una neocisterna magna viene provocada por el hundimiento del cerebelo a través de la craniectomía y que la ausencia de esta cisterna es la causa primordial del mal resultado quirúrgico³⁶. En el estudio de Duddy y Williams, el descenso postquirúrgico del cerebelo se observó en el 53% de los casos, y este hundimiento coexistía siempre en los exámenes de neuroimagen con la ausencia de una adecuada cisterna magna. En la RFP, la duramadre debe abrirse en toda su extensión para poder colocar una plastia dural amplia (**Fig. 8b**). La ausencia de una colección líquida de suficiente volumen es la que provoca el hundimiento del cerebelo y no al contrario^{84,85}. La ausencia de formación de una adecuada cisterna se debe en general a la fibrosis reactiva de las leptomeninges después de la cirugía y a la falta de un volumen adecuado de LCR capaz de mantener al cerebelo en su posición normal.

7.1.4. Manipulación intradural de la aracnoides y las amígdalas

En su descripción inicial^{84,85}, la RFP se planteó como una técnica completamente extraaracnoidea que aconsejaba la apertura dural y preservar la aracnoides intacta. En los pocos casos en los que se observa una moderada aracnoiditis leptomeníngea, algunos autores recomiendan la lisis de las adherencias aracnoideas mientras otros han sugerido la escisión de las amígdalas. En los casos de aracnoiditis intensa (raros), en aquellos en los

que la aracnoides no se vuelve a expandir, en los desgarros aracnoideos extensos o en los casos de Chiari 1.5 lo más recomendable es proceder a abrir extensamente la aracnoides y a separar las amígdalas. Si éstas no se movilizan con facilidad, se procede a una resección subpial de las mismas hasta conseguir una visualización adecuada del foramen de Magendie.

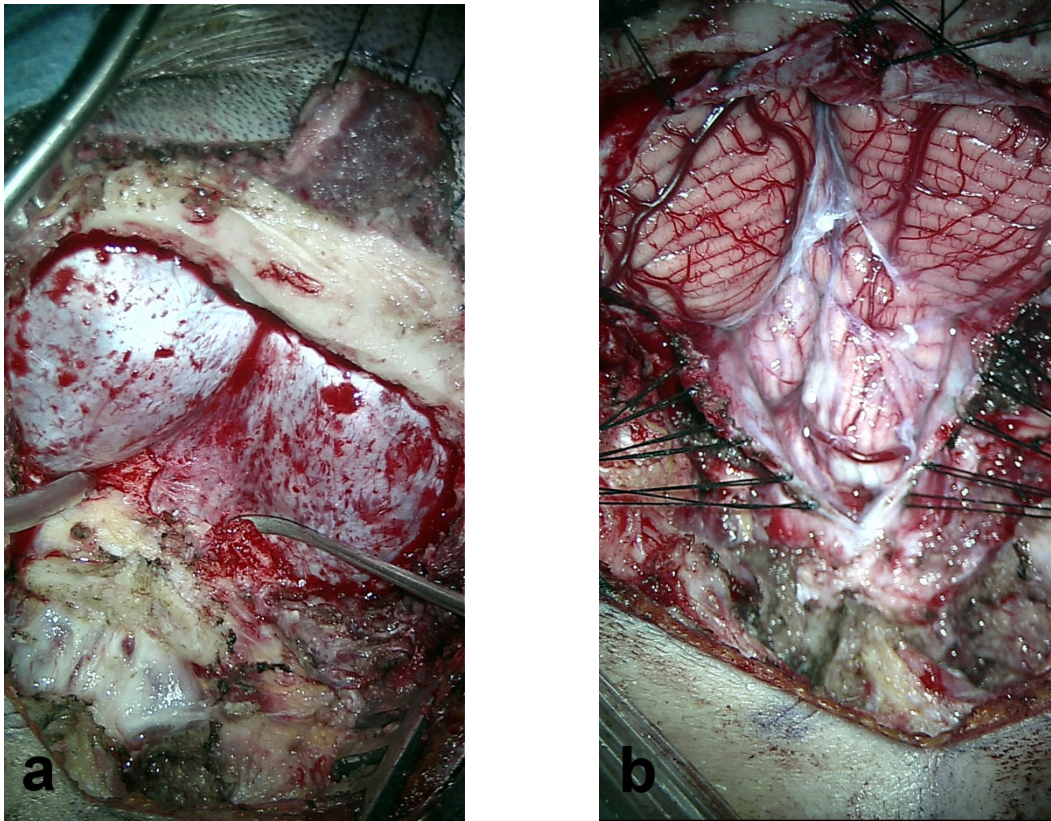


Figura 8. Imágenes correspondientes a una reconstrucción de la fosa posterior. a) Craniectomía occipital con límite superior hasta el inión e inicio de resección del foramen magnum. Obsérvese la importante banda fibrosa que une el arco posterior de la C1 con el foramen magnum. **b)** Imagen de las estructuras neurales una vez abierta la duramadre. Obsérvese la presencia de aracnoiditis (aracnoides blanquecina) y la ausencia de expansión de la misma.

7.1.5. Plastia dural

En la RFP, se coloca una amplia plastia de duramadre. El injerto dural ideal es el que evita fugas de LCR, induce una mínima reacción inflamatoria y evita las adherencias al cerebelo⁷⁵. Aunque el tejido autólogo (fascia o pericráneo) son en teoría el mejor

material, debido a su falta de antigenicidad, no es en la práctica la mejor opción, dado que en la RFP se requiere una superficie amplia de tejido para facilitar la técnica, además de que la resistencia a la tracción del tejido deber ser elevada y homogénea. Por todo ello, desde la retirada de la duramadre humana y vacuna en 1995 por los conocidos potenciales problemas de contaminación del tejido dural por priones, en nuestro centro se utiliza como injerto el pericardio bovino (Tutopatch[®], Primmer-Vigo GmbH, Erlangen, Alemania). Habitualmente, la plastia se sutura con puntos de seda separados unos 3 mm entre sí. La parte superior del injerto se ancla al pericráneo con 2-4 puntos para permitir una mayor reexpansión de la parte superior de la FP (**Fig. 9**). Como maniobra final se utilizan de tres a cuatro suturas de seda gruesa (del 0) que traccionan la duramadre y la anclan a la fascia cervical, después de completar el cierre de los planos musculares. Estas suturas tienen la finalidad de mantener la plastia moderadamente tensa y evitar la formación de adherencias con las leptomeninges que ocurren cuando se desencadena el proceso inflamatorio propio de la asimilación de cualquier tipo de injerto.

7.1.6. Complicaciones

En general, la RFP se tolera bien y tiene una mortalidad quirúrgica inferior al 0,5%. Las complicaciones más frecuentes son los cuadros febriles diferidos (a partir de la primera semana), asociados en algunos casos a meningitis asépticas que se solucionan con una pauta descendente de dexametasona o de antiinflamatorios no esteroideos. Las fístulas de LCR, los pseudomielo-meningoceles o las cefaleas intensas pueden aparecer como complicaciones y suelen tener como factor etiológico común las alteraciones de la dinámica de LCR, lo que obliga, en ocasiones, a la práctica de punciones lumbares evacuadoras o a la implantación de una derivación del LCR ventriculoperitoneal. Cualquier maniobra quirúrgica sobre la FP puede, en ciertos casos, descompensar o activar algunas hidrocefalias. Esta descompensación puede agravar el cuadro clínico y, en ocasiones, es la causa del deterioro neurológico o del aumento de las cavidades siringomiélicas después de la cirugía. Williams afirmaba que “la hidrocefalia no precisa ser sintomática para que deba ser tratada”¹⁰⁵. Muchos de los pacientes con dilataciones, incluso mínimas, del sistema ventricular presentan alteraciones clínicamente significativas de la dinámica del LCR. En nuestro centro, en todos aquellos pacientes con MC y un índice de Evans superior a 0,30, se procede de una manera sistemática a la monitorización de la presión

intracraneal utilizando un sensor extradural que permite registros prolongados con una morbilidad extremadamente baja.

7.2. Resultados de la cirugía en la MC-1

Un concepto que se repite al revisar la bibliografía sobre el tema, es que en muchos casos de MC-1 la cirugía alivia el cuadro clínico sólo temporalmente y es frecuente el deterioro clínico tardío tras el tratamiento quirúrgico, que llega en algunas series hasta el 25%^{35,76}. Sin embargo, ninguno de estos estudios aportan exploraciones con RM postquirúrgicas que permitan determinar la causa del empeoramiento clínico.

Es importante considerar que el deterioro neurológico tardío suele asociarse a una técnica quirúrgica que no ha sido capaz de restaurar la anatomía normal, a la presencia de una hidrocefalia activa o compensada, a la existencia de malformaciones adicionales de la charnela ósea que provoquen una compresión anterior del tronco del encéfalo, a la inestabilidad de la charnela craneocervical secundaria al tratamiento quirúrgico o a la recidiva o nueva creación de una cavidad siringomiélica, asociada por lo general a una cirugía ineficaz o insuficiente.

La experiencia en nuestro hospital indica que los fracasos terapéuticos se limitan a un número muy reducido de casos en los que la cisterna magna no se desarrolló de una manera adecuada. Sin embargo, en la gran mayoría de los pacientes sometidos a este tipo de cirugía se consiguieron resultados similares a los expuestos en el trabajo inicial de 1994, habiendo una clara correlación entre la mejoría clínica y la capacidad de restaurar el volumen de la FP y de crear una cisterna o pseudocisterna magna que impida la *ptosis* postquirúrgica del cerebelo. Los análisis a largo plazo en una serie ya considerable de pacientes indican que estos resultados parecen ser definitivos, aunque es necesario un seguimiento con un número suficiente de pacientes durante un período superior a los 10 años para poder demostrarlo.

El control de la siringomielia es un objetivo prioritario en los pacientes con una MC-1, ya que la reversibilidad de la clínica dependerá, en gran parte, del grado de afectación neurológica que la siringomielia haya provocado en el momento de la cirugía. En todos los pacientes en los que se consigue una reconstrucción efectiva de la FP se obtiene de manera simultánea una reducción significativa o incluso un colapso completo de la

cavidad siringomiélica. Este control de la siringomielia se ha mantenido estable en todos los casos durante el tiempo de seguimiento. En aquellos casos en los que la RFP no es efectiva o cuando la cavidad no se reduce, en nuestro centro de recurre a realizar, en un

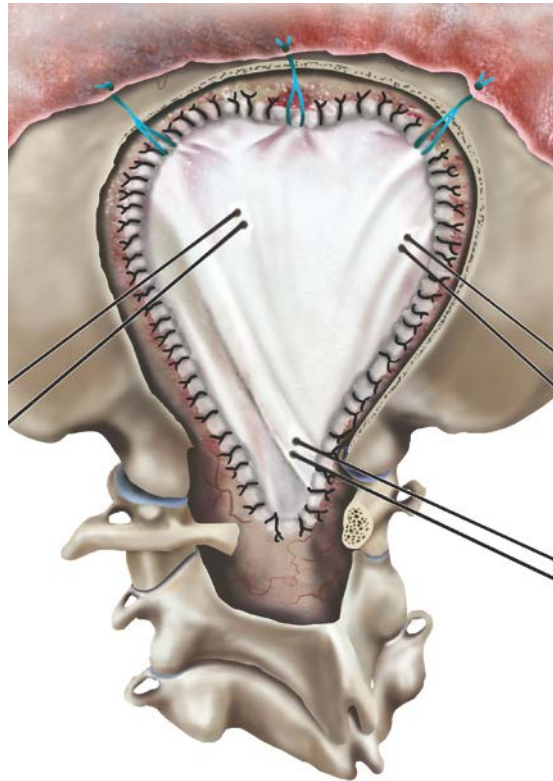


Figura 9. Reconstrucción de la fosa posterior. Dibujo que muestra una imagen final de la plastia dural suturada y traccionada con tres puntos superiores. Se representan en líneas largas las suturas de seda gruesa que se realizan como maniobra final después de completar el cierre de los planos musculares para traccionar la duramadre y anclarla a la fascia cervical (ver texto).

segundo tiempo, la cirugía sobre la cavidad siringomiélica (derivación siringopleural o siringoperitoneal). Hay un acuerdo generalizado en el que los pacientes que se someten al tratamiento quirúrgico en fases avanzadas de la enfermedad y en los que predomina el síndrome siringomiélico, la cirugía aporta poco a su mejoría funcional. El objetivo terapéutico fundamental en estos casos es detener la progresión de la enfermedad, pero los déficits neurológicos ya instaurados no son reversibles. Por ello, la selección de los pacientes para el tratamiento quirúrgico debe ser precoz y hacerse antes de que surjan déficits neurológicos importantes.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Los PE se han utilizado en la MC-1 como ayuda inicial al diagnóstico, siendo especialmente útiles para objetivar la magnitud del compromiso neurológico en los casos asintomáticos u oligosintomáticos. Los PE también son útiles en el seguimiento de pacientes, sobre todo en los niños, en los que la MC-1 se ha detectado de forma incidental o en pacientes oligosintomáticos, para objetivar alteraciones que permitan decidir la indicación quirúrgica. A pesar de ello los PEATC y PES son métodos todavía poco utilizados para ayudar en la toma de decisiones y no se realizan rutinariamente en estos pacientes, siendo sus valores predictivos aún desconocidos. De hecho, en el momento actual todavía existen muchas incógnitas respecto a la función de los PE en el diagnóstico y seguimiento de la MC-1, no estando bien establecido el valor pronóstico de los PE ni su relación con la clínica o con la severidad de la malformación.

Las hipótesis que se pretendían verificar o refutar fueron las siguientes:

- 1) Un porcentaje elevado de pacientes con MC-1, con o sin siringomielia asociada, presenta una alteración en los PE a nivel central, ya sea PEATC o PES de EESS o EEII, independientemente del subtipo de la malformación (0, 1 o 1.5).
- 2) En los pacientes con MC-1 existe una relación entre la sintomatología clínica y los hallazgos de los PE. Los pacientes que presentan una clínica más florida presentarán más alteraciones en los PE, existiendo una relación entre el tipo de sintomatología y el tipo de alteración de los PE (los pacientes con parestesias o disestesias presentarán con mayor frecuencia alteraciones de los PES).

- 3) Los pacientes con mayor grado de descenso amigdalario tienen un mayor grado de afección de los PEATC y PES: a mayor descenso amigdalario (mm), mayor probabilidad de tener los PE anormales. En los casos de siringomielia asociada existe una mayor afección de los PES.

OBJETIVO GENERAL

Describir las anomalías de los PEATC y PES así como su incidencia en una serie homogénea de pacientes con MC-1 y estudiar la relación existente con la sintomatología clínica y la severidad de la malformación, tanto en la cohorte total de pacientes con MC-1 como en los diferentes subtipos 0, 1 y 1.5.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Describir la frecuencia de aparición de alteraciones de los PEATC y de los PES en una serie homogénea de pacientes con diagnóstico de MC-1 clásica diferenciando los hallazgos según la nueva clasificación (subtipos 0, 1 y 1.5).
- 2) Relacionar las diferentes formas de alteración de los potenciales, tanto de los PEATC como de los PES de NM y de NTP, con los hallazgos clínicos y anatómicos en pacientes con MC-1 clásica, tanto en la cohorte total como en los subtipos 0, 1 y 1.5.
- 3) Definir subgrupos de pacientes con probabilidades distintas de presentar alteraciones en los PEATC y PES en función de parámetros morfométricos cráneo-medulares.

ESTUDIOS REALIZADOS

La presente tesis, dirigida a obtener el grado de Doctor por la *Universitat Autònoma de Barcelona* (UAB), es el resultado de diferentes estudios llevados a cabo en un periodo de cuatro años en el Departamento de Cirugía, e incluye la realización de un trabajo de fin de Máster como complemento de formación para el acceso a los estudios de Doctorado en Cirugía (calificación de Matrícula de Honor) de la UAB.

Esta tesis doctoral se presenta como compendio de publicaciones e incluye los siguientes artículos ya publicados:

1. Artículo de revisión sobre los hallazgos descritos en la literatura hasta la fecha referentes a la utilización de los PEATC y PES en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con MC (**Moncho D, Poca MA, Minoves T, Ferré A, Rahnama K, Sahuquillo J: [Brainstem auditory evoked potentials and somatosensory evoked potentials in Chiari malformation]. Rev Neurol 56:623–634, Jun 2013**)

La MC incluye una serie de anomalías congénitas que tienen como común denominador la ectopia de las amígdalas del cerebelo por debajo del FM, lo que puede condicionar fenómenos compresivos sobre el tronco del encéfalo, la médula espinal alta y los nervios craneales, alterando las respuestas de los PEATC y de los PES. Sin embargo, las indicaciones de ambas exploraciones en las MC han sido motivo de estudio en un número limitado de publicaciones, centradas en series cortas y heterogéneas de pacientes. Al iniciar este proyecto de investigación fue evidente la escasa bibliografía que existía sobre este tema, detectándose que hasta la fecha no se había realizado ningún estudio de revisión sobre el valor de los PE en el manejo de los

pacientes afectados de una MC. Este hecho motivó la elaboración de este trabajo en el que se revisaron de forma exhaustiva los hallazgos de los PEATC y los PES en los estudios publicados en pacientes con MC-1 o MC-2, valorando su indicación en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de estos pacientes, aunque especialmente en la MC-1. Excluyendo los artículos sobre monitorización intraoperatoria^{6-8,14,15,24,87}, de los escasos estudios hallados, todos con series limitadas y heterogéneas de pacientes, la mayoría de ellos se referían a la MC-2. Respecto a la MC-1, la mayoría de estudios se centraban en PES únicamente de EESS en pacientes con siringomielia, siendo los estudios mediante PEATC todavía más escasos. Los estudios publicados ponían de manifiesto la existencia todavía de importantes controversias sobre la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de los PEATC y PES en relación con el deterioro clínico en los pacientes con esta malformación. Para intentar resolver estos aspectos, debían desarrollarse estudios incluyendo series más largas y homogéneas de pacientes, lo que se convirtió en los próximos objetivos de esta tesis doctoral.

2. Artículo original. Estudio preliminar en 50 pacientes con MC-1 de los hallazgos de los PEATC y PES en relación con la clínica y los hallazgos de neuroimagen (**Moncho D, Poca MA, Minoves T, Ferré A, Rahnama K, Sahuquillo J: Brainstem auditory and somatosensory evoked potentials in relation to clinical and neuroimaging findings in Chiari type 1 malformation. J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc 32:130–138, Apr 2015**)

En respuesta al artículo de revisión previo, este artículo preliminar, derivado del trabajo de fin de Máster, describió la incidencia de alteraciones en los PEATC y PES en una serie homogénea de 50 pacientes con MC-1 y analizó la relación entre los síntomas clínicos y la gravedad de la malformación, basada en mediciones morfométricas de la FP y de la unión craneovertebral. En el momento de su publicación no había ningún estudio previo sobre este tema que incluyera un mayor número de pacientes. En este estudio se observó que un alto porcentaje de pacientes con MC-1 (70%) presentaban alteraciones en uno o más de los tres tipos de PE estudiados (PEATC, PES de NTP y PES de NM) y se constataron algunas diferencias en ciertos parámetros morfométricos de la FP y unión craneovertebral entre los pacientes con PE normales y aquellos con PE alterados. Asimismo, los pacientes con disociación de la sensibilidad termoalgésica frecuentemente presentaban

alteraciones en los PES. No obstante, no se pudo demostrar una relación concluyente entre los síntomas clínicos o los parámetros morfométricos y los resultados de los PE en este estudio preliminar con 50 pacientes, lo que determinó la necesidad de continuar la investigación con un mayor número de casos. Otro requisito fundamental era realizar estas pruebas en todos los pacientes, en especial en aquellos con pocos síntomas o asintomáticos. A partir de estos estudios iniciales, también se hizo patente la necesidad de disponer de un grupo control y de analizar si existían variaciones en los PE obtenidos en los dos equipos disponibles en el servicio de neurofisiología del HUVH. Estos dos últimos puntos motivaron la elaboración de dos estudios específicos que se detallan a continuación.

3. Artículo original. Estudio de PEATC y PES en una población normal estudiada en nuestro laboratorio mediante el equipo Viking Select (**Moncho D, Poca MA, Minoves T, Ferré A, Sahuquillo J: Interside Latency Differences in Brainstem Auditory and Somatosensory Evoked Potentials. Defining Upper Limits to Determine Asymmetry. J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc 32:424–427, Oct 2015**)

Desde el punto de vista neurofisiológico, resulta fundamental disponer de un grupo control de normalidad de PEATC y PES propio y adecuado a los pacientes del estudio para asegurar una óptima valoración de los resultados en los estudios realizados en este proyecto —tanto en el estudio preliminar con 50 pacientes con MC-1 como en el de los 200 pacientes del estudio final—. La elaboración de un grupo control permitió la realización de este artículo original que aporta datos de normalidad sobre parámetros poco reportados hasta ahora en la literatura, pero muy importantes para definir las anomalías que pueden observarse en el registro de los PE, como son las asimetrías interlado.

4. Artículo original. Estudio metodológico para evaluar la reproducibilidad de dos aparatos de PE de la misma Unidad de Neurofisiología Clínica (**Moncho D, Poca MA, Minoves T, Ferré A, Rahnema K, Sahuquillo J: Brainstem auditory and somatosensory evoked potentials: a methodological study to evaluate the reproducibility of two devices. Physiol Meas 35:N51–63, Dec 2014**)

Este estudio se diseñó con el objetivo básico de solucionar la limitación que inicialmente supuso el haber utilizado diferentes aparatos de registro para la obtención de los PEATC y PES en los pacientes con MC-1. La realización de PE en un grupo control permitió este diseño simultáneo, ya que en cada paciente se realizó un doble estudio utilizando dos equipos distintos de la misma Unidad de Neurofisiología Clínica. Se trata de un estudio metodológico que permitió concluir que no existen diferencias significativas entre los registros de PEATC y PES (tanto de NTP como de NM) realizados con los equipos Nicolet Viking-IV y Viking Select. Este artículo representa un enfoque novedoso sobre un tema que no había sido publicado anteriormente y que puede tener utilidad para otras Unidades de Neurofisiología Clínica.

5. Artículo original. Estudio de los hallazgos de PEATC y PES en 200 pacientes con MC-1. Análisis de las correlaciones clínico-anatómico-neurofisiológicas (**Moncho D, Poca MA, Minoves T, Ferré A, Cañas V, Sahuquillo J: Are evoked potentials clinically useful in the study of patients with Chiari malformation Type 1? J Neurosurg. Published online April 2016**)

Este artículo representa el estudio más extenso realizado hasta la fecha sobre los hallazgos de los PEATC y PES en los pacientes con una MC-1, relacionándolos con los hallazgos clínicos, la presencia de siringomielia y diversos parámetros morfométricos cráneo-medulares. Además, aporta como novedad adicional información específica sobre las diferentes variantes de pacientes con malformación de Chiari que hasta el momento quedaban englobados dentro del concepto clásico de MC-1 (MC tipos 0, 1 y 1.5). A este respecto, se ha realizado un análisis comparativo entre estos subtipos, no sólo en relación a los resultados de los PE, sino también sobre las posibles diferencias clínicas y de neuroimagen. Este artículo aporta información original y relevante sobre las nuevas variantes de la MC-1 clásica, contribuyendo a un mejor conocimiento de estas entidades, además de representar el primer estudio exhaustivo sobre los hallazgos de los PE en los pacientes con MC-1, ya sean sintomáticos o asintomáticos.

6. Respuesta a la Editorial. (*Sahuquillo J, Moncho D, Poca MA: Response to Editorial: "Evoked potentials and Chiari malformation Type 1". J Neurosurg. Published online April 2016*)

El estudio previo (*Moncho D, Poca MA, Minoves T, Ferré A, Cañas V, Sahuquillo J: Are evoked potentials clinically useful in the study of patients with Chiari malformation Type 1? J Neurosurg. Published online April 2016*) fue motivo de una extensa editorial publicada por Adelson en la misma publicación. Esta editorial fue replicada con la correspondiente "Respuesta a la Editorial", también en el mismo número de la revista Journal of Neurosurgery. La Editorial de Adelson y nuestra respuesta inciden en determinados aspectos que no sólo suscitan interés clínico, sino también metodológico y neurofisiológico, resultando de utilidad para una mejor comprensión del tema en general y de dicho artículo en particular.

7. Además de los artículos anteriormente detallados, pocas semanas después de la publicación online del artículo (*Moncho D, Poca MA, Minoves T, Ferré A, Cañas V, Sahuquillo J: Are evoked potentials clinically useful in the study of patients with Chiari malformation Type 1? J Neurosurg. Published online April 2016*), se recibió una "Carta al Editor" en la que se hace énfasis en el uso de la monitorización intraoperatoria con PE en los pacientes con MC-1. La publicación correspondiente a la respuesta por nuestra parte que ha generado esta carta se adjunta en el anexo de esta memoria.

1. [Brainstem auditory evoked potentials and somatosensory evoked potentials in Chiari malformation]

Moncho D, Poca MA, Minoves T, Ferré A, Rahnama K, Sahuquillo J

Rev Neurol 56:623–634, 2013

PubMed PMID: 23744249.

Reproducido con permiso:

<http://www.neurologia.com/>

Potenciales evocados auditivos del tronco cerebral y somatosensoriales en los pacientes con malformación de Chiari

Dulce Moncho, María A. Poca, Teresa Minoves, Alejandro Ferré, Kimia Rahnama, Juan Sahuquillo

Introducción. La malformación de Chiari (MC) incluye una serie de anomalías congénitas que tienen como común denominador la ectopia de las amígdalas del cerebelo por debajo del foramen magno, lo que puede condicionar fenómenos compresivos del troncoencéfalo, la médula espinal alta y los nervios craneales, alterando las respuestas de los potenciales evocados auditivos del tronco cerebral (PEATC) y de los potenciales evocados somatosensoriales (PESS). Sin embargo, las indicaciones de ambas exploraciones en las MC han sido motivo de estudio en un número limitado de publicaciones, centradas en series cortas y heterogéneas de pacientes.

Objetivo. Revisar los hallazgos de los PEATC y los PESS en los estudios publicados en pacientes con MC tipo 1 (MC-1) o tipo 2 (MC-2), y su indicación en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento, especialmente en la MC-1.

Desarrollo. Es un estudio de revisión realizado mediante análisis de los estudios publicados en Medline desde 1966, localizados mediante PubMed, utilizando combinaciones de las palabras clave 'Chiari malformation', 'Arnold-Chiari malformation', 'Chiari type 1 malformation', 'Arnold-Chiari type 1 malformation', 'evoked potentials', 'brainstem auditory evoked potentials' y 'somatosensory evoked potentials', así como información de pacientes con MC-1 valorados en los servicios de neurocirugía y neurofisiología clínica del Hospital Universitari Vall d'Hebron.

Conclusiones. Los hallazgos más comunes de los PESS son la reducción en la amplitud cortical para el nervio tibial posterior, la reducción o ausencia del potencial cervical del nervio mediano y el aumento del intervalo N13-N20. En el caso de los PEATC, los hallazgos más frecuentes descritos son el aumento del intervalo I-V y la alteración periférica o coclear.

Palabras clave. Malformación de Arnold-Chiari. Malformación de Chiari. Malformación de Chiari tipo 1. Malformación de Chiari tipo 2. Potenciales evocados. Potenciales evocados auditivos del tronco cerebral. Potenciales evocados somatosensoriales.

Introducción

Los epónimos malformación de Chiari (MC) y de Arnold-Chiari son utilizados como sinónimos para definir una serie de anomalías congénitas que tienen como común denominador la ectopia de las amígdalas del cerebelo por debajo del foramen magno. Desde la descripción original de Chiari en 1891 se han diferenciado cuatro tipos de MC, aunque la más frecuente es la MC tipo 1 (MC-1). El diagnóstico neurorradiológico clásico del tipo 1 se basa en que las amígdalas del cerebelo se sitúen al menos 3 mm por debajo del foramen magno (Fig. 1a) [1]. La MC tipo 2 (MC-2) se caracteriza porque, además de la ectopia amigdalárica, existe un descenso de las estructuras del tronco del encéfalo o del vermis por debajo del foramen magno (Fig. 1b) y una disrafia en distintos niveles (espina bífida). Los pacientes con MC-2 presentan, además, una serie de anomalías cerebrales asociadas y exclusivas de la espina

bífida que no se observan en ningún otro tipo de MC (heterotopías, fenestración del septo, poligiria, tentorio descendido, etc.). A los cuatro tipos propuestos por Chiari en 1891 [2] se han añadido recientemente otras variantes, como la malformación de Chiari tipo 0 (considerada por algunos autores como forma *minor*) [3-6] y la malformación de Chiari tipo 1,5 (como forma intermedia entre los tipos 1 y 2) [7]. Para simplificar la discusión del tema, presentamos en la tabla I una propuesta de clasificación de las malformaciones de Chiari.

Todas las anomalías congénitas o primarias tienen alteraciones embriológicas conocidas, alguna afección genética demostrada y, en algunos casos –como las anomalías de Chiari tipo 1 y 1,5–, se ha sugerido una transmisión hereditaria de tipo autosómico [8-11]. En las formas adquiridas, las anomalías se desarrollan secundariamente a una desproporción craneoencefálica (craneoestenosis), a una reducción crónica del espacio infratentorial

Servicio de Neurofisiología Clínica (D. Moncho, T. Minoves, A. Ferré, K. Rahnama). Servicio de Neurocirugía y Unidad de Investigación de Neurotraumatología y Neurocirugía (M.A. Poca, J. Sahuquillo). Hospital Universitari Vall d'Hebron. Institut de Recerca Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona, España.

Correspondencia:

Dra. María Antonia Poca Pastor. Servicio de Neurocirugía. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Pg. Vall d'Hebron, 119-129. E-08035 Barcelona.

Fax:

+34 934 894 188.

E-mail:

pocama@neurotrauma.net

Agradecimientos:

Al personal de enfermería de la sección de potenciales evocados del Servicio de Neurofisiología Clínica, M.V. Soriano y M.E. Bas, por su continua colaboración en los estudios realizados.

Aceptado tras revisión externa: 02.05.13.

Cómo citar este artículo:

Moncho D, Poca MA, Minoves T, Ferré A, Rahnama K, Sahuquillo J. Potenciales evocados auditivos del tronco cerebral y somatosensoriales en los pacientes con malformación de Chiari. Rev Neurol 2013; 56: 623-34.

© 2013 Revista de Neurología

D. Moncho, et al

Figura 1. a) Resonancia magnética, corte sagital medio ponderado en secuencia T₁, de un paciente con malformación de Chiari tipo 1, con descenso amigdalar de 5 mm por debajo del foramen magno; b) Resonancia magnética, corte sagital medio ponderado en secuencia T₁, de un paciente con malformación de Chiari tipo 2.

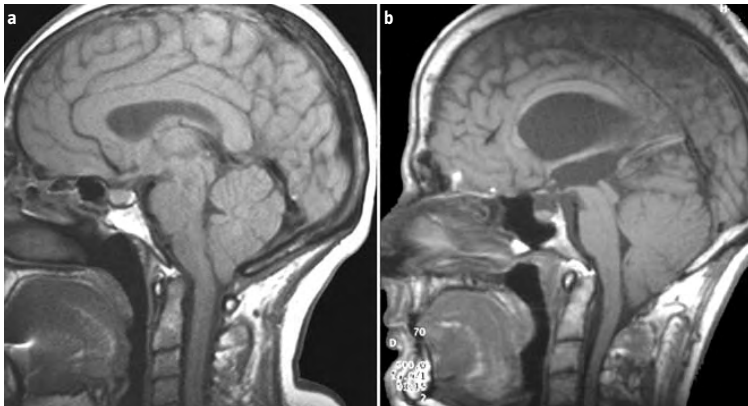


Tabla I. Clasificación de las malformaciones de Chiari.

	Posición de las amígdalas ^a	Óbex	Características especiales
Tipo 0	0-3 mm	Por encima del FM	
Tipo 1	> 3 mm	Por encima del FM	
Tipo 1,5	> 3 mm	Por debajo del FM	
Tipo 2	> 3 mm	Por debajo del FM	Disrafias y diversas anomalías cerebrales: heterotopías, fenestración del septo, poligiria, tentorio descendido...
Malformación compleja de la charnela craneocervical	Variable	Variable	Dos o más anomalías óseas de la charnela craneocervical: asimilación del atlas al occipital, disrafia del arco posterior del atlas, odontoides retrocurva, invaginación basilar, platibasia...

FM: foramen magno. ^a Descenso en milímetros de las amígdalas del cerebelo por debajo del FM.

—generalmente por quistes aracnoideos supravertebrales— o a una hipotensión licuoral primaria de origen raquídeo (quistes aracnoideos dorsales). Las malformaciones tipo 3 (encefalocele craneocervical) y tipo 4 (hipoplasia del cerebelo), esta última añadida por Chiari en 1896, son entidades con una muy baja incidencia, no parecen guardar relación alguna con los tipos 1 y 2, y representan anomalías embrionarias que deben separarse de los dos primeros tipos.

El diagnóstico de la MC-1 se realiza casi siempre en la adolescencia o la edad adulta a partir de estudios de resonancia magnética (RM), y en ocasiones es un hallazgo incidental. La teoría etiopatogénica más aceptada para explicar el origen de la MC-1 es una reducción anómala de la capacidad volumétrica de la fosa posterior que ocurriría en las primeras etapas del desarrollo embrionario [12,13]. Diversos estudios han demostrado que existe una correlación lineal entre la reducción volumétrica de la fosa posterior y la magnitud de la ectopia amigdalar [14]. El descenso de las amígdalas del cerebelo provoca una dificultad de paso del líquido cefalorraquídeo a través de la charnela craneocervical y una potencial compresión de las estructuras neurales de la unión bulbomedular, que compromete el correcto funcionamiento del segmento superior de la médula espinal y del tronco del encéfalo. El efecto compresivo de las estructuras neurales en este nivel puede producir una alteración de las vías somatosensoriales y auditivas, de los nervios craneales bajos, de las estructuras que regulan el sueño y de los centros cardiorrespiratorios [15].

En los casos sintomáticos, los síntomas de la MC-1 son heterogéneos, aunque predominan las cefaleas/nucalgias (61%), las parestesias (60%), los déficits motores en las extremidades superiores (44%) o en las extremidades inferiores (39%), la disfagia y los trastornos respiratorios nocturnos, entre otros [14]. Los pacientes con una MC-1 pueden presentar de forma concomitante: siringomielia (30-75%), hidrocefalia (40%), anomalías óseas de la charnela craneocervical (20-60%) o escoliosis [14]. Con frecuencia, la presencia de siringomielia define la gravedad del cuadro. En la exploración neurológica —y en función de la existencia o no de siringomielia— puede hallarse afectación de los nervios craneales bajos, trastornos sensitivomotores en las extremidades, nistagmo y alteraciones de los reflejos osteomusculares, entre otros signos.

El protocolo diagnóstico de los pacientes con una MC-1 incluye, además de la valoración clínica y neurológica, la práctica de una RM craneal y medular —para descartar la presencia y extensión de cavidades siringomiélicas— y los estudios de potenciales evocados, que permiten objetivar alteraciones subclínicas de la conducción neural. Cuando exista una sospecha clínica de apneas nocturnas o cuando se valore la indicación quirúrgica en casos oligosintomáticos, sería recomendable practicar un estudio polisomnográfico [15]. En los casos en los que se plantea el tratamiento quirúrgico, es importante descartar mediante tomografía computarizada anomalías óseas de la charnela craneocervical

asociadas para ayudar en la planificación quirúrgica. De todas estas exploraciones, y a pesar de su amplia utilización, el uso de los potenciales evocados ha sido el menos estudiado y descrito en los pacientes con una MC-1.

El objetivo de esta revisión es analizar el valor clínico de los potenciales evocados auditivos del tronco cerebral (PEATC) y de los potenciales evocados somatosensoriales (PES) en los pacientes con una MC, estableciendo el papel de estas exploraciones en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento, especialmente, de la MC-1.

Potenciales evocados: concepto e indicaciones

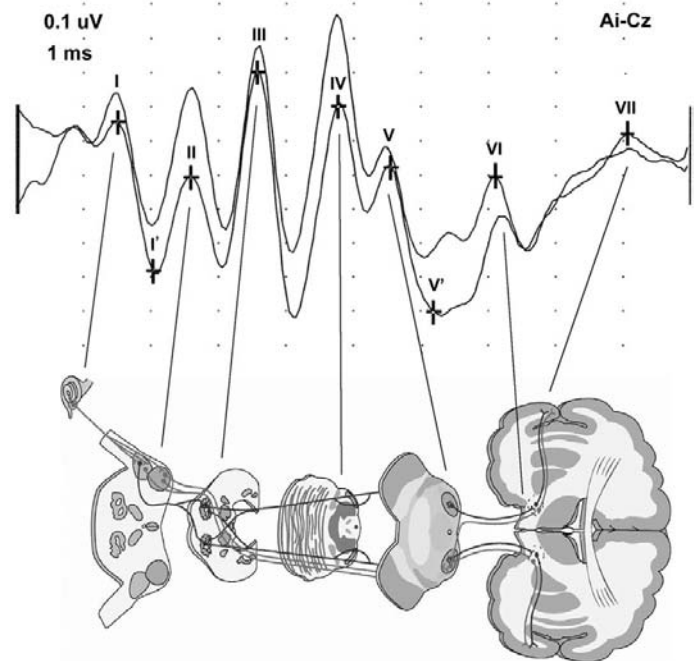
Los potenciales evocados se definen como aquellas modificaciones de la actividad eléctrica cerebral inducidas por la aplicación de un estímulo sensorial [16-18]. En función del tipo de estímulo que los originan, se distinguen los potenciales evocados visuales, auditivos y somatosensoriales. En esta revisión nos referiremos concretamente a los PEATC y a los PES.

Los PEATC se describieron por primera vez en humanos en 1970 [19] y permiten registrar una serie de cinco a siete ondas positivas hacia el vértex, cada una de las cuales tiene un generador eléctrico definido [20,21] (Fig. 2). Las ondas VI y VII no son constantes y no se utilizan en la práctica clínica. En cualquier caso, los PEATC reflejan la exploración funcional de una porción limitada del tronco cerebral, tanto en el sentido rostrocaudal (desde la entrada del VIII par craneal en el tronco cerebral, en la unión bulbotuberancial, hasta la parte superior de la protuberancia-mesencéfalo) como transversal. La parte ventral del tronco no se explora con los PEATC.

Por el recorrido de la vía, se admite que las alteraciones de las ondas I a III traducen la afectación de estructuras ipsilaterales al oído estimulado, mientras que las alteraciones de las ondas IV y V implicarían la afección de estructuras contralaterales [22]. Las respuestas de los PEATC pueden estar alteradas en diversos procesos, como:

- Patología auditiva periférica: hipoacusia de transmisión o hipoacusia endococlear.
- Modificaciones anatómicas primarias del tronco cerebral por patologías congénitas (MC, síndrome de Joubert, síndrome de Dandy-Walker, etc.) o secundarias (vasculares, tumorales, desmielinizantes o degenerativas).
- Anoxia e isquemia.
- Hipertensión intracraneal: la hipertensión intracraneal produce herniaciones transtentoriales que

Figura 2. Ejemplo de potenciales evocados auditivos del tronco cerebral normales. La imagen resume las ondas registradas al aplicar el estímulo acústico, con sus respectivos generadores neurales. Onda I: órgano de Corti de la cóclea (porción distal del nervio auditivo); onda II: núcleo coclear (y porción proximal intracraneal del nervio auditivo); onda III: complejo olivar superior, cuerpo trapezoide; onda IV: núcleo ventral del lemnisco lateral; onda V: colículo inferior; onda VI: núcleo geniculado medial del tálamo; onda VII: radiaciones talamocorticales y córtex auditivo primario (de Heschl) o área 41 de Brodmann. Ai: lóbulo del pabellón auricular ipsilateral.



producirán la compresión del mesencéfalo y la distensión o ruptura de las ramas arteriales paramedianas, y obstaculiza el flujo del líquido cefalorraquídeo en el acueducto de Silvio.

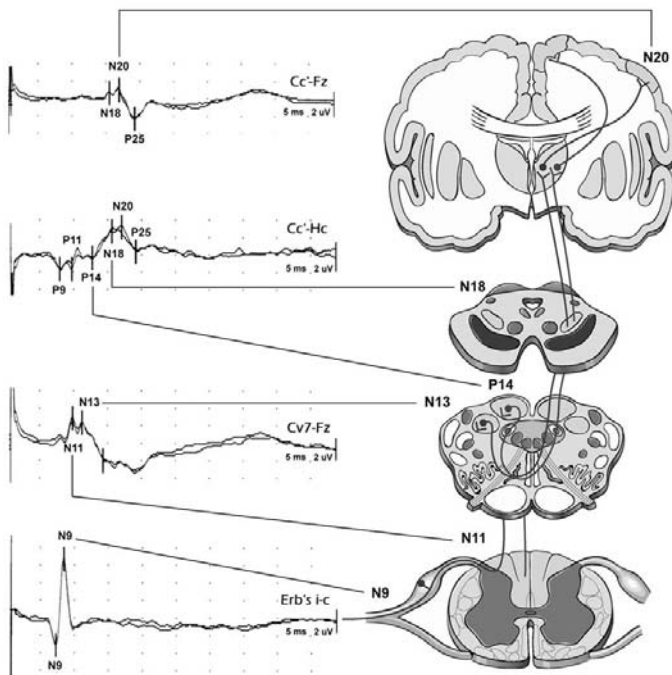
- Alteraciones funcionales o metabólicas.

Los PES exploran la conducción del impulso eléctrico a través del sistema cordonal posterior o lemniscal (Fig. 3), y recogen las respuestas obtenidas en diferentes niveles tras la aplicación de un estímulo eléctrico sobre un nervio periférico sensitivo o sobre la porción sensitiva de un nervio mixto, nervio mediano para las extremidades superiores y nervio tibial posterior para las extremidades inferiores [16,23,24].

Los PES están indicados para estudiar la función de nervio periférico a nivel proximal, plexo preganglionar o posganglionar, raíces, médula, tronco cerebral, tálamo y estructuras supratálámicas.

D. Moncho, et al

Figura 3. Ejemplo de potenciales evocados somatosensoriales normales. La imagen muestra los parámetros registrados en diferentes niveles tras la estimulación del nervio mediano en la muñeca y sus principales generadores. N9: plexo braquial; N11: entrada de raíces en astas dorsales, cordones posteriores; N13: estructuras cervicales altas y bulbares (núcleos de los cordones posteriores); P14: parte más caudal del lemnisco medial; N18: lemnisco medial mesencefálico; N20: córtex somatosensitivo primario (áreas 3, 1 y 2 de Brodmann). Cc': córtex parietal contralateral; Cv7: apófisis espinosa de la séptima vértebra cervical; Hc: hombro contralateral.



¿Deben evaluarse igual los PEATC y los PESS en la edad pediátrica? Proceso madurativo de la respuesta de los potenciales evocados

Tanto los PEATC como los PESS presentan cambios en el proceso madurativo del sistema nervioso central y, por lo tanto, muestran algunas peculiaridades según la edad del paciente. En el recién nacido a término, las ondas más reproducibles en los PEATC son las I, III y V [25]. Además, a diferencia de lo que ocurre en el adulto, es normal que la onda I tenga mayor amplitud que el complejo IV/V. La maduración esencialmente acorta la latencia de las sucesivas ondas, así como del tiempo de conducción central (TCC) determinado por el intervalo I-V. Está también demostrado que la vía auditiva responsable de la generación de las primeras y últimas componentes de las respuestas de los PEATC

madura a un ritmo diferente [26]. En un sujeto normal, la latencia de la onda I alcanza el valor del adulto hacia los 6 meses de vida, mientras que la de la onda V lo hace hacia el año de vida [25].

Con respecto a los PESS, ocurre algo parecido: la maduración de los segmentos periféricos de la vía sensitiva progresa más rápidamente que la de los segmentos centrales. La latencia N9 –potencial del plexo braquial– se acorta durante el primer año de vida, y posteriormente se incrementa a medida que aumenta la talla del paciente. El intervalo N9-N11 (conducción entre el plexo braquial y la columna dorsal) disminuye con la edad, mientras que el intervalo N13-N20 (TCC) muestra un rápido acortamiento durante el primer año de vida, alcanzando las características que se observan en el adulto a los 4 años de edad [27].

Potenciales evocados en la MC-2

Por las frecuentes anomalías anatómicas que los pacientes con MC-2 presentan (Fig. 1b), los potenciales evocados, y en particular los PEATC, se han estudiado con mayor frecuencia en este tipo de malformación [28-35] (Tabla II). Sólo un 25% de los pacientes con espina bífida son sintomáticos de su MC-2 y la mayoría presenta síntomas dentro del primer año de vida, a pesar de que la disfunción del tronco del encéfalo es la primera causa de muerte en estos pacientes. Sin embargo, qué pacientes y en qué momento pueden beneficiarse de la cirugía todavía es un tema controvertido.

La principal indicación de los PEATC es objetiva alteraciones que ayuden a establecer la indicación quirúrgica o facilitar el seguimiento clínico de pacientes oligo o asintomáticos. El hallazgo más frecuente descrito por diferentes autores en pacientes con MC-2 sintomáticos es el alargamiento del TCC o intervalo I-V [28,31,34,35]. Sin embargo, los resultados descritos varían según la edad de los pacientes estudiados y guardan relación con el proceso de maduración neural. Fujii et al publicaron las latencias e intervalos de los PEATC en pacientes asintomáticos con mielomeningocele durante el primer año de vida [33]. En este trabajo se observaba, dentro de su proceso madurativo, un gradual acortamiento de las latencias –especialmente de la III-V– durante el primer año, así como un aumento progresivo en la amplitud de las distintas ondas y, en especial, de la onda V. Estos hallazgos serían atribuibles al proceso madurativo de la función troncoencefálica, aunque en los pacientes con MC-2 menores de 1 año este proceso estaría retardado en relación con los valores de

PEATC y PESS en los pacientes con malformación de Chiari

Tabla II. Estudios publicados en los que se relacionan los hallazgos de los potenciales evocados auditivos del tronco cerebral (PEATC) y de los potenciales evocados somatosensoriales (PES) con la malformación de Chiari tipo 2 (MC-2).

	Año	n	Edad	Hallazgos de los PEATC	Hallazgos de los PES
Henriques Filho y Pratesi [35]	2006	48	2-16 años	1.º: aumento del I-III 2.º: aumento del III-V	
Boor et al [36]	2004	52	8 meses-20 años: < 4 años (n = 42) > 4 años (n = 10)		PES de nervio mediano, alterado ^a en los pacientes con MC-2 sintomáticos (sensibilidad: 0,9; especificidad: 0,9) en > 4 años
Koehler et al [34]	2000	67	2-32 años	Mayor alteración del I-III (unión BP). Elevada sensibilidad y VPN (1). Baja especificidad (0,18) y VPP (0,3)	
Fujii et al [33]	1997	134	< 1 año	Acortamiento III-V, aumento en la amplitud de la onda V en los mielomeningoceles asintomáticos. Ayudan a predecir el desarrollo de MC-2 sintomática. Indicador de pronóstico durante el primer año de vida	
Nishimura et al [53]	1996	18	3-23 años		Se alarga N9-N13/altura con el crecimiento N13-N20/altura disminuye con el crecimiento No hay relación entre la RM y los PES
Mori et al [32]	1995	22	3 días-33 años	III-V del PEATC se acorta con la edad d un rango prolongado hasta normalizarse (la disfunción del tronco disminuye) I-III se prolonga con la edad desde un rango normal (elongación de los nervios craneales bajos) No hay relación entre la RM y los PEATC	N13-N20/altura se acorta con la edad desde un rango prolongado hasta normalizarse (la disfunción del tronco disminuye) N9-N13/altura se prolonga con la edad desde un rango normal (elongación de las raíces cervicales) No hay relación entre la RM y los PES
Barnet et al [31]	1993	16	6 meses (n = 13) 12 meses (n = 3)	Latencias prolongadas desde la onda II, con aumento del TCC en los primeros 6 meses de vida, igualmente en asintomáticos que con STI No son útiles para diferenciar grupos o predecir riesgo en los pacientes de 6 meses a 6 años	PES alterados en el 69% de los casos. Atenuación o ausencia de N20, alargamiento del TCC Diferencias estadísticamente significativas entre el grupo con STI y el asintomático
Nishimura et al [30]	1991	22	0-33 años	I-V se acorta entre los 8-9 años I-III es prolongado comparado con el rango normal III-V se acorta hasta alcanzar el rango normal Anomalías en el III-V en los casos de inicio temprano revelan la disfunción en el tronco superior (protuberancia-mesencéfalo) No hay relación entre la RM y los PEATC	Aumento de N9-N13 en casos en que el I-III es normal
Docherty et al [29]	1987	17	> 5 años	Pacientes con MC-2 asintomáticos. No ayudan a predecir el desarrollo de sintomatología en niños > 5 años	
Holliday et al [28]	1985	1	3 semanas	I-V prolongado bilateral. I-III en oído izquierdo y III en oído derecho. Recuperación del I-V a la normalidad seis días después de la cirugía (RFP)	
		12	5 días-5 años	I-V normal en cuatro y alteración bilateral ^b en siete: cinco no sintomáticos y tres sintomáticos	

BP: bulbo protuberancial; RFP: reconstrucción de la fosa posterior; RM: resonancia magnética; STI: síndrome del tronco infantil; TCC: tiempo de conducción central; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo. ^a Los componentes del campo-lejano P13, P14 y N18 no se registran al menos en un lado, la N20 está ausente o hay un TCC prolongado; ^b Alteración bilateral mayor del intervalo I-III que del III-V.

D. Moncho, et al

Tabla III. Estudios publicados en los que se relacionan hallazgos de los potenciales evocados auditivos del tronco cerebral (PEATC) y de los potenciales evocados somatosensoriales (PESS) con la malformación de Chiari tipo 1 (MC-1) (no incluye monitorización neurofisiológica intraoperatoria).

	Año	n	Edad/sexo	Siringomielia	Escoliosis	Hallazgos de los PEATC	Hallazgos de los PESS
Vidmer et al [37]	2011	Total = 66 (MC-1 y 2) MC-1 = 1	3 meses-60 años MC-1: 1 M (9 años)			Alteración periférica o coclear en un único paciente pediátrico con MC-1	PESS del NM alterados con aumento de latencia N20 y del TCC unilateral PESS del NTP normales
Henriques Filho y Pratesi [35]	2006	Total = 75 MC-1 = 27 MC-2 = 48	MC-1: 19-70 años MC-2: 2-16 años			1.º en frecuencia: alteración de onda I o nivel coclear ('segmento 1') 2.º en frecuencia: alteración I-I o 'entre el nervio acústico cercano a la cóclea y la unión bulbotuberancial' ('segmento 2') Dos pacientes con una anomalía en el cociente de amplitud V/I	
Utzig et al [54]	2003	Total = 1	15 años (M)	Sí	Sí		PESS del nervio cubital y del NTP: ausencia de respuestas corticales. Tras IQ: respuestas corticales de latencia normal, pero amplitud reducida para las cuatro extremidades
Hausmann et al [49]	2003	Total = 100 MC-1 = 1	15,3 ± 2,2 20 V / 80 M	3	100		Normalidad en los PESS del NTP en el paciente con MC-1
Cheng et al [48]	1999	Total = 164 MC-1 = 12	10-20 años (m ₁ = 14,2) (m ₂ = 13,6) 22 V / 142 M	6	164		PESS del NTP y del NM. PESS anormales por criterios de Chiappa [®] : Asociación entre la ectopia tonsilar y la disfunción de los PESS ($p < 0,001$; coeficiente de correlación de Spearman: 0,672) Sin diferencias en el grado de desplazamiento amigdalario en pacientes con PESS normales y aquellos con PESS alterados ($p = 0,864$; Mann-Whitney)
Johnson et al [50]	1994	Total = 1	10 años (V)	No		TCC o I-V prolongado bilateral: por aumento del intervalo I-III en un oído y del III-V en el otro	

normalidad publicados para esta edad. Según estos autores, estos datos de normomaduración deberían tomarse como referencia, lo que ayuda en la predicción evolutiva a una MC-2 sintomática y en la selección de los pacientes con mielomeningocele y MC-2 sintomática tributarios de tratamiento quirúrgico. En algunos pacientes se ha descrito una mejoría espectacular de las respuestas de los PEATC, con acortamiento del intervalo I-V y III-V, tras la descompresión de la fosa posterior, mejoría no atribuible al proceso madurativo del sistema nervioso central [28].

Otros autores han realizado estudios con PEATC a pacientes con MC-2 de edades comprendidas entre los 2 y 32 años, y han objetivado predominantemente un aumento de la latencia del intervalo I-III, que interpretaron como indicativo de alteración

funcional primaria de las vías auditivas en la unión bulbotuberancial. Estas alteraciones de los PEATC se presentaban tanto en el grupo de pacientes asintomáticos (sin signos ni síntomas de disfunción del tronco) como sintomáticos (signos y síntomas de afección de nervios craneales bajos, disfunción troncoencefálica o cerebelosa), lo que sugiere que las anomalías anatómicas troncoencefálicas causadas por la MC-2 llevan a una alteración funcional persistente de las vías auditivas, independientemente de los hallazgos clínicos [34].

En síntesis, los pacientes con una MC-2 presentan como hallazgo más frecuente en los PEATC el aumento del TCC o intervalo I-V, aunque los resultados varían según la edad del paciente. El alargamiento del intervalo III-V se observa con mayor frecuencia en los casos de MC-2 con sintomatología

Tabla III. Estudios publicados en los que se relacionan hallazgos de los potenciales evocados auditivos del tronco cerebral (PEATC) y de los potenciales evocados somatosensoriales (PESS) con la malformación de Chiari tipo 1 (MC-1) (no incluye monitorización neurofisiológica intraoperatoria) (cont.).

	Año	n	Edad/sexo	Siringomielia	Escoliosis	Hallazgos de los PEATC	Hallazgos de los PESS
Nogués et al [47]	1992	Total = 13 MC-1 = 7 IB = 1	19-53 a (m = 37,4) 7 V / 6 M	13			El TCMC mostró la mayor sensibilidad (61,5% de los lados anormales), seguido de los PESS del NTP (38,4% de los lados anormales) PESS: reducción de la amplitud cortical del NTP, reducción o ausencia de potencial cervical del NM y TCC prolongado, particularmente en los casos asociados a anomalía craneovertebral
Restuccia y Mauguière [46]	1991	Total = 24 MC-1 = 16 (9 IQ ^b)	20-74 años (m = 56) 10 V / 14 M	24			PESS del NM: anormal o ausente N13 en el 83% de los pacientes con siringomielia cervical. Buena correlación con pérdida de la sensación termoalgésica y ausencia de reflejos tendinosos Con MC asociada: aumento del intervalo P14-N20
Jabbari et al [45]	1990	Total = 22 MC-1 = 4	15-69 a (m = 28) 15 V / 7 M	22			Sin relación significativa entre los PESS en la siringomielia cuando coexiste MC: en tres de cuatro pacientes con siringomielia y MC, los PESS eran normales
Forcadas et al [44]	1988	Total = 18 MC-1 = 17		12			PESS del NM: más frecuente alteración N11-N13 con o sin alteración del TCC. Buena correlación con la clínica De los tres pacientes con N11-N13 normal y TCC con alteración, dos presentaban MC-1 sin siringomielia
Anderson et al [43]	1986	Total = 9 MC-1 = 8	16-65 años (m = 41) 1 V / 8 M	9			PESS del NM: reducción de la amplitud o ausencia del potencial cervical, concordante con lado clínicamente más afecto Siete de los ocho casos con MC-1 tenían un TCC prolongado o asimétrico Un caso con MC-1 presentó PESS del NM normales

IB: impresión basilar; IQ: intervención quirúrgica; m: media; M: mujeres; MC: malformación de Chiari; MC-2: malformación de Chiari tipo 2; NM: nervio mediano; NTP: nervio tibial posterior; TCC: tiempo de conducción central; TCMC: tiempo de conducción motor central; V: varones. ^a Criterios de Chiappa: 1: ausencia de respuesta unilateral o bilateral; 2: latencias prolongadas uni o bilateralmente, normalizadas con la altura y mayores de 2,5 desviaciones estándares sobre los valores medios calculados desde el grupo control; 3: respuestas asimétricas: diferencia interlado en latencia o amplitud más de la media + 2,5 desviaciones estándares del grupo control normal; ^b IQ previa de MC.

gía de inicio precoz –primer año de vida–, mientras que el alargamiento del intervalo I-III se ha observado más en los casos de sintomatología de inicio más tardío, lo que indica una disfunción secundaria por estiramiento del VIII par craneal [32].

En los PESS, algunos estudios muestran alteraciones en los pacientes con MC-2 sintomáticos, particularmente en los pacientes mayores de 4 años, lo que sugiere que, a partir de esta edad, los PESS discriminan a los pacientes con disfunción del tronco con una alta sensibilidad y especificidad [36]. Algunos autores, que realizaron conjuntamente estudios con PEATC y PESS en estos pacientes, encontraron una tendencia al alargamiento en el intervalo I-III de los PEATC y del cociente N9-N13/altura del PESS del nervio mediano con la edad, lo que su-

giere una elongación de los nervios craneales bajos y de las raíces cervicales. Asimismo, observaron un acortamiento del intervalo III-V del PEATC y del cociente N13-N20/altura en el PESS con la edad, lo que indica una mejoría electrofisiológica en la disfunción del tronco [30,32].

Potenciales evocados en la MC-2 asociada a médula anclada o siringomielia

Al igual que la MC-1, la MC-2 se asocia con frecuencia a siringomielia. Sin embargo, una característica diferencial de la MC-1 respecto a la MC-2 es la frecuente asociación de esta última al síndrome de la médula anclada (*tethered cord*), asociado, casi

siempre, al complejo malformativo disráfico y a la frecuente existencia de lipomielenoencefalos en todo su amplio espectro. Los PESS pueden estar alterados en aquellos pacientes en los que la MC-2 aparece asociada a una médula anclada, con o sin lipomielenoencefalo asociado. Sin embargo, es importante remarcar que los PESS pueden encontrarse alterados en muchos pacientes sin siringomielia e incluso en los que no existe ectopia amigdalina [30,32].

Los estudios neurofisiológicos de conducción motora, la electromiografía y los PESS de las extremidades inferiores resultan útiles en estos pacientes para evaluar la disfunción motora y sensitiva de los nervios, de las raíces lumbosacras y de la médula espinal. En los niños operados con una resección parcial del lipoma o en los que persiste una médula anclada, los registros de los PESS ayudan a demostrar la alteración de la conducción a través de la vía aferente sensitiva, debida a la mayor tensión del segmento medular bajo durante el crecimiento. Las anomalías más frecuentes suelen observarse en los PESS de las extremidades inferiores [37] y se caracterizan por el aumento de las latencias de los intervalos intraespinales, la alteración del potencial cortical y el desplazamiento caudal del potencial lumbar. Estos pacientes también pueden presentar alteraciones de los PESS de las extremidades superiores.

La bibliografía sobre las alteraciones de los PESS en pacientes con siringomielia y su relevancia clínica es muy escasa. Sólo hemos encontrado una publicación que hace referencia a los hallazgos de los PESS en pacientes con siringomielia y MC-2, que menciona su utilidad en el seguimiento de las médulas reancladas y en los pacientes clínicamente estables [37]. En los casos con siringomielia asociada que progresa de forma subclínica, es esperable observar alteraciones de la conducción a través del segmento medular correspondiente, en función de la localización de la siringomielia. Sin embargo, las respuestas obtenidas estarán influenciadas también por la existencia o no de una ectopia amigdalina clínicamente relevante y por las disrafias asociadas. Todo ello complica la interpretación de las exploraciones neurofisiológicas. Por último, es importante recalcar que la monitorización neurofisiológica intraoperatoria (MNIO) mediante electromiografía constituye una técnica válida para la detección precoz de daño neural durante los procedimientos quirúrgicos sobre la médula anclada y la cirugía de los lipomas, y permite optimizar la técnica quirúrgica y minimizar las secuelas nerviosas provocadas por la cirugía.

Potenciales evocados en la MC-1

Existen pocas publicaciones sobre PEATC y PESS en la MC-1 (Tabla III), y menos si se descartan las referidas a la MNIO [38-42]. En 1986, Anderson et al [43] describieron las alteraciones de los PESS del nervio mediano en un grupo de nueve pacientes con siringomielia, ocho de los cuales tenían asociada una MC-1. Los hallazgos más frecuentes fueron la reducción o la ausencia del potencial cervical de forma unilateral o bilateral. En siete de los ocho pacientes con MC-1 y siringomielia se encontró un TCC prolongado o asimétrico, mientras que sólo en un caso los PESS fueron normales. En 1988, Forcadas et al notificaron resultados similares [44]. Así, la presencia de un TCC prolongado o asimétrico en un paciente con siringomielia puede hacer sospechar la presencia de una MC-1 asociada.

En 1990, Jabbari et al [45] publicaron un estudio con PESS del nervio mediano y del nervio tibial posterior en 22 pacientes con siringomielia, cuatro de los cuales presentaban una MC-1. Cabe destacar que tres de los cuatro pacientes con MC y siringomielia tenían unos PESS normales, sin encontrar diferencias en pacientes con o sin MC asociada. Restuccia y Mauguère [46], en 1991, estudiaron los PESS del nervio mediano de 24 pacientes con siringomielia asociada en 16 a una MC-1. Los resultados de este estudio objetivaron varias anomalías, y la más frecuente fue una alteración o ausencia de la onda N13 en el 83% de los pacientes con siringomielia cervical. Cuando la siringomielia se asociaba a una MC, estos autores, a diferencia de Jabbari et al [45], detectaron un aumento del intervalo P14-N20. En un estudio de Nogués et al [47] con PESS y potenciales evocados motores en 13 pacientes con siringomielia –uno con impresión basilar y siete con una MC-1 asociada– se observó que el TCC motor fue el parámetro más sensible y muy superior a los PESS.

Cheng et al [48] y Hausmann et al [49] realizaron sendos estudios en pacientes con escoliosis idiopática en un 7,3 y un 1%, respectivamente, asociados a una MC-1. Cheng et al encontraron relación entre la ectopia amigdalina y las alteraciones de los PESS, mientras que la única paciente con MC-1 de la serie de Hausmann tenía los PESS normales. Johnson et al, en 1988, comunicaron un único paciente con hipoacusia neurosensorial bilateral que presentaba alteraciones retrococleares de los PEATC [50]. En 2006, Henriques Filho y Pratesi [35] presentaron un estudio descriptivo de 75 pacientes con MC-1 y MC-2 en los que se estudiaron los PEATC. En la mayoría de los pacientes (71%) se detectaron anomalías. Sin embargo, la mayoría de las anomalías se

observaron en los pacientes con MC-2. Según estos autores, estos hallazgos refuerzan el concepto de que las alteraciones pontinas son consecuencia de una disgenesia, y son más complejas en la MC-2 que en la MC-1. Analizando los resultados, observaron que los pacientes con una MC-1 presentaban preferentemente alteraciones periféricas –cóclea o nervio coclear cercano a cóclea (o ‘segmento 1’)– y menos frecuentemente en el segmento localizado entre el nervio coclear cercano a la cóclea y la unión bulbotubercular (‘segmento 2’). En la MC-2, en cambio, las mayores alteraciones correspondían al bulbo raquídeo y a la protuberancia. Este estudio concluye que la valoración del cociente de amplitud V/I, junto con el resto de criterios de anormalidad, permite la identificación de un mayor número de alteraciones de los PEATC en pacientes con MC-1, y constituye una herramienta valiosa para aumentar la calidad y la precisión del diagnóstico. Vidmer et al [37], en 2011, describieron las alteraciones de los PEATC en una única paciente pediátrica con MC-1 (una niña de 9 años de edad), en la que encontraron que las alteraciones se sitúan a nivel periférico o coclear, lo que apoyaba los resultados de Henriques Filho y Pratesi [35].

Potenciales evocados intraoperatorios en la cirugía de la MC-1

Algunos autores han propuesto la MNIO durante la intervención quirúrgica en los pacientes con una MC-1. Anderson et al [40] observaron que los potenciales evocados mejoran tras la descompresión ósea de la fosa posterior, aunque refirieron como principal limitación de su trabajo si la mejoría intraoperatoria de los PEATC es un buen indicador de la mejoría clínica. Otros autores, como Zamel et al en 2009 [51], encontraron resultados similares. Los estudios más recientes de Chen et al muestran un acortamiento significativo en las latencias de la onda V de los PEATC y de la N20 de los PESS del nervio mediano durante la cirugía, tanto tras la descompresión ósea como tras la apertura meníngea y la colocación de la plastia dural [42]. Según estos autores, el estudio de las modificaciones de los potenciales evocados en este tipo de cirugía podría ser útil para verificar el adecuado grado de descompresión. Sin embargo, debemos tener en cuenta que todos los estudios anteriormente mencionados se centran en niños o adultos jóvenes, por lo que sus resultados no pueden generalizarse a los adultos [41].

Para enfocar correctamente este aspecto, debemos considerar que la reconstrucción de la fosa

Figura 4. Potenciales evocados somatosensoriales del nervio tibial posterior (NTP) en un paciente de 27 años con malformación de Chiari tipo 1. Descenso amigdalal de 18,7 mm y siringomielia comprendida entre los cuerpos vertebrales C4 y D2. Talla del paciente: 178 cm. En la imagen se observa una asimetría del potencial cortical P37 del NTP, de latencia levemente prolongada y de menor amplitud en el lado izquierdo (IZQ). NTP derecho (DER), dentro de la normalidad.

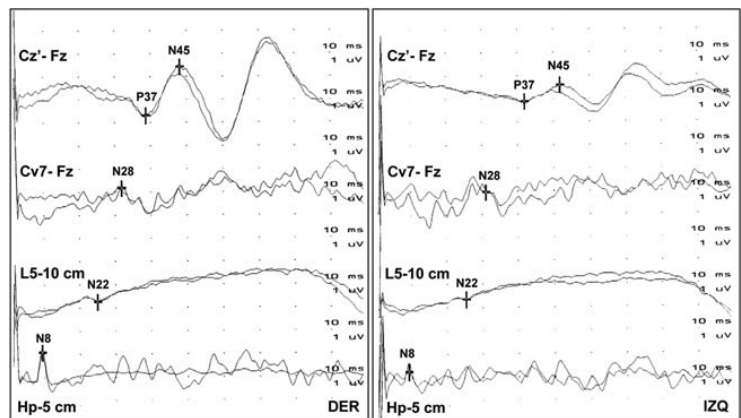
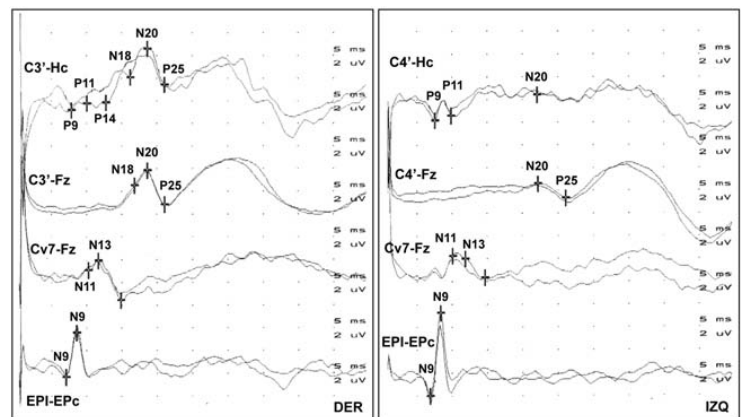


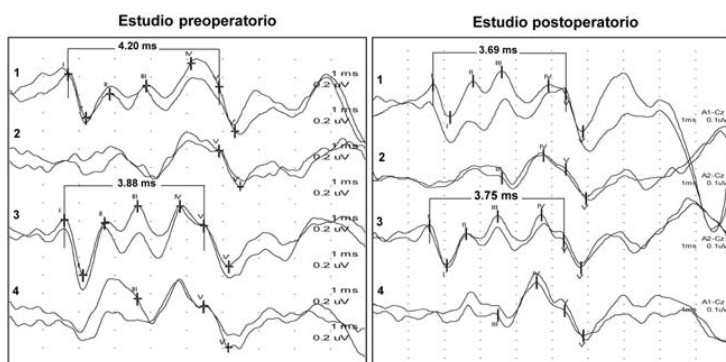
Figura 5. Potenciales evocados somatosensoriales del nervio mediano en una paciente de 63 años con malformación de Chiari tipo 1. Descenso amigdalal de 10,6 mm. Sin siringomielia. Talla de la paciente: 150 cm. La imagen muestra un tiempo de conducción central o cervicocortical prolongado bilateral, claramente más acentuado en el lado izquierdo (IZQ) que en el derecho (DER).



posterior tiene como finalidad aumentar volumétricamente la fosa posterior y permitir la expansión de la cisterna magna o recrear una pseudocisterna magna, capaz de restaurar, en parte al menos, la dinámica del líquido cefalorraquídeo en el foramen magno. La cirugía también pretende facilitar el ascenso de las amígdalas del cerebelo, evitar el hundi-

D. Moncho, et al

Figura 6. Potenciales evocados auditivos del tronco cerebral de una paciente de 44 años con malformación de Chiari tipo 1, realizados de forma previa (izquierda) y 60 meses después (derecha) de la práctica de una reconstrucción de la fosa posterior. La imagen muestra la desaparición de la asimetría en la latencia de la onda V y del tiempo de conducción central que se observaba antes de la cirugía. 1: estímulo en el oído izquierdo con registro ipsilateral (A1-Cz); 2: estímulo en el oído izquierdo con registro contralateral (A2-Cz); 3: estímulo en el oído derecho con registro ipsilateral (A2-Cz); 4: estímulo en el oído derecho con registro contralateral (A1-Cz).



miento del cerebelo en la zona de la craneotomía y producir el colapso de la cavidad siringomiélica [52]. Conseguir estos objetivos obliga siempre a la apertura dural y a la colocación de una amplia plastia de duramadre [14]. No es un objetivo de este trabajo valorar el uso de la MNIO durante la cirugía de la MC-1, aunque no consideramos que esté indicada para reducir o minimizar el riesgo de lesión neural, ya que prácticamente no hay casos descritos de empeoramiento significativo de las respuestas de los PESS o de los PEATC durante la manipulación quirúrgica. Sin embargo, algunas publicaciones sugieren que la MNIO podría desempeñar un papel en la prevención de la lesión medular durante la colocación del paciente antes de iniciar la cirugía [38,41].

Indicaciones actuales de los potenciales evocados en la MC-1

Los potenciales evocados se han utilizado en la MC-1 como ayuda inicial al diagnóstico, y son especialmente útiles para objetivar la magnitud del compromiso neurológico en los casos asintomáticos u oligosintomáticos (Figs. 4 y 5). Los potenciales evocados también son útiles en el seguimiento de pacientes (sobre todo niños) en los que la MC-1 se ha detectado de forma incidental (asintomáticos) y en pacientes oligosintomáticos, para objetivar al-

teraciones que permitan decidir la indicación quirúrgica. Sin embargo, en el momento actual todavía existen muchas incógnitas respecto al tema, ya que el valor pronóstico no está bien establecido ni se ha estudiado la evolución de los potenciales evocados en estos pacientes después del tratamiento quirúrgico (Fig. 6) y su relación con la respuesta clínica.

Conclusiones

Existen pocos estudios, todos con series limitadas y heterogéneas de pacientes, que describen los hallazgos de los PEATC y de los PESS en la MC, y la mayoría de ellos se refirieron a la MC-2.

En la MC-1, la mayoría de publicaciones se centra en registros de PESS obtenidos en pacientes con siringomielia, y los hallazgos más comunes son la reducción de la amplitud cortical tras la estimulación del nervio tibial posterior, la reducción o ausencia del potencial cervical del nervio mediano y un TCC prolongado. Las latencias suelen mantenerse dentro de la normalidad o están sólo ligeramente prolongadas. Los estudios referidos a los PEATC en la MC-1 son todavía más escasos y sólo se han publicado casos aislados en los que se han descrito desde respuestas normales hasta alteraciones en diferentes niveles. Los pocos estudios que han incluido un mayor número de casos han objetivado que la alteración más frecuente se halla a nivel periférico o coclear [35].

A pesar de los resultados descritos, existen todavía importantes controversias sobre la sensibilidad, especificidad y los valores predictivos de los PESS y los PEATC en relación con el deterioro clínico y la mejoría después del tratamiento quirúrgico en los pacientes con esta malformación. Para intentar resolver estos aspectos, deberán desarrollarse estudios que incluyan series más largas y homogéneas de pacientes.

Bibliografía

1. Barkovich AJ, Wippold FJ, Sherman JL, Citrin CM. Significance of cerebellar tonsillar position on MR. *AJNR Am J Neuroradiol* 1986; 7: 795-9.
2. Wilkins RH, Brady IA. The Arnold-Chiari malformations. *Arch Neurol* 1971; 25: 376-9.
3. Iskandar BJ, Hedlund GL, Grabb PA, Oakes WJ. The resolution of syringohydromyelia without hindbrain herniation after posterior fossa decompression. *J Neurosurg* 1998; 89: 212-6.
4. Tubbs RS, Elton S, Grabb P, Dockery SE, Bartolucci AA, Oakes WJ. Analysis of the posterior fossa in children with the Chiari 0 malformation. *Neurosurgery* 2001; 48: 1050-5.
5. Isik N, Elmaci I, Kaksi M, Gokben B, Isik N, Celik M. A new entity: Chiari zero malformation and its surgical method. *Turk Neurosurg* 2011; 21: 264-8.

6. Kyoshima K, Kuroyanagi T, Oya F, Kamijo Y, El-Noamany H, Kobayashi S. Syringomyelia without hindbrain herniation: tight cisterna magna. Report of four cases and a review of the literature. *J Neurosurg* 2002; 96: 239-49.
7. Tubbs RS, Iskandar BJ, Bartolucci AA, Oakes WJ. A critical analysis of the Chiari 1.5 malformation. *J Neurosurg* 2004; 101: 179-83.
8. Speer MC, George TM, Enterline DS, Franklin A, Wolpert CM, Milhorat TH. A genetic hypothesis for Chiari I malformation with or without syringomyelia. *Neurosurg Focus* 2000; 8: e12.
9. Schanker BD, Walcott BP, Nahed BV, Kahle KT, Li YM, Coumans J. Familial Chiari malformation: case series. *Neurosurg Focus* 2011; 31: E1.
10. Speer Mc, Enterline DS, Mehltrerte L, Hammock P, Joseph J. Chiari type I malformation with or without syringomyelia: prevalence and genetics. *J Genet Couns* 2003; 12: 297-311.
11. Urbizu A, Toma C, Poca MA, Sahuquillo J, Cuenca-León E, Cormand B, et al. Chiari malformation type I: a case-control association study of 58 developmental genes. *PLoS One* 2013; 8: e57241.
12. Marin-Padilla M. Mesodermal alterations induced by hypervitaminosis A. *J Embryol Exp Morphol* 1966; 15: 261-9.
13. Marin-Padilla M, Marin-Padilla TM. Morphogenesis of experimentally induced Arnold-Chiari malformation. *J Neurol Sci* 1981; 50: 29-55.
14. Sahuquillo J, Poca MA. Actualizaciones en el tratamiento quirúrgico de la malformación de Chiari tipo I y del complejo Chiari I/siringomielia. *Neurología* 1998; 13: 223-45.
15. Ferré-Masó A, Poca MA, De la Calzada MD, Solana E, Romero-Tomás O, Sahuquillo J. Alteraciones del sueño, un síndrome olvidado en los pacientes con malformación de Chiari tipo I. *Neurología* 2011; Mar 17. [Epub ahead of print].
16. Guérit JM. Les potentiels évoqués. Paris: Masson; 1993.
17. Emerson RG, Pedley TA. Clinical neurophysiology. A. Electroencephalography and evoked potentials. In Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, eds. *Neurology in clinical practice*. Philadelphia: Butterworth-Heinemann; 2004. p. 465-89.
18. American Electroencephalographic Society. Guideline nine: guidelines on evoked potentials. *J Clin Neurophysiol* 1994; 11: 40-73.
19. Jewett DL, Romano MN, Williston JS. Human auditory evoked potentials: possible brain stem components detected on the scalp. *Science* 1970; 167: 1517-8.
20. Wada SI, Starr A. Generation of auditory brain stem responses (ABRs). III. Effects of lesions of the superior olive, lateral lemniscus and inferior colliculus on the ABR in guinea pig. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1983; 56: 352-66.
21. Buchwald JS, Huang C. Far-field acoustic response: origins in the cat. *Science* 1975; 189: 382-4.
22. Stockard JJ, Rossiter VS. Clinical and pathologic correlates of brain stem auditory response abnormalities. *Neurology* 1977; 27: 316-25.
23. Desmedt JE. Physiology and physiopathology of somatic sensations studied in man by the method of evoked potentials. *J Physiol (Paris)* 1987; 82: 64-136.
24. Cracco RQ, Cracco JB. Somatosensory evoked potential in man: far field potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1976; 41: 460-6.
25. Tarantino V, Stura M, Vallarino R. Development of auditory evoked potentials of the brainstem in relation to age. *Pediatr Med Chir* 1988; 10: 73-6.
26. Reroñ E, Sekula J. Maturation of the acoustic path-way in brain stem responses (ABR) in neonates. *Otolaryngol Pol* 1994; 48: 363-9.
27. Boor R, Goebel B. Maturation of near-field and far-field somatosensory evoked potentials after median nerve stimulation in children under 4 years of age. *Clin Neurophysiol* 2000; 111: 1070-81.
28. Holliday PO 3rd, Pillsbury D, Kelly DL Jr, Dillard R. Brain stem auditory evoked potentials in Arnold-Chiari malformation: possible prognostic value and changes with surgical decompression. *Neurosurgery* 1985; 16: 48-53.
29. Docherty TB, Herbaut AG, Sedgwick EM. Brainstem auditory evoked potential abnormalities in myelomeningocele in the older child. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1987; 50: 1318-22.
30. Nishimura T, Mori K, Uchida Y, Ohira T, Tamura K. Brain stem auditory-evoked potentials in meningocele. Natural history of Chiari II malformations. *Childs Nerv Syst* 1991; 7: 316-26.
31. Barnet AB, Weiss IP, Shaer C. Evoked potentials in infant brainstem syndrome associated with Arnold-Chiari malformation. *Dev Med Child Neurol* 1993; 35: 42-8.
32. Mori K, Nishimura T. Electrophysiological studies on brainstem function in patients with myelomeningocele. *Pediatr Neurosurg* 1995; 22: 120-31.
33. Fujii M, Tomita T, McLone DG, Grant JA, Stack CV, Mori K. Developmental normo-maturation of brainstem auditory evoked potentials in children with asymptomatic meningo-myelocele during the first year of life. *Childs Nerv Syst* 1997; 13: 147-53.
34. Koehler J, Schwarz M, Boor R, Hölker C, Hopf HC, Voth D, et al. Assessment of brainstem function in Chiari II malformation utilizing brainstem auditory evoked potentials (BAEP), blink reflex and masseter reflex. *Brain Dev* 2000; 22: 417-20.
35. Henriques Filho PSA, Pratesi R. Abnormalities in auditory evoked potentials of 75 patients with Arnold-Chiari malformations types I and II. *Arq Neuropsiquiatr* 2006; 64: 619-23.
36. Boor R, Schwarz M, Goebel B, Voth D. Somatosensory evoked potentials in Arnold-Chiari malformation. *Brain Dev* 2004; 26: 99-104.
37. Vidmer S, Sergio C, Veronica S, Flavia T, Silvia E, Sara B, et al. The neurophysiological balance in Chiari type 1 malformation (CM1), tethered cord and related syndromes. *Neuro Sci* 2011; 32 (Suppl 3): S311-6.
38. Anderson RC, Emerson RG, Dowling KC, Feldstein NA. Attenuation of somatosensory evoked potentials during positioning in a patient undergoing suboccipital craniectomy for Chiari I malformation with syringomyelia. *J Child Neurol* 2001; 16: 936-9.
39. Anderson RC, Dowling KC, Feldstein NA, Emerson RG. Chiari I malformation: potential role for intraoperative electrophysiologic monitoring. *J Clin Neurophysiol* 2003; 20: 65-72.
40. Anderson RC, Emerson RG, Dowling KC, Feldstein NA. Improvement in brainstem auditory evoked potentials after suboccipital decompression in patients with Chiari I malformations. *J Neurosurg* 2003; 98: 459-64.
41. Sala F, Squintani G, Tramontano V, Coppola A, Gerosa M. Intraoperative neurophysiological monitoring during surgery for Chiari malformations. *Neuro Sci* 2011; 32 (Suppl 3): S317-9.
42. Chen JA, Coutin-Churchman PE, Nuwer MR, Lazareff JA. Suboccipital craniotomy for Chiari I results in evoked potential conduction changes. *Surg Neurol Int* 2012; 3: 165.
43. Anderson NE, Frith RW, Synek VM. Somatosensory evoked potentials in syringomyelia. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1986; 49: 1407-10.
44. Forcadas I, Hurtado P, Madoz P, Zarranz JJ. Somatosensory evoked potentials in syringomyelia and the Arnold-Chiari anomaly. Clinical and imaging correlations. *Neurología* 1988; 3: 172-5.
45. Jabbari B, Geyer C, Gunderson C, Chu A, Brophy J, McBurney JW, et al. Somatosensory evoked potentials and magnetic resonance imaging in syringomyelia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990; 77: 277-85.
46. Restuccia D, Manguière F. The contribution of median nerve SEPs in the functional assessment of the cervical spinal cord in syringomyelia. A study of 24 patients. *Brain* 1991; 114: 361-79.
47. Nogués MA, Pardal AM, Merello M, Miguel MA. SEPs and CNS magnetic stimulation in syringomyelia. *Muscle Nerve* 1992; 15: 993-1001.
48. Cheng JC, Guo X, Sher AH, Chan YL, Metreweli C. Correlation between curve severity, somatosensory evoked potentials, and magnetic resonance imaging in adolescent idiopathic scoliosis. *Spine* 1999; 24: 1679-84.

49. Hausmann ON, Böni T, Pfirrmann CWA, Curt A, Min K. Preoperative radiological and electrophysiological evaluation in 100 adolescent idiopathic scoliosis patients. *Eur Spine J* 2003; 12: 501-6.
50. Johnson GD, Harbaugh RE, Lenz SB. Surgical decompression of Chiari I malformation for isolated progressive sensorineural hearing loss. *Am J Otol* 1994; 15: 634-8.
51. Zamel K, Galloway G, Kosnik EJ, Raslan M, Adeli A. Intraoperative neurophysiologic monitoring in 80 patients with Chiari I malformation: role of duraplasty. *J Clin Neurophysiol* 2009; 26: 70-5.
52. Sahuquillo J, Rubio E, Poca MA, Rovira A, Rodríguez-Baeza A, Cervera C. Posterior fossa reconstruction: a surgical technique for the treatment of Chiari I malformation and Chiari I/syringomyelia complex –preliminary results and magnetic resonance imaging quantitative assessment of hindbrain migration. *Neurosurgery* 1994; 35: 874-84.
53. Nishimura T, Mori K. Somatosensory evoked potentials to median nerve stimulation in meningocele: what is occurring in the hindbrain and its connections during growth? *Childs Nerv Syst* 1996; 12: 13-26.
54. Utzig N, Burtzlaff C, Wiersbitzky H, Lauffer H. Evoked potentials in Chiari-malformation type I with syringomyelia –a case history. *Klin Padiatr* 2003; 215: 241-3.

Brainstem auditory evoked potentials and somatosensory evoked potentials in Chiari malformation

Introduction. Chiari malformations (CM) include a series of congenital anomalies involving the descent of the cerebellar tonsils below the foramen magnum, which may be associated with compression in the brainstem, upper spinal cord, and cranial nerves, consequently altering the responses of brainstem auditory evoked potentials (BAEP) and somatosensory evoked potentials (SSEP). However, only a small number of authors have described the indications of these tests in CM, and study groups to date have been small and heterogeneous.

Aim. To review the results of BAEPs and SSEPs in published studies of patients with Chiari type 1 malformation (CM-1) or Chiari type 2 malformation (CM-2) as well as the indications of both tests in the diagnosis, treatment, and monitoring of both diseases, especially CM-1.

Development. We present a review article analyzing data from all published studies in Medline starting in 1966, located through PubMed, using combinations of the following keywords: 'Chiari malformation', 'Arnold-Chiari malformation', 'Chiari type 1 malformation', 'Arnold-Chiari type 1 malformation', 'evoked potentials', 'brainstem auditory evoked potentials' and 'somatosensory evoked potentials' as well as records of patients with CM-1 from the neurosurgery and neurophysiology departments at the Hospital Universitari Vall d'Hebron.

Conclusions. Common findings of SSEP are a reduction in cortical amplitude from the posterior tibial nerve, a reduction or absence of cervical median nerve potential, and an increased N13-N20 interval. In BAEP, the most frequent findings are an increased I-V interval and a peripheral or cochlear auditory disturbance.

Key words. Arnold-Chiari malformation. Brainstem auditory evoked potentials. Chiari malformation. Chiari type 1 malformation. Chiari type 2 malformation. Evoked potentials. Somatosensory evoked potentials.

**2. Brainstem Auditory And Somatosensory Evoked Potentials In Relation To Clinical
And Neuroimaging Findings In Chiari Type 1 Malformation**

Moncho D, Poca MA, Minoves T, Ferré A, Rahnama K, Sahuquillo J

J Clin Neurophysiol 32:130–138, 2105

doi: 10.1097/WNP.000000000000141

**© 2015 by the American Clinical Neurophysiology Society. Reproduced by
permission**

http://journals.lww.com/clinicalneurophys/Abstract/2015/04000/Brainstem_Auditory_and_Somatosensory_Evoked.5.aspx

ORIGINAL RESEARCH

Brainstem Auditory and Somatosensory Evoked Potentials in Relation to Clinical and Neuroimaging Findings in Chiari Type 1 Malformation

Dulce Moncho,*† Maria-Antonia Poca,†‡ Teresa Minoves,* Alejandro Ferré,*† Kimia Rahnama,* and Juan Sahuquillo†‡

Purpose: The aim of this study was to describe the abnormalities found in the recordings of evoked potentials (EPs), in particular those of brainstem auditory evoked potentials and somatosensory evoked potentials, in a homogeneous series of patients with Chiari type 1 malformation (CM-1) and study their relationship with clinical symptoms and malformation severity. CM-1 is characterized by cerebellar tonsils that descend below the foramen magnum and may be associated with EP alterations. However, only a small number of authors have described these tests in CM-1, and the patient groups studied to date have been small and heterogeneous.

Methods: The clinical findings, neuroimages, and EP findings were retrospectively studied in a cohort of 50 patients with CM-1.

Results: Seventy percent of patients had EP abnormalities (brainstem auditory evoked potential: 52%, posterior tibial nerve somatosensory evoked potential: 42%, and median nerve somatosensory evoked potential: 34%). The most frequent alteration was an increased central conduction time. Morphometric measurements differed between the normal and pathological groups, although no statistical significance was found when comparing these groups.

Conclusions: A high percentage of patients with CM-1 show EP alterations regardless of their clinical or radiological findings, thus highlighting the necessity of performing these tests, especially in patients with few or no symptoms.

Key Words: Brainstem auditory evoked potentials, Chiari type 1 malformation, Somatosensory evoked potentials, Syringomyelia, Study of the craniovertebral junction.

(*J Clin Neurophysiol* 2015;32: 130–138)

Chiari type 1 malformation (CM-1) is a congenital anomaly defined by cerebellar tonsils that descend at least 3 mm below the foramen magnum (FM) (Barkovich et al., 1986). The most accepted etiopathogenic theory to explain the origin of CM-1 postulates that an abnormal reduction in the volumetric capacity of the posterior fossa (PF) occurs in the early stages of embryonic development (Marin-Padilla, 1966; Marin-Padilla and Marin-Padilla, 1981). Several studies have shown a linear correlation between the volumetric reduction of the PF and the magnitude of tonsillar ectopia (Sahuquillo and Poca, 1998). The descent of the cerebellar

tonsils hinders the passage of cerebrospinal fluid through the craniovertebral junction and may cause compression of the neural structures of the bulbo-medullary junction, consequently altering brainstem and upper spinal cord function. The compressive effect of neural structures at this level may produce alterations in the somatosensory and auditory pathways, lower cranial nerves, sleep-regulating structures, and cardiorespiratory centers (Ferré Masó et al., 2011).

The diagnosis of CM-1 is commonly made in adolescence or adulthood based on MRI. CM-1 can appear as an incidental finding.

Evoked potentials (EPs) have been used in CM-1 patients as initial diagnostic support and are especially useful for determining the extent of neurologic involvement in asymptomatic or oligosymptomatic cases. Evoked potentials are also useful for identifying changes that may indicate surgical intervention in the follow-up of patients, especially in children in whom no symptoms were present and CM-1 was detected incidentally, as well as oligosymptomatic patients. At the time of writing, however, only a few studies, all with very limited and heterogeneous series of patients, describe the findings of brainstem auditory evoked potential (BAEP) and somatosensory evoked potential (SEP) testing in CM-1, and most of them refer to their use during intraoperative neurophysiological monitoring (Anderson et al., 2001; Anderson et al., 2003a; Anderson et al., 2003b; Chen et al., 2012; Sala et al., 2011; Zamel et al., 2009). As a result, at present, there are still many unknowns regarding the role of EPs in the diagnosis and follow-up of CM-1; the prognostic value of EPs and their relationship with clinical findings and the severity of malformation have not yet been well established.

The aim of this study was to describe the incidence of abnormalities in BAEP and SEP recordings in a homogeneous series of CM-1 patients and study their relationship with clinical symptoms and the severity of the malformation as determined by neuroimaging tests.

METHODS

We performed a retrospective study of a cohort of 50 CM-1 patients who were admitted consecutively and treated at the Department of Neurosurgery of the Vall d'Hebron University Hospital from 2006 to 2008. All patients included in the study had an untreated primary CM-1 (Fig. 1), were aged between 15 and 70 years, and had undergone BAEP and SEP studies in the Department of Neurophysiology of the same hospital. Exclusion criteria included CM as part of a complex craniovertebral junction malformation—with a significant retroflexed odontoid or other abnormalities that condition anterior compression of the bulbo-medullary junction—and concomitant diseases that may alter EP recordings, such as

From the *Department of Clinical Neurophysiology, †Neurosurgical and Neurotrauma Research Unit, and ‡Department of Neurosurgery, Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron Research Institute, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

Address correspondence and reprint requests to Maria-Antonia Poca, MD, PhD, Department of Neurosurgery, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Passeig Vall d'Hebron, 119-129, 08035 Barcelona, Spain; e-mail: pocama@neurotrauma.net.

Copyright © 2014 by the American Clinical Neurophysiology Society
ISSN: 0736-0258/14/3202-0130



FIG. 1. Sagittal Midline T1-weighted MRI of a patient with Chiari type 1 malformation and a tonsillar descent of 5 mm below the foramen magnum (a).

deafness since childhood, severe neuropathy, or other associated central nervous system diseases, including tumors and demyelinating disease.

Brainstem auditory evoked potential and SEP studies were performed following the rules of good clinical practice as a routine complementary diagnostic test. This study received institutional approval (protocol number PRAG-215/2013).

Study Protocol for CM-1 Patients

The overall study protocol of patients with CM-1 in the Neurosurgery Department at Vall d'Hebron University Hospital includes anamnesis and neurological examination, cranial and spinal MRI, bone studies by computed tomography of the craniocervical junction, and neurophysiological examinations (BAEP, SEP, and polysomnography). The aims of these tests were to define the severity of the condition in the patient, identify or rule out the presence of concomitant hydrocephalus or syringomyelia, and determine whether the patient is a candidate for surgical treatment.

Craniovertebral Morphometric Parameters in Neuroimaging Studies

In addition to standard diagnostic assessment in neuroimaging studies, several additional measurements were performed to determine the degree of tonsillar descent, the size of the PF, the angular measurements and characteristics of the odontoid process, the size of the ventricular system, and the length and diameter of the syringomyelic cyst or cavity in those patients with the disease. For morphometric analysis, MRI scans were analyzed using the program NUMARIS/4synngo Post-processing Workplace Version MR2004A,

on magnet 1.5 T (Siemens AG, Erlangen, GE) or the image processing package ImageJ software version 1.41 (<http://rsb.info.nih.gov/ij/>) (java free base). CM-1 was diagnosed in cases of tonsillar herniation of at least 3 mm below the FM. Tonsillar herniation was measured in millimeters on a line drawn from the tips of the cerebellar tonsils perpendicularly to a line between the basion and the opisthion on a sagittal midline T1-weighted MRI. Additional measurements of PF in the same MRI were also obtained (Fig. 2), including linear measurements (tonsillar herniation, diameter of the FM, distances between the fastigium and the pons with the plane of the FM and the basal line, basilar impression quantified from Mc Rae and Chamberlain lines), surface measurements (total and bone limit areas of the PF), and angular measurements (odontoid process angle and Wackenheim angle).

Maximum diameters of the syrinx (SyD), spinal cord (SCoD), and spinal canal (SCaD) were recorded in the same sagittal midline MRI (T1- or T2-weighted) to quantify the parameters related to syringomyelia. From these diameters, the syrinx–spinal cord ratio ($\text{SyD}/\text{SCoD} \times 100$) and spinal cord–spinal canal ratio ($\text{SCoD}/\text{SCaD} \times 100$) were calculated. The size of the ventricular system was established using the Evans Index (Evans, 1942), which is obtained by dividing the maximum bifrontal distance by the maximum inner diameter of the skull at the same level in which the bifrontal distance is measured. Normal values for this index, which defines a normal ventricular size regardless of age, are below 0.3.

Brainstem Auditory and Somatosensory evoked Potentials

Brainstem auditory evoked potentials and SEPs were recorded in patients with CM-1 using a Nicolet Viking-IV (Nicolet, Madison, WI) following the guidelines of the American Electroencephalographic Society (American Clinical Neurophysiology Society, 2006), *Recommendations for the clinical use of somatosensory evoked potentials* (Crucchi et al., 2008), and *IFCN recommended standards for short latency somatosensory evoked potentials* (Nuwer et al., 1994).

The acoustic stimulus for BAEPs was applied using a set of headphones (Telephonics TDH 39P, Huntington, NY). Each ear was stimulated separately using brief “clicks” (100 microseconds) with alternating polarity. Clicks were presented at 11.1 Hz, and stimuli were delivered at 70 dB above the hearing threshold. Contralateral white noise masking was used at 30 dB below the intensity of the click emitted to the ear being tested. Recordings were made using surface electrodes fastened securely to both ear lobes and at the Cz position, according to the 10-20 international system of EEG electrode placement. A ground electrode was placed on the forehead. The impedance used in all cases was less than 4,000 Ω . The recording electrode placed ipsilateral to the stimulated ear was labeled Ai and that placed on the contralateral ear was labeled Ac. The recording montage was composed of two channels that were recorded simultaneously (ipsilateral and contralateral). The low filter was set at 150 Hz and the high filter at 3,000 Hz. Recordings were made during the first 10 milliseconds after the stimulus. At least 1,000 steps were averaged for each tracing, and 2 or 3 replications were run and superimposed to ensure reproducibility.

The parameters evaluated for BAEP were (1) the presence or absence and latency of waves I, III, and V; (2) interpeak latencies (IPLs) I–III, III–V, and I–V (or central conduction time); (3) the V/I amplitude ratio; and (4) symmetry between both ears.

For SEP recordings, stimulation was made by monophasic square-wave electrical pulses of 300 microseconds at a constant current. Stimulus intensity was set slightly above motor threshold.

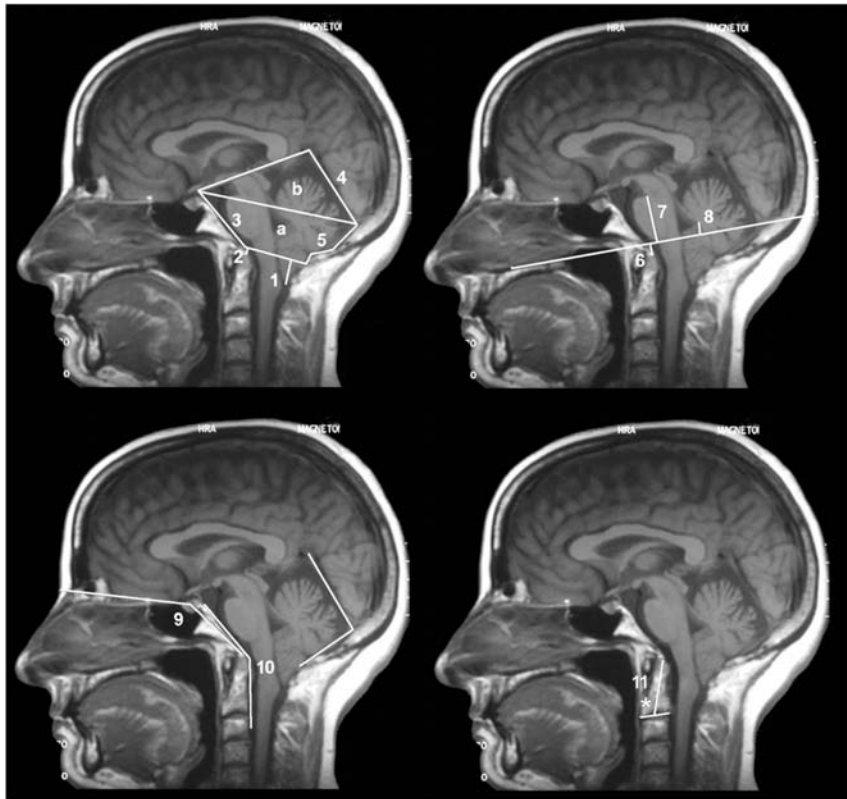


FIG. 2. Measurements of different anatomic structures of the posterior fossa (PF) and craniovertebral junction. 1, Descent (in millimeters) of the cerebellar tonsils below the foramen magnum. 2, The distance between the tip of the odontoid process and the Mc Rae line. 3, The length of the clivus. 4, The length of the tentorium. 5, The length of the subocciput. 6, The distance between the tip of the odontoid process and the basal line. 7, The distance between the basal line and the pons. 8, The distance between the basal line and the fastigium. 9, Basal angulation. 10, The Wackenheim angle or clivus-canal angle. (a), the area limited by the PF bone contours. The sum of (a) and (b) is the total area of the PF. 11*, odontoid process angle.

The stimulus rate used was 5 Hz. Posterior tibial nerve (PTN) SEP recordings were made using surface electrodes placed at four levels: peripheral or wave N8 (popliteal crease and 5 cm above for reference), lumbar or wave N22 (L1 and L3 for reference) (Chiappa, 1989), cervical or wave N28 (Cv7 and Fpz' for reference), and cortical or wave P37 (Cz' and Fpz' for reference). Median nerve (MN) SEP recordings were performed at three levels: peripheral or wave N9 (ipsilateral Erb's point with the contralateral Erb's point as a reference), cervical or wave N13 (Cv7 with Fpz' as a reference), and contralateral parietal cortical or wave N20 with cephalic (C3'/C4'-Fpz') and extracephalic (C3'/C4'-contralateral shoulder) references. The ground electrode was placed on the forehead. The skin impedance was less than 4,000 Ω for all recording electrodes, and the analysis time was 50 milliseconds for MN and 100 milliseconds for PTN. Filters were set at 10 to 3,000 Hz. At least 1,000 steps were averaged and at least 2 replications were made to ensure reproducibility.

To obtain normative data, we used the second device, the Viking Select (Viasys Healthcare, Madison, WI), acquired in 2010. The comparative study between EP values obtained in CM-1 patients and those of the normal control group was performed after demonstrating the reproducibility of both devices by statistically analyzing 20 variables recorded sequentially in 10 healthy volunteers (Moncho et al, original article submitted for publication).

Normative data were obtained following the same methodology in 50 healthy volunteers (age-, sex-, and height-matched controls). General inclusion criteria required all subjects to be neurologically normal and have no personal or family history of inherited neurological disorders. For BAEP, subjects could not have

any personal or family history of hearing disorders and were audiotically normal for age. The use of narcotics, stimulants, and/or neurotropic drugs, and family or personal history of neurological diseases were used as exclusion criteria. Audiometric tests and neurological examinations were normal in all subjects. The normal sample consisted of 19 men (38%) and 31 women (62%) with a mean age of 40.2 years (SD: 12.6), a minimum age of 15 years, and a maximum age of 63 years. Height ranged between 154 and 185 cm (mean, 166.1 cm; SD, 8.3). That study also received institutional approval (protocol number PRAG-154/2013).

The criteria used to determine abnormality were defined according with the nature of the variables. Normal or non-normal distribution of the variables was evaluated using the Shapiro-Wilks method. The mean \pm 3 SD [Confidence Interval (CI) 99%] was used when the variables followed a normal distribution, whereas median, interquartile range, and minimum and maximum values were used for variables in which the distribution was not normal and transforming them into a normal distribution by applying a mathematical formula was not possible. Our upper limits for BAEP latencies were 1.83 milliseconds for wave I, 4.04 milliseconds for wave III, 6.12 milliseconds for wave V, 2.51 milliseconds for I-III IPL, 2.35 milliseconds for III-V IPL, and 4.62 milliseconds for I-V IPL. The interside wave V latency difference was considered asymmetric when it was greater than 0.30 milliseconds for three simultaneous parameters: (1) I-V IPL, (2) wave V ipsilateral latency, and (3) wave V contralateral latency. In addition, no interside wave I latency differences were found in these cases. An abnormal diminution of the V/I amplitude ratio was assessed with caution as a single finding, and interpreted as pathological only when the wave V or IV-V

complex had an obvious, much smaller amplitude than wave I, especially when accompanied by abnormalities in latency.

For PTN SEP, N22-P37 IPL was shown to be more useful than wave P37 absolute latency because the Spearman rank-order correlation demonstrated no correlation between N22-P37 IPL with height in our normative data. The upper limit for N22-P37 IPL was 21.13 milliseconds and the lower limit for the P37/N45 amplitude was 0.580 μ V. N22-P37 IPL was considered asymmetric when interside differences were greater than 2.6 milliseconds. For MN SEP, the upper limit in N9-N13 IPL was 4.57 milliseconds, and 6.82 milliseconds was the upper limit for N13-N20 IPL. N9-N13 and N13-N20 IPLs were considered asymmetric when interside differences were more than 1.4 milliseconds. N13 and N20 amplitudes were measured between the peaks of these waves and their subsequent positivities. The lower limit for the N13 amplitude was 1.2 μ V, and 1.77 μ V was the lower limit for the N20 amplitude. Interside amplitude differences were considered pathological when differences were greater than 50% for both P37/N45 and N20 amplitudes. Slight decreases in potential amplitude as a single finding was assessed with caution and rarely considered pathologic.

Statistical Analysis

Statistical analysis, which focused on a mainly descriptive study, included calculating percentages, means, and/or medians according to the nature of the variables. In all cases, the normal or non-normal distribution of the quantitative variables was evaluated using the Shapiro–Wilks method. Variables that followed a normal distribution were summarized based on the mean and SD, whereas median and interquartile range were used to describe variables in which the distribution was not normal. To compare the different variables of the study, and evaluate the possible association between them, the appropriate test was applied according to the compliance of the application criteria.

RESULTS

Patient Demographic Data and Associated Pathologies

Of the 56 patients initially selected, 6 were excluded because of the presence of complex craniovertebral junction malformation (3 patients), congenital deafness (1 patient), severe diabetic neuropathy (1 patient), and/or schwannoma of cranial nerve VIII (1 patient). A final sample consisted of 50 patients: 11 men (22%) and 39 women (78%), with a mean age of 40.9 years (SD, 13), a minimum age of 16 years and a maximum age of 67 years. The subject height ranged between 142 and 190 cm (mean, 162.1 cm; SD, 8.4). Six of

the 50 patients with CM-1 (12%) had associated hydrocephalus, 20 (40%) syringomyelia, 9 (18%) retroflexed odontoid, and in 5 cases (10%), an intracranial hypertension was diagnosed as pseudotumor cerebri (3 with and 2 without associated papilledema).

Clinical Symptoms and Signs

Most of the patients studied had clinical symptoms (88%). Only 6 patients (12%) were asymptomatic and had been diagnosed with CM-1 incidentally. Age of symptom onset ranged from 10 to 54 years (mean, 33.5 years; SD, 11.8). The most common symptoms included headache (64%) (52% in an occipitounuchal location and 50% exacerbated with Valsalva maneuvers), paresthesias in 1 or more limbs (48%), instability, neck pain, and sensory loss. Less frequently, patients had limb pain, visual alterations, anxiety, motor weakness, dysphonia, depression, dizziness, fatigue, and gait disturbances. Neurological examination was normal in 50% of patients; in the remaining 50% pathological signs were found. The most common signs were thermalgesic disturbances (24%) in the limbs, face, thorax, or abdomen, most frequently in the thorax and upper limbs, hyporeflexia (20%), hyperreflexia (18%), and motor deficits such as paresis of 1 limb (18%). Less frequently, patients presented with nystagmus, kyphoscoliosis, Babinski, clonus, affection of cranial nerves VII, IX, X, XI, and XII, and amyotrophy. No patient in this study had proprioceptive sensitivity dysfunction.

Neuroimaging Studies

All patients in the study group underwent cranial and spinal MRI. However, in 2 patients, all the images required to measure the anatomical structures of the PF and spinal cord were not obtained, and consequently, the analysis of neuroimaging findings was limited to 48 of the 50 patients studied. Ventricular size, quantified by the Evans Index, was increased in only four patients (8.3%) at the time of the study. In all 20 patients with syringomyelia, the cavity had affected the cervical spine and reached the upper limit between the medulla and the sixth cervical vertebra (C6). The lower limit of the cavity was located between levels C3 and L3.

Evoked Potentials

Seventy percent of patients (35 cases) had at least 1 of the 3 types of EP alteration. Fourteen patients (28%) showed only 1 type of EP alteration, 14 patients (28%) showed 2 types of EP alteration, and in the remaining 7 patients (14%), a simultaneous alteration in the 3 types of EPs studied (BAEP, PTN SEP, and MN SEP) was observed. The presence of syringomyelia had no apparent effect on

TABLE 1. Percentages of Altered Evoked Potentials in Patients With Chiari Type 1 Malformation

	BAEP Unilateral (%)	BAEP Bilateral (%)	MN SEP Unilateral (%)	MN SEP Bilateral (%)	PTN SEP Unilateral (%)	PTN Bilateral (%)
Total (n = 50)	22 (44)	4 (8)	12 (24)	5 (10)	14 (28)	7 (14)
Without syringomyelia (n = 30)	12 (40)	3 (10)	7 (23.3)	3 (10)	9 (30)	3 (10)
With syringomyelia (n = 20)*	10 (50)	1 (5)	5 (25)	2 (10)	5 (25)	4 (20)
With retroflexed odontoid (n = 9)†	4 (44.4)	1 (11.1)	2 (22.2)	0 (0)	3 (33.3)	0 (0)

*Absence of the N28 potential with cortical potential P37/N45 alterations observed in the three cases of severe syringomyelia.

†Two patients had simultaneous alterations in the three types of EPs.

BAEP, brainstem auditory evoked potentials; MN SEP, median nerve somatosensory evoked potentials; PTN SEP, posterior tibial nerve somatosensory evoked potentials.

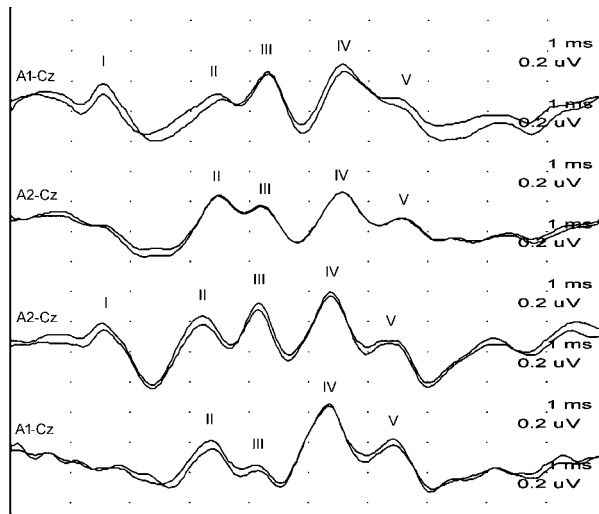


FIG. 3. Brainstem auditory evoked potentials in a 48-year-old woman with Chiari type 1 malformation. Tonsillar descent, 30 mm. The image shows the bilateral prolongation of latency of wave V (6.54 milliseconds, left ear; 6.40 milliseconds, right ear) and interpeak latency I–V (4.98 milliseconds, left ear; 4.86 milliseconds, right ear). The upper 2 channels record responses from stimulation of the left ear while the lower 2 channels represent stimulation of the right ear.

BAEP and MN SEP results; however, a larger percentage of bilaterally altered PTN SEP was found (Table 1).

Brainstem auditory evoked potentials were altered in 52% of patients. The most common finding was an increased I–V IPL and latency of wave V (48%) (Fig. 3). No absence or prolonged latency of wave I was found in any patient. Some patients also showed increases in IPLs I–III and/or III–V, but no significant differences in terms of frequency of presentation between those with and those

without this increase were observed. The V/I amplitude ratio, indicative of high level brainstem involvement (midbrain, high pons), was found to be clearly altered in only two patients. Notably, two patients showed a unilateral absence of wave III only; all other waves were present. One of these patients had normal I–V IPL, whereas the other patient had a unilateral prolonged I–V IPL on the corresponding side.

Somatosensory evoked potentials were altered in 50% of cases. For PTN SEP, the most common finding was the prolongation of N22–P37 IPL (38%) (Fig. 4). Some patients showed alteration of the cervical N28 potential (20%), always with simultaneous latency prolongation and usually with reduced amplitude of the cortical potential P37/N45. For MN SEP, the most common finding was the prolongation of N13–N20 IPL (24%). Certain patients also presented an absence or amplitude reduction of the cervical potential N13 simultaneously with latency prolongation and amplitude reduction of the cortical potential N20 (Fig. 5). Seven patients showed simultaneous prolongation of IPLs N22–P37 for PTN SEP and N13–N20 for MN SEP. Table 2 shows the findings of the different parameters recorded in the three types of EPs studied.

Relationship Between Evoked Potential and Clinical Findings

Five of the six asymptomatic patients showed EP alterations: two patients had one type of alteration, two had two types of alteration, and the fifth patient had all three types of EP alteration. The most frequent finding in the neurological examination was thermalgesic dissociation of sensitivity in 12 patients (24%), 8 of whom had syringomyelia. However, this clinical sign was also observed in four patients without syringomyelia. Eight of the 11 patients with upper limb thermalgesic disturbances presented alterations in MN SEP (prolonged unilateral or bilateral N13–N20 IPL). Five of the seven patients with lower limb thermalgesic disturbances presented alterations in PTN SEP (prolonged unilateral or bilateral N22–P37 IPL, some also with reduced P37/N45 amplitude).

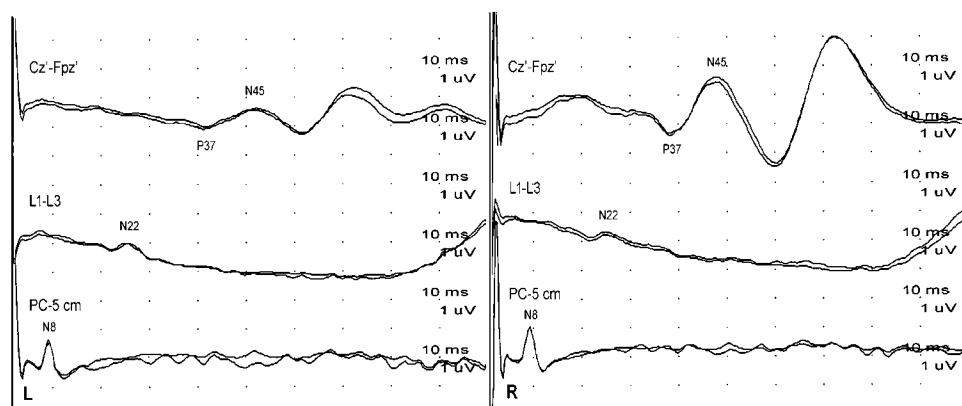


FIG. 4. Posterior tibial nerve somatosensory evoked potentials in a 27-year-old man with Chiari type 1 malformation. Tonsillar descent, 18.7 mm. Syringomyelia between the vertebral bodies C4 and D2. Height, 178 cm. The image shows an asymmetry of cortical potential, with a more prolonged N22–P37 interpeak latency (16.6 milliseconds vs 13.6 milliseconds) and a lower amplitude (0.675 μ V vs 2.030 μ V) on the left when compared with the right. PC, popliteal crease. R, right; L, left.

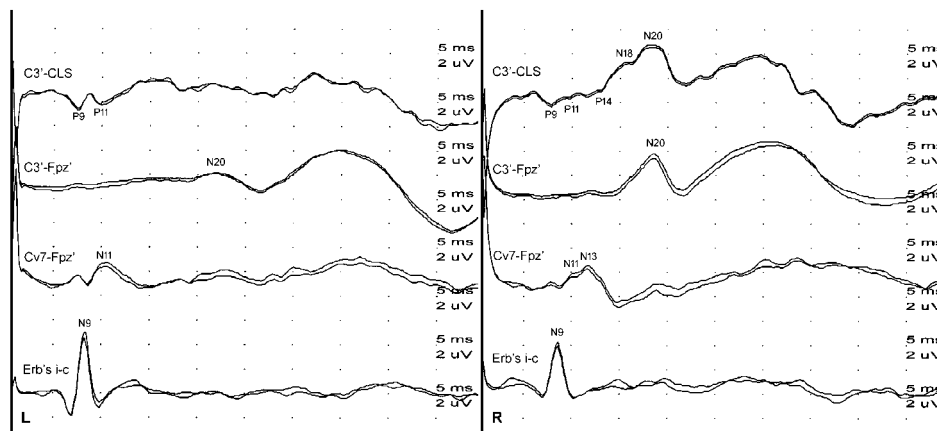


FIG. 5. Median nerve evoked potentials in a 63-year-old woman with Chiari type 1 malformation. Tonsillar descent, 10.6 mm. No syringomyelia. Height, 150 cm. The image shows a clear asymmetry, with an absence of cervical potential and poorly defined, smaller amplitude, as well as a prolonged latency of the cortical potential on the left. What is also remarkable is a N13-N20 interpeak latency that is prolonged (7 milliseconds) on the right side. CLS, contralateral shoulder; Cv7, seventh cervical vertebra; R, right; L, left.

Relationship Between the Evoked Potential Findings and the Morphological Parameters of the Posterior Fossa

Some differences in certain morphometric parameters of the PF and the craniovertebral junction were found between patients with normal EP recordings and those showing pathological EPs. Comparative statistical studies were performed depending on the distribution of the quantitative variables: *t*-test

for normal distributions and Mann–Whitney rank-sum test for non-normal distributions. No significant differences in any parameters between the two groups were obtained. Table 3 summarizes the results of most representative morphometric parameters assessed.

TABLE 2. Alterations Detected in the Different Parameters Recorded in EPs

	Unilateral Prolonged Latency	Bilateral Prolonged Latency	Reduced Amplitude	Absence
BAEPs				
Wave I	0	0	—	0
Wave III	8 (16%)	0	—	2 (4%)
Wave V	21 (42%)	3 (6%)	—	0
I–III IPL	7 (14%)	2 (4%)	—	2 (4%)
III–V IPL	8 (16%)	1 (2%)	—	2 (4%)
I–V IPL	21 (42%)	3 (6%)	—	0
PTN SEPs				
N8	0	0	0	0
N22	0	0	0	0
N28	1 (2%)	1 (2%)	0	8 (16%)
P37/N45	13 (26%)	6 (12%)	7 (14%)	0
N22–P37 IPL	13 (26%)	6 (12%)	—	0
MN SEPs				
Wave N9	0	0	0	0
Wave N13	2 (4%)	0	1 (2%)	1(2%)
Wave N20	4 (8%)	1 (2%)	6 (12%)	0
N9–N13 IPL	1 (2%)	0	—	1(2%)
N13–N20 IPL	7 (14%)	5 (10%)	—	1(2%)

BAEPs, brainstem auditory evoked potentials; IPL, interpeak latency; PTN SEPs, posterior tibial nerve somatosensory evoked potentials; MN SEPs, median nerve somatosensory evoked potentials.

DISCUSSION

This study describes the incidence of alterations in BAEPs and SEPs in a homogeneous series of patients with CM-1 and analyzes the relationship between clinical symptoms and severity of the malformation based on morphometric measurements of the PF and craniovertebral junction. To the best of our knowledge, we present the largest number of cases published to date. A review of previously published studies has been reported elsewhere (Moncho et al., 2013).

The results obtained in this study show that a high percentage of CM-1 patients (70%) had alterations in one or more of the three types of EP recordings studied. Most patients had unilateral involvement, whereas bilateral cases were less common.

Brainstem auditory evoked potentials were the most frequently affected type of EP in our series (52%), and disturbances were observed only at the retrocochlear level. No absence or prolonged latencies of wave I, which would indicate a peripheral or cochlear auditory disturbance, were found in any patient. The findings of our study are consistent with those obtained by Johnson et al, in 1988. Those authors reported the case of a single patient with bilateral sensorineural hearing loss who presented BAEP alterations at the retrocochlear level (Johnson et al., 1994). However, our findings differ from those described in 2006 by Henriques-Filho and Pratesi (Henriques Filho and Pratesi, 2006), who studied 27 patients with CM-1 and located the most common alteration at the peripheral level (cochlea or the cochlear nerve near the cochlea, with absolute latency prolongation or absence of wave I) and, less frequently, between the cochlear nerve near the cochlea and the pontomedullary junction (prolongation of the absolute latency of wave III and/or IPL I–III or absence of

TABLE 3. Summary of the Most Relevant Comparative Statistical Studies Assessed

Morphological Measurement	Patients With Normal BAEP (n = 24)	Patients with Pathological BAEP* (n = 26)	U	P
Tonsillar descent below FM, mm	n = 24 Median: 7.0 IQR: 3.8	n = 25 Median: 11.0 IQR: 12.0	231.5	0.173
Tonsillar descent below basal line, mm	n = 24 Median: 6.0 IQR: 9.8	n = 24 Median: 10.6 IQR: 12.0	205.0	0.088
Morphological Measurement	Patients With Normal PTN SEP (n = 29)	Patients With Pathological PTN SEP† (n = 21)	U	P
Tonsillar descent below FM, mm	n = 28 Median: 7.0 IQR: 7.7	n = 21 Median: 10.0 IQR: 7.0	200.0	0.058
Tonsillar descent below basal line, mm	n = 28 Median: 6.0 IQR: 11.6	n = 20 Median: 11.6 IQR: 8.5	193.0	0.070
Morphological Measurement	Patients With Normal MN SEP (n = 33)	Patients With Pathological MN SEP‡ (n = 17)	U	P
Tonsillar descent below FM, mm	n = 32 Median: 7.0 IQR: 7.7	n = 17 Median: 11.0 IQR: 7.5	201.5	0.141
Distance between basal line and fastigium, mm	n = 32 Median: 26.0 IQR: 6.8	n = 16 Median: 29.1 IQR: 6.1	167.0	0.052

Comparison of the morphological parameters of the PF between patients with normal and pathological EPs (Mann-Whitney Rank-Sum Test).

*Includes 21 patients with a unilateral alteration and 5 with a bilateral alteration in BAEP recordings.

†Includes 14 patients with a unilateral alteration and 7 with a bilateral alteration in PTN SEP recordings.

‡Includes 12 patients with a unilateral alteration and 5 with a bilateral alteration in MN SEP recordings.

BAEPs, brainstem auditory evoked potentials; EPs, evoked potentials; FM, foramen magnum; IQR, interquartile range; MN SEPs, median nerve somatosensory evoked potentials; PF, posterior fossa; PTN SEPs, posterior tibial nerve somatosensory evoked potentials.

wave III). Later, Vidmer et al. (2011) described BAEP abnormalities in a single pediatric patient with CM-1 (a 9-year-old girl) who showed alterations, which they interpreted to be located at the peripheral or cochlear level, in line with the before mentioned authors.

There are several possible explanations for the differences between our findings and those of Henriques Filho and Pratesi. First, those authors used different stimulus polarity (rarefaction polarity), whereas we used alternating polarity. Second, they used different interpretation criteria, for example, they obtained a higher mean value of the V/I amplitude ratio in patients with CM-1 than in Chiari type 2 malformation (CM-2) patients, and they valued this finding as a sign of peripheral auditory disturbance in CM-1 patients. In our opinion, their findings could also be interpreted as a sign of involvement of high brainstem structures in CM-2 patients. Finally, those authors did not provide any data from their normal values, so we cannot know what criteria they used to define wave I absolute latency prolongation.

Somatosensory evoked potentials were altered in 50% of cases in our study. The most frequent alteration of MN SEP was increased N13-N20 IPL, whereas the most frequent alteration of PTN SEP was increased N22-P37 IPL, sometimes associated with an alteration of the cervical potential. The first publications on EP findings in CM-1 date from 1986, when Anderson et al (Anderson et al., 1986) described MN SEP alterations in a group of 9 patients with syringomyelia, 8 of whom had associated CM-1. The most

common findings were the reduction or absence of cervical potential, either unilaterally or bilaterally. In seven of the eight patients with CM-1 and syringomyelia, a prolonged or asymmetric N13-N20 IPL was found, whereas in only one case, SEP was normal. In 1988, Forcadas et al reported similar results (Forcadas et al., 1988). Based on these findings, the presence of a prolonged or asymmetric N13-N20 IPL in MN SEP recordings in a patient with syringomyelia may indicate the presence of associated CM-1. Restuccia and Mauguière (Restuccia and Mauguière, 1991) studied MN SEPs in 24 patients with syringomyelia, 16 of whom had associated CM-1. In the results of that study, several anomalies were reported. The most frequent disturbance was an alteration or absence of the cervical potential (N13) in 83% of patients with cervical syringomyelia. When syringomyelia was associated with CM-1, they detected an increased P13-N20 IPL. Our results were consistent with those authors; we also detected an increased P13-N20 IPL in a significant proportion of patients. However, MN SEP alterations in cervical potential N13 in our patients were not as frequent (Table 2). This may be due to several reasons. First, most of our patients did not present syringomyelia, thus the study groups are not entirely comparable. Second, we used a method for obtaining cervical MN SEP that differed from that of Restuccia and Mauguière. They used an anterior cervical reference, whereas in our recordings, we used the Fpz' reference. However, Anderson et al (Anderson et al., 1986) obtained similar results to those authors regarding cervical potential recording while using the Fpz' reference as we did.

Of the six asymptomatic patients in our series, five had altered EPs, with unilateral alteration of BAEPs being the most frequently finding. However, one of the patients showed alterations in the three types of EPs, including bilateral PTN SEP. It is also remarkable that one of these asymptomatic patients, who was diagnosed with CM-1 as an incidental finding, presented an accentuated severity of the malformation (large syringobulbia). These findings suggest that patients who are incidentally diagnosed with CM-1 should undergo EP studies.

Most of the patients with a thermalgesic disturbance also showed altered SEPs, a finding already described by other authors (Anderson et al., 1986; Restuccia and Mauguière, 1991). Notably, none of the 50 patients in this study showed proprioceptive dysfunction in the neurological examination; in fact, SEPs are used to study the dorsal column or lemniscal pathway. Although it is firmly established that cortical SEPs do not reflect the activity of the spinothalamic tract, it is still unclear to what extent the postsynaptic activity of neurons of origin in the spinothalamic tract contribute to the origin of cervical potential in MN SEPs (Restuccia and Mauguière, 1991).

Some differences in certain morphometric parameters of the PF and the craniovertebral junction were found between patients with normal EPs and those with altered EPs. There are very few published studies that associated the EP findings in CM-1 with malformation severity, and none referred to BAEP values.

In our BAEP studies, a greater tonsillar descent below the FM and below basal line are observed in patients with pathological EP recordings when compared with patients with normal EP recordings. However, these differences were not statistically significant (Table 3): the difference in tonsillar descent below the FM in the two groups was nearly 3 mm, or $P = 0.147$. A type-II error may be involved in this lack of statistical significance; to detect statistically significant differences, this study was underpowered and would have required at least 74 patients per group, that is, a total of 148 patients (calculated with G*Power 3.1.9, for an effect size of 0.48, and $\alpha = 0.05$ and a power = 0.80) (Faul et al., 2007).

When comparing some parameters between patients with normal SEPs and those with pathological SEPs, differences were also found: a tonsillar descent below the FM and below basal line in those with altered PTN SEPs as well as a tonsillar descent below the FM and the distance between basal line and the fastigium in those with altered MN SEPs. However, the differences in these cases were not statistically significant (Table 3). It is also possible that this result was produced by a type-II error, and increasing the sample size might have resulted in significant differences between groups.

The results of our study are consistent with those of Cheng et al (Cheng et al., 1999). These authors found no differences in terms of the degree of tonsillar displacement in patients with normal SEPs and those with altered SEPs ($P = 0.864$, Mann-Whitney). However, they did find a significant correlation between tonsillar ectopia and SEP dysfunction ($P < 0.001$; Rho: 0.672).

An explanation for these findings in CM-1 patients could be that the descent of the cerebellar tonsils may hinder the passage of cerebrospinal fluid through the craniovertebral junction and cause compression of the neural structures of the bulbo-medullary junction. This consequently alters, in some cases, the function of the auditory pathways along the proximal intracranial portion of the auditory nerve and cochlear nucleus to the inferior colliculus of the midbrain, in addition to altering upper spinal cord function.

To conclude, 70% of patients with CM-1 show some alteration in EP recordings. Brainstem auditory evoked potentials

are most often affected, usually at the retrocochlear level. The most common abnormality in PTN SEPs is a prolongation of N22-P37 IPL, whereas in MN SEPs, an increased N13-N20 IPL is the most frequent alteration. Although patients with dissociated thermalgesic sensitivity frequently show alterations in SEPs, no conclusive relationship can be demonstrated between clinical symptoms or morphometric parameters and EP findings. Therefore, further research with an increased number of patients is needed, and performing these studies in all patients with CM-1, especially in those oligosymptomatic or incidentally diagnosed cases, is highly important.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank the personnel of the Neurophysiology Department, especially nurses M. A. Planelles and M. V. Soriano, for their help and technical assistance in carrying out evoked potential recordings.

REFERENCES

- American Clinical Neurophysiology Society. Guideline 9A: guidelines on evoked potentials. *J Clin Neurophysiol* 2006;23:125–137.
- Anderson NE, Frith RW, Synek VM. Somatosensory evoked potentials in syringomyelia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49:1407–1410.
- Anderson RC, Emerson RG, Dowling KC, Feldstein NA. Attenuation of somatosensory evoked potentials during positioning in a patient undergoing suboccipital craniectomy for Chiari I malformation with syringomyelia. *J Child Neurol* 2001;16:936–939.
- Anderson RC, Dowling KC, Feldstein NA, Emerson RG. Chiari I malformation: potential role for intraoperative electrophysiologic monitoring. *J Clin Neurophysiol* 2003a;20:65–72.
- Anderson RC, Emerson RG, Dowling KC, Feldstein NA. Improvement in brainstem auditory evoked potentials after suboccipital decompression in patients with Chiari I malformations. *J Neurosurg* 2003b;98:459–464.
- Barkovich AJ, Wippold FJ, Sherman JL, Citrin CM. Significance of cerebellar tonsillar position on MR. *Am J Neuroradiol* 1986;7:795–799.
- Cheng JC, Guo X, Sher AH, et al. Correlation between curve severity, somatosensory evoked potentials, and magnetic resonance imaging in adolescent idiopathic scoliosis. *Spine* 1999;24:1679–1684.
- Chen JA, Coutin-Churchman PE, Nuwer MR, Lazareff JA. Suboccipital craniotomy for Chiari I results in evoked potential conduction changes. *Surg Neurol Int* 2012;3:165. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3551514/>.
- Chiappa KH. Short latency somatosensory evoked potentials: methodology. In: Chiappa KH, ed. *Evoked potentials in clinical Medicine*. 2nd ed. New York: Raven Press, 1989;307–370.
- Crucu G, Aminoff MJ, Curio G, et al. Recommendations for the clinical use of somatosensory-evoked potentials. *Clin Neurophysiol* 2008;119:1705–1719.
- Evans WA Jr. An encephalographic ratio for estimating ventricular enlargement and cerebral atrophy. *Arch Neurol Psychiatr* 1942;42:931–937.
- Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods* 2007;39:175–191.
- Ferré Masó A, Poca MA, de la Calzada MD, et al. Sleep disturbance: a forgotten syndrome in patients with Chiari I malformation [in English and Spanish]. *Neurologia* 2014;29:294–304.
- Forcadas I, Hurtado P, Madoz P, Zarranz JJ. Somatosensory evoked potentials in syringomyelia and the Arnold-Chiari anomaly. Clinical and imaging correlations [in Spanish]. *Neurologia* 1988;3:172–175.
- Henriques Filho PSA, Pratesi R. Abnormalities in auditory evoked potentials of 75 patients with Arnold-Chiari malformations types I and II. *Arq Neuropsiquiatr* 2006;64:619–623.
- Johnson GD, Harbaugh RE, Lenz SB. Surgical decompression of Chiari I malformation for isolated progressive sensorineural hearing loss. *Am J Otol* 1994;15:634–638.
- Marín-Padilla M. Mesodermal alterations induced by hypervitaminosis A. *J Embryol Exp Morphol* 1966;15:261–269.
- Marín-Padilla M, Marín-Padilla TM. Morphogenesis of experimentally induced Arnold-Chiari malformation. *J Neurol Sci* 1981;50:29–55.
- Moncho D, Poca MA, Minoves T, et al. Brainstem auditory evoked potentials and somatosensory evoked potentials in Chiari malformation [in Spanish]. *Rev Neurol* 2013;56:623–634.

- Nuwer MR, Aminoff M, Desmedt J, et al. IFCN recommended standards for short latency somatosensory evoked potentials. Report of an IFCN committee. International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994;91:6–11.
- Restuccia D, Manguière F. The contribution of median nerve SEPs in the functional assessment of the cervical spinal cord in syringomyelia. A study of 24 patients. *Brain J Neurol* 1991;114:361–379.
- Sahuquillo J, Poca MA. Current surgical treatment of Chiari type I malformation and Chiari I-syringomyelia complex [in Spanish]. *Neurologia* 1998;13:223–245.
- Sala F, Squintani G, Tramontano V, et al. Intraoperative neurophysiological monitoring during surgery for Chiari malformations. *Neurol Sci* 2011;32 (suppl 3):S317–S319.
- Vidmer S, Sergio C, Veronica S, et al. The neurophysiological balance in Chiari type 1 malformation (CM1), tethered cord and related syndromes. *Neurol Sci* 2011;32(suppl 3):S311–S316.
- Zamel K, Galloway G, Kosnik EJ, et al. Intraoperative neurophysiologic monitoring in 80 patients with Chiari I malformation: role of duraplasty. *J Clin Neurophysiol* 2009;26:70–75.

3. Interside Latency Differences In Brainstem Auditory And Somatosensory Evoked Potentials. Defining Upper Limits To Determine Asymmetry

Moncho D, Poca MA, Minoves T, Ferré A, Sahuquillo J

J Clin Neurophysiol 32:424–427, 2015

doi: 10.1097/WNP.0000000000000201

© 2015 by the American Clinical Neurophysiology Society. Reproduced by permission

http://journals.lww.com/clinicalneurophys/Abstract/2015/10000/Interside_Latency_Differences_in_Brainstem.5.aspx

ORIGINAL RESEARCH

Interside Latency Differences in Brainstem Auditory and Somatosensory Evoked Potentials. Defining Upper Limits to Determine Asymmetry

Dulce Moncho,*† Maria A. Poca,‡§ Teresa Minoves,* Alejandro Ferré,*† and Juan Sahuquillo†‡

Purpose: Limits of the interside differences are invaluable when interpreting asymmetry in brainstem auditory evoked potentials and somatosensory evoked potentials (SEP) recordings. The aim of this study was to analyze the normal upper limits of interside latency differences of brainstem auditory evoked potentials and SEP from the posterior tibial nerve and median nerve to determine asymmetry.

Methods: The authors performed a prospective study in 56 healthy subjects aged 15 to 64 years with no neurological or hearing disorders. They analyzed (1) the latencies of I, III, and V waves and I-III, III-V, and I-V intervals and the amplitude ratios V/I and IV/I for brainstem auditory evoked potentials bilaterally; (2) the latencies of N8, N22, N28, and P37 waves and the interval N22-P37 and the amplitude P37 for posterior tibial nerve SEP bilaterally; and (3) the latencies and amplitudes of N9, N13, and N20 waves and N9-N13 and N13-N20 intervals for median nerve SEP bilaterally. The interside differences for these parameters were calculated and analyzed.

Results: The authors obtained an upper limit for the interside latency differences from brainstem auditory evoked potentials that was significantly lower than the previously published data. However, the upper limits of interside latency differences for SEP were similar to those previously reported.

Conclusions: The findings of this study should be considered when laboratories analyze asymmetry using the normative data published by another center, however temporarily, in organizing new laboratories.

Key Words: Asymmetry, Brainstem auditory evoked potentials, Interside differences, Normal values of evoked potentials, Somatosensory evoked potentials, Statistics for evoked potentials.

(*J Clin Neurophysiol* 2015;32: 424–427)

According to international guidelines (American Clinical Neurophysiology Society, 2006), each evoked potential (EP) laboratory should have its own normality base regarding brainstem auditory evoked potentials (BAEP) and somatosensory evoked potentials (SEP). However, when organizing new laboratories, it is acceptable to use the normal values published by another center temporarily if the results provided have been obtained with the same stimulus, recording parameters, and methods of interpretation. An additional requirement is that at least 95% to 99% of 20 normal subjects must fall within the normal range of the reference laboratory.

From the *Clinical Neurophysiology Department, †Neurosurgical Department, and ‡Neurosurgical and Neurotrauma Research Unit, Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron Research Institute, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

Address correspondence and reprint requests to Maria A. Poca, MD, PhD, Department of Neurosurgery, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Passeig Vall d'Hebron, 119-129, 08035 Barcelona, Spain; e-mail: pocama@neurotrauma.net. Copyright © 2015 by the American Clinical Neurophysiology Society. ISSN: 0736-0258/15/3205-0424

There are relatively few published studies that describe the upper limit for interside differences for BAEP and SEP. The most recent complete studies were published before 2008 (Cruccu et al., 2008; Guérit, 1993; Liveson and Ma, 1992; Mauguière et al., 1999; Nuwer et al., 1994a, 1994b; Pratt et al., 1999). Thus, it is often necessary for each laboratory to calculate normal values for these parameters because this information is crucial in determining abnormality.

The objective of this study is to recalculate interside latency and interpeak latency (IPL) differences for BAEP and SEP in a sample of normal subjects to improve the correct interpretation of results in clinical practice.

METHODS

From June to December 2013, BAEP and median nerve (MN) SEP and posterior tibial nerve (PTN) SEP were recorded bilaterally in 56 normal subjects in the Neurophysiology Department of the Vall d'Hebron University Hospital. The participants were volunteers consisting of hospital staff and their family members or friends. Subject age ranged between 15 and 64 years (mean, 40.6 years; SD, 12.9). There were 27 men (48.2%) and 29 women (51.8%). Subject height ranged between 154 and 185 cm (mean, 167 cm; SD, 8.6).

General inclusion criteria required all subjects to be neurologically normal and have no personal or family history of inherited neurological disorders. For BAEP, subjects could not have any personal or family history of hearing disorders and were audiologically normal for their age. The use of narcotics, stimulants, and/or neurotropic drugs, a family or personal history of neurological disease, and an implanted cardiac pacemaker were used as exclusion criteria. Audiometric tests and neurological examinations were normal in all subjects. This study received approval from the ethics committee of the hospital (protocol number PRAG-154/2013), and all participants signed informed consent forms, and parental consent was given in subjects younger than 18 years.

Evoked Potential Recording Devices

The device used in the study was a Viking Select (Viasys Healthcare, Madison, WI). The methodology used for EP recording was consistent with that established by the Neurophysiology Department of the Vall d'Hebron University Hospital following the guidelines of the International Federation of Clinical Neurophysiology (American Clinical Neurophysiology Society, 2006; American Electroencephalographic Society, 1994), the recommendations for the clinical use of SEP (Cruccu et al., 2008), and recommended standards for BAEP (Nuwer et al., 1994b; Pratt et al., 1999).

Study Protocol for Brainstem Auditory Evoked Potentials

Brainstem auditory evoked potentials recordings were obtained using a standard methodology. The acoustic stimulus was applied using headphones (Telephonics TDH 39P; Huntington, NY). Each ear was stimulated separately using brief “clicks” (100 microseconds square-wave electrical pulses) with alternating polarity. Clicks were presented at 11.1 Hz and stimuli were delivered at 70 dB above the hearing threshold. Contralateral white noise masking was used at 30 dB below the intensity of the click presented to the ear being tested. Recordings were made using surface electrodes securely fastened at both ear lobes and at the Cz position, according to the 10-20 international system of EEG electrode placement.

A ground electrode was placed on the forehead. The impedance used in all cases was less than 4,000 Ω . The recording electrode on the ipsilateral stimulated ear was labeled Ai and on the contralateral ear, it was labeled Ac. The recording montage comprised 2 channels that were recorded simultaneously (ipsilateral and contralateral): channel 1 for the ipsilateral channel (Ai-Cz) and channel 2 for the contralateral channel (Ac-Cz). The low filter was set at 150 Hz and the high filter at 3,000 Hz. Recordings were made during the first 10 milliseconds after the stimulus.

At least 1,000 steps were averaged for each tracing, and 2 or 3 separate recordings were run and superimposed to ensure reproducibility. Five waves were registered: wave I (organ of Corti in the cochlea or distal portion of the auditory nerve), wave II (cochlear nucleus and proximal intracranial portion of the auditory nerve), wave III (neurons of the superior olivary complex or the trapezoid body), wave IV (ventral nucleus of the lateral lemniscus and preolivary region), and wave V (inferior colliculi) (Buchwald and Huang, 1975; Wada and Starr, 1983). The troughs immediately after each peak were designated by the same numeral followed by a prime mark ('). Wave I amplitude was measured from peak I to the trough of peak I', and wave V amplitude was measured from the peak V to the trough of peak V'. Due to IV-V complex morphology variability, the wave IV amplitude was also calculated (from peak IV to the trough of peak V'). To reduce normal intersubject variability, ratios of amplitudes were calculated: for amplitude ratio V/I, the amplitude of wave V was divided by the amplitude of wave I and for amplitude ratio IV/I, the amplitude of wave IV was divided by the amplitude of wave I.

Study Protocol for Somatosensory Evoked Potentials

Somatosensory evoked potentials were recorded with the following parameters: stimulation was made by monophasic square-wave electrical pulses of 300 μ s at a constant current using a 2-disk electrode connected to the negative (cathode) and positive (anode) pole of the stimulator. The cathode was placed proximally and the anode distally to prevent anode block (Mauguière et al., 1999). The stimulus intensity was set slightly above motor threshold or at motor plus sensory threshold, which usually yields a reproducible and visible muscle twitch. The same intensity was used for both sides as much as possible (Cruccu et al., 2008). The stimulus rate used was 5 Hz. The ground electrode was placed on the forehead. For PTN SEP, the cathode was placed midway between the medial border of the Achilles tendon and the posterior border of the medial malleolus, and the anode was set approximately 2 cm from the cathode. For MN SEP, the anode was placed on the wrist crease and the cathode approximately 2 cm from the anode.

Posterior tibial nerve SEP recordings were made using surface electrodes placed at 4 levels: peripheral or wave N8 (popliteal crease and 5 cm above for reference), lumbar or wave N22 (L1 and L3 for reference), cervical or wave N28 (Cv7 and Fpz' for reference), and cortical or wave P37 (Cz' and Fpz' for reference). Median nerve SEP recordings were performed at 3 levels: peripheral or wave N9 (ipsilateral Erb's point with the contralateral Erb's point as a reference), cervical or wave N13 (Cv7 with Fpz' as a reference), and contralateral parietal cortical or wave N20 with cephalic (C3'/C4'-Fpz') and extracephalic (C3'/C4'-contralateral shoulder) references. The ground electrode was placed on the forehead. Skin impedance was less than 4,000 Ω for all recording electrodes, and the analysis time was 100 milliseconds for PTN SEP and 50 milliseconds for MN SEP. Filters were set at 10 to 3,000 Hz. At least 1,000 steps were averaged, and at least 2 replications were made to ensure reproducibility.

General Strategy Used to Obtain Evoked Potentials

To perform the EP tests, all recordings were performed in the same way in all subjects. The participants lay on a bed in a supine position and were instructed to relax with their eyes closed. The room was kept at a constant and comfortable temperature. For each subject, BAEP and SEP tests were performed consecutively on the same day.

Recorded Variables

Data collected for statistical analysis include the following variables: (1) latency of waves I, III, and V, IPLs I-III, III-V, and I-V, and IV/I and V/I amplitude ratios for BAEP; (2) latency and amplitude of cortical potential (P37) and latencies for cervical (N13), lumbar (N22), and peripheral (N8) potentials, and IPL N22-P37 for PTN SEP; (3) latency and amplitude of peripheral (N9), cervical (N13), and cortical (N20) potentials, IPLs or peripheral-cervical conduction time (N9-N13), and central (or cervical-cortical) conduction time (N13-N20) for MN SEP. In all cases, latency was measured in milliseconds and the amplitude in microvolts. We obtained 112 results for each test: BAEP, PTN SEP, and MN SEP, with 56 values for interside comparison.

Statistical Analysis

All descriptive statistics were analyzed and summarized using the SigmaPlot (Systat Software, San Jose, CA). Normal or nonnormal distribution of the variables was evaluated using the Shapiro-Wilks method. The mean \pm 3SD was used to summarize the variables that followed a normal distribution, whereas the median, minimum, and maximum values were used for variables in which the distribution was not normal. Interside differences for SEP amplitudes were expressed in percentage using the formula from Chiappa (Chiappa, 1997): left-right amplitude difference (%): $(\text{abs} [a - b]/[a + b]/2) \times 100$.

RESULTS

Table 1 summarizes the demographic sdata of the study subjects, and the results obtained for the different variables are expressed as mean, SD, median, minimum, and maximum values of each measured parameter. When variables followed a normal distribution, upper limits for latencies were calculated by adding 3SD to the mean, whereas the minimum value was used as the lower

TABLE 1. Descriptive Statistics of Normal Brainstem Auditory Evoked Potentials* and Somatosensory Evoked Potentials (N = 56)†

	Mean	SD	Mean ± 3SD	Median	Minimum	Maximum
BAEP						
Wave I latency, milliseconds	1.51	0.11	1.84	1.50	1.27	1.81
Interside wave I latency difference, milliseconds	0.00	0.05	0.15	0.00	-0.11	0.11
Wave III latency, milliseconds	3.65	0.13	4.04	3.66	3.34	3.95
Interside wave III latency difference, milliseconds	-0.01	0.06	0.17	0.00	-0.15	0.15
Wave V latency, milliseconds	5.59	0.18	6.13	5.59	5.26	6.02
Interside wave V latency difference, milliseconds	-0.01	0.06	0.17	0.00	-0.13	0.10
I-III interpeak latency, milliseconds	2.14	0.13	2.53	2.15	1.84	2.39
Interside I-III interpeak latency difference, milliseconds	-0.01	0.06	0.17	-0.01	-0.19	0.14
III-V interpeak latency, milliseconds	1.94	0.13	2.32	1.93	1.66	2.23
Interside III-V interpeak latency difference, milliseconds	0.00	0.07	0.21	0.00	-0.20	0.16
I-V interpeak latency, milliseconds	4.08	0.18	4.62	4.07	3.72	4.40
Interside I-V interpeak latency difference, milliseconds	-0.01	0.05	0.14	0.00	-0.13	0.08
V/I amplitude ratio	1.36	0.60	—	1.26	0.04	3.35
IV/I amplitude ratio	1.52	0.59	—	1.49	0.53	3.47
PTN SEP						
N8 latency, milliseconds	8.29	0.70	10.39	8.20	7.15	9.90
Interside N8 latency difference, milliseconds	-0.04	0.23	0.65	0.00	-0.50	0.60
N22 latency (N = 55), milliseconds	22.86	1.56	27.54	22.70	18.70	27.30
Interside N22 latency difference (N = 55), milliseconds	0.01	0.53	1.59	0.00	-1.60	1.20
N28 latency (N = 55), milliseconds	29.94	1.87	35.55	29.90	24.80	33.70
Interside N28 latency difference (N = 55), milliseconds	-0.04	0.39	1.13	0.00	-1.00	0.80
P37 latency, milliseconds	38.12	2.44	45.44	38.28	32.55	43.10
Interside P37 latency difference, milliseconds	-0.04	0.71	2.06	0.00	-1.70	2.30
N22-P37 interpeak latency (N = 55), milliseconds	15.25	2.02	21.31	15.15	11.50	19.90
Interside N22-P37 interpeak latency (N = 55), milliseconds	-0.05	1.00	2.95	0.00	-2.60	2.50
P37 amplitude, μ V	1.98	1.07	—	1.68	0.46	4.93
Interside amplitude difference P37, %‡	29.06	20.30	89.96	27.64	0.00	80.70
MN SEP						
N9 latency, milliseconds	9.68	0.65	11.63	9.65	8.30	10.90
Interside N9 latency difference, milliseconds	0.15	0.19	0.72	0.10	-0.30	0.60
N13 latency, milliseconds	13.14	0.80	15.54	13.13	11.20	14.85
Interside N13 latency difference, milliseconds	0.11	0.23	0.80	0.05	-0.40	0.70
N20 latency, milliseconds	18.64	0.91	21.37	18.63	16.75	20.50
Interside N20 latency difference, milliseconds	0.10	0.25	0.85	0.10	-0.70	0.60
N9-N13 interpeak latency, milliseconds	3.46	0.38	4.60	3.53	2.80	4.45
Interside N9-N13 interpeak difference, milliseconds	-0.04	0.22	0.62	0.00	-0.70	0.60
N13-N20 interpeak latency, milliseconds	5.49	0.44	6.81	5.50	4.05	6.40
Interside N13-N20 interpeak difference, milliseconds	-0.03	0.26	0.75	0.00	-0.80	0.50
N9 amplitude, μ V	5.38	2.31	—	5.00	2.12	12.29
N13 amplitude, μ V	3.36	0.68	1.32	3.30	2.11	4.92
Interside amplitude difference N13, %‡	16.59	13.85	58.14	13.28	0.49	60.30
N20 amplitude, μ V	3.18	1.45	—	3.01	1.14	8.35
Interside amplitude difference N20, %‡	25.80	20.16	86.28	25.14	0.00	74.35

Values in bold indicate normal distribution.

*Clicks were presented at 11.1 Hz, and stimuli were delivered at 70 dB above the hearing threshold.

†Mean age: 40.6 years (SD: 12.9), minimum age: 15 years, maximum age: 64 years; 29 women (51.8%), 27 men (48.2%); mean height: 167 cm (SD: 8.6), minimum height: 154 cm, maximum height: 185 cm.

‡Left-right amplitude difference (%): $(\text{abs} [a - b]/[a + b]/2) \times 100$.

BAEP, brainstem auditory evoked potentials; MN SEP, median nerve somatosensory evoked potentials; PTN SEP, posterior tibial nerve somatosensory evoked potentials.

limit for amplitudes because most EP amplitude measurements did not follow a normal distribution.

Regarding left–right asymmetries, the upper limits for interside latency differences from BAEP were 0.15 milliseconds for wave I, 0.17 milliseconds for wave III, and 0.17 milliseconds for wave V. Interpeak latency differences were considered asymmetric when they were greater than 0.17 milliseconds for I-III IPL, 0.21 milliseconds for III-V IPL, and 0.14 milliseconds for I-V IPL.

For PTN SEP, N22-P37 IPL was shown to be more useful than wave P37 absolute latency because the Spearman rank-order correlation demonstrated no correlation between N22-P37 IPL and height in our normative data. The upper limit for the N22-P37 IPL interside difference was 2.95 milliseconds. For MN SEP, N13-N20 IPL was considered asymmetric when the interside difference was higher than 0.75 milliseconds. N13 and N20 amplitudes were measured between the peaks of these waves and their subsequent positivities. The lower limit for N13 amplitude was 1.32 μ V, and 0.47 μ V was the lower limit for N20 amplitude. Left–right amplitude differences (%) ($\frac{a - b}{a + b} \times 100$) (Chiappa, 1997) were calculated, and they were considered pathological when differences were greater than 60.3% for N13 amplitude and 74.4% for N20 amplitude.

DISCUSSION

Although each EP laboratory should have its own normality base regarding BAEP and SEP, it is acceptable to use the normative data published by another center as a reference, provided that the same stimulus, recording, and methods of interpreting the findings are used. In addition, at least 20 normal subjects must be within the same age range used in the laboratory in question, and 95% to 99% of these subjects must fall within the normal range of the reference laboratory (American Clinical Neurophysiology Society, 2006). This implies that in practice, many laboratories routinely use the normal values of other laboratories.

The normal values obtained in this study for BAEP are similar to those published by Nuwer et al., Chiappa, and Pratt et al. (Chiappa, 1997; Nuwer et al., 1994b; Pratt et al., 1999) regarding I-III, III-V, and I-V IPL. However, we found that the upper limits of interside latency differences are significantly lower than those described in the literature until now. According to the results of this study, the interaural difference for latency of waves I, III, and V and IPL I-III, III-V, and I-V from BAEP is less than 0.21 milliseconds. This value is considerably lower than 0.5 milliseconds, the value described by Nuwer et al., Chiappa, and Pratt et al., and closer to the value of 0.3 milliseconds reported by López-Escámez et al. (1999). Regarding PTN SEP and MN SEP, our results, including interside differences, are consistent enough with those obtained from other authors (Chiappa, 1997; Cruccu et al., 2008; Guérit, 1993; Mauguère et al., 1999).

There are many possible reasons for the findings of this study, including different performing parameters and different evaluation of the results, which may vary between laboratories and even neurophysiologists, and it is more likely for BAEP, the placement of cursors can be more arbitrary, depending, for example, on whether a one-channel (ipsilateral) or two-channel (ipsilateral and contralateral) recording is used. However, because the other relevant parameters

of BAEP were found to be consistent, it seems unlikely that these significant interside differences are due only to slight differences in the stimulus and recording parameters used among the different authors or different criteria for interpreting results since such differences would be reflected in the results of both sides in the same individual. With this finding in mind, it may not be useful to borrow normative data from another laboratory to assess interside differences for BAEP parameters regardless of whether the same stimulus, recording, and methods of interpretation of findings are used.

In conclusion, this study shows significantly lower values than most previously reported values in the literature regarding the upper limits of interside differences for latencies and IPLs from BAEP (Chiappa, 1997; Nuwer et al., 1994b; Pratt et al., 1999). These findings emphasize how important it is that each neurophysiological laboratory obtains their own normative data and determine the normal upper limit of interside latency differences carefully, particularly for BAEP. Based on our results and the limited studies published by other laboratories, performing further neurophysiological studies to assess interlaboratory variability in these data should be carried out to better evaluate this relevant but somewhat forgotten parameter and determine its impact from a clinical point of view.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank the personnel of the Neurophysiological Department, especially nurses M. V. Soriano, M. A. Planelles, and M. E. Bas, for their help and technical assistance in performing evoked potential recordings, and to V. Gimeno for his statistical support.

REFERENCES

- American Clinical Neurophysiology Society. Guideline 9A: guidelines on evoked potentials. *J Clin Neurophysiol* 2006;23:125–137.
- American Electroencephalographic Society. Guideline nine: guidelines on evoked potentials. *J Clin Neurophysiol* 1994;11:40–73.
- Buchwald JS, Huang C. Far-field acoustic response: origins in the cat. *Science* 1975;189:382–384.
- Chiappa KH, ed. *Evoked potentials in clinical medicine*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997.
- Cruccu G, Aminoff MJ, Curio G, et al. Recommendations for the clinical use of somatosensory-evoked potentials. *Clin Neurophysiol* 2008;119:1705–1719.
- Guérit J-M, ed. *Les potentiels évoqués [Evoked potentials]*. 2e éd. Paris: Masson, 1993.
- Liveson JA, Ma DM, eds. *Laboratory reference for clinical neurophysiology*. New York: Oxford University Press, 1992.
- López-Escámez JA, Salguero G, Salinero J. Age and sex differences in latencies of waves I, III and V in auditory brainstem response of normal hearing subjects. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1999;53:109–115.
- Mauguère F, Allison T, Babiloni C, et al. Somatosensory evoked potentials. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999;52:79–90.
- Nuwer MR, Aminoff M, Desmedt J, et al. IFCN recommended standards for short latency somatosensory evoked potentials. Report of an IFCN committee. International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994a;91:6–11.
- Nuwer MR, Aminoff M, Goodin D, et al. IFCN recommended standards for brainstem auditory evoked potentials. Report of an IFCN committee. International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994b;91:12–17.
- Pratt H, Aminoff M, Nuwer MR, Starr A. Short-latency auditory evoked potentials. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999;52:69–77.
- Wada SI, Starr A. Generation of auditory brain stem responses (ABRs). III. Effects of lesions of the superior olive, lateral lemniscus and inferior colliculus on the ABR in guinea pig. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1983;56:352–366.

4. Brainstem auditory and somatosensory evoked potentials: a methodological study to evaluate the reproducibility of two devices

Moncho D, Poca MA, Minoves T, Ferré A, Rahnama K, Sahuquillo J

Physiol Meas 35:N51–63, 2014

[doi:10.1088/0967-3334/35/12/N51](https://doi.org/10.1088/0967-3334/35/12/N51)

© Institute of Physics and Engineering in Medicine. Reproduced by permission of IOP Publishing. All rights reserved

<http://iopscience.iop.org/article/10.1088/0967-3334/35/12/N51?fromSearchPage=true>

Note

Brainstem auditory and somatosensory evoked potentials: a methodological study to evaluate the reproducibility of two devices

D Moncho^{1,3}, M A Poca^{2,3}, T Minoves¹, A Ferré^{1,3},
K Rahnama¹ and J Sahuquillo^{2,3}

¹ Clinical Neurophysiology Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Passeig Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona, Spain

² Neurosurgical Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Passeig Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona, Spain

³ Neurosurgical and Neurotrauma Research Unit, Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron Research Institute, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

E-mail: pocama@neurotrauma.net

Received 2 April 2014, revised 14 September 2014

Accepted for publication 23 September 2014


Published 24 November 2014

Abstract

We aimed to determine whether statistical significant differences exist between the sets of results obtained from two devices used in our department for measuring brainstem auditory evoked potentials (BAEPs) and somatosensory evoked potentials (SEPs). We obtained BAEP and median and posterior tibial nerve SEP values bilaterally in ten healthy subjects. The tests were performed on the same subject using two devices consecutively. The equipment consisted of a Nicolet Viking-IV (Nicolet, Madison, WI, USA) and a Viking Select (Viasys Healthcare, Madison, WI, USA), and the same recording electrodes and stimulator (auditory and electrical) were used without modifying any postural position of the subject. The stimuli and recording parameters were the same for both devices. We obtained 20 sets of data for each type of test. The Bland–Altman plots as well as the one-sample *t*-test or Wilcoxon signed rank test were used to compare data between the two groups of data sets. We found no significant differences between the sets of values obtained with the two devices. Our analysis indicates that the two devices are equal in recording all different variables of BAEP and SEP, which allows us to combine the BAEP and SEP data obtained from the two devices for follow-up studies involving quantitative statistical methods.

This study received institutional approval (protocol number PRAG-154/2013).

Keywords: Bland–Altman plot, brainstem auditory evoked potentials, comparison of evoked potential data between two devices, one-sample *t*-test, quantitative statistical studies, somatosensory evoked potentials, Wilcoxon signed rank test

 Online supplementary data available from stacks.iop.org/PMEA/35/120N51

(Some figures may appear in colour only in the online journal)

1. Introduction

It is firmly established that each evoked potential (EP) laboratory should have its own normative data (American Clinical Neurophysiology Society 2006). At the same time, reliability and low intra-laboratory variability should be a priority when more than one device is used for electrophysiological testing.

To reduce variability due to methodological issues, ideally the same device should be used to evaluate EP in the same patient when sequential studies are necessary. However, more than one device may be needed in the same laboratory due to high workload, and replacing or acquiring new hardware may constitute an additional cause for variability between devices.

The many great advances in technology being introduced in EP recording devices have put into question the reproducibility of different devices that were manufactured several years apart. Starting in 1998, the EP recordings in our laboratory have been made using a Nicolet Viking-IV (Nicolet, Madison, WI, USA), and a newer device, a Viking Select (Viasys Healthcare, Madison, WI, USA), has also been used since 2010. On acquiring this second device we soon suspected that results in certain variables differed slightly from those of the older device (figure 1).

While the development of normative data for a new device is considered necessary, the guidelines on EPs (American Clinical Neurophysiology Society 2006) mention the diagnostic reliability of brainstem auditory evoked potentials (BAEPs) and somatosensory evoked potentials (SEPs) tested in the follow-up studies of patients in whom previous recordings were obtained with different devices at different times, so long as the same stimulation and recording parameters were used. This assumption is certainly useful for our clinical practice, just as it may be useful in some research studies.

A different question arises in certain specific types of research studies. Our department is currently conducting follow-up studies of patients using statistical comparisons between quantitative variables of EPs recorded with two different devices.

Surprisingly, to our knowledge there are no references in the literature demonstrating that the numerical values of the variables for quantitative statistical studies for follow-up were strictly reliable when obtained from multiple devices. In this context the validity of any research study may be compromised. This is especially important in follow-up examinations of patients who underwent medical or surgical treatment because precise measurements are required. Differences between measurements could appear when using older and newer devices and this aspect could influence long-term follow-up results. These circumstances have motivated us to conduct this comparative study, the results of which, though perhaps predictable, will confirm the overall validity of the statistical results in follow-up research studies at our center. Our findings may be used to ensure that significant changes in a given variable, for example, before and after surgery, are in no way due to the use of different devices. Additionally, we believe that this study may be useful to other clinical researchers, particularly those in the field of neurophysiology.

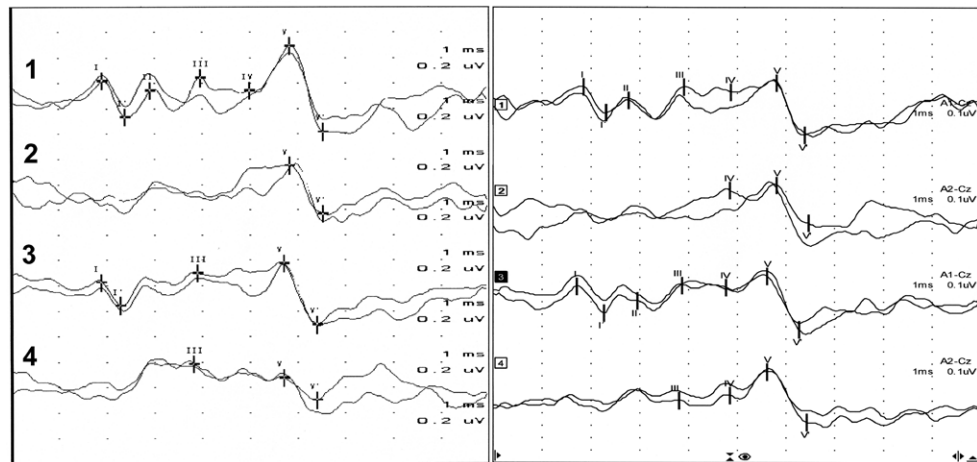


Figure 1. BAEP recordings obtained with Nicolet Viking-IV (left) or Viking Select (right) or device B in the same subject. Channels 1 and 2 were obtained stimulating the left ear and channels 3 and 4 were obtained stimulating the right ear. Channels 1 and 3 recorded the ipsilateral side and channels 2 and 4 recorded the contralateral side. It appears that device A produced longer wave I latency than device B in the right ear (channel 3).

The aim of this study was to determine whether the data obtained from the two devices were consistent when measuring BAEP and SEP. We hypothesized that there were no significant differences in the two sets of data obtained and thus the two devices could be used interchangeably in both clinical practice and quantitative statistical research studies.

2. Methods

2.1 . Study group and inclusion and exclusion criteria

BAEP, median nerve (MN) SEP, and posterior tibial nerve (PTN) SEP were recorded bilaterally in 11 subjects who had given written informed consent. In one participant only SEP was performed and in another participant only BAEP was performed, and these results were combined to constitute a single data set. The participants were volunteers consisting of hospital staff and their family members or friends. Subject age ranged between 18 and 63 years. General inclusion criteria required all subjects to be neurologically normal and have no personal or family history of inherited neurological disorders. For BAEP, subjects could not have any personal or family history of hearing disorders and were audiotically normal for their age. The use of narcotics, stimulants, and/or neurotropic drugs, family or personal history of neurological diseases, and implanted cardiac pacemakers were used as exclusion criteria.

Twenty sets of variables from BAEP were obtained in 10 subjects, 5 men and 5 women, with a mean age of 40.9 years (standard deviation (SD): 4.6), a minimum age of 18 years and a maximum age of 63 years. Twenty more sets of variables from SEP were also obtained in 10 subjects, 5 men and 5 women, with a mean age of 39.3 ± 12.5 years, a minimum age of 18 years, and a maximum age of 59 years. The subject height in this second group ranged between 156 and 179 cm (mean, 167 cm; SD, 8.4).

This study received institutional approval (protocol number PRAG-154/2013).

2.2. EP recording devices

The two units analyzed in our study were a Nicolet Viking-IV (Nicolet, Madison, WI, USA) and a Viking Select (Viasys Healthcare, Madison, WI, USA). The devices that were used to record SEPs and BAEPs in our study are physically separated so that each device collects and estimates the coherent average and the parameters independently with its own hardware and software. Table 1 summarizes the technical characteristics of both devices.

The methodology used for EP recording was consistent with that established by the neurophysiology department of the Vall d'Hebron University Hospital following the guidelines of the International Federation of Clinical Neurophysiology (American Clinical Neurophysiology Society 2006), the recommendations for the clinical use of SEP (Cruccu *et al* 2008), and recommended standards for BAEP (Nuwer *et al* 1994).

2.2.1. Study protocol for BAEPs. BAEPs were obtained using a standard methodology. The acoustic stimulus was applied using the same set of headphones (Telephonics TDH 39P, Huntington, NY, USA) in all recordings. Each ear was stimulated separately using brief 'clicks' (100 μ s square wave electrical pulses) with alternating polarity. Clicks were presented at 11.1 Hz and stimuli were delivered at 70 dB above sensation level (dB above the subject's individual hearing threshold in the ear tested). Contralateral white noise masking was employed at 30 dB below the intensity of the click presented to the ear being tested. Recordings were made using surface electrodes securely fastened at both ear lobes and at the Cz position, according to the 10–20 international system of electroencephalogram electrode placement.

A ground electrode was placed on the forehead. The impedance used in all cases was less than 4000 Ω . The recording electrode on the ipsilateral stimulated ear was labeled Ai and that on the contralateral ear Ac. The recording montage comprised two channels that were recorded simultaneously (ipsilateral and contralateral): channel 1 for the ipsilateral channel (Ai-Cz) and channel 2 for the contralateral channel (Ac-Cz). The low filter was set at 150 Hz and the high filter at 3000 Hz. Recordings were made during the first 10 ms after the stimulus. At least 1000 steps were averaged for each tracing and two or three replications were run and superimposed to ensure reproducibility.

Five waves are registered (figure 1): wave I (organ of Corti in the cochlea or distal portion of the auditory nerve), wave II (cochlear nucleus and proximal intracranial portion of the auditory nerve), wave III (neurons of the superior olivary complex or the trapezoid body), wave IV (ventral nucleus of the lateral lemniscus and preolivary region), and wave V (inferior colliculi) (Buchwald and Huang 1975, Wada and Starr 1983).

2.2.2. Study protocol for SEPs. For SEP recordings, stimulation was made by monophasic square wave electrical pulses of 300 μ s at a constant current using a two-disk electrode connected to the negative (cathode) and positive (anode) poles of the stimulator. The cathode was placed proximally and the anode distally in order to prevent anode block (Mauguière *et al* 1999). Stimulus intensity was set slightly above motor threshold, or at motor plus sensory threshold, which usually yields a reproducible, visible muscle twitch. The same intensity was used for both sides (Cruccu *et al* 2008). The stimulus rate used was 5 Hz. The ground electrode was placed on the forehead. For MN SEPs, the anode was placed on the wrist crease and the cathode approximately 2 cm from the anode. For PTN SEPs, the cathode was placed midway between the medial border of the Achilles tendon and the posterior border of the medial malleolus, while the anode was placed approximately 3 cm from the cathode.

Table 1. Technical specifications of the two devices.

	Nicolet Viking-IV® (Nicolet, Madison, WI, USA)	Viking Select® (Viasys Healthcare, Madison, WI, USA)
Sensitivity	1 μ V/division to 10 mV/division in 13 steps 2V peak-peak max full scale output	1 μ V/division to 10 mV/division in 13 steps
Input impedance	>1000 M Ω	>1000 M Ω
Common mode rejection ratio	>110 dB (316 227 : 1) at 50–60 Hz >100 dB (100 000 : 1) at 10 kHz without electrode switching	>110 dB (316 227 : 1) at 50–60 Hz >100 dB (100 000 : 1) at 10 kHz without electrode switching
Low filter settings	Selectable 6 or 12 dB/octave 0.2, 0.5, 2, 5, 10, 20, 30, (–3 dB) 100, 150, 300, 500, 1k, 2k, 5k (Hz)	0.2, 1, 2, 10, 20, 30, 150, 500 Hz, 1 kHz, 2 kHz, 5 kHz; selectable at 6 or 12 dB/octave slope, 0.1 (select test)
High filter settings	Fixed 12 dB/octave 30, 100, 200, 250, 300, 500, 1k, (–3 dB) 1.5k, 2k, 3k, 5k, 10k, 20k (Hz)	4 and 8 channel: 30, 100, 250, 500, 1 K, 1.5 K, 3 K, 5 K, 10 K Hz; fixed 12 dB/octave slope 2 channel: 100, 250, 500, 1 K, 1.5 K, 3 K, 10 K, 20 K Hz; fixed 12 dB/octave. Notch filter selectable by application, 50 Hz, 60 Hz, on or off
Noise	<0.7 μ V root mean square (RMS) from 2 Hz to 10 kHz with input shorted	<0.7 μ V RMS from 2 Hz to 10 kHz with inputs shorted without electrode switching
Built-in calibration	2, 5, 10, 20, 50, 100, 200, 500, 1000 mV, rectangular pulse	2, 20, 200, 2000, 20 000 μ V, rectangular pulse. Stimulus artifact suppression included in amplifier
Electrode impedance	0–500 k Ω at 20 or 500 Hz (selectable)	Meter built-in impedance meter, 0–180 k Ω at 20 Hz
safety isolation	Fully optically isolated European isolation of type body floating (BF)	Fully optically isolated European isolation of type BF
Resolution	12-bit A/D converter with 1 μ s effective time resolution	16-bit A/D converter with 1 μ s effective time resolution

PTN SEP recordings were made using surface electrodes placed at four levels: peripheral or wave N8 (popliteal crease and 7 cm above for reference), lumbar or wave N22 (L5 and L1 for reference), cervical or wave N28 (Cv7 and Fpz' for reference), and cortical or wave P37 (Cz' and Fpz' for reference). The MN SEP recordings were performed at three levels: peripheral or wave N9 (ipsilateral Erb's point with contralateral Erb's point as reference), cervical or wave N13 (Cv7 with Fpz' as reference), and parietal cortical or wave N20 with cephalic (CP3/CP4-Fpz') and extracephalic (CP3/CP4-contralateral shoulder) references. The skin impedance was less than 4000 Ω for all recording electrodes and the analysis time was 50 ms for upper limb stimulation and 100 ms for lower limb stimulation. Filters were set at 3–2000 Hz. At least 500 steps were averaged and at least two recordings were made to ensure reproducibility.

2.2.3. General strategy used to obtain consecutive EPs in both devices. To carry out the EP tests, the participants lay on a bed in a supine position and were instructed to relax with their eyes closed. The same room was always used and was kept at a constant and comfortable temperature. Each subject was evaluated sequentially with each unit on the same day. The order of testing was randomly varied. The recordings were performed without changing the electrodes and the placement of electrodes was not modified. For each type of EP analysis, 20 recordings were made with each device.

2.2.4. Recorded variables. Data were collected using the following variables: (1) latency of waves I, III, and V, interpeak latencies (IPLs) I–III, III–V, I–V, and V/I amplitude ratio for BAEP; (2) amplitude (P37/N45) and latency (P37) of cortical potential and latencies for cervical (N28), lumbar (N22), and peripheral (N8) potentials for

PTN SEPs; and (3) latency and amplitude of peripheral (N9), cervical (N13), and cortical (N20) potentials, IPLs or peripheral–cervical conduction time (N9–N13) and central (or cervical–cortical) conduction time (N13–N20) for MN SEPs. In all cases, latency was measured in milliseconds and the amplitude in microvolts.

2.3. Statistical analysis

All descriptive statistics were analyzed and summarized using the software R version 3.0.1 (R Core Team 2013). To analyze the differences—in latencies and amplitudes—between the two devices, the difference between each pair of continuous variables (IA–IB, P37A–P37B, etc) was calculated. To detect any significant differences, a two-tailed one-sample *t*-test was used with the hypothesis that the differences between the variables were equal to 0. To correct the alpha error derived from using multiple comparisons, the Bonferroni correction was applied. For variables with differences that did not follow a normal distribution, the appropriate nonparametric test (Wilcoxon signed rank test) was used.

To evaluate the agreement between measurements obtained from both devices, the method proposed by Bland and Altman was employed (Bland and Altman 1986) using the SigmaPlot package for Windows (Version 11.0, Systat Software, Inc, Germany).

3. Results

The following variables were recorded: (a) for BAEP, latency of waves I, III and V, IPLs I–III, III–V and I–V, and V/I amplitude ratio (table 2), (b) for PTN SEP, latency of waves N8, N22, N28, and P37, and P37/N45 amplitude (table 3), and (c) for MN SEP, latency of waves N9, N13, and N20, IPLs N9–N13 and N13–N20, and N9, N13, and N20 amplitudes (table 4). Tables 2, 3 and 4—with individual subject data—are available as supplementary material.

The one-sample *t*-test—with the Bonferroni correction for multiple comparisons—showed no significant differences between the EP values of the two devices ($P > 0.001$) with only one exception: the wave I latency for BAEPs, which showed a significant average difference (0.04 ms), however, this data was not clinically relevant. Similarly, when the Wilcoxon signed rank test was applied, no significant differences were obtained (table 5).

The Bland–Altman plots showed agreement between all parameters obtained with the two devices. All variables were analyzed. For each variable at least 95% of the differences recorded were within the mean ± 1.96 SD, demonstrating that the two devices may be used interchangeably. The corresponding graphs show the most representative parameters from each test: IPL I–V for BAEP (figure 2), P37 latency for PTN SEP (figure 3), and IPL N13–N20 for MN SEP (figure 4).

4. Discussion

The successful clinical application of EP depends, to a large degree, on the availability of carefully collected and skillfully analyzed normative data. When differences in normative data values exist between different laboratories, there are a limited number of causes for such differences: subject characteristics (age, gender, or nonrandom sampling), stimulation parameters,

Table 2. Data of BAEPs parameters obtained from the two devices.

Subject	Sex	Age (years)	Side	Wave I latency (ms)		Wave III latency (ms)		Wave V latency (ms)		I-III interpeak latency (ms)		III-V interpeak latency (ms)		I-V interpeak latency (ms)		V/I amplitude ratio	
				Dev-A	Dev-B	Dev-A	Dev-B	Dev-A	Dev-B	Dev-A	Dev-B	Dev-A	Dev-B	Dev-A	Dev-B	Dev-A	Dev-B
1	M	18	R	1.88	1.79	3.90	3.84	5.72	5.68	2.02	2.05	1.82	1.84	3.84	3.89	1.976	2.033
1	L		L	1.90	1.83	3.82	3.90	5.82	5.80	2.06	2.07	1.86	1.90	3.92	3.97	2.597	1.984
2	F	59	R	1.58	1.50	3.64	3.55	5.68	5.64	2.06	2.05	2.04	2.09	4.10	4.14	1.000	0.943
2	L		L	1.50	1.49	3.62	3.57	5.68	5.57	2.12	2.08	2.06	2.00	4.18	4.08	0.651	1.044
3	F	63	R	1.66	1.55	3.66	3.59	5.60	5.65	2.00	2.04	2.02	2.06	4.02	4.10	1.323	0.629
3	L		L	1.52	1.47	3.58	3.50	5.60	5.50	2.06	2.03	2.02	2.00	4.08	4.03	0.850	0.704
4	F	35	R	1.72	1.65	3.94	3.80	6.12	6.04	2.22	2.17	2.18	2.22	4.40	4.39	1.269	0.855
4	L		L	1.68	1.60	3.86	3.80	6.08	6.00	2.18	2.20	2.22	2.20	4.40	4.40	2.358	1.600
5	F	30	R	1.52	1.45	3.62	3.57	5.68	5.65	2.10	2.12	2.06	2.08	4.20	4.22	0.747	1.126
5	L		L	1.52	1.50	3.68	3.65	5.76	5.70	2.16	2.15	2.08	2.05	4.24	4.20	0.826	1.248
6	M	47	R	1.58	1.58	3.92	3.92	5.96	5.97	2.34	2.34	2.04	2.05	4.38	4.39	2.959	2.653
6	L		L	1.56	1.55	3.92	3.98	5.86	5.87	2.42	2.43	1.88	1.89	4.30	4.32	1.678	1.222
7	M	31	R	1.56	1.55	3.66	3.62	5.58	5.57	2.10	2.07	1.92	1.95	4.02	4.02	0.981	0.980
7	L		L	1.58	1.57	3.68	3.69	5.56	5.55	2.10	2.12	1.88	1.86	3.98	3.98	1.477	1.418
8	M	48	R	1.56	1.52	3.72	3.62	5.70	5.67	2.16	2.10	1.98	2.05	4.14	4.15	0.796	0.595
8	L		L	1.60	1.55	3.78	3.75	5.68	5.64	2.18	2.20	1.90	1.89	4.08	4.09	0.766	0.621
9	M	29	R	1.62	1.58	3.78	3.74	5.48	5.45	2.16	2.16	1.70	1.71	3.86	3.87	1.292	1.359
9	L		L	1.62	1.60	3.66	3.62	5.42	5.40	2.04	2.02	1.76	1.78	3.80	3.80	0.806	0.877
10	F	49	R	1.70	1.70	3.68	3.68	5.42	5.52	1.98	1.98	1.84	1.84	3.82	3.82	2.681	1.770
10	L		L	1.66	1.65	3.66	3.65	5.48	5.49	2.00	2.00	1.82	1.84	3.82	3.84	2.283	2.212

Dev-A = Device A; Nicolet Viking IV; Dev-B = Device B; Viking Select, M = male, F = female, R = right, L = left.

Table 3. Data obtained from PTN SEPs.

Subject	Sex	Age (years)	Height (cm)	Side	N8 latency (ms)		N22 latency (ms)		N28 latency (ms)		P37 latency (ms)		P37/N45 amplitude (μ V)	
					Dev-A	Dev-B	Dev-A	Dev-B	Dev-A	Dev-B	Dev-A	Dev-B	Dev-A	Dev-B
1	M	18	173	R	8.2	8.2	22.0	22.0	30.2	30.2	34.6	34.6	1.925	1.960
1				L	8.0	7.9	22.0	22.0	30.2	30.2	34.8	34.7	1.975	2.100
2	F	59	157	R	8.2	8.3	21.0	21.0	29.6	29.6	38.4	38.5	2.810	2.830
2				L	8.6	8.7	22.6	22.6	30.0	30.0	38.8	38.8	3.535	3.660
11	F	47	164	R	7.6	7.6	21.6	21.6	28.0	28.0	37.8	37.9	1.035	1.370
11				L	7.8	7.8	22.0	22.0	28.4	28.4	37.0	36.9	1.975	2.020
4	F	35	156	R	7.8	7.9	21.4	21.4	28.4	28.4	33.4	33.4	1.920	2.390
4				L	7.8	7.8	21.2	21.2	28.0	28.0	34.4	34.5	5.310	4.970
5	F	30	164	R	8.2	8.2	22.6	22.6	30.2	30.2	38.4	38.4	5.150	5.380
5				L	8.2	8.2	22.2	22.2	29.6	29.6	38.6	38.6	4.005	4.480
6	M	47	179	R	9.8	9.8	25.2	25.2	31.6	31.6	39.4	39.4	1.717	1.570
6				L	9.6	9.6	25.0	25.0	31.6	31.6	39.8	39.8	1.350	1.320
7	M	31	173	R	8.4	8.4	22.2	22.2	30.2	30.2	36.6	36.7	0.935	1.040
7				L	8.2	8.2	22.6	22.6	30.2	30.2	36.4	36.4	1.405	1.500
8	M	48	179	R	9.0	9.0	24.8	24.8	33.4	33.4	42.4	42.4	1.505	1.580
8				L	9.0	9.0	23.6	23.6	33.6	33.6	43.4	43.4	1.090	1.440
9	M	29	162	R	7.6	7.7	21.4	21.4	27.8	27.8	36.6	36.6	0.775	0.770
9				L	7.6	7.6	21.2	21.2	28.2	28.2	36.6	36.6	0.570	0.550
10	F	49	163	R	8.4	8.3	24.2	24.2	28.2	28.2	36.2	36.1	1.660	1.630
10				L	8.6	8.6	23.6	23.6	28.8	28.8	36.8	36.8	1.715	1.840

Dev-A = Device A; Nicolet Viking IV; Dev-B = Device B; Viking Select, M = male, F = female, R = right, L = left.

Table 4. Data obtained from MN SEPs.

Subject	Sex	Age (years)	Height (cm)	Side	N9 latency (ms)		N13 latency (ms)		N20 latency (ms)		N9-N13 latency (ms)		N13-N20 latency (ms)		N9 amplitude (µV)		N13 amplitude (µV)		N20 amplitude (µV)		
					Dev-A	Dev-B	Dev-A	Dev-B	Dev-A	Dev-B	Dev-A	Dev-B	Dev-A	Dev-B	Dev-A	Dev-B	Dev-A	Dev-B	Dev-A	Dev-B	Dev-A
1	M	18	173	R	9.6	9.6	13.2	13.2	18.6	18.6	3.6	3.6	5.4	5.4	11.09	11.13	3.795	3.795	3.704	3.800	3.940
1	L	9.5	9.5	13.2	13.2	18.5	18.5	3.7	3.7	3.7	3.7	5.3	5.3	9.060	9.712	3.850	3.850	3.926	2.545	2.408	
2	F	59	157	R	9.9	9.9	12.9	12.9	18.4	18.3	3.0	3.0	5.5	5.5	4.475	4.598	2.650	2.616	4.895	4.820	
2	L	9.3	9.4	12.3	12.3	17.9	17.9	3.0	3.0	2.9	2.9	5.6	5.6	6.770	6.004	3.330	3.330	3.708	2.495	2.526	
11	F	47	164	R	9.7	9.7	12.8	12.8	18.1	18.1	3.1	3.1	5.3	5.3	6.350	6.262	2.755	2.760	3.170	3.528	
11	L	9.6	9.6	12.8	12.8	18.1	18.1	3.2	3.2	3.2	3.2	5.3	5.3	6.715	6.682	4.315	4.348	2.335	2.422		
4	F	35	156	R	8.7	8.7	11.7	11.7	16.9	16.9	3.0	3.0	5.2	5.2	9.840	9.384	3.280	3.498	8.120	8.548	
4	L	8.6	8.6	11.6	11.6	16.6	16.6	3.0	3.0	3.0	3.0	5.0	5.0	5.045	5.546	3.325	3.334	8.120	8.160		
5	F	30	164	R	10.0	10.0	13.1	13.1	18.7	18.6	3.1	3.1	5.5	5.5	4.425	4.746	3.900	3.560	1.870	1.682	
5	L	9.5	9.5	12.7	12.7	18.4	18.4	3.2	3.2	3.2	3.2	5.7	5.7	7.705	8.478	4.110	4.498	2.810	2.464		
6	M	47	179	R	10.7	10.7	14.1	14.1	20.1	20.1	3.4	3.4	6.0	6.0	3.750	3.684	1.820	2.298	4.320	4.322	
6	L	10.4	10.4	14.5	14.5	20.2	20.3	4.1	4.1	4.1	4.1	5.7	5.8	2.390	2.346	2.550	2.514	2.860	2.848		
7	M	31	173	R	9.4	9.5	13.9	13.9	19.1	19.0	4.5	4.4	5.2	5.1	5.880	6.904	2.965	3.098	1.770	2.072	
7	L	9.4	9.4	13.9	13.9	19.0	19.1	4.5	4.5	4.5	4.5	5.1	5.2	6.660	7.288	2.185	1.944	2.235	2.288		
8	M	48	179	R	10.7	10.6	14.3	14.3	18.3	18.3	3.6	3.7	4.0	4.0	6.455	7.624	1.870	2.004	1.195	1.462	
8	L	10.5	10.5	14.2	14.2	18.3	18.3	3.7	3.7	3.7	3.7	4.1	4.1	6.090	6.936	2.135	2.222	1.195	1.144		
9	M	29	162	R	9.9	9.8	13.5	13.5	18.9	18.8	3.6	3.6	5.4	5.3	4.680	4.650	3.380	3.270	1.665	1.964	
9	L	9.6	9.5	13.1	13.1	18.6	18.6	3.5	3.6	3.5	3.6	5.5	5.5	6.560	6.354	3.540	3.436	1.875	1.506		
10	F	49	163	R	9.2	9.2	12.4	12.4	18.0	17.8	3.2	3.2	5.4	5.6	3.695	3.430	3.125	3.180	1.715	1.850	
10	L	9.3	9.3	12.6	12.6	18.0	18.0	3.3	3.3	3.3	3.3	5.4	5.4	2.860	2.954	3.280	3.410	2.235	2.244		

Dev-A = Device A; Nicolet Viking IV; Dev-B = Device B; Viking Select, M = male, F = female, R = right, L = left.

Table 5. Analysis of the differences in the EP parameters recorded by the two devices (A: Nicolet Viking-IV® and B: Viking Select®). $N = 20$. (One-sample t -test, $\mu = 0.0$; Wilcoxon signed rank test).

	Differences A-B						t -test		Wilcoxon signed rank test	
	Mean	SD	Median	IQR	Min	Max	t	W	P	
BAEPs										
Wave I latency (ms)	0.04	0.03	0.04	0.06	0.00	0.11	5.53	—	<0.001	
Wave III latency (ms)	0.04	0.05	0.04	0.06	-0.08	0.14	3.21	—	NS	
Wave V latency (ms)	0.03	0.05	0.03	0.05	-0.10	0.11	2.36	—	NS	
I-III interpeak latency (ms)	0.00	0.03	0.00	0.05	-0.04	0.06	0.66	—	NS	
III-V interpeak latency (ms)	-0.01	0.03	-0.02	0.06	-0.07	0.06	-0.70	—	NS	
I-V interpeak latency (ms)	-0.01	0.03	-0.01	0.02	-0.08	0.10	-1.58	—	NS	
V/I amplitude ratio	0.17	0.38	0.11	0.50	-0.42	0.91	2.04	—	NS	
PTN SEPs										
N8 latency (ms)	-0.01	0.06	0.00	0.00	-0.10	0.10	—	7	NS	
N22 latency (ms)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	NA	NA	NS	
N28 latency (ms)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	NA	NA	NS	
P37 latency (ms)	-0.01	0.06	0.00	0.00	-0.10	0.10	—	12	NS	
P37/N45 amplitude (μ V)	-0.10	0.20	-0.09	0.19	-0.48	0.34	-2.32	—	NS	
MN SEPs										
N9 latency (ms)	0.01	0.05	0.00	0.00	-0.10	0.10	—	6	NS	
N13 latency (ms)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	NA	NA	NS	
N20 latency (ms)	0.02	0.07	0.00	0.05	-0.10	0.20	—	7	NS	
N9-N13 interpeak latency (ms)	-0.01	0.05	0.00	0.00	-0.10	0.10	—	6	NS	
N13-N20 interpeak latency (ms)	-0.02	0.07	0.00	0.00	-0.20	0.10	—	6	NS	
N9 amplitude (μ V)	-0.21	0.51	-0.07	0.72	-1.17	0.77	-1.83	—	NS	
N13 amplitude (μ V)	-0.06	0.20	-0.04	0.19	-0.48	0.34	-1.30	—	NS	
N20 amplitude (μ V)	-0.05	0.22	-0.04	0.27	-0.43	0.37	-1.03	—	NS	

BAEPs = brainstem auditory evoked potentials, PTN SEPs = posterior tibial nerve somatosensory evoked potentials, MN SEPs = median nerve somatosensory evoked potentials, t -test = one-sample t -test for testing that the mean difference between devices was 0, SD = standard deviation, IQR = Interquartile range, NS = not significant ($P > 0.001$, Bonferroni for multiple t -tests correction), NA = test not available because the difference between all pairs of measurements was 0, Wilcoxon signed rank test = non-parametric test for non-normally distributed differences between devices.

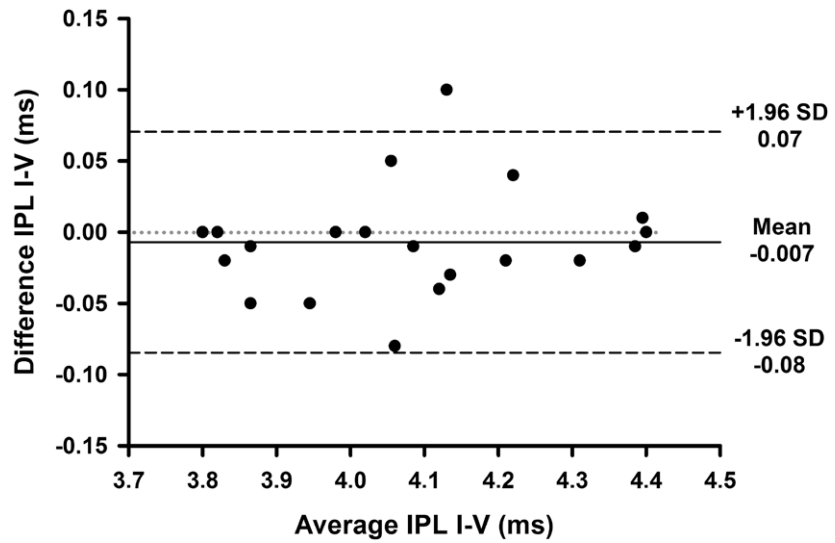


Figure 2. Bland–Altman plots of the agreement between BAEPs recorded by two devices: a Nicolet Viking-IV (Nicolet, Madison, WI, USA) and a Viking Select (Viasys Healthcare, Madison, WI, USA). IPLs I–V for BAEP is shown. The y axis represents the differences between data obtained in the two devices, which are plotted against their mean values represented in the x axis. At least 95% of the differences are within the mean \pm 1.96 SD.

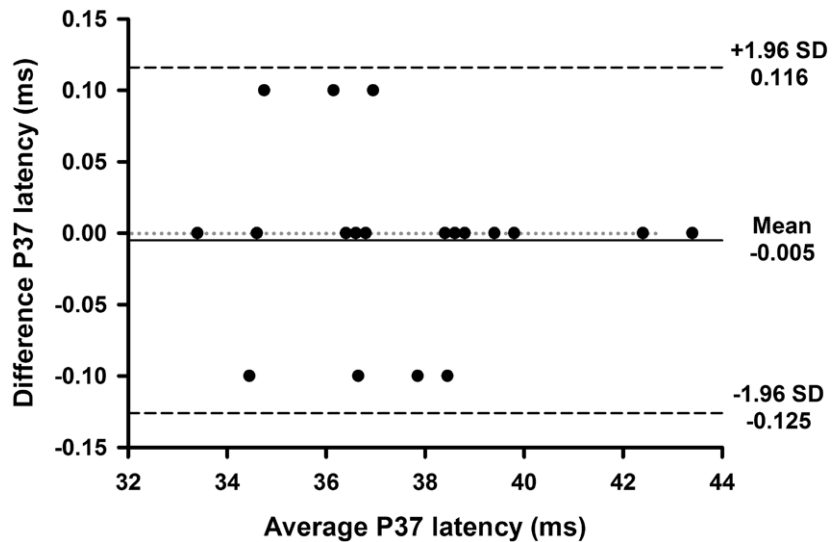


Figure 3. Bland–Altman plots of the agreement between PTN SEPs recorded by two devices: a Nicolet Viking-IV (Nicolet, Madison, WI, USA) and a Viking Select (Viasys Healthcare, Madison, WI, USA). Latency of wave P37 for PTN SEP is shown. The y axis represents the differences between data obtained in the two devices, which are plotted against their mean values represented in the x axis. At least 95% of the differences are within the mean \pm 1.96 SD.

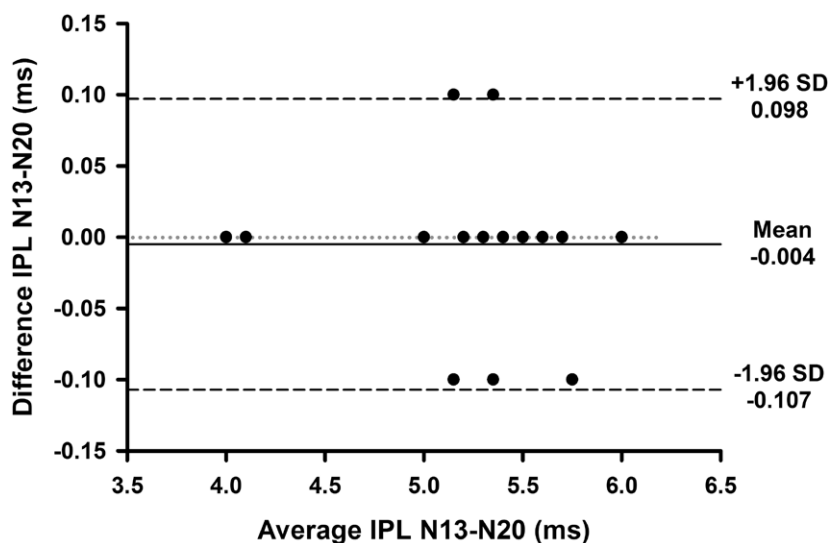


Figure 4. Bland–Altman plots of the agreement between MN SEPs recorded by two devices: a Nicolet Viking-IV (Nicolet, Madison, WI, USA) and a Viking Select (Viasys Healthcare, Madison, WI, USA). IPLs N13-N20 for MN SEP is shown. The y axis represents the differences between data obtained in the two devices, which are plotted against their mean values represented in the x axis. At least 95% of the differences are within the mean ± 1.96 SD.

recording parameters, and data reduction algorithms (‘peak picking’ rules) (American Clinical Neurophysiology Society 2006).

When organizing new laboratories, it is acceptable to use the normative data published by another center as a reference provided that the same stimuli, recording parameters, and methods of interpretation of findings are used (American Clinical Neurophysiology Society 2006). According to the American Clinical Neurophysiology Society guidelines, at least 20 normal subjects within the same age range must be tested to obtain the reference range for any laboratory on the basis that 95–99% of these subjects will fall within the normal range (American Clinical Neurophysiology Society 2006). The same approach should be used to assess normality when several devices are used in the same laboratory and to study EP in certain diseases using different devices, or perform follow-up studies in a patient who was previously tested with another device.

Nevertheless, a different question arises when we need to carry out research studies with statistical comparisons of quantitative variables recorded with different devices. At present, in our EP laboratory we use two devices for EP recordings: the Nicolet Viking-IV (since 1998) and the Viking Select (since 2010). In order to perform follow-up BAEP and SEP research studies in the same patient with either of these two devices, it was necessary to first demonstrate that there were no significant differences in any of the variables recorded in both BAEP and SEP tests.

In summary, we found no statistically significant differences between the variables analyzed with the two devices with the exception of the wave I latency, which may need to be taken into account depending on the type of research study being performed. In addition, high agreement between the devices was found when the method proposed by Bland and Altman was used for all variables studied.

5. Conclusion

Our findings demonstrate that the Nicolet Viking-IV and the Viking Select devices are equally accurate in recording almost all variables of BAEPs and SEPs, and thus the two devices may be used interchangeably. These findings therefore confirm that it is possible to accurately conduct follow-up research studies comparing quantitative variables recorded in patients who were evaluated at different times using either device.

Acknowledgments

We would like to thank the personnel of the neurophysiology department, especially nurses M V Soriano, M A Planelles, and M E Bas for their help and technical assistance in carrying out evoked potential recordings.

The authors report no conflict of interest concerning the materials or methods used in this study.

References

- American Clinical Neurophysiology Society 2006 Guideline 9A: guidelines on evoked potentials *J. Clin. Neurophysiol. Off. Publ. Am. Electroencephalogr. Soc.* **23** 125–37
- Bland J M and Altman D G 1986 Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement *Lancet* **1** 307–10
- Buchwald J S and Huang C 1975 Far-field acoustic response: origins in the cat *Science* **189** 382–4
- Cruccu G, Aminoff M J, Curio G, Guerit J M, Kakigi R, Mauguière F, Rossini P M, Treede R D and Garcia-Larrea L 2008 Recommendations for the clinical use of somatosensory-evoked potentials *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* **119** 1705–19
- Mauguière F *et al* 1999 Somatosensory evoked potentials. The International Federation of Clinical Neurophysiology *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Suppl.* **52** 79–90
- Nuwer M R, Aminoff M, Goodin D, Matsuoka S, Mauguière F, Starr A and Vibert J F 1994 IFCN recommended standards for brain-stem auditory evoked potentials. Report of an IFCN committee. International Federation of Clinical Neurophysiology *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **91** 12–7
- R Core Team 2013 R: a language and environment for statistical computing www.R-project.org/
- Wada S I and Starr A 1983 Generation of auditory brain stem responses (ABRs): III. Effects of lesions of the superior olive, lateral lemniscus and inferior colliculus on the ABR in guinea pig *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **56** 352–66



CrossMark

Corrigendum: Brainstem auditory and somatosensory evoked potentials: a methodological study to evaluate the reproducibility of two devices (2014 *Physiol. Meas.* 35 N51–63)

D Moncho^{1,3}, M A Poca^{2,3}, T Minoves¹, A Ferré^{1,3}, K Rahnama¹ and J Sahuquillo^{2,3}

¹ Clinical Neurophysiology Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Passeig Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona, Spain

² Neurosurgical Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Passeig Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona, Spain

³ Neurosurgical and Neurotrauma Research Unit, Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron Research Institute, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

Received 3 December 2014

Accepted for publication 4 December 2014

Published 16 December 2014

The SEP recording filters values (in the text) should read '10–3000 Hz' instead of '3–2000 Hz' (page N55, first paragraph, line 9).

5. Are evoked potentials clinically useful in the study of patients with Chiari malformation Type 1?

Moncho D, Poca MA, Minoves T, Ferré A, Cañas V, Sahuquillo J

J Neurosurg. Published online April 15, 2016

DOI: 10.3171/2015.11.JNS151764

© by the American Association of Neurological Surgeons. Reproduced by permission of the Journal of Neurosurgery Publishing Group

<http://thejns.org/doi/abs/10.3171/2015.11.JNS151764>



Are evoked potentials clinically useful in the study of patients with Chiari malformation Type 1?

Dulce Moncho, MD,^{1,3} Maria A. Poca, MD, PhD,^{2,3} Teresa Minoves, MD,¹ Alejandro Ferré, MD,^{1,3} Victoria Cañas, MSc,³ and Juan Sahuquillo, MD, PhD^{2,3}

¹Clinical Neurophysiology Department, ²Neurosurgical Department, and ³Neurotraumatology and Neurosurgery Research Unit (UNINN), Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron Research Institute, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain

OBJECTIVE In this study, the authors describe the brainstem auditory evoked potential (BAEP) and somatosensory evoked potential (SSEP) alterations found in a large cohort of patients with Chiari malformation Type 1 (CM-1), the relationship between the BAEPs/SSEPs and the clinical findings, the abnormalities in patients with associated syringomyelia, and the clinical and neuroradiological risk factors that are associated with abnormal evoked potentials (EPs).

METHODS A prospectively collected database containing 545 patients with CM-1 was queried to search for patients satisfying the following criteria: 1) an age of at least 14 years, 2) neuroradiological criteria of CM-1, 3) no prior Chiari-related surgeries, and 4) preoperative EP studies conducted at the authors' institution. The 200 patients included in this cohort were classified into CM-0, CM-1, and CM-1.5 subtypes. Linear, planimetric, and angular measurements of the posterior fossa were conducted, as well as syringomyelia measurements. Two separate multiple logistic regression models were used, one to predict the covariates associated with abnormal BAEPs, and a second model to explore the variables associated with an abnormal SSEP. In these models, the BAEPs and SSEPs were dichotomized as being normal or abnormal.

RESULTS Headaches were the main symptom in 70.5% of the patients, and Valsalva-induced headaches were most frequent in patients with CM-1 and CM-1.5 compared with patients with CM-0 ($p = 0.031$). BAEPs were abnormal in 38.5% of patients, and abnormal SSEPs were found in 43.5% of the entire cohort. Syringomyelia was most frequent in patients with CM-0 (64.3%) and CM-1 (51.1%) compared with those with CM-1.5 (34.7%; $p = 0.03$). Age (OR 1.03, 95% CI 1.00–1.06), the degree of tonsillar herniation (OR 1.08, 95% CI 1.01–1.16), and lower cranial nerve dysfunction (OR 3.99, 95% CI 1.29–14.01) had a statistically significant correlation with abnormal BAEPs. Only age (OR 1.07, 95% CI 1.04–1.10) and the degree of tonsillar herniation (OR 1.11, 95% CI 1.04–1.19) had a statistically significant correlation with abnormal SSEPs.

CONCLUSIONS A high percentage of patients with CM-1 exhibited EP alterations regardless of their clinical or radiological findings. These findings suggest that EPs do not add any clinically relevant information nor are they helpful in establishing which symptomatic patients with CM should undergo surgical treatment. However, BAEP and SSEP studies clearly play an important role in incidentally detected patients with CM and may help to establish objective evidence of subclinical dysfunctions. In addition, neurophysiological studies may help to define subgroups of patients who require further testing and follow-up to personalize strategies for the management of incidental and oligosymptomatic patients.

<http://thejns.org/doi/abs/10.3171/2015.11.JNS151764>

KEY WORDS Chiari malformation; brainstem auditory evoked potential; somatosensory evoked potential; syringomyelia; diagnostic and operative techniques

ABBREVIATIONS AP = anteroposterior; BAEP = brainstem auditory evoked potential; CM = Chiari malformation; CM-0 = CM Type 0; CM-1 = CM Type 1; CM-1.5 = CM Type 1.5; CVJ = craniovertebral junction; EP = evoked potential; FM = foramen magnum; IPL = interpeak latency; MN = median nerve; PF = posterior fossa; PFR = PF reconstruction; PTN = posterior tibial nerve; SCR = syringo-cord ratio; SSEP = somatosensory evoked potential; VB = vertebral body.

ACCOMPANYING EDITORIAL DOI: 10.3171/2015.12.JNS152624.

SUBMITTED July 28, 2015. **ACCEPTED** November 12, 2015.

INCLUDE WHEN CITING Published online April 15, 2016; DOI: 10.3171/2015.11.JNS151764.

D. Moncho et al.

THE term Chiari malformation (CM) defines a group of neurodevelopmental disorders that share a variable hindbrain herniation below the foramen magnum (FM). Despite the fact that more than a century has passed since the original description of CM by the Austrian pathologist Hans Chiari in 1891,^{11–13} the terminology of CM remains a source of considerable debate and confusion. Due to the secondary role that Arnold played in the original description, “Chiari malformation” is the most widely accepted eponym.³³

The diagnosis and treatment of CM has been strongly influenced by the neuroradiological criteria used for its diagnosis; its classification continues to be based on the original description of CM having 4 types.^{11–13} CM Type 1 (CM-1) is defined as a variable descent of 1 or both cerebellar tonsils below the FM. Because most patients are referred for MRI in the workup for recurrent headaches, the initial detection is made by neuroradiologists who may use different tonsillar herniation cutoffs—3 and 5 mm are the most commonly used—for making a diagnosis.^{4,6,7,27,29,38,41} These variable cutoffs result from several MRI studies that have analyzed the relative position of the cerebellar tonsils in healthy volunteers, patients with unrelated CM complaints, and symptomatic CM patients. Barkovich et al. had a dominant influence on defining CM-1 as a tonsillar herniation below the FM that was more than 3 mm measured on a T1-weighted midsagittal MR image.⁴ However, different studies have shown that the degree of tonsillar herniation is not related to the severity of the symptoms and that syringomyelia, a finding that affects 30%–65% of patients with CM-1,^{7,28} is frequently observed in patients with minimal or no tonsillar herniation but with a crowded posterior fossa (PF).⁶

It is accepted that classic CM-1 is a congenital disease characterized by autosomic dominant transmission.⁴³ The most frequent finding is a hypoplasia of the PF that induces a variable descent of the hindbrain below the FM. CM-1 has been a contentious subject in the last two decades because of the wide availability of MRI and its frequent incidental diagnosis both in adult and pediatric populations. Many patients are diagnosed incidentally or in very early stages of the disease; other patients are referred to a neurologist or neurosurgeon because of overt symptomatology or the existence of a spinal cord syrinx. One of the most controversial issues clinicians face is whether surgery is necessary in patients who are oligosymptomatic or asymptomatic and present with moderate to severe tonsillar herniation. Many of these patients present with significant alterations in sleep, a pattern of severe sleep apnea-hypopnea syndromes, and even respiratory failure.^{7,16} A second group to be concerned about is oligosymptomatic/asymptomatic patients with an incidentally detected syrinx. In this group, the degree of tonsillar herniation is a poor predictor of whether these patients will experience clinical progression and if the risk-to-benefit ratio of surgery is acceptable compared with the natural evolution of the disease.

The increased availability of high-field MRI has enabled detailed studies of many patients with CM-1. These studies have revealed that the traditional neuroradiological criteria do not correlate well with the more severe symp-

toms that patients with CM present with, such as syringomyelic syndrome and/or sleep apnea.^{6,7} In 1998, Iskandar et al. presented 5 pediatric patients with significant syringomyelia, a crowded PF, and no tonsillar herniation.¹⁹ Some authors have used the term Chiari Type 0 (CM-0) to define this syndrome characterized by a reduced or absent cisterna magna as a surrogate measure of PF overcrowding.^{6,23,26,39} In addition, Tubbs et al. introduced the term CM Type-1.5 (CM-1.5) in 2004 to describe a subgroup of patients with CM-1 who, in addition to tonsillar herniation, also presented with caudal descent of the brainstem below the FM.⁴¹

In the CM workup, brainstem auditory evoked potentials (BAEPs) and somatosensory evoked potentials (SSEPs) are useful but neglected methods to assist in decision-making. Evoked potential (EP) studies are not routinely conducted in these patients and their predictive values remain unknown. A few studies have described the findings of EP recordings in terms of their role in the diagnosis and follow-up of CM-1. However, with the exception of our preliminary report published elsewhere,³¹ all studies to date have included fewer than 28 patients³² and only 1 report conducted both BAEP and SSEP recordings in a single pediatric patient.⁴⁵ It is therefore quite clear that further studies with larger cohorts are needed. The purpose of this study was to describe the BAEP and SSEP alterations found in a large cohort of patients with classic CM-1 without significant ventral compression of the brainstem or basilar invagination, as well as their relationship to the clinical findings, their frequency in the different subtypes of CM (CM-0, CM-1, and CM-1.5), and the abnormalities in patients with associated syringomyelia. A second goal was to determine the risk factors that were associated with normal/abnormal EPs. Knowledge of these factors can help to define a subgroup of patients who require further testing and closer follow-up. In addition, identifiable risk factors may be useful for developing personalized strategies for the management and follow-up of incidentally detected and oligosymptomatic patients.

Methods

All data were obtained at our institution, a large tertiary care setting with a referral pattern for CM and other congenital anomalies of the craniovertebral junction (CVJ) in both adults and children. In 2007, a research database was established to register all patients admitted to the Department of Neurosurgery of the Vall d’Hebron University Hospital for study or surgical treatment of these conditions. Data from patients treated from 1989 to 2005 were entered into the database retrospectively, and patients have been prospectively included since 2006. In this database, a core data set of clinical data and neuroradiological, neurophysiological, follow-up, and outcome measures was recorded by the 2 authors in charge of surgical treatment (M.A.P. and J.S.). Additional MRI measurements were performed retrospectively. The routine study protocol in this period was modified slightly but always included a structured anamnesis and neurological examination, cranial and spinal MRI, and CT scan of the CVJ with coronal, sagittal, and 3D reconstructions. In 1998, BAEPs and SSEPs were in-

roduced into the routine workup, and whole-night polysomnography for the detection of covert sleep disorders was incorporated into the protocol in 2006.¹⁶ In surgical candidates, a CT angiogram is also routinely conducted to detect arterial and venous abnormalities of the CVJ.

Study Population

A database containing 547 patients was queried to search for patients admitted from January 1, 2006, to December 31, 2014. Inclusion criteria were the following: 1) patients over 14 years old; 2) neuroradiological criteria of CM-1; 3) no prior Chiari-related surgery; and 4) preoperative EP studies (BAEPs and SSEPs) conducted at the Department of Neurophysiology of our institution. CM-1 was diagnosed in cases of tonsillar herniation of at least 3 mm below the FM plane (basion-opisthion line; subtypes CM-1 and CM-1.5) or when patients had an absent cisterna magna, tonsillar herniation less than 3 mm, and/or associated syringomyelia (subtype CM-0).

We excluded all patients who presented with hindbrain herniation as a part of what we define as complex CVJ malformations. The complex CVJ malformation usually presents with tonsillar herniation and at least 3 of the following abnormalities: significant retroflexed odontoid, basilar invagination, platybasia, severe bone abnormalities in the C0–C2 complex, uni- or bilateral occipital condyle hypoplasia, atlantooccipital assimilation, and/or other abnormalities that condition an anterior compression of the cervicomedullary junction. All patients with CM-1 and concomitant diseases that may alter EP recordings—including deafness since childhood, severe neuropathy or other associated CNS diseases such as demyelinating disease, tumors, etc.—were also excluded. The study received institutional review board approval.

CM Classification

Although most patients included in our cohort could be considered to have classic CM-1, for the purposes of this study we divided the entire cohort into the categories suggested by Tubbs et al.⁴⁰ In this classification (CM-0, CM-1, and CM-1.5) we introduced a minor modification in the threshold used to separate CM-0 from CM-1. We used the cutoff of 3 mm and not the 5 mm proposed by Tubbs et al.⁴⁰ The rationale for this modification is explained in the discussion. Examples of the 3 types of patients are shown in Fig. 1.

Morphometric Parameters in Neuroimaging Studies

All patients underwent complete neuroradiological studies available directly from our Picture Archiving and Communication System. These were in DICOM format or in digitalized format of original nondigital MR images. For all morphometric analysis, representative images of the MRI were exported to a compatible image file format (TIFF, JPEG, or PNG) and analyzed using the public domain ImageJ software (version 1.43, NIH; <http://rsb.info.nih.gov/ij>). From the digitalized images, the following craniometric parameters were evaluated and are summarized in Fig. 1.

Linear and Planimetric Parameters

A number of linear and planimetric parameters were evaluated. The Evans index was defined as the maximal ventricular distance between both frontal horns at the level of the foramen of Monro divided by the maximum transverse inner diameter of the skull in the same CT scan slice.¹⁵ The FM anteroposterior (AP) diameter, the greatest sagittal diameter of the FM, was measured as the basion-opisthion distance rounded to the nearest millimeter on a sagittal midline T1-weighted MR image. Tonsillar herniation was measured in a manner similar to that used in other studies on a sagittal midline T1-weighted MR image.^{4,27} Briefly, a line connecting the basion and opisthion was drawn to define the plane of the FM. Tonsillar herniation was then quantified by extending a line perpendicular from the basion-opisthion line to the most caudal part of the tonsils (Fig. 1). The tonsillar position above the FM was assigned a negative value.

Clivus length was the distance between the top of the dorsum sellae and the basion (in the same sagittal MRI slice in which tonsillar herniation was evaluated). The odontoid tip–Chamberlain's line distance was defined as the distance in millimeters from the tip of the odontoid above or below Chamberlain's line (the line drawn from the posterior hard palate to the tip of the opisthion) on the midsagittal midline T1-weighted MR image. Finally, the sagittal PF area was determined. As previously described by Urbizu et al.,⁴² the MRI midsagittal slice was used to calculate the area of the PF in the midline. A polygon was drawn with the following boundaries: the full length of the tentorium until its insertion in the occipital bone, a line following the inner cortical margin of the occipital bone from the insertion of the tentorium into the opisthion, the opisthion-basion line, the clivus from the basion to the dorsum sellae, and a final line extending from the latter point to the most anterosuperior part of the tentorium (Fig. 1).

Angular Measurements

As previously described⁴³ and also shown in Fig. 1, 3 angular measurements were obtained: the tentorium-occipital bone angle, the basal angle, and Wackenheim's (or the clivus-canal) angle. The tentorium-occipital bone angle was measured as the angle formed by the tentorium and supraocciput.⁹ The basal angle was defined as the angle formed by a line extending from the nasion to the top of the dorsum sellae; a second line was drawn from the dorsum sellae to the basion.²² Wackenheim's angle, or the clivus-canal angle, was measured on a midsagittal T1-weighted MRI slice; it was defined as the angle formed by a line extending along the posterior surface of the clivus extended to the most superodorsal part of the dens and then downward to the most inferodorsal portion of the C-2 vertebral body (VB).⁸

Syringomyelia Measurements

In patients with syringomyelia, a number of measurements (Fig. 1) were conducted. Extension of the syrinx was defined as the number of VBs between the superior and the inferior limit of the cavity. The maximum AP diameter of the syrinx at its widest level was measured on

D. Moncho et al.

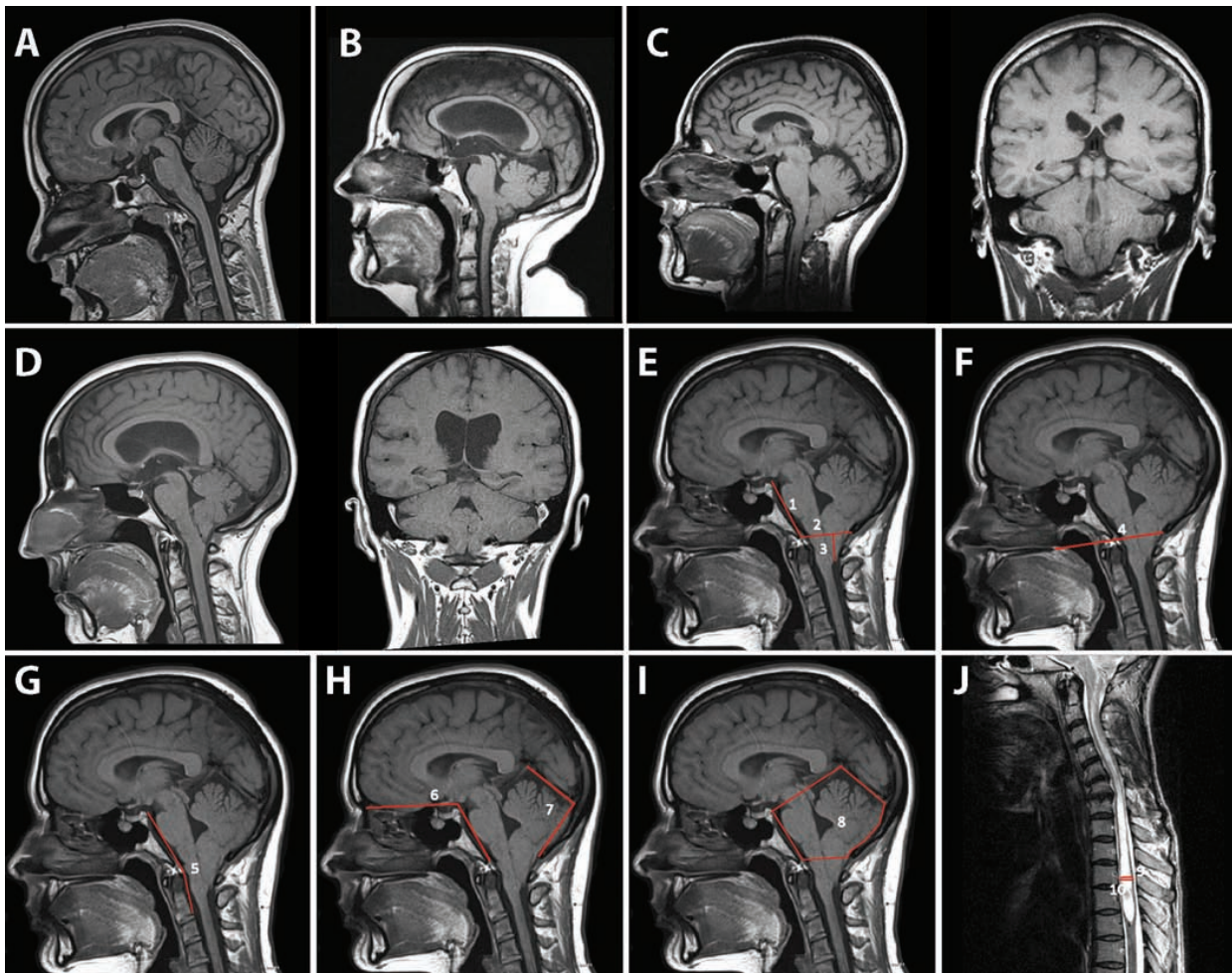


FIG. 1. Examples of the 3 types of CMs and morphometric measurements of the different anatomical structures of the PF and the CVJ. **A:** Midsagittal-T1 weighted image of a 19-year-old woman with headaches suggestive of migraine, who was used as a control. Cerebellar tonsils are well above the FM and the cisterna magna is opened. **B:** CM-0. Image from a 54-year-old woman admitted because of a 6-month history of dysphagia. In this sagittal MR image, a ventricular dilation is observed, together with a tonsillar herniation of 3 mm. **C:** CM-1. Images from a 34-year-old woman with a 5-year medical history of straining-induced occipital headaches and dizziness and subjective weakness in the left arm. Midsagittal (*left*) and coronal (*right*) T1-weighted images show severe bilateral tonsillar herniation reaching C-2 and associated cervical cord syringomyelia. **D:** CM-1.5. Images from a 52-year-old woman with insidious symptoms in the last 3 years of cough-induced occipital headache, dizziness, and difficulty swallowing solid foods. Midsagittal (*left*) and coronal (*right*) T1-weighted images show hydrocephalus (Evans index 0.36), a bilateral symmetric 8-mm tonsil descent of both cerebellar tonsils below the FM, and an obex (*left*) well below the FM plane. **E:** Image showing the clivus length (1), opisthion-basion line (2), and line measuring the descent (mm) of the cerebellar tonsils below the FM (3). **F:** Example of Chamberlain's line (4), or the line drawn from the posterior hard palate to the tip of the opisthion on the midsagittal midline T1-weighted MR image. **G:** MR image demonstrating Wackenheim's angle (5), or clivus-canal angle. **H:** The basal angle (6) is the angle formed by a line extending from the nasion to the top of the dorsum sellae and a second line from the dorsum sellae to the basion. The tentorium-occipital bone angle (7) is the angle formed by the line following the tentorium and the supraocciput. **I:** The sagittal PF area (8) is calculated in the MRI midsagittal slice as a polygon drawn with the following boundaries: the full length of the tentorium until its insertion in the occipital bone, a line following the inner cortical margin of the occipital bone from the insertion of the tentorium into the opisthion, the opisthion-basion line, the clivus from the basion to the dorsum sellae, and a final line extending from the latter point to the most anterosuperior part of the tentorium. **J:** Cervicodorsal syringomyelia (9) is the maximum AP diameter of the syrinx at its widest level. The spinal cord diameter (10) is the maximum AP diameter of the spinal cord at the same level in which the maximum diameter of the syrinx was measured. Figure is available in color online only.

the midsagittal MRI slice. The spinal cord diameter was defined as the maximum AP diameter of the spinal cord at the same level in which the maximum AP diameter of the syrinx was measured. The syringo-cord ratio (SCR) was used in a previous paper³⁷ and is calculated by dividing (at the widest level of the syrinx) the maximum AP distance of the syrinx by the AP of the spinal cord at the same level. The SCR (%) = AP diameter of the syrinx/AP diameter of spinal cord \times 100.

Definitions

Hydrocephalus was defined as an Evans index greater than 0.30,¹⁵ and basilar invagination was defined according to the criteria of Batista et al., i.e., when the tip of the odontoid was at least 3 mm above Chamberlain's line.⁵

Brainstem Auditory Evoked and Somatosensory Evoked Potentials

Methods described below have been described in detail elsewhere.³¹ In summary, BAEPs and SSEPs in patients with CM-1 were recorded using a Nicolet Viking-IV EMG/EP unit (Nicolet) following the guidelines of the American Electroencephalographic Society,¹ the "Recommendations for the clinical use of somatosensory-evoked potentials,"¹⁴ and the "IFCN recommended standards for short latency somatosensory evoked potentials."³⁴ To obtain normative data, we used a second device, the Viking Select (Viasys Healthcare), acquired in 2010. The comparative study between EP values obtained in patients with CM-1 and those of the normal control group was conducted after demonstrating the reproducibility of both devices.³⁰ The normal range was established from 50 healthy volunteers who were age-, sex-, and height-matched controls (19 men and 31 women, mean age 40.2 ± 12.6 years, mean height 166.1 ± 8.3 cm), a cohort that was described elsewhere.³¹

BAEPs were considered abnormal when any of the following criteria was met: 1) absence of wave I, III, and/or V; 2) when the latency of waves I, III, and V and/or interpeak latencies (IPLs) I-III, III-V, and I-V exceeded the upper range of normality (1.83 msec for wave I, 4.04 msec for wave III, 6.12 msec for wave V, 2.51 msec for I-III IPL, 2.35 msec for III-V IPL, and 4.62 msec for I-V IPL); 3) asymmetry between both ears: the interside latencies and IPL differences were considered asymmetrical when they were greater than 0.30 msec; 4) when the wave V or IV-V complex had a significantly smaller amplitude than wave I (V/I and IV/I amplitude ratio were both lower than 0.5), especially when accompanied by abnormalities in latency. To classify posterior tibial nerve (PTN) SSEPs as abnormal the following criteria were used: 1) absence of the N8, N22, N28, and/or P37 waves, whereas the isolated absence of waves N22 and/or N28 was not considered abnormal; 2) when N22-P37 IPL exceeded 21.13 msec; 3) when P37/N45 amplitude was lower than 0.580 μ V; a mild decrease ($< 10\%$) in amplitude as an isolated finding was considered normal; 4) interside asymmetry: N22-P37 IPL was considered asymmetrical when the interside difference was greater than 2.6 msec, whereas the interside amplitude difference was considered abnormal when the difference was greater than 50% for P37/N45 amplitude.

For median nerve (MN) SSEPs the abnormal criteria were: 1) absence of waves N9, N13, and/or N20; 2) when N13-N20 IPL exceeded the upper limit of 6.82 msec and/or N9-N13 IPL exceeded the upper limit of 4.57 msec; 3) when N13 amplitude was lower than 1.2 μ V and/or N20 amplitude was lower than 1.77 μ V, but slight decreases ($< 10\%$) in amplitude as a single finding was not considered pathological; 4) interside asymmetry: N9-N13 and N13-N20 IPLs were considered asymmetrical when interside differences were greater than 1.4 msec. Interside amplitude difference was considered pathological when the difference was greater than 50% for N9, N13, and N20 waves. When either PTN SSEPs or MN SSEPs were abnormal, SSEPs were considered as abnormal.

Statistical Analysis

Descriptive statistics were obtained for each variable. For continuous variables, summary statistics were the mean, median, range, and standard deviation. Percentages and sample sizes were used to summarize categorical variables. The Shapiro-Wilk test and inverse probability plot were used to test whether data followed a normal distribution. To correlate two continuous variables, the most conservative Kendall's tau (when data did not follow a normal distribution) or Pearson correlation test (for data following a normal distribution) was used. Statistical analyses were performed using R (version 3.2.0, R Foundation for Statistical Computing; <http://www.R-project.org>) and the integrated development environment R Studio (version 0.99.441, RStudio Inc.; <http://www.rstudio.com>).

We used multiple logistic regression to explore associations between 1 dichotomous outcome variable with multiple exposure continuous, ordinal, or categorical variables. The purpose of multiple logistic regression in this study was to isolate the relationship between the predictors and the outcome variable from the effects of covariates. We used two separate multiple logistic regression models, one to predict the covariates associated with abnormal BAEPs and a second to explore variables associated with an abnormal SSEP. In this model the BAEPs and SSEPs were assigned the dichotomous values 0 (normal) or 1 (abnormal). To conduct this analysis we applied the General Linear Model function in R (glm) by using the binomial family. The preselected input variables were introduced in the model according to the method suggested by Hosmer et al.¹⁸ In brief, risk factors in a continuous scale for abnormal BAEPs and SSEPs were, in a first step, separately tested in a univariate logistic regression analysis. Categorical variables were tested for significance via a standard contingency table analysis of the outcome ($y = 0, 1$) versus the k levels of the independent variable.¹⁸ Significance was tested with the Pearson chi-square test. Independent predictors for BAEPs were age and all morphometric and planimetric parameters except for Evans index and the syringomyelia measurements. For SSEPs, all the planimetric measurements except the Evans index were entered. All variables that were significant in the univariate analysis were then tested by forward multiple logistic regression analysis. For the univariate analysis we considered variables significant when $p < 0.25$.¹⁸ Variables that were not statistically significant were eliminated and a new model

D. Moncho et al.

was generated without them. In the variables of interest, the original coefficients, their statistical significance, the 95% confidence intervals, and the odds ratio (OR) were reported. A 2-tailed p value < 0.05 was considered statistically significant for the multiple logistic regression.

Results

Of the 220 patients initially selected, 20 were excluded. The reasons for exclusion were the presence of a complex CVJ malformation (14 patients), congenital deafness (1 patient), severe diabetic neuropathy (1 patient), Guillain-Barré sequelae (1 patient), vestibular schwannoma (1 patient), cerebellopontine angle epidermoid cyst (1 patient), and brainstem dysgenesis (1 patient). The final cohort consisted of 200 patients: 58 men (29%) and 142 women (71%), with a mean age (\pm SD) of 41.9 ± 13.4 years (range 15–70 years). One hundred and four patients (52%) underwent PF surgery. All patients with CM-0/CM-1 were treated using an extraarachnoidal technique called “PF reconstruction” (PFR) first described by our group in 1994.^{36,37} In some patients with CM-1 and in most patients with CM-1.5, PFR was performed in association with an intracranial exploration, limited coagulation and/or subpial resection of the tonsils, and exploration of the foramen of Magendie.

According to the described criteria, 14 patients (7.0%) were included in the CM-0 group, 137 (68.5%) in the CM-1 group, and 49 (24.5%) in the CM-1.5 group. A summary of the clinical findings and associated pathology is presented in Table 1. No significant differences in age were found among the 3 groups. Syringomyelia was most frequent in CM-0 (64.3%) and CM-1 (51.1%) compared with CM-1.5 (34.7%; $\chi^2 = 4.604$, $p = 0.03$).

Clinical Symptoms and Signs

Headaches were the main symptom in 70.5% of the patients, and headache that was exacerbated with Valsalva maneuvers was most frequent in patients with CM-1 and CM-1.5 compared with CM-0 ($\chi^2 = 3.95$, $p = 0.031$). Other common symptoms included dizziness, subjective sensory loss, anxiety and dysphagia (Table 1). Neurological examination was abnormal in 54.5% of the patients, including those with CM-0. Most neurological abnormalities (thermalgesic disturbances, motor deficits, etc.), except for nystagmus and lower cranial nerves palsies, were related to the presence of syringomyelia.

Neuroimaging Studies

In the 96 patients with syringomyelia, the syrinx affected the cervical spinal cord in 91 cases (94.8%) and was limited to the dorsal spinal cord in only 5 patients (5.2%). The median SCR was 57.1% (range 12.5%–93.3%). The summary of the linear and planimetric parameters, angular measurements, and syringomyelia measurements are summarized in Table 2. No significant differences between CM subtypes 0, 1, and 1.5 were found except for tonsillar herniation (ANOVA on ranks: $H = 62.685$, $p < 0.001$; Dunn's method: CM-1.5 vs CM-0, $p < 0.05$; CM-1.5 vs CM-1, $p < 0.05$; CM-1 vs CM-0, $p < 0.05$) and Wackenheim's angle (ANOVA: differences between CM-0 and CM-1.5, $p = 0.004$; between CM-1 and CM-1.5, $p =$

0.006, and CM-0 and CM-1, $p = 0.05$). The entire cohort presented significant differences in some morphometric measurements when compared with a control group of 50 patients who underwent brain MRI after presenting with a clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis that we published elsewhere.⁴² In summary, our cohort presented radiological signs of an underdeveloped PF with a significantly shorter clivus length (mean 40.5 ± 4.4 vs 47.0 ± 3.3 mm in controls, $p < 0.0001$), reduced sagittal PF area (mean 31.9 ± 3.8 vs 37.8 ± 3.5 cm² in controls, $p < 0.0001$) and a more acute tentorium-occipital bone angle (mean 90.2 ± 9.2 vs $93.2 \pm 7.1^\circ$ in controls, $p = 0.032$). The AP diameter of the FM was similar in both CM patients and controls (mean 35.9 ± 3.1 vs 35.4 ± 3.0 mm in controls, $p = 0.305$).

Evoked Potentials

Eighty patients (40%) showed both normal BAEPs and SSEPs. Of the 120 patients with altered EPs, 44 patients (22%) showed abnormalities in both BAEPs and SSEPs, 43 patients (21.5%) showed normal BAEPs and abnormal SSEPs, and the remaining 33 patients (16.5%) abnormal BAEPs and normal SSEPs. In the Table 3 the differences in normal/abnormal findings in CM subtypes with and without syringomyelia are presented. As expected, normal BAEPs and abnormal SSEPs were more frequent in patients with syringomyelia ($\chi^2 = 6.43$, $p = 0.011$).

BAEPs

Of the whole cohort of 200 patients, 77 (38.5%) had BAEP abnormalities (Table 3). Disturbances were predominantly observed at the retrocochlear level; the most common finding was prolongation of the I–V IPL and latency of the wave V (31.0%) without differences in IPLs I–III and/or III–V (Fig. 2). A cochlear auditory disturbance, defined by absence or prolonged latency of wave I, was found in only 7 patients (3.5%). Of the 46 patients in whom CM was discovered incidentally and were asymptomatic, 18 (39.1%) presented with abnormal BAEPs at a retrocochlear level. Of all the variables introduced in the logistic regression (age, sex, lower cranial nerve dysfunction, and all the described morphometric measurements) only age (OR 1.03, 95% CI 1.00–1.06), the degree of tonsillar herniation (OR 1.08, 95% CI 1.01–1.16), and lower cranial nerve dysfunction (OR 3.99, 95% CI 1.29–14.01) had a statistically significant influence in predicting abnormal BAEPs (Table 4).

SSEPs

SSEPs were altered in 87 patients (43.5%). Abnormal PTN SSEPs were found in 37% of patients, and the most common finding was the prolongation of N22–P37 IPL (33.0%). Abnormal MN SSEPs were found in 22.5% of patients and the most common finding was the prolongation of N13–N20 IPL (13.0%). Certain patients also presented with an abnormal cervical potential, either N13 or N28, with an altered cortical potential. No patient showed alteration of the peripheral potentials. Seventeen patients showed simultaneous PTN SSEP and MN SSEP alterations. Of all the variables introduced in the logistic regression, only age (OR 1.07, 95% CI 1.04–1.10) and the degree of tonsillar herniation (OR 1.11, 95% CI 1.04–1.19) had a

Clinical usefulness of evoked potentials in Chiari malformations

TABLE 1. Summary of the clinical findings and associated pathology in CM*

Variable	CM-0	CM-1	CM-1.5	Total Cohort
No. of patients	14	137	49	200
Mean age \pm SD (yrs)	42.6 \pm 14.2	41.8 \pm 12.8	41.7 \pm 15.1	41.9 \pm 13.4
Asymptomatic	4 (28.6)	33 (24.1)	9 (18.4)	46 (23.0)
Median age of symptom onset in yrs (range)	39.0 (14–65)	34.0 (10–61)	34.0 (4–65)	34.0 (4–65)
Hydrocephalus	5 (35.7)	18 (13.1)	13 (26.5)	36 (18.0)
Syringomyelia†	9 (64.3)	70 (51.1)	17 (34.7)	96 (48.0)
Basilar invagination	0 (0.0)	17 (12.4)	4 (8.2)	21 (10.5)
Platybasia‡	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (2.0)	2 (1.0)
Surgery	4 (28.6)	68 (49.6)	32 (65.3)	104 (52.0)
Symptoms				
Headaches	8 (57.1)	96 (70.1)	38 (77.6)	141 (70.5)
Cough headache§	2 (14.3)	56 (40.9)	26 (53.1)	84 (42.0)
Occipital neck	5 (35.7)	66 (48.2)	31 (63.3)	102 (51.0)
Holocranial	1 (7.1)	14 (10.2)	3 (6.1)	18 (9.0)
Other localizations	2 (14.3)	12 (8.8)	4 (8.2)	18 (9.0)
Dizziness	4 (28.6)	45 (32.8)	16 (32.7)	65 (32.5)
Sensory loss	2 (14.3)	35 (25.5)	8 (16.3)	45 (22.5)
Anxiety	3 (21.4)	35 (25.5)	7 (14.3)	45 (22.5)
Dysphagia	6 (42.9)	27 (19.7)	11 (22.4)	44 (22.0)
Neurological examination				
Abnormal	7 (50.0)	76 (55.5)	26 (53.1)	109 (54.5)
Thermalgesic disturbances	4 (28.6)	42 (30.7)	11 (22.4)	57 (28.5)
Hyporeflexia	4 (28.6)	33 (24.1)	6 (12.2)	43 (21.5)
Hyperreflexia	3 (21.4)	25 (18.2)	10 (20.4)	38 (19.0)
Motor deficit (paresis)	2 (14.3)	26 (19.0)	4 (8.2)	32 (16.0)
Lower cranial nerve palsies	1 (7.1)	12 (8.8)	5 (10.2)	18 (9.0)
Kyphoscoliosis	1 (7.1)	15 (10.9)	3 (6.1)	19 (9.5)
Nystagmus	3 (21.4)	10 (7.3)	3 (6.1)	16 (8.0)
Babinski sign	1 (7.1)	11 (8.0)	3 (6.1)	15 (7.5)
Clonus	2 (14.3)	4 (2.9)	1 (2.0)	7 (3.5)
Amyotrophy	0 (0.0)	7 (5.1)	0 (0.0)	7 (3.5)
Proprioceptive dysfunction	0 (0.0)	4 (2.9)	1 (2.0)	5 (2.5)

CM-1 = CM Type 1, excluding subtypes 0 and 1.5.

* All data given as number of patients (%) unless otherwise indicated.

† Syringomyelia was most frequent in CM-0 and CM-1 compared with CM-1.5 ($\chi^2 = 4.604$, $df = 1$, $p = 0.032$).

‡ Platybasia was defined as a basal angle $> 133^\circ$.

§ Cough headache = Valsalva-induced headache; most frequent in patients with CM-1 and CM-1.5 compared with CM-0 ($\chi^2 = 3.95$, $df = 2$, $p = 0.031$).

statistically significant influence in predicting abnormal SSEPs (Table 4).

EPs in Asymptomatic Patients

Asymptomatic patients or patients in whom CM-1 was discovered incidentally usually came to the Department of Neurosurgery of our hospital after being referred by other specialists after an incidental diagnosis in the study of other pathologies (headaches, whiplash injury, epilepsy, etc.) or after their diagnosis was made in the study of immediate family members of patients with CM. Of the 46 patients in whom CM was discovered incidentally and were asymptomatic, 23 (50%) had abnormal EPs: 9 (19.6%) pre-

sented abnormal both BAEPs and SSEPs, 5 (10.9%) normal BAEPs and abnormal SSEPs, and 9 (19.6%) abnormal BAEPs and normal SSEPs. No relevant differences in percentages between symptomatic and asymptomatic patient groups, or between groups with or without syringomyelia, were found (Fig. 3).

Discussion

In this study we present a large cohort of patients with classic CM-1 in which we systematically studied EPs. In addition, we included an analysis of the clinical symptoms and the neuroradiological findings observed in the dif-

D. Moncho et al.

TABLE 2. Linear and planimetric parameters, angular, and syringomyelia measurements

Measurements	CM-0			CM-1			CM-1.5			Total Cohort		
	Median	IQR	Range	Median	IQR	Range	Median	IQR	Range	Median	IQR	Range
Linear & planimetric												
Evans Index	0.27	0.05	0.19–0.40	0.27	0.04	0.12–0.46	0.27	0.04	0.20–0.41	0.27	0.04	0.12–0.46
FM AP diameter (mm)	35.5	6.0	29.0–41.0	36.0	4.3	27.0–45.0	35.0	5.0	29.0–41.0	36.0	4.0	27.0–45.0
Tonsillar herniation (mm)	1.0*	2.0	0.0–3.0	7.0*	6.3	3.0–30.0	13.0*	7.0	4.0–32.0	8.0	7.3	0.0–32.0
Clivus length (mm)	40.5	4.9	36.0–45.0	40.0	5.1	29.0–52.0	40.0	6.0	30.0–50.0	40.5	5.0	29.0–52.0
Odontoid tip–Chamberlain's line distance (mm)	0.0	5.0	–8.0 to 2.0	–2.0	5.3	–10.0 to 14.0	0.0	5.3	–9.0 to 8.0	–1.0	5.5	–10.0 to 14.0
Sagittal PF area (cm ²)	32.0	5.0	28.0–39.2	32.0	5.0	15.0–42.0	31.0	6.3	23.0–46.0	32.0	5.0	15.0–46.0
Angular												
Tentorium-occipital bone angle (°)	92.0	11.0	72.0–105.0	91.0	12.5	65.0–117.0	90.0	13.3	71.0–113.0	91.0	12.0	65.0–117.0
Basal angle (°)	118.0	10.0	106.0–127.0	117.0	9.0	64.0–146.0	117.7	9.0	106.0–137.0	117.0	9.0	64.0–146.0
Wackenheim's (clivus-canal) angle (°)	153.0†	13.2	137.0–169.0	150.0†	13.0	118.0–180.0	145.0†	19.0	113.0–164.0	150.0	14.5	113.0–180.0
Syringomyelia												
Extension of the syrinx (VB)	14.0	6.8	1.0–18.0	9.0	10.0	1.0–23.0	6.6	6.3	1.0–17.0	8.5	10.0	1.0–23.0
Maximum AP diameter (mm)	4.0	1.5	1.0–11.2	5.0	5.7	1.0–14.0	3.0	4.7	1.4–8.5	4.0	5.5	1.0–14.0
SCR (%)	50.0	26.6	12.5–80.0	59.0	36.7	14.3–93.3	45.9	30.7	21.5–88.9	57.1	39.3	12.5–93.3

IQR = interquartile range; VB = number of vertebral bodies between the superior and the inferior limit of the cavity.

* ANOVA on ranks for tonsillar herniation: H = 62.685, df = 2, p < 0.001; Dunn's method: CM-1.5 vs CM-0, p < 0.05; CM-1.5 vs CM-1, p < 0.05; CM-1 vs CM-0, p < 0.05.

† ANOVA for Wackenheim's angle: Differences between CM-0 and CM-1.5, p = 0.004; CM-1 and CM-1.5, p = 0.006; CM-0 and CM-1, p = 0.05. Comparisons were made using the Holm-Sidak method.

TABLE 3. Evoked potential findings in the different variants of CM*

EPs	CM-0		CM-1		CM-1.5		Total Cohort	
	Yes (n = 9)	No (n = 5)	Yes (n = 70)	No (n = 67)	Yes (n = 17)	No (n = 32)	Yes (n = 96)	No (n = 104)
Normal BAEPs/SSEPs (%)	3 (33.3)	3 (60.0)	24 (34.3)	32 (47.8)	7 (41.2)	11 (34.4)	34 (35.4)	46 (44.2)
Abnormal BAEPs/SSEPs (%)	2 (22.2)	2 (40.0)	16 (22.9)	10 (14.9)	4 (23.5)	10 (31.3)	22 (22.9)	22 (21.2)
Normal BAEPs & abnormal SSEPs (%)†	4 (44.4)	0 (0.0)	20 (28.6)	12 (17.9)	4 (23.5)	3 (9.4)	28 (29.2)	15 (14.4)
Abnormal BAEPs & normal SSEPs (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (14.3)	13 (19.4)	2 (11.8)	8 (25.0)	12 (12.5)	21 (20.2)

* Yes/no refers to the presence/absence of syringomyelia.

† Normal BAEPs and abnormal SSEPs were more frequent in patients with syringomyelia ($\chi^2 = 6.43$, $df = 1$, $p = 0.011$).

ferent subtypes of CM-1 subclassified by Tubbs et al.^{39,41} This new terminology, incorporated into the neurosurgical literature in the last decade, has not yet gained wide acceptance. However, the main advantage of this categorization is that it allows for better stratification of the different groups of patients traditionally included within classic CM-1. In our study, we used the 3-mm cutoff to define patients with CM-0 instead of the 5-mm cutoff proposed by Tubbs et al.⁴⁰ This criterion has also been used by other authors.³⁸ Our main reason for changing the cutoff was that the degree of tonsillar herniation is not related to the development of syringomyelia. In addition, classifying CM-1 in patients with at least 5 mm of tonsillar herniation and CM-0 in patients without any hindbrain herniation—as originally proposed—renders many patients with 2–5 mm tonsillar herniation unclassifiable. In our cohort, 42 patients presented with tonsillar herniation between 2 and 5 mm, and half of the patients presented a syrinx of variable extension. In the last published version of the classification proposed by Tubbs et al., CM-0 was redefined as patients who “...do not have caudal displacement of the cerebellar tonsils beyond a point that could be considered pathologic (< 5 mm),”⁴⁰ therefore assuming that a certain

degree of tonsillar herniation should be accepted within the CM-0 category. What is a pathological or “significant” herniation is still a matter of debate and has been biased by the MRI literature and the methodology used to define the range of reference. However, it is important to note that the 3–5 mm threshold in a T1-weighted midsagittal MR image is an arbitrary threshold and that the 5 mm cutoff—the most frequently used—exceeds the 3 mm cutoff proposed initially by Barkovich et al.⁴ In addition, the general acceptance that many patients with a crowded PF and no hindbrain herniation should be considered within the CM spectrum makes it reasonable to include “moderate” tonsillar herniation in the CM-1 category.

Clinical Symptoms in the CM Subgroups

The associated pathologies and clinical findings found in our entire cohort did not significantly differ from what has been reported in the literature for classic CM-1.^{26,28,29,39,41} CM-0 was found in 7.0% of our cohort. Our study supports the findings already described by other authors that patients with minimal tonsillar ectopia can present with severe neurological symptoms and associ-

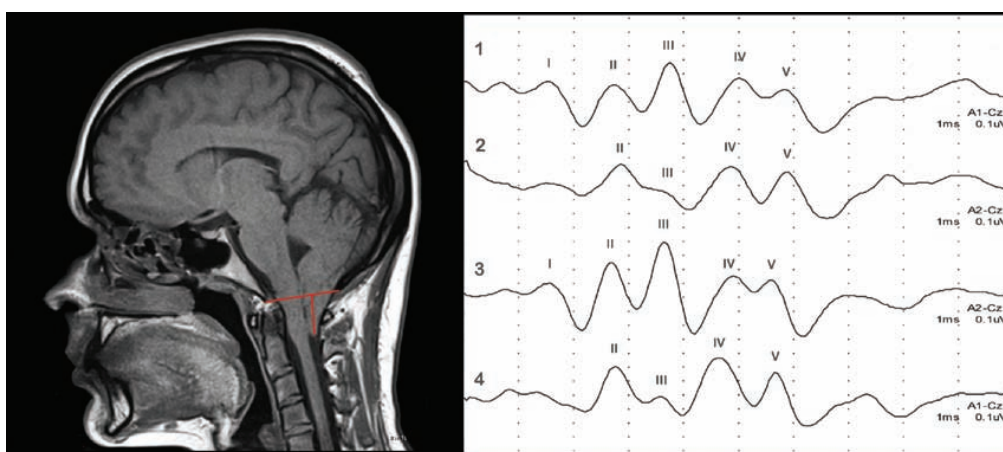


FIG. 2. BAEPs in a 26-year-old woman with CM-1.5. The sagittal midline T1-weighted MR image (left) shows a 20-mm tonsillar descent below the FM. Patient symptoms include headaches in an occipitounuchal location, exacerbated with Valsalva maneuvers. The graph (right) shows responses obtained from stimulation of the left ear (channels 1 and 2) and responses obtained from stimulation of the right ear (channels 3 and 4). BAEPs show an asymmetrical IPL I–V, longer in the left (4.29 msec) than in the right ear (3.98 msec). Figure is available in color online only.

D. Moncho et al.

TABLE 4. Logistic regression to predict the probability of an abnormal value in BAEPs and SSEPs

Variables	Coefficient	SE	p Value	OR	95% CI
BAEPs					
Age	0.0294	0.013	0.025*	1.03	1.00–1.06
Sex (male)	-0.5139	0.380	0.177	0.60	0.28–1.26
Lower cranial nerve palsies†	1.3828	0.598	0.021*	3.99	1.29–14.01
CM-1	-0.2352	0.707	0.739	0.79	0.21–3.49
CM-1.5	-0.0728	0.835	0.931	0.93	0.19–5.11
Syringomyelia	-0.4519	0.338	0.181	0.64	0.32–1.23
Tonsillar herniation	0.0773	0.033	0.020*	1.08	1.01–1.16
Basal angle	0.0075	0.022	0.737	1.01	0.97–1.06
Wackenheim angle	-0.0028	0.016	0.862	1.00	0.97–1.03
Clivus length	-0.0141	0.043	0.743	0.99	0.91–1.07
FM diameter	-0.0002	0.058	0.997	1.00	0.89–1.12
PF area	0.0117	0.049	0.811	1.01	0.92–1.11
SSEPs					
Age	0.0695	0.015	<0.001*	1.07	1.04–1.10
Sex (male)	-0.7574	0.400	0.058	0.47	0.21–1.02
Hyporeflexia	0.2234	0.445	0.617	1.25	0.52–3.01
Thermalgesic disturbances	0.0808	0.426	0.850	1.08	0.46–2.49
CM-1	-1.0746	0.746	0.150	0.34	0.08–0.46
CM-1.5	-1.2424	0.877	0.157	0.29	0.05–1.58
Tonsillar herniation	0.1023	0.034	0.003*	1.11	1.04–1.19
Basal angle	-0.0038	0.022	0.862	1.00	0.95–1.04
Wackenheim angle	0.0160	0.017	0.351	1.02	0.98–1.05
Clivus length	-0.0097	0.045	0.830	0.99	0.91–1.08
PF area	-0.0235	0.053	0.667	0.98	0.88–1.08
FM diameter	0.0011	0.061	0.986	1.00	0.89–1.13
Syringomyelia	-0.0212	0.690	0.975	0.98	0.25–3.75
Syrinx extension	0.0591	0.044	0.180	1.06	0.97–1.16
SCR	0.0003	0.011	0.978	1.00	0.98–1.02

CI = confidence interval; OR = odds ratio; SE = standard error.

* Statistically significant ($p < 0.05$).

† At least 1 lower cranial nerve affected in the neurological examination.

ated syringomyelia.¹⁹ These patients were more frequently symptomatic because of motor weakness and sensory disturbance induced by the syringomyelia that was more frequent than in the other two groups.

With regard to symptoms, only Valsalva maneuver-induced headache was more frequent in patients with CM-1 and CM-1.5 compared with CM-0 ($\chi^2 = 3.95$, $p = 0.031$; Table 1), suggesting a possible relationship of this symptom with a greater degree of tonsillar descent. Dizziness and dysphagia, common symptoms in CM, were not significantly higher in patients with CM-1.5. Our findings are consistent with that of Tubbs et al. who concluded from their series of 22 children and young adults that no single sign or symptom was predominant in patients with CM-1.5.⁴¹ In our cohort, syringomyelia was more frequent in patients with CM-0 and CM-1 than in those with CM-1.5. The increased finding of syringomyelia in patients with CM-0 may represent a bias toward more patients in this category being diagnosed because of more severe neuro-

logical symptoms related to the syrinx (Table 1). We cannot explain why patients with more severe herniation of the hindbrain presented with fewer syrinxes than patients in the CM-1 group, a finding that was not observed in other series.⁴¹

Neuroradiological and Morphometric Findings

The entire cohort presented significant differences in some morphometric measurements compared with a control group that we published elsewhere.⁴² In summary, our cohort presented radiological signs of an underdeveloped PF with a significant shorter clivus length, reduced sagittal PF area, and a more closed tentorium-occipital bone angle. These findings are in agreement with previous morphometric studies that have shown an undergrowth of the PF as the primary pathogenic factor both in adults and in pediatric patients with CM.^{3,28,42,44} These findings also support theories introduced by Marin-Padilla—reproduced experimentally in rodents—that stated that the reduced PF

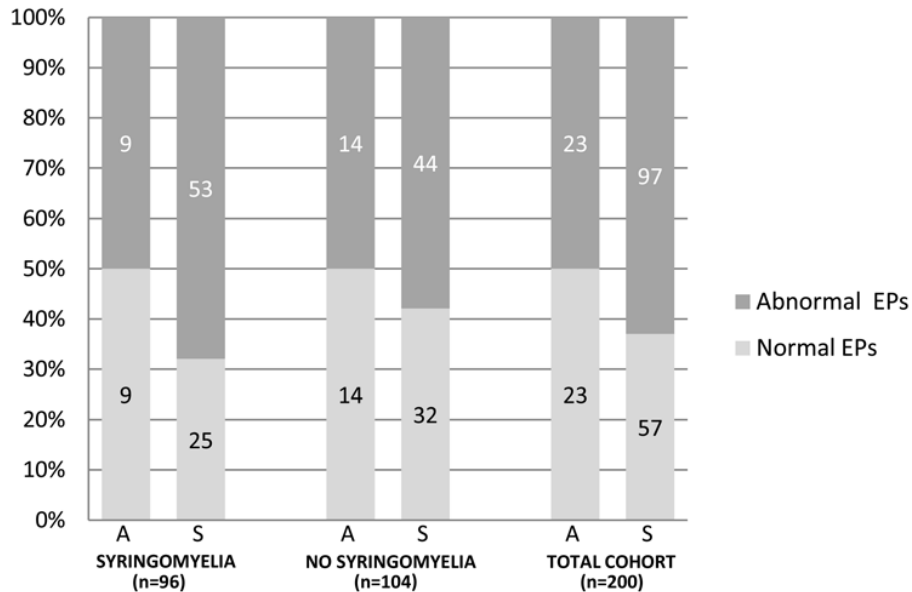


FIG. 3. Stacked bar showing the percentages of abnormal and normal EPs in asymptomatic (A) and symptomatic (S) patients. Both groups with and without syringomyelia, as well in the total cohort, are shown. The number of patients is shown inside the stacked bars.

volume found in patients with CM was the consequence of a primary paraaxial mesodermal anomaly.^{24,25} When we analyzed the morphometric findings in our 3 subgroups, we did not find any finding that was significantly different except for tonsillar herniation. On average, patients with CM-1.5 presented with a much more significant degree of tonsillar ectopia than patients with CM-1. In part, this difference may be justified by the intrinsic bias introduced by the classification. However, the surrogate indices of a small PF (area on the sagittal MRI slice, clivus length, or the tentorium-occipital angle) were not significantly different among the groups, suggesting that the degree of PF hypoplasia was homogeneous across all groups, as previously noted by other authors.^{26,38} Our findings suggest that other unknown factors besides the degree of PF hypoplasia are determinants of hindbrain herniation.

Whether CM-0, CM-1, or CM-1.5 are different phenotypic expressions of the same malformation or just different stages of the same disease is still unknown and necessitates additional studies with longer follow-up durations. Recent studies have shown that CM-0 and CM-1 groups share similar clinical and radiological features, and most importantly, that both types of CM have been found in members within the same family.²⁶ This fact suggests that this disorder may share an underlying genetic disorder and that epigenetic factors may play an important role in the final phenotype.²⁶ Anecdotal reports with a long follow-up have revealed that CM-1 can evolve into more severe forms of hindbrain herniation. Kim et al. described a single case of an adolescent with an incidentally diagnosed CM-1 that showed progressive downward herniation of the tonsils and the obex and who developed syringomyelia over 9 years of follow-up. This study suggests the potentiality for progression from one CM category to another.²¹

EP Findings

To our knowledge, the first published report on EP findings in CM-1 was conducted by Anderson et al. in 1986.² Since then, only a few articles on the subject have been published. Most of these studies have been retrospective studies with a limited number of patients and diverse patient populations. The majority of these studies focused on SSEPs in patients with syringomyelia.^{2,20,32,35,45} Restuccia and Manguière³⁵ observed findings consistent with those reported by Anderson et al.; Restuccia and Manguière described the most frequent disturbance as an alteration or absence of the cervical potential and an increased N13–N20 IPL. Median nerve SSEP cervical potential alterations in our cohort were not as frequent (6.5%) as those found in other studies, which is likely due to the fact that the study groups are not entirely comparable. Only 48% of our patients presented with syringomyelia, compared with 100% in the studies by Anderson et al. and Restuccia and Manguière.^{2,35}

One hundred and twenty patients (60%) showed alterations in EP recordings with some differences in the percentages among the 3 subtypes (CM-0, CM-1, and CM-1.5) and between groups with and without syringomyelia (Table 3). Eight of the 14 patients with CM-0 had abnormal EPs; 2 patients without syringomyelia exhibited abnormal BAEPs and SSEPs simultaneously. One of these patients had typical symptoms and signs, but the second patient only presented with an occipitocervical headache and a normal neurological examination. These BAEP and SSEP findings revealed an objective dysfunction in this patient, the severity of which could not have been deduced by her nonspecific complaints nor by the severity of her malformation. A larger percentage of patients with CM-1.5 presented with abnormal BAEPs even in patients with-

D. Moncho et al.

out syringomyelia, but all of the patients were clinically symptomatic (Fig. 2).

BAEPs evaluate auditory pathway functioning along the proximal intracranial portion of the auditory nerve and cochlear nucleus to the inferior colliculus of the midbrain. Forty percent of the patients in our cohort exhibited both normal BAEPs and SSEPs, highlighting the fact that on average 35.4% of the patients with syringomyelia had normal EPs (41.2% in the CM-1.5 group; Table 3). BAEPs were abnormal in 77 patients (38.5%). Excluding our preliminary report published elsewhere,³¹ to our knowledge, only 1 other study with more than 20 patients has described the findings of BAEPs in patients with classic CM-1.¹⁷ Henriques Filho and Pratesi reported that the most frequent abnormality found in BAEPs in classic CM-1 was on a cochlear or auditory peripheral level.¹⁷ Our study did not confirm these findings. Although peripheral or cochlear disturbances were found in a few patients, the incidence of these disturbances was similar to the BAEP findings in the general population and thus was most likely unrelated to the malformation and could be attributed to age-related sensorineural hearing loss.

Of all the variables introduced in the logistic regression, only age, the degree of tonsillar herniation, and lower cranial nerve dysfunction had a statistically significant influence in predicting abnormal BAEPs (Table 4). This finding can be easily explained by the fact that the more severe distortion of the brainstem structures induced more BAEP abnormalities and therefore, as expected, patients with lower cranial nerve dysfunction presented with a higher frequency of abnormal BAEPs.

SSEPs evaluate the dorsal column-medial lemniscus pathway including the spinal cord and brainstem levels. The lemniscal pathways are typically affected in patients with severe or advanced syringomyelia. Syringomyelia was most frequent in patients with CM-0 (64.3%) and CM-1 (51.1%) compared with those with CM-1.5 (34.7%; Table 1). In our series, consistent with other studies, most of the patients with a thermalgesic disturbance—the most frequent neurological finding in patients with syringomyelia—also exhibited altered SSEPs.^{2,35} Of all the variables introduced in the logistic regression model, only age and the degree of tonsillar herniation were statistically significant at predicting abnormal SSEPs (Table 4). These findings indicate a greater probability of finding abnormal SSEPs in patients who are older and have a greater degree of tonsillar descent.

An important finding in our series was that in asymptomatic patients in whom CM had been discovered incidentally, 50% presented with at least 1 abnormal EP (Fig. 3). BAEPs were abnormal in 39.1% of asymptomatic patients on a retrocochlear level. SSEPs were also abnormal in 30.4% patients in whom CM had been found incidentally. These findings clarify that EPs might be useful for informing the clinician and the patient about the existence of objective neurophysiological abnormalities. In this scenario, the progression of the disease would be highly probable, but because of the design of our study we could not infer that abnormalities in any EPs were predictive of a higher likelihood of disease progression. Only additional studies in cohorts of oligosymptomatic patients with long-term

follow-up may be able to answer this clinical question. An example of how neurophysiological studies have changed surgical indications is the knowledge that sleep apnea/hypopnea syndromes are frequently detected in asymptomatic patients. CM in all of its forms may produce neuronal dysfunctions of the brainstem, cerebellum, cranial nerves, medulla, and upper spinal cord. The respiratory center and its afferent/efferent components are localized at the cervicomedullary junction and may also be altered by the disease.¹⁰ The findings of a sleep apnea/hypopnea syndrome in cases in which CM has been incidentally found have dramatically changed the surgical indications at our institution.¹⁶

Conclusions

In this study, 120 patients (60%) with CM showed alterations in their EP recordings. Of the 46 asymptomatic patients in whom CM had been discovered incidentally, 23 (50%) had abnormal EPs. Whether EPs are useful in the workup of CM needs to be put into a clinical context. In clearly symptomatic patients or in patients in whom syringomyelia induces severe symptoms (e.g., sensory loss and motor weakness) because of its size and location in the neuroaxis, our findings suggest that neither BAEPs nor SSEPs add any clinically relevant information, nor are they helpful in establishing which patients should undergo surgical treatment. Therefore, except for clinical research or very carefully selected patients in whom the progression of the disease needs to be confirmed, classic EPs do not need to be included in the routine workup of CM. One explanation for these findings is that BAEPs detect subclinical lesions that can occur in both symptomatic patients and patients in whom CM was incidentally found; these lesions are more related to the degree of tonsillar descent and to the severity of the CM malformation. In addition, SSEPs are more useful at defining the damage that the spinal cord has already suffered and therefore helping the clinician to evaluate the options of reversibility after surgery. SSEPs are also useful in the follow-up of patients for whom syringomyelic symptoms have apparently stabilized and who require follow-up to define further subclinical progression.

EPs clearly play an important role in clinically asymptomatic/oligosymptomatic patients. The management of asymptomatic patients with CM is an important medical problem, and this topic remains a source of debate. This situation persists because such patients are currently being diagnosed more frequently because of the widespread availability of MRI techniques. Additionally, the potentiality for progression of the disease at a young age pushes many clinicians to recommend early surgical treatment. Although data concerning the management and clinical progression of asymptomatic patients are still limited and further research with long-term follow-up are required, EPs could help in establishing objective evidence of subclinical dysfunctions that may indicate a need for surgical intervention.

Acknowledgments

The Neurotraumatology and Neurosurgery Research Unit is supported by a grant from the Departament d'Universitats,

Recerca i Societat de la Informació de la Generalitat de Catalunya (SGR 2014-844). We would like to thank the personnel of the neurophysiology department, especially nurses M.E. Bas, M.A. Planelles, and M.V. Soriano for their help and technical assistance in conducting EP recordings.

References

- American Clinical Neurophysiology Society: Guideline 9A: Guidelines on evoked potentials. *J Clin Neurophysiol* **23**:125–137, 2006
- Anderson NE, Frith RW, Synek VM: Somatosensory evoked potentials in syringomyelia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **49**:1407–1410, 1986
- Aydin S, Hanimoglu H, Tanriverdi T, Yentur E, Kaynar MY: Chiari type I malformations in adults: a morphometric analysis of the posterior cranial fossa. *Surg Neurol* **64**:237–241, 2005
- Barkovich AJ, Wippold FJ, Sherman JL, Citrin CM: Significance of cerebellar tonsillar position on MR. *AJNR Am J Neuroradiol* **7**:795–799, 1986
- Batista UC, Joaquim AF, Fernandes YB, Mathias RN, Ghizoni E, Tedeschi H: Computed tomography evaluation of the normal craniocervical junction craniometry in 100 asymptomatic patients. *Neurosurg Focus* **38**(4):E5, 2015
- Bogdanov EI, Heiss JD, Mendelevich EG, Mikhaylov IM, Haass A: Clinical and neuroimaging features of “idiopathic” syringomyelia. *Neurology* **62**:791–794, 2004
- Botelho RV, Bittencourt LR, Rotta JM, Tufik S: A prospective controlled study of sleep respiratory events in patients with craniocervical junction malformation. *J Neurosurg* **99**:1004–1009, 2003
- Botelho RV, Ferreira ED: Angular craniometry in craniocervical junction malformation. *Neurosurg Rev* **36**:603–610, 2013
- Boyles AL, Enterline DS, Hammock PH, Siegel DG, Slifer SH, Mehlretter L, et al: Phenotypic definition of Chiari type I malformation coupled with high-density SNP genome screen shows significant evidence for linkage to regions on chromosomes 9 and 15. *Am J Med Genet A* **140**:2776–2785, 2006
- Caruana-Montaldo B, Gleeson K, Zwillich CW: The control of breathing in clinical practice. *Chest* **117**:205–225, 2000
- Chiari H: Concerning alterations in the cerebellum resulting from cerebral hydrocephalus (English translation). *Pediatr Neurosci* **13**:3–8, 1987
- Chiari H: Über Veränderungen des Kleinhirns Infolge von Hydrocephalie des Grosshirns. *Dtsch Med Wochenschr* **17**:1172–1175, 1891
- Chiari H: Über Veränderungen des Kleinhirns, des Pons und der Medulla Oblongata in Folge von Congenitaler Hydrocephalie. *Denkschr Akad Wiss Wien* **63**:71–116, 1896
- Cruccu G, Aminoff MJ, Curio G, Guerit JM, Kakigi R, Mauguire F, et al: Recommendations for the clinical use of somatosensory-evoked potentials. *Clin Neurophysiol* **119**:1705–1719, 2008
- Evans JWA: An encephalographic ratio for estimating ventricular enlargement and cerebral atrophy. *Arch Neurol Psychiatry* **47**:931–937, 1942
- Ferre-Maso A, Poca MA, de la Calzada MD, Solana E, Romero-Tomas O, Sahuquillo J: Sleep disturbance: a forgotten syndrome in patients with Chiari I malformation. *Neurologia* **29**:294–304, 2014
- Henriques Filho PS, Pratesi R: Abnormalities in auditory evoked potentials of 75 patients with Arnold-Chiari malformations types I and II. *Arq Neuropsiquiatr* **64**:619–623, 2006
- Hosmer DW, Lemeshow S, Sturdivant RX: *Applied Logistic Regression*, ed 3. Hoboken, NJ: Wiley, 2013
- Iskandar BJ, Hedlund GL, Grabb PA, Oakes WJ: The resolution of syringohydromyelia without hindbrain herniation after posterior fossa decompression. *J Neurosurg* **89**:212–216, 1998
- Jabbari B, Geyer C, Gunderson C, Chu A, Brophy J, McBurney JW, et al: Somatosensory evoked potentials and magnetic resonance imaging in syringomyelia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **77**:277–285, 1990
- Kim IK, Wang KC, Kim IO, Cho BK: Chiari 1.5 malformation: an advanced form of Chiari I malformation. *J Korean Neurosurg Soc* **48**:375–379, 2010
- Koenigsberg RA, Vakil N, Hong TA, Htaik T, Faerber E, Maiorano T, et al: Evaluation of platybasia with MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* **26**:89–92, 2005
- Kyoshima K, Kuroyanagi T, Oya F, Kamijo Y, El-Noamany H, Kobayashi S: Syringomyelia without hindbrain herniation: tight cisterna magna. Report of four cases and a review of the literature. *J Neurosurg* **96** (2 Suppl):239–249, 2002
- Marín-Padilla M: Notochordal alterations in axial skeletal-neural dysraphic disorders. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* **422**:97–98, 1993
- Marín-Padilla M, Marín-Padilla TM: Morphogenesis of experimentally induced Arnold-Chiari malformation. *J Neurol Sci* **50**:29–55, 1981
- Markunas CA, Tubbs RS, Moftakhar R, Ashley-Koch AE, Gregory SG, Oakes WJ, et al: Clinical, radiological, and genetic similarities between patients with Chiari Type I and Type 0 malformations. *J Neurosurg Pediatr* **9**:372–378, 2012
- Meadows J, Kraut M, Guarnieri M, Haroun RI, Carson BS: Asymptomatic Chiari Type I malformations identified on magnetic resonance imaging. *J Neurosurg* **92**:920–926, 2000
- Milhorat TH, Chou MW, Trinidad EM, Kula RW, Mandell M, Wolpert C, et al: Chiari I malformation redefined: clinical and radiographic findings for 364 symptomatic patients. *Neurosurgery* **44**:1005–1017, 1999
- Milhorat TH, Nishikawa M, Kula RW, Dlugacz YD: Mechanisms of cerebellar tonsil herniation in patients with Chiari malformations as guide to clinical management. *Acta Neurochir (Wien)* **152**:1117–1127, 2010
- Moncho D, Poca MA, Minoves T, Ferré A, Rahnama K, Sahuquillo J: Brainstem auditory and somatosensory evoked potentials: a methodological study to evaluate the reproducibility of two devices. *Physiol Meas* **35**:N51–N63, 2014 (Erratum in *Physiol Meas* **36**:177, 2015)
- Moncho D, Poca MA, Minoves T, Ferré A, Rahnama K, Sahuquillo J: Brainstem auditory and somatosensory evoked potentials in relation to clinical and neuroimaging findings in Chiari type I malformation. *J Clin Neurophysiol* **32**:130–138, 2015
- Moncho D, Poca MA, Minoves T, Ferré A, Rahnama K, Sahuquillo J: [Brainstem auditory evoked potentials and somatosensory evoked potentials in Chiari malformation.] *Rev Neurol* **56**:623–634, 2013 (Sp)
- Mortazavi MM, Tubbs RS, Brockerhoff MA, Loukas M, Oakes WJ: The first description of Chiari I malformation with intuitive correlation between tonsillar ectopia and syringomyelia. *J Neurosurg Pediatr* **7**:257–260, 2011
- Nuwer MR, Aminoff M, Desmedt J, Eisen AA, Goodin D, Matsuoka S, et al: IFCN recommended standards for short latency somatosensory evoked potentials. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **91**:6–11, 1994
- Restuccia D, Mauguère F: The contribution of median nerve SEPs in the functional assessment of the cervical spinal cord in syringomyelia. A study of 24 patients. *Brain* **114** (Pt 1B):361–379, 1991
- Sahuquillo J, Poca MA, Rovira A, Raspall G, Chasampi A: A new surgical technique for the treatment of Chiari I mal-

D. Moncho et al.

- formation and Chiari I/syringomyelia complex: preliminary results in patients, in Samii M (ed): **Skull Base Surgery: Anatomy, Diagnosis, and Treatment**. Basel: Karger, 1994, pp 1126–1129
37. Sahuquillo J, Rubio E, Poca MA, Rovira A, Rodriguez-Baeza A, Cervera C: Posterior fossa reconstruction: a surgical technique for the treatment of Chiari I malformation and Chiari I/syringomyelia complex—preliminary results and magnetic resonance imaging quantitative assessment of hindbrain migration. **Neurosurgery** **35**:874–885, 1994
 38. Sekula RF Jr, Jannetta PJ, Casey KF, Marchan EM, Sekula LK, McCrady CS: Dimensions of the posterior fossa in patients symptomatic for Chiari I malformation but without cerebellar tonsillar descent. **Cerebrospinal Fluid Res** **2**:11, 2005
 39. Tubbs RS, Elton S, Grabb P, Dockery SE, Bartolucci AA, Oakes WJ: Analysis of the posterior fossa in children with the Chiari 0 malformation. **Neurosurgery** **48**:1050–1055, 2001
 40. Tubbs RS, Griessenauer CJ, Oakes WJ: Chiari malformations, in Albright AL, Pollack IF, Adelson PD (eds): **Principles and Practice of Pediatric Neurosurgery**, ed 3. New York: Thieme, 2014, pp 192–204
 41. Tubbs RS, Iskandar BJ, Bartolucci AA, Oakes WJ: A critical analysis of the Chiari 1.5 malformation. **J Neurosurg** **101** (2 Suppl):179–183, 2004
 42. Urbizu A, Poca MA, Vidal X, Rovira A, Sahuquillo J, Macaya A: MRI-based morphometric analysis of posterior cranial fossa in the diagnosis of Chiari malformation type I. **J Neuroimaging** **24**:250–256, 2014
 43. Urbizu A, Toma C, Poca MA, Sahuquillo J, Cuenca-León E, Cormand B, et al: Chiari malformation type I: a case-control association study of 58 developmental genes. **PLoS One** **8**:e57241, 2013
 44. Vega A, Quintana F, Berciano J: Basichondrocranium anomalies in adult Chiari type I malformation: a morphometric study. **J Neurol Sci** **99**:137–145, 1990
 45. Vidmer S, Sergio C, Veronica S, Flavia T, Silvia E, Sara B, et al: The neurophysiological balance in Chiari type 1 malformation (CM1), tethered cord and related syndromes. **Neurol Sci** **32** (3 Suppl 3):S311–S316, 2011

Disclosures

The authors report no conflict of interest concerning the materials or methods used in this study or the findings specified in this paper.

Author Contributions

Conception and design: Poca, Moncho, Minoves, Sahuquillo. Acquisition of data: Poca, Moncho, Cañas, Sahuquillo. Analysis and interpretation of data: Poca, Moncho, Minoves, Sahuquillo. Drafting the article: Poca, Moncho, Sahuquillo. Critically revising the article: all authors. Reviewed submitted version of manuscript: all authors. Approved the final version of the manuscript on behalf of all authors: Poca. Statistical analysis: Moncho, Sahuquillo. Administrative/technical/material support: Sahuquillo. Study supervision: Poca, Sahuquillo.

Correspondence

Maria A. Poca, Department of Neurosurgery, Vall d'Hebron University Hospital, Universitat Autònoma de Barcelona, Passeig Vall d'Hebron, 119–129, Barcelona 08035, Spain. email: pocama@neurotrauma.net.

6. Editorial: Evoked potentials and Chiari malformation Type 1. Response

Sahuquillo J, Moncho D, and Poca MA

Adelson PD

J Neurosurg. Published online April 15, 2016

DOI: 10.3171/2015.11.JNS151764

***© by the American Association of Neurological Surgeons. Reproduced by permission
of the Journal of Neurosurgery Publishing Group***

<http://thejns.org/doi/abs/10.3171/2015.12.JNS152624>



EDITORIAL

Evoked potentials and Chiari malformation Type 1

P. David Adelson, MD

Barrow Neurological Institute at Phoenix Children's Hospital, Phoenix, Arizona

CHIARI malformations (CMs) are well-known structural defects that most often consist of downward displacement of the cerebellar tonsils through the foramen magnum, causing either obstruction of CSF or compression of the brainstem. Because of the significant variability in the structure of the posterior fossa (PF) and related congenital anomalies, there have been a number of different classification subtypes that have been described. Initially, there were 4 subtypes delineated that were related to different anomalies of the brain and hindbrain as well as other associated features. CM Type 1 (CM-1) is the most common and has been defined as cerebellar tonsillar descent of greater than 5 mm. Two further subtypes have been more recently described, including Type 0 (CM-0, lack of cerebellar herniation with or without syringomyelia) and Type 1.5 (CM-1.5, brainstem and tonsillar herniation). These different structural anomalies may result in symptoms related to the obstruction of CSF and/or compression, such as headaches aggravated by Valsalva maneuvers, vertigo, dizziness, etc., or to injurious changes in the spinal cord (specifically signal changes on imaging, or worse, syringomyelia) that may be asymptomatic or symptomatic, i.e., pain, weakness, or numbness in the back, arms, or legs. CM is believed to be fairly prevalent (1–3/1000 births), and women are 3 times more likely to have CMs compared with men.¹ However, with our society's frequent use of imaging for minimal or unrelated symptomatology, the incidental diagnosis of CMs has become more common.

CM Types 3 and 4 are rare, and it is abundantly clear as to their specific and related deficits. Type 2 is by definition accompanied by a myelomeningocele, with a number of other congenital anomalies frequently associated with this syndrome. These different subtypes have different presentations and have specific criteria for intervention.

For the rest of the different subtypes, the decision-making involved for proceeding with surgery may vary from surgeon to surgeon, but for the most part there have been two criteria that have served as justification for surgical intervention: 1) a symptomatic syndrome of headache and associated other symptoms interfering with quality of life; or 2) significant (frequently defined as > 3 mm in diameter) and/or progressive syringomyelia with or without symptoms. For CM-0, CM-1, and CM-1.5, however, the challenge is defining objective criteria for surgical intervention for the vast majority of those that are found incidentally.

In this issue, Moncho and colleagues² utilize a prospectively collected, retrospectively reviewed cohort of 200 adolescent and adult patients (from an overall cohort of almost 550 patients) with CM-0, CM-1, and CM-1.5 over a 9-year period who had preoperative electrophysiological studies as part of their “routine workup” for symptomatic and asymptomatic CMs. Their objective was to begin to define the relationship between preoperative electrophysiological studies—including brainstem auditory evoked potentials (BAEPs) and somatosensory evoked potentials (SSEPs)—and the clinical findings, associated abnormalities in patients with syringomyelia, and the clinical and neuroradiological risk factors in CM. They also obtained normative data from 50 healthy volunteers that were age-, sex-, and height-matched controls and that had been previously published by the authors. These authors found that 60% of their patients showed alterations in electrophysiological recordings with variable differences between the different subtypes, findings of syringomyelia, and whether the CM was discovered incidentally.

While there is no question that CM-0, CM-1, and CM-1.5 likely represent a continuum of structural findings and variability of compression and/or obstruction of CSF out-

ACCOMPANYING ARTICLE DOI: 10.3171/2015.11.JNS151764.

INCLUDE WHEN CITING Published online April 15, 2016; DOI: 10.3171/2015.12.JNS152624.

Editorial

flow, previous studies and commentaries have led to the present classification scheme and definition of the different subtypes of CM. There is also some confusion that despite the fact that more than 40% of the cohort was patients with CM-0 and CM-1.5, there is a focus on CM-1, based on the title of the paper. Obviously, there is more recent literature suggesting the specific reasons for these new subtypes of CM and unless there is new evidence indicating such, they should not be represented as subtypes of CM-1. Using the current literature, it is also difficult to interpret the validity of the extent of tonsillar herniation, whether 3 mm or 5 mm, to define the specific CM subtype. The authors have chosen 3 mm as their cutoff to define their subtypes, which may confuse what ultimately is the issue, that of obstruction and/or compression. By making this choice, they lessen the size of the cohort of patients with CM-0, a subtype that remains controversial as to its existence and/or its significance, creating a very small subgroup for analysis. Similarly, because not all patients with CM-1.5 underwent electrophysiological studies that indicated compression, this may represent a different pathological finding as well as a different indication for surgical intervention. Additionally, it is unclear how an asymptomatic patient with CM-0 and no syringomyelia would even need to undergo electrophysiological studies and then potentially have a surgical indication for intervention if the electrophysiological studies were “abnormal.”

While this study has attempted to answer the question that electrophysiological studies can provide added information, especially to patients with incidental findings of CM, and despite the normative electrophysiological data provided, it is well recognized that there can still be significant variability and subjectivity from electrophysiological study to electrophysiological study technically in how the study is completed and interpreted, resulting in differences within the same patient, variability in response from one patient to the next, and variability in the interpretation of clinical “significance” by the neurophysiologist. Because of this significant variability, it would be very difficult to conclude that a single electrophysiological abnormality, either BAEP or SSEP (especially if not impacting both), indicates a high probability of progression of disease and/or being able to define the damage to the spinal cord either with or without syringomyelia. The literature is replete with studies of the clinical impact of abnormal electrophysiology that have been quite variable and inconsistent, especially related to surgical decision-making. While a study such as the one by Moncho et al. in this issue helps to define abnormality at any given point in time, it still does not indicate “damage” or progression of disease. We must be careful in this type of interpretation because these patients do not have a baseline to make comparisons longitudinally in the preoperative setting to be able to state definitively that there is progression or further damage, as no repeated studies were conducted. Particularly if we were going to define surgical indication based on “progression,” longitudinal and progressive abnormality of the electrophysiological studies would need to be defined.

Lastly, as the authors concur, this study suffers from

being a retrospective review, even though they utilized a prospectively collected cohort. Ultimately, this was just a clinical registry of patients with CMs since it lacked a prospective set of criteria for inclusion, exclusion, diagnosis, management and/or assessment of outcome. Future studies should consider other methods for optimizing the prospective collection of data so as to optimize the eventual conclusions. While a prospective clinical registry can be quite useful to begin to raise new clinical questions, if specific hypotheses for diagnosis, management, and outcomes are not delineated up front, then the data do not provide sufficient power to answer specific clinical questions (such as posed in this study) and provide understanding as to the nuances of a particular diagnosis and its management. This study highlights this weakness because the data were collected over a 9-year period, the indications for obtaining electrophysiological studies are not clearly indicated or delineated, and as a result it is unclear why almost two-thirds of the patients did not obtain these studies as part of the routine workup, as the number of physician decision-makers and the evolution in their thinking would have to be considered as to the number and types of patients receiving the diagnostic studies. Similarly, it is presumptive to be able to conclude that there was no further assistance of these studies in the surgical indication and ultimately surgical decision-making without understanding the bias in the patient selection criteria for obtaining these studies as part of this routine diagnostic evaluation, and then ultimately what were the indications for surgical intervention.

Overall this is a well-done, large, retrospective study that further contributes to our understanding of the pathophysiology of adult CM and syringomyelia. It also begins to suggest a potential clinical pathway for the evaluation and then decision-making for surgical intervention in patients with these incidentally found lesions utilizing electrophysiological studies, which should be further explored. Obviously, defining a clinical pathway for this diagnostic evaluation with specific indications, and then performing a prospective, hypothesis-driven clinical study to establish objective evidence for the diagnosis of subclinical dysfunctions and actual neurological progression, as well as the surgical indications for these patients, would be useful.

<http://thejns.org/doi/abs/10.3171/2015.12.JNS152624>

References

1. Milhorat TH, Bolognese PA, Nishikawa M, McDonnell NB, Francomano CA: Syndrome of occipitoatlantoaxial hypermobility, cranial settling, and Chiari malformation Type I in patients with hereditary disorders of connective tissue. *J Neurosurg Spine* 7:601–609, 2007
2. Moncho D, Poca MA, Minoves T, Ferré A, Cañas V, Sahuquillo J: Are evoked potentials clinically useful in the study of patients with Chiari malformation Type I? *J Neurosurg* [epub ahead of print April 15, 2016. DOI: 10.3171/2015.11.JNS151764]

Disclosure

Dr. Adelson has received research grant support from Integra Life Sciences, Codman Neuro, the Arizona BioMedical

Commission, and NIH, and has received royalties from Thieme Publishing.

Response

Juan Sahuquillo, MD, PhD,^{1,2} Dulce Moncho, MD,^{2,3} and Maria A. Poca, MD, PhD^{1,2}

¹Neurosurgical Department, ²Neurotraumatology and Neurosurgery Research Unit (UNINN), and ³Clinical Neurophysiology Department, Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron Research Institute, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain

We would like to thank Dr. Adelson for his editorial and thoughtful critique of our paper. We also appreciate the opportunity to expand on the topics raised in the editorial that are relevant to clinicians who manage patients with CMs. For the sake of clarity, we have divided our responses into 3 main issues that the editorial raised: 1) traditional and new criteria for the classification of CMs, 2) the reliability of evoked potentials (EPs) and their clinical usefulness, and 3) methodological issues and the applicability of our findings.

Traditional and New Criteria for the Classification of CMs

Dr. Adelson notes that in our study, “There is also some confusion that despite the fact that more than 40% of the cohort was patients with CM-0 and CM-1.5, there is a focus on CM-1, based on the title of the paper.” The primary reason that we decided to use the term CM Type 1 (CM-1) in the title was that, in our opinion, the new 6-tier classification introduced by Tubbs et al.^{11,13} allows for a much better stratification of the different patients traditionally included within the broad term of CM. The classification of Tubbs et al. basically adds 2 additional categories to the classic 4-tier classification: CM Type 0 (CM-0) and CM Type 1.5 (CM-1.5).¹² However, this new nomenclature has not yet gained wide acceptance. Therefore, some authors (including the referees of some journals) prefer to use the original classification and use the terms CM-1 to refer to traditional tonsillar herniation (with variable thresholds) and CM Type 2 (CM-2) to describe hindbrain abnormalities found in patients with neural tube defects. Following the traditional nomenclature, all but 14 patients of the total cohort of 200 included in our study had CM-1. Indeed, patients with CM-1.5 were reclassified in 2013 after we re-examined the MR images of all patients included in our study and applied the neuroradiological criteria described by Tubbs et al.¹³ Readers interested in the classic terminology may refer to the figures for the total cohort summarized in Tables 1–3 of our paper; readers who are curious about the new classification are encouraged to view the split data shown in the same tables. All patients with CM-1.5 would fall within the CM-1 category according to researchers who prefer the traditional classification. We believe that the primary message of our paper is not distorted by using this dual approach. In addition, we do not believe that the 14 patients with CM-0 that we described (7% of our cohort) introduced any significant bias to our findings, particularly because the type of CM was included as a covariate in our logistic regression analysis.

A second concern Dr. Adelson raises is that we used 3 mm as the cutoff to define the CM subtypes. His comment is that this cutoff “may confuse what ultimately is the issue, that of obstruction and/or compression.” Dr. Adelson is correct; we could have used a 5-mm cutoff and not the 3-mm cutoff. However, both thresholds are arbitrary, and there is no robust evidence to support the use of either one. In fact, the 3-mm threshold that we chose has been “written in stone” in the neuroradiological literature since the seminal paper published by Barkovich et al. in 1986.² Many patients are referred to a neurosurgeon after MRI is conducted on the basis of persistent headaches. A CM is described in the neuroradiological report, again based on an arbitrary cutoff. However, the primary reason that we selected a 3-mm cutoff, representing “minimal” tonsillar ectopia, is the increasing evidence that CM is primarily an axial mesodermal developmental anomaly that results in a small PF. This hypothesis is based on 3 main lines of evidence: 1) experimental studies conducted by Marín-Padilla in which occipital bone undergrowth and cerebellum displacement was induced by giving vitamin A to pregnant hamsters;^{7,8} 2) morphometric studies in patients with CM-1 that corroborated the overcrowding of a normally developed hindbrain within a hypoplastic PF^{6,14} as the main etiopathogenic cause; and 3) the fact that different surgical techniques that increase the volume of the PF ameliorate the majority of symptoms and resolve the associated syringomyelia.¹⁰ This evidence does not support the reductionist approach of selecting any arbitrary threshold to define CM. Dr. Adelson emphasized that different types of CM likely represent “a continuum of structural findings.” In this context, it is easy to understand why some patients with CM and tonsillar herniation between 0 and 5 mm may have significant syringomyelia that improves after PF surgery. Indeed, this rationale prompted Iskandar et al. to introduce the controversial CM-0 type in the CM nomenclature.⁵

In summary, clinical and neuroradiological findings from the last two decades suggest that any degree of tonsillar herniation below the level of the foramen magnum should be considered to be a surrogate variable for a crowded PF. As a consequence, many CM researchers believe that even a minor ectopia of the cerebellar tonsils in the presence of a crowded PF—indicated by an absent cisterna magna—might be suggestive of a minor form of CM. Although the CM-0 type remains controversial, restricting the definition of CM to an arbitrary descent of the tonsils below the level of the foramen magnum is misleading and likely incorrect. In a previous study, we showed that a mathematical model combining 7 morphometric measures, regardless of the degree of tonsillar herniation, was able to correctly discriminate—with a high sensitivity and specificity—between patients with CM-1 and control patients.¹⁴ In agreement with previously published data, the patients in our present study also exhibited radiological signs of an underdeveloped PF with a significant shorter clivus length, a reduced sagittal PF area, and a more acute tentorium–occipital bone angle.

Dr. Adelson puts forth the notion that our patients with CM-1.5 (49 cases), 34.4% of whom did not have syringomyelia and 41.2% had a syrinx, had completely normal EPs. As a result, he comments that “because not all pa-

Editorial

tients with CM-1.5 underwent electrophysiological studies that indicated compression, this may represent a different pathological finding as well as a different indication for surgical intervention.” We too were disappointed by the low frequency of neurophysiological abnormalities found in patients with CM-1.5. However, the definition of CM-1.5 is based on its phenotype—defined by MRI—and not by any neurophysiological abnormality. In their analysis of 22 pediatric patients with CM-1.5, Tubbs et al. remarked that the primary difference between CM-1.5 and CM-1 cases is that tonsillar herniation in the former is associated with a variable degree of caudal descent of the brainstem evaluated on sagittal MRI by a displaced obex beneath the basion-opisthion line.¹³ This hindbrain herniation is typically confirmed at surgery and defines a more severe distortion of the rhombencephalon. In our patients with CM-1.5, we did not find any significant difference with the other two groups in the mean age at diagnosis or the age of symptomatic onset. The only significant difference that we found was that syringomyelia was less frequent in this group than in either of the other two groups. CM-1.5 shares some anatomical distortions also found in CM-2, but whether or not this phenotype has a different natural evolution or more severe brainstem symptoms such as sleep disorders, hypopneas/apneas, etc., requires a different study design and a cohort with a larger number of patients. Based on our experience, surgery in patients with CM-1.5 is sometimes challenging because of the severe distortion of the brainstem, the more frequent finding of arachnoiditis, and the frequent need for subpial resection of the tonsils to adequately restore the normal CSF dynamics at the level of the craniovertebral junction.

Dr. Adelson believes that our study was not clear enough either in the workup or in the surgical indications for patients with CM-0. He comments that it is unclear “how an asymptomatic patient with CM-0 and no syringomyelia would even need to undergo electrophysiological studies and then potentially have a surgical indication for intervention if the electrophysiological studies were ‘abnormal.’” Our routine workup for any symptomatic patient with CM or asymptomatic patients with syringomyelia at our institution is to admit them to our department to complete all of the required neuroradiological and neurophysiological examinations. As described in our paper, in this short admission, all patients, regardless of the severity of their symptoms, undergo all neuroradiological studies, EP studies, and polysomnography to rule out apneas/hypopneas. Our criteria for recommending surgery are very similar to those that Dr. Adelson notes in his introduction and are based on clinical parameters and the neurological examination. One additional indication for surgery that we have established is the finding of a sleep apnea/hypopnea syndrome in otherwise oligosymptomatic or asymptomatic patients. Consequently, the EP results are never used in isolation to indicate or exclude surgical treatment.

The Reliability of EPs and Their Clinical Usefulness

Another important issue that Dr. Adelson raises is the significant inter- and intraobserver variability that EPs may have. He states that despite the normative EP data we provided in our study, “it is well recognized that there

can still be significant variability and subjectivity from electrophysiological study to electrophysiological study technically in how the study is completed and interpreted, resulting in differences within the same patient, variability in response from one patient to the next, and variability in the interpretation of clinical ‘significance’ by the neurophysiologist.” With all due respect to the Dr. Adelson, we believe that this point is not correct and merits clarification. In our study, EPs were always conducted in the same laboratory following the accepted international guidelines referred to in the *Methods* section and by the same staff (D.M. and T.M.), both of whom possess considerable expertise in this field. Dr. Adelson and potential readers may question if our approach has external validity and therefore can be extrapolated to patients in real-world situations. We believe that our findings can be easily generalized to any institution with a neurophysiology department that follows the guidelines published by the American Clinical Neurophysiology Society on EPs.¹ According to these guidelines, and under the heading “Recommended Qualifications for Interpreters of Clinical Evoked Potential Studies,” the text reads “Becoming credentialed by a national examining organization, assessing adequacy of knowledge of evoked potentials, is the only objective method of demonstrating competency in interpretation of clinical evoked potential studies.”¹¹ Therefore, we believe that under standard conditions for EP equipment, qualified technologists, accredited interpreters, and normative data, our data should be reproducible elsewhere with minimal interobserver disagreement and nonsignificant intrapatient variability.

The reliability of EP studies also received an unfavorable judgment from the editorial writer. Dr. Adelson affirms that “the literature is replete with studies of the clinical impact of abnormal electrophysiology that have been quite variable and inconsistent, especially related to surgical decision-making.” While we agree with Dr. Adelson that the literature contains plenty of case reports, to our knowledge, only a few studies—all with very limited and heterogeneous series of patients—have described the findings of BAEPs and SSEPs in CM. With the exception of our preliminary article published elsewhere,⁹ most studies (noted in our paper) included fewer than 28 patients. Based on the analysis of a large cohort, we aimed to answer some of the questions regarding the role of EPs in the diagnosis of the CM and their relationship with both the clinical findings and the severity of the malformation.

Dr. Adelson correctly warns that “while a study such as the one by Moncho et al. in this issue helps to define abnormality at any given point in time, it still does not indicate ‘damage’ or progression of disease.” We agree with his opinion. Our study helps to define abnormalities only at a given point in time, but it does not allow researchers to draw conclusions regarding the potential progression of the disease. Our study was designed as a cross-sectional study, and therefore its primary purpose was to provide a “baseline” description of the BAEP and SSEP abnormalities found in a large cohort of patients, data that surprisingly have not been previously described. Therefore, our study should be considered a starting point on this subject; it represents a broad descriptive approach with neurophysiological information that has not been reported

thus far. This information is necessary before designing any prospective study regarding the sensitivity, specificity, and predictive values of EPs for detecting patients who may improve after surgery or in whom a progression of the disease is expected. In addition, we described for the first time BAEP and SSEP findings in asymptomatic patients over the entire CM spectrum, except for CM-2. We fully agree with Dr. Adelson that determining whether or not EPs can predict the natural evolution of the disease requires additional research ideally conducted over multiple centers.

Methodological Issues and the Applicability of Our Findings

In the last part of his editorial, Dr. Adelson addresses some of the methodological issues that our study raises. The first issue that he notes is the limitation of the “retrospective nature” of our cohort. The editorial writer says that “this study suffers from being a retrospective review, even though they utilized a prospectively collected cohort. Ultimately this was just a clinical registry of patients with CMs since it lacked a prospective set of criteria for inclusion, exclusion, diagnosis, management and/or assessment of outcome.” We believe that this criticism is unfair, and we wish to make a few statements to ensure that other clinical researchers are not deterred from investing time and effort in collecting high-quality information that only patient-centered registries can offer. Traditionally, retrospective designs have had a bad reputation in science. For many researchers, the caricature of a retrospective clinical study is a group of residents and research nurses digging into paper- or electronic-based medical records to find data that never were there. It is true that missing and poor-quality data have plagued these studies in the way they were conducted in the past. As a consequence, in the hierarchy of evidence, retrospective studies are always at the bottom of the pyramid. However, the situation has changed dramatically in the last decade, and it has been shown that randomized clinical trials (RCTs) are not always possible, can be of poor quality, are subjected to different sources of bias, and might have very low external validity. In addition, some research questions do not permit random assignment of the participants; in some cases, randomly placing participants in groups would be considered unethical. Even when RCTs are feasible, they are not designed to provide some of the answers researchers are looking for in studies of a rare disease such as CM. In this scenario, well-designed clinical registries are powerful tools for conducting high-quality clinical research. Patient registries employ a prospective observational study design that does not specify treatments or require any therapies intended to change patient outcomes.⁴ Patients are typically included in registries when they present for care.

Our CM registry is basically a single-institution patient registry in which all patients admitted to our institution with a diagnosis of a CM and the criteria noted in the previous section are included. For each patient, we record a core data set that includes all known clinically relevant information, the results of neurological and neuroradiological examinations, health-related quality of life variables, standardized outcome data, and blood samples collected

for potential genetic studies. The registry has a dictionary with a consistent definition of variables. The majority of patients have a follow-up period of at least 5 years, and the participant attrition rate is very low. This electronic registry was planned with the purpose of determining the long-term outcomes of the “posterior fossa reconstruction” technique that we proposed in 1994.¹⁰ All outcomes are evaluated by the patient and the surgeon in charge. Health-related quality of life parameters are always independently evaluated by a research nurse or a neuropsychologist not directly involved in the patient’s clinical management. Our registry is subjected to periodic quality controls. Needless to say, many variables and new scales have been added to the registry since its original implementation. However, the date when the variable was added was recorded and is only used prospectively. Genetic studies have been conducted in some of these patients, and the results have been published elsewhere. For of all these reasons, we do not share Dr. Adelson’s belief that our data “do not provide sufficient power to answer specific clinical questions (such as posed in this study).” We hope that the clarifications we have presented will convince Dr. Adelson that we have used the right tool to answer the right question.

In addition, we wish to emphasize that advances in biostatistical methods have recently broadened the scope of questions that can be addressed using well-designed clinical registries. Stratification, propensity score matching, and risk adjustment are statistical methods that can be used to address confounding, control for bias, and creating homogeneous subgroups for analysis. However, statistical strategies for mining clinical registries can only be applied to high-quality data sets, and data mining these data sets can be compared to mining for gold. However, applying these methods to poor-quality data is equivalent to digging in a trash bin. Therefore, planning, designing, curating, and maintaining up-to-date patient registries are essential components of modern, good clinical research. The most important limitation of our registry is its single-institution database with a strong referral pattern for patients with CMs. Therefore, our registry represents a highly selected series of cases with a highly biased mode of management and treatment. Ideally, patient-centered registries need to be multicentric, a design that is the key for the new controversial comparative-effectiveness research initiatives.³

Dr. Adelson questions our conclusion that “there was no further assistance of these studies in the surgical indication and ultimately surgical decision-making without understanding the bias in the patient selection criteria for obtaining these studies as part of this routine diagnostic evaluation, and then ultimately what were the indications for surgical intervention.” We hope that we have been able to clarify the potential biases in our study. However, we still maintain that our data are sufficiently robust to extract the conclusions that we did. Again, we were disappointed with our findings that the EPs were not better than the traditional neurological examination in symptomatic patients with CM. A larger percentage of patients with CM-1.5 presented with abnormal BAEPs, even in patients without syringomyelia, but all of them were clinically symptomatic and had abnormal neurological examinations (see Fig. 2 in our paper). As we discussed, determining whether or not EPs are useful in the workup of CM needs to be placed

Editorial

in a clinical context. In clearly symptomatic patients or in patients in whom syringomyelia induces severe symptoms (e.g., sensory loss and motor weakness), our findings suggest that both BAEPs and SSEPs do not add any clinically relevant information. Therefore, except for clinical research or very carefully selected patients in whom the progression of the disease needs to be confirmed, classic EPs do not need to be included in the routine workup of CM.

An important finding in our series was that 23 patients in a cohort of 46 asymptomatic individuals in whom CM had been discovered incidentally exhibited abnormal EPs. The importance of this finding and the predictive value of these abnormal findings to predict the natural evolution of the disease cannot be inferred and necessitates additional studies or the extraction of data over a long-term follow-up for the patients already included in our clinical registry. Again, we believe that a high-quality clinical registry—ideally multicentric and multinational—is the most powerful tool to definitively answer this clinically relevant question.

References

1. American Clinical Neurophysiology Society: Guideline 9A: Guidelines on evoked potentials. *J Clin Neurophysiol* **23**:125–137, 2006
2. Barkovich A, Wippold F, Sherman J, Citrin C: Significance of cerebellar tonsillar position on MR. *AJNR Am J Neuroradiol* **7**:795–799, 1986
3. Curtis JP, Krumholz HM: The predicament of comparative effectiveness research using observational data. *Annals Intern Med* **163**:799–800, 2015
4. Gliklich RE, Dreyer NA, Leavy MB: **Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide, ed 3**. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Agency for Healthcare Research and Quality, 2014
5. Iskandar BJ, Hedlund GL, Grabb PA, Oakes WJ: The resolution of syringohydromyelia without hindbrain herniation after posterior fossa decompression. *J Neurosurg* **89**:212–216, 1998
6. Karagoz F, Izgi N, Kapicijoglu Sencer S: Morphometric measurements of the cranium in patients with Chiari type I malformation and comparison with the normal population. *Acta Neurochir (Wien)* **144**:165–171, 2002
7. Marín-Padilla M: Notochordal alterations in axial skeletal-neural dysraphic disorders. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* **422**:97–98, 1993
8. Marín-Padilla M, Marín-Padilla T: Morphogenesis of experimentally induced Arnold-Chiari malformation. *J Neurol Sci* **50**:29–55, 1981
9. Moncho D, Poca MA, Minoves T, Ferre A, Rahnama K, Sahuquillo J: Brainstem auditory and somatosensory evoked potentials in relation to clinical and neuroimaging findings in Chiari type I malformation. *J Clin Neurophysiol* **32**:130–138, 2015
10. Sahuquillo J, Rubio E, Poca MA, Rovira A, Rodriguez-Baeza A, Cervera C: Posterior fossa reconstruction: a surgical technique for the treatment of Chiari I malformation and Chiari I syringomyelia complex—preliminary results and magnetic resonance imaging quantitative assessment of hindbrain migration. *Neurosurgery* **35**:874–885, 1994
11. Tubbs RS, Elton S, Grabb P, Dockery SE, Bartolucci AA, Oakes WJ: Analysis of the posterior fossa in children with the Chiari 0 malformation. *Neurosurgery* **48**:1050–1054, 2001
12. Tubbs RS, Griessenauer CJ, Oakes WJ: Chiari malformations, in Albright AL, Pollack IF, Adelson PD (eds): **Principles and Practice of Pediatric Neurosurgery, ed 3**. New York: Thieme, 2014, pp 192–204
13. Tubbs RS, Iskandar BJ, Bartolucci AA, Oakes WJ: A critical analysis of the Chiari 1.5 malformation. *J Neurosurg* **101** (2 Suppl):179–183, 2004
14. Urbizu A, Poca MA, Vidal X, Rovira A, Sahuquillo J, Macaya A: MRI-based morphometric analysis of posterior cranial fossa in the diagnosis of Chiari malformation type I. *J Neuroimaging* **24**:250–256, 2014

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados y discusión de esta memoria, cuyo resumen se detallará a continuación, derivan en su mayor parte de los obtenidos en el estudio principal que da título a la presente tesis doctoral. Los resultados y discusión de los estudios de normalidad y de la comparativa entre aparatos de PE se resumen de manera menos exhaustiva, dado que son estudios adicionales que formarían parte de la presente tesis doctoral como un complemento necesario, pero sin constituir el objetivo principal de la misma. Debe considerarse también que el primer trabajo publicado en el marco de esta tesis es el estudio de revisión⁶⁹ y que los contenidos fundamentales del mismo han sido expuestos en la introducción de la memoria, dentro del apartado correspondiente a las generalidades sobre los PE.

1. Estudio preliminar en 50 pacientes con MC-1 sobre los hallazgos de los PEATC y PES y su relación con la clínica y los hallazgos de neuroimagen

Este estudio describe la incidencia de alteraciones en los PEATC y PES en una serie homogénea de 50 pacientes afectados de una MC-1 y analiza la relación entre los síntomas clínicos y la gravedad de la malformación, basada en mediciones morfométricas de la FP, de la unión craneovertebral y de la médula espinal. En el momento de su publicación no existía ningún estudio previo sobre este tema que incluyera, además, un número de pacientes superior al de nuestro estudio. Los resultados obtenidos en este estudio muestran que un alto porcentaje de pacientes con MC-1 (70%) presentan alteraciones en uno o más de los tres tipos de PE estudiados (PEATC, PES de NTP y PES de NM). La mayoría de los pacientes incluidos presentaban una alteración unilateral, mientras que los casos bilaterales fueron menos comunes.

1.1. Grupo de estudio

Se trata de un estudio retrospectivo, realizado sobre una base de datos cumplimentada de forma prospectiva, de una cohorte de 50 pacientes con MC-1, que fueron admitidos consecutivamente y tratados en el servicio de neurocirugía del HUVH entre 2006-2008. Todos los pacientes incluidos en el estudio se hallaban afectados de una MC-1 primaria no tratada, tenían entre 15 y 70 años y se les habían practicado estudios de PEATC y PES en el departamento de neurofisiología del mismo hospital. Se excluyeron aquellos pacientes que presentaban una MC como parte de una malformación compleja de la charnela craneocervical—pacientes con una odontoides retrocurva significativa u otras anomalías que condicionan una compresión anterior de la unión bulbo-medular—y aquellos que presentaban enfermedades concomitantes que pueden alterar los PE, tales como cofosis desde la infancia, neuropatía severa u otras enfermedades del SNC asociadas, incluyendo tumores y patología desmielinizante. Este estudio recibió la aprobación del Comité de Ética del HUVH (número de protocolo PRAG-215/2013).

De los 56 pacientes inicialmente seleccionados, 6 fueron excluidos por: presencia de una CCVJ-M (3 pacientes), sordera congénita (1 paciente), neuropatía diabética severa (1 paciente) y schwannoma del VIII par craneal (1 paciente). La muestra final consistió en 50 pacientes: 11 hombres (22%) y 39 mujeres (78%), con una edad media de 40,9 años (DE, 13), un mínimo de edad de 16 años y una edad máxima de 67 años. La altura de los pacientes oscilaba entre 142 y 190 cm (media, 162,1 cm; DE, 8,4). Seis de los 50 pacientes con MC-1 (12%) tenían asociada hidrocefalia, 20 (40%) siringomielia, 9 (18%) una odontoides retrocurva y, en 5 casos (10%), una hipertensión intracraneal fue catalogada como pseudotumor cerebri (3 con y 2 sin papiledema asociado).

1.2. Hallazgos de los potenciales evocados

El 70% de los pacientes (35 casos) presentaban alteraciones en al menos uno de los tres tipos de PE estudiados. Catorce pacientes (28%) mostraron sólo un tipo de PE alterado, 14 pacientes (28%) mostraron dos tipos de PE alterados y los 7 pacientes restantes (14%) presentaban una alteración simultánea de los tres tipos de PE estudiados (PEATC, PES de NTP y PES de NM). La presencia de siringomielia no tuvo

ninguna influencia aparente sobre los resultados de los PEATC y PES de NM; sin embargo, para los PES de NTP se encontró un mayor porcentaje de alteración bilateral en los pacientes con siringomielia (*Tabla 1* del trabajo preliminar de 50 pacientes)⁶⁷.

Los PEATC fueron los potenciales más frecuentemente afectados (52%), limitándose en esta serie a alteraciones exclusivamente retrococleares. El hallazgo más frecuente fue un aumento del intervalo I-V y de la latencia de la onda V (48%) (**Fig. 4**)⁶⁷. Ningún paciente presentó ausencia o prolongación de latencia de la onda I, lo cual hubiera sido indicativo de una alteración a nivel periférico o coclear. Algunos pacientes también mostraron aumentos en los intervalos I-III o III-V, pero sin diferencias significativas en la frecuencia de presentación entre ambos. El cociente de amplitudes V/I, indicativo de alteración a nivel de tronco cerebral alto (mesencéfalo, protuberancia alta), se encontró que estaba claramente alterado en sólo dos pacientes. En particular, estos dos pacientes mostraron exclusivamente una ausencia unilateral de la onda III; todas las otras ondas estaban presentes. El intervalo I-V era normal en uno de estos dos pacientes, mientras que el otro presentaba una prolongación unilateral del intervalo I-V en el mismo oído que presentaba la ausencia de onda III.

En este estudio preliminar, los PES se encontraron alterados en el 50% de los casos. Para los PES del NTP, el hallazgo más frecuente fue la prolongación del intervalo N22-P37 (38%) (**Fig. 6**)⁶⁷. Algunos pacientes mostraron una alteración del potencial cervical N28 (20%), siempre con prolongación de latencia simultánea, y generalmente con amplitud reducida del potencial cortical P37/N45. Para los PES de NM, el hallazgo más común fue la prolongación del intervalo N13-N20 (24%). Ciertos pacientes también presentaron una ausencia o reducción de la amplitud del potencial cervical N13, simultáneamente con una prolongación en la latencia y reducción de la amplitud del potencial cortical N20 (**Fig. 7**)⁶⁷. Siete pacientes mostraron una prolongación simultánea de los intervalos N22-P37 de los PES de NTP y N13-N20 de los PES de NM. En la *Tabla 2* del correspondiente artículo⁶⁷, se muestran los resultados de los diferentes parámetros registrados en los tres tipos de PE estudiados.

1.3. Signos y síntomas clínicos y su relación con los potenciales evocados

La mayoría de los pacientes estudiados tenían síntomas clínicos (88%). Sólo 6 pacientes (12%) estaban asintomáticos y la MC-1 había sido diagnosticada de forma incidental. La edad de inicio de los síntomas fue de los 10 a los 54 años (media, 33,5 años; DE, 11,8). Los síntomas más comunes fueron cefaleas (64%) (52% de localización occipitonuclear y en el 50% de los casos ésta se acentuaba con las maniobras de Valsalva), parestesias en una o más extremidades (48%), inestabilidad, cervicalgias y pérdida de la sensibilidad. Menos frecuentemente, los pacientes presentaban dolor en las extremidades, alteraciones visuales, ansiedad, debilidad motora, disfonía, depresión, mareos, fatiga o alteraciones de la marcha. La exploración neurológica fue normal en el 50% de pacientes. Los signos más frecuentes fueron alteraciones de la sensibilidad termoalgésica (24%) en extremidades, cara, tórax o abdomen (más frecuentes en el tórax y los miembros superiores), hiporreflexia (20%), hiperreflexia (18%) y déficits motores, como paresia de una extremidad (18%). Con menor frecuencia, los pacientes presentaron nistagmus, cifoescoliosis, signo de Babinski, clonus, afectación de los nervios craneales (VII, IX, X, XI y XII) o amiotrofia.

1.4. Relación entre los hallazgos de los potenciales evocados y los parámetros morfométricos de la fosa posterior

Se objetivaron diferencias en ciertos parámetros morfométricos de la FP y la unión craneovertebral entre los grupos de pacientes con PE normales y los que presentaban PE alterados. Se llevaron a cabo estudios estadísticos comparativos dependiendo de la distribución de las variables cuantitativas: t-test para las variables con distribución normal y Rank-Sum test de Mann-Whitney para distribuciones no normales. Sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas en este estudio preliminar.

1.5. Discusión

Los resultados, con respecto a los PEATC, fueron consistentes con los obtenidos por Johnson et al. en 1988 en un paciente con MC-1 e hipoacusia neurosensorial bilateral progresiva, que presentó unos PEATC alterados a nivel retrococlear⁵². Sin embargo,

nuestros resultados difieren de los descritos en 2006 por Henriques Filho y Pratesi⁴⁵, quienes estudiaron 27 pacientes con MC-1 y localizaron las alteraciones más comunes a nivel periférico (cóclea o el nervio auditivo cercano a cóclea, con prolongación de la latencia absoluta o ausencia de onda I) y, con menor frecuencia, entre el nervio coclear cercano a cóclea y la unión bulbo-protuberancial (prolongación de la latencia absoluta de la onda III o del intervalo I-III o ausencia de la onda III). Más tarde, Vidmer et al.¹⁰² describieron anomalías de los PEATC en un único paciente pediátrico con MC-1 (una niña de 9 años de edad) en la que observaron alteraciones que interpretaron como a nivel coclear o periférico, en línea con los resultados que habían obtenido los autores anteriores⁴⁵. Existen varias posibilidades para explicar las diferencias entre nuestros resultados y los de Henriques Filho y Pratesi. En primer lugar, estos autores utilizaron una polaridad de estímulo distinta (polaridad de rarefacción), mientras que en nuestro estudio se utilizó una polaridad alternante. En segundo lugar, también utilizaron diferentes criterios de interpretación; por ejemplo, obtuvieron un mayor valor del cociente V/I en los pacientes con MC-1 que en los pacientes con MC-2, hallazgo que valoraron como una señal de perturbación auditiva periférica en los pacientes con MC-1. En nuestra opinión, los resultados también podrían interpretarse como un signo de afección de estructuras de tronco cerebral alto en los pacientes con MC-2. Por último, estos autores no proporcionaron ningún dato de sus valores normales, por lo que no es posible establecer qué criterios utilizaron para definir la prolongación de la latencia absoluta de la onda I.

Las primeras publicaciones sobre los resultados de los PE en la MC-1 datan de 1986, cuando Anderson et al.⁵ describieron las alteraciones de los PES de NM en un grupo de 9 pacientes con siringomielia, 8 de los cuales tenían asociada una MC-1. Los hallazgos más comunes fueron la reducción o ausencia de potencial cervical, de forma unilateral o bilateral. En siete de los ocho pacientes con MC-1 y siringomielia, se encontró un intervalo N13-N20 prolongado o asimétrico, mientras que sólo en un caso los PES fueron normales. En 1988, Forcadas et al.⁴⁰ reportaron resultados similares. En base a estos resultados, la presencia de un intervalo N13-N20 prolongado o asimétrico en un paciente con siringomielia puede indicar la presencia de una MC-1 asociada. Restuccia y Mauguière⁸² estudiaron PES de NM en 24 pacientes con siringomielia, 16 de los cuales tenían asociada una MC-1. En los

resultados de ese estudio se definieron varias anomalías. El hallazgo más frecuente fue una alteración o ausencia del potencial cervical (N13) en el 83% de los pacientes con siringomielia cervical. Cuando la siringomielia se asociaba con una MC-1, detectaron un aumento del intervalo N13-N20. Nuestros resultados fueron consistentes con los de estos autores; también se detectó un aumento del intervalo N13-N20 en una proporción significativa de los pacientes con siringomielia. Sin embargo, las alteraciones en los PES de NM del potencial cervical N13 en nuestros pacientes no fueron tan frecuentes (*Tabla 2* de nuestro artículo original⁶⁷). Esto puede ser debido a varias razones. En primer lugar, la mayoría de nuestros pacientes no presentaban siringomielia, por tanto, los grupos de estudio no son totalmente comparables. En segundo lugar, se utilizó un método de obtención de los PES de NM diferente del de Restuccia y Maugière. Estos autores utilizaron una referencia cervical anterior, mientras que nuestros registros se realizaron utilizando una referencia en Fpz' (según el sistema internacional de EEG 10-20). Sin embargo, Anderson et al.⁵ obtuvieron resultados similares a Restuccia y Maugière con respecto al registro del potencial cervical utilizando la referencia en Fpz', al igual que en nuestro estudio.

De los seis pacientes asintomáticos de este estudio preliminar, cinco presentaban una alteración de los PE, siendo el hallazgo más frecuente una alteración unilateral de los PEATC a nivel retrococlear. Sin embargo, uno de los pacientes mostró alteraciones en los tres tipos de PE, incluyendo los PES de NTP de forma bilateral. También es notable que en uno de estos pacientes asintomáticos, cuya MC-1 fue diagnosticada de forma incidental, se objetivó una malformación muy severa acompañada de una importante siringobulbia. Estos hallazgos sugieren que los pacientes que son diagnosticados de MC-1 de forma incidental deben someterse a estudios de PE. La mayoría de los pacientes con una alteración de la sensibilidad termoalgésica mostró también alterados los PES, un hallazgo que ya había sido descrito por otros autores de forma previa^{5,82}. Es destacable que ninguno de los 50 pacientes en este estudio preliminar mostró la sensibilidad propioceptiva alterada, cuando se considera que los PES estudian la funcionalidad de los cordones posteriores o de la vía lemniscal. Aunque está firmemente establecido que los PES corticales no reflejan la actividad del tracto espinotalámico, todavía no está claro en qué medida la actividad postsináptica de las

neuronas de origen en el tracto espinotalámico contribuyen al origen del potencial cervical en los PES de NM⁸².

En este estudio inicial se establecieron diferencias en ciertos parámetros morfométricos de la FP y unión craneovertebral entre los pacientes con PE normales y aquellos con PE alterados. Existen muy pocos estudios publicados que asocien los resultados de los PE en la MC-1 con la gravedad de la malformación, y ninguno hace referencia a los valores de los PEATC. En nuestros pacientes se observó un mayor descenso de las amígdalas por debajo del FM y por debajo de la línea basal en el grupo que tenía los PEATC alterados que en el grupo con PEATC normales. Sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (*Tabla 3* del artículo preliminar⁶⁷). La diferencia en el descenso de las amígdalas del cerebelo por debajo del FM en los dos grupos fue de casi 3 mm ($P = 0,147$). Esta falta de significación estadística puede deberse a un posible error de tipo II. La detección de diferencias estadísticamente significativas en este estudio implicaba que la serie estuviera constituida por al menos 74 pacientes en cada grupo; es decir, el estudio hubiera requerido un total de 148 pacientes (calculado con G*Power 3.1.9, para un efecto tamaño del 0,48 con un $\alpha = 0,05$ y un poder = 0,80)³⁸. También se encontraron diferencias al comparar algunos parámetros entre los pacientes con PES normales y aquellos en los que los PES fueron patológicos: un mayor descenso de las amígdalas por debajo del FM y por debajo de la línea basal en el grupo de pacientes con PES de NTP alterados, así como un mayor descenso de las amígdalas por debajo del FM y de la distancia entre la línea basal y el fastigium en el grupo con los PES de NM alterados. Sin embargo, las diferencias en estos casos tampoco fueron estadísticamente significativas. Se determinó que también era posible que este resultado fuera debido a un error de tipo II, por lo que un aumento del tamaño muestral podría dar lugar a diferencias significativas entre los grupos.

De lo anteriormente expuesto se deduce que, aunque los pacientes con disociación de la sensibilidad termoalgésica frecuentemente tenían alteraciones en los PES, no se pudo demostrar una relación concluyente entre los síntomas clínicos o los parámetros morfométricos y los resultados de los PE en este estudio preliminar con 50 pacientes, por lo que se determinó la necesidad de continuar la investigación con

un mayor número de casos, así como realizar un estudio completo de PE en todos los pacientes, pero en especial en aquellos con pocos síntomas o asintomáticos.

2. Estudio de PEATC y PES en una población normal mediante el equipo Viking Select

2.1. Sujetos y criterios de inclusión

Entre junio y diciembre de 2013, se realizaron PEATC y PES a un grupo control de 56 voluntarios sanos en el departamento de neurofisiología clínica del HUVH. Los participantes fueron trabajadores del hospital o familiares y amigos de los investigadores. La edad de los sujetos osciló entre los 15 y los 64 años (media: 40,6 años; DE: 12,9). Se incluyeron 27 hombres (48,2%) y 29 mujeres (51,8%) con un rango de altura de entre 154 y 185 cm (media: 167 cm; DE: 8,6).

Los criterios de inclusión generales exigían que todos los participantes no tuvieran antecedentes personales ni familiares de enfermedad neurológica hereditaria y presentaran una exploración neurológica normal. Para los PEATC, los sujetos no debían tener historia personal ni familiar de patología auditiva y debían ser audiológicamente normales para su edad. El uso de narcóticos, estimulantes, y/o medicación neurotrópica, historia familiar o personal de enfermedad neurológica y portadores de marcapasos cardíaco fueron considerados criterios de exclusión. Este estudio recibió la aprobación del Comité Ético de nuestra institución (número de protocolo PRAG-154/2013), y todos los participantes o representantes legales de los menores de 18 años firmaron un consentimiento informado en el que se incluían todos los aspectos del estudio.

2.2. Metodología

La metodología para la práctica de los PE del grupo control fue exactamente la misma que la utilizada durante los últimos años en nuestro centro^{3,4,32,74,80}, ya descrita en la *Introducción*. La misma metodología se utilizó en los pacientes con MC-1, aunque los equipos utilizados para el registro de PEATC y PES fueron distintos para los pacientes con MC-1 (Nicolet Viking-IV), que para los sujetos del grupo control de normalidad (Viking Select).

2.3. Resultados

La *tabla 1* del artículo derivado de este estudio⁷⁰ resume los datos demográficos de los sujetos de estudio. Los resultados obtenidos para las diferentes variables se expresan como media, DE, mediana, mínimo y máximo para cada parámetro. Cuando las variables seguían una distribución normal, los límites superiores de las latencias se calcularon mediante la adición de 3 DE a la media, mientras que se utilizó el valor mínimo como el límite inferior para las amplitudes, dado que la mayoría de las mediciones de amplitud de los PE no seguían una distribución normal.

Con respecto a las asimetrías izquierda-derecha, los límites superiores de las diferencias de latencias interlado para los PEATC fueron de 0,15 ms para la onda I, 0,17 ms para la onda III y 0,17 ms para las diferencias de latencia de la onda V. Los intervalos interpico fueron considerados asimétricos cuando fueron mayores de 0,17 ms para el intervalo I-III, 0,21 ms para el III-V y 0,14 ms para el I-V.

Para los PES de NTP el intervalo N22-P37 demostró ser más útil que la latencia absoluta de la onda P37, dado que la correlación de Spearman (Spearman rank-order) demostró que no había correlación entre el intervalo N22-P37 y la altura de los individuos incluidos en el grupo de normalidad. El límite superior para la diferencia interlado del intervalo N22-P37 fue de 2,95 ms. Para los PES del NM el intervalo N13-N20 se consideró asimétrico cuando la diferencia interlado fue superior a 0,75 ms. El límite inferior de amplitud para la onda N13 fue de 1,32 μ V y 1,14 μ V fue el límite inferior para la amplitud de la onda N20. Se calcularon las diferencias izquierda-derecha de amplitud (%) a partir de la siguiente fórmula: $(\text{abs} [a - b]/[a + b]/2) \times 100^{26}$, y se las consideró patológicas cuando las diferencias fueron mayores del 60,3% para la amplitud N13 y del 74,4% para la amplitud N20.

2.4. Discusión

Aunque cada laboratorio de PE debe tener su propia base de datos de normalidad, en cuanto a los PEATC y los PES, se acepta el uso de los datos de normalidad como referencia publicados por otro centro, siempre y cuando se utilicen las mismas características de estímulo, registro e interpretación de los resultados. Además, de 20 sujetos normales del mismo rango de edad utilizado para constituir la base de datos propia de normalidad en un determinado laboratorio, entre el 95% y el 99% de estos

sujetos deben estar dentro de los límites normales del laboratorio de referencia³. Esto implica que, en la práctica, muchos laboratorios utilizan rutinariamente los valores normales de otros laboratorios.

Los valores normales obtenidos en este estudio para los PEATC fueron similares a los publicados por Nuwer et al., Chiappa, y Pratt et al.^{26,74,80} con respecto a los intervalos I-III, III-V y I-V. Sin embargo, se encontró que los límites superiores de las diferencias interlado de las latencias eran significativamente inferiores a los descritos en la literatura hasta la fecha. Según los resultados de este estudio, la diferencia interaural para la latencia de las ondas I, III y V y para los intervalos I-III, III-V, y I-V de los PEATC es de menos de 0,21 ms. Este valor es considerablemente inferior a los 0,5 ms que describieron Nuwer et al., Chiappa, y Pratt et al.^{26,74,80}, y más cercano al valor de 0,3 ms publicado por López-Escámez et al.⁵⁷. En cuanto a los PES de NTP y de NM, nuestros resultados, incluyendo las diferencias interlado, son bastante consistentes con los obtenidos por otros autores^{26,32,42,62}.

Existen diversas razones que pueden explicar los hallazgos de este estudio, incluyendo diferentes parámetros de registro y diferente evaluación de los resultados, que pueden variar entre los laboratorios e incluso entre los neurofisiólogos. Estas diferencias metodológicas son más probables que ocurran en el registro de los PEATC, en los que la colocación de los cursores puede ser más arbitraria, dependiendo, por ejemplo, de si se utiliza un solo canal (ipsilateral) o dos canales (ipsilateral y contralateral) de registro. Sin embargo, al constatarse que los demás parámetros de los PEATC eran consistentes, parece poco probable que las diferencias interlado tan evidentes pudieran deberse únicamente a ligeras diferencias en los parámetros del estímulo y registro utilizados entre los diferentes autores o diferentes criterios de interpretación de los resultados, ya que tales diferencias se reflejarían en los resultados de ambos lados en el mismo individuo. Teniendo esto en mente, es posible que no sea útil el utilizar los datos de normalidad de otro laboratorio para evaluar las diferencias interlado de los PEATC, incluso aunque se utilicen las mismas características en los parámetros de estímulo, registro y la misma interpretación de los resultados que dicho laboratorio.

En resumen, este estudio muestra valores significativamente más bajos que los reportados previamente en la mayor parte de la literatura en relación con los límites

superiores de las diferencias interlado para las latencias e intervalos de los PEATC^{26,74,80}. Estos hallazgos enfatizan la importancia que tiene que cada laboratorio de neurofisiología obtenga sus propios datos y determine el límite superior de normalidad para las diferencias de latencia interlado cuidadosamente, especialmente para los PEATC. En base a nuestros resultados, y a los limitados estudios publicados al respecto, este trabajo pone de manifiesto la necesidad de extender este tipo de estudios para analizar la variabilidad que existe entre los laboratorios de neurofisiología clínica respecto a definir parámetros muy relevantes para determinar normalidad o anormalidad en los registros de PE.

3. Grupo control de normalidad específico para los pacientes con MC-1

El estudio de normalidad general nos permitió, además, elaborar una base de normalidad específica para el grupo de pacientes con MC-1 (individuos emparejados en sexo, edad y altura). Los parámetros de los PEATC y de los PES obtenidos en el grupo control específico se utilizaron como valores de normalidad para todas las variables anteriormente descritas y que fueron las mismas que las que se valoraron en los pacientes afectados de una MC-1.

Teniendo en cuenta los resultados de este estudio, los criterios utilizados para determinar anormalidad fueron definidos de acuerdo con la naturaleza de las variables. Se evaluó la distribución normal o no-normal de las variables mediante el método de Shapiro-Wilk. Se utilizó la media ± 3 DE [Intervalo de confianza (IC) 99%] cuando las variables seguían una distribución normal, mientras que la mediana, el rango intercuartil y el mínimo y máximo se utilizaron para aquellas variables que no seguían distribución normal (**Tabla III**).

Los PEATC fueron clasificados como anormales cuando cumplían alguno de los siguientes criterios: 1) ausencia de la onda I, III o V; 2) cuando la latencia de las ondas I, III y V o los intervalos I-III, III-V o I-V excedía el límite superior de la normalidad (1,83 ms para la onda I, 4,04 ms para la onda III, 6,12 ms para la onda V, 2,51 ms para el intervalo I-III, 2,35 ms para el III-V y 4,62 ms para el I-V); 3) asimetría interaural: la diferencia interaural de latencias e intervalos fueron consideradas asimétricas cuando excedían el límite de 0,30 ms; 4) cuando la onda V o el complejo IV/V tenían una amplitud significativamente menor que la onda I (cocientes de amplitud V/I y IV/I

Tabla III. Estadística descriptiva de potenciales evocados auditivos de tronco cerebral y somatosensoriales en un grupo control de normalidad específico para el grupo de pacientes con malformación de Chiari 1^A

	Media	DE	Media \pm 3 DE	Mediana	RIC	Mín	Máx
PEATC							
Latencia onda I (ms)	1,50	0,11	1,83	1,49	0,13	1,27	1,81
Diferencia interaural de latencia de la onda I (ms)	0,03	0,03	0,09	0,03	0,05	0,00	0,11
Latencia onda III (ms)	3,65	0,13	4,04	3,66	0,16	3,34	3,95
Diferencia interaural de latencia de la onda III (ms)	0,05	0,04	0,17	0,05	0,07	0,00	0,15
Latencia onda V (ms)	5,58	0,18	6,12	5,57	0,24	5,23	6,02
Diferencia interaural de latencia de la onda V (ms)	0,04	0,04	0,16	0,04	0,07	0,00	0,13
Intervalo I-III (ms)	2,15	0,12	2,51	2,15	0,17	1,84	2,39
Diferencia interaural del intervalo I-III (ms)	0,05	0,04	0,17	0,04	0,06	0,00	0,19
Intervalo III-V (ms)	1,93	0,14	2,35	1,92	0,21	1,66	2,23
Diferencia interaural del intervalo III-V (ms)	0,04	0,05	0,19	0,03	0,05	0,00	0,16
Intervalo I-V (ms)	4,08	0,18	4,62	4,07	0,32	3,72	4,40
Diferencia interaural del intervalo I-V (ms)	0,04	0,03	0,16	0,03	0,06	0,00	0,13
Ratio de amplitud V/I	1,37	0,64	--	1,26	0,87	0,48	3,35
PES NTP							
Latencia N8 (ms)	8,21	0,67	10,22	8,15	0,85	7,15	9,70
Diferencia interlado latencia N8 (ms)	0,16	0,16	0,64	0,10	0,30	0,00	0,60
Latencia N22 (ms) (N=49)	22,74	1,51	27,07	22,60	2,02	18,70	27,30
Diferencia interlado latencia N22 (ms) (N=49)	0,36	0,40	1,56	0,20	0,60	0,00	1,60
Latencia N28 (ms) (N=49)	29,70	1,80	32,10	29,80	2,56	24,80	33,70
Diferencia interlado latencia N28 (ms) (N=49)	0,29	0,29	1,16	0,20	0,50	0,00	1,00

Latencia P37 (ms)	37,88	2,41	45,11	37,98	3,10	32,55	42,90
Diferencia interlado latencia P37 (ms)	0,47	0,51	2,00	0,30	0,60	0,00	2,30
Intervalo N22-P37 (ms) (N=49)	15,13	2,00	21,13	15,00	2,60	11,50	19,90
Diferencia interlado intervalo N22-P37 (ms) (N=49)	0,69	0,71	2,07	0,60	1,10	0,00	2,60
Amplitud P37 (µV)	1,99	1,09	--	1,68	0,91	0,46	4,93
Diferencia interlado amplitud P37 (%) ^B	29,8	20,9	--	27,60	29,9	0,00	80,70
PES NM							
Latencia N9 (ms)	9,61	0,63	11,5	9,60	0,95	8,30	10,85
Diferencia interlado latencia N9 (ms)	0,18	0,16	0,66	0,10	0,20	0,00	0,60
Latencia N13 (ms)	13,03	0,76	15,31	13,00	1,05	11,20	14,50
Diferencia interlado latencia N13 (ms)	0,18	0,19	0,75	0,15	0,30	0,00	0,70
Latencia N20 (ms)	18,51	0,86	21,09	18,43	1,05	16,75	20,50
Diferencia interlado latencia N20 (ms)	0,19	0,17	0,70	0,10	0,30	0,00	0,70
Intervalo N9-N13 (ms)	3,43	0,38	4,57	3,40	0,55	2,80	4,45
Diferencia interlado intervalo N9-N13 (ms)	0,15	0,17	0,66	0,10	0,20	0,00	0,70
Latencia N13-N20 (ms)	5,47	0,45	6,82	5,48	0,60	4,05	6,40
Diferencia interlado intervalo N13-N20 (ms)	0,17	0,15	0,62	0,10	0,20	0,00	0,60
Amplitud N9 (µV)	5,47	2,38	--	5,09	2,95	2,12	12,29
Amplitud N13 (µV)	3,39	0,70	1,29	3,33	1,13	2,11	4,92
Amplitud N20 (µV)	3,16	1,39	--	3,01	1,81	1,14	8,35
Diferencia interlado amplitud N20 (%) ^B	24,3	19,6	--	21,4	23,8	0,00	74,3

^A: Valores de normalidad en 50 voluntarios sanos (emparejados por edad, sexo y altura con el grupo de Chiari 1). Edad media: 40,2 años (DE: 12,6), Min: 15, Máx: 63 años; 31 mujeres (62%), 19 hombres (38%); Altura media: 166,1 cm (DE: 8,3), mín: 154 cm, máx: 185 cm; DE = desviación estándar. Máx = máximo. Mín = mínimo. PEATC = potenciales evocados auditivos de tronco cerebral. PES NM = potenciales evocados somatosensoriales de nervio mediano. PES NTP = potenciales evocados somatosensoriales de nervio tibial posterior. RIC = rango intercuartil ^B: Diferencia de amplitud izquierda-derecha (%): $[\text{abs}(a-b)/(a+b)/2] \times 100$. Valores en negrita indican distribución normal.

menores ambos de 0,5), especialmente si se acompañaban de alteraciones también en la latencia.

Para clasificar los PES de NTP como anormales se utilizaron los siguientes criterios: 1) ausencia de las ondas N8, N22, N28 o P37. La ausencia aislada de las ondas N22 o N28 no fue considerada anormal; 2) cuando el intervalo N22-P37 excedía los 21,13 ms (el intervalo N22-P37 demostró ser más útil que la latencia absoluta de la onda P37, puesto que el análisis de correlación de Spearman demostró que no había correlación entre el intervalo N22-P37 y la altura en nuestro grupo de normalidad); 3) cuando la amplitud P37 fue menor a 0,580 μV , aunque disminuciones leves en amplitud (< 10%) como hallazgo aislado, no se consideraron patológicas; 4) asimetría interlado: el intervalo N22-P37 fue considerado asimétrico cuando la diferencia interlado era mayor de 2,6 ms. La amplitud P37 fue considerada asimétrica cuando la diferencia interlado era mayor del 50%.

Para los PES de NM, los criterios de anormalidad fueron: 1) ausencia de las ondas N9, N13 o N20; 2) cuando el intervalo N13-N20 excedía el límite superior de 6,82 ms o el intervalo N9-N13 excedía el límite superior de 4,57 ms; 3) cuando la amplitud de la N13 fue menor de 1,2 μV o la de la N20 menor de 1,77 μV , aunque disminuciones leves en la amplitud (< 10%) como hallazgo aislado, no se consideraron patológicas; 4) asimetría interlado: ambos intervalos N9-N13 y N13-N20 fueron considerados asimétricos cuando las diferencias interlado eran mayores de 1,4 ms. Las amplitudes fueron consideradas asimétricas cuando la diferencia fue mayor del 50% para la N9, N13 y N20. Cuando cualquiera de ellos, PES de NTP o de NM fueron anormales, los PES se consideraron anormales.

4. Estudio metodológico para evaluar la reproducibilidad de dos aparatos de PE

Los equipos utilizados para el registro de PEATC y PES fueron distintos para los pacientes con MC-1 (Nicolet Viking-IV [Nicolet, Madison, WI, USA]), que para los sujetos del grupo control de normalidad (Viking Select [Viasys Healthcare, Madison, WI, USA]) (**Fig. 10**). El estudio comparativo entre los PE practicados a los pacientes con MC-1 y al grupo control se realizó después de comprobar que ambos equipos ofrecían igual medición y que podían utilizarse de forma indistinta⁶⁶.

El objetivo de este estudio fue determinar si los datos obtenidos de los dos aparatos eran concordantes al medir PEATC, PES de NTP y PES de NM. La hipótesis fue que no había diferencias significativas en las dos series de datos obtenidos en los dos aparatos y, por lo tanto, los dos equipos podían utilizarse indistintamente para realizar estudios de seguimiento. Esto permitía utilizar métodos estadísticos cuantitativos en los análisis comparativos.

4.1. Sujetos y criterios de inclusión

Los criterios de inclusión generales para este estudio exigían que los participantes no tuvieran antecedentes familiares ni personales de enfermedad neurológica hereditaria y que la exploración neurológica fuera normal. Para los PEATC, además de presentar unas características auditivas normales para su edad, los participantes no podían presentar antecedentes personales ni familiares de patología auditiva. El uso de narcóticos, estimulantes y/o drogas neurotrópicas, la historia familiar o personal de enfermedad neurológica y ser portador de marcapasos cardíaco constituyeron criterios de exclusión adicionales para los tres tipos de PE.



Figura 10. Fotografías que muestran los dos aparatos de potenciales evocados comparados en el estudio: A la izquierda, el equipo Nicolet Viking-IV (Nicolet, Madison, WI, USA), utilizado desde 1998; a la derecha el equipo Viking Select (Viasys Healthcare, Madison, WI, USA), en uso en nuestra unidad de neurofisiología clínica desde 2010.

4.2. Metodología

En todos los casos se utilizó la misma metodología^{3,4,32,74,80}, filtros, estimuladores y electrodos de registro para ambos aparatos de forma consecutiva, registrándose finalmente 20 valores para cada una de las variables (10 por lado) con cada uno de los aparatos. El estudio se llevó a cabo en 11 sujetos voluntarios sanos, trabajadores del hospital, familiares o amigos de los investigadores, previa firma de un consentimiento informado. En un sujeto sólo se realizaron PEATC y en otro sujeto solamente se realizaron PES. Los resultados de estos dos participantes se combinaron para constituir un conjunto de datos completo.

Se obtuvieron 20 grupos de variables de PEATC en 10 sujetos, 5 hombres y 5 mujeres, con una media de edad de 40,9 años (DE: 4,6), una edad mínima de 18 y una edad máxima de 63 años. De forma análoga, se obtuvieron otros 20 grupos de variables de PES de NTP y de NM en 10 sujetos, 5 hombres y 5 mujeres con una edad media de $39,3 \pm 12,5$ años, mínima de 18 y máxima de 59 años. La altura de los sujetos en este segundo grupo osciló entre 156 y 179 cm (media: 167 cm; DE: 8,4). Este estudio recibió la correspondiente aprobación institucional (número de protocolo PRAG-154/2013).

Toda la estadística descriptiva fue analizada y resumida utilizando el programa R versión 3.0.1⁸¹. Para el análisis de las diferencias entre ambos aparatos—tanto en latencias como en amplitudes de las ondas—se calculó la diferencia entre cada variable continua de interés (IA-IB, P37A-P37B, etc.). Para establecer si existían o no diferencias significativas se utilizó la prueba estadística t para una sola muestra de dos colas (*one-sample-t-test*), con la hipótesis de que las diferencias entre las variables eran igual a 0. Para corregir el error alfa derivado de la utilización de múltiples comparaciones se utilizó la corrección de Bonferroni. Para aquellas variables cuyas diferencias no seguían distribución normal se aplicó el test no paramétrico apropiado (*Wilcoxon signed rank test*). Asimismo, para evaluar la concordancia entre la mismas medidas obtenidas con ambos aparatos se utilizó el método propuesto por Bland y Altman¹⁸, utilizando el paquete estadístico SigmaPlot package for Windows (Version 11.0, Systat Software, Inc, Germany).

4.4. Resultados

Tanto para los PEATC como para los PES de NTP y de NM se registraron las mismas variables que para el estudio de los pacientes con MC-1 y para el estudio de normalidad ya descritas en el apartado de PE de la sección de *Introducción* del presente estudio.

El *one-sample-t-test*—con la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples— no mostró diferencias significativas entre los valores de PE de los dos aparatos ($P > 0,001$) con una sola excepción: la latencia de la onda I para los PEATC, la cual mostró una diferencia media significativa (0,04 ms). Sin embargo este valor carece de relevancia clínica. Igualmente, cuando se aplicó el *Wilcoxon signed rank test*, no se obtuvieron diferencias significativas. Los gráficos de Bland–Altman mostraron concordancia entre todos los parámetros obtenidos con los dos aparatos. Para cada variable, al menos el 95% de las diferencias estaban dentro de la media $\pm 1,96$ DE, demostrando que los dos aparatos se pueden usar indistintamente. Las gráficas correspondientes a este trabajo⁶⁶ muestran los parámetros más representativos para cada test de PE: Intervalo I–V para PEATC, latencia P37 para PES de NTP e intervalo N13–N20 para PES de NM.

4.5. Discusión

El éxito de la aplicación clínica de los PE depende en gran medida de la disponibilidad de datos de normalidad cuidadosamente registrados y analizados. Cuando existen diferencias en los valores de datos de normalidad entre distintos laboratorios, deben valorarse las causas que pueden explicarlas: pueden existir diferentes características de los sujetos valorados (edad, género o muestreo no aleatorio), de los parámetros de estimulación, de los parámetros de registro o de los algoritmos de reducción de datos (reglas de colocación de los cursores)³. Durante la organización de nuevos laboratorios, es aceptable el uso de los datos de normalidad publicados por otro centro como referencia, siempre que se utilicen los mismos parámetros de estímulo y de registro y los mismos métodos de interpretación de los resultados³. No obstante, de acuerdo con las directrices clínicas de la Sociedad Americana de Neurofisiología, cada laboratorio debe disponer de la valoración de al menos 20 sujetos normales dentro del mismo rango de edad, con el objeto de obtener el propio rango de

referencia, exigiendo que el 95-99% de estos sujetos se encuentre dentro del rango normal³. El mismo enfoque se puede utilizar para evaluar la normalidad cuando se utilizan varios equipos en el mismo laboratorio para estudiar los PE en ciertas enfermedades o cuando se realizan estudios de seguimiento en un mismo paciente que fue previamente explorado con otro aparato. Otro ámbito en el que se hace patente esta necesidad es cuando se pretende realizar estudios de investigación con comparaciones estadísticas de variables cuantitativas registradas con diferentes aparatos. En la actualidad, en nuestro laboratorio se utilizan dos dispositivos para registro de PE: el Nicolet Viking IV (desde 1998) y el Viking Select (desde 2010). Para llevar a cabo estudios de investigación con PEATC y PES de seguimiento en el mismo paciente con cualquiera de estos dos aparatos, consideramos necesario demostrar en primer lugar que no había diferencias significativas para ninguna de las variables registradas en ambas pruebas de PEATC y PES.

En resumen, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las variables analizadas con los dos aparatos a excepción de la latencia de la onda I. Este aspecto debe considerarse al realizar determinados estudios de investigación que incluyan el registro de esta variable. La concordancia entre los aparatos fue muy elevada cuando se utilizó el método propuesto por Bland y Altman para todas las variables estudiadas, lo que confirma la validez de la información que se ha obtenido en los diferentes estudios que forman parte de la presente tesis doctoral.

5. Estudio de los hallazgos de PEATC y PES en 200 pacientes con MC-1

En este estudio, se describen las alteraciones de los PEATC y PES presentes en una gran cohorte de pacientes con MC-1. También se analizan la relación que existe entre los PEATC/PES y los hallazgos clínicos, las alteraciones en pacientes con siringomielia asociada y los factores de riesgo clínicos y de neuroimagen que se asocian con unos PE anormales⁶⁸.

5.1. Grupo de estudio

Sobre una base de datos recogidos prospectivamente que contiene 545 pacientes con MC-1 se seleccionaron los pacientes admitidos en nuestro centro para estudio durante los años 2006 y 2014. Estos pacientes debían cumplir los siguientes criterios:

1) edad superior a 14 años, 2) criterios neurorradiológicos de MC-1, 3) no cirugías previas relacionadas con su MC-1 y 4) disponer de estudios PE preoperatorios realizados en nuestra institución. Los 200 pacientes incluidos en este grupo dentro de la clasificación clásica de MC-1 se subclasificaron en los subtipos MC-0, MC-1, y MC-1.5, siguiendo las directrices de clasificaciones más recientes. En todos los pacientes se llevaron a cabo mediciones lineales, planimétricas y angulares de la FP, así como mediciones de la siringomielia en aquellos casos que asociaban esta patología. Se utilizaron dos modelos de regresión logística múltiple separados, uno para predecir las covariables asociadas con PEATC patológicos y un segundo modelo para explorar las variables asociadas con unos PES patológicos. En estos modelos, los PEATC y PES se dicotomizaron como normales o anormales. De los 220 pacientes inicialmente seleccionados, 20 fueron excluidos por la existencia de una CCVJ-M (14 pacientes), por presentar cofosis congénita (1 paciente), neuropatía diabética severa (1 paciente), secuelas de Guillen-Barre (1 paciente), schwannoma vestibular (1 paciente), quiste epidermoide del ángulo ponto-cerebeloso (1 paciente) y disgenesia de tronco (1 paciente). La cohorte final quedó constituida por 200 pacientes: 58 hombres (29%) y 142 mujeres (71%), con una media de edad de $41,9 \pm 13,4$ años (mín: 15, máx: 70 años). Este estudio recibió la aprobación del Comité de Ética del HUVH (número de protocolo PRAG-215/2013).

Ciento cuatro pacientes (52%) fueron intervenidos quirúrgicamente, practicándoseles una reconstrucción de fosa posterior (RFP), técnica descrita por nuestro grupo en 1994^{83,84}. Habitualmente, los pacientes con una MC-0 o MC-1 fueron tratados mediante una técnica totalmente extraaracnoidea. En algunos pacientes con MC-1 y en la mayoría de pacientes con MC 1.5, la descompresión occipito-atloidea y dural se complementó con una exploración intraaracnoidea, coagulación limitada y/o resección subpial de las amígdalas y exploración del foramen de Magendie. De acuerdo con los criterios mencionados, 14 pacientes (7,0%) fueron incluidos en el grupo MC-0, 137 (68.5%) en el MC-1, y 49 (24.5%) en el grupo MC-1.5. En la **tabla IV** se presenta un resumen de los hallazgos clínicos así como de la patología asociada. No se encontraron diferencias significativas en la edad entre los 3 grupos. La siringomielia fue más frecuente en el grupo de MC-0 (64,3%) y MC-1 (51,1%) que en el de MC-1.5 (34,7%) ($\chi^2 = 4,604$, $p = 0,03$).

5.2. Síntomas y signos clínicos

Las cefaleas fueron el síntoma principal en el 70,5% de los pacientes. Las cefaleas que se incrementaban con las maniobras de Valsalva fueron más frecuentes en los pacientes con MC-1 y MC-1.5 comparados con los pacientes con MC-0 ($\chi^2 = 3,95$, $p = 0,031$). Otros síntomas comunes incluyeron mareo, hipoestesia subjetiva, ansiedad y disfagia (**Tabla IV**). La exploración neurológica estaba alterada en el 54,5% de los pacientes, incluyendo aquellos con MC-0. La mayoría de los hallazgos patológicos en la exploración neurológica (alteraciones termoalgésicas, déficits motores, etc.), estaban en relación con la presencia de siringomielia.

5.3. Hallazgos neurorradiológicos y morfométricos

En los 96 pacientes con siringomielia, la cavidad afectó a la médula cervical o cervico-dorsal en 91 casos (94.8%), encontrándose limitada a la médula dorsal en sólo 5 pacientes (5,2%). La mediana del ratio siringo-medular fue 57,1% (mín: 12,5%, máx: 93,3%). Los hallazgos de los parámetros lineales y de superficie así como de las medidas angulares y de la siringomielia, se encuentran resumidos en la **Tabla V**. No se encontraron diferencias morfométricas entre los subtipos 0, 1 y 1.5, a excepción de la herniación amigdalárica, que fue mayor en el grupo de pacientes afectados de una MC-1.5 (ANOVA on ranks, $H = 62,685$, $p = <0,001$; Dunn's Method: 1.5 vs 0, $p < 0,05$; 1.5 vs 1, $p < 0,05$; 1 vs 0, $p < 0,05$) y del ángulo de Wackenheimer, que fue menor en los pacientes con MC-1.5 (ANOVA, diferencias entre 0 y 1.5: $p = 0,004$, 1 y 1.5: $p = 0,006$ y 0 y 1: $p = 0,05$). La cohorte entera presentó diferencias significativas en algunos parámetros morfométricos comparados con un grupo control de 50 pacientes, a quienes se realizó una RM cerebral para el estudio inicial de una posible esclerosis múltiple. Estos resultados fueron publicados de forma previa por nuestro grupo⁹⁸.

En resumen, nuestra cohorte presentó signos radiológicos de una FP pequeña respecto al grupo control, con una longitud del clivus significativamente más corta ($40,5 \pm 4,4$ vs $47,0 \pm 3,3$ mm en controles, $p < 0,0001$), un área sagital de la FP reducida ($31,9 \pm 3,8$ vs $37,8 \pm 3,5$ cm² en controles, $p < 0,0001$) y un ángulo occípito-tentorial más agudo ($90,2 \pm 9,2$ vs $93,2 \pm 7,1^\circ$ en controles, $p = 0,032$). El diámetro AP del FM fue similar en los pacientes y grupo control ($35,9 \pm 3,1$ vs $35,4 \pm 3,0$ mm en controles, $p = 0,305$).

Tabla IV. Resumen de los hallazgos clínicos y patología asociada en la malformación de Chiari

	MC-0 (n=14)	MC-1 (n=137)	MC-1.5 (n=49)	Cohorte total (n=200)
Edad (años)	42,6±14,2	41,8±12,8	41,7±15,1	41,9±13,4
Asintomático	4 (28,6%)	33 (24,1%)	9 (18,4%)	46 (23,0%)
Edad inicio síntomas* ¹	39,0 (14-65)	34,0(10-61)	34,0 (4-65)	34,0 (4-65)
Hidrocefalia	5 (35,7%)	18 (13,1%)	13 (26,5%)	36 (18,0%)
Siringomielia	9 (64,3%)* ²	70 (51,1%)* ²	17 (34,7%)* ²	96 (48,0%)
Invaginación basilar	0 (0,0%)	17 (12,4%)	4 (8,2%)	21 (10,5%)
Platibasia	0 (0,0%)	1 (0,7%)	1 (2,0%)	2 (1,0%)
Cirugía	4 (28,6%)	68 (49,6%)	32 (65,3%)	104 (52,0%)
SÍNTOMAS				
Cefaleas	8 (57,1%)	96 (70,1%)	38 (77,6%)	141 (70,5%)
Valsalva inducida	2 (14,3%)* ³	56 (40,9%)* ³	26 (53,1%)* ³	84 (42,0%)
Occipitounal	5 (35,7%)	66 (48,2%)	31 (63,3%)	102 (51,0%)
Holocraneal	1 (7,1%)	14 (10,2%)	3 (6,1%)	18 (9,0%)
Otras localizaciones	2 (14,3%)	12 (8,8%)	4 (8,2%)	18 (9,0%)
Mareo	4 (28,6%)	45 (32,8%)	16 (32,7%)	65 (32,5%)
Pérdida sensibilidad	2 (14,3%)	35 (25,5%)	8 (16,3%)	45 (22,5%)
Ansiedad	3 (21,4%)	35 (25,5%)	7 (14,3%)	45 (22,5%)
Disfagia	6 (42,9%)	27 (19,7%)	11 (22,4%)	44 (22,0%)
EXAMEN NEUROLÓGICO				
Anormal	7 (50,0%)	76 (55,5%)	26 (53,1%)	109 (54,5%)
Alteraciones termalgésicas	4 (28,6%)	42 (30,7%)	11 (22,4%)	57 (28,5%)
Hiporreflexia	4 (28,6%)	33 (24,1%)	6 (12,2%)	43 (21,5%)
Hiperreflexia	3 (21,4%)	25 (18,2%)	10 (20,4%)	38 (19,0%)
Déficit motor: paresia	2 (14,3%)	26 (19,0%)	4 (8,2%)	32 (16,0%)
Parálisis de PC bajos	1 (7,1%)	12 (8,8%)	5 (10,2%)	18 (9,0%)
Cifoesciosis	1 (7,1%)	15 (10,9%)	3 (6,1%)	19 (9,5%)
Nistagmus	3 (21,4%)	10 (7,3%)	3 (6,1%)	16 (8,0%)
Babinski	1 (7,1%)	11 (8,0%)	3 (6,1%)	15 (7,5%)
Clonus	2 (14,3%)	4 (2,9%)	1 (2,0%)	7 (3,5%)
Amiotrofia	0 (0,0%)	7 (5,1%)	0 (0,0%)	7 (3,5%)
Disfunción propioceptiva	0 (0,0%)	4 (2,9%)	1 (2,0%)	5 (2,5%)
Cohorte total = Malformación de Chiari 1 en general, incluyendo subtipos 0, 1 y 1.5. MC-0 = Malformación de Chiari 0. MC-1 = Malformación de Chiari 1 excluyendo subtipos 0 y 1.5. MC-1.5 = Malformación de Chiari 1.5. La platibasia se definió como un ángulo basal > 133°. * ¹ Mediana (mín-máx). * ² La siringomielia fue más frecuente en los grupos de MC-0 y MC-1 que en el de MC-1.5 ($\chi^2= 4,604$, $df= 1$, $p = 0,032$) y en el grupo MC-1 que en el de MC-1.5 ($\chi^2= 3,9$, $df= 1$, $p = 0,048$). * ³ La cefalea inducida por Valsalva fue más frecuente en pacientes con MC-1 y MC-1.5 comparado con pacientes con MC-0 ($\chi^2= 3,95$, $df= 2$, $p = 0,031$).				

5.4. Potenciales evocados y malformación de Chiari 1

Los PEATC y PES fueron ambos normales en 80 pacientes (40%). De los 120 pacientes con PE alterados, 44 pacientes (22%) mostraron anomalías en los PEATC y PES simultáneamente, 43 pacientes (21.5%) mostraron PEATC normales y PES anormales y los restantes 33 pacientes (16.5%) presentaron PEATC anormales y PES normales. En la **tabla VI** se presentan los hallazgos de PE normales y anormales en los diferentes subtipos con y sin siringomielia. Como era esperable, el grupo de pacientes con siringomielia presentó un mayor porcentaje de PES anormales ($\chi^2= 6,43$, $p = 0,011$).

5.4.1. Hallazgos en los PEATC

De la cohorte total de los 200 pacientes, 77 (38,5%) tenían anomalías en los PEATC (**Tabla VI**). Las alteraciones detectadas se hallaban predominantemente a nivel retrococlear, siendo el hallazgo más común la prolongación del intervalo I-V (o TCC) y de la latencia de la onda V (31,0%), sin diferencias significativas en los intervalos I-III o III-V (**Fig. 4**). El cociente de amplitud V/I, se encontró claramente alterado en sólo 5 pacientes, todos ellos mostrando también un intervalo I-V prolongado. Las anomalías halladas fueron más frecuentemente unilaterales, con asimetría interaural. Cabe destacar que una paciente mostró sólo una ausencia unilateral de la onda III—el resto de ondas estaban todas presentes—con un intervalo I-V prolongado ipsilateral. La alteración a nivel periférico o coclear, se encontró únicamente en 7 pacientes (3,5%). De los 46 pacientes en los que la MC fue un hallazgo incidental y eran asintomáticos, 18 (39,1%) presentaban PEATC anormales a nivel retrococlear.

De todas las variables introducidas en la regresión logística (edad, sexo, disfunción de PC bajos y todas las medidas morfométricas descritas), únicamente la edad (OR: 1,03, 95% IC [1,00-1,06]), el grado de herniación amigdalina (OR: 1,08, 95% IC [1,01-1,16]) y la disfunción de los PC bajos (OR: 3,99, 95% IC [1,29-14,01]) tuvieron una influencia estadísticamente significativa en predecir PEATC anormales (**Tabla VII**).

5.4.2. Hallazgos en los PES

Los PES se encontraron alterados en 87 (43,5%) pacientes. Un 37% de los pacientes presentaron unos PES de NTP anormales, y el hallazgo más común fue la prolongación del intervalo N22-P37 (33,0%) (**Fig. 6**). Un 22,5% de pacientes tenían alterados los PES de NM, siendo el hallazgo más común la prolongación del intervalo N13-N20 (13,0%). Ciertos pacientes también presentaron un potencial cervical anormal, ya fuera el N13 (**Fig. 7**) o el N28, con simultánea prolongación de latencia o reducción de amplitud del potencial cortical. Ninguno de los pacientes de nuestra serie presentó una alteración del potencial periférico. Diecisiete pacientes mostraron alteraciones simultáneas de los PES tanto del NTP como del NM.

De todas las variables introducidas en la regresión logística, sólo la edad (OR: 1,07, 95% IC [1,04-1,10]) y el grado de herniación amigdalina (OR: 1,11, 95% IC [1,04-1,19]) tuvieron una influencia estadísticamente significativa en predecir anormalidad en los PES (**Tabla VII**).

5.4.3. Hallazgos de los PE en los pacientes asintomáticos

Los pacientes asintomáticos o aquellos en los que la MC-1 fue un hallazgo casual, habitualmente llegaron al servicio de neurocirugía de nuestro hospital remitidos por otros especialistas, ya fuera después del estudio de otras patologías (cefaleas, latigazo cervical, epilepsia, etc.) o después de realizarse el diagnóstico en familiares directos con MC. De los 46 pacientes en los cuales la MC fue un hallazgo incidental y eran asintomáticos, 23 (50%) presentaron alteraciones en los PE: 9 (19,6%) tenían alterados tanto los PEATC como los PES, 5 (10,9%) presentaban unos PEATC normales y los PES alterados y en los 9 (19,6%) restantes los PEATC estaban alterados mientras los PES eran normales. No se encontraron diferencias significativas en porcentajes entre los pacientes sintomáticos y asintomáticos ni entre los grupos con o sin siringomielia (**Fig. 11**).

Tabla V. Parámetros lineales y de superficie y medidas angulares y de la siringomielia

Medidas	MC-0 (n=14)				MC-1 (n=137)			
	Mediana	RIC	Mín	Máx	Mediana	RIC	Mín	Máx
LINEALES Y DE SUPERFICIE								
Índice de Evans	0,27	0,05	0,19	0,40	0,27	0,04	0,12	0,46
Diámetro AP Foramen Magnum (mm)	35,5	6,0	29,0	41,0	36,0	4,3	27,0	45,0
Herniación amigdalara (mm)	1,0* ¹	2,0	0,0	3,0	7,0* ¹	6,3	3,0	30,0
Longitud clivus (mm)	40,5	4,9	36,0	45,0	40,0	5,1	29,0	52,0
Distancia punta odontoides-Línea de Chamberlain(mm)	0,0	5,0	-8,0	2,0	-2,0	5,3	-10,0	14,0
Área sagital fosa posterior (cm ²)	32,0	5,0	28,0	39,2	32,0	5,0	15,0	42,0
ANGULARES								
Ángulo tentorio-occipital (°)	92,0	11,0	72,0	105,0	91,0	12,5	65,0	117,0
Ángulo basal (°)	118,0	10,0	106,0	127,0	117,0	9,0	64,0	146,0
Ángulo de Wackenheim (°)	153,0* ²	13,2	137,0	169,0	150,0* ²	13,0	118,0	180,0
SIRINGOMIELIA								
Extension de la siringe (CV)	14,0	6,8	1,0	18,0	9,0	10,0	1,0	23,0
Máximo diámetro antero-posterior (mm)	4,0	1,5	1,0	11,2	5,0	5,7	1,0	14,0
Ratio siringo-medular (%)	50,0	26,6	12,5	80,0	59,0	36,7	14,3	93,3
MC-0 = Malformación de Chiari 0. MC-1 = Malformación de Chiari 1, con exclusión de los subtipos 0 y 1.5. subtipos 0 y 1.5. RIC = rango intercuartil. Mín = mínimo. Máx = máximo. CV = número de cuerpos vertebrales df = 2, p = < 0,001; Método de Dunn: 1,5 vs 0, p < 0,05; 1,5 vs 1, p < 0,05; 1 vs 0, p < 0,05). * ² ANOVA para Holm-Sidak).								

Tabla V. Parámetros lineales y de superficie y medidas angulares y de la siringomielia (cont.)

MC-1.5 (n=49)				Cohorte total (n=200)			
Mediana	RIC	Mín	Máx	Mediana	RIC	Mín	Máx
0,27	0,04	0,20	0,41	0,27	0,04	0,12	0,46
35,0	5,0	29,0	41,0	36,0	4,0	27,0	45,0
13,0* ¹	7,0	4,0	32,0	8,0	7,3	0,0	32,0
40,0	6,0	30,0	50,0	40,5	5,0	29,0	52,0
0,0	5,3	-9,0	8,0	-1,0	5,5	-10,0	14,0
31,0	6,3	23,0	46,0	32,0	5,0	15,0	46,0
90,0	13,3	71,0	113,0	91,0	12,0	65,0	117,0
117,7	9,0	106,0	137,0	117,0	9,0	64,0	146,0
145,0* ²	19,0	113,0	164,0	150,0	14,5	113,0	180,0
6,6	6,3	1,0	17,0	8,5	10,0	1,0	23,0
3,0	4,7	1,4	8,5	4,0	5,5	1,0	14,0
45,9	30,7	21,5	88,9	57,1	39,3	12,5	93,3

MC-1.5 = Malformación de Chiari 1.5. Cohorte total = Malformación de Chiari 1 en general, incluyendo los entre el límite superior e inferior de la cavidad. *¹ ANOVA on ranks para la herniación amigdalár: (H = 62,685, el ángulo de Wackenheimer (Diferencias entre 0 y 1,5, p = 0,004; 1 y 1,5, p = 0,006; 0 y 1, p = 0,05. Método de

Tabla VI. Potenciales evocados en las diferentes variantes de Malformación de Chiari

	MC-0 (n=14)		MC-1 (n=137)		MC-1.5 (n=49)		Cohorte total (n=200)	
	SIR (n=9)	NO SIR (n=5)	SIR (n=70)	NO SIR (n=67)	SIR (n=17)	NO SIR (n=32)	SIR (n=96)	NO SIR (n=104)
PEATC y PES normales	3 (33,3)	3 (60,0)	24 (34,3)	32 (47,8)	7 (41,2)	11 (34,4)	34 (35,4)	46 (44,2)
PEATC y PES anormales	2 (22,2)	2 (40,0)	16 (22,9)	10 (14,9)	4 (23,5)	10 (31,3)	22 (22,9)	22 (21,2)
PEATC normales y PES anormales	4 (44,4)	0 (0,0)	20 (28,6)	12 (17,9)	4 (23,5)	3 (9,4)	28 (29,2)*	15 (14,4)*
PEATC anormales y PES normales	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (14,3)	13 (19,4)	2 (11,8)	8 (25,0)	12 (12,5)	21 (20,2)

Número de pacientes (n) y porcentaje (%). Cohorte total = malformación de Chiari 1 en general, incluyendo subtipos 0, 1 y 1.5. MC-0 = malformación de Chiari 0. MC-1 = malformación de Chiari 1, excluyendo subtipos 0 y 1.5. MC-1.5 = malformación de Chiari 1.5. PEATC = potenciales evocados auditivos de tronco cerebral. PES = potenciales evocados somatosensoriales. SIR = Siringomielia. * PEATC normales y PES anormales fueron más frecuentes en pacientes con siringomielia ($\chi^2= 6,43$, $df= 1$, $p = 0,011$).

Tabla VII. Regresión logística para predecir la probabilidad de anormalidad de PEATC y PES

PEATC					
Variables	Coefficiente	EE	P	OR	95% IC
Edad	0,0294	0,013	0.025**	1,03	1,00 - 1,06
Sexo (hombre)	-0,5139	0,38	0,177	0,60	0,28 - 1,26
Parálisis de PC bajos*	1,3828	0,598	0.021**	3,99	1,29 - 14,01
MC-1	-0,2352	0,707	0,739	0,79	0,21 - 3,49
MC-1.5	-0,0728	0,835	0,931	0,93	0,19 - 5,11
Siringomielia	-0,4519	0,338	0,181	0,64	0,32 - 1,23
Herniación amigdalár	0,0773	0,033	0,020**	1,08	1,01 - 1,16
Ángulo basal	0,0075	0,022	0,737	1,01	0,97 - 1,06
Ángulo de Wackenheim	-0,0028	0,016	0,862	1,00	0,97 - 1,03
Longitud del clivus	-0,0141	0,043	0,743	0,99	0,91 - 1,07
Diámetro FM	-0,0002	0,058	0,997	1,00	0,89 - 1,12
Área de la fosa posterior	0,0117	0,049	0,811	1,01	0,92 - 1,11
PES					
Variables	Coefficiente	EE	P	OR	95% IC
Edad	0,0695	0,015	<0,001**	1,07	1,04 - 1,10
Sexo (hombre)	-0,7574	0,400	0,058	0,47	0,21 - 1,02
Hiporreflexia	0,2234	0,445	0,617	1,25	0,52 - 3,01
Alteración termalgésica	0,0808	0,426	0,850	1,08	0,46 - 2,49
MC-1	-1,0746	0,746	0,150	0,34	0,08 - 0,46
MC-1.5	-1,2424	0,877	0,157	0,29	0,05 - 1,58
Herniación amigdalár	0,1023	0,034	0,003**	1,11	1,04 - 1,19
Ángulo basal	-0,0038	0,022	0,862	1,00	0,95 - 1,04
Ángulo de Wackenheim	0,0160	0,017	0,351	1,02	0,98 - 1,05
Longitud del clivus	-0,0097	0,045	0,830	0,99	0,91 - 1,08
Diámetro FM	0,0011	0,061	0,986	1,00	0,89 - 1,13
Área de la fosa posterior	-0,0235	0,053	0,667	0,98	0,88 - 1,08
Siringomielia	-0,0212	0,690	0,975	0,98	0,25 - 3,75
Extension de la siringe	0,0591	0,044	0,180	1,06	0,97 - 1,16
Ratio siringo-medular	0,0003	0,011	0,978	1,00	0,98 - 1,02

EE = error estándar. FM = foramen magnum. IC = intervalo de confianza. MC-1 = malformación de Chiari 1, excluyendo subtipos 0 y 1.5. MC-1.5 = malformación de Chiari 1.5. OR = odds ratio. PEATC = potenciales evocados auditivos de tronco cerebral. PES = potenciales evocados somatosensoriales. * Al menos un PC afectado en la exploración neurológica. ** Significación estadística ($p < 0.05$).

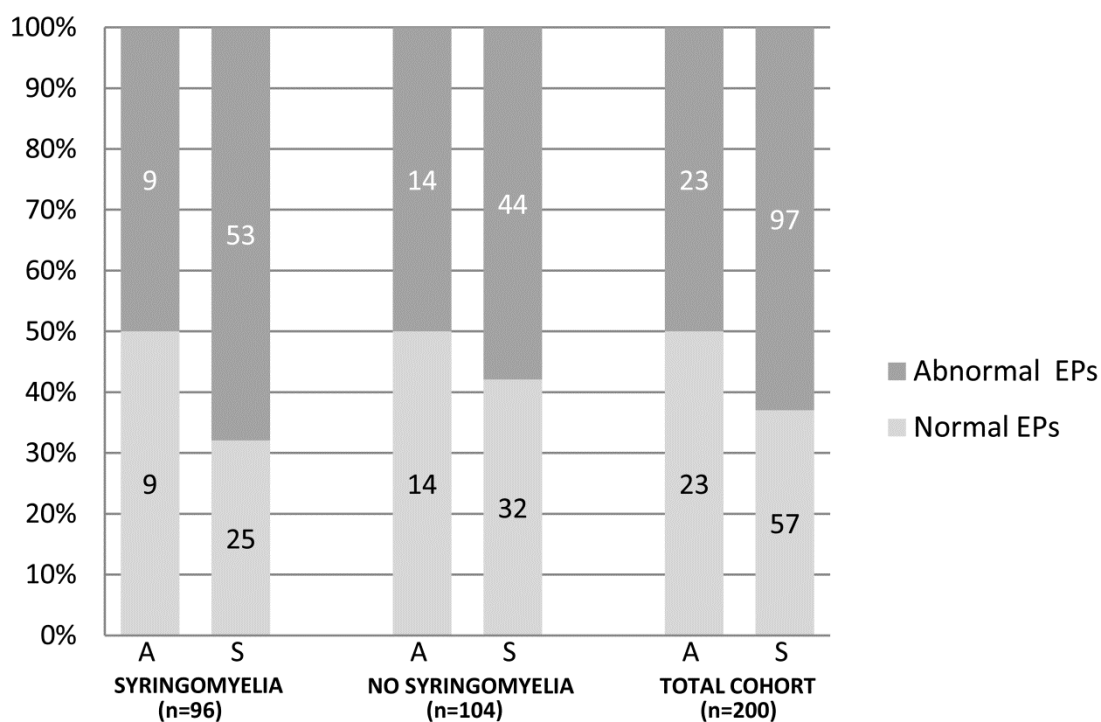


Figura 11. Gráfico de barras apiladas que muestra los porcentajes de potenciales evocados (EPs) anormales y normales en pacientes asintomáticos (A) y sintomáticos (S). Se muestran ambos grupos de pacientes: con siringomielia y sin siringomielia así como la cohorte total. El número de pacientes está inscrito dentro de cada barra. (n)= número de pacientes.

5.5. Discusión

Este artículo original con 200 pacientes constituye un estudio sistemático de los hallazgos de los PE (PEATC y PES) en una gran cohorte de pacientes con el diagnóstico de MC-1 clásica, en el cual se añade además un análisis de los hallazgos clínicos y neurorradiológicos observados en los diferentes subtipos de MC-1 definidos por Tubbs et al.^{94,96}. La clasificación propuesta por Tubbs et al. pretende reducir las controversias que existen en torno a la definición clásica de MC-1, que no incluye todos los pacientes que encontramos en el ámbito clínico. Sin embargo, esta nueva terminología que diferencia en tres la MC-1 (0, 1 y 1.5) ha sido incorporada en la literatura neuroquirúrgica durante la última década y todavía no tiene una amplia aceptación. La principal ventaja de esta categorización es que permite una mayor estratificación de los diferentes grupos de pacientes que tradicionalmente se han incluido dentro de la clásica MC-1. Entre los subtipos 0 y 1, en nuestro estudio se ha

utilizado el punto de corte de 3 mm en vez del de 5 mm propuesto por Tubbs et al.⁹⁷. Este criterio ha sido utilizado también por otros autores⁹⁰. La principal razón para cambiar el punto de corte fue que el grado de herniación amigdalар no está relacionado con el desarrollo de la siringomielia. Además, otro problema que surge al clasificar como MC-1 los pacientes que tienen al menos 5 mm de herniación amigdalар y como MC-0 los que no tienen ninguna—como se propuso originalmente—se traduce en muchos pacientes con descenso amigdalар entre 2–5 mm como inclasificables. Del total de pacientes de nuestro estudio, 42 presentaron una herniación tonsilar de entre 2 y 5 mm, la mitad de ellos con una siringomielia de extensión variable. En la última versión publicada de la clasificación propuesta por Tubbs et al., la MC-0 fue redefinida como los pacientes que “...do not have caudal displacement of the cerebellar tonsils beyond a point that could be considered pathologic (< 5 mm)”⁹⁷, asumiendo por tanto que sería aceptable un cierto menor grado de herniación amigdalар en la categoría de MC-0. En el momento actual, qué constituye una herniación “significativamente” patológica sigue siendo un tema de debate, sesgado por la literatura neurorradiológica y la metodología utilizada para definir el rango de referencia. Sin embargo, es importante puntualizar que el punto de corte 3–5 mm en un corte sagital medio de RM ponderada en T1, es un umbral arbitrario y que el punto de corte de 5 mm—usado más frecuentemente—excede los 3 mm propuestos inicialmente por Barkovich et al.¹³. Además, la aceptación general que muchos pacientes con una FP de pequeño tamaño que no tengan herniación amigdalар deben ser considerados dentro del espectro de las MC hace razonable incluir las herniaciones amigdalares “moderadas” en la categoría de MC-1.

5.5.1. Síntomas clínicos en los subtipos de MC

Las patologías asociadas y los hallazgos clínicos hallados en nuestros pacientes no difirieron significativamente de aquellos que han sido reportados en la literatura para la MC-1 clásica^{61,64,65,94,96}. Un 7% de nuestra cohorte tenía MC-0. Nuestro estudio apoya los hallazgos ya descritos por otros autores que pacientes con una mínima ectopia amigdalар pueden presentar sintomatología clínica severa y siringomielia asociada⁴⁷. Estos pacientes fueron frecuentemente sintomáticos debido a la paresia y trastornos sensitivos inducidos por la siringomielia, que fue más frecuente que en los otros dos grupos.

Con respecto a los síntomas, únicamente las cefaleas inducidas por las maniobras de Valsalva fueron más frecuentes en los pacientes con MC-1 y MC-1.5 comparado con los MC-0 ($\chi^2 = 3,95$, $p = 0,031$) (**Tabla IV**), sugiriendo una posible relación de este síntoma con un mayor grado de descenso amigdalario. El mareo y la disfagia, síntomas comunes en la MC, no fueron significativamente más frecuentes en los pacientes con MC-1.5. Nuestros hallazgos son concordantes con los de Tubbs et al. quienes concluyeron de su serie de 22 niños y adultos jóvenes que no había un único signo o síntoma que fuera predominante en los pacientes con MC-1.5⁹⁶. En nuestra cohorte, la siringomielia fue más frecuente en el grupo de MC-0 y MC-1 que en los pacientes con MC-1.5. El hecho de que la siringomielia se asocie con mayor frecuencia a los pacientes con MC-0 puede representar un sesgo, debido a que un mayor número de pacientes se diagnostica por la clínica neurológica más severa debido a la siringomielia. Un hecho relevante es que en este estudio⁶⁸ no podemos explicar por qué los pacientes con una mayor herniación del rombencéfalo (subtipo MC-1.5) presentaron menos cavidades siringomiélicas que los pacientes del subtipo MC-1 ($\chi^2 = 3,9$, $df = 1$, $p = 0,048$) (**Tabla IV**), un hallazgo que no ha sido observado en otras series⁹⁶.

5.5.2. Hallazgos neurorradiológicos y morfométricos

Toda la cohorte presentó diferencias significativas en algunas mediciones morfométricas en comparación con un grupo control publicado por nuestro grupo anteriormente⁹⁸. En resumen, la cohorte actual presentó signos radiológicos de una FP subdesarrollada con una longitud del clivus significativamente más corta, una área de la fosa posterior reducida y un ángulo occípito-tentorial más cerrado. Estos resultados están de acuerdo con los estudios morfométricos previos que han demostrado una reducción volumétrica de la PF como el factor patogénico principal de la MC, tanto en adultos como en niños con MC^{10,64,98,101}. Estos resultados también apoyan las teorías introducidas por Marín-Padilla—reproducidas de forma experimental en roedores—que indicaron que el volumen reducido de la FP encontrado en pacientes con MC fue la consecuencia de una anomalía primaria del mesodermo para-axial^{59,60}.

Cuando se analizan los resultados morfométricos de los tres subgrupos de pacientes, no se objetivan hallazgos morfométricos significativamente diferentes, a excepción de la herniación amigdalар. En promedio, los pacientes con MC-1.5 presentaban un grado mucho más significativo de ectopia amigdalар que los pacientes con MC-1. En parte, esta diferencia puede estar justificada por el sesgo intrínseco presentado por la clasificación. Sin embargo, los índices indirectos de una pequeña FP (área en corte sagital medio de RM, longitud del clivus o ángulo occípito-tentorial) no fueron significativamente diferentes entre los grupos, lo que sugiere que el grado de hipoplasia de la FP fue homogénea en todos los grupos, como ha sido señalado anteriormente por otros autores^{61,90}. Nuestros hallazgos sugieren que otros factores desconocidos, además del grado de hipoplasia de la FP, son determinantes en la herniación del rombencéfalo.

Si las MC-0, MC-1 y MC-1.5 son o no diferentes expresiones fenotípicas de la misma malformación, o simplemente diferentes etapas de la misma enfermedad es aún desconocido y requiere estudios adicionales con seguimientos más prolongados. Estudios recientes han demostrado que los pacientes con una MC-0 y MC-1 comparten características clínicas y radiológicas similares y, sobre todo, que ambos tipos de MC han sido encontrados de forma simultánea en miembros de una misma familia⁶¹. Este hecho sugiere que esta anomalía puede compartir un trastorno genético subyacente y que los factores epigenéticos pueden desempeñar un papel importante en el fenotipo final⁶¹. Los informes anecdóticos con un largo seguimiento han revelado que la MC-1 puede evolucionar hacia formas más graves de hernia del rombencéfalo. Kim et al. describieron un caso de un adolescente con una MC-1 incidentalmente diagnosticada que mostró un progresivo descenso de las amígdalas y el óbex y que desarrolló siringomielia tras 9 años de seguimiento. Este estudio sugiere la potencialidad para la progresión de una categoría de MC a otra⁵³.

4.5.3. Hallazgos en los PE

Tal y como se mencionó en el estudio preliminar con 50 pacientes, el primer informe sobre los hallazgos de los PE en la MC-1 fue realizado por Anderson et al. en 1986⁵. Desde entonces, se han publicado pocos artículos sobre el tema, todos con series muy limitadas y heterogéneas de pacientes, la mayoría centrados en los PES en

pacientes con siringomielia^{5,50,69,82,102}. Restuccia y Mauguière⁸² observaron hallazgos concordantes con los publicados por Anderson et al. Restuccia y Mauguière describen la alteración más frecuente como una alteración o ausencia del potencial cervical y una prolongación del intervalo N13-N20. De forma superponible a nuestro estudio previo, las alteraciones del potencial cervical de los PES de NM en nuestra cohorte no fue tan frecuente (6,5%) como las que se encuentran en otros estudios, probablemente debido al hecho de que los grupos de pacientes no son totalmente comparables. Sólo el 48% de nuestros pacientes presentó siringomielia en comparación con el 100% en los estudios de Anderson y Restuccia y Mauguière^{5,82}. Otros aspectos más detallados sobre esta cuestión se explican en el apartado correspondiente del estudio preliminar en 50 pacientes.

Un total de 120 pacientes (60%) mostraron alteraciones de los PE, con algunas diferencias en los porcentajes entre los tres subtipos (MC-0, MC-1 y MC-1.5), y entre los grupos con y sin siringomielia (**Tabla VI**). Ocho de los 14 pacientes con MC-0 presentaron PE anormales; dos pacientes sin siringomielia presentaban alteraciones simultáneas de los PEATC y los PES. Uno de los pacientes presentaba síntomas y signos típicos, pero la otra paciente sólo presentaba una cefalea occipitonucal con examen neurológico normal. Los hallazgos en los PEATC y PES revelaron una disfunción objetiva en esta paciente, cuya gravedad no podría haber sido deducida por la clínica (inespecífica) ni por el grado de su malformación. Un mayor porcentaje de pacientes con MC-1.5 presentó PEATC anormales (49%), incluso en pacientes sin siringomielia (56,3%), pero todos ellos presentaban manifestaciones clínicas objetivables (**Fig. 12**).

Los PEATC evalúan el funcionamiento de las vías auditivas desde la porción intracraneal proximal del nervio auditivo y núcleo coclear al colículo inferior del mesencéfalo. El 40% de los pacientes en nuestra cohorte presentaban una normalidad en todos los parámetros de los PEATC y de los PES, destacando el hecho de que en promedio un 35,4% de los pacientes con siringomielia tuvieron los PE normales. Este porcentaje fue prácticamente idéntico cuando se evaluó de forma específica el subgrupo de pacientes con una MC-1.5 (41,2%; **Tabla VI**). Los PEATC fueron anormales en 77 pacientes (38,5%). Excluyendo el trabajo preliminar que forma parte de la presente tesis doctoral⁶⁷, sólo existe otro estudio con más de 20

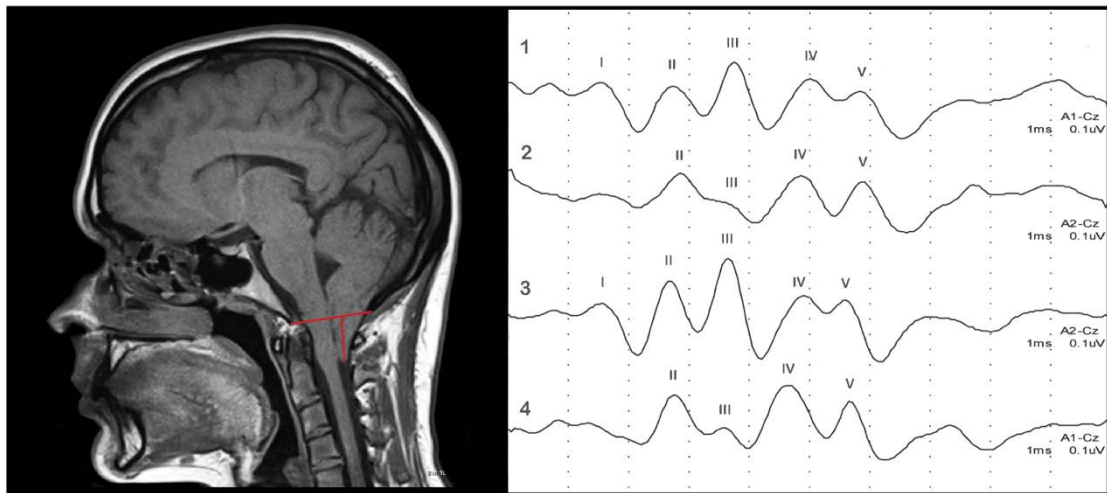


Figura 12. Potenciales evocados auditivos de tronco cerebral (PEATC) en una mujer de 26 años con una malformación de Chiari tipo 1.5. El corte sagital medio de resonancia magnética ponderada en T1 muestra un descenso tonsilar por debajo del foramen magnum de 20 mm. La paciente refería cefalea de localización occipitounal exacerbada con maniobras de Valsalva. Canales 1 y 2: respuestas obtenidas de la estimulación de oído izquierdo; Canales 3 y 4: respuestas obtenidas de la estimulación de oído derecho. Los PEATC muestran un asimetría en el intervalo I-V, más prolongado en oído izquierdo (4,29 ms) que en el derecho (3.98 ms).

pacientes en el que se han valorado los resultados de los PEATC en pacientes con MC-1⁴⁵. Como ya se ha comentado anteriormente al resumir el estudio de Henriques Filho y Pratesi, estos autores objetivaron que la anomalía más frecuente encontrada en su grupo de pacientes diagnosticados de una MC-1 de acuerdo con los criterios clásicos se situó en los PEATC a nivel auditivo periférico o coclear⁴⁵. Sin embargo, nuestros resultados no coinciden con los de estos autores, ni el preliminar con 50 pacientes ni el actual con 200. Aunque en la presente cohorte de 200 pacientes se encontraron alteraciones periféricas o cocleares en unos pocos casos, la incidencia de estos trastornos fue similar a los hallazgos de los PEATC que pueden encontrarse en la población general. Esto sugiere que probablemente estos hallazgos no estén relacionados con la malformación en sí misma, pudiendo atribuirse a una pérdida de audición neurosensorial relacionada con la edad.

De todas las variables introducidas en la regresión logística, sólo la edad, el grado de herniación amigdalina y la disfunción de los nervios craneales bajos tuvieron una influencia estadísticamente significativa en la predicción de alteraciones en los PEATC (**Tabla VII**). Este hallazgo puede explicarse por el hecho de que una mayor distorsión de las estructuras del tronco cerebral induce más anomalías de los PEATC, por lo que

cabe esperar que los pacientes con una disfunción de nervios craneales bajos presenten con mayor frecuencia alteraciones en los PEATC.

Los PES evalúan el sistema aferente sensitivo cordonal posterior o lemniscal, incluyendo por tanto la funcionalidad a nivel medular (cordones posteriores) y de lemnisco medial (troncoencéfalo). Estas estructuras se encuentran típicamente afectadas en los pacientes con siringomielia grave o avanzada. La siringomielia fue más frecuente en pacientes con MC-0 (64,3%) y MC-1 (51,1%) que en los pacientes con MC-1.5 (34,7%) (**Tabla IV**). En el presente trabajo, en consonancia con otros estudios, la mayoría de los pacientes con una alteración de la sensibilidad termoalgésica—el hallazgo neurológico más frecuente en pacientes con siringomielia—también presentaron alterados los PES^{5,82}. De todas las variables introducidas en el modelo de regresión logística, sólo la edad y el grado de herniación amigdalina fueron estadísticamente significativas en la predicción de PES anormales (**Tabla VII**). Estos hallazgos indican una mayor probabilidad de encontrar alteraciones en los PES en pacientes de mayor edad y con un mayor grado de descenso amigdalina.

Un hallazgo importante en nuestra serie final de 200 pacientes fue que de los pacientes asintomáticos, en los cuales la MC había sido descubierta de forma incidental, el 50% presentó al menos un PE alterado (**Fig. 11**). Los PEATC fueron anormales en el 39,1% de los pacientes asintomáticos a nivel retrococlear. Los PES también fueron anormales a nivel central en el 30,4% de los pacientes en los que la MC había sido un hallazgo incidental. Estos resultados nos indican que los PE son útiles para informar al médico y al paciente acerca de la existencia de alteraciones neurofisiológicas objetivas subclínicas. En este escenario, la progresión de la enfermedad sería muy probable, por lo que se recomienda realizar un seguimiento a estos pacientes. No obstante, debido al diseño de nuestro estudio, este posible aspecto evolutivo no puede inferirse de forma concluyente. Sólo estudios posteriores a largo plazo con seguimiento de cohortes constituidas por pacientes asintomáticos/oligosintomáticos pueden dar la respuesta a esta cuestión.

Un ejemplo de cómo los estudios neurofisiológicos han cambiado las indicaciones quirúrgicas, es el conocimiento de que el síndrome de apnea/hipopnea del sueño se detecta con frecuencia en pacientes asintomáticos. La MC, en todas sus formas,

puede producir disfunciones neuronales a nivel de troncoencéfalo, cerebelo, nervios craneales, bulbo raquídeo y médula espinal superior. El centro respiratorio y sus componentes aferentes/eferentes se localizan en la unión bulbomedular y también pueden verse alterados por la malformación²³. El hallazgo de un síndrome de apnea/hipopnea del sueño en los casos de MC incidental ha cambiado dramáticamente las indicaciones quirúrgicas en nuestra institución³⁹.

En resumen, 120 de los 200 pacientes (60%) con MC estudiados mostraron alteraciones en sus registros de PE. De los 46 pacientes asintomáticos, en los cuales la MC había sido un hallazgo incidental, 23 (50%) presentaban alteraciones de los PE. Estos resultados permiten afirmar que la utilidad de los PE en la estrategia diagnóstica de la MC tiene que situarse en su contexto clínico. En los pacientes claramente sintomáticos o en pacientes en los que lairingomielia induce síntomas graves debido a su tamaño y ubicación en el neuroeje (por ejemplo, pérdida de sensibilidad y debilidad motora), nuestros resultados sugieren que ni los PEATC ni los PES añaden ninguna información clínicamente relevante al resto de exploraciones diagnósticas, dado que estos pacientes requieren un tratamiento quirúrgico. Por lo tanto, a excepción de estudios de investigación clínica o de algunos pacientes seleccionados en los que la progresión de la enfermedad precise ser confirmada, los PE clásicos no necesitan ser incluidos en el estudio diagnóstico rutinario de la MC. En cambio, dado que los PEATC detectan lesiones subclínicas, que pueden estar presentes tanto en pacientes sintomáticos como en pacientes asintomáticos con una MC incidental, estas pruebas adquieren una especial relevancia en el seguimiento de los casos asintomáticos u oligosintomáticos. Es importante también recordar que las alteraciones en los PEATC están estrechamente relacionadas con el grado de descenso amigdalario y la gravedad de la malformación, por lo que su estudio va a ser especialmente relevante en estos pacientes. Por otra parte, los PES son más útiles en la definición de los daños que la médula espinal ya ha sufrido y por lo tanto ayudan al clínico a evaluar las opciones de reversibilidad después de la cirugía. Los PES también son útiles en el seguimiento de los pacientes en los cuales los síntomas de lairingomielia aparentemente se han estabilizado y requieren de seguimiento para definir la progresión subclínica de forma objetiva y medible.

Por último, sólo remarcar la importancia de los PE en los pacientes clínicamente asintomáticos/oligosintomáticos. El manejo de estos pacientes constituye un problema médico importante que ha sido, y sigue siendo, motivo de debate. Las controversias se mantienen dado que cada vez son más frecuentes los diagnósticos incidentales, debido a la mayor disponibilidad para practicar estudios por RM. Además, la potencialidad para la progresión de la enfermedad a una edad temprana empuja a muchos clínicos a recomendar el tratamiento quirúrgico precoz. Sin embargo, los datos relativos al manejo y a la evolución clínica de los pacientes asintomáticos son todavía limitados y se necesitan estudios de investigación adicionales de seguimiento a largo plazo. En estos pacientes, los PE podrían ayudar a establecer una prueba objetiva de disfunción subclínica que ayudaría a establecer la necesidad de una intervención quirúrgica.

LIMITACIONES

El registro e informe de los PE en los pacientes del estudio pueden haber sido realizados por diferentes profesionales, aunque en todos los casos se aplicaron los mismos criterios tanto técnicos como de interpretación. Sin embargo, la principal limitación del estudio de las dos cohortes de pacientes analizadas fue que en ambos casos el grupo control con el que se compararon los pacientes se realizó con un equipo de nueva adquisición (Viking Select), diferente al utilizado en los pacientes afectados de una MC (Nicolet Viking-IV). Esta limitación se solventó con la realización de un análisis de variabilidad entre ambos equipos, que demostró que ambos pueden utilizarse indistintamente. Este estudio metodológico de comparación entre dos aparatos de PE (estudio adicional inicialmente no planteado en el proyecto inicial de tesis), dio como resultado uno de los artículos que forman parte de la presente tesis doctoral, publicado en la revista *Physiological Measurement*⁶⁶, que ha sido explicado con detalle en el apartado correspondiente.

Necesidad de estudios posteriores

Un hallazgo importante en nuestra serie fue que 23 de los 46 pacientes asintomáticos (50%) y en los cuales la MC había sido un hallazgo incidental, presentaban alteraciones en los PE. Sin embargo, la importancia de este hallazgo y el valor predictivo de presentar unos PE anormales para predecir la evolución natural de la enfermedad no puede establecerse a partir de los estudios realizados, por lo que se requieren estudios adicionales, que incluyan un seguimiento prolongado de los pacientes que ya están incluidos en nuestra base de datos. De forma ideal, este aspecto debería resolverse a partir de un registro clínico homogéneo y de alta calidad, idealmente planteado a nivel multicéntrico y multinacional².

CONCLUSIONES

A Partir de los resultados de los diferentes estudios que forman parte de la presente tesis, puede concluirse que:

1. Un porcentaje importante (60%) de pacientes con MC-1 presenta alguna alteración de los potenciales evocados (PEATC, PES de NTP o PES de NM) a nivel central.
2. Los potenciales que se afectan con mayor frecuencia son los PEATC (38,5%) y la anomalía más frecuente es un aumento asimétrico del intervalo I-V. El 37% de los pacientes con MC-1 presenta una alteración de los PES de NTP y la anomalía detectada con mayor frecuencia es la prolongación asimétrica del intervalo N22-P37. Los PES de NM se afectan en un 22,5% de los casos y la alteración más frecuente es el aumento asimétrico del intervalo N13-N20.
3. No se encuentran diferencias significativas de los hallazgos de los potenciales evocados en los diferentes subtipos de MC estudiados (0, 1 y 1.5), aunque cabe destacar: 1) que el grupo de pacientes con MC-1.5 tiene un porcentaje significativamente menor de siringomielia que los grupos con MC-0 y MC-1 en nuestra serie y 2) que los pacientes con siringomielia tienen un mayor porcentaje de PES patológicos que los pacientes que no tienen siringomielia.
4. Los pacientes de mayor edad, mayor grado de herniación amigdalár y con alteración de PC bajos presentan una mayor probabilidad de tener los PEATC alterados.

5. Los pacientes de mayor edad y mayor grado de herniación amigdalar presentan mayor probabilidad de tener los PES alterados.
6. En los pacientes claramente sintomáticos o coniringomielia importante, nuestros resultados sugieren que ni los PEATC ni los PES añaden ninguna información clínicamente relevante en lo que respecta a la decisión quirúrgica, aunque sí pueden ayudar en ciertos pacientes seleccionados en los que la progresión de la enfermedad necesite ser confirmada.
7. Un 50% de los pacientes asintomáticos/oligosintomáticos de nuestra serie, en los que la MC-1 se detectó de forma incidental, presenta al menos un tipo de potencial evocado anormal. Los potenciales evocados juegan claramente un papel importante en estos pacientes, ya que constituyen una prueba objetiva y cuantificable de disfunción subclínica que puede ayudar en la toma de la decisión quirúrgica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aboulker J: [Syringomyelia and intra-rachidian fluids. IX. The rachidian fluid: its relations with the spinal cord, its place in CSF, its movements]. **Neurochirurgie** **25 Suppl** 1:81–97, 1979
2. Adelson PD: Editorial: Evoked potentials and Chiari malformation Type 1. **J Neurosurg**:1–3, 2016
3. American Clinical Neurophysiology Society: American Clinical Neurophysiology Society. Guideline 9A: Guidelines on evoked potentials. **J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc** **23**:125–137, 2006
4. American Electroencephalographic Society: Guideline nine: guidelines on evoked potentials. **J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc** **11**:40–73, 1994
5. Anderson NE, Frith RW, Synek VM: Somatosensory evoked potentials in syringomyelia. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** **49**:1407–1410, 1986
6. Anderson RC, Dowling KC, Feldstein NA, Emerson RG: Chiari I malformation: potential role for intraoperative electrophysiologic monitoring. **J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc** **20**:65–72, 2003
7. Anderson RC, Emerson RG, Dowling KC, Feldstein NA: Attenuation of somatosensory evoked potentials during positioning in a patient undergoing suboccipital craniectomy for Chiari I malformation with syringomyelia. **J Child Neurol** **16**:936–939, 2001
8. Anderson RC, Emerson RG, Dowling KC, Feldstein NA: Improvement in brainstem auditory evoked potentials after suboccipital decompression in patients with chiari I malformations. **J Neurosurg** **98**:459–464, 2003
9. Arnold J: Myelocyste, Transposition von Gewebskeimen und Sympodie. **Beitr Path Anat** **16**:1–28, 1894
10. Aydin S, Hanimoglu H, Tanriverdi T, Yentur E, Kaynar MY: Chiari type I malformations in adults: a morphometric analysis of the posterior cranial fossa. **Surg Neurol** **64**:237–241; discussion 241, 2005
11. Balagura S, Kuo DC: Spontaneous retraction of cerebellar tonsils after surgery for Arnold-Chiari malformation and posterior fossa cyst. **Surg Neurol** **29**:137–140, 1988
12. Ball MJ, Dayan AD: Pathogenesis of syringomyelia. **Lancet** **2**:799–801, 1972
13. Barkovich AJ, Wippold FJ, Sherman JL, Citrin CM: Significance of cerebellar tonsillar position on MR. **AJNR Am J Neuroradiol** **7**:795–799, 1986
14. Barzilai O, Roth J, Korn A, Constantini S: The value of multimodality intraoperative neurophysiological monitoring in treating pediatric Chiari malformation type I. **Acta Neurochir (Wien)**:2015
15. Barzilai O, Roth J, Korn A, Constantini S: Letter to the Editor regarding the paper: Are evoked potentials clinically useful in the study of patients with Chiari malformation type 1? **J Neurosurg In press**:2106
16. Batista UC, Joaquim AF, Fernandes YB, Mathias RN, Ghizoni E, Tedeschi H: Computed tomography evaluation of the normal craniocervical junction craniometry in 100 asymptomatic patients. **Neurosurg Focus** **38**:E5, 2015
17. Batzdorf U: Chiari I malformation with syringomyelia. Evaluation of surgical therapy by magnetic resonance imaging. **J Neurosurg** **68**:726–730, 1988
18. Bland JM, Altman DG: Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. **Lancet** **1**:307–310, 1986
19. Bogdanov EI, Heiss JD, Mendelevich EG, Mikhaylov IM, Haass A: Clinical and neuroimaging features of “idiopathic” syringomyelia. **Neurology** **62**:791–794, 2004

20. Botelho RV, Bittencourt LRA, Rotta JM, Tufik S: A prospective controlled study of sleep respiratory events in patients with craniocervical junction malformation. **J Neurosurg** **99**:1004–1009, 2003
21. Botelho RV, Ferreira EDZ: Angular craniometry in craniocervical junction malformation. **Neurosurg Rev** **36**:603–610; discussion 610, 2013
22. Boyles AL, Enterline DS, Hammock PH, Siegel DG, Slifer SH, Mehlretter L, et al: Phenotypic definition of Chiari type I malformation coupled with high-density SNP genome screen shows significant evidence for linkage to regions on chromosomes 9 and 15. **Am J Med Genet A** **140**:2776–2785, 2006
23. Caruana-Montaldo B, Gleeson K, Zwillich CW: The control of breathing in clinical practice. **Chest** **117**:205–225, 2000
24. Chen JA, Coutin-Churchman PE, Nuwer MR, Lazareff JA: Suboccipital craniotomy for Chiari I results in evoked potential conduction changes. **Surg Neurol Int** **3**:165, 2012
25. Cheng JC, Guo X, Sher AH, Chan YL, Metreweli C: Correlation between curve severity, somatosensory evoked potentials, and magnetic resonance imaging in adolescent idiopathic scoliosis. **Spine** **24**:1679–1684, 1999
26. Chiappa KH: **Evoked Potentials in Clinical Medicine**. Lippincott Williams & Wilkins, 1997
27. Chiari H: Concerning alterations in the cerebellum resulting from cerebral hydrocephalus. 1891. **Pediatr Neurosci** **13**:3–8, 1987
28. Chiari H: Über Veränderungen des Kleinhirns, des Pons un der Medulla Oblongata in folge von congenitaler Hydrocephalie des Grosshirns. **Denkschr Akad Wiss Wien** **63**:71–116, 1896
29. Chiari H: Über Veränderungen des Kleinhirns Infolge von Hydrocephalie des Grosshirns. **Dtsch Med Wochenschr** **17**:1172–5, 1891
30. Cleland null: Contribution to the Study of Spina Bifida, Encephalocele, and Anencephalus. **J Anat Physiol** **17**:257–292, 1883
31. Cracco RQ, Cracco JB: Somatosensory evoked potential in man: far field potentials. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol** **41**:460–466, 1976
32. Cruccu G, Aminoff MJ, Curio G, Guerit JM, Kakigi R, Mauguiere F, et al: Recommendations for the clinical use of somatosensory-evoked potentials. **Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol** **119**:1705–1719, 2008
33. Cruveilhier J: **L'anatomie Pathologique Du Corps Humain; Descriptions Avec Figures Lithographiées et Coloriées; Diverses Altérations Morbides Dont Le Corps Humain et Susceptible**. Paris: Bailliere, 1829
34. da Silva JAG, dos Santos AA, Melo LRS, de Araújo AF, Regueira GP: Posterior fossa decompression with tonsillectomy in 104 cases of basilar impression, Chiari malformation and/or syringomyelia. **Arq Neuropsiquiatr** **69**:817–823, 2011
35. Depreitere B, Van Calenbergh F, van Loon J, Goffin J, Plets C: Posterior fossa decompression in syringomyelia associated with a Chiari malformation: a retrospective analysis of 22 patients. **Clin Neurol Neurosurg** **102**:91–96, 2000
36. Duddy MJ, Williams B: Hindbrain migration after decompression for hindbrain hernia: a quantitative assessment using MRI. **Br J Neurosurg** **5**:141–152, 1991
37. Evans WAJr: An encephalographic ratio for estimating ventricular enlargement and cerebral atrophy. **Arch Neurol Psychiat** **42**:931–937, 1942
38. Faul F, Erdfelder E, Lang A-G, Buchner A: G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. **Behav Res Methods** **39**:175–191, 2007
39. Ferré Masó A, Poca MA, de la Calzada MD, Solana E, Romero Tomás O, Sahuquillo J: Sleep disturbance: a forgotten syndrome in patients with Chiari I malformation. **Neurol Barc Spain**:2011

40. Forcadas I, Hurtado P, Madoz P, Zarranz JJ: [Somatosensory evoked potentials in syringomyelia and the Arnold-Chiari anomaly. Clinical and imaging correlations]. **Neurol Barc Spain** 3:172–175, 1988
41. Gardner WJ: HYDRODYNAMIC MECHANISM OF SYRINGOMYELIA: ITS RELATIONSHIP TO MYELOCELE. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 28:247–259, 1965
42. Guérit, Jean-Michel: **Les potentiels évoqués**. 2e éd., Masson (Paris), 1993
43. Hall P, Turner M, Aichinger S, Bendick P, Campbell R: Experimental syringomyelia: the relationship between intraventricular and intrasyrinx pressures. **J Neurosurg** 52:812–817, 1980
44. Hausmann ON, Böni T, Pfirrmann CWA, Curt A, Min K: Preoperative radiological and electrophysiological evaluation in 100 adolescent idiopathic scoliosis patients. **Eur Spine J Off Publ Eur Spine Soc Eur Spinal Deform Soc Eur Sect Cerv Spine Res Soc** 12:501–506, 2003
45. Henriques Filho PSA, Pratesi R: Abnormalities in auditory evoked potentials of 75 patients with Arnold-Chiari malformations types I and II. **Arq Neuropsiquiatr** 64:619–623, 2006
46. Isik N, Elmaci I, Kaksi M, Gokben B, Isik N, Celik M: A new entity: Chiari Zero malformation and its surgical method. **Turk Neurosurg** 21:264–268, 2011
47. Iskandar BJ, Hedlund GL, Grabb PA, Oakes WJ: The resolution of syringohydromyelia without hindbrain herniation after posterior fossa decompression. **J Neurosurg** 89:212–216, 1998
48. Isu T, Sasaki H, Takamura H, Kobayashi N: Foramen magnum decompression with removal of the outer layer of the dura as treatment for syringomyelia occurring with Chiari I malformation. **Neurosurgery** 33:845-849-850, 1993
49. Izquierdo M, Avellaneda A: **Enfermedades Raras. Un Enfoque Práctico**. 1ª., Madrid: EDITORIAL Y CIUDAD, 2004
50. Jabbari B, Geyer C, Gunderson C, Chu A, Brophy J, McBurney JW, et al: Somatosensory evoked potentials and magnetic resonance imaging in syringomyelia. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol** 77:277–285, 1990
51. Jewett DL, Romano MN, Williston JS: Human auditory evoked potentials: possible brain stem components detected on the scalp. **Science** 167:1517–1518, 1970
52. Johnson GD, Harbaugh RE, Lenz SB: Surgical decompression of Chiari I malformation for isolated progressive sensorineural hearing loss. **Am J Otol** 15:634–638, 1994
53. Kim I-K, Wang K-C, Kim I-O, Cho B-K: Chiari 1.5 malformation : an advanced form of Chiari I malformation. **J Korean Neurosurg Soc** 48:375–379, 2010
54. Klekamp J, Batzdorf U, Samii M, Bothe HW: The surgical treatment of Chiari I malformation. **Acta Neurochir (Wien)** 138:788–801, 1996
55. Koenigsberg RA, Vakil N, Hong TA, Htaik T, Faerber E, Maiorano T, et al: Evaluation of platybasia with MR imaging. **AJNR Am J Neuroradiol** 26:89–92, 2005
56. Kyoshima K, Kuroyanagi T, Oya F, Kamijo Y, El-Noamany H, Kobayashi S: Syringomyelia without hindbrain herniation: tight cisterna magna. Report of four cases and a review of the literature. **J Neurosurg** 96:239–249, 2002
57. López-Escámez JA, Salguero G, Salinero J: Age and sex differences in latencies of waves I, III and V in auditory brainstem response of normal hearing subjects. **Acta Otorhinolaryngol Belg** 53:109–115, 1999
58. Loukas M, Noordeh N, Shoja MM, Pugh J, Oakes WJ, Tubbs RS: Hans Chiari (1851-1916). **Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg** 24:407–409, 2008
59. Marin-Padilla M: Mesodermal alterations induced by hypervitaminosis A. **J Embryol Exp Morphol** 15:261–269, 1966

60. Marin-Padilla M, Marin-Padilla TM: Morphogenesis of experimentally induced Arnold-Chiari malformation. **J Neurol Sci** 50:29–55, 1981
61. Markunas CA, Tubbs RS, Moftakhar R, Ashley-Koch AE, Gregory SG, Oakes WJ, et al: Clinical, radiological, and genetic similarities between patients with Chiari Type I and Type 0 malformations. **J Neurosurg Pediatr** 9:372–378, 2012
62. Mauguière F, Allison T, Babiloni C, Buchner H, Eisen AA, Goodin DS, et al: Somatosensory evoked potentials. The International Federation of Clinical Neurophysiology. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl** 52:79–90, 1999
63. Meadows J, Kraut M, Guarneri M, Haroun RI, Carson BS: Asymptomatic Chiari Type I malformations identified on magnetic resonance imaging. **J Neurosurg** 92:920–926, 2000
64. Milhorat TH, Chou MW, Trinidad EM, Kula RW, Mandell M, Wolpert C, et al: Chiari I malformation redefined: clinical and radiographic findings for 364 symptomatic patients. **Neurosurgery** 44:1005–1017, 1999
65. Milhorat TH, Nishikawa M, Kula RW, Dlugacz YD: Mechanisms of cerebellar tonsil herniation in patients with Chiari malformations as guide to clinical management. **Acta Neurochir (Wien)** 152:1117–1127, 2010
66. Moncho D, Poca MA, Minoves T, Ferré A, Rahnama K, Sahuquillo J: Brainstem auditory and somatosensory evoked potentials: a methodological study to evaluate the reproducibility of two devices. **Physiol Meas** 35:N51-63, 2014
67. Moncho D, Poca MA, Minoves T, Ferré A, Rahnama K, Sahuquillo J: Brainstem auditory and somatosensory evoked potentials in relation to clinical and neuroimaging findings in Chiari type 1 malformation. **J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc** 32:130–138, 2015
68. Moncho D, Poca MA, Minoves T, Ferré A, Cañas V, Sahuquillo J: Are evoked potentials clinically useful in the study of patients with Chiari malformation Type 1? **J Neurosurg**:1–14, 2016
69. Moncho D, Poca MA, Minoves T, Ferré A, Rahnama K, Sahuquillo J: [Brainstem auditory evoked potentials and somatosensory evoked potentials in Chiari malformation]. **Rev Neurol** 56:623–634, 2013
70. Moncho D, Poca MA, Minoves T, Ferré A, Sahuquillo J: Interside Latency Differences in Brainstem Auditory and Somatosensory Evoked Potentials. Defining Upper Limits to Determine Asymmetry. **J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc** 32:424–427, 2015
71. Mortazavi MM, Tubbs RS, Brockerhoff MA, Loukas M, Oakes WJ: The first description of Chiari I malformation with intuitive correlation between tonsillar ectopia and syringomyelia. **J Neurosurg Pediatr** 7:257–260, 2011
72. Nogués MA, Pardal AM, Merello M, Miguel MA: SEPs and CNS magnetic stimulation in syringomyelia. **Muscle Nerve** 15:993–1001, 1992
73. Noudel R, Gomis P, Sotoares G, Bazin A, Pierot L, Pruvo J-P, et al: Posterior fossa volume increase after surgery for Chiari malformation Type I: a quantitative assessment using magnetic resonance imaging and correlations with the treatment response. **J Neurosurg** 115:647–658, 2011
74. Nuwer MR, Aminoff M, Goodin D, Matsuoka S, Mauguière F, Starr A, et al: IFCN recommended standards for brain-stem auditory evoked potentials. Report of an IFCN committee. International Federation of Clinical Neurophysiology. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol** 91:12–17, 1994
75. Park YK, Tator CH: Prevention of arachnoiditis and postoperative tethering of the spinal cord with Gore-Tex surgical membrane: an experimental study with rats. **Neurosurgery** 42:813-823-824, 1998

76. Paul KS, Lye RH, Strang FA, Dutton J: Arnold-Chiari malformation. Review of 71 cases. **J Neurosurg** **58**:183–187, 1983
77. Perrini P, Benedetto N, Tenenbaum R, Di Lorenzo N: Extra-arachnoidal cranio-cervical decompression for syringomyelia associated with Chiari I malformation in adults: technique assessment. **Acta Neurochir (Wien)** **149**:1015-1022-1023, 2007
78. Pinna G, Alessandrini F, Alfieri A, Rossi M, Bricolo A: Cerebrospinal fluid flow dynamics study in Chiari I malformation: implications for syrinx formation. **Neurosurg Focus** **8**:E3, 2000
79. Piper JC, Menezes AH: The relationship between syringomyelia and the Chiari malformations., in Anson JA, Benzel EC(eds): **Syringomyelia and the Chiari Malformations**. 1997, pp 91–112
80. Pratt H, Aminoff M, Nuwer MR, Starr A: Short-latency auditory evoked potentials. The International Federation of Clinical Neurophysiology. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl** **52**:69–77, 1999
81. R Core Team: R: A Language and Environment for Statistical Computing. 2013 Available: <http://www.R-project.org/>.
82. Restuccia D, Mauguière F: The contribution of median nerve SEPs in the functional assessment of the cervical spinal cord in syringomyelia. A study of 24 patients. **Brain J Neurol** **114 (Pt 1B)**:361–379, 1991
83. Sahuquillo J, Poca MA: [Current surgical treatment of Chiari type I malformation and Chiari I-syringomyelia complex]. **Neurol Barc Spain** **13**:223–245, 1998
84. Sahuquillo J, Rubio E, Poca MA, Rovira A, Rodriguez-Baeza A, Cervera C: Posterior fossa reconstruction: a surgical technique for the treatment of Chiari I malformation and Chiari I/syringomyelia complex--preliminary results and magnetic resonance imaging quantitative assessment of hindbrain migration. **Neurosurgery** **35**:874-884-885, 1994
85. Sahuquillo J, Poca M. A, Rovira A., Raspall G, Chasampi A., Rubio E: A New Surgical Technique for the Treatment of Chiari I Malformation and Chiari I/Syringomyelia Complex: Preliminary Results in 10 Patients, in Samii M (ed): **Skull Base Surgery Anatomy, Diagnosis and Treatment**. Basel, Karger, 1994, pp 1126–1129 Available: DOI:10.1159/000429773.
86. Sahuquillo J, Poca MA, Ferré A: Controversias y actualizaciones en el tratamiento de la malformación de Chiari tipo 1, in Garcia R, Botella C, Isla A(ed): **Cirugía Raquimedular**. Madrid: Viguera, 2014, Vol. Volumen I
87. Sala F, Squintani G, Tramontano V, Coppola A, Gerosa M: Intraoperative neurophysiological monitoring during surgery for Chiari malformations. **Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol** **32 Suppl 3**:S317-319, 2011
88. Schanker BD, Walcott BP, Nahed BV, Kahle KT, Li YM, Coumans J-VCE: Familial Chiari malformation: case series. **Neurosurg Focus** **31**:E1, 2011
89. Schwalbe E, Gredig M: Uber Entwicklungsstörungen des Kleinhirns, Hirnstamms und Halsmarks bei Spina Bifida (Arnold'sche und Chiari'sche Missbildung). **Beitr Path Anat** **40**:132–94, 1907
90. Sekula RF, Jannetta PJ, Casey KF, Marchan EM, Sekula LK, McCrady CS: Dimensions of the posterior fossa in patients symptomatic for Chiari I malformation but without cerebellar tonsillar descent. **Cerebrospinal Fluid Res** **2**:11, 2005
91. Speer MC, George TM, Enterline DS, Franklin A, Wolpert CM, Milhorat TH: A genetic hypothesis for Chiari I malformation with or without syringomyelia. **Neurosurg Focus** **8**:E12, 2000
92. Speer MC, Enterline DS, Mehlretter L, Hammock P, Joseph J, Dickerson M, et al: Review Article: Chiari Type I Malformation with or Without Syringomyelia: Prevalence and Genetics. **J Genet Couns** **12**:297–311, 2003

93. Stockard JJ, Rossiter VS: Clinical and pathologic correlates of brain stem auditory response abnormalities. **Neurology** **27**:316–325, 1977
94. Tubbs RS, Elton S, Grabb P, Dockery SE, Bartolucci AA, Oakes WJ: Analysis of the posterior fossa in children with the Chiari 0 malformation. **Neurosurgery** **48**:1050-1054-1055, 2001
95. Tubbs RS, Demerdash A, Vahedi P, Griessenauer CJ, Oakes WJ: Chiari IV malformation: correcting an over one century long historical error. **Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg**:2015
96. Tubbs RS, Iskandar BJ, Bartolucci AA, Oakes WJ: A critical analysis of the Chiari 1.5 malformation. **J Neurosurg** **101**:179–183, 2004
97. Tubbs RS, Griessenauer CJ, Oakes J: Chiari Malformations, in Albright AL, Pollack IF, Adelson PD(eds): **Principles and Practice of Pediatric Neurosurgery**. New York, USA: Thieme Medical Publishers, 2014, pp 192–204
98. Urbizu A, Poca M-A, Vidal X, Rovira A, Sahuquillo J, Macaya A: MRI-based morphometric analysis of posterior cranial fossa in the diagnosis of chiari malformation type I. **J Neuroimaging Off J Am Soc Neuroimaging** **24**:250–256, 2014
99. Urbizu A, Toma C, Poca MA, Sahuquillo J, Cuenca-León E, Cormand B, et al: Chiari malformation type I: a case-control association study of 58 developmental genes. **PLoS One** **8**:e57241, 2013
100. Utzig N, Burtzlaff C, Wiersbitzky H, Lauffer H: [Evoked potentials in Chiari-malformation type I with syringomyelia--a case history]. **Klin Pädiatr** **215**:241–243, 2003
101. Vega A, Quintana F, Berciano J: Basichondrocranium anomalies in adult Chiari type I malformation: a morphometric study. **J Neurol Sci** **99**:137–145, 1990
102. Vidmer S, Sergio C, Veronica S, Flavia T, Silvia E, Sara B, et al: The neurophysiological balance in Chiari type 1 malformation (CM1), tethered cord and related syndromes. **Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol** **32 Suppl 3**:S311-316, 2011
103. Wilkins RH, Brady IA: The Arnold-Chiari malformations. **Arch Neurol** **25**:376–379, 1971
104. Williams B: A demonstration analogue for ventricular and intraspinal dynamics (DAVID). **J Neurol Sci** **23**:445–461, 1974
105. Williams B: Management schemes for syringomyelia: surgical indications and nonsurgical management, in Anson J, , Benzel EC, Awad IA(eds): **Syringomyelia and the Chiari Malformations**. Park Ridge: American Association of Neurological Sur, 1997, pp 125–43

ANEXOS

Response. Letter to the Editor regarding the paper: Are evoked potentials clinically useful in the study of patients with Chiari malformation Type 1?

Poca M A, Moncho D, and Sahuquillo J

Barzilai O, Roth J, Korn A, Constantini S

J Neurosurg. In Press, 2016

© by the American Association of Neurological Surgeons. Reproduced by permission of the Journal of Neurosurgery Publishing Group

Letter to the Editor regarding the paper: Are evoked potentials clinically useful in the study of patients with Chiari malformation Type 1?

Ori Barzilai M.D., Jonathan Roth M.D., Akiva Korn M.Med.Sc., D-ABNM, Shlomi Constantini M.D., M.Sc*

Department of Pediatric Neurosurgery, "Dana" Children's Hospital, Tel Aviv Medical Center, Tel Aviv,

Israel. Tel Aviv University

Department of Neurosurgery, Tel Aviv, "Sourasky" Medical Center, Tel Aviv, Israel

Address for correspondence:

Pr. Shlomi Constantini

Director: Department of Pediatric Neurosurgery

Director: The Israeli Neurofibromatosis Center

Dana Children's Hospital

Tel-Aviv Medical Center

Weizman 6, Tel Aviv, Israel 64239

Tel Aviv University

Office: 972-3-6974686

Cellular: 972-524-262055

Fax: 972-3-6973451

sconsts@netvision.net.il

To the editor:

We read with interest the study by Moncho et al. "Are evoked potentials clinically useful in the study of patients with Chiari Malformation Type 1"⁹. In their retrospective analysis of prospectively collected data the authors suggest that evoked potential aberrations in pre-operative work up of CM-1 patients do not contribute to establishment of treatment algorithms, yet SSEP and BAEP changes may help to establish evidence of sub-clinical dysfunctions.

In the corresponding editorial "Evoked potentials in Chiari Malformation Type 1"¹, Dr. Adelson describes the complexity of decision making in these cases, the inability of electrophysiological testing to indicate dysfunction or disease progression which also emphasizes the un-established indications for pre-operative nerve monitoring evaluation.

The role of *intra-operative* evoked potential monitoring in CM 1, traditionally using SSEP and BAER modalities (auditory brainstem response), remains in our opinion, unclear. In our recent study ² we addressed this issue in addition to questioning the potential benefit of adding trans-cranial motor evoked potentials (TcMEP) to the equation in an attempt to improve sensitivity and specificity to detect postoperative deficits. We presented data that demonstrates that the use of multimodality INM, including TcMEP, could be beneficial in detecting and avoiding iatrogenic injury stemming from inappropriate patient positioning, and possibly contribute to the decision making process of deciding when adequate decompression has been achieved on a individual-patient basis.

As was the case for image guided neuro-navigation that began as a useful tool in

neurosurgical procedures and today is widespread and often considered standard of care, INM is rapidly becoming a “must” in various surgeries including treatment of brainstem and spinal cord tumors ^{6,7,10}, tethered cord syndrome ⁴, scoliosis and other spinal deformities ^{3,8}, syringomyelia ¹³ and degenerative cervical spine disorders ⁵, and supratentorial surgery ^{11,12}.

In the modern era of neurosurgery and when taking into account factors of “defensive medicine”, prioritization in the use of INM as surgical adjuncts must be addressed. In this light, we see Moncho et al.’s study as an opportunity to surface this dilemma and urge further large scale studies regarding the role of electrophysiological testing in Chiari Malformation type 1 both pre-operatively and intra-operatively.

1. Adelson PD: Editorial: Evoked potentials and Chiari malformation Type 1. **J Neurosurg**:1-3, 2016
2. Barzilai O, Roth J, Korn A, Constantini S: The value of multimodality intraoperative neurophysiological monitoring in treating pediatric Chiari malformation type I. **Acta Neurochir (Wien)** **158**:335-340, 2016
3. Burke D, Hicks R, Stephen J, Woodforth I, Crawford M: Assessment of corticospinal and somatosensory conduction simultaneously during scoliosis surgery. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol** **85**:388-396, 1992
4. Husain AM, Shah D: Prognostic value of neurophysiologic intraoperative monitoring in tethered cord syndrome surgery. **J Clin Neurophysiol** **26**:244-247, 2009
5. Kelleher MO, Tan G, Sarjeant R, Fehlings MG: Predictive value of intraoperative neurophysiological monitoring during cervical spine surgery: a prospective analysis of 1055 consecutive patients. **J Neurosurg Spine** **8**:215-221, 2008
6. Korn A, Halevi D, Lidar Z, Biron T, Ekstein P, Constantini S: Intraoperative neurophysiological monitoring during resection of intradural extramedullary spinal cord tumors: experience with 100 cases. **Acta Neurochir (Wien)** **157**:819-830, 2015
7. Kothbauer KF, Deletis V, Epstein FJ: Motor-evoked potential monitoring for intramedullary spinal cord tumor surgery: correlation of clinical and neurophysiological data in a series of 100 consecutive procedures. **Neurosurg Focus** **4**:e1, 1998
8. Langeloo DD, Journee HL, de Kleuver M, Grotenhuis JA: Criteria for transcranial electrical motor evoked potential monitoring during spinal deformity surgery A review and discussion of the literature. **Neurophysiol Clin** **37**:431-439, 2007
9. Moncho D, Poca MA, Minoves T, Ferre A, Canas V, Sahuquillo J: Are evoked potentials clinically useful in the study of patients with Chiari malformation Type 1? **J Neurosurg**:1-14, 2016
10. Morota N, Deletis V, Constantini S, Kofler M, Cohen H, Epstein FJ: The role of motor evoked potentials during surgery for intramedullary spinal cord tumors. **Neurosurgery** **41**:1327-1336, 1997
11. Neuloh G, Pechstein U, Cedzich C, Schramm J: Motor evoked potential

monitoring with supratentorial surgery. *Neurosurgery* **61**:337-346; discussion 346-338, 2007

12. Nossek E, Korn A, Shahar T, Kanner AA, Yaffe H, Marcovici D, et al: Intraoperative mapping and monitoring of the corticospinal tracts with neurophysiological assessment and 3-dimensional ultrasonography-based navigation. Clinical article. *J Neurosurg* **114**:738-746, 2011

13. Pencovich N, Korn A, Constantini S: Intraoperative neurophysiologic monitoring during syringomyelia surgery: lessons from a series of 13 patients. *Acta Neurochir (Wien)* **155**:785-791; discussion 791, 2013

Response

Maria A. Poca, MD, PhD,^{1,2}, Dulce Moncho, MD,^{2,3} and Juan Sahuquillo, MD, PhD^{1,2}

¹Neurosurgical Department, ²Neurotraumatology and Neurosurgery Research Unit (UNINN), and ³Clinical Neurophysiology Department, Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron Research Institute, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

Corresponding author:

Maria A. Poca, MD, PhD
 Department of Neurosurgery
 Vall d'Hebron University Hospital
 Universitat Autònoma de Barcelona
 Passeig Vall d'Hebron, 119-129
 08035 Barcelona
 Spain
 Telephone. +34-93-4893512
 Fax. +34-93-4894188
 E-mail: mapoca@vhebron.net

© by the American Association of Neurological Surgeons. Reproduced by permission of the Journal of Neurosurgery Publishing Group

IN REPLY

We would like to thank Dr. Barzilai for his letter regarding our recent paper on the brainstem auditory and somatosensory evoked potential (BAEP and SSEP) alterations found in patients with Chiari malformation type 1 (CM-1).⁷ We are familiar with Dr. Barzilai's studies in the field of intraoperative neurophysiological monitoring in treating pediatric CM-1,⁴ and therefore his interest and comments on our work are greatly appreciated. At the same time, his letter gives us the opportunity to broaden the discussion and enter on the still-controversial topic of the usefulness and clinical relevance of intraoperative evoked potential (EP) monitoring in patients with CM-1.

The application of intraoperative neurophysiological monitoring (IONM) has expanded rapidly over the past 2 decades, as seen in the large number of studies published in different disciplines, including neurosurgery, neurophysiology, orthopedic and vascular surgery, otolaryngology, and neurology. The main objective of IONM is to protect the vulnerable neural structures through early detection of reversible neurophysiological dysfunction during surgery, thus preventing permanent neurological damage. IONM is a very interesting field, not only from a clinical point of view, but also because it is an attractive instrument for research.¹¹ At present, however, there is still much to learn and do in order to demonstrate the real benefit of these techniques in some pathologies. Given the current low volume of evidence, we do not agree with Dr. Barzilai's opinion that IONM may be used as an instrument of "defensive medicine". As far as we know, no studies have shown the sensitivity, specificity, and predictive values (either positive or negative) of IONM in CM-1 patients. This is a requirement for any diagnostic tool to be routinely used in the operating room. In addition, IONM increases anesthesia, surgical time, and monetary costs, and when applied to CM-1 surgery, can lead to erroneous, or at least questionable, decisions.

Some authors have proposed IONM during surgery in patients with CM-1, mainly in 3 scenarios: 1) during placement of the patient before surgery, 2) to determine when adequate decompression has been achieved and therefore to design surgery on an individualized basis, and 3) to detect intraoperative EP worsening.

For surgical positioning in patients with CM-1, the rationale for intraoperative EP monitoring is that it can diminish the risk of neurological injury at a time when it can

be reversed. Anderson et al. reported the case of a 14-year-old patient with CM-1 and a holocord syrinx who underwent suboccipital decompressive craniectomy, and in whom surgical positioning had to be modified after a dramatic deterioration of baseline SSEP.² After the patient's neck was repositioned, the left median nerve potential improved but did not return to baseline. Postoperatively, the patient had decreased proprioception of the left arm that persisted for 2 weeks.² In that case report, the first figure shows that the patient had severe CM, with the obex below the foramen magnum, significant tonsillar descent, and possible basilar impression with anterior compression. Using the new classification, this patient would have been included in the category of CM type 1.5, or even been diagnosed as a complex cranio-cervical junction malformation.⁷ Other studies have reported that the patients with impaired EP during surgery positioning were those with complex cranio-vertebral junction abnormalities.¹⁰

At our center, surgery is always performed with the patient in prone position, with cranial flexion and discrete cervical distraction, and the head fixed in the Mayfield headholder. In all patients, a tolerance test is always performed before surgery: the patient is asked to maintain cervical hyperflexion—similar to that used during surgery—for at least 2.5 hours while they carry out a routine activity, such as reading. The few patients reporting neurological symptoms during this test are placed with the neck in a neutral position. After treating more than 300 patients with CM-1, we have not detected any neurological complications related to head positioning. However, we agree with Dr. Barzilai that EP monitoring during head positioning may be useful in some CM patients, especially those with more severe malformations who are at risk for neck flexion.

The most controversial aspect of this topic is, in our opinion, the use of IONM to limit the degree of posterior fossa decompression (PFD) and guide the decision of whether or not to open the duramater. Some authors have argued that an extradural approach—that is, suboccipital craniectomy with a C1 laminectomy and resection of the fibrous band at the level of foramen magnum, with eventual serial incisions of the outer layer of the dura without opening it—is enough to relieve the pressure gradient at the cranio-cervical junction and improve clinical symptoms.⁵ Intraoperative ultrasonography and/or BAEP monitoring have been used by several authors to decide on whether to open the dura in CM patients, especially children. Zamel et al. reported

that PFD with bone removal alone significantly improved conduction time in BAEPs in most pediatric patients with CM-1¹³ and that the use of duraplasty allowed for only a greater improvement in conduction time in only 20% of patients when compared to results by bone decompression alone.¹³ Anderson et al. reported improved BAEP conduction times in most patients who had undergone PFD with duraplasty, however, the authors stated that the majority of improvements were also observed after bony decompression.³ These results suggest that opening the duramater is not necessary in the treatment of CM, especially in patients without syringomyelia. However, in the Zamel series, postoperative brain MRI studies were only available for 55 of the 80 patients treated, and showed normalization of the position of the cerebellar tonsils in only 54.5% of patients with a pure extradural approach; this rate increased to 84% in patients who underwent duraplasty.¹³ Similar negative findings were observed in the position of the cerebellar tonsils in the postoperative MRI of most of the 30 pediatric patients with CM-1 treated by Caldarelli using a purely extradural procedure.⁵ Taking into account these results, we cannot consider that optimal treatment was applied based on EP findings.

It is well known that opening the duramater and carrying out a dural graft increases the risk of cerebrospinal fluid (CSF) leakage, pseudomeningocele, and aseptic meningitis. However, restoring "normal" CSF circulation through the foramen magnum is essential in the surgical treatment of CM. It is well established that PFD and duroplasty achieve the best results in the treatment of CM, regardless of whether it is associated with syringomyelia or not,^{1,8,12} in both adults and children. This has also been the case in most CM-1 patients admitted to our department for a second-look surgery after an extradural procedure (see example in Fig. 1). It is also important to note the potent osteogenic effect of the duramater in the process of calvarial regeneration,⁶ which can explain the partial posterior fossa reossification observed in some pediatric patients with CM-1 treated without duroplasty (Fig. 2). In terms of security, we want to emphasize that when surgery involves wide suboccipital craniectomy, resection of the posterior arch at C1 and opening the dura with preservation of the arachnoid membrane (a surgical technique we named "posterior fossa reconstruction" in 1994)⁹ produces excellent morphological results, with cranial ascent of the hindbrain, good clinical outcomes, and minimal complications. This technique

has been used in most patients who undergo this type of surgery at our institution for the last 20 years.

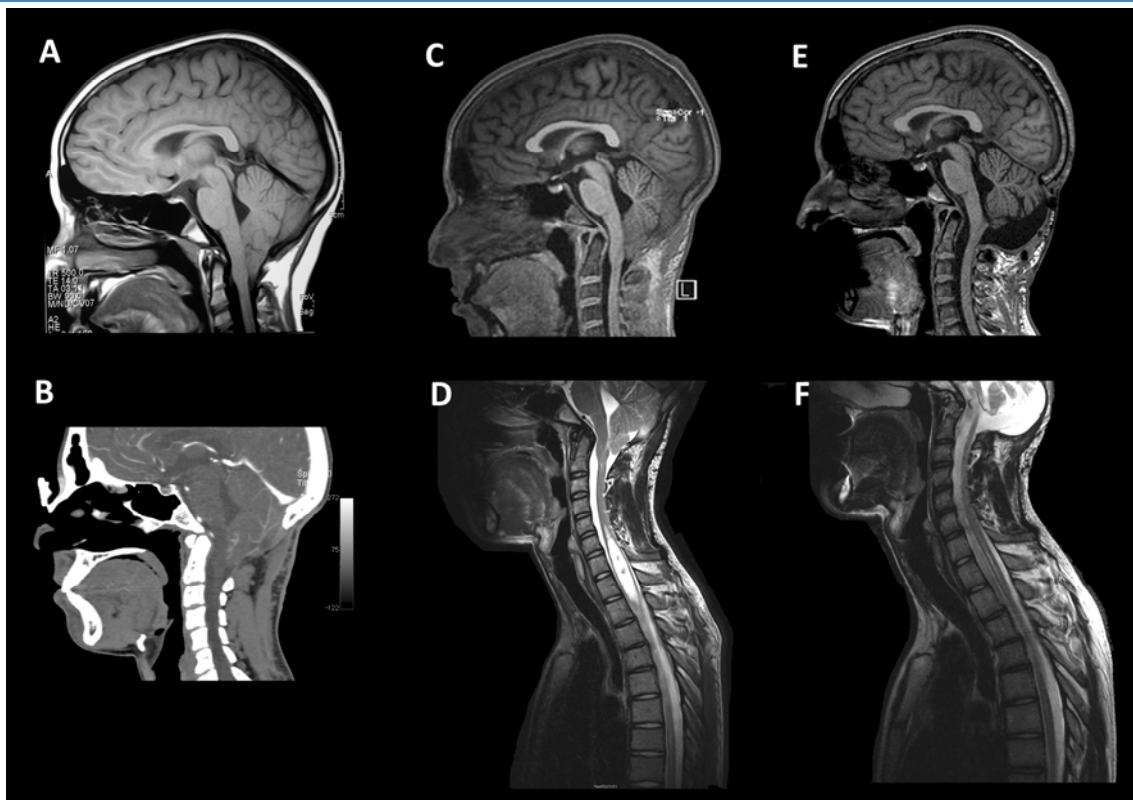


FIG. 1. Pre-surgical MRI (A) and sagittal CT scan (B) in an 11-year-old boy with Chiari malformation type 1.5 and a moderate basilar impression in whom a posterior fossa decompression was performed at another institution without opening the duramater (B). The postoperative control 4 years after surgery (images C and D) did not show any change in the cerebellar tonsil position or in the size and extension of the syringomyelia. The patient underwent a second surgery at the age of 16 with an increased occipital bone resection, opening of the duramater and a wide duroplasty. The postoperative MRI (images E and F) showed cerebellar remodeling with a large pseudocisterna magna, a significant tonsillar repositioning and a small residual syrinx.

With regard to the use of EPs for monitoring neurological worsening during surgery, Zamel's study reported that none of the 80 children with CM-1 in whom BAEPs were monitored showed any significant worsening during surgery that would have prompted the surgical team to modify their surgical strategy.¹³ Similarly, of the 22 patients of the Barzilai study, none presented EP alterations during surgery, although 3 patients displayed significant SSEP attenuation concomitant with patient positioning.⁴ These findings confirm that the incidence of neurological complications

once the patient is positioned is very low,¹⁰ and therefore raise doubt about the cost-effectiveness of this procedure.

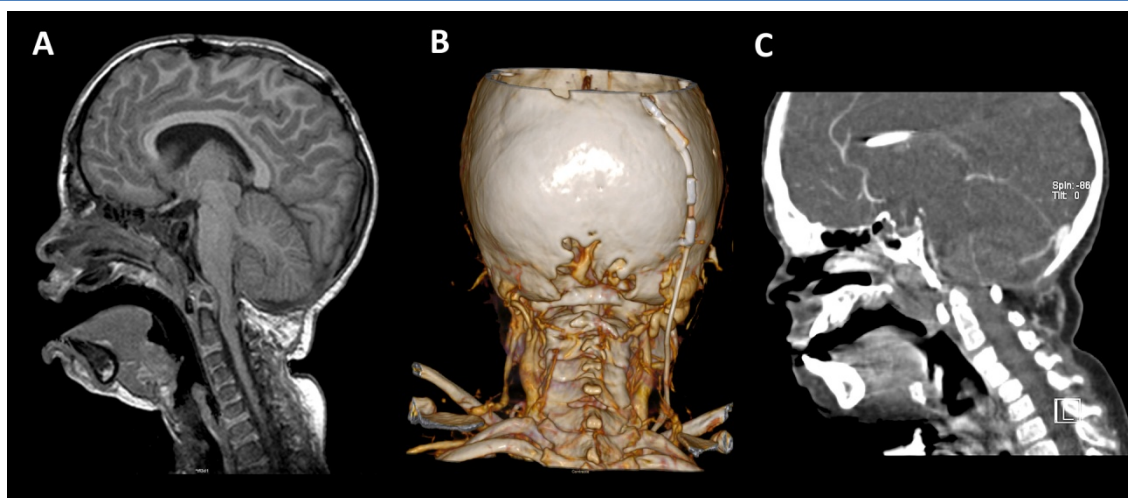


FIG. 2. A 6-year-old girl with a treated syndromic craniosynostosis who underwent posterior fossa decompression without opening the duramater when she was 6 months old. The image on the right (A) shows a follow-up MRI when she was referred to our institution at the age of 4. At the age of 6, a follow-up CT scan showed a partial reossification of the occipital bone (B and C).

We completely agree with Dr. Barzilai's opinion that there is a need to establish an optimal, cost-effective monitoring protocol for posterior fossa surgery in patients with CM-1.⁴ However, the evidence to date shows that the only potential benefit of EP monitoring in CM-1 is during patient positioning, and only in a small number of patients who could most likely be identified before surgery, making the routine use of IONM difficult to justify.

References

1. Alamar M, Teixidor P, Colet S, Muñoz J, Cladellas JM, Hostalot C, et al: [Comparison [corrected] of Chiari I malformation treatment using suboccipital craniectomy and posterior arch of C1 resection with or without dural graft]. **Neurocirugia (Astur)** **19**:233-241, 2008
2. Anderson RC, Emerson RG, Dowling KC, Feldstein NA: Attenuation of somatosensory evoked potentials during positioning in a patient undergoing suboccipital craniectomy for Chiari I malformation with syringomyelia. **J Child Neurol** **16**:936-939, 2001

3. Anderson RC, Emerson RG, Dowling KC, Feldstein NA: Improvement in brainstem auditory evoked potentials after suboccipital decompression in patients with Chiari I malformations. **J Neurosurg** **98**:459-464, 2003
4. Barzilai O, Roth J, Korn A, Constantini S: The value of multimodality intraoperative neurophysiological monitoring in treating pediatric Chiari malformation type I. **Acta Neurochir (Wien)** **158**:335-340, 2016
5. Caldarelli M, Novegno F, Vassimi L, Romani R, Tamburrini G, Di Rocco C: The role of limited posterior fossa craniectomy in the surgical treatment of Chiari malformation Type I: experience with a pediatric series. **J Neurosurg** **106**:187-195, 2007
6. Gosain AK, Santoro TD, Song LS, Capel CC, Sudhakar PV, Matloub HS: Osteogenesis in calvarial defects: contribution of the dura, the pericranium, and the surrounding bone in adult versus infant animals. **Plast Reconstr Surg** **112**:515-527, 2003
7. Moncho D, Poca MA, Minoves T, Ferré A, Cañas V, Sahuquillo J: Are evoked potentials clinically useful in the study of patients with Chiari malformation Type I? **J Neurosurg**:1-14, 2016
8. Munshi I, Frim D, Stine-Reyes R, Weir BK, Hekmatpanah J, Brown F: Effects of posterior fossa decompression with and without duraplasty on Chiari malformation-associated hydromyelia. **Neurosurgery** **46**:1384-1389, 2000
9. Sahuquillo J, Rubio E, Poca MA, Rovira A, Rodriguez-Baeza A, Cervera C: Posterior fossa reconstruction: a surgical technique for the treatment of Chiari I malformation and Chiari I syringomyelia complex: Preliminary results and magnetic resonance imaging quantitative assessment of hindbrain migration. **Neurosurgery** **35**:874-884, 1994
10. Sala F, Squintani G, Tramontano V, Coppola A, Gerosa M: Intraoperative neurophysiological monitoring during surgery for Chiari malformations. **Neurol Sci** **32 Suppl 3**:S317-S319, 2011
11. Simon MV (ed): **Intraoperative Clinical Neurophysiology. A Comprehensive Guide to Monitoring and Mapping**. New York: demosMEDICAL, 2010
12. Sindou M, Chavez-Machuca J, Hashish H: Cranio-cervical decompression for Chiari type I-malformation, adding extreme lateral foramen magnum opening and expansile duroplasty with arachnoid preservation. Technique and long-term functional results in 44 consecutive adult cases -- comparison with literature data. **Acta Neurochir (Wien)** **144**:1005-1019, 2002
13. Zamel K, Galloway G, Kosnik EJ, Raslan M, Adeli A: Intraoperative neurophysiologic monitoring in 80 patients with Chiari I malformation: role of duraplasty. **J Clin Neurophysiol** **26**:70-75, 2009

DOCUMENTACIÓN ANEXA

1. Documento de aprobación del CEIC del estudio de pacientes con MC-1 retrospectivo



Pg. Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona
Tel. 93 489 38 91
Fax 93 489 41 02

ID-RTF065

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y COMISIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

Doña Mireia Navarro Sebastián, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitari Vall d'Hebron,

CERTIFICA

Que el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Vall d'Hebron, en el cual la Comisión de proyectos de investigación está integrada, se reunió en sesión ordinaria nº 213 el pasado 27/09/2013 y evaluó el proyecto de investigación PR(AG)215/2013, con fecha 01/09/2013, titulado "*Estudio neurofisiológico mediante potenciales evocados auditivos de tronco cerebral y somatosensoriales en pacientes con malformación de Chiari tipo I*" que tiene como investigador principal a la Dra. Dulce María Moncho Rodríguez del Servicio de Neurofisiología Clínica de nuestro Centro.

Versión de documentos:

-Protocolo Versión 1 de 26 de Julio de 2013

El resultado de la evaluación fue el siguiente:

Dictamen Favorable

El Comité tanto en su composición como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 223/2004, y su composición actual es la siguiente:

Presidenta: Gallego Melcón, Soledad. Médico
Vicepresidente: Bagó Granell, Joan. Médico
Secretaria: Navarro Sebastián, Mireia. Química



Vocales: Amado Guirado, Ester. Farmacéutica de Atención Primaria
 Armadans Gil, Lluís. Médico
 Azpiroz Vidaur, Fernando. Médico
 Cucurull Folgera, Esther. Médico Farmacóloga
 Latorre Arteche, Francisco. Médico
 De Torres Ramírez, Inés M. Médico
 Ferreira González, Ignacio. Médico
 Fuentelsaz Gallego, Carmen. Diplomada Enfermería
 Fuentes Camps, Inmaculada. Médico Farmacóloga
 Guardia Massó, Jaume. Médico
 Hortal Ibarra, Juan Carlos. Profesor de Universidad de Derecho
 Laporte Roselló, Joan Ramon. Médico Farmacólogo
 Miró Muixi, Isabel. Médico
 Montoro Ronsano, J. Bruno. Farmacéutico Hospital
 Rodríguez Gallego, Alexis. Médico Farmacólogo
 Segarra Sarries, Joan. Abogado
 Solé Orsola, Marta. Diplomada Enfermería
 Suñé Martín, Pilar. Farmacéutica Hospital
 Vargas Blasco, Víctor, Médico
 Vilca Yenglé, Luz María. Médico

En dicha reunión del Comité Ético de Investigación Clínica se cumplió el quórum preceptivo legalmente.

En el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

Lo que firmo en Barcelona a 1 de octubre de 2013

Firmado digitalmente por MIREIA NAVARRO SEBASTIAN
 Nombre de reconocimiento (DN): c=ES, ou=Vegeu [https://www.catcert.cat/veridCAT\(c\)03,ou=Serveis Publics de Certificacio CPIXSA-2,sn=NAVARRO SEBASTIAN,givenName=MIREIA,serialNumber=38121226Z,cn=MIREIA NAVARRO SEBASTIAN](https://www.catcert.cat/veridCAT(c)03,ou=Serveis Publics de Certificacio CPIXSA-2,sn=NAVARRO SEBASTIAN,givenName=MIREIA,serialNumber=38121226Z,cn=MIREIA NAVARRO SEBASTIAN)
 Fecha: 2013.10.01 16:05:14 +02'00'

Sra. Mireia Navarro

Secretaria

2. Documento de aprobación del CEIC del estudio del grupo control de normalidad



Vall d'Hebron
Hospital

Pg. Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona
Tel. 93 489 38 91
Fax 93 489 41 02

ID-RTF065

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y COMISIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

Doña MIREIA NAVARRO SEBASTIÁN, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron, de Barcelona

CERTIFICA

Que el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Vall d'Hebron, en el cual la Comisión de proyectos de investigación está integrada, se reunió en sesión ordinaria nº 212 el pasado 26/07/2013 y evaluó el proyecto de investigación PR(AG)154/2013, con fecha de entrada 01/06/2013, titulado "*Potenciales evocados auditivos de tronco cerebral y somatosensoriales. Valores de normalidad en 50 voluntarios*" que tiene como investigador principal a la Dra. Dulce María Moncho Rodríguez del Servicio de Neurofisiología clínica de nuestro Centro.

El resultado de la evaluación fue el siguiente:

DICTAMEN FAVORABLE

El Comité tanto en su composición como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 223/2004, y su composición actual es la siguiente:

Presidenta: Gallego Melcón, Soledad. Médico
Vicepresidente: Bagó Granell, Joan. Médico
Secretaria: Navarro Sebastián, Mireia. Química
Vocales: Amado Guirado, Ester. Farmacéutica de Atención Primaria
Armadans Gil, Lluís. Médico
Azpiroz Vidaur, Fernando. Médico
Cucurull Folgera, Esther. Médico Farmacóloga
Latorre Arteché, Francisco. Médico
De Torres Ramírez, Inés M. Médico
Ferreira González, Ignacio. Médico



Fuentelsaz Gallego, Carmen. Diplomada Enfermería
Fuentes Camps, Inmaculada. Médico Farmacóloga
Guardia Massó, Jaume. Médico
Hortal Ibarra, Juan Carlos. Profesor de Universidad de Derecho
Laporte Roselló, Joan Ramon. Médico Farmacólogo
Miró Muixi, Isabel. Médico
Montoro Ronsano, J. Bruno. Farmacéutico Hospital
Rodríguez Gallego, Alexis. Médico Farmacólogo
Segarra Sarries, Joan. Abogado
Solé Orsola, Marta. Diplomada Enfermería
Suñé Martín, Pilar. Farmacéutica Hospital
Vilca Yenglé, Luz María. Médico

En dicha reunión del Comité Ético de Investigación Clínica se cumplió el quórum preceptivo legalmente.

En el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

Firmado digitalmente por MIREIA NAVARRO SEBASTIAN
Nombre de reconocimiento (DN): c=ES, ou=Vegeu <https://www.catcert.cat/veridCAT> (c)03, ou=Serveis Publics de Certificacio
CPIXSA-2, sn=NAVARRO SEBASTIAN, givenName=MIREIA,
serialNumber=38121226Z, cn=MIREIA NAVARRO SEBASTIAN
Fecha: 2013.07.30 16:54:48 +02'00'

Sra. Mireia Navarro

Secretaria del CEIC del Hospital Universitario de Vall d'Hebron

Barcelona, 26 de julio de 2013

3. Documento de aprobación del CEIC del estudio de pacientes con MC-1 prospectivo



Pg. Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona
Tel. 93 489 41 87
Fax 93 489 41 02

ID-RTF000

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y COMISIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

Doña MIREIA NAVARRO SEBASTIÁN, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona,

CERTIFICA

Que el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Vall d'Hebron , en el cual la Comisión de proyectos de investigación está integrada, se reunió en sesión ordinaria nº 213 el pasado 27 de septiembre de 2013 y evaluó el proyecto de investigación PR(AG)214/2013 presentado con fecha 01/09/2013, titulado "*Hallazgos de los potenciales evocados auditivos de tronco cerebral y somatosensoriales en pacientes con malformación de Chiari tipo I: Análisis comparativo antes y después de la cirugía de reconstrucción de la fosa posterior*" que tiene como investigador principal a la Dra. Dulce María Moncho Rodríguez del Servicio de Neurofisiología Clínica de nuestro Centro.

Versión documentos:

- Protocolo Versión 1 de 26 de Julio de 2013
- HIP/CI Versión 2

Y que tras emitir un informe aprobado condicionado en dicha reunión y evaluar la documentación recibida posteriormente en respuesta a este informe,

El resultado de la evaluación fue el siguiente

Dictamen Favorable

El Comité tanto en su composición como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 223/2004, y su composición actual es la siguiente:



Presidenta: Gallego Melcón, Soledad. Médico
 Vicepresidente: Bagó Granell, Joan. Médico
 Secretaria: Navarro Sebastián, Mireia. Química
 Vocales: Amado Guirado, Ester. Farmacéutica de Atención Primaria
 Armadans Gil, Lluís. Médico
 Azpiroz Vidaur, Fernando. Médico
 Cucurull Folgera, Esther. Médico Farmacóloga
 Latorre Arteche, Francisco. Médico
 De Torres Ramírez, Inés M. Médico
 Ferreira González, Ignacio. Médico
 Fuentelsaz Gallego, Carmen. Diplomada Enfermería
 Fuentes Camps, Inmaculada. Médico Farmacóloga
 Guardia Massó, Jaume. Médico
 Hortal Ibarra, Juan Carlos. Profesor de Universidad de Derecho
 Laporte Roselló, Joan Ramon. Médico Farmacólogo
 Miró Muixi, Isabel. Médico
 Montoro Ronsano, J. Bruno. Farmacéutico Hospital
 Rodríguez Gallego, Alexis. Médico Farmacólogo
 Segarra Sarries, Joan. Abogado
 Solé Orsola, Marta. Diplomada Enfermería
 Suñé Martín, Pilar. Farmacéutica Hospital
 Vargas Blasco, Víctor, Médico
 Vilca Yenglé, Luz María. Médico

En dicha reunión del Comité Ético de Investigación Clínica se cumplió el quórum preceptivo legalmente.

En el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

Lo que firmo en Barcelona a 08 de Octubre de 2013

Firmado digitalmente por MIREIA NAVARRO SEBASTIAN
 Nombre de reconocimiento (DN): c=ES, ou=Vegeu [https://www.catcert.cat/veridCAT\(c\)03,ou=Serveis Publics de Certificacio CPIXSA-2,sn=NAVARRO SEBASTIAN,givenName=MIREIA,serialNumber=38121226Z,cn=MIREIA NAVARRO SEBASTIAN](https://www.catcert.cat/veridCAT(c)03,ou=Serveis Publics de Certificacio CPIXSA-2,sn=NAVARRO SEBASTIAN,givenName=MIREIA,serialNumber=38121226Z,cn=MIREIA NAVARRO SEBASTIAN)
 Fecha: 2013.10.09 11:11:29 +02'00'

Sra. Mireia Navarro

Secretaria

4. Carta de dispensa del consentimiento informado para el estudio retrospectivo



Comité Ético de
Investigación Clínica

Dulce Moncho Rodríguez
Servicio de Neurofisiología Clínica
Hospital Universitario Vall d'Hebron
Teléfono: 654440565 /93-2746241
E-mail: dulce.moncho@gmail.com

Distinguidos miembros del Comité Ético de Investigación Clínica,

En relación al proyecto de investigación: "Estudio neurofisiológico mediante potenciales evocados auditivos de tronco cerebral y somatosensoriales en pacientes con malformación de Chiari tipo I",

- 1- Dado que las pruebas de potenciales evocados auditivos de tronco cerebral y somatosensoriales, cuyos resultados pretendemos analizar, fueron hechas hace varios años, en el periodo comprendido entre los años 2006 y 2011, dentro del protocolo de actuación de la buena práctica clínica, siendo una prueba de rutina que se realiza a todos los pacientes con malformación de Chiari tipo I desde hace muchos años en el Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona, como en cualquier otro servicio de neurocirugía nacional o internacional.
- 2- Tratándose de un estudio de carácter retrospectivo y dado que nos encontramos con que hay pacientes que ya han fallecido, otros que nos resulta imposible de contactar, o que han cambiado de residencia a otra ciudad o son de otra Comunidad Autónoma, y que solicitar el consentimiento informado generaría muchas molestias a los pacientes y/o familiares.

Solicitamos la dispensa del Comité Ético para realizar este estudio retrospectivo, con el propósito de un mejor conocimiento de esta patología y en beneficio del colectivo de pacientes con este tipo de malformación, comprometiéndonos a que se mantendrá en todo momento la confidencialidad de los datos revisados.

Atentamente,

Dulce Moncho Rodríguez
Servicio de Neurofisiología Clínica

Barcelona, 26 de julio de 2013

5. Información para los voluntarios que participan en el estudio constituyendo el grupo control

Proyecto de investigación: Potenciales evocados auditivos de tronco cerebral y somatosensoriales. Valores de normalidad en 50 voluntarios.

Investigador principal: Dra. D.M. Moncho Rodríguez

Servicio: *Neurofisiología Clínica*

Dirección: Dra. M.A. Poca y Dr. J. Sahuquillo, Servicio de Neurocirugía. Unidad de Investigación de Neurotraumatología y Neurocirugía (UNINN)

Objetivos:

Le solicitamos su participación en este proyecto de investigación cuyo objetivo principal es establecer una base de datos de normalidad de los potenciales evocados auditivos de tronco cerebral (PEATC) y los potenciales evocados somatosensoriales (PESS) del nervio tibial posterior (NTP) y de nervio mediano (NM) en un grupo de voluntarios sin antecedentes de patología audiológica o neurológica previa. Su participación permitirá disponer de un grupo control con el que comparar los resultados de los potenciales evocados (PE) obtenidos en los pacientes con patologías neurológicas diversas.

Procedimientos del estudio:

Realización de los PEATC y PESS.

¿En qué consisten los PEATC y los PESS?

Los PEATC y los PESS son pruebas que se realizan en el laboratorio de PE del departamento de neurofisiología del Hospital General Vall d'Hebron y sirven para valorar los impulsos nerviosos que discurren a través de las vías auditivas y vías sensitivas hasta el cerebro.

Los PEATC se obtienen aplicando estímulos sonoros de tipo click a ambos oídos por separado mediante auriculares. El registro de las respuestas se obtiene mediante unos electrodos de contacto o adhesivos que se disponen en el cuero cabelludo y en la piel de los lóbulos de las orejas. También se coloca un electrodo adhesivo en la frente que hace de "tierra". Los PESS se realizan estimulando las terminaciones nerviosas mediante impulsos de tipo eléctrico, de intensidades mínimas y controladas, sin riesgo ninguno para la persona, que se aplican primero en un tobillo, luego en el otro, luego en una muñeca y luego en la otra, de manera que se estudian las cuatro extremidades de forma sucesiva y por separado. El registro en los PESS se realiza también mediante unos electrodos de contacto o adhesivos situados en varias zonas del cuerpo: por detrás de ambas rodillas, en la zona lumbar, en la zona cervical y en la zona de la cabeza (cuero cabelludo). También se coloca un electrodo

en el hombro y en ambas clavículas y se utiliza el electrodo adhesivo en la frente que hace de “tierra”.

Ambas exploraciones se realizan con el paciente estirado en la cama, en reposo, lo más relajado posible. La prueba en sí no es muy larga, teniendo en cuenta que la persona del grupo control no tiene patología previa. Sin embargo, con la preparación, explicación, dar un mínimo de tiempo para conseguir una relajación adecuada, y posteriormente el desmontaje de los electrodos, la exploración de los PEATC y PESS puede llegar a durar en total 1 hora u hora y media aproximadamente.

Riesgos y beneficios:

Tanto los PEATC como los PESS carecen de riesgos para usted. Son pruebas no invasivas y la molestia que producen es mínima. No tienen ninguna contraindicación ni efecto secundario, pudiendo seguir el individuo inmediatamente tras la prueba con su vida normal.

Es posible que de su participación en este estudio usted no obtenga un beneficio directo. Sin embargo, su participación es fundamental para disponer de un grupo control con el que comparar las respuestas normales de los PE con las obtenidas en los enfermos con patologías neurológicas diversas. No obstante, en caso de que durante su estudio detectemos alguna respuesta anormal, le remitiremos al especialista más adecuado.

Derecho de revocación del consentimiento

Su participación en el estudio es totalmente voluntaria, y si decide dejar de participar en el mismo su información le será entregada y después será destruida.

Si necesita más información sobre este estudio puede contactar con el investigador responsable, la Dra. **D.M. Moncho Rodríguez** del Servicio de **Neurofisiología** del Hospital Universitario Vall d’Hebron de Barcelona. Tel. contacto: **932746241**.

Protección de datos personales:

De acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se obtengan serán los necesarios para cubrir los fines del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre, y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio, y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal. Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada por métodos informáticos en condiciones de seguridad por la UNINN, o por una institución designada por ella. El acceso a dicha información quedará restringido al personal de Neurofisiología y Neurocirugía, designado al efecto o a otro personal autorizado que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información.

De acuerdo con la ley vigente, tiene usted derecho al acceso de sus datos personales; asimismo, y si está justificado, tiene derecho a su rectificación y cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo al médico que le atiende en este estudio. También tiene derecho a ser informado de los datos relevantes para su salud que se obtengan en el curso del estudio. Esta información se le comunicará si lo desea; en el caso de que prefiera no ser informado, su decisión se respetará.

6. Consentimiento informado para los voluntarios que participan en el estudio constituyendo el grupo control

Título del estudio: Potenciales evocados auditivos de tronco cerebral y somatosensoriales. Valores de normalidad en 50 voluntarios.

Yo _ (nombre y apellidos) _____

- He leído las hojas de información que se me han entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He hablado con: *la Dra. D. Moncho Rodríguez o en su defecto con el personal responsable* de la pruebas de potenciales, que participan en el proyecto de investigación.

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera
2. Sin tener que dar explicaciones

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha y firma del participante:

Fecha y firma del médico o responsable

7. Información para los pacientes que participan en el estudio

Proyecto de investigación: Hallazgos de los potenciales evocados auditivos de tronco cerebral y somatosensoriales en pacientes con malformación de Chiari tipo I: Análisis comparativo antes y después de la cirugía de reconstrucción de la fosa posterior.

Investigador principal: Dra. D.M. Moncho Rodríguez

Servicio: *Neurofisiología Clínica*

Dirección: Dra. M.A. Poca y Dr. J. Sahuquillo, Servicio de Neurocirugía. Unidad de Investigación de Neurotraumatología y Neurocirugía (UNINN)

Objetivos:

Le solicitamos su participación en este proyecto de investigación cuyo objetivo principal es profundizar en el conocimiento de los cambios neurofisiológicos que se producen tras la intervención quirúrgica mediante reconstrucción de la fosa posterior (RFP) en los pacientes con *Malformación de Chiari tipo I* (MC-I). Su participación permitirá disponer de un grupo de estudio para comparar los resultados de los potenciales evocados (PE) obtenidos antes y después del tratamiento quirúrgico.

Procedimientos del estudio:

Usted está diagnosticado de una MC-1 y su equipo le ha propuesto como tratamiento la cirugía de RFP. Como parte del protocolo será sometido a la realización de los potenciales evocados auditivos de tronco cerebral (PEATC) y somatosensoriales (PESS), antes y después de la cirugía.

¿En qué consisten los PEATC y los PESS?

Los PEATC y los PESS son pruebas que se realizan en el laboratorio de PE del departamento de neurofisiología del Hospital General Vall d'Hebron y sirven para valorar los impulsos nerviosos que discurren a través de las vías auditivas y vías sensitivas hasta el cerebro.

Los PEATC se obtienen aplicando estímulos sonoros de tipo click a ambos oídos por separado mediante auriculares. El registro de las respuestas se obtiene mediante unos electrodos de contacto o adhesivos que se disponen en el cuero cabelludo y en la piel de los lóbulos de las orejas. También se coloca un electrodo adhesivo en la frente que hace de "tierra". Los PESS se realizan estimulando las terminaciones nerviosas mediante impulsos de tipo eléctrico, de intensidades mínimas y controladas, sin riesgo ninguno para la persona, que se aplican primero en un tobillo, luego en el otro, luego en una muñeca y luego en la otra, de manera que se estudian las cuatro extremidades de forma sucesiva y por separado. El registro en los PESS se realiza también mediante unos electrodos de contacto o adhesivos situados en varias zonas del cuerpo: por detrás de ambas rodillas, en la zona lumbar, en la zona cervical y en la zona de la cabeza (cuero cabelludo). También se coloca un electrodo en el hombro y en ambas clavículas y se utiliza el electrodo adhesivo en la frente que hace de "tierra".

Ambas exploraciones se realizan con el paciente estirado en la cama, en reposo, lo más relajado posible. La prueba en sí no es muy larga, aunque depende de cada caso en particular. Aproximadamente, con la preparación, explicación, dar un mínimo de tiempo para conseguir una relajación adecuada, y posteriormente el desmontaje de los electrodos, la exploración de ambos, PEATC y PESS, puede llegar a durar en total 1 hora u hora y media.

El presente estudio no incluye ningún procedimiento adicional que no sea el mismo que se les realiza a todos los pacientes con MC-I y que consiste en la exploración mediante PEATC y PESS 2 veces, una antes y otra después del tratamiento quirúrgico.

Riesgos y beneficios:

Tanto los PEATC como los PESS carecen de riesgos para usted. Son pruebas no invasivas y la molestia que producen es mínima. No tienen ninguna contraindicación ni efecto secundario, pudiendo seguir inmediatamente tras la prueba con su vida normal.

Es posible que de su participación en este estudio, usted no obtenga un beneficio directo. Sin embargo, su participación es fundamental para estudiar la evolución de la funcionalidad de las vías auditivas de tronco cerebral y somatosensoriales a través de estructuras medulares y cerebrales en pacientes afectados de una malformación de Chiari tipo I antes y después del tratamiento quirúrgico de RFP.

Solicitamos su participación en este estudio dando su consentimiento para que podamos recoger sus datos de la historia clínica en una base de datos, para posterior estudio.

Derecho de información. Tiene usted derecho a conocer cualquier información relevante para su salud que se obtenga como consecuencia de su participación en el estudio.

Derecho de revocación del consentimiento

Su participación en el estudio es totalmente voluntaria, y si decide dejar de participar en el mismo su información le será entregada y después será destruida.

Si necesita más información sobre este estudio puede contactar con el investigador responsable, la Dra. **D.M. Moncho Rodríguez** del Servicio de **Neurofisiología** del Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona. Tel. contacto: **932746241**.

Protección de datos personales:

De acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se obtengan serán los necesarios para cubrir los fines del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre, y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio, y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal. Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada por métodos informáticos en condiciones de seguridad por la UNINN, o por una institución designada por ella. El acceso a dicha información quedará restringido al personal de Neurofisiología y Neurocirugía, designado al efecto o a otro personal autorizado que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información.

De acuerdo con la ley vigente, tiene usted derecho al acceso de sus datos personales; asimismo, y si está justificado, tiene derecho a su rectificación y cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo al médico que le atiende en este estudio.

8. Consentimiento informado para los para los pacientes que participan en el estudio

Título del estudio: Hallazgos de los *potenciales evocados auditivos de tronco cerebral y somatosensoriales en pacientes con malformación de Chiari tipo I: Análisis comparativo antes y después de la cirugía de reconstrucción de la fosa posterior.*

Yo _ (nombre y apellidos) _____

- He leído las hojas de información que se me han entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He hablado con: la *Dra. D. Moncho Rodríguez* o en su defecto con el personal responsable, que participa en el proyecto de investigación.

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera
2. Sin tener que dar explicaciones

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha y firma del participante:

Fecha y firma del médico o responsable