



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SASSARI

**SCUOLA DI DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE
BIOMEDICHE**

Direttore della Scuola: Prof. Franca Deriu

INDIRIZZO IN Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia
del Sistema Nervoso

Responsabile di Indirizzo: Prof. E. Tolu

XXVI CICLO

**I RIFLESSI DEL TRONCO ENCEFALICO NELLA
MALATTIA DI PARKINSON: UNO STUDIO CLINICO
E NEUROFISIOLOGICO.**

Direttore:

Prof.ssa Franca Deriu

Tutor:

Prof. Eusebio Tolu

Co-Tutor:

Prof.ssa Franca Deriu

Tesi di dottorato di:

Edoardo Rosario de Natale

Anno Accademico 2012-13

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso".
Università degli Studi di Sassari.

INDICE

ELENCO ABBREVIAZIONI UTILIZZATE IN QUESTO TESTO.....	3
SOMMARIO.....	5
INTRODUZIONE: IL TRONCO ENCEFALICO E LA MALATTIA DI PARKINSON.....	7
Modalità di progressione della patologia.....	11
Correlazione tra danno patologico e sintomi clinici.....	14
Stipsi ed altri disturbi gastrointestinali.....	15
Dolore.....	15
Disturbi del sonno.....	16
Ansia e depressione.....	17
IL SISTEMA VESTIBOLARE.....	19
ANATOMIA DEL SISTEMA VESTIBOLARE.....	20
Vascolarizzazione.....	23
Nuclei e vie vestibolari.....	23
Proiezioni vestibolari corticali.....	24
I POTENZIALI MIOGENICI VESTIBOLARI.....	26
Il potenziale evocato vestibolare neurogeno.....	27
Potenziali miogenici vestibolar.....	28
VEMP Cervicale (cVEMP) o riflesso vestibolo-collico (VCR).....	28
VEMP Oculare (oVEMP) o riflesso vestibolo-oculare (VOR).....	31
Vie di stimolazione dei VEMPs.....	35
Affidabilità dei parametri dei VEMPs.....	41
Età.....	42
VEMP Masseterino (mVEMP) o riflesso vestibolo-masseterino (VCR).....	44
USO DEI POTENZIALI MIOGENICI VESTIBOLARI IN PATOLOGIA NEUROLOGICA.....	46
Patologie vascolari.....	47

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso".
Università degli Studi di Sassari.

Sclerosi Multipla.....	50
Emicrania.....	53
Distonia	
Cervicale.....	55
Sclerosi Laterale Amiotrofica.....	57
Charcot-Marie-Tooth.....	57
Neuropatia diabetica.....	58
Traumi cranici.....	59
Demenza.....	59
I VEMPs NELLA MALATTIA DI PARKINSON.....	63
STUDIO DEI VEMPs NELLA MALATTIA DI PARKINSON.....	65
INTRODUZIONE, RAZIONALE E SCOPO DEL LAVORO.....	65
MATERIALI E METODI	71
Valutazione clinica.....	72
Valutazione neurofisiologica.....	74
Analisi statistica.....	76
RISULTATI.....	78
Scale di valutazione clinica.....	79
Categorizzazione quantitativa dei VEMPs.....	79
Pattern di alterazione dei VEMPs.....	82
Correlazioni tra alterazioni dei VEMPs e caratteristiche cliniche dei pazienti	85
DISCUSSIONE.....	87
BIBLIOGRAFIA.....	97
RINGRAZIAMENTI.....	114

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso".
Università degli Studi di Sassari.

ELENCO DELLE ABBREVIAZIONI UTILIZZATE IN QUESTO TESTO

ACS: Suono condotto per via aerea

AD: Malattia di Alzheimer

AICA: Arteria Cerebellare Inferiore Anteriore

BCV: Vibrazione Condotta attraverso l'Osso

CMT: Charcot-Marie-Tooth

DM: Diabete Mellito

DR: Raphe Dorsale

ESS: Epworth Sleepiness Scale

GDS: Geriatric Depression Scale

GVS: Stimolazione Vestibolare Galvanica

INO: Oftalmoplegia Internucleare

IRt: Zona Reticolare Intermedia

LB: Corpi di Lewy

L-DOPA: Levodopa

MCI: Mild Cognitive Impairment

MLF: Fascicolo Longitudinale Mediale

MRI: Magnetic Resonance Imaging

MS: Sclerosi Multipla

NMD: Nucleo Motorio Dorsale

NMS: Sintomo Non-Motore

MM: Muscoli Masseteri

OI: Obliquo Inferiore

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso". Università degli Studi di Sassari.

OIA: Otolith Irregular Afferent

PD: Malattia di Parkinson

PDSS: Parkinson's Disease Sleep Scale

PE: Potenziale Evocato

PICA: Arteria Cerebellare Posteriore Inferiore

PPN: Nucleo Peduncolopontino

RBD: REM Sleep Behavior Disorder

RBD-SQ: REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire

RI: Retto Inferiore

RR: Rischio Relativo

SCM: Muscolo Sternocleidomastoideo

SLA: Sclerosi Laterale Amiotrofica

SN: Substantia Nigra

SNC: Sistema Nervoso Centrale

UPDRS: United Parkinson's Disease Rating Scale

VCR: Riflesso Vestibolo Collico

VMR: Riflesso Vestibolo Masseterino

VOR: Riflesso Vestibolo Oculare

VsEP: Potenziale Evocato Vestibolare

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso". Università degli Studi di Sassari.

SOMMARIO

Il tronco dell'encefalo è una struttura anatomica che negli ultimi anni ha suscitato grande attenzione nella comprensione dei meccanismi di progressione del processo patologico della Malattia di Parkinson (PD). Essendo questa struttura coinvolta in una fase anteriore rispetto all'esordio dei sintomi clinici motori che portano alla diagnosi di questa malattia, il riconoscimento di questo processo quando ancora è confinato al tronco encefalico è di cruciale importanza per lo sviluppo di strategie terapeutiche in grado di modificare il corso naturale della malattia (neuroprotezione). Alcuni sintomi di tipo non-motorio come stipsi, disturbi del sonno REM e sonnolenza diurna, depressione possono essere ricondotti a questa fase di malattia, precedente l'esordio della triade sintomatologica motoria classica. Tuttavia essi sono sintomi aspecifici ed è difficile attuare screening sulla popolazione basandosi solo su questi sintomi. La ricerca di marker oggettivi dal punto di vista clinico, neurofisiologico o delle neuroimmagini è divenuta una priorità per la ricerca scientifica. Lo studio neurofisiologico del tronco dell'encefalo si avvale di numerose metodiche, tra le quali lo studio dei potenziali miogenici vestibolari (VEMPs) permette uno studio indiretto ed estensivo lungo tutta la lunghezza del tronco. Lo scopo dello studio da noi condotto è quello di valutare se una batteria di VEMPs è in grado di distinguere una popolazione di pazienti con PD da una coorte di soggetti sani e di trovare delle correlazioni nei pazienti tra alterazioni dei VEMPs e

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso".
Università degli Studi di Sassari.

presenza di sintomi non-motori ascrivibili ad una disfunzione del tronco encefalico, come depressione e disturbi del sonno, nonché con instabilità posturale. Sono stati studiati 19 pazienti e 15 controlli sani, comparabili per età e sesso. Tutti i soggetti sono stati sottoposti alla batteria dei VEMPs (VCR, VMR e VOR) mentre i pazienti con PD sono stati sottoposti ad una valutazione neurologica completa e ad una serie di scale cliniche per la presenza dei sintomi suddetti, come ESS, PDSS, MiniBESTest, GDS, RBD-SQ.

I pazienti con PD mostravano nel complesso una batteria di riflessi diversa rispetto ai controlli sani: tale differenza era significativa in particolare per il VMR e per l'ovEMP ($p=0.005$ e $p=0.022$ rispettivamente) mentre per il cVEMP vi era un trend al limite della significatività ($p=0.056$). Il numero di alterazioni per ogni riflesso era significativamente maggiore nei pazienti rispetto ai controlli ($p=0.001$ per tutti i VEMPs) e il numero di riflessi alterati era anch'esso maggiore nei pazienti ($p=0.017$). Per quanto riguarda le correlazioni, alterazioni nel cVEMP e nell'ovEMP correlavano significativamente con alti punteggi al RBD-SQ ($p=0.017$ e 0.042 , rispettivamente).

Nel complesso, la batteria di VEMP nel suo insieme, date le sue caratteristiche di strumento di indagine del tronco dell'encefalo nella sua interezza, è in grado di distinguere una popolazione di pazienti con PD da un gruppo di controlli sani con buona specificità e valore predittivo positivo e può avere un valore potenziale di tesi di screening per questa popolazione. Sono necessari studi più approfonditi per valutare la consistenza di questi sia in popolazioni

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso". Università degli Studi di Sassari.

con PD che in soggetti a rischio, nonché per comprendere le ragioni della correlazione tra queste alterazioni e presenza di REM Sleep Behavior Disorder.

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso".
Università degli Studi di Sassari.

INTRODUZIONE

IL TRONCO ENCEFALICO E LA MALATTIA DI PARKINSON

Il tronco dell'encefalo è una struttura encefalica che si estende in continuità rostralmente con il diencefalo e i nuclei basali del telencefalo e caudalmente con il midollo cervicale. Esso è considerato come una stazione intermedia di raccordo che collega il midollo spinale con le strutture più organizzate del telencefalo. All'interno di questa struttura, sono presenti numerosi organi di regolazione delle informazioni ascendenti e discendenti che in esso passano. Dal punto di vista funzionale, è possibile suddividere il tronco dell'encefalo in un tetto, un tegmento e una parte basale chiamata neencefalo (Grinberg et al., 2011). Le principali strutture di regolazione sono situate nel tetto e nel cervelletto, lo sviluppo delle quali nei primati ha permesso l'evoluzione delle strutture del neencefalo, ossia il ponte e le olive inferiori, che nell'uomo sono massimamente rappresentate. L'area più conservata del tronco dell'encefalo dal punto di vista filogenetico è costituita dalla formazione reticolare, una struttura di nuclei sparsi che si estende nel tegmento dal bulbo fino alla giunzione del tronco con il telencefalo. I nuclei in essa contenuti costituiscono i centri di regolazione di numerose funzioni dell'organismo, come il ritmo sonno-veglia, integrazione del dolore, regolazione dell'umore, omeostasi generale dell'organismo. Essi

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso". Università degli Studi di Sassari.

utilizzano diversi neurotrasmettitori, in particolare serotonina, noradrenalina, acetilcolina (Dahlstrom & Fuxe, 1964).

Fino all'inizio del XXI secolo, il ruolo del tronco dell'encefalo nella Malattia di Parkinson (Parkinson's Disease, PD) era relativamente poco chiaro: in particolare, era radicata la concezione che questa patologia fosse costituita da uno spettro di sintomi di tipo esclusivamente (o quasi esclusivamente) motorio, la cui spiegazione dal punto di vista fisiopatologico risiedesse in una disfunzione a livello della *pars compacta* della *Substantia Nigra* (SN) e delle sue connessioni con i nuclei della base e altre strutture encefaliche. Sebbene i pazienti riferissero una serie di sintomi non-motori questi, per quanto noti e studiati, erano spiegati più come una co-morbidity che come un sintomo della malattia. Questo in buona parte a causa del fatto che non era nota una correlazione funzionale-patologica con strutture anatomiche che potesse spiegare tali sintomi. L'elemento patologico caratteristico della PD è costituito dai Corpi di Lewy (Lewy Bodies, LB), aggregati citoplasmatici presenti nelle cellule neuronali in degenerazione. Nei casi più avanzati, tali inclusioni potevano essere individuate diffusamente nell'encefalo (Braak & Braak, 2000); inoltre, i sintomi clinici tipici della PD si manifestano quando a livello della SN è già avvenuto un certo grado di degenerazione cellulare, quantificabile attorno al 30-70%. Queste nozioni facevano ritenere che il danno patologico nella PD sia diffuso a livello encefalico e possa essere riscontrabile in epoche anteriori all'esordio clinico. Nei primi anni del 2000 gli studi di Braak hanno permesso di evidenziare come i LB, si possono riscontrare secondo un andamento spaziale e

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso".
Università degli Studi di Sassari.

temporale ben definito (Braak et al., 2003, vedi figura 1): secondo questo modello, la storia patologica della PD si può dividere in tre stadi, a loro volta divisi ognuno in due fasi temporalmente sequenziali. Nel primo stadio di malattia (fasi I e II), il processo patologico è concentrato a livello di strutture come il bulbo olfattorio, la porzione più caudale del tronco encefalico e le strutture autonome, centrali e periferiche. Nel secondo stadio (fasi III e IV) la malattia si estende alle strutture più rostrali del tronco encefalico, coinvolge la SN e le regioni del proencefalo, in particolar modo l'amigdala, la corteccia transentorinale e l'ippocampo. Nello stadio finale (fasi V e VI) le inclusioni cellulari si possono riscontrare in tutto l'encefalo, con coinvolgimento preponderante a carico della neocortex e delle cortecce associative. La SN e la via nigro-striatale, ritenuta fino ad allora il nucleo centrale della malattia viene pertanto coinvolta in una fase intermedia all'interno della storia naturale. La fase anteriore (che adesso è nota essere precedente anche di decenni) viene adesso chiamata fase pre-motoria della PD. L'importanza della comprensione di questo lungo periodo di malattia è duplice: se da una parte esso può svelare i meccanismi patogenetici alla base dello sviluppo della malattia, dall'altra esso può costituire il target ideale per future terapie di tipo neuroprotettivo, che in questa fase potrebbero avere maggiore effetto.

La seconda grande acquisizione degli studi della Braak (Braak et al., 2004, 2006) è che in circa l'80% dei casi autoptici la disseminazione cronologica e spaziale del processo patologico segue un andamento stereotipato (Grinberg et al., 2010): Alcuni nuclei (per il tronco

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso".
Università degli Studi di Sassari.

encefalico ad esempio nucleo dorsale del vago, *locus coeruleus*, *raphe* mediano, regione peduncolo pontina) vengono colpiti con grande frequenza dal processo patologico; al contrario, alcuni gruppi cellulari a livello del tronco dell'encefalo vengono sistematicamente risparmiati (Braak et al., 2003). La ragione di ciò è tutt'ora sconosciuta; si sa che le aree sopra citate presentano delle caratteristiche in comune: ad esempio, i neuroni di questi nuclei sono tutti neuroni di proiezione con assoni lunghi, poco mielinizzati e contenenti neuropigmenti (Braak et al., 2003).

Le prime strutture del tronco encefalico ad essere coinvolte nella fase I della malattia di Parkinson sono il nucleo motorio dorsale del nervo vago (NMD) e la zona reticolare intermedia (IRt) (Grinberg et al., 2011). Si tratta di due nuclei importanti nella trasmissione e nella regolazione di numerose funzioni autonome, quali la deglutizione, l'attività cardiovascolare e la secrezione salivare. La degenerazione neuronale a questo livello può giustificare la presenza, nelle fasi pre-motorie di malattia, di sintomi quali disturbi gastrointestinali, urinari, cardiovascolari o della sfera sessuale. In un secondo momento (fase II), ad esse si aggiungono la regione del *raphe* mediano, dell'area del *locus coeruleus/subcoeruleus* e il nucleo reticolare gigantocellulare. Sono regioni comprese nella sostanza reticolare, che hanno in comune il fatto di essere composte di neuroni di grandi dimensioni. Queste sono coinvolte in maniera quasi sistematica. I neurotrasmettitori coinvolti sono in massima parte serotonina e noradrenalina. Esse entrano nella regolazione di diversi processi cerebrali diffusi, quali l'umore o la regolazione del sonno.

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso".
Università degli Studi di Sassari.

Nella fase III, altre strutture, come la regione peduncolopontina (Pedunculo Pontine Nucleus, PPN) e il *raphe* dorsale (Dorsal Raphe, DR) vengono coinvolte. Il PPN è una regione di neuroni in maggior parte colinergici, in minor parte glutamatergici e GABAergici localizzata a livello del tegmento mesopontino e che si estende rostralmente fino a lambire la SN (Olszewski & Baxter, 1982). Le connessioni afferenti ed efferenti a livello di questo nucleo sono ancora in parte non chiare: si sa comunque che esso prende contatti con buona parte delle altre strutture sia a livello corticale che a livello del tronco dell'encefalo e del midollo spinale (Tsang et al., 2010). Le principali funzioni nelle quali il PPN è coinvolto sarebbe di due tipi: regolazione del sonno, in particolare del sonno-REM (Boeve et al., 2007) e regolazione, in particolare iniziazione e controllo, del cammino (Pahapill & Lozano, 2000). Il PPN è sistematicamente coinvolto nella PD (Zweig et al., 1989; Winn, 2006); una correlazione diretta tra sintomi della malattia e degenerazione cellulare non è stata ancora fatta, ma una disfunzione funzionale a questo livello o a livello delle connessioni afferenti o efferenti è stata collegata a disturbi dell'equilibrio o dell'andatura. Anche se postulato, il ruolo di questa struttura nella generazione del disturbo del comportamento nel sonno REM (REM Sleep Behavior Disorder, RBD) non è stato delineato con certezza. E' degna di nota l'evidenza che, lesioni vascolari acute selettive e bilaterali a carico di questa struttura causano una sindrome acinetica pura (Kuo et al., 2008). Il DR giace nel mesencefalo tra il fascicolo longitudinale mediale e l'acquedotto

(Rub et al., 2000). La maggior parte delle cellule che compongono questo nucleo sono serotoninergiche (Baker et al., 1991).

Modalità di progressione della patologia: Nella PD, i LB sono presenti diffusamente a livello del citoplasma dei somi o negli assoni dei neuroni colpiti e dislocano le altre componenti cellulari. Esistono due tipi fondamentali di LB: la forma classica (di riscontro nel tronco encefalico) e il LB corticale, che si ritrova più a livello della corteccia. Nella malattia di Parkinson, i LB sono composti da un nucleo eterogeneo di proteine aggregate fra loro in maniera disordinata e di cui non è ancora nota la composizione e una serie di fibrille radiate che circondano il nucleo, costituite in massima parte di aggregati di alfa-sinucleina (Spillantini et al., 1997). L'alfa-sinucleina è una proteina espressa in grandi quantità (fino all'1% di tutte le proteine citosoliche) nella corteccia, nell'ippocampo, nell'amigdala, nella SN e nel cervelletto (Iwai et al., 1995), codificata dal gene SNCA e la cui funzione è però ancora sconosciuta. Mutazioni a carico di SNCA causano forme familiari di PD (Polymeropoulos et al., 1997). Le scoperte che rare forme familiari di PD sono causate dalla presenza di duplicazioni e triplicazioni di alfa-sinucleina wild type e che mutazioni a carico del promotore di SNCA possono causare rare forme di PD (Singleton et al., 2003; Pals et al., 2004), ha portato a porsi domande sul meccanismo di progressione del processo patologico e sul possibile ruolo dell'alfa-sinucleina in questa progressione. Numerose sono state le ipotesi formulate negli anni ma al momento, sta avendo forte credito l'ipotesi che questo meccanismo sia di tipo simil-prionico: numerose conferme di ciò vengono dalle proprietà

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso".
Università degli Studi di Sassari.

biochimiche dell'alfa-sinucleina in alcune situazioni: essa infatti viene espulsa dalle cellule tramite un meccanismo di esocitosi e introdotta in quelle vicine tramite un meccanismo di endocitosi (Lee et al., 2005; 2008). Inoltre, è noto che graft di tessuto mesenchimale fetale, introdotti nel mesencefalo di pazienti affetti da PD, vengono colpiti, a distanza di numerosi anni, dal processo patologico secondo modalità e proporzioni simili a quanto avviene al tessuto nervoso normale (Olanow et al., 2003).

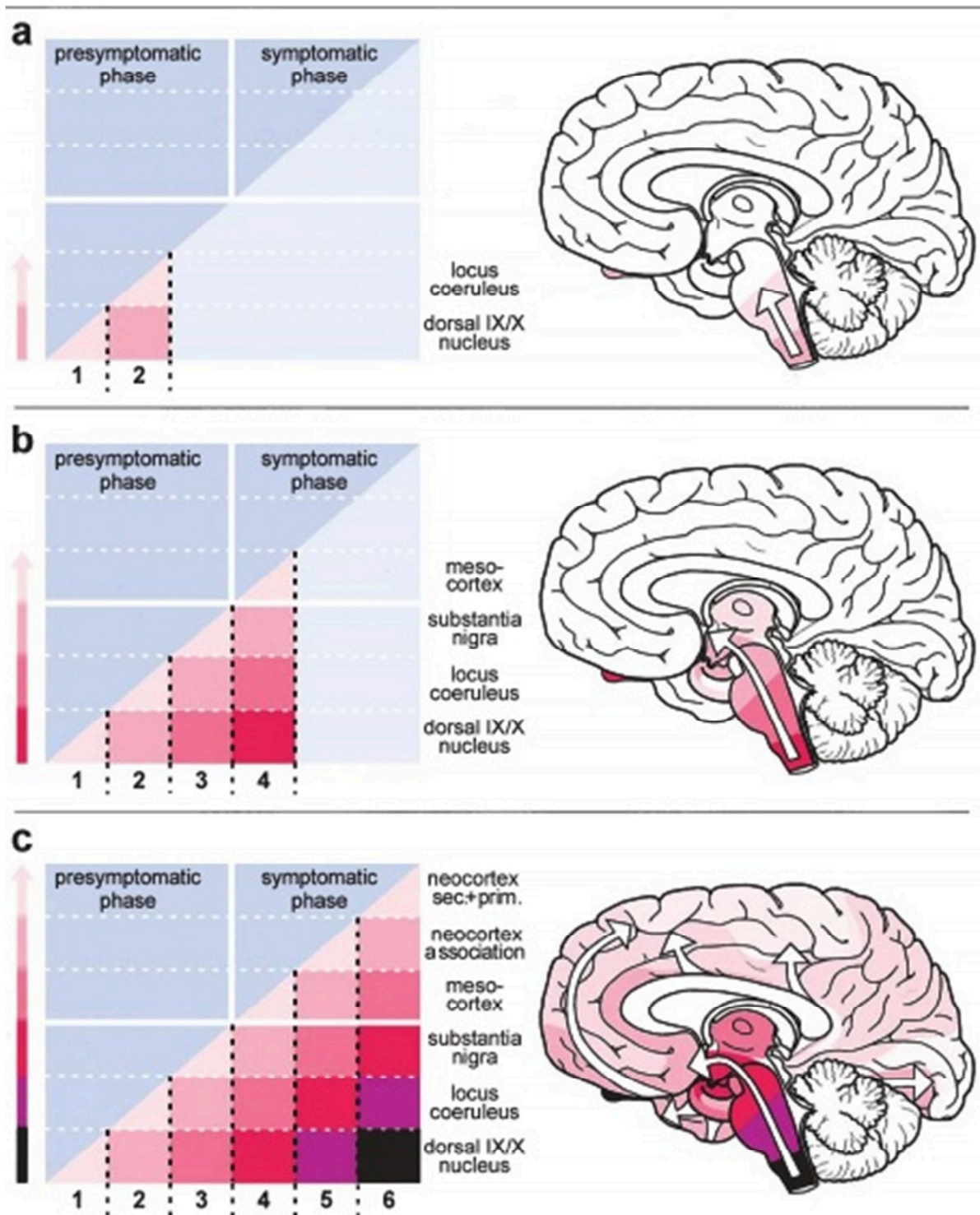


Figura 1 - Progressione spazio-temporale del processo patologico nella Malattia di Parkinson (Da Braak et al., Neurobiol Aging, 2003)

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso". Università degli Studi di Sassari.

Correlazione tra danno patologico e sintomi clinici: Trasferendo queste informazioni neuropatologiche nel contesto clinico, è stato possibile associare alcuni dei sintomi non-motori presenti nella PD ad un danno a carico di determinate strutture anatomiche, dato che la loro comparsa era coerente anche dal punto di vista temporale con il modello proposto da Braak. I sintomi non-motori del PD (Non Motor Symptoms, NMS) sono un insieme di sintomi di diverso tipo, causati direttamente dalla malattia e non da altri fattori (ad esempio, il trattamento farmacologico) i quali benché presenti in tutte le fasi, vengono spesso ricordati dai pazienti come esorditi prima dell'inizio dei sintomi motori. Costituendo un gruppo di sintomi aspecifici, è difficile collegarli allo sviluppo di PD e solo un follow-up talvolta molto lungo oppure uno studio retrospettivo possono svelare questa correlazione. Un elenco generale dei NMS è illustrato nella tabella sottostante.

Tabella 1 - Sintomi non-motori della Malattia di Parkinson (modificato da Grinberg

et al., 2010)

Sintomi non-motori nella PD	
Sintomi neuropsichiatrici	Depressione Allucinazioni Demenza
Disturbi del sonno	REM-Sleep Behavior Disorders Eccessiva sonnolenza diurna
Disfunzioni autonome	Sintomi gastrointestinali Costipazione Ipertensione ortostatica
Sintomi sensitivi	Dolore
Disfunzioni olfattive	Iposmia

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso". Università degli Studi di Sassari.

La prevalenza dei disturbi non-motori nella malattia di Parkinson è molto alta: in una recente indagine, più del 70% dei pazienti con PD studiati riferiva la presenza di almeno uno tra disturbi dell'umore o cognitivi, disturbi del tratto gastrointestinale o urinario, disturbi del sonno, disturbi della sfera sessuale o disturbi cardiovascolari (Khedr et al., 2013). In che modo è possibile incastrare le scoperte neuropatologiche con le evidenze cliniche? Di seguito, verranno illustrate le correlazioni clinico-patologiche dei sintomi non-motori rispetto al tronco encefalico.

Stipsi e altri disturbi gastrointestinali: La stipsi è un sintomo molto frequente nella storia della malattia di Parkinson, allo stesso tempo essa si correla ad un maggiore rischio di sviluppare la malattia: uno studio anatomopatologico ha trovato che la presenza nel corso della vita di problemi del movimento intestinale, nel senso di una costipazione, si correla con una maggiore presenza di LB allo studio neuropatologico (Petrovich et al., 2009). Lo stesso studio ha permesso di evidenziare come coloro che riferivano costipazione avevano una maggiore probabilità di sviluppare sintomi motori di PD, con un tempo medio di follow-up di 10 anni, anche se il tempo medio potrebbe essere ancora maggiore (Savica et al., 2009). Questo è stato associato al coinvolgimento del nucleo motorio dorsale del vago, nella fase I di malattia (Grinberg et al., 2010).

Dolore: all'incirca la metà dei pazienti con PD riferisce la presenza di dolore (Quinn et al., 1986). Al di là dei dolori, specialmente di tipo

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso".
Università degli Studi di Sassari.

osteoartritico, frequenti nell'età avanzata, i pazienti con PD descrivono un dolore a livello del lato dei cingoli interessato dalla rigidità e dal tremore. Sebbene il dolore, descritto come spiacevole sensazione sensitiva sia un noto sintomo "off" (Witjas et al., 2002) collegato quindi all'omeostasi del sistema dopaminergico (Chudler & Dong, 1995), molte delle strutture di modulazione intermedia del dolore, presenti nel tronco encefalico, sono coinvolte nella PD: i nuclei del *raphe* mediano e l'area del *locus coeruleus/subcoeruleus*, coinvolti nella fase II di malattia, formano nell'insieme un sistema di relay che riceve inputs dalla corteccia limbica e genera le proiezioni discendenti che controllano il livello di eccitabilità dei neuroni spinali del sistema somatomotore (Holstege, 1992; Nieuwenhuys, 1996).

Disturbi del sonno: i disturbi del sonno nella PD sono molto frequenti e possono essere raggruppati in due macrogruppi: anomalie del sonno notturno e anomalie del sonno diurno. Le anomalie del sonno notturno sono eterogenee e portano nel loro insieme, ad una diminuzione della qualità generale del sonno; esse sono presenti in una percentuale di pazienti che va dal 60% al 98% (Lees et al., 1988). Le anomalie del sonno diurno si manifestano sotto forma di un'eccessiva sonnolenza diurna che può portare ad addormentamenti improvvisi durante le attività della vita quotidiana, potenzialmente pericolosi per l'incolumità dei pazienti stessi. Sebbene in quest'ultimo caso un'azione facilitante da parte dei farmaci (in particolare i dopaminoagonisti) non può essere esclusa, cionondimeno un'eccessiva sonnolenza diurna può essere registrata

tramite scale cliniche, come Epworth Sleepiness Scale(ESS) in pazienti

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso".
Università degli Studi di Sassari.

con PD indipendentemente dal loro status farmacologico (Ondo et al., 2001).

La REM Sleep Behavior Disorder (RBD) è una parasonnia frequente nei pazienti con PD e in genere in pazienti con sinucleinopatie (Demenza a Corpi di Lewy, ad esempio). La nozione che la presenza di RBD costituisca non solo un fattore di rischio ma un vero e proprio sintomo prodromico della PD è nota da diversi anni (Schenck et al., 1996; Stiasny-Kolster et al., 2005). Studi prospettici hanno permesso di definire che il 38% circa di pazienti con RBD sviluppa PD nell'arco di un tempo medio di 12,7 anni (Schenck CH, et al., 1996). Non è noto con certezza il substrato anatomico di questo disturbo nell'uomo, ma studi su animali lo localizzerebbero a livello del *locus subcoeruleus*, una regione che è colpita in maniera costante dal processo patologico nella fase II (Boeve et al., 2007; Braak et al., 2003). Inoltre, due strutture sarebbero ulteriormente coinvolte nella generazione di un sonno REM aberrante: il PPN, posto a livello del mesencefalo rostrale coinvolto nella fase III, è direttamente coinvolto nella generazione del sonno REM; i nuclei del *raphe* mediano e il *locus coeruleus*, colpiti rispettivamente nelle fasi II e III, partecipano a loro volta nella generazione del sonno (Saper et al., 2001) mentre il *raphe* caudale partecipa nella soppressione dell'attività locomotrice durante il sonno.

Ansia e depressione: Ansia e depressione sono altri sintomi comuni nella PD: studi di follow-up hanno mostrato come la presenza di ansia si correli in maniera significativa con il rischio di futuro sviluppo di PD,

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso". Università degli Studi di Sassari.

anche di 20 anni (Weisskopf et al., 2003; Shiba et al., 2000). La depressione inoltre è presente alla diagnosi di PD nel 27,6% dei casi (Ravina et al., 2007). Sebbene non sia facile distinguere una depressione endogena da una reattiva alla diagnosi, il fatto che questa sia descritta anni prima dell'esordio dei sintomi motori e la presenza di alcune differenze sintomatologiche con la depressione maggiore (mancanza di ideazioni ossessive, tentativi di suicidio, appiattimento affettivo) (Cummings, 1992; Merschdorf et al., 2003) supportano la diagnosi della prima condizione. Tra tutti i sintomi della fase pre-motoria del PD, la depressione costituirebbe quello con l'associazione minore (Bower et al., 2010). Nella depressione maggiore, la patogenesi sarebbe legata principalmente ad una disfunzione del sistema serotoninergico, associata a danni a carico di altri sistemi come quello noradrenergico e dopaminergico (Remy et al., 2005). Fermo restando che attribuire una causa non sistemica alla depressione nella PD costituisce in ogni caso una visione troppo semplicistica del problema, anche in questo caso il ruolo di una disfunzione serotoninergica sarebbe preponderante: studi di sonografia transcranica mostrano una riduzione dell'ecogenicità del *raphe* mediano a livello mesencefalico nei pazienti con PD depressi (Berg et al., 1999) e negli studi neuropatologici il Raphe Mediano è soggetto a una riduzione nel numero di neuroni (Taylor & Saint-Cyr, 1990).

In conclusione, lo spettro clinico e temporale della PD si è notevolmente espanso negli ultimi decenni, includendo una serie di sintomi non-motori che al momento stanno trovando una

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso".
Università degli Studi di Sassari.

correlazione patologica in strutture precedentemente poco studiate in questa malattia. La caratterizzazione neurofisiologica e clinica di questi sintomi nella PD può avere una duplice conseguenza: da una parte può portare a una migliore comprensione del processo patologico sottostante a questa patologia degenerativa e a fornire degli elementi per un riconoscimento clinico più precoce e per lo sviluppo di terapie neuroprotettive.

IL SISTEMA VESTIBOLARE

Il sistema vestibolare costituisce una complessa organizzazione sensitiva che partecipa al riconoscimento e alla elaborazione di segnali provenienti dall'apparato vestibolare periferico, di concerto con numerose altre strutture encefaliche, quali il tronco dell'encefalo, il cervelletto, il sistema oculomotorio e la corteccia cerebrale. In particolare, il fine del sistema vestibolare è quello di regolare l'orientamento spaziale del capo e del corpo, tramite la generazione di riflessi atti a stabilizzare la posizione della testa durante i movimenti e, assieme ad altri sistemi con i quali agisce di concerto come quelli visivo e propriocettivo, alla regolazione della postura (Lacour & Borel, 1993; Khan & Chang, 2013). Recenti studi hanno permesso di evidenziare come la modulazione dei movimenti del capo da parte del sistema vestibolare si estrinsechi tramite uno stretto controllo sui muscoli effettori a livello del collo e del capo. In particolare, l'attivazione delle afferenze vestibolari modula: l'attività dei muscoli del collo, in particolare gli sternocleidomastoidei allo scopo di stabilizzare la testa nello spazio, con maggiore efficacia

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso". Università degli Studi di Sassari.

durante i movimenti passivi (ad esempio, durante il cammino) (Cullen & Roy, 2004); l'attività spontanea e riflessa dei motoneuroni masticatori (Hickenbottom et al, 1985; Tolu & Pugliatti, 1993; Deriu et al, 2000, 2003a) mediante un'azione esercitata sui motoneuroni trigeminali (Tolu et al., 1996), in stretta cooperazione con le afferenze spinali (Tolu et al., 1994; Deriu et al., 1999). I muscoli masticatori, particolarmente quelli elevatori della mandibola, sono coinvolti in funzioni di tipo posturale, avendo anche lo scopo di mantenere la postura mandibolare in condizioni sia statiche che dinamiche (Scutter & Türker, 2001). Infine i muscoli extraoculari al fine di mantenere l'acuità visiva mediante la fissazione dello sguardo sulla fovea durante i movimenti del capo (Wuyts et al., 2007).

ANATOMIA DEL SISTEMA VESTIBOLARE

La componente periferica principale del sistema vestibolare è un intricato sistema di cavità e canali intercomunicanti, detta labirinto vestibolare, situato nell'orecchio interno. Esso consta di due parti: il labirinto osseo e il labirinto membranoso.

Il labirinto osseo è costituito dal vestibolo il quale giace medialmente alla cavità timpanica e posteriormente alla coclea; esso contiene i tre canali semicircolari e i recessi dell'utricolo e del sacculo. I tre canali semicircolari sono delle strutture in comunicazione fra di loro, poste ortogonalmente secondo i tre piani dello spazio. Prendono il nome di canale semicircolare superiore (o anteriore), posteriore e laterale (o

orizzontale). Ognuno di essi compie circa $2/3$ di cerchio: i canali anteriore e posteriore hanno un andamento verticale mentre il canale orizzontale, lievemente più stretto rispetto agli altri due, segue un andamento parallelo all'asse orizzontale del capo (Curthoys et al., 1977).

I due bracci di ognuno dei tre canali semicircolari si congiungono nei pressi del recesso utricolare in una dilatazione detta ampolla; a questo livello vi è un ispessimento dell'epitelio, chiamato cresta ampollare, composta da cellule recettrici specializzate dette cellule vestibolari ciliate che sono innervate da processi periferici dei neuroni sensitivi bipolari del nervo ampollare. La cresta ampollare è ricoperta da una sostanza gelatinosa, detta cupola. In seguito ad accelerazioni angolari, il liquido contenuto nei canali semicircolari va a sbattere contro la cupola, determinando uno spostamento delle ciglia delle cellule recettoriali.

Tra i due recessi, l'utricolo è il più grande: è un sacco dilatato e oblungo che occupa la regione posterosuperiore del vestibolo. Quando la testa è ferma in posizione orizzontale, anche l'utricolo è sito in posizione orizzontale. All'interno del sacco utricolare giace la macula, un'area di epitelio neurosensitivo specializzato ove sono localizzate le cellule recettrici; tale area è ricoperta da una membrana otolitica (detta anche stratoconica), una struttura gelatinosa nella quale sono contenuti tanti piccoli cristalli chiamati otoliti. Le cellule recettoriali rispondono alle accelerazioni lineari del capo rispetto alla forza di gravità: le accelerazioni lineari della testa comportano un

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso".
Università degli Studi di Sassari.

movimento degli otoliti in direzione opposta alla direzione del movimento stesso.

Il secondo recesso, il sacculo, è di forma ellittica e globulare, ed è collegato all'utricolo tramite il dotto utricolo-sacculare. Quando la testa è ferma in posizione orizzontale esso si trova in posizione verticale. Anche nel sacculo la macula è composta da neuroepitelio specializzato ricoperto da una membrana otolitica. Il sacculo è particolarmente sensibile ad accelerazioni verticali del capo rispetto alla forza di gravità.

Il labirinto membranoso contiene endolinfa, un fluido prodotto dalle cellule marginali della stria vascolare e da una particolare popolazione di cellule del vestibolo, dette cellule scure. L'endolinfa è un liquido ricco in potassio, essenziale per i processi di iperpolarizzazione alla base della generazione del segnale da parte delle cellule nervose presenti a questo livello. La cavità ossea in cui è situato il labirinto contiene perilinfa. La perilinfa è una sostanza simile in composizione al liquido cefalo-rachidiano, ossia ricca in sodio. A causa della differenza nella composizione ionica tra endolinfa e perilinfa, vi è una differenza di potenziale elettrico di circa 80-90 mV a favore dell'endolinfa (Konishi et al., 1978).

I corpi cellulari delle fibre afferenti del sistema vestibolare (canali semicircolari e macule) sono situati nel ganglio vestibolare (detto anche ganglio di Scarpa) che si trova nelle vicinanze del meato acustico interno. Il ganglio di Scarpa è composto da cellule bipolari, la cui terminazione periferica innerva le cellule ciliate e quella centrale,

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso".
Università degli Studi di Sassari.

tramite il nervo stato-acustico, termina nel tronco encefalico. Nel ganglio vestibolare si possono distinguere due branche: la branca superiore innerva la macula dell'utricolo, la parte anteriore della macula del sacculo e le ampolle dei canali semicircolari orizzontale e anteriore; la branca inferiore innerva la macula del sacculo e l'ampolla del canale semicircolare posteriore. Le due branche si uniscono poi – assieme alle fibre del nervo cocleare - a formare il nervo vestibolare, il quale passa oltre l'angolo ponto-cerebellare ed entra nel tronco dell'encefalo a livello della giunzione ponto-midollare (Khan & Chang, 2013). A questo livello, le fibre vestibolari si separano da quelle cocleari e vanno a raggiungere la regione dei nuclei vestibolari, in massima parte ispilateralmente. Altre si dirigono verso il lobo flocculo-nodulare del cervelletto.

Vascularizzazione: l'orecchio interno è vascolarizzato principalmente dall'arteria labirintina, con apporti anche da rami stilomastoidei sia dell'arteria occipitale che dell'arteria auricolare posteriore. Le vene che drenano il sangue dall'orecchio interno sono le vene cocleari che si uniscono a formare la vena labirintina che termina nella parte posteriore del seno petroso superiore o nel seno trasverso. Una piccola parte della vascularizzazione venosa è anche drenata dal circolo della vena giugulare interna (Axelsson, 1988).

Nuclei e vie vestibolari: Il complesso dei nuclei vestibolari è una formazione situata nel bulbo piuttosto estesa situata a livello del pavimento del IV ventricolo e che si estende rostralmente fino alla

giunzione con il pavimento cerebellare e al tetto del tronco. Esso consta di 4 raggruppamenti:

Il nucleo vestibolare mediale che è anche il più esteso: viene spesso diviso in una porzione dorsale parvicellulare e una ventrale magnocellulare. Riceve afferenze dalla cresta ampollare del canale semicircolare laterale. Da questo livello partono le fibre che, tramite il fascicolo longitudinale mediale, terminano a livello dei nuclei oculomotori per mediare il riflesso vestibolo-oculare. Da esso partono anche fibre bilaterali verso le strutture inferiori tramite il tratto vestibolospinale mediale che mediano il riflesso vestibolo-spinale. Infine, si ritiene che il nucleo vestibolare mediale sia anche coinvolto, insieme al nucleo *preposito hypoglossi*, nella mediazione delle relazioni vestibolo-trigeminali (Giaconi et al. 2006; Cuccurazzu et al. 2007).

Il nucleo vestibolare laterale di Deiters è costituito da cellule giganti concentrate nella porzione dorsocaudale del nucleo, facilmente distinguibile al microscopio, e da cellule intermedie nella parte rostro-ventrale del nucleo. Riceve le afferenze da parte dell'utricolo e in parte delle ampolle dei canali semicircolari. Esso è coinvolto principalmente per quanto riguarda i riflessi vestibolo-spinali, tramite la formazione del tratto vestibolo-spinale laterale che proietta a tutti i segmenti spinali esercitando un'attivazione tonica nei confronti dei motoneuroni che innervano i muscoli antigravitari, attraverso i tratti vestibolo-spinale laterale e caudale. Il nucleo vestibolare superiore, sito nel ponte, composto da cellule di media misura che ricevono

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso". Università degli Studi di Sassari.

fibre provenienti dai canali semicircolari superiore e posteriore. Anch'esso collabora, con fibre ascendenti, al riflesso vestibolo-oculare.

Il nucleo vestibolare spinale o inferiore, che è caratterizzato da fasci di fibre che corrono longitudinalmente e che danno l'apparenza di essere costituito da cellule sparse. Esso riceve informazioni dalle macule di utricolo e sacculo, e proietta diffusamente agli altri nuclei vestibolari e al cervelletto.

Proiezioni vestibolari corticali: Le proiezioni vestibolari corticali non sono ancora del tutto chiare: studi su primati hanno permesso di evidenziare la corteccia vestibolare parieto-insulare come un'area importante per l'elaborazione corticale degli inputs vestibolari. Numerosi studi fisiologici e clinici nell'uomo, utilizzando in particolar modo la Risonanza Magnetica funzionale, hanno permesso di identificare un'ampia gamma di aree corticali che ricevono inputs a partire dai vestiboli: in particolare, per stimolazione galvanica o calorica, si sono registrate risposte a livello dell'insula posteriore e delle regioni retroinsulari, del giro temporale superiore, di parte del lobulo parietale inferiore, del giro precentrale e postcentrale nonché di numerose strutture del lobo limbico, spesso bilateralmente (Bremmer et al., 2001; Fasold et al., 2002; Stephan et al., 2005). In particolare, l'ippocampo avrebbe un ruolo importante nella processazione dell'orientamento spaziale e nella memoria spaziale (Lopez et al., 2012). Molte di queste strutture sono state comprese nella definizione di "corteccia vestibolare temporo-peri-silviana"

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso". Università degli Studi di Sassari.

(Lopez et al., 2012). Nell'uomo, la stimolazione degli otoliti saccolari causa una inattivazione del giro precentrale e postcentrale nonché del giro del cingolo omolaterale (Schlindwein et al., 2007).

I POTENZIALI MIOGENICI VESTIBOLARI

Il Potenziale Evocato (PE) è l'espressione della registrazione della variazione dell'attività elettrica a livello di una specifica area di un organo di senso, della via afferente sensoriale o di specifiche aree a livello del Sistema Nervoso Centrale (SNC) in risposta ad uno stimolo

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso".
Università degli Studi di Sassari.

sensoriale applicato a livello dei recettori o in un punto qualunque della via afferente (Chiappa et al., 1987). Il loro ruolo come mezzo di studio per testare oggettivamente le funzioni afferenti in pazienti con patologie del sistema nervoso è noto da decenni (Shagass et al., 1976). La base fisiologica del potenziale evocato risiede nel principio che ogni tipo di stimolazione sensoriale specifica può evocare un potenziale a livello della corteccia sensitiva primaria. Questa può essere di vari tipi, a seconda del sistema sensoriale da studiare. Sono stati descritti e ben caratterizzati potenziali evocati da stimolazioni di tutti i sensi. A seconda della tipologia dello stimolo o della via neurofisiologica studiata essi possono prendere il nome di Potenziale Evocato Visivo, Uditivo, Somatosensitivo, Motorio oppure Trigeminalo o, ancora, Nocicettivo. Per poter essere efficace, la stimolazione sensoriale deve essere percepibile dal soggetto e avere un inizio e una fine brusca, in maniera da elicitarne una risposta adeguata a livello centrale. La risposta del SNC consiste in una piccola variazione del potenziale elettrico, che viene registrata attraverso elettrodi di superficie o ad ago, posti nello scalpo. Essendo tale risposta molto piccola in ampiezza (da frazioni a pochi μV , pertanto minore di almeno un ordine di grandezza rispetto ad un segnale EMG), il segnale necessita di amplificazione; inoltre, essendo il segnale soggetto a variazioni che possono anche essere legate all'ambiente esterno, per essere estrapolato, lo stimolo deve essere ripetuto diverse volte (in genere qualche centinaio) e il segnale processato secondo una tecnica chiamata *averaging*. Il tracciato risultante è una media del segnale desiderato, pulito dal rumore di

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso".
Università degli Studi di Sassari.

fondo (che, per definizione, deve essere differenziato e differenziabile dal segnale “vero”).

Il Potenziale Evocato Vestibolare neurogeno: Per quanto riguarda lo studio delle vie vestibolari, esiste un potenziale evocato neurogeno, chiamato VsEP (Neurogenic Vestibular Evoked Potential, Papanthasiou et al., 2003): esso viene elicitato da una stimolazione all’orecchio tramite clicks i quali vanno ad attivare un’area posta a livello della corteccia parietale, provocando un potenziale negativo a circa 3 ms dallo stimolo (N3). Successivamente, è stato possibile caratterizzare anche un’altra componente negativa, a latenza lievemente più tardiva (N6; Papanthasiou et al., 2010). Nonostante venga evocato da stimolazione sonora all’orecchio, esso è di natura vestibolare in quanto persone con perdita dell’udito di tipo neurosensoriale mostravano un’onda N3 normale, pazienti con disturbi vestibolari non presentavano l’onda N3 (in presenza di un normale BAEP) (Papanthasiou et al., 2005) mentre persone con lesioni centrali a livello del ponte avevano una N3 abolita (Papanthasiou et al., 2003). Tale potenziale è molto vario: infatti l’onda di attivazione neurogena cambia a seconda del tipo di stimolazione effettuato; se una stimolazione tramite clicks provoca un potenziale N3, la stimolazione con toni provoca un potenziale lievemente più tardivo (N5). Allo stesso modo, la stimolazione con vibrazioni condotte tramite l’osso provoca un potenziale a 10 ms (P10).

Potenziali miogenici vestibolari: Ai potenziali cosiddetti “neurogenici” si deve aggiungere, in particolare per il sistema vestibolare, un altro tipo di potenziale evocato, detto “miogenico”. Rispetto al potenziale evocato neurogeno, quello miogenico condivide diverse caratteristiche: viene evocato da una stimolazione sensoriale improvvisa e ripetuta; è costituito da una serie di onde e picchi; la caratterizzazione richiede anche in questo caso un *averaging*. La differenza è nella natura dell’onda: essendo questa registrata da un muscolo target, pre-attivato volontariamente, i potenziali registrati sul tracciato EMG sono costituiti da risposte più ampie e sono necessarie meno stimolazioni per ottenere un’onda ben definita (Colebatch, 2012).

VEMP Cervicale (cVEMP) o riflesso vestibolo-collico (VCR): La letteratura riguardo l’esistenza di potenziali miogenici a partire da stimolazione vestibolare risale a diversi decenni fa (Rosengren et al., 2010): già dagli anni ’30, si sapeva che suoni ad alta intensità erano in grado di provocare lievi accelerazioni lineari della testa (von Békésy, 1935) ed è noto che la stimolazione galvanica monolaterale è in grado di causare dei tilts del corpo (Fitzpatrick et al., 1994; Day et al., 1997); dopo lo sviluppo della succitata tecnica dell’*averaging*, fu possibile registrare risposte a livello dello scalpo evocate da click sonori (Geisler et al., 1958). Nel 1964, Bickford e Cody registrarono dall’inion di soggetti sani dei potenziali a breve latenza (circa 13 ms) a partire da stimolazione sonora dell’orecchio (Bickford et al., 1964; Cody et al., 1964). Poiché tali risposte erano più ampie quando i soggetti contraevano i muscoli del collo e si azzeravano dopo

Edoardo Rosario de Natale, “I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico”. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in “Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso”.
Università degli Studi di Sassari.

curarizzazione, gli autori conclusero che questa “*inion response*” era di tipo miogenico. La dimostrazione che persone sorde ma con sistema vestibolare intatto presentavano una risposta normale, portò alla conclusione che l’origine della risposta era vestibolare, più precisamente dal sacculo (Bickford et al., 1964; Cody & Bickford, 1969). La presenza di una risposta muscolare a livello dei muscoli cervicali e del cranio ha un suo razionale, che potrebbe essere quello di indurre un movimento riflesso del capo in risposta ad improvvisi stimoli sonori. Tuttavia, l’*inion response* era poco specifica e per molti anni non si è riusciti a trovare un’applicazione clinica a questo fenomeno (Douek, 1981).

Tale dibattito fu ripreso più di dieci anni dopo, nel 1992. Già nel 1989 si era visto che era possibile nella cavia, tramite stimolazioni sonore ad alta intensità, stimolare selettivamente recettori otolitici saccolari e poi prevalentemente il nervo vestibolare inferiore (Didier & Cazals, 1989); nel 1992 Colebatch e Halmagyi (Colebatch & Halmagyi, 1992) stimolarono unilateralmente le orecchie di soggetti sani con dei click sonori ad alta intensità, posero gli elettrodi registranti sul muscolo sternocleidomastoideo (SCM) e registrarono un potenziale che consisteva in una risposta ipsilaterale positiva-negativa a breve latenza (P13/N23) seguita da complessi tardivi e bilaterali (P34, N44) a cui venne dato il nome di cVEMP (*Cervical Vestibular Evoked Myogenic Potential*). Tale risposta, registrata al SCM corrispondeva ad un’interruzione a breve latenza dell’attività EMG del muscolo, seguita a brevissima distanza di tempo, da un’eccitazione (Colebatch et al., 1994a; Colebatch & Rothwell, 2004) e l’intensità e durata di

Edoardo Rosario de Natale, “I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico”. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in “Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso”.
Università degli Studi di Sassari.

entrambi era proporzionale all'intensità della stimolazione. Lo stesso Colebatch dimostrò l'anno dopo che il complesso P13/N23 corrisponde a una risposta di tipo vestibolare, mentre i complessi tardivi sarebbero da ascrivere a risposte cocleari (Colebatch et al., 1994a). Anche nell'uomo si è dimostrato che tale risposta è data da un'attivazione diretta di specifici recettori otolitici del sacco, chiamati Otolith Irregular Afferents (OIA) (Murofushi & Curthoys, 1997) e che, pertanto, essa corrisponde al riflesso vestibolo-collico (VCR). La via di conduzione centrale dello stimolo dal nucleo vestibolare a quello del nervo accessorio è rappresentata dalla via vestibolo-spinale (Kim et al., 2010). Risposte miogeniche da stimolazione vestibolare tramite clicks possono essere registrate anche a livello di altri muscoli, ad es. il soleo o il tricipite (Watson & Colebatch, 1998a; Cherchi et al., 2009) ma a differenza della risposta vestibolare al SCM, le risposte a questi muscoli sono presenti solo se essi sono impegnati in compiti specifici (ad es. posturali nel soleo).

Risposte di questo tipo a partire dal sacco possono essere evocate da stimoli diversi rispetto ai click sonori; nel corso del tempo sono state utilizzati toni, somministrati tramite cuffie e condotti per via aerea (AC), vibrazioni (toni) condotte per via ossea (BC), stimolazioni meccaniche ripetute sulla fronte tramite colpi con un martelletto (Halmagyi et al., 1995), fino alla stimolazione galvanica vestibolare (GVS) (Watson & Colebatch, 1998b). La stimolazione vibratoria, propagandosi per via ossea, stimola entrambi i sacculi e provoca un potenziale ascrivibile ad un cVEMP bilateralmente, con prevalenza dal lato della mastoide stimolata (Welgampola et al., 2003). La

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso".
Università degli Studi di Sassari.

stimolazione galvanica, per contro, è soggetta a numerosi artefatti, per ovviare ai quali si è ricorso ad un espediente: veniva prima registrato un tracciato cVEMP con il muscolo SCM a riposo (quindi con gli artefatti ma senza potenziale); successivamente veniva registrato un tracciato cVEMP in condizioni di preattivazione muscolare (quindi con artefatti e potenziale) a cui veniva poi sottratto il tracciato registrato a riposo. La traccia risultante era un cVEMP convenzionale, ossia una P13/N23 ipsilaterale alla stimolazione catodica e un potenziale invertito ipsilateralmente alla stimolazione anodica (Watson et al., 1998c; Watson & Colebatch, 1998, Rosengren et al., 2010), coerentemente con quanto noto a livello di altri muscoli del corpo (Watson & Colebatch, 1997; 1998b).

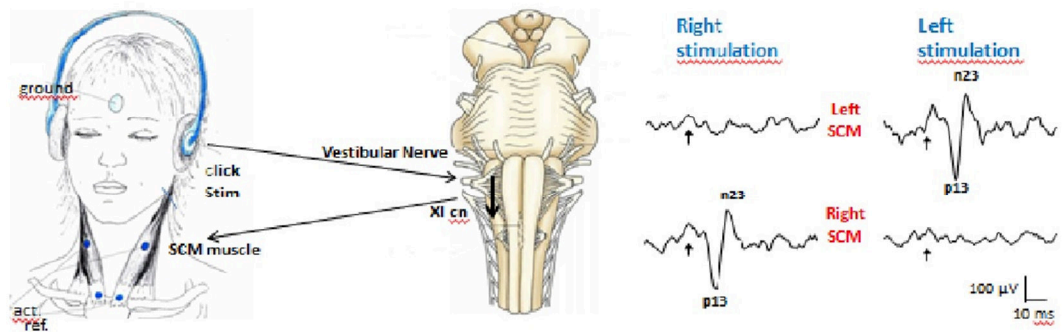


Figura 2 - Schema descrittivo della registrazione del potenziale cVEMP.

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso". Università degli Studi di Sassari.

VEMP oculare (oVEMP) o riflesso vestibolo-oculare (VOR): Per certi versi parallela, anche se più recente, è l'acquisizione del fatto che una stimolazione ripetuta vestibolare è in grado di indurre risposte miogeniche anche a livello dei muscoli estrinseci dell'occhio. I muscoli estrinseci dell'occhio sono un fulgido esempio della capacità del sistema nervoso di produrre movimenti riflessi coniugati anche complessi, a brevissima latenza. Già nel 1969, Suzuki et al., avevano dimostrato che nei gatti la stimolazione del nervo utricolare provoca la contrazione del muscolo obliquo inferiore controlaterale (Suzuki et al., 1969). Allo stesso modo, è noto come il Riflesso Vestibolo Oculare (Vestibular Ocular Reflex, VOR) può essere evocato da stimolazione vestibolare di brevissima durata, con un movimento coniugato degli occhi a latenza molto breve (circa 4-15 ms nell'uomo, vedi Aw et al., 1996). Infine, Rodionov dimostrò come delle improvvise accelerazioni lineari sono in grado di provocare risposte a livello dei muscoli extraoculari (Rodionov et al., 1996). Partendo dalle considerazioni di Todd che registrò potenziali a livello frontale dopo stimolazione vibratoria a livello della mastoide (Todd et al., 2003), Rosengren nel 2005 dimostrò che tali potenziali erano generati a livello dei muscoli extraoculari (Rosengren et al., 2005).

Vi erano, a quel punto, due aspetti da chiarire: il primo era se la stimolazione era veramente di tipo vestibolare; in maniera simile a quanto era stato dimostrato per i cVEMP, anche in questo caso si evidenziò come tale potenziale fosse assente bilateralmente in persone con perdita bilaterale vestibolare (Iwasaki et al., 2008)

mentre è presente in pazienti con perdita dell'udito sensorineurale

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso".
Università degli Studi di Sassari.

(Chihara et al., 2009). Il secondo era se tali contrazioni fossero tutte a carico dei muscoli extraoculari dell'occhio o se ci fosse la collaborazione dell'attività intrinseca del bulbo oculare: infatti il bulbo oculare può essere considerato come un dipolo, nel quale la retina ha un potenziale lievemente negativo e la cornea lievemente positivo (dipolo corneo-retinico) La differenza di potenziale tra retina e cornea si aggira attorno ai 0,4-1mV. Un esame, l'elettrooculogramma, misura specificamente tale potenziale. L'ampiezza elevata dei potenziali registrati faceva propendere per una genesi dalla muscolatura estrinseca (Rodionov et al., 1996), mancavano però delle dimostrazioni sperimentali. Rosengren nel 2005 dimostrò che l'oVEMP corrisponde al riflesso vestibolo-oculare (VOR) dal momento che il potenziale, per stimolazioni bilaterali, era uguale nei due occhi e non invertito come ci si aspetterebbe se fosse di responsabilità dal dipolo corneo-retinico; inoltre dimostrò che l'ampiezza del potenziale variava con il movimento degli occhi e veniva registrato meglio se gli elettrodi erano posti poco sotto la palpebra inferiore e il soggetto guardava verso l'alto (Rosengren et al., 2005). Inoltre, venne dimostrato come questo potenziale fosse presente in un paziente con enucleazione dei bulbi oculari (Chihara et al., 2009), dimostrando indirettamente anche la natura miogenica di questo potenziale. Per analogia con il comportamento e le modalità di evocazione del cVEMP, a questo venne dato il nome di oVEMP, o *ocular Vestibular Evoked Myogenic Potential*.

Restava da capire quale (o quali), tra i muscoli estrinseci dell'occhio, fosse responsabile dell'oVEMP. Il potenziale registrato a livello

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso".
Università degli Studi di Sassari.

dell'occhio consiste in un complesso di onde negative e positive, controlateralmente all'orecchio stimolato, il cui picco più importante è un picco negativo a breve latenza chiamato N10 (o N1) seguito da un secondo meno costante, positivo, a circa 5 ms di distanza, chiamato p15 (Colebatch & Rothwell, 2004). Il posizionamento ottimale (quello che evoca la risposta con l'ampiezza maggiore) per l'oVEMP è 2 cm al di sotto della palpebra inferiore (Sandhu et al., 2013) e già Rosengren nel 2005 aveva notato come l'oVEMP fosse più ampio se il soggetto manteneva lo sguardo in alto. Rispetto al cVEMP però, dove è chiaro che l'elettrodo registra dal muscolo SCM, nel caso dell'oVEMP la posizione dell'elettrodo non corrisponde ad un muscolo in particolare e pertanto l'attività di superficie registrata risulta essere la somma di quella dei muscoli vicini. Gli esperimenti di Suzuki del 1969 sul nervo utricolare avevano mostrato che veniva generata un'attività di tipo eccitatorio a livello dei muscoli obliquo inferiore e retto inferiore controlaterali, e dell'obliquo superiore e retto superiore ipsilaterale, risultando quindi in un movimento coniugato degli occhi di tipo torsionale (Suzuki et al., 1969). Recentemente Weber (Weber et al, 2012) ha dimostrato come il muscolo espressione del potenziale a minore latenza (a circa 10 ms, corrispondente al picco N10 dell'oVEMP) fosse il muscolo Obliquo Inferiore (OI) seguito a pochi millisecondi di distanza dal muscolo Retto Inferiore (RI, corrispondente al picco p15). Nel caso dei muscoli OI e RI, a differenza dello SCM per il cVEMP, i picchi sarebbero dovuti ad un'attivazione della muscolatura oculare a brevissima latenza, seguita poco dopo da una loro inattivazione; inoltre, con la versione

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso".
Università degli Studi di Sassari.

dello sguardo in alto, il muscolo OI si trova in posizione più superficiale rispetto a quella dell'elettrodo registrante, anche se ciò pare non essere in relazione con l'ampiezza del potenziale oVEMP (Rosengren et al., 2013).

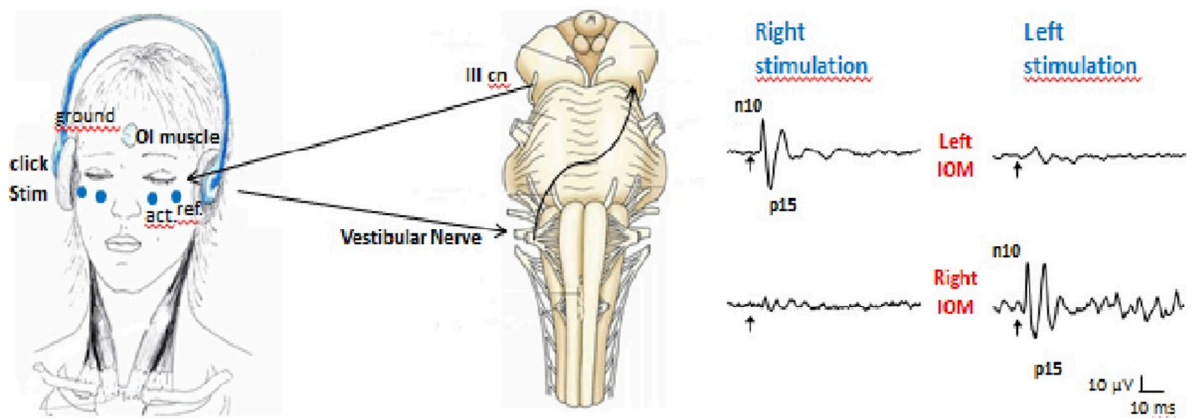


Figura 3 - Schema descrittivo della registrazione dell'oVEMP

Vie di stimolazione dei VEMPs: Come accennato, esistono diverse tipologie di stimolazione dei recettori otolitici vestibolari per la generazione dei VEMPs, il ruolo fisiologico di ognuno è solo negli ultimi anni in via di comprensione.

I primi reports sui cVEMPs (Colebatch et al., 1994b) riguardavano potenziali ottenuti attraverso dei clicks sonori trasmessi all'orecchio per via aerea tramite cuffie stereofoniche (ACS), a intensità di circa 95-100 dB NHL (ossia 140-145 dB SPL), secondo un protocollo simile a

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso". Università degli Studi di Sassari.

quanto già usato per i potenziali evocati acustici. A partire da questa descrizione, tuttavia, si sono sviluppati diversi modi per elicitare questo tipo di potenziale. L'anno successivo allo studio precedente, Halmagyi et al. (Halmagyi et al., 1995) descrissero che una risposta analoga poteva essere elicitata da piccoli e ripetitivi colpi al capo con un martelletto, attraverso un meccanismo di conduzione ossea dello stimolo vibratorio. Pochi anni dopo, Sheykholeslami evidenziò che anche stimolazioni acustiche di breve durata (Short Tone Bursts) condotte attraverso l'osso (la mastoide in quel caso) erano in grado di sollecitare i recettori otolitici vestibolari (Sheykholeslami et al., 2000). Il vantaggio di tale tecnica era che, a differenza degli ACS, con gli Short Tone Bursts era possibile evidenziare dei VEMPs anche in soggetti con perdita di udito. Lo stesso tipo di stimolazione acustica, ma questa volta condotto per via aerea (AC-bursts) si è rivelato in grado di evocare un VEMP (Welgampola & Colebatch, 2001). Infine, nel 2008, Todd et al. descrissero degli oVEMP a partire da ripetute accelerazioni laterali attraverso la mastoide, che hanno il vantaggio di essere più specifiche per quanto riguarda la direzione dell'impulso (Todd et al., 2008). Indipendentemente dal tipo di stimolazione utilizzata, la prima domanda che ci si è posti è stata quella di capire quale recettore vestibolare venisse attivato e in che modo. Trattandosi tutte queste di stimolazioni che causano accelerazioni lineari del capo (Iwasaki et al., 2008), era logico aspettarsi un'attivazione da parte dei recettori della macula. I neuroni a questo livello presentano una frequenza di scarica a riposo molto variabile, in un range che va da una scarica assai regolare ad una viceversa

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso". Università degli Studi di Sassari.

molto irregolare (Goldberg, 2000). Prima per stimoli sonori condotti tramite clicks (Murofushi et al., 1995) e poi per stimoli vibratorii condotti attraverso le ossa (Curthoys et al., 2006) si è scoperto che la classe di neuroni principalmente attivata era quella degli OIA. Tale attivazione selettiva di queste popolazioni cellulari scatena una risposta che può venire condotta attraverso una via otolitico-spinale (cVEMP o VCR) oppure una via otolitico-oculare (oVEMP o VOR, Suzuki et al., 1969). Per quanto riguarda i clicks sonori, essi sono in grado di provocare uno spostamento del fluido a livello dell'orecchio interno capace di deflettere i recettori ciliati (Murofushi & Curthoys, 1997). Tramite l'utilizzo di traccianti retrogradi, si è potuto stabilire che i neuroni attivati da ACS sono neuroni saccolari (Murofushi & Curthoys, 1997). Per quanto riguarda le stimolazioni trasmesse per conduzione ossea, il tipo di conduzione dello stimolo, l'attivazione recettoriale e la via di conduzione nervosa tramite questo tipo di stimolazione sono più complicate rispetto alla stimolazione aerea. Riguardo il primo aspetto, lo stimolo somministrato deve percorrere – oltre alle strutture dell'orecchio – anche l'osso. In questo senso il tipo di conduzione all'orecchio dello stimolo vibratorio varia a seconda della direzione e della frequenza dello stimolo stesso (Stenfelt & Goode, 2005). Per quanto riguarda il secondo aspetto, stimolazioni vibratorie ripetute a livello di Fz alla frequenza di 500 Hz sono in grado di provocare rapidi cambiamenti nell'accelerazione lineare del capo a livello di entrambe le mastoidi con una soglia di attivazione pari se non addirittura inferiore a quella per il BAEP (Curthoys et al., 2006; Iwasaki et al., 2008) e ciò costituisce un

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso".
Università degli Studi di Sassari.

potente stimolo per l'attivazione degli OIA (Fernandez & Goldberg, 1976). Infine, in particolare modo per stimolazioni a livello della linea mediana della fronte, la stimolazione a livello delle macule è bilaterale e attiva sia gli OIA saccolari che utricolari; le risposte riflesse devono pertanto per forza differire da quelle ottenute tramite ACS.

Fino a non molti anni fa, si riteneva che questi due metodi di stimolazione maculare, riflettessero anche l'attivazione di popolazioni diverse di neuroni, secondo vie segregate; vi erano prove sperimentali a sostegno del fatto ad esempio che la stimolazione vestibolare con ACS attivasse selettivamente i neuroni saccolari che poi avrebbero condotto il segnale a livello centrale tramite il nervo vestibolare inferiore (Murofushi et al., 1995). La presenza di oVEMP per stimolazione sonora con clicks era stata giustificata dall'attivazione di una via sacculo-oculare con le stesse caratteristiche di quella utricolo-oculare (Chihara et al., 2007), considerato anche che una parte minoritaria di fibre saccolari decorre nella porzione più inferiore del nervo vestibolare superiore. In verità, questa "segregazione" è stata di recente messa in forte discussione: gli ACS non stimolano selettivamente i recettori saccolari. Se si stimolano gli OIA utricolari a frequenze uguali di ACS e BCV secondo le stesse modalità, questi rispondono allo stesso modo; inoltre la stimolazione con ACS provoca l'attivazione di recettori utricolari, registrati secondo tecniche di registrazione di singolo neurone (Curthoys, 2010). sottolineando il concetto che è la modalità della

stimolazione e non il tipo, che influenza la risposta. Per una Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso". Università degli Studi di Sassari.

spiegazione pratica del concetto ci viene in aiuto lo studio di una patologia abbastanza frequente in otorinolaringoiatria, ossia la Neurite Vestibolare, una patologia acuta che si divide in tre forme, a seconda del tipo di nervo vestibolare coinvolto: superiore, inferiore o completa. La Neurite Vestibolare Superiore, colpisce selettivamente e unilateralmente la porzione superiore di questo nervo, comprendendo quindi tutte le fibre utricolari nonché alcune fibre saccolari (Aw et al., 2001). In questa malattia la stimolazione con BCV da vita a degli oVEMP alterati controlateralmente al lato affetto (segno di interessamento della via utricolo-oculare) e la stimolazione con ACS da vita a dei cVEMP normali ipsilateralmente al lato affetto (segno che la via sacculo-collica è intatta). Nella Neurite Vestibolare Superiore, la stimolazione con ACS provoca sia un cVEMP normale ipsilateralmente alla lesione che una diminuzione del potenziale N10 dell'oVEMP controlateralmente alla lesione stessa, la cui entità è simile a quella ottenuta con il potenziale "controllo" BCV (Curthoys et al., 2011). Il fatto che l'entità della diminuzione del potenziale N10 è simile tra stimolazione con BCV e con ACS può far pensare che la via di conduzione sia la stessa, ossia la via utricolo-oculare. A rafforzare l'ipotesi che una ipotetica via sacculo-collica non può essere responsabile, sta l'acquisizione che questa via è probabilmente debole e polisinpatica (Isu et al., 2000). Ad ulteriore sostegno del fatto che click sonori sono in grado di indurre un oVEMP per stimolazione utricolare, così come fanno i BCV, la scoperta che, in pazienti con Neurite Vestibolare Inferiore, la stimolazione ACS porta a risultati opposti: un alterato cVEMP e un normale oVEMP (Shin et

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso".
Università degli Studi di Sassari.

al., 2012). Allo stesso modo, la stimolazione tramite BCV in persone con Neurite Vestibolare Superiore porta a degli oVEMP alterati (in maniera simile alla stimolazione ACS) e a dei cVEMP normali (in maniera simile alla stimolazione ACS). Questa è un'ulteriore prova del fatto che, indipendentemente dal tipo di recettore stimolato (utricolare o sacculare), la via alla base della risposta cVEMP o oVEMP è rispettivamente di tipo prevalentemente sacculo-spinale ipsilaterale e prevalentemente di tipo utricolo-oculare controlaterale (Oh et al., 2013a).

Lievemente diversa dalle altre è la GVS: essa è un altro metodo di stimolazione del labirinto vestibolare. E', infatti, un mezzo molto sensibile di stimolazione dei recettori afferenti, in quanto sono necessarie intensità di corrente molto basse per evocare un VEMP (Kim & Curthoys, 2004); in particolare, la stimolazione catodica aumenta la scarica a livello recettoriale, in maniera simile ad ACS e BCV, mentre all'inverso, la stimolazione anodica provoca un decremento dell'attività recettoriale (Goldberg et al., 1982; Kim & Curthoys, 2004). Anche in questo caso gli afferenti otolitici irregolari presentavano soglie di stimolazione minori rispetto agli altri recettori. La GVS non è in grado di differenziare tra recettori utricolari e saccolari, per cui ci si è chiesti a che livello partisse il potenziale d'azione di attivazione, se a livello recettoriale o altrove. Secondo i primi lavori di Goldberg (Goldberg et al., 1982) il potenziale d'azione dopo GVS si genererebbe a livello del segmento iniziale dell'assone del nervo vestibolare, superiore o inferiore che sia. Seguendo questa

ipotesi, Murofushi scoprì che con la GVS si era in grado di distinguere

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso".
Università degli Studi di Sassari.

pazienti con una patologia del recettore otolitico (Malattia di Menière, che aveva un normale cVEMP) da pazienti con una patologia dell'assone (Schwannoma vestibolare, con un cVEMP assente, Murofushi et al., 2002). Tuttavia, il dato di soggetti con un danno a carico delle cellule ciliate e assenza del VEMP dopo stimolazione galvanica vestibolare era in contrasto con tale ipotesi (Aw et al., 2008). L'ipotesi corrente, anche se ancora non ben definita, è che vi sia una correlazione più stretta tra la struttura del recettore e dell'ambiente post-sinaptico e che il potenziale d'azione possa scatenarsi anche in strutture lontane dalla membrana post-sinaptica stessa (Curthoys, 2010). Una caratteristica della GVS è che il verso del potenziale che si registra dipende dalla polarità della stimolazione elettrica: una stimolazione catodica in un oVEMP ad esempio provoca una positività ipsilateralmente al lato di stimolazione e una negatività controlateralmente, coerente con il movimento torsionale dell'occhio via dall'orecchio stimolato come descritto (Rosengren et al., 2009; 2010).

Affidabilità dei parametri dei VEMPs: esistono diversi studi in letteratura riguardo l'affidabilità e la costanza test-retest dei parametri cVEMP, meno per quanto riguarda gli oVEMPs (verosimilmente a causa del fatto che gli oVEMP sono una tecnica più recente). Sebbene i risultati non siano univoci, si può tracciare una linea di tendenza per entrambi: l'ampiezza dell'intervallo picco-picco risulta essere il parametro più costante, indipendente dal metodo di stimolazione dei due riflessi e dall'intervallo tra le due misurazioni dei test; inoltre, decresce in maniera lineare con l'età (Isaradisakul et al., Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso". Università degli Studi di Sassari.

2008; Maes et al., 2009; Versino et al., 2001; Eleftheriadou et al., 2008; Nguyen et al., 2010; Piker et al., 2011). Diverso è il discorso per quanto riguarda la latenza dei picchi N10/P16, oppure P13/N23: in particolare, è stato sottolineato, per i VEMPs ottenuti nel soggetto sano tramite clicks e toni, che il range di variabilità della latenza delle onde N10 e P13, dei VEMP oculare e cervicale, rispettivamente, è molto basso, indipendentemente dal tipo di stimolazione; ciò costituisce una prova della solidità dell'arco riflesso vestibolo-oculare e vestibolo-cervicale, dell'importanza che esso ha dal punto di vista fisiologico (i.e. una rapida stabilizzazione dello sguardo) e della loro affidabilità nel trovare situazioni patologiche, quando questi valori vanno al di là del range di normalità (Maes et al., 2009; Versino et al., 2001; Eleftheriadou et al., 2008; Rosengren et al., 2011a); dall'altra parte tali risultati non sono stati confermati da Isaradiskul e Nguyen (Isaradisakul et al., 2008; Nguyen et al., 2010). È possibile che differenze nel tipo di stimolazione siano responsabili (ad esempio Nguyen sottolineava come anche per quanto riguarda l'intervallo picco-picco, l'affidabilità del test era maggiore per stimolazioni vibratorie piuttosto che sonore), così come nel tipo di feedback fornito ai soggetti per la contrazione muscolare (ad esempio Maes utilizzava il manicotto di un manometro come feedback per mantenere una contrazione muscolare adeguata). Meno numerosi, come detto, gli studi sugli oVEMP, ma in entrambi si può evidenziare una buona affidabilità di essi (Piker et al., 2011); in assoluto, l'oVEMP pare essere più affidabile rispetto al cVEMP (Nguyen et al., 2010).

Età: l'effetto dell'età sulle cellule ciliate dei canali semicircolari e della macula è noto da tempo: in particolare per la macula, dopo i 70 anni di età, vi è una perdita di cellule del 24% per il sacco e del 21% per l'utricolo, rispettivamente (Rosenhall, 1973) ma che verosimilmente, comincia in età molto più precoci (Richter, 1980). Dal punto di vista funzionale però i test convenzionali per lo studio dei labirinti vestibolari (es. la stimolazione calorica) non mostrano un decremento così lineare (Peterka et al., 1990-91). Nei VEMPs esiste una correlazione lineare tra aumento della latenza delle onde P1 o N1 (a seconda del riflesso) ed età, così come tra diminuzione della ampiezza ed età. Generalmente tale peggioramento della qualità del VEMP è evidente in un continuum già dalla 4-5 decade di vita, ma è più evidente a partire dai 60 anni (Brantberg et al., 2007). Per stimolazione con GVS, tale fenomeno è più evidente in età lievemente più avanzata, dai 70 anni in poi; questa evidenza può essere spiegata con il fatto che la degenerazione dovuta all'età è più precoce a livello dei recettori vestibolari che a livello del nervo che li innerva (Welgampola & Colebatch, 2001). La diminuzione dell'ampiezza del cVEMP è presente anche con la stimolazione con BC tone bursts a 500 Hz, che è il tipo di stimolazione che dà le ampiezze maggiori (Brantberg et al., 2007). Inoltre, non può essere spiegata con una diminuzione della forza di contrazione muscolare legata all'età: infatti essa l'attività EMG non cambia significativamente in questi soggetti, rispetto a persone più giovani (Basta et al., 2007); infine, il tipo di feedback muscolare non appare in correlazione, in quanto tale decremento avviene anche se il

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso". Università degli Studi di Sassari.

feedback è fornito tramite un manometro (Tourtillot et al., 2010). Più recentemente, si è voluta vedere l'influenza dei diversi tipi di stimolazione sulla variazione del VEMP con l'età e se gli oVEMP e i cVEMP si comportavano allo stesso modo. Rosengren et al. hanno reclutato una coorte di soggetti sani tra i 18 e gli 80 anni, dividendole per gruppi di età di 10 anni ciascuno, e hanno confermato che vi è un effetto indipendente dell'età sulla qualità di entrambi i riflessi, maggiore oltre i 60 anni, e maggiore per quanto riguarda l'oVEMP rispetto al cVEMP. Inoltre, hanno evidenziato come la stimolazione con toni (AC o BC che fossero) si correla in maniera significativa con aumenti di latenza dei picchi P1 o N1 oppure con diminuzioni dell'ampiezza picco-picco, mentre la qualità dei VEMPs ottenuti mediante stimolazioni con vibrazioni non sono influenzate significativamente dall'età (Rosengren et al., 2011a). Da ciò si evince che, in particolar modo nella popolazione anziana, i parametri di stimolazione devono essere scelti attentamente a seconda anche del riflesso vestibolare che si prende in considerazione.

VEMP masseterino (mVEMP) o riflesso vestibolo masseterino (VMR): Una stimolazione a livello dell'VIII nc può elicitarne una risposta di tipo miogenico anche in altri distretti muscolari della faccia, come ad esempio il muscolo massetere. Già negli anni '70 esistevano delle indicazioni su un ruolo di stimolazioni sonore ripetute nell'attivazione di muscoli cranici, e in particolare di una via riflessa, verosimilmente a origine cocleare, che stimolava direttamente i muscoli della mandibola (Meier-Ewert et al., 1974). Il

muscolo massetere è un muscolo pari e simmetrico, la cui funzione è, Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso". Università degli Studi di Sassari.

oltre che quella di adire alla funzione masticatoria, anche di stabilizzare tonicamente la mandibola durante i movimenti della testa in tutti i piani dello spazio. Per questa ragione esso è uno dei muscoli con la più alta densità di fusi neuromuscolari e non sorprende pertanto che la sua attività possa essere ben influenzata da afferenze di tipo somatosensitivo oltre che vestibolare (Tolu et al., 1994). Le connessioni tra vestibolo e nuclei motori del trigemino, in particolare, sono state studiate con attenzione: già si è evidenziato come, nella cavia, esista da parte del vestibolo un controllo tonico di tipo eccitatorio sull'attività muscolare di entrambi i muscoli masseteri, espressione di una connessione di tipo verosimilmente polisinpatico (Tolu & Pugliatti, 1993). Risultati simili sono stati ottenuti anche nell'uomo, a livello del muscolo massetere (Hickenbottom et al., 1985) e del muscolo digastrico (Tolu et al., 1996; Deriu et al., 1999). Nel 2003 Deriu et al. hanno dimostrato in soggetti sani che una stimolazione elettrica mono- o bilaterale a livello delle mastoidi elicitava delle risposte bifasiche bilaterali, a breve latenza e di breve durata registrate dai muscoli masseteri in contrazione (Deriu et al., 2003b); lo stesso tipo di potenziale era possibile da ottenere per stimolazione acustica mono- o bilaterale tramite clicks, in maniera analoga al cVEMP (Deriu et al., 2005). Il complesso consiste in un potenziale bifasico a due picchi, un primo, positivo, a latenza di circa 11 ms seguito da un secondo, negativo e meno definito, a latenza di circa 15 ms (complesso P11/N15), seguita da un secondo complesso, meno costante e parzialmente in sovrapposizione al primo, P16/N21. Da registrazioni di singola unità

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso". Università degli Studi di Sassari.

motoria, il complesso P11/N15 è risultato essere espressione di una inibizione di breve durata del muscolo massetere. Tale risposta non dipendeva da un'attivazione delle terminazioni trigeminali a livello del timpano, in quanto tale potenziale era anevocabile in un soggetto con perdita dell'udito da patologia dell'orecchio medio (Deriu et al., 2005); inoltre, essa era di pertinenza vestibolare in quanto soggetti con sordità sensorimotoria mostrano un potenziale P11/N15 normale, mentre in persone con neurite vestibolare, o sezione del nervo vestibolare, il potenziale P11/N15 era anevocabile, mentre era evocabile il complesso P16/N21, evidentemente di pertinenza cocleare (Deriu et al., 2007). Questo potenziale miogenico è stato denominato riflesso Vestibolo Masseterino (Vestibular Masseter Reflex, VMR). Sulla base di ciò si può ipotizzare che la via anatomica che dal vestibolo porta ai motoneuroni trigeminali sia una via bilaterale, di due tipi: una prima, polisinaptica, asimmetrica, tonica ed eccitatoria ed una seconda, oligosinaptica, simmetrica, fasica, inibitoria. Evidenza diretta dell'esistenza di una tale via anatomica viene da uno studio eseguito su ratti utilizzando traccianti retrogradi, che ha messo in luce l'esistenza di una via sia ipsilaterale che controlaterale che a partire dai nuclei vestibolari proietta ai motoneuroni per i masseteri (Giaconi et al., 2006). Inoltre, vi sarebbero delle prove che indicano che, sempre nel ratto, la connessione tra nucleo vestibolare mediale e nucleo motorio del trigemino sia di tipo monosinaptico (Cuccurazzu et al., 2007).

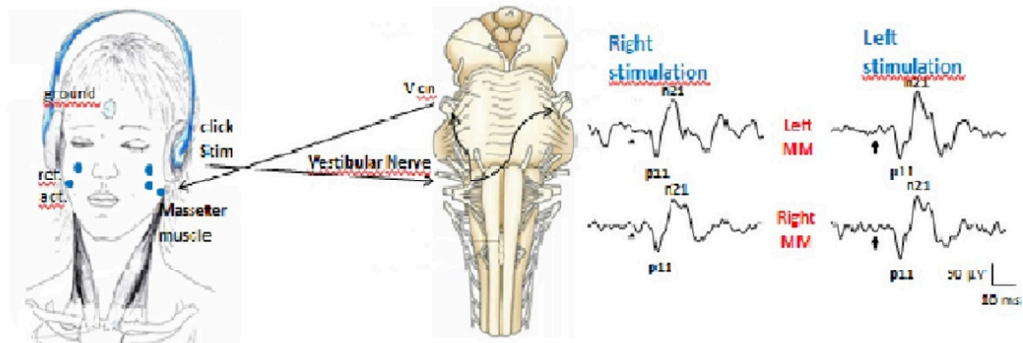


Figura 4 - Schema descrittivo della registrazione del VMR

USO DEI POTENZIALI MIOGENICI VESTIBOLARI IN PATOLOGIA NEUROLOGICA

Si è visto come lo studio di alcune patologie a carico di specifiche sedi anatomiche a livello della via vestibolare periferica ha aiutato a comprendere i meccanismi attraverso i quali i potenziali vestibolari si estrinsecano; a loro volta, questi tests possono costituire un metodo di studio delle vie di connessione all'interno del tronco encefalico ed integrare altri sistemi già noti di tipo neurofisiologico (BAEP) o delle neuroimmagini (MRI). I VEMPs sono dei test complementari in questo senso, andando ad analizzare porzioni del tronco diverse ma vicine fra di loro come la porzione più caudale del bulbo (cVEMP o VCR), quella più rostrale del bulbo e caudale del ponte (VMR) e il

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso". Università degli Studi di Sassari.

Fascicolo Longitudinale Mediale nel caso del oVEMP o VOR. Proprio in questo senso la mole più consistente di studi in malattie neurologiche proviene da patologie che colpiscono in maniera acuta il tronco dell'encefalo.

Patologie vascolari: Il tronco dell'encefalo è vascolarizzato dal circolo posteriore, e i rami più importanti sono costituiti dalla Arteria Cerebellare Inferiore Posteriore (PICA), a origine dall'arteria vertebrale, che irroro la parte laterale del bulbo e la Arteria Cerebellare Inferiore Anteriore (AICA), che origina dall'arteria basilare e irroro il ponte. In particolare, un suo ramo rifornisce i labirinti vestibolari (Arteria Labirintina). Un evento vascolare acuto a carico della PICA porta ad un infarto della porzione laterale del midollo, caratterizzato da una costellazione di sintomi i più frequenti dei quali sono sindrome di Horner, atassia, disfagia, vertigine, disartria, ipoestesia controlaterale. Essendo la localizzazione di questo disturbo a livello della porzione più caudale del bulbo, lo studio dei potenziali evocati acustici e somatosensitivi può essere normale (Ferber & Buchner, 1991). In particolare per quanto riguarda la sindrome di Horner, ciò è sfruttato per distinguerlo da altri fenomeni simili a localizzazione più rostrale. Un infarto nel territorio della AICA, per contro, si manifesta con una perdita dell'udito unilaterale associata a vertigine che, almeno inizialmente può essere molto simile clinicamente ad una sindrome di Menière. Lesioni ischemiche a questo livello (e in particolare gli infarti della porzione mediale del midollo allungato) si correlano bene con

alterazioni ipsilaterali dei cVEMP, sia nel senso di un aumento della

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso".
Università degli Studi di Sassari.

latenza che di una diminuzione dell'ampiezza (Kim et al., 2011). Inoltre, i cVEMP sono in grado di distinguere in maniera molto specifica lesioni a carico del ponte o della porzione superiore del midollo allungato (con cVEMP normali) da lesioni della porzione più caudale del bulbo (con cVEMP anormali Tseng & Young, 2010) nonché con lesioni del cervelletto (Pollak et al., 2006). Kim et al. (Kim et al., 2011) hanno notato come in alcuni casi vi fossero anomalie nei cVEMPs controlateralmente alla sede della lesione ischemica, ipotizzando l'esistenza di una via commissurale di facilitazione/inibizione del segnale di provenienza dal sacculo (Uchino et al., 2001). Le lesioni ischemiche da occlusione della AICA, pur essendo dal punto di vista anatomico più rostrali, si caratterizzano per un'alta percentuale di alterazioni al cVEMP, che però è da ascrivere al danno ischemico a carico dell'orecchio interno, tipico della patologia (Ahn et al., 2011). E' stato anche studiato il ruolo dei VEMPs nel distinguere una lesione acuta del tronco dell'encefalo da una del cervelletto. In alcuni casi, una vertigine con instabilità può essere il primo segno di una lesione a carico di entrambi questi distretti anatomici: clinicamente, l'Head Impulse Test è in grado di distinguere tra le due localizzazioni, ma non fornisce ulteriori informazioni. Due studi (Pollak et al., 2006; Su et al., 2011) hanno evidenziato come, in caso di lesione cerebellare, sia i cVEMP che gli oVEMP sono normali mentre se la lesione coinvolge anche il tronco encefalico, essi si alterano immediatamente. Ciò è coerente con il report di un caso di una donna con infarto flocculonodulare (irrorato dall'AICA) senza coinvolgimento del tronco encefalico, la quale

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso". Università degli Studi di Sassari.

cl clinicamente si presentava con vertigini e nistagmo, ma presentava dei cVEMP normali (Park et al., 2013). Recentemente, Oh et al. hanno pubblicato uno studio nel quale esaminano l'effetto di lesioni acute del tronco encefalico sull'oVEMP (Oh et al., 2013b): coerentemente con quanto riportato in precedenza, i soggetti con lesioni a carico del mesencefalo, del ponte e della parte più rostrale del bulbo, presentavano un'alta frequenza di alterazioni oVEMP controlaterali al lato della lesione, con una percentuale che mostrava un trend in diminuzione in senso rostro caudale (4/5 – 80% in pazienti con lesioni mesencefaliche; 16/28 – 57,1% in pazienti con lesioni pontine e 5/5 – 100% in soggetti con lesioni del bulbo rostrale). Per contro, i soggetti con lesioni del bulbo caudale avevano una frequenza più bassa di alterazioni a carico degli oVEMP (4/14 – 28,5%). Dal punto di vista radiologico, alterazioni degli oVEMP si correlavano maggiormente con lesioni a carico del Fascicolo Longitudinale Mediale (MLF), del peduncolo cerebellare medio e del tratto tegmentale crociato.

Il MLF è un fascio di fibre denso, che decorre in posizione mediale lungo il tronco encefalico, a partire dal ponte fino al mesencefalo, adiacente al controlaterale. Esso è il principale mezzo di comunicazione fra strutture lontane all'interno del tronco ospitando, tra gli altri, fibre di connessione dei diversi nuclei oculomotori e il tratto tettospinale. Una lesione a carico del MLF è responsabile, tra gli altri, di un segno chiamato oftalmoplegia internucleare (INO), un disturbo della motilità coniugata di sguardo che si caratterizza per una impossibilità in adduzione dell'occhio ispilaterale alla lesione, che si riscontra con grande frequenza nella Sclerosi Multipla. Poiché si

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso".
Università degli Studi di Sassari.

ritiene che il fascio di connessione crociato tra nuclei vestibolari e muscolatura estrinseca dell'occhio alla base del potenziale oVEMP decorra proprio lungo questa struttura, Rosengren e Colebatch (2011b) hanno voluto studiare la prevalenza di alterazioni degli oVEMP in 5 persone con INO monolaterale e in 8 persone con INO bilaterale. I cVEMP erano nella norma in tutti i soggetti con INO monolaterale, mentre erano alterati (in maniera massima nel senso di un aumento della latenza) in 2/16 con INO bilaterale; per contro, gli oVEMP erano alterati in metà dei soggetti con INO monolaterale e in 13/16 con INO bilaterale. In un soggetto, gli oVEMP hanno evidenziato una lesione sintomatica laddove la MRI non era riuscita. Ciò è in linea con quanto è già noto per potenziali evocati come i BAEP e conferma il ruolo potenziale di questi riflessi nel trovare alterazioni neurofisiologiche non visibili agli strumenti di neuroimmagini correntemente in uso (Bandini et al., 2004). Poiché lo studio mancava di una controparte MRI in tutti i soggetti studiati, non è possibile stabilire con certezza se i pazienti con alterazioni dei cVEMP avessero ulteriori lesioni al di sotto del nucleo vestibolare da giustificare tale reperto e non è possibile stabilire se la via di conduzione vestibolo oculare alla base dell'oVEMP decorra all'interno o nelle vicinanze del MLF.

Sclerosi Multipla: Date queste premesse, è facile intuire che la maggior parte degli studi clinici sui VEMPs si sia concentrato allo studio della Sclerosi Multipla (MS). La MS è una patologia infiammatoria cronica del sistema nervoso centrale che riconosce nelle prime fasi una florida attività infiammatoria, accompagnata nel

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso".
Università degli Studi di Sassari.

tempo da una fase neurodegenerativa che la sostituisce. Le lesioni infiammatorie si possono localizzare in qualunque punto del SNC e il carico lesionale visibile con le indagini neuroradiologiche spesso non giustifica dal punto di vista della localizzazione e della gravità l'evidenza clinica (paradosso clinico-neuroradiologico, Barkhof, 2002). Tale fenomeno è stato studiato con particolare attenzione nei confronti delle lesioni della sostanza grigia e di quelle infratentoriali; in quest'ultimo caso, gli esami neurofisiologici possono assumere un ruolo importante nel migliorare la sensibilità degli strumenti disponibili per lo studio di lesioni altrimenti silenti. I primi reports (Shimizu et al., 2000; Versino et al., 2002; Murofushi et al., 2001) confermavano l'ipotesi che nella MS vi è un significativo aumento della latenza dei VEMPs, in accordo con quanto accade con gli altri EPs. Nel 2004 Bandini et al. studiarono 37 pazienti con MS, con l'obiettivo di correlare eventuali alterazioni del cVEMP con lo stadio della malattia, il carico di lesioni MRI e i VEP. Essi trovarono che il 69% dei pazienti con MS e presenza di sintomi di interessamento del tronco encefalico aveva un aumento della latenza del potenziale P13, mentre il 40% dei pazienti senza interessamento del tronco presentava questo reperto. L'aumento della latenza della P13, sebbene correlasse sia con lo score di malattia che con quello relativo al tronco encefalico, era meno specifico dei VEPs e mostrava un potere diagnostico minore rispetto alla MRI, sebbene possedesse rispetto a quest'ultimo esame delle caratteristiche di complementarità (Bandini et al., 2004). Tuttavia, un altro studio (su un piccolo numero di pazienti) segnalava una maggiore sensibilità di

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso".
Università degli Studi di Sassari.

cVEMP rispetto a BAEP e VEP (Harirchian et al., 2013). Una ragione per la quale i cVEMP mostrano una correlazione bassa con il carico lesionale infratentoriale della MRI può risiedere nella alta specificità di questo esame per una piccola area anatomica. Per questo motivo negli anni successivi è stato studiato il ruolo di entrambi i VEMPs nello studio della MS: nei tre studi che hanno preso in considerazione questo aspetto (Gazioglu & Boz, 2012; Gabelić et al., 2012; Ivanković et al., 2013), si è evidenziato che gli oVEMP sono maggiormente in grado di trovare anomalie in pazienti con MS rispetto ai cVEMP, con un'ottima correlazione con l'andamento clinico della malattia; se gli studi di Gazioglu e della Ivanković non sono riusciti a trovare delle correlazioni tra alterazioni VEMP e carico lesionale MRI, lo studio della Gabelić ha trovato una correlazione ($p=0.02$) limitatamente agli oVEMP. Questo probabilmente perché gli oVEMP sono in grado di studiare una via anatomica più lunga. Per quanto riguarda l'ampiezza picco-picco, vi sono risultati contrastanti: alcuni reports riferiscono una diminuzione dell'ampiezza (Patko et al., 2007; Versino et al., 2002) mentre la Gabelić riporta un aumento delle ampiezze (Gabelić et al., 2012). Il significato di questo dato è però poco chiaro.

In conclusione, l'alterazione principale visibile con i VEMPs nella MS è quella di un aumento di latenza dei picchi di potenziale (con maggior frequenza per la P13 per i cVEMP e la N10 per gli oVEMP rispetto agli altri) con, in seconda battuta, un blocco di conduzione. Non sono chiari i dati riguardanti l'ampiezza dei potenziali. Tali reperti sono poco specifici, potendosi riscontrare anche in altre patologie, ma

sensibili, in quanto correlano in maniera significativa con la gravità

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso".
Università degli Studi di Sassari.

della malattia, espressa sia come staging generale, espresso dalla Expanded Disability Status Scale che come specifica alterazione del sistema funzionale tronco encefalico, pur non concordando in maniera costante con la durata della stessa. Rispetto agli altri potenziali evocati, sebbene vi siano alcuni report di una maggiore sensibilità dei VEMP, in generale non vi sarebbe un vantaggio significativo rispetto agli EPs convenzionali. Allo stesso modo rispetto alla MRI, nonostante i VEMPs possano essere in grado di evidenziare delle lesioni silenti radiologicamente, tale vantaggio non appare statisticamente significativo. Al momento i VEMP possono essere considerati un metodo di studio complementare a quelli già esistenti, ma per stabilire un concreto vantaggio di essi nella MS sono certamente necessari studi su coorti maggiori di pazienti nonché studi di follow-up in maniera da stabilire il loro ruolo nel monitoraggio della malattia.

Emicrania: Un'altra manifestazione frequente di sintomi vestibolari è in associazione con l'emicrania. Esclusi casi nei quali due sintomi frequenti possono essere presenti contemporaneamente per caso, questa associazione prende i nomi di Emicrania vestibolare, Vertigine Emicranica o di Vertigine correlata all'emicrania (Cherian, 2013). La fisiopatologia di un processo complesso come l'emicrania non è ancora stata compresa appieno, e il possibile ruolo della componente vestibolare sia come causa/concausa o come effetto del processo patologico principale viene affrontato solo negli ultimi anni. Sintomi vertiginosi possono essere scatenati da fattori indipendenti che cronicizzano a loro volta il meccanismo di attivazione dell'emicrania, Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso". Università degli Studi di Sassari.

come ad esempio l'abuso di farmaci (Tepper & Tepper, 2010); è stato chiamato in causa anche un danno microvascolare ripetuto a livello dell'orecchio interno, a causa dei ripetuti episodi di vasospasmo alla base dell'attacco di emicrania (Lee et al., 2000), nonostante la vasodilatazione come *movens* dell'attacco emicranico è una teoria che ha ultimamente perso molto credito (Zweetsloot et al., 1991). Interessante è l'ipotesi, avanzata negli ultimi anni, che alla base dei sintomi vestibolari nell'emicrania ci sia un processo di sensibilizzazione della via vestibolo-trigemineale, causata da fattori centrali o periferici (Baron et al., 2011). In quest'ipotesi, l'attivazione del nucleo caudale del trigemino, attiverebbe le connessioni trigemino-vestibolari in maniera simile a quanto accade tra questo stesso nucleo trigeminale e le terminazioni del vicino nucleo salivatore superiore e viceversa, afferenze dai nuclei vestibolari sarebbero in grado di attivare una cascata in grado di scatenare l'attacco emicranico per un processo di sensibilizzazione periferica che porterebbe ad un certo punto i nuclei del trigemino ad attivarsi per stimolazioni via via di minore intensità. Indizi in questo senso vengono da due interessanti studi: nel primo (Vitkovic et al., 2008), pazienti con emicrania vestibolare avevano una maggiore probabilità di sviluppare sintomi vegetativi come nausea o vomito dopo stimolazione calorica rispetto a pazienti con altre forme di emicrania; nel secondo (Murdin et al., 2009), un gruppo di soggetti con emicrania veniva sottoposto a stimolazione calorica periferica; il 49% di costoro sviluppava un attacco di emicrania nelle 24 ore successive al test vestibolare, di cui il 50% esordiva con sintomi vertiginosi. In

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso". Università degli Studi di Sassari.

conclusione il rapporto tra sistema vestibolare e strutture del tronco encefalico, con particolare attenzione al sistema trigeminale nella fisiopatologia dell'emicrania è un filone di ricerca in via di definizione e non sorprende come esistano numerosi studi che tentano di stabilire se i riflessi vestibolari centrali abbiano un valore clinico nella diagnosi e nel management delle sindromi emicraniche. L'alterazione principale che si riscontra nei lavori sull'emicrania vestibolare eseguiti con il cVEMP, consiste in un'assenza del VEMP (Vitkovic et al., 2008; Boldingh et al., 2011), con morfologia normale quando presente. Altri lavori hanno evidenziato una frequenza di VEMPs normale ma con ridotta ampiezza (Roceanu et al., 2008; Allena et al., 2007; Murofushi et al., 2009). In particolare, la riduzione dell'ampiezza del cVEMP in questi soggetti, era simile a quanto si riscontra in una frequente patologia vestibolare periferica, la Malattia di Ménière (Murofushi et al., 2009; Baier & Dieterich, 2009), per cui è stato proposto un meccanismo fisiopatologico simile (Zuniga et al., 2012), limitatamente al danno vestibolare periferico (nel Ménière non sono riportati aumenti della latenza del potenziale P13, suggerendo che nell'emicrania possa essere presente un danno centrale che nel Ménière non sussiste). Allo stesso tempo, alcuni lavori non sono riusciti a trovare delle significative differenze nei cVEMP in pazienti con emicrania, rispetto ai controlli sani (Kandemir et al., 2013; Taylor et al., 2012).

Distonia cervicale: La distonia cervicale è un tipo di distonia focale che causa una torsione ed una rotazione forzata del capo.

Generalmente le localizzazioni fisiopatologiche delle distonie vanno

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso".
Università degli Studi di Sassari.

ricercate in strutture centrali come i gangli della base o il cervelletto, ma nel caso delle distonie focali si è visto che alterazioni nella “gestione” dei segnali afferenti ed efferenti a livello degli specifici muscoli target possono scatenare, o abbassare la soglia di suscettibilità verso determinati fenomeni. Nel caso della distonia cervicale si è mostrato che i muscoli cervicali presentano dei riflessi accentuati (Tolosa et al., 1988) e che traumi al collo o lesioni a carico del sistema vestibolare possono precipitare il quadro clinico (Jankovic et al., 1991; Bronstein et al., 1987). Una questione importante era stabilire se questi dati erano espressione intrinseca della malattia o se costituivano semplicemente una conseguenza della postura anomala del capo e del collo: Colebatch mostrò che i cVEMP al SCM controlaterale a quello affetto presentavano un’ampiezza minore rispetto a quello affetto, che correlava con la durata della malattia e non con il grado di contrazione del muscolo distonico; concluse che ciò era quindi dovuto ad un meccanismo di adattamento della muscolatura del collo e non alla patologia di per se (Colebatch et al., 1995). Tuttavia i cVEMP da soli non sono il miglior test da utilizzare in questo senso, in quanto la via riflessa coinvolge due strutture (vestibolo e muscolo SCM) che potrebbero essere contemporaneamente affette dalla malattia e pertanto non è in grado di distinguere le anomalie specifiche di una delle due parti. Più recentemente Rosengren misurò, in una popolazione di 21 pazienti con distonia cervicale, sia i cVEMP che gli oVEMP, senza trovare però differenze di lato in tutti i parametri, sia per gli oVEMP che per i cVEMP, concludendo che in questi soggetti, non vi sono alterazioni a

Edoardo Rosario de Natale, “I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico”. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in “Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso”.
Università degli Studi di Sassari.

carico dei circuiti di controllo centrali vestibolari (Rosengren & Colebatch, 2010b) peraltro in maniera coerente con i risultati di un altro gruppo di ricerca, su pazienti con antecollis (Munchau & Bronstein, 2001).

Sclerosi Laterale Amiotrofica: la Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) è una patologia degenerativa a carico dei motoneuroni la quale, a seconda della forma clinica, colpisce in maniera più severa la muscolatura somatica oppure quella cranica. Gli studi EMG sono in grado di trovare alterazioni subcliniche in distretti muscolari non clinicamente affetti dalla malattia, soprattutto per quanto riguarda l'interessamento del secondo neurone di moto (Fuglsang-Frederiksen & Pugdahl, 2011). Alcuni esami neurofisiologici per lo studio del tronco dell'encefalo, come il blink reflex, hanno dimostrato una capacità di distinguere tra pazienti con SLA e controlli sani (Shimoda et al., 1995). Kilic et al., hanno testato i cVEMP in pazienti con forme di SLA in fase iniziale, senza trovare differenze nelle latenze e nelle ampiezze del complesso P13/N23 rispetto ad un gruppo di controlli; ciò è in linea con il fatto che la SLA non è una patologia di tipo demielinizzante. Nello studio non sono forniti dati riguardanti la percentuale di presenza/assenza del potenziale tra pazienti e controlli, dato che si aspetterebbe di trovare alterato in una patologia del corpo cellulare come la SLA (Kilic et al., 2012).

Charcot-Marie-Tooth: La Charcot-Marie-Tooth (CMT) comprende un gruppo di neuropatie periferiche, assonali o demielinizzanti, ad interessamento motorio, motorio-sensitivo o autonomico, ad

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso". Università degli Studi di Sassari.

eziologia genetica. A seconda del fenotipo clinico-neurofisiologico e del genotipo, vengono classificate numerose sottoforme di malattia. Uno dei sintomi principali delle neuropatie periferiche e anche della CMT, è rappresentato dall'instabilità posturale, la quale non sarebbe dovuta solo all'atassia ma anche ad una compromissione a livello del nervo vestibolare (Aranda et al., 2009; Frohman et al., 1996). Inoltre, recentemente è stata descritta una forma clinica caratterizzata da atassia cerebellare, neuropatia periferica (sensitivo-motoria) e areflessia vestibolare (Migliaccio et al., 2004; Szmulewicz et al., 2011). Recentemente, Poretti et al. (Poretti et al., 2013) hanno dimostrato come in un gruppo di pazienti con CMT, sia presente un aumento della latenza per il complesso P13/N23, confermando la tendenza ad estendere lo spettro fenotipico di questo gruppo di neuropatie periferiche anche al sistema vestibolare e fornendo un'ulteriore possibile spiegazione all'instabilità posturale che si riscontra in tali pazienti.

Neuropatia diabetica: il Diabete Mellito (DM) costituisce uno spettro di patologie metaboliche il cui comune denominatore è caratterizzato da un aumento patologico dei livelli di glucosio ematico ed è una delle cause più frequenti di neuropatia periferica, la quale può assumere diverse forme cliniche. La vertigine è uno dei sintomi più frequentemente riportati dai pazienti con DM, e ciò può essere dovuto all'equilibrio metabolico e di vascolarizzazione dell'orecchio interno, assai labile. Studi neurofisiologici sono in grado di evidenziare alterazioni patologiche a carico del sistema vestibolare, anche in assenza di sintomi clinici (Rigon et al., 2007). I due studi di Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso". Università degli Studi di Sassari.

momento presenti sui VEMPs nel diabete mellito danno risultati contrastanti: Bektas et al. non notarono alcuna differenza nei valori di questo riflesso tra pazienti (con o senza segni neurofisiologici di neuropatia periferica) e controlli sani (Bektas et al., 2008) mentre Kamali et al., riscontrarono un ritardo di latenza sia di P13 che di N23, che si correlava in maniera statisticamente significativa alla presenza di neuropatia periferica (Kamali et al., 2013). Il motivo di tale discordanza può essere ricercato nella difficoltà nel valutare questi reperti in persone con DM: infatti, la presenza di microangiopatia è capace di alterare notevolmente, come accennato, l'omeostasi di strutture delicate da questo punto di vista come l'orecchio interno; in nessuno di questi due studi, è stata fatta una correlazione con la durata della malattia e con la presenza di alterazioni microvascolari in distretti come l'occhio.

Traumi cranici: nei momenti immediatamente successivi ad un trauma cranico il paziente può riferire una sintomatologia caratterizzata da una vaga sensazione di instabilità e disequilibrio, fino a delle vere e proprie vertigini. Tale sintomatologia, insieme ad altre caratteristiche dei momenti post-trauma cranico, viene chiamata sindrome post-concussione o sindrome labirintica e spesso l'esame obiettivo in questi casi è normale. Se la concussione labirintica si risolve in genere entro 5 giorni (Ernst et al., 2005), i disturbi otolitici possono perdurare fino a 6 settimane. Il gruppo di Lee (Lee et al., 2011) ha studiato i cVEMP in un gruppi di pazienti con storia di trauma cranico con o senza sintomatologia vertiginosa

successiva, rilevando alterazioni nella morfologia dei cVEMP nel
Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso".
Università degli Studi di Sassari.

gruppo con vertigini, in un numero statisticamente maggiore rispetto al gruppo senza.

Demenza: la demenza è una patologia cronica ed irreversibile caratterizzata da un disturbo nelle funzioni corticali superiori e nelle attività della vita quotidiana, la cui causa più frequente, specialmente in persone con più di 65 anni, è la malattia di Alzheimer (AD). Data l'irreversibilità del processo patologico, e data la consapevolezza che l'esordio clinico è ritardato di molti anni rispetto all'esordio patologico, i maggiori sforzi nella ricerca su questa patologia sono volti alla scoperta di fattori capaci di portare ad una diagnosi sempre più precoce, in maniera da utilizzare i trattamenti disponibili prima nel decorso della malattia. Alcuni studi recenti suggeriscono che la AD, prima di manifestarsi clinicamente come una patologia della corteccia cerebrale, cominci il proprio percorso patologico a livello del tronco dell'encefalo (Simic et al., 2009). Inoltre, alcuni dei sintomi come ansia e depressione che caratterizzano lo stato di Mild Cognitive Impairment (MCI), un'entità clinica considerata a forte rischio per lo sviluppo successivo di una demenza tipo Alzheimer, sono ascrivibili ad un disturbo a livello del tronco encefalico ed in particolare dei neuroni serotoninergici che sono presenti in gran numero a livello del *rafe* mediano. In tal senso, è particolarmente rilevante il fatto che nella stessa malattia di Alzheimer, è stata documentata una perdita di neuroni serotoninergici (Rub et al., 2000; Kovacs et al., 2003). Per questo motivo, Birdane et al. hanno voluto vedere se i VEMP erano in grado di trovare delle alterazioni

subcliniche a livello del tronco encefalico in pazienti con malattia di

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso".
Università degli Studi di Sassari.

Alzheimer (divisi in AD lieve e AD grave) e in pazienti con MCI. Lo spettro delle alterazioni nei pazienti con AD andava da un aumento della latenza del complesso P13/N23 e una riduzione di ampiezza (maggiore nel gruppo di pazienti MCI e con AD lieve), dalla presenza di VEMP unilaterali e patologici (maggiore nel gruppo AD) fino all'assenza completa del potenziale (maggiore nel gruppo con AD grave). Nonostante tali anomalie fossero tutte statisticamente significative rispetto al gruppo di controllo, i risultati nei pazienti non erano aggiustati per età. Tuttavia la proporzionalità del danno visibile al VEMP con la progressione del processo patologico indica che anche il tronco encefalico, oltre che essere coinvolto precocemente dalla noxa patologica, partecipa in maniera coerente con il resto dell'encefalo alla progressione della malattia, contribuendo possibilmente anche dal punto di vista clinico.

In conclusione, lo studio dei VEMPs può essere un metodo di studio indiretto del tronco encefalico, in molti casi complementare ai metodi di neurofisiologia e neuroradiologici già in vigore; esso può rivelare alterazioni in un gran numero di patologie del sistema nervoso, anche se in alcuni casi non è possibile stabilire una connessione diretta tra alterazione vista al VEMP e alterazione anatomico-funzionale; la alta specializzazione anatomica in particolare del VCR impedisce a questo test da solo di avere soddisfacente specificità; è possibile che la combinazione dei riflessi fin qui descritti, in associazione ad altri test già in uso, possa aumentare significativamente la sensibilità e la specificità di questi metodi nello studio delle patologie del tronco encefalico. Infine, lo

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso".
Università degli Studi di Sassari.

studio di questi potenziali in patologia può essere d'aiuto nel caratterizzare ulteriormente questi riflessi (e in particolare il VOR e il VMR) dal punto di vista anatomico-funzionale.

I VEMPs NELLA MALATTIA DI PARKINSON

La mancanza di dati su una correlazione tra alterazioni vestibolari periferiche ed instabilità posturale nella PD ha indotto i ricercatori, anche prima della diffusione dei cVEMP nell'indagine neurofisiologica clinica, a testare le vie vestibolari centrali: nel 1993 Pastor et al. (Pastor et al., 1993) hanno usato la stimolazione galvanica per indurre modificazioni di movimenti corporei in un gruppo di pazienti con PD e un gruppo di controlli, senza trovare alterazioni maggiori in questo gruppo di soggetti rispetto ai soggetti sani. Nel 2009, Pollak L testò i cVEMP in un gruppo di 52 pazienti con PD. Il rationale alla base di questo studio, rispetto al precedente, risiedeva nel fatto che se si ritiene che la stimolazione galvanica studi una via utricolo-spinale, il cVEMP rispecchia più la via sacculo-spinale che peraltro è più rappresentata nel Tratto Vestibolo-Spinale. Sono stati quindi esaminati 52 soggetti con PD e confrontati con 53 soggetti sani. L'alterazione più frequente riscontrata nei pazienti è stata l'assenza del riflesso, che però non correlava con la lateralità della malattia, la durata della malattia e le complicanze. L'unica correlazione riscontrata era con la presenza di depressione e trattamento con antidepressivi. Tale associazione rinforza l'ipotesi (finora non verificata) di un ruolo fisiologico della serotonina nella generazione e

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso".
Università degli Studi di Sassari.

qualità dei VEMPs. Questo studio presentava due criticità: per prima cosa i pazienti non erano stratificati per età e non avevano eseguito alcun tipo di test per oggettivare la presenza o meno di instabilità posturale. In particolare, la differenza di età tra pazienti e controlli era statisticamente significativa; gli autori hanno giustificato tale discrepanza con l'intento dello studio stesso: l'assenza delle risposte ai cVEMP apparentemente non risentirebbe dell'età (Pollak et al., 2009). Un lavoro normativo successivo a questo però ha chiarito come sia il tasso di risposta che l'ampiezza di questa al cVEMP decresce in maniera lineare con l'età, in un campione di soggetti dai 10 agli 85 anni, marcando l'importanza di una buona sovrapposizione dei campioni paziente/controllo per età (Singh et al., 2013). Secondariamente e per lo stesso motivo, nello studio di Pollak non è stata misurata l'ampiezza dell'intervallo picco-picco, per cui non è possibile estrapolare dati riguardo questo parametro. Tre anni dopo, nel 2012, Potter-Nerger et al. hanno studiato l'effetto della L-DOPA e della stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico sulla qualità dei cVEMP (Potter-Nerger et al., 2012): essi hanno reclutato 20 soggetti con PD (10 con STN-DBS e 10 senza) e 10 controlli e hanno misurato il cVEMP con stimolatore spento (OFF) e con stimolatore acceso (ON). Il dato più significativo riscontrato dai ricercatori risiedeva in una significativa riduzione di ampiezza del riflesso in OFF tra pazienti e controlli; se la somministrazione di L-DOPA migliorava in maniera significativa l'ampiezza del riflesso (anche se ad un livello significativamente minore rispetto ai controlli), l'accensione dello stimolatore DBS non cambiava la situazione. Non

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso". Università degli Studi di Sassari.

veniva riscontrata alcuna correlazione tra diminuzione dell'ampiezza del potenziale cVEMP e sintomi o scale cliniche. La diminuzione dell'ampiezza del cVEMP nella malattia di Parkinson può essere in relazione ad una diminuzione dell'eccitabilità di strutture troncoencefaliche in questa malattia, come già documentato a livello dei nuclei reticolari caudali del ponte, del nucleo reticolare gigantocellulare e del nucleo cocleare (Delwaide et al., 1991; Potter et al., 2004; Delwaide et al., 1993; Potter et al., 2008) e di cui il nucleo vestibolare sarebbe un altro esempio. In questo senso la maggiore (anche se non significativa rispetto ai controlli) efficacia della L-DOPA può essere interpretata con una migliore modulazione di questa sostanza rispetto alla DBS nei confronti dei parametri posturali (StGeorge et al., 2010). Un caveat in questo senso è che non è stabilito che i parametri cVEMP si correlino con parametri posturali nella malattia di Parkinson. Infine, i cVEMP nella malattia di Parkinson sono stati studiati da Gulec et al. (Gulec et al., 2012). Essi hanno studiato 20 pazienti con PD e 30 controlli, trovando solamente una differenza statisticamente significativa per la latenza dell'onda N23.

Per riassumere, gli studi illustrati sui cVEMP nella malattia di Parkinson hanno dato risultati non conclusivi, considerate soprattutto le differenze metodologiche dovute ai diversi scopi prefissati dai vari studi; ciononostante, dato il ruolo dei VEMP come mezzo di studio indiretto del tronco encefalico, essi possono avere potenzialità anche nello studio della malattia di Parkinson. In particolar modo, sono due le aree di ricerca dove questi possono

avere una loro utilità: la prima è quella della definizione del ruolo
Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso".
Università degli Studi di Sassari.

della L-DOPA in relazione alle modificazioni dei sintomi clinici e, in secondo luogo, quella di stabilire una correlazione tra alterazioni dei VEMPs e disturbi clinici da ascrivere al tronco encefalico, con particolare attenzione al sintomo depressione e all'eventuale modulazione di circuiti serotoninergici nella qualità dei potenziali miogenici vestibolari.

Al momento, non esistono in letteratura studi riguardanti l'uso dei VMR nella malattia di Parkinson.

STUDIO DEI VEMPs NELLA MALATTIA DI PARKINSON

INTRODUZIONE, RAZIONALE E SCOPO DEL LAVORO

La Malattia di Parkinson è una malattia degenerativa del sistema nervoso centrale i cui sintomi principali sono costituiti da tremore, bradicinesia, rigidità e instabilità posturale (Lees et al., 2009). Dal punto di vista neuropatologico, il modello di Braak (Braak et al., 2003) suggerisce che il processo patologico interessi in primissima istanza i nuclei dei nervi glossofaringeo e vago, il nucleo olfattivo anteriore e i gangli simpatici della colonna toracica o sacrale. Il

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso".
Università degli Studi di Sassari.

processo patologico prosegue in senso ascendente nel tronco encefalico, con piccole variazioni interindividuali, e solo successivamente, aree grigie nucleari e corticali meno vulnerabili vengono interessate fino a coinvolgere l'intera corteccia, in un processo a 6 stadi. Ciò è in linea con altri dati neuropatologici, che evidenziano come i primi sintomi clinici motori appaiono quando un danno degenerativo a carico della Substantia Nigra (SN) quantificabile a circa il 30-70% è già evidente. Si ritiene pertanto che i sintomi motori costituiscano la punta di un iceberg preceduto da una serie di manifestazioni identificabili che possono essere presenti anche anni prima dell'esordio motorio della malattia e che vengono racchiusi sotto la dicitura di "fase prodromica" della malattia. Dal punto di vista clinico questi sintomi vengono detti "sintomi premotori" e sono costituiti in gran parte da un gruppo di condizioni aspecifiche come iposmia, dolore, disturbi del sonno REM, depressione e stipsi, molti dei quali possono essere ricondotti funzionalmente ad un deficit a carico proprio del tronco dell'encefalo. Ognuno di questi sintomi, preso in considerazione singolarmente, può costituire un fattore di rischio per lo sviluppo nel tempo di una PD (Gagnon et al., 2006; Unger et al., 2010; Leentjens et al., 2003). L'importanza del riconoscimento tempestivo di segni di PD in una fase quanto più precoce trova il suo razionale nella ricerca di una strategia di tipo neuroprotettivo la quale, applicata anteriormente rispetto all'utilizzo delle terapie al momento disponibili, possa avere più possibilità di modificare il decorso naturale della malattia. Uno studio recente prospettico ha permesso

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso".
Università degli Studi di Sassari.

di stabilire come la presenza di disturbi del comportamento nella fase REM (RBD) in soggetti che avrebbero sviluppato PD, è accompagnata negli anni precedenti l'esordio clinico dei sintomi motori, ad un peggioramento graduale nelle scale di valutazione di sintomi cardine della PD, come rigidità e bradicinesia (Postuma et al., 2012). I sintomi pre-motori sono però ampiamente rappresentati nella popolazione generale (Ross et al., 2008) e sarebbe difficile mettere a punto dei programmi di screening per il rischio di sviluppare PD, basandosi su questi. La ricerca si è impegnata pertanto a trovare dei possibili markers strumentali o di laboratorio più oggettivi, che possano essere usati in maniera complementare alla valutazione clinica, nello studio di tali soggetti a rischio; un buon esempio è costituito dall'iperintensità della SN in scansioni sonografiche del parenchima cerebrale, presente in circa il 90% dei pazienti con PD e il 10% di soggetti sani (Brooks & Pavese, 2011). Tra questi ultimi, nei pochi studi prospettici, un numero di questi seguito nel tempo ha poi sviluppato sintomi di PD (Berg et al., 2013). Recentemente, si sono aggiunte delle ulteriori acquisizioni sull'argomento che potrebbero cambiare la nostra visione anche per quanto riguarda i sintomi motori classici: è possibile infatti che anche da questo punto di vista la fase preclinica non sia del tutto asintomatica e che alcuni sintomi, anche se a livello ancora subclinico, possano essere evidenziati con valore predittivo più o meno forte. Uno studio di coorte condotto nei Paesi Bassi ha permesso di evidenziare un lieve aumento del rischio relativo (RR) di sviluppare PD in pazienti che riferivano soggettivamente uno o più dei sintomi tipici della malattia come

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso".
Università degli Studi di Sassari.

tremore, rigidità o instabilità posturale, con un RR maggiore per quanto riguarda l'instabilità posturale (De Lau et al., 2006). In particolare, l'instabilità posturale sembra costituire un debole fattore di rischio per lo sviluppo di PD in pazienti anziani (RR 1,8 rispetto ad una coorte di persone che non riportavano problemi di instabilità) (Gao et al., 2008). L'instabilità posturale è considerata un sintomo chiave per il passaggio nella fase medio-avanzata di malattia, tanto che la presenza è indice del passaggio allo stadio 3 dello staging di Hoehn e Yahr, ma alcuni studi hanno riportato la sua presenza anche in fasi precedenti di malattia (Lee et al., 2012). Un interessante studio molto recente, porterebbe la presenza di questo sintomo ancora prima nella storia naturale della malattia: soggetti ad alto rischio di sviluppare PD presentano alterazioni posturali evidenziabili strumentalmente, maggiori rispetto a soggetti sani non a rischio di sviluppare PD (Maetzler et al., 2012), un dato in linea con quanto rilevato su soggetti sani portatori della mutazione G2019S del gene LRRK2 (Mirelman et al., 2011).

Se è vero che alterazioni a carico di strutture del tronco dell'encefalo possono essere responsabili, in maniera più o meno diretta dei processi fisiopatologici causa di sintomi della fase "pre-motoria" della PD, allora uno studio neurofisiologico che si concentra su queste strutture potrebbe evidenziare delle alterazioni in questo gruppo di persone.

I potenziali evocati miogenici vestibolari sono un gruppo di riflessi o potenziali miogenici evocati da stimolazione vestibolare periferica

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso". Università degli Studi di Sassari.

che, a seconda del muscolo effettore da cui si registra, riflettono la funzionalità di vie centrali di trasmissione a livelli differenti nel tronco encefalico: il cVEMP (potenziale evocato miogenico vestibolare cervicale) permette di esplorare la via vestibolospinale ipsilaterale al lato di stimolazione, è il corrispettivo del riflesso vestibolo-collico (VCR) e consiste in un'onda bifasica positiva-negativa (P13/N23) (Colebatch & Halmagyi, 1992; Colebatch et al. 1994); il mVEMP (potenziale evocato miogenico vestibolare masseterino) consente di studiare bilateralmente la via vestibolo-trigeminal e quindi il tratto bulbo-pontino, è il corrispettivo del riflesso vestibolo-masseterino (VMR) e consiste in un'onda bifasica positiva-negativa (P11/N15) di cui solo la prima componente è apprezzabile in soggetti con udito integro, dal momento che in costoro, la componente vestibolare N15 è annullata dalla simultanea componente P16 del potenziale acustico P16/N21, e pertanto il complesso osservabile in un soggetto con funzione uditiva conservata è un'onda P11/N21 (Deriu et al., 2007; Deriu et al., 2010); l'ovEMP (potenziale evocato miogenico vestibolare oculare) studia, attraverso una via crociata, le regioni superiori del tronco dell'encefalo, dal bulbo sino al mesencefalo, è il corrispettivo del VOR (Rosengren et al., 2005) e consiste in un'onda negativa, N10, seguita da altre onde positive-negative. Questi riflessi condividono il recettore e il complesso dei nuclei vestibolari, ma da qui in poi coinvolgono vie e strutture del tronco, nonché effettori, differenti. Le vie anatomiche sottese al VCR sono state ampiamente caratterizzate, mentre si sa di meno per quanto riguarda il VMR: si pensa che esso coinvolga una via oligosinaptica che viaggia dal nucleo

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso".
Università degli Studi di Sassari.

vestibolare mediale e preposito ipoglosso al nucleo motore trigeminale bilateralmente, attraverso la formazione reticolare (Giaconi et al. 2006; Cuccurazzu et al. 2007)

A causa della potenziale capacità di studiare in maniera indiretta il tronco dell'encefalo, questi potenziali (in particolare il cVEMP e l'oVEMP) sono stati utilizzati per lo studio di numerose patologie neurologiche che coinvolgono il tronco dell'encefalo, mostrando in molti casi una differenza tra pazienti e soggetti sani. In modo particolare, studi eseguiti su pazienti con stroke e con sclerosi multipla ha permesso di evidenziare come l'alterazione dei VEMPs si correla con un danno strutturale a livello del tronco encefalico (Oh et al, 2012). Nella PD, l'unico studio disponibile in letteratura riguarda i cVEMP (Pollak et al., 2009) ed evidenzia una differenza significativa tra pazienti e soggetti normali, in particolare modo nel senso di un'assenza del riflesso nei pazienti, con un potenziale di morfologia normale in quelli con cVEMP presente. L'assenza del potenziale cVEMP nei pazienti si correlava con lo status di depressione e con l'utilizzo di farmaci antidepressivi. Tuttavia, questo studio si presta a delle critiche di tipo metodologico: in particolare fra pazienti con PD e soggetti sani vi era una differenza di età significativa, laddove è noto che l'età è un fattore modificante la morfologia dei VEMPs. Inoltre, le correlazioni eseguite con i sintomi clinici dei pazienti erano ottenute tramite la registrazione dei records clinici e non tramite scale apposite o esami strumentali più sensibili. Inoltre, data l'associazione con l'assunzione di farmaci antidepressivi,

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso". Università degli Studi di Sassari.

un effetto farmacologico di questi sul potenziale – peraltro non noto - non poteva essere escluso.

Date queste premesse, lo scopo del nostro studio è stato quello di utilizzare una batteria di VEMPs che ci permettesse di studiare, da un punto di vista funzionale, il tronco encefalico nella sua estensione in una coorte di pazienti con PD e stabilire se vi sono differenze quantitative e qualitative rispetto a una coorte di soggetti sani, raggruppati per sesso e per età. Ci siamo inoltre prefissi di trovare una correlazione tra alterazioni a carico di questi potenziali e presenza di sintomi non-motori di PD, che possono essere collegati ad una disfunzione del tronco encefalico quali disturbi del sonno REM, sonnolenza diurna e depressione. Tra i sintomi da esaminare abbiamo scelto di includere anche l'instabilità posturale, nonostante il substrato clinico-patologico si ritenga essere più esteso nel senso di una disfunzione dell'integrazione sensitivo-motoria a livelli gerarchicamente più elevati dell'encefalo. Poiché lo studio dei VEMPs può permettere di analizzare la funzione vestibolare centrale, in sinergia con la funzione posturale dei muscoli del collo ed elevatori della mandibola e con la funzione visiva, l'ipotesi è che questi possano contribuire alla genesi dell'instabilità posturale nei pazienti con PD. Infatti i pazienti con PD mostrano un aumento della dipendenza dagli stimoli visivi per il mantenimento dell'equilibrio (Bronstein et al., 1990) e piccole inaccurately nella percezione visiva possono pertanto incrementare l'instabilità e contribuire alla genesi delle cadute anche in assenza di disturbi della percezione come ad esempio, oscillopsia (Pollak et al., 2009).

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso".
Università degli Studi di Sassari.

MATERIALI E METODI

Sono stati reclutati per lo studio 19 pazienti con PD (12 maschi) diagnosticata secondo i criteri diagnostici attualmente in uso afferenti dall'ambulatorio dei Disturbi del Movimento della Clinica Neurologica dell'Università di Sassari, e 15 soggetti sani (9 maschi), come controlli. I pazienti selezionati dovevano avere una buona risposta alla L-DOPA, in assenza di sintomi rilevanti di fluttuazioni, discinesie, o sintomi da prolungato uso di L-DOPA. Nessuno dei pazienti presentava disturbi cognitivi in generale e demenza in particolare e nessuno aveva segni clinici di anomalie posturali come flessione laterale del tronco, condizione che si può associare ad alterazioni vestibolari di tipo periferico (Vitale et al., 2011).

Nell'arruolamento, sono stati rispettati i seguenti criteri di esclusione: 1) precedenti disturbi a livello dell'angolo ponto-cerebellare; 2) pregresse vestibulopatie periferiche e/o sezioni del VIII nervo cranico; 3) storia di disturbi otorinolaringoiatrici; 4) storia di traumi cervicali; 5) storia di emicrania; 6) presenza di disturbi ortopedici a livello del rachide cervicale; 7) disturbi stomatognatici gravi; 8) uso di farmaci ad azione sull'eccitabilità del SNC come benzodiazepine, antidepressivi, farmaci antiepilettici.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una valutazione clinica e ad una valutazione neurofisiologica, mentre i controlli sani solo alla valutazione neurofisiologica.

Valutazione clinica

i pazienti sono stati sottoposti, oltre che ad un esame neurologico generale con somministrazione del questionario UPDRS (United Parkinson's Disease Rating Scale), ad una batteria di scale di valutazione di diversi sintomi motori e non-motori, in particolare:

- La Epworth Sleepiness Scale (ESS) che è una scala di autovalutazione di 8 items che illustrano aspetti della vita quotidiana nei quali il paziente valuta (attraverso uno score da 0 a 3) la probabilità di avere sonnolenza (Johns, 1991). Un punteggio inferiore a 10 è considerato come normale, mentre scores maggiori indicano un aumento della possibilità di avere episodi di sonnolenza diurna. La ESS ha trovato applicazione come strumento facile ed affidabile anche nella PD (Kumar et al., 2003).
- La Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS) è un questionario che valuta un ampio range di sintomi notturni che influenzano la qualità del sonno, validato specificamente per la PD (Chaudhuri et al., 2002); esso si compone di 15 domande di autovalutazione che coprono tutte le possibili cause di interruzione del sonno, quali fenomeni motori, non-motori e problematiche generali che si possono incontrare nella PD (Trenkwalder et al., 2011). I pazienti segnano per ognuno di questi

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso".
Università degli Studi di Sassari.

items un punteggio da 0 a 10, dove 0 corrisponde al grado peggiore mentre 10 corrisponde a un punteggio eccellente. Non sono descritti cut-off per il PDSS (Chaudhuri et al., 2002), tuttavia, punteggi inferiori a 5 nei singoli items sono considerati indice di disturbo del sonno (American Sleep Association, 1997).

- La REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire (RBDSQ) è un questionario di autovalutazione composto di 10 items (un item diviso in 5 sottoitems) nel quale vengono descritte delle situazioni di frequente riscontro nel corso del disturbo del sonno REM, a cui veniva richiesto di rispondere se si riconoscevano o no tramite una risposta dicotomica (si/no). Il cut-off per questo test è un punteggio maggiore di 5/14 (Stiasny-Kolster et al., 2007). Questa scala è stata validata anche per la PD, nella quale un cut-off di 6/14 è risultato essere quello con la maggiore sensibilità e specificità (Nomura et al., 2011).
- La Geriatric Depression Scale (GDS) è una scala di valutazione della depressione, la quale utilizza una serie di 30 domande che descrivono situazioni e stati d'animo della vita quotidiana, alcuni di tipo positivo (es. sei di buon umore la maggior parte del tempo?) altre di tipo negativo (es. pensi di aver più problemi di memoria rispetto agli altri?) ai quali i pazienti rispondono secondo un criterio dicotomico (si/no). All'accezione negativa della risposta viene assegnato un punteggio di 1, a quella positiva un punteggio di 0. Scores da 0 a 9 indicano orientativamente un'assenza di depressione, punteggi da 10 a 19 indicano una depressione lieve, punteggi oltre il 20 indicano una depressione grave.

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso". Università degli Studi di Sassari.

- Il MiniBESTest è un mezzo di screening clinico della presenza di disturbi dell'equilibrio di 14 items, derivato da una scala più ampia (BESTest, Horak et al., 2009) e che permette una più veloce somministrazione senza perdere in specificità e sensibilità (Franchignoni et al., 2010). Esso si avvale di diverse prove motorie nelle quali il paziente esegue delle prove di equilibrio statico e dinamico. Nella PD, l'uso del MiniBESTest ha mostrato maggiore sensibilità e specificità rispetto al Berg Balance Scale (BBS), una scala per la valutazione dell'equilibrio statico molto utilizzata in questa malattia, senza mostrare il "*ceiling effect*" a cui il BBS è soggetto (King et al., 2012). In quest'ultimo studio è stato identificato un cut-off di 21/28.

La durata totale della sessione di valutazione clinica variava da 35 a 40 minuti.

Valutazione neurofisiologica:

Sia i pazienti che i controlli sono stati sottoposti, allo studio neurofisiologico dei VEMPs cervicale (VCR), masseterino (VMR) e oculare (VOR), secondo il seguente protocollo.

Le registrazioni sono state effettuate in una stanza poco rumorosa e in penombra, con i partecipanti seduti comodamente su una sedia confortevole dotata di appoggio per la testa e le braccia. I soggetti sono stati istruiti a contrarre i muscoli target (Sternocleidomastoideo per il VCR, Masseteri per il VMR e Obliquo Interno per il VOR) mantenendoli attivi ad un livello prestabilito (circa il 50% della

massima contrazione volontaria) e in maniera costante durante la registrazione, con l'aiuto di un feedback visivo.

La stimolazione vestibolare è stata indotta, per tutti i riflessi studiati, mediante la somministrazione mono- o binauricolare di clicks (300-500 stimoli della durata di 0,1 ms, frequenza 5 Hz, intensità 143 dB SPL) generati da un attenuatore (3505 HP attenuator, Cambridge Electronic Design LTD, Cambridge, UK), tramite un software (Signal 5.0 script for VEMP, Cambridge Electronic Design LTD, Cambridge, UK) e rilasciati uni e/o bilateralmente attraverso cuffie stereofoniche calibrate (TDH-49P earphones, Telephonics, Huntington, NY), durante la contrazione dei muscoli target. L'attività EMG sia non rettificata che rettificata è stata registrata bilateralmente (1902 quad system amplifier, Cambridge Electronic Design LTD, Cambridge, UK) con elettrodi di superficie, amplificata (x5000), filtrata (5-5000 Hz) e campionata (10 KHz) all'interno di una finestra temporale di 200 ms (50 ms pre-stimolo e 150 ms post-stimolo), utilizzando un convertitore analogico/digitale (1401 power, Cambridge Electronic Design LTD, Cambridge, UK) con un software di acquisizione e analisi (Signal 5.0) su PC. Per ogni riflesso, la registrazione dei VEMPs dai muscoli di interesse è stata eseguita come segue:

- 1) VCR: L'elettrodo attivo è stato posto, uno per lato, sopra la porzione superiore del SCM (8-12 cm circa sopra il ventre del muscolo dalla sua inserzione sternale); l'elettrodo di riferimento è stato posizionato sulla giunzione sterno-costale sopra lo sterno e l'elettrodo di terra al centro del manubrio sternale, secondo quanto riportato da Colebatch

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso". Università degli Studi di Sassari.

et al. (1994). La contrazione volontaria dei muscoli sternocleidomastoidei è stata ottenuta spingendo il capo contro una resistenza offerta dalle mani dell'esaminatore, posto dietro il soggetto.

- 2) VMR: L'elettrodo attivo è stato posto sul ventre dei muscoli masseteri (MM), 2 cm sopra l'angolo della mandibola, l'elettrodo di riferimento è stato posizionato sopra l'angolo mandibolare e la terra sulla fronte, secondo quanto riportato da Deriu et al. (2005). La contrazione volontaria dei MM è stata ottenuta mediante occlusione dei denti, nella modalità scelta come più confortevole per il soggetto.
- 3) VOR: l'elettrodo registrante è stato posto 1 cm sotto la palpebra inferiore controlateralmente alla stimolazione; l'elettrodo di riferimento è stato posto circa 15 mm sotto quello attivo, e la terra è stata posizionata sulla fronte. Per contrarre il muscolo Obliquo Interno, ai soggetti veniva chiesto di guardare un punto posto circa 25-30° sopra di loro, ad una distanza di circa 2 metri avanti a loro.

I pazienti sono stati valutati tutti di mattina, in un'unica sessione con la valutazione clinica, in fase ON. I controlli sono stati valutati preferibilmente di mattina. La durata della sessione neurofisiologica è stata di circa 35-40 minuti.

Per ogni potenziale, è stata registrata la latenza all'onset, la latenza al picco e l'ampiezza della risposta del riflesso. Queste sono state analizzate a partire dalla media dei tracciati EMG rettificati (n=500). Siccome l'ampiezza della risposta EMG è proporzionale al grado di contrazione del muscolo target (Colebatch et al. 1994), l'ampiezza dei

potenziali è stata considerata come rapporto dell'attività EMG media rettificata che precede lo stimolo.

Analisi statistica:

Per ognuno dei tre VEMPs esaminati, sono stati presi in considerazione un pattern di normalità e anormalità del potenziale; l'anormalità è stata a sua volta distinta in ritardo e assenza dell'onda. Per ogni potenziale sono state estratte tre variabili continue (ampiezza, latenza di inizio e latenza al picco), di cui solo la latenza al picco, parametro più costante dei tre, è stata presa in considerazione per l'analisi statistica. Il confronto tra pazienti e controlli per quanto riguarda le variabili discrete è stato fatto con un test χ^2 ; per quanto riguarda il confronto delle variabili continue, è stato utilizzato un test U di Mann-Whitney per campioni indipendenti. Nella seconda parte dell'analisi, è stato assegnato un punteggio per le registrazioni di ogni riflesso (0 per la normalità, 1 per il ritardo, 2 per l'assenza) in maniera da ottenere, per ogni soggetto, uno score relativo ad ogni potenziale testato (VEMP score). Sono state quindi confrontate le due popolazioni di pazienti e controlli secondo questa variabile. Infine, i VEMP score e il numero di riflessi alterati sono stati correlati con le caratteristiche cliniche dei pazienti ed i punteggi ottenuti alle scale cliniche con un test di correlazione di Spearman.

RISULTATI

Le caratteristiche demografiche e cliniche dei 19 pazienti arruolati sono riassunte nella seguente tabella (tabella 2), che riporta i valori medi con deviazione standard (DS).

Tabella 2 - Riassunto delle caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti, riportate come media (deviazione standard, DS).

PAZIENTI n = 19	
ETA (DS)	66.9 anni(5.84)
SESSO (M/F)	12/7
DURATA DI MALATTIA (DS)	6.16 anni(3.54)
LEDD (DS)	508.25 mg (204.5)
STADIO Hoehn & Yahr (DS)	2.4 (0.7)
UPDRS TOTALE (DS)	32.36 (13.8)
UPDRS III (DS)	13.6 (6.9)
MiniBESTest (DS)	21.2 (4.8)
ESS (DS)	8.57 (4.4)
PDSS (DS)	103.6 (22.6)
GDS (DS)	8.42 (4.92)
RBD-SQ (DS)	4.26 (1.6)

Scale di valutazione clinica: I valori ottenuti dai pazienti nelle scale di valutazione clinica dei sintomi presi in considerazione sono stati i seguenti: al MiniBESTest il valore medio è stato di 21,2/28 (\pm 4,8), con 7 pazienti (36,8%) che rientravano sotto il cut-off per la presenza di instabilità posturale e rischio di cadere.

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso". Università degli Studi di Sassari.

- Per l'ESS il valore medio era di 8,57/24 ($\pm 4,4$), con 8 pazienti (42,1%) che cadevano oltre il cut-off per la presenza di sonnolenza diurna.
- Al PDSS il valore medio è stato di 103,6/150 ($\pm 22,6$). Quattro pazienti su 19 (21%) aveva un punteggio al PDSS al di sotto di 80, indice di una tendenza ad avere una cattiva qualità del sonno.
- Il punteggio medio al GDS era di 8,42/30 ($\pm 4,92$); anche in questo caso 7 pazienti su 19 (36,8%) hanno totalizzato un punteggio compatibile con uno stato di depressione lieve o grave.
- Infine per il RBD-SQ il punteggio medio è stato di 4,26/10 ($\pm 1,6$); 5 persone (26,3%) avevano un punteggio oltre il limite per la presenza di un disturbo del sonno di tipo REM.

Categorizzazione quantitativa dei VEMPs: Ognuno dei riflessi presi in considerazione poteva essere normale o anormale e, all'interno della anormalità, ritardato o assente. Come criterio di anormalità, sono stati presi in considerazione un ritardo della latenza (oltre 2,5 DS rispetto ai valori dei controlli) o l'assenza della prima componente del potenziale, ossia l'onda P13 per il VCR, la P11 per il VMR e la N10 per il VOR. La figura 5 riporta la batteria dei tre riflessi normali, registrati da un soggetto di controllo rappresentativo.

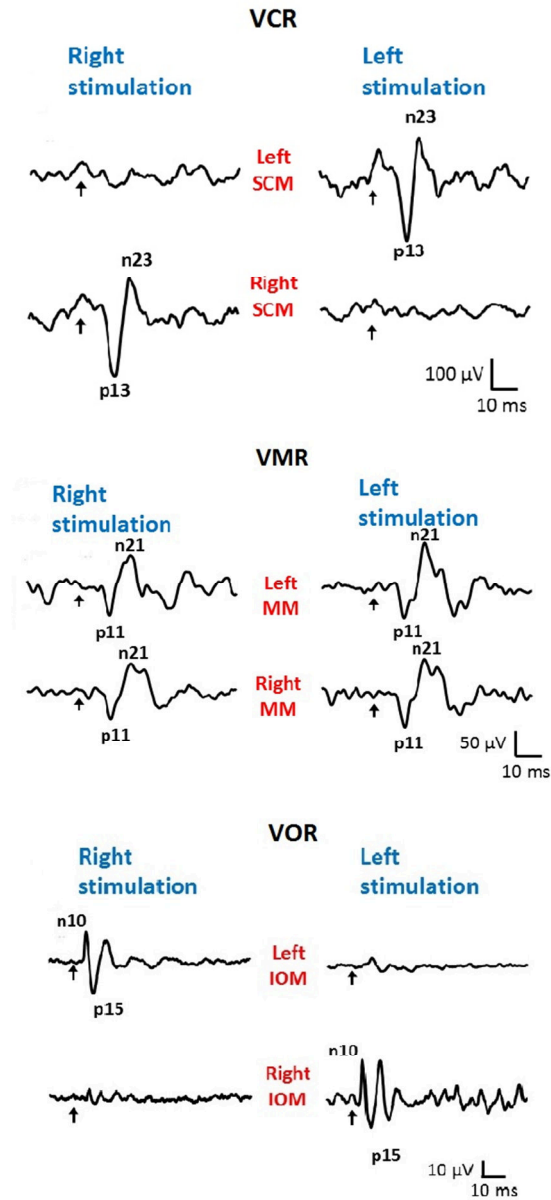


Figura 5- Prospetto dei tracciati dei potenziali VCR, VMR e VOR in un soggetto sano.

La Tabella 3 illustra la frequenza di alterazioni dei tre riflessi esaminati, riscontrata nei pazienti e nei soggetti di controllo di

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso". Università degli Studi di Sassari.

comparabile età e sesso. Come si può evincere dalla tabella, anomalità a carico del VCR sono state riscontrate nel 42,1% dei pazienti e 13,3% dei controlli, con una differenza tra i due gruppi che è risultata non significativa ($p=0.128$); il VMR era anormale nel 68,4% dei pazienti e nel 13,3% dei controlli, con una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi ($p=0.002$). Il VOR si presentava alterato nel 42,1% dei pazienti e nel 20% dei controlli, senza differenza significativa ($p=0.271$), così come riscontrato per il VCR.

In una successiva sub-analisi, le categorie “ritardo” e “assenza” sono state analizzate separatamente, dal momento che l’alterazione “ritardo” era distribuita in maniera molto simile tra pazienti e controlli, mentre i due gruppi si differenziavano chiaramente quando esaminati dal punto di vista dell’assenza del riflesso. La suddetta sub analisi (Tabella 3), ha evidenziato una differenza più marcata fra pazienti e controlli sani che risultava statisticamente significativa nel caso del VMR ($p=0.005$) e del VOR ($p=0.022$), mentre mostrava una tendenza alla significatività per il VCR ($p=0.056$), suggerendo quindi che l’assenza come pattern più distintivo tra pazienti e controlli.

Tabella 3 - Schema delle alterazioni a carico di ogni riflesso tra pazienti e controlli

Riflesso		Normale	Alterato (ritardo + assenza)	p
VCR	Pazienti	11 (57,9%)	8 (42,1%)	0.128
	Controlli	13 (86,6%)	2 (13,4%)	
Riflesso		Normale	Alterato (ritardo + assenza)	p
VMR	Pazienti	6 (31,6%)	13 (68,4%)	0.002
	Controlli	13 (86,6%)	2 (13,4%)	
Riflesso		Normale	Alterato (ritardo + assenza)	p
VOR	Pazienti	11 (57,9%)	8 (42,1%)	0.271
	Controlli	12 (80%)	3 (20%)	

Riflesso		Normale	Ritardato	Assente	p
VCR	Pazienti	11 (57,9%)	2 (10,5%)	6 (31,6%)	0.056
	Controlli	13 (86,6%)	2 (13,4%)	0	
Riflesso		Normale	Ritardato	Assente	P
VMR	Pazienti	6 (31,6%)	3 (15,8%)	10 (52,6%)	0.005
	Controlli	13 (86,6%)	1 (6,7%)	1 (6,7%)	
Riflesso		Normale	Ritardato	Assente	P
VOR	Pazienti	11 (57,9%)	1 (5,2%)	7 (42,1%)	0.022
	Controlli	12 (80%)	3 (20%)	0	

Patterns di alterazione dei VEMPs: Ad ogni singola registrazione è stato attribuito un punteggio come segue: 0 per la normalità, 1 per un ritardo, 2 per l'assenza. E' stato ottenuto pertanto uno score per ogni soggetto, relativo a ognuno dei tre riflessi esaminati. Gli scores dei pazienti erano più alti rispetto ai controlli (VCR $1,05 \pm 1,5$ versus $0,2 \pm 0,56$; VMR $3,47 \pm 3,17$ versus $0,6 \pm 2,06$; VOR $1,42 \pm 1,74$ versus $0,2 \pm 0,41$, vedi tabella 4), con i seguenti valori di probabilità: $p=0.05$ per il VCR, $p=0.02$ per il VMR e $p=0.038$ per il VOR. Anche considerando la batteria dei riflessi nel suo complesso, si evidenziava una differenza significativa tra pazienti e controlli ($p=0.001$).

Tabella 4 - Schema delle alterazioni a carico di ogni riflesso tra pazienti e controlli

Riflesso		Score (DS)	p
<i>VCR</i>	Pazienti	1,05 (1,5)	0.05
	Controlli	0,2 (0,56)	
<i>VMR</i>	Pazienti	3,47 (3,17)	0.002
	Controlli	0,6 (2,06)	
<i>VOR</i>	Pazienti	1,42 (1,74)	0.038
	Controlli	0,2 (0,4)	
<i>Tutti i VEMPs</i>	Pazienti	5,95 (4,92)	0.001
	Controlli	1 (2,07)	

Sono state inoltre confrontate le popolazioni di pazienti e controlli sulla base del numero dei riflessi alterati (Tabella 5), prescindendo dal tipo di riflesso: il 78,9% dei pazienti presentava almeno un riflesso alterato, contro il 40% dei controlli ($p=0.017$). La media dei riflessi alterati nei pazienti era di 1,57 ($\pm 1,07$) contro 0,46 ($\pm 0,64$) per i controlli ($p= 0.003$).

Tabella 5 - Confronto tra pazienti e controlli per numero di riflessi alterati

Numero riflessi alterati					
	0	1	2	3	p
PAZIENTI	4 (21%)	4 (21%)	7 (37%)	4 (21%)	0.017
CONTROLLI	9 (60%)	5 (33,3%)	1 (6,7%)	0	

Prendendo in considerazione i parametri latenza al picco P1, EMG medio e ampiezza corretta, non sono emerse differenze significative tra valori dei pazienti e controlli.

La tabella 6 riassume nel complesso i valori di sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e negativo rispettivamente per ognuno dei tre riflessi presi in considerazione, e per il numero di riflessi alterati.

Tabella 2 - Valori di sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e negativo per i tre VEMPs e per numero di riflessi alterati.

	SENSIBILITA	SPECIFICITA	VAL PRED POS	VAL PRED NEG
<i>VCR</i>	42,1%	86,6%	80%	54,1%
<i>VMR</i>	68,4%	86,6%	86,6%	68,4%
<i>VOR</i>	47,3%	80%	75%	54,5%
<i>1 Riflesso alterato</i>	78,9%	60%	71,4%	69,2%
<i>2 Riflessi alterati</i>	57,9%	93,3%	91,6%	63,6%
<i>3 Riflessi alterati</i>	21%	100%	100%	46,4%

Correlazioni tra alterazioni dei VEMPs e caratteristiche cliniche dei pazienti: E' stata calcolata la correlazione tra gli scores relativi ad ogni singolo riflesso e le caratteristiche cliniche dei pazienti con PD. Con l'eccezione del VMR, è stata trovata una correlazione tra alterazioni dei riflessi e alti punteggi al RBD-SQ, che si accentuava prendendo in considerazione lo score totale ($p=0.014$). Trends verso una correlazione sono stati trovati tra bassi punteggi al PDSS e alterazioni del VOR ($p=0.063$) e alti punteggi al GDS e VCR ($p=0.07$). Il numero di riflessi alterati si associava a uno stadio maggiore di malattia ($p=0.05$) (tabella 7).

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso". Università degli Studi di Sassari.

Tabella 7 - Correlazioni tra gli scores relativi ad ogni VEMP e caratteristiche e scale cliniche dei pazienti con PD (Coefficiente di correlazione di Spearman).

Variabile	Scores VCR		Scores VMR		Scores VOR		Scores totali	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
Età	0,342	.152	0,048	.846	0,238	.326	0,206	.398
Anni di <u>malat.</u>	-0,089	.717	-0,162	.507	-0,038	.878	-0,160	.512
LEDD	-0,062	.800	0,058	.812	0,061	.806	-0,012	.963
H&Y	0,041	.866	0,199	.414	0,359	.132	0,283	.240
UPDRS totale	-0,004	.987	0,161	.511	0,289	.230	0,224	.367
UPDRS III	-0.106	.665	0,382	.106	0,306	.202	0,358	.133
<u>MiniBESTest</u>	-0,296	.218	-0,282	.243	-0,292	.225	-0,398	.092
ESS	-0,286	.235	-0,167	.495	-0,162	.508	-0,201	.409
PDSS	-0,365	.125	-0,129	.600	-0,435	.063	-0,128	.602
GDS	0,423	.071	-0,082	.740	0,250	.302	0,135	.581
RBD	0,539	.017	0,320	.182	0,470	.042	0,554	.014

DISCUSSIONE

Nel presente studio è stata esplorata la funzionalità del tronco encefalico di pazienti affetti da malattia di Parkinson e, per confronto, in una popolazione di soggetti sani di pari età e sesso, mediante la valutazione sistematica di una batteria di potenziali miogenici vestibolari o VEMPs, che nello specifico corrispondono ai riflessi vestibolo-cervicale (VCR), vestibolo-masseterino (VMR) e vestibolo-oculare (VOR). La comprensione della fisiopatologia del tronco encefalico nella PD è un filone di ricerca florido e solo negli ultimi anni in via di comprensione: studi clinici e neuropatologici hanno sensibilizzato grandemente la comunità scientifica riguardo l'importanza di questo sistema anatomo-funzionale, in particolare nelle primissime fasi di malattia. Uno degli obiettivi di questo filone di ricerca è quello di trovare dei markers clinici, neuroradiologici o neurofisiologici o capaci di rilevare un danno a questo livello, possibilmente in una fase nella quale i sintomi clinici non si sono ancora sviluppati. Il presente lavoro si inserisce in questo contesto, con particolare riguardo all'aspetto neurofisiologico.

Dal punto di vista clinico, lo studio si è concentrato in maniera specifica sulla costellazione dei sintomi prodromici della malattia come disturbi autonomici, iposmia, stipsi, depressione, disturbi del sonno, disturbi dell'udito o disturbi comportamentali. Sebbene alcuni di questi sintomi (in particolare iposmia e disturbi del sonno di tipo REM) presentino una forte correlazione con lo sviluppo successivo di PD, la loro caratteristica comune è che sono sintomi aspecifici e

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso".
Università degli Studi di Sassari.

comuni e non è possibile eseguire degli screening sulla popolazione generale, sulla base della presenza di uno o più di tali sintomi. Follow-up prospettici sono possibili su popolazioni predeterminate a rischio, come familiari di soggetti con PD o soggetti esposti a fattori di rischio di tipo ambientale, ma anche in questi casi la presenza di uno o più dei sintomi prodromici non costituisce un marker oggettivo di vero rischio per lo sviluppo futuro di PD.

La comprensione sempre maggiore dei meccanismi di degenerazione e morte neuronale nelle patologie neurodegenerative e nel PD in particolare, ha portato allo studio di numerosi potenziali biomarker a livello del liquido cefalo-rachidiano, ognuno di essi con un livello predittivo più o meno alto. In particolare, lo studio dei livelli di proteina tau, β -amiloide, dei metaboliti dell' alfa-sinucleina e della proteina DJ-1 nel liquor di pazienti con PD e soggetti a rischio ha mostrato dei risultati promettenti (Parnetti et al., 2013). Tali markers clinici, oltre che essere ancora in fase di studio e non predittivi con buona sicurezza per lo sviluppo di malattia, vengono ottenuti con metodiche ancora non ampiamente disponibili sul territorio.

Dal punto di vista neuroradiologico, il marker di sicuro più promettente è costituito dall'iperecogenicità della SN alla sonografia transcranica parenchimale (Berg et al., 2013). Questo parametro, presente nel 90% dei soggetti con PD e nel 10% circa di soggetti sani, costituisce un sensibile marker diagnostico per PD ma negli ultimi anni è risultato essere anche un utile marker di rischio per PD, come evidenziato negli studi di follow-up di controlli sani con

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso". Università degli Studi di Sassari.

ipercogenicità della SN (Berg et al., 2013). Altri metodi di imaging, come le sequenze a diffusione di Risonanza Magnetica o studi funzionali di medicina nucleare sono in grado di evidenziare differenze anatomo-funzionali a livello del tronco encefalico nella PD (Scherfer et al., 2011; Hilker et al., 2003) ma tali metodi, per costi e disponibilità, non possono essere considerati mezzi di studio applicabili su larga scala.

Dal punto di vista neurofisiologico, i risultati degli studi degli ultimi 20 anni sono stati a volte non univoci: sebbene il VOR non sia alterato nei pazienti con PD (Rascol et al., 1993) e non vi siano differenze tra pazienti e controlli per quanto riguarda il riflesso di ammiccamento (Nakashima et al., 1993), il ciclo di recupero della componente R2 è significativamente incrementato nella malattia di Parkinson (Basso & Evinger, 1996) e la plasticità a lungo termine a carico di questo sistema è ridotta (Battaglia et al., 2006). Prendendo in considerazione il sistema trigeminale, pazienti con PD mostrano un aumento della latenza del Riflesso Trigemino Collico (Perrotta et al., 2005) mentre pazienti con Paralisi Sopranucleare Progressiva mostrano prevalentemente un'assenza del riflesso (Bartolo et al., 2008) mentre appaiono normali nell'Atrofia Multi Sistemica nella variante Parkinsoniana (Serrao et al., 2011). Tuttavia, al di là di qualche correlazione con singoli items della scala UPDRS (Perrotta et al., 2005), non è stato possibile associare tali anomalie ad un sintomo o stato della malattia di Parkinson. Il Riflesso Trigemino Collico ha in comune con i VEMP, il fatto di essere anch'esso un potenziale miogenico. Per quel che ci risulta, in letteratura è presente un solo Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso". Università degli Studi di Sassari.

studio che abbia testato i VEMP nella PD secondo il metodo utilizzato nello studio presente. In particolare, questo studio (Pollak et al., 2009) ha focalizzato la sua attenzione sul VEMP cervicale e ha dimostrato che questo potenziale è assente in una significativa proporzione di pazienti con PD, rispetto a controlli sani. Questi ultimi, tuttavia, presentavano un'età media significativamente bassa rispetto ai probandi, laddove è noto che la morfologia dei VEMP si modifica in maniera lineare con l'età (Singh et al., 2013). Nel presente studio, i VEMPs analizzati hanno il pregio di consentire un'esplorazione funzionale del tronco encefalico che si estende dalla giunzione bulbo-cervicale al mesencefalo (Colebatch et al 1994; Deriu et al. 2005; 2007; Rosengren et al., 2005). I risultati hanno dimostrato che la frequenza di anomalie del VCR, del VMR e del VOR, sia presi singolarmente che in batteria, riscontrata nella popolazione dei pazienti è significativamente maggiore di quella riscontrata in soggetti sani di pari età e sesso.

Nel nostro campione, l'assenza del riflesso era il pattern di alterazione più rappresentato, mentre al contrario non è stata trovata una differenza significativa tra pazienti e controlli riguardo alle caratteristiche morfologiche dei potenziali esaminati, con particolare riferimento ad alterazioni dell'ampiezza o della latenza. Ciò è in linea con quanto ci si può attendere da una patologia degenerativa, che colpisce la cellula neuronale nel suo insieme: nella sclerosi multipla, una patologia, almeno nelle prime fasi, a carattere prevalentemente infiammatorio demielinizzante, tali riflessi sono alterati soprattutto nel senso di un'aumento della latenza (Gazioglu & Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso". Università degli Studi di Sassari.

Boz, 2012; Bandini et al., 2004; Murofushi et al., 2001) e una lesione focale a livello del tronco dell'encefalo spesso porta ad un ritardo nella latenza del VEMP cervicale (Rosengren & Colebatch, 2011b; Rosengren et al., 2007). Tuttavia, altri studi hanno mostrato, sia per il VCR che per il VOR, che anche nella Sclerosi Multipla il pattern prevalente può essere l'assenza della risposta (Versino et al., 2002; Patkò et al., 2007; Rosengren & Colebatch 2011b; Gabelić et al., 2013), a sostegno dell'ipotesi che quando il danno coinvolge l'assone e/o il corpo cellulare, si verifica un blocco di conduzione che porta ad una riduzione della scarica motoneuronale o una desincronizzazione del segnale. Queste alterazioni a loro volta portano ad una alterata conduzione del segnale lungo la via nervosa, che a sua volta determina una scarica meno sincronizzata e quindi una minore sommazione spaziale a livello del motoneurone, che traduce la sua risposta in un segnale di ampiezza ridotta o, nei casi più gravi, nella sua assenza. La malattia di Alzheimer è una patologia degenerativa che condivide alcune dinamiche con la PD: è data da una degenerazione neuronale (anche se a carico di altre strutture anatomiche), è progressiva e anch'essa riconoscerebbe un andamento temporale a partire dal tronco encefalico, sebbene con pattern diversi dalla PD. Uno studio recente (Birdane et al., 2012) ha evidenziato che pazienti con Mild Cognitive impairment e AD presentavano alterazioni del VEMP cervicale, sia nel senso di un'assenza che nel senso di un ritardo delle latenze delle risposte. Tale alterazione era più rappresentata in persone con Malattia di Alzheimer in stadio medio-grave rispetto a persone con Alzheimer

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso". Università degli Studi di Sassari.

lieve, o Mild Cognitive Impairment, come se esistesse un gradiente. Gli autori suggeriscono che la batteria dei VEMP possa essere utilizzata come mezzo di studio della malattia al livello del tronco dell'encefalo, quando altri sintomi di pertinenza corticale non si sono ancora sviluppati. In questo senso, così come nel caso del nostro studio, è possibile che uno studio di follow-up su pazienti o su soggetti a rischio possa rivelare un ruolo dei VEMP in questo senso.

Prendendo in considerazione gli scores relativi ad ogni riflesso, emerge che le anomalie si concentrano maggiormente a livello del VMR e del VOR (rispettivamente $p=0.005$ e $p=0.02$, mentre per il VCR $p=0.56$). Questo gradiente rostro-caudale di alterazione dei riflessi potrebbe deporre per un gradiente di gravità delle alterazioni anatomo-funzionali a livello del tronco encefalico nei pazienti con PD: in realtà la coorte da noi studiata è costituita da pazienti con PD conclamata e presente già da alcuni anni (in media 6,16 anni) e la presenza di un florido pattern di sintomi non-motori, nonché la vicinanza di strutture esaminate dal VOR con le regioni mesencefaliche nelle quali sono presenti la sostanza nera e il nucleo peduncolo pontino, che sono tra le strutture anatomiche coinvolte con maggior frequenza nella PD (Braak et al., 2003) possono giustificare il riscontro di questo pattern di alterazioni. Questo può essere l'oggetto di studi più approfonditi.

La batteria dei riflessi ha, nel complesso, buona specificità e valore predittivo positivo mentre invece ha bassa sensibilità; queste caratteristiche sono tanto maggiori quanto più consideriamo le

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso". Università degli Studi di Sassari.

alterazioni dei riflessi nel loro insieme (93,3% di specificità e 91,6% di valore predittivo positivo per quanto riguarda l'assenza di almeno due riflessi, con sensibilità e valore predittivo negativo a valori ancora accettabili). Tali caratteristiche, unite al fatto che i VEMPs hanno caratteristiche di buona ripetibilità e basso costo, rendono questi test nel loro insieme un buon esame di screening di questo tipo di popolazione. E' auspicabile uno studio prospettico su popolazioni più ampie per confermare questo dato.

I VEMPs studiano un tratto che comprende sia le vie vestibolari afferenti periferiche che le vie centrali tronco-encefaliche. Nel corso degli anni, sono stati condotti alcuni studi al fine di valutare la funzione vestibolare nei pazienti con PD che però hanno dato risultati contrastanti: Reichert et al. (Reichert et al., 1982) riportarono una maggior frequenza di anomalie ai test calorici nei pazienti con PD, dato non confermato successivamente (White et al., 1983); in ogni caso non sono state descritte correlazioni tra disfunzioni vestibolari periferiche e sintomatologia della PD come, ad esempio, alterazione posturale (Pastor et al., 1993). Alterazioni periferiche del sistema vestibolare sono state descritte con grande frequenza in pazienti con PD e deformazioni posturali, come Sindrome di Pisa, suggerendo un nesso fra le due condizioni. Nel nostro campione sono state trovate deboli correlazioni tra alterazioni nella batteria dei VEMP e bassi punteggi al MiniBESTest (punteggi inferiori a 21/28 indicano un maggior rischio di cadute), sebbene fosse evidente un trend in questo senso ($\rho=-0,398$; $p=0,09$), che probabilmente un

incremento della numerosità del campione potrebbe rendere significativo.

Il ruolo del sistema vestibolare nella genesi dell'alterazione posturale nella PD è ancora dibattuto, e le teorie attuali depongono per una disfunzione dell'integrazione sensitivo-motoria ad un livello encefalico gerarchicamente più alto. Sia il VCR che il VOR sono dei riflessi che servono al mantenimento della posizione del capo e del collo nello spazio, nel corso di accelerazioni lineari alle quali questo è sottoposto, e potrebbero identificare disfunzioni funzionali posturali a questo livello. Un nesso fra disfunzione vestibolare e PD può essere spiegato dalla presenza di una via di connessione del tratto nigro-striato-collicolare (Henzi et al., 1990). Tuttavia, sono necessari studi più approfonditi che valutino specificatamente questo aspetto, considerando anche l'effetto della terapia con L-DOPA su questo sistema.

Nel nostro studio è stata trovata una correlazione tra scores dei VEMPs e alti punteggi alla RBD-SQ ($\rho=0,539$ per il VCR; $0,320$ per il VMR; $0,470$ per il VOR e $0,554$ per la somma degli scores). Nello studio di Pollak (Pollak et al., 2009) è stata trovata una correlazione tra alterazioni al cVEMP e depressione ed uso di farmaci antidepressivi. Nel lavoro presente è stata trovata una debole correlazione tra score dei cVEMP e alti punteggi alla GDS ($\rho=0,423$ $p=0,07$). Nella generazione del sonno REM sono importanti molte strutture del tronco encefalico come il PPN e il *locus subcoeruleus*. Il ruolo delle cellule colinergiche del PPN e del sistema colinergico in

genere nella generazione del sonno REM e della conseguente atonia

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso".
Università degli Studi di Sassari.

è ben noto (Kotagal et al., 2012), e il ruolo di questo neurotrasmettitore nella RBD è stato verificato indirettamente da uno studio di Stimolazione Magnetica Transcranica, nel quale persone con PD e RBD avevano una maggiore riduzione della SAI rispetto a persone con PD senza RBD (Nardone et al., 2012). Per il complesso *locus coeruleus/subcoeruleus*, l'esistenza di un collegamento tra questa struttura anatomica e disturbo del sonno di tipo REM negli animali è stata confermata nell'uomo da un recente lavoro nel quale il complesso *coeruleus/subcoeruleus* era meno evidenziabile radiologicamente in persone con PD e RBD rispetto a persone con PD senza RBD e controlli sani (Garcia-Lorenzo et al., 2013). La correlazione tra anomalie ai VEMPs e RBD può essere spiegata a livello anatomo-funzionale, dalla presenza di un collegamento tra *locus subcoeruleus* e nuclei vestibolari superiore e laterale, evidenziata nell'animale (Schuerger & Balaban, 1999). La patogenesi della depressione nella PD non è chiara (Remy et al., 2005) ma sarebbe legata da un punto di vista anatomo-funzionale ad una degenerazione del nucleo del *raphe* mediano, situato nella parte mediale del tegmento del ponte. Nel lavoro di Pollak (2009), la correlazione tra anomalie al cVEMP e presenza di depressione è stata messa in relazione con la presenza di proiezioni serotoninergiche che, a partire dal *raphe* mediano, andrebbero fino ai nuclei vestibolari (Halberstadt & Balaban, 2007). Non sono note possibili interazioni di neurotrasmettitori o modulazioni farmacologiche capaci di influenzare la morfologia dei VEMPs è possibile che circuiti collaterali mediati da alcuni dei neurotrasmettitori menzionati in precedenza

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso".
Università degli Studi di Sassari.

siano in grado di modificare questi riflessi, i quali potrebbero avere, per contro, a capacità potenziale di rilevare indirettamente una disfunzione locale a carico di questi sistemi.

In conclusione, questo studio mostra per la prima volta che la valutazione combinata dei riflessi vestibolo-cervicale, vestibolo-masseterino e vestibolo-oculare è un metodo affidabile, semplice da implementare, poco costoso e non invasivo che permette di studiare la funzionalità del tronco encefalico in pazienti con PD. Il set completo di riflessi utilizzato nel presente studio permette una valutazione del tronco encefalico in tutta la sua estensione caudo-rostrale, dalla giunzione bulbo-cervicale al mesencefalo, mentre la valutazione del singolo riflesso consente di stimare la funzionalità di diverse regioni del tronco, nelle quali sono localizzati i circuiti che li mediano. La valutazione combinata dei tre riflessi potrebbe fornire uno strumento aggiuntivo per la valutazione funzionale del tronco encefalico in questa malattia, in assenza di test neurofisiologici standardizzati che documentino e monitorino la sua funzionalità, è a nostro parere di grande interesse, nell'ottica della ricerca di test facili da implementare in fasi precoci di malattia e di marker oggettivi, in vista dell'utilizzo temporalmente sempre più precoce di terapie ad azione neuroprotettiva. In questo senso, lo studio da noi eseguito fornisce una fotografia puntuale in una popolazione di persone con PD comunque eterogenea: sviluppi futuri di questo studio sono la caratterizzazione di soggetti a rischio di sviluppare PD o di persone di nuova diagnosi, ancora libere da terapia con L-DOPA (Potter-Nerger

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso".
Università degli Studi di Sassari.

et al., 2012) nonché la caratterizzazione di questa batteria di riflessi nel tempo, con studi di follow-up.

BIBLIOGRAFIA

Ahn BH, Kim HA, Yi Ha et al.: abnormal cervical vestibular-evoked myogenic potential in anterior inferior cerebellar artery territory infarction: frequency, pattern and a determinant. *J Neurol Sci* (2011 Aug 15;307(1-2):114-9

Allena M, Magis D, De Pasqua V et al.: The vestibulo-collic reflex is abnormal in migraine. *Cephalalgia* (2007) Oct;27(10):1150-5

Aranda C, Meza A, Rodriguez R et al.: diabetic polyneuropathy may increase the handicap related to vestibular disease. *Arch Med Res* (2009) Apr;40(3):180-5

Axelsson A: comparative anatomy of cochlear blood vessels. *Am J Otolaryngol* (1988) Nov-Dec;9(6):278-90

Aw ST, Haslwanter T, Halmagyi GM et al.: Three-dimensional vector analysis of the human vestibuloocular reflex in response to high-acceleration head rotations. I. Responses in normal subjects. *J Neurophysiol* (1996) Dec;76(6):4009-20

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso". Università degli Studi di Sassari.

Aw ST, Fetter M, Cremer PD et al.: Individual semicircular canal function in superior and inferior vestibular neuritis. *Neurology* (2001) Sep 11;57(5):768-74

Aw ST, Todd MJ, Aw GE et al.: Gentamicin vestibulotoxicity impairs human electrically evoked vestibulo-evoked reflex. *Neurology* (2008) Nov 25;71(22):1776-82

Baier B, Dieterich M: Vestibular-evoked myogenic potentials in “vestibular migraine” and Meniere’s disease: a sign of an electrophysiological link? *Ann N Y Acad Sci* (2009) May;1164:324-7

Baker KG, Halliday GM, Hornung JP et al.: distribution, morphology and number of monoamine-synthesizing and substance P-containing neurons in the human dorsal raphe nucleus. *Neuroscience* (1991); 42(3):757-75

Bandini F, Beronio A, Ghiglione E et al.: The diagnostic value of vestibular evoked myogenic potentials in multiple sclerosis. *J Neurol* (2004) May;251(5):617-21

Baron EP, Cherian N, Tapper SJ: role of greater occipital nerve blocks and trigger point injections for patients with dizziness and headache. *Neurologist* (2011) Nov;17(6):312-7

Bartolo M, Serrao M, Perrotta A et al.: Lack of trigemino-cervical reflexes in progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* (2008) Jul 30;23(10):1475-9

Basso MA, Evinger C: An explanation for reflex blink hyperexcitability in Parkinson’s disease. II Nucleus raphe magnus. *J Neurosci* (1996) Nov 15;16(22):7318-30

Basta D, Todt I, Ernt A: Characterization of age-related changes in vestibular evoked myogenic potentials. *J Vestib Res* (2007);17(2-3):93-8

Battaglia F, Ghilardi MF, Quartarone A et al.: Impaired long term potentiation-like plasticity of the trigeminal blink reflex circuit in Parkinson’s disease. *Mov disord* (2006) Dec;21(12):2230-3

Bektas D, Gazioglu S, Arslan S et al.: VEMP responses are not affected in non-insulin-dependent diabetes mellitus patients with or without polyneuropathy. *Acta Otolaryngol* (2008) Jul;128(7):768-71

Berg D, Supprian T, Hofmann E et al.: Depression in Parkinson’s disease: brainstem midline alteration on transcranial sonography and magnetic resonance imaging. *J Neurol* (1999) Dec;246(12):1186-93

Berg D, Behnke S, Seppi K et al.: Enlarged hyperechogenic substantia nigra as a risk marker for Parkinson’s disease. *Mov Disord* (2013) Feb;28(2):216-9

Bickford RG, Jacobson JL, Cody DT: Nature of average evoked potentials to sound and other stimuli in man, *Ann N Y Acad Sci* (1964) May 8;112:204-23

Edoardo Rosario de Natale, “I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico”. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in “Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso”. Università degli Studi di Sassari.

Birdane L, Incensulu A, Gurbuz MK et al.: Sacculocollic reflex in patients with dementia: is it possible to use it for early diagnosis? *Neurol Sci* (2012) Feb;33(1):17-21

Boeve BF, Dickson DW, Olson EJ et al: insights into REM sleep behavior disorder pathophysiology in brainstem-predominant Lewy body disease. *Sleep Med* (2007) Jan;8(1):60-4

Boldingh MI, Liøstad U, Mygland A et al.: Vestibular sensitivity in vestibular migraine: VEMPs and motion sickness susceptibility. *Cephalalgia* (2011) Aug;31(11):1211-9

Bower JH, grossardt BR, Maraganore DM et al.: Anxious personality predicts an increased risk of Parkinson's disease. *Mov Disord* (2010) Oct15;25(13):2105-13

Braak H, Braak E: Pathoanatomy of Parkinson's disease. *J Neurol* (2000) Apr;247 Suppl 2:II3-10

Braak H, Del Tredici K, Rüb U et al.: Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* (2003) Mar-Apr;24(2):197-211

Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U et al.: Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell tissue res* (2004) Oct;318(1):121-34

Braak H, Müller CM, Rüb U et al.: Pathology associated with sporadic Parkinson's disease-where does it end? *J Neural transm Suppl.* (2006);7089-97

Brantberg K, Granath K, Schart N: Age-related changes in vestibular evoked myogenic potentials. *Audiol Neurootol* (2007);1284):247-53

Bremmer F, Schlack A, Shah NJ et al.: Polymodal motion processing in posterior parietal and premotor cortex: a human fMRI study strongly implies equivalencies between humans and monkeys. *Neuron* (2001) Jan;29(1):287-96

Bronstein AM, Rudge P, Beechey AH: spasmodic torticollis following unilateral VIII nerve lesions: neck EMG modulation in response to vestibular stimuli. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (1987) May;50(5):580-6

Bronstein AM, Hood JD, Gresty MA et al.: Visual control of balance in cerebellar and parkinsonian syndromes. *Brain* (1990) Jun;113 /Pt 3);767-79

Brooks DJ, Pavese N: Imaging biomarkers in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol* (2011) Dec;95(4):614-28

Chaudhuri KR, Pal S, DiMarco A et al.: The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2002) Dec;73(6):629-35

Cherchi M, Bellinaso NP, Card K, et al.: Sound evoked triceps myogenic potentials. *Otol Neurotol* (2009) Jun;30(4):545-50

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso". Università degli Studi di Sassari.

Cherian N: Vertigo as a migraine phenomenon. *Curr Neurol Neurosci Rep* (2013) Apr;13(84):343

Chiappa KH, Martin JB, Young RR: Diagnostic methods in Neurology. Disorders of the Central Nervous System. In: Harrison's principles of internal medicine. Martin JB (ed). McGraw hill, Inc. Hamburg. Pp 1913-21

Chihara Y, Iwasaki S, Ushio M et al.: Ocular vestibular-evoked myogenic potentials (oVEMPs) require extraocular muscles but not facial or cochlear nerve activity. *Clin Neurophysiol* (2009) Mar;120(3):581-7

Chudler EH, Dong WK: The role of basal ganglia in nociception and pain. *Pain* (1995) Jan;60(1):3-38

Cody DT, Jacobson JL, Walker JC, Bickford RG: Averaged evoked myogenic and cortical potentials to sound in man. *Ann Otol Rhinol Laryngol* (1964) Sep;73:763-77

Cody DT, Bickford RG: Averaged evoked myogenic responses in normal man. *Laryngoscope* (1969) Mar;79(3):400-16

Colebatch JG, Halmagyi GM: Vestibular evoked potentials in human neck muscles before and after unilateral vestibular deafferentation. *Neurology* (1992) Aug;42(8):1635-6

Colebatch JG, Rothwell JC, Bronstein A et al.: Click-evoked vestibular activation in the Tullio phenomenon. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (1994) Dec;57(12):1538-40

Colebatch JG, Halmagyi GM, Skuse NF: Myogenic potentials generated by a click-evoked vestibulocollic reflex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (1994b) Feb;57(2):190-7

Colebatch JG, di Lazzaro V, Quartarone et al.: Click-evoked vestibulocollic reflexes in torticollis. *Mov Disord.* (1995) Jul;10(4):455-9

Colebatch JG, Rothwell JC: Motor unit excitability changes mediating vestibulocollic reflexes in the sternocleidomastoid muscle. *Clin Neurophysiol* (2004) Nov;115(11):2567-73

Colebatch JG: Mapping the vestibular evoked myogenic potential (VEMP). *J Vestib Res* (2012);22(1):27-32

Cuccurazzu B, Deriu F, Tolu E et al.: A monosynaptic pathway links the vestibular nuclei and masseter muscle motoneurons in rats. *Exp Brain Res* (2007) Feb;176(4):665-71

Cullen KE, Roy JE: Signal processing in the vestibular system during active versus passive head movements. *J Neurophysiol* (2004) May;91(5):1919-33

Cummings JL: Depression and Parkinson's disease. A review. *Am J Psychiatry* (1992) Apr;149(4):443-54

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso". Università degli Studi di Sassari.

Curthoys JS, Blanks RH, Markham CH, 1977: Semicircular canal functional anatomy in cat, guinea pig and man. *Acta otolaryngol.* (1977) Mar-Apr;83(3-4):258-65

Curthoys IS, Kim J, McPhedran SK et al.: Bone conducted vibration selectively activates irregular primary otolithic vestibular neurons in the guinea pig. *Exp Brain Res* (2006) Nov;175(2):256-67

Curthoys IS: A critical review of the neurophysiological evidence underlying clinical vestibular testing using sound vibration and galvanic stimuli. *Clin Neurophysiol* (2010) Feb;121(2):132-44

Curthoys IS, Iwasaki S, Chihara Y et al.: The ocular vestibular-evoked myogenic potential to air-conducted sound: probable superior vestibular nerve origin. *Clin Neurophysiol* (2011) Mar;122(3):611-6

Dahlström A, Fuxe K: Localization of monoamines in the lower brain stem. *Experientia* (1964) Jul 15;20(7):398-9

Day BL, Séverac Cauquil A, Bartolomei L et al.: Human body-segment tilts induced by galvanic stimulation: a vestibularly driven balance protection mechanism. *J Physiol* (1997) May 1;500(Pt 3):661-72

De Lau LML, Koudstaal PJ, Hofman A et al.: Subjective complaints precede Parkinson disease: the Rotterdam study. *Arch Neurol* (2006) Mar;63(3):362-5

Delwaide PJ, Pepin JL, Maertens de Noordhout A: Short-latency autogenic inhibition in patients with Parkinsonian rigidity. *Ann Neurol* (1991) Jul;30(1):83-9

Delwaide PJ, Pepin JL, Maertens de Noordhout A: The audiospinal reaction in parkinsonian patients reflects functional changes in reticular nuclei. *Ann Neurol* (1993) Jan;33(1):63-9

Deriu F, Podda MV, Chessa G et al.: Trigeminal integration of vestibular and forelimb nerve inputs. *Arch Ital Biol* (1999) Feb;137(1):63-73

Deriu F, Podda MV, Milia M et al.: Masseter muscle activity during vestibular stimulation in man. *Arch Ital Biol* (2000) Jul;138(3):205-15

Deriu F, Milia M, Sau G et al.: Modulation of masseter exteroceptive suppression by non-nociceptive upper limb afferent activation in humans. *Exp Brain Res* (2003a) May;150(2):154-62

Deriu F, Tolu E, Rothwell JC: A short latency vestibulomasseteric reflex evoked by electrical stimulation over the mastoid in healthy humans. *J Physiol* (2003b) Nov 15;553(Pt 1):267-79

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso". Università degli Studi di Sassari.

Deriu F, Tolu E, Rothwell JC: A sound-evoked vestibulomasseteric reflex in healthy humans. *J Neurophysiol* (2005) May;93(5):2739-51

Deriu F, Ortu E, Capobianco S: Origin of sound-evoked EMG responses in human masseter muscles. *J Physiol* (2007) Apr 1;580(Pt 1):195-209

Deriu F, Giacconi E, Rothwell JC et al.: reflex responses of masseter muscles to sound. *Clin Neurophysiol* (2010) Oct;121(10):1690-9

Douek E: Cochleo-vestibular correlates of tinnitus: tinnitogram. *J Laryngol Otol Suppl* (1981),4):107-10

Eleftheriadou A, Deftereos SN, Zarikas V et al.: Vestibular evoked myogenic potential eliciting in normal subjects: comparison of four different methods. *J Otolaryngol Head Neck Surg* (2008) Oct;37(5):704-11

Ernst A, Basta D, Seidl RO et al.: Management of posttraumatic vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg* (2005) Apr;132(4):554-8

Fasold O, von Brevern M, Kuhlberg M et al.: Human vestibular cortex as identified with caloric stimulation in functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage* (2002) Nov;17(3):1384-93

Ferbert A, Buchner H: Evoked potentials in diagnosis of ischemic brain stem lesions. *Nervenarzt* (1991) Aug;62(8):460-6

Fernández C, Goldberg JM: Physiology of peripheral neurons innervating otolith organs of the squirrel monkey: I. Response to static tilts and to long-duration centrifugal force. *J Neurophysiol* (1976) Sep;39(5):970-84

Fitzpatrick R, Burke D, Gandevia SC: Task-dependent reflex responses and movement illusions evoked by galvanic vestibular stimulation in standing humans. *J Physiol* (1994) Jul 15;478(Pt 2):363-72

Franchignoni F, Horak F, Godi M et al.: using psychometric techniques to improve the Balance Evaluation Systems Test: The Mini-BESTest. *J Rehabil Med* (2010) Apr;42(4):323-31

Frohman EM, Tusa R, Mark AS et al.: Vestibular dysfunction in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann Neurol* (1996) Apr;39(4):529-35

Fuglsang-Frederiksen A, Pugdahl K: Current status on electrodiagnostic standard and guidelines in neuromuscular disorders. *Clin Neurophysiol* (2011) Mar;122(3):440-55

Gabelić T, Krbot M, Sefer AB et al.: Ocular and cervical vestibular evoked myogenic potentials in patients with multiple sclerosis. *J Clin Neurophysiol* (2013) Feb;30(1):86-91

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso". Università degli Studi di Sassari.

Gagnon JF, Postuma RB, Mazza S, et al.: Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder and neurodegenerative diseases. *Lancet Neurol* (2006) May;5(5):424-32

Gao X, Chen H, Schwarzschild MA et al.: Perceived imbalance and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008 Mar 15;23(4):613-6

Garcia-Lorenzo D, Longo-Dos Santos C, Ewenczyk C et al.: The coeruleus/subcoeruleus complex in rapid eye movement sleep behaviour disorders in Parkinson's disease. *Brain* (2013) Jul;136(Pt 7):2120-9

Gazioglu S, Boz C: Ocular and cervical vestibular evoked myogenic potentials in multiple sclerosis patients. *Clin Neurophysiol* (2012) Sep;123(9):1872-9

Geisler CD, Frishkopf LS, Rosenblith WA: Extracranial responses to acoustic clicks in man. *Science* (1958) Nov 14;128(3333):1210-1

Giaconi E, Deriu F, Tolu E, et al.: Transneuronal tracing of vestibulo-trigeminal pathways innervating the masseter muscle in the rat. *Exp Brain Res* (2006) May;171(3):330-9

Goldberg JM, Fernández C, Smith CE: Responses of vestibular-nerve afferents in the squirrel monkey to externally applied galvanic currents. *Brain Res* (1982) Dec 2;252(1):156-60

Goldberg JM: Afferent diversity and the organization of central vestibular pathways. *Exp Brain Res* (2000) Feb;130(3):277-97

Grinberg LT, Rueb U, Alho AT, Heinsen H: Brainstem pathology and non-motor symptoms in PD. *J Neurol Sci* (2010) Feb 15;289(1-2):81-8

Grinberg LT, Rueb U, Heinsen H: Brainstem: neglected locus in neurodegenerative diseases. *Front Neurol* (2011) Jul 11;2:42

Halberstadt AL, Balaban CD: Selective anterograde tracing of the individual serotonergic and nonserotonergic components of the dorsal raphe nucleus projection to the vestibular nuclei. *Neuroscience* (2007) Jun 15;147(1):207-23

Halmagyi GM, Yavor RA, Colebatch JG: Tapping the head activates the vestibular system: a new use for the clinical reflex hammer. *Neurology* (1995) Oct;45(10):1927-9

Henzi S, Stanga Z, Ludin HP: Vestibular disorders in Parkinson patients. *Schweiz Med Wochenschr* (1990) Sep 8;120(36):1297-303

Hickenbottom RS, Bishop B, Moriarty TM: Effects of whole-body rotation on masseteric motoneuron excitability. *Exp Neurol* (1985) Aug;89(2):442-53

Hilker R, Razai N, Ghaemi M et al.: [18F]Fluorodopa uptake in the upper brainstem measured with positron emission tomography correlates with decreased REM sleep duration in early Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* (2003) Sep;105(4):262-9

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso". Università degli Studi di Sassari.

Holstege G: The emotional motor system. *Eur J Morphol* (1992);30(1):67-79

Horak FB, Wrisley DM, Frank J: The balance evaluation Systems test (BESTest) to differentiate Balance deficits. *Phys Ther.* (2009 May;89(5):484-98

Hossein Harirchian M, Karimi N, Nafisi S et al.: Vestibular evoked myogenic potential for diagnoses of multiple sclerosis: is it beneficial? *Med Glas (Zenica)* (2013) Aug;10(2):321-6

Isaradisaikul S, Strong DA, Moushey JM et al.: reliability of vestibular evoked myogenic potentials in healthy subjects. *Otol Neurotol* (2008) Jun;29(4):542-4

Isu N, Graf W, Sato H, et al.: Sacculo-ocular reflex connectivity in cats. *Exp Brain Res* (2000): Apr;131(3):262-8

Ivanković A, Mađarić VN, Starčević K et al.: Auditory evoked potentials and vestibular evoked myogenic potentials in evaluation of brainstem lesions in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* (2013) May 15;328(1-2):24-7

Iwai A, Masliah E, Yoshimoto M et al.: The precursor protein of non-A beta component of Alzheimer's disease amyloid is a presynaptic protein of the central nervous system. *Neuron* (1995) Feb;14(2):467-75

Iwasaki S, Smulders YE, Burgess AM et al.: Ocular vestibular evoked myogenic potentials in response to bone-conducted vibration of the midline forehead at Fz. A new indicator of unilateral otolithic loss. *Audiol Neurootol* (2008);12(6):396-404

Jankovic J, Leder S, Warner D et al.: Cervical dystonia: clinical findings and associated movement disorders. *Neurology* (1991) Jul;41(7):1088-91

Johns MW: a new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* (1991) Dec;14(6):540-5

Kamali B, Hajiabolhassan F, Fatahi J et al.: Effects of diabetes mellitus type I with or without neuropathy on vestibular evoked myogenic potentials. *Acta Med Iran* (2013) Mar 16;51(2):107-12

Kandemir A, Celebisoy N, Kose T: Cervical vestibular evoked myogenic potentials in primary headache disorders. *Clin Neurophysiol* (2013) Apr;24(4):779-84

Khan S, Chang R: Anatomy of the vestibular system: a review. *Neurorehabilitation* (2013);32(3):437-43

Khedr EM, El Fetoh NA, Khalifa H et al.: Prevalence of non motor features in a cohort of Parkinson's disease patients. *Clin Neurol Neurosurg* (2013) Jun;115(6):673-7

Kilic S, Gazioglu S, Serap Zengin K et al.: Cervical vestibular evoked myogenic potentials to air-conducted sound in early amyotrophic lateral sclerosis. *Neurophysiol Clin* (2012) Apr;42(3):119-23

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso". Università degli Studi di Sassari.

Kim J, Curthoys IS: Responses of primary vestibular neurones to galvanic vestibular stimulation (GVS) in the anaesthetized guinea pig. *Brain Res Bull* (2004) Sep 30;64(3):265-71

Kim S, Lee HS, Kim JS: Medial vestibulospinal tract lesions impair sacculo-collic reflexes. *J Neurol* (2010) May;257(5):825-32

King LA, Priest KC, Salarian A et al.: Comparing the Mini-BESTest with the Berg Balance Scale to evaluate balance disorders in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis* (2012);2012:375419

Konishi T, Hamrick PE, Walsh PJ: Ion transport in guinea pig cochlea. I. Potassium and sodium transport. *Acta Otolaryngol.* (1978) Jul-Aug;86(1-2):22-34

Kotagal V, Albin RL, Müller ML, et al.: Symptoms of rapid eye movement sleep behavior disorder are associated with cholinergic denervation in Parkinson disease. *Ann Neurol* (2012) Apr;71(4):560-8

Kovacs GG, Kloppel S, Fischer I et al.: nucleus-specific alteration of raphe neurons in human neurodegenerative disorders. *Neuroreport* (2003) Jan 20;14(1):73-6

Kumar S, Bhatia M, Behari M: Excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease as assessed by Epworth Sleepiness scale (ESS). *Sleep Med* (2003); Jul;4(4):339-442

Kuo SH, Kenney C, Jankovic J: Bilateral pedunculopontine nuclei stroke presenting as freezing of gait. *Mov Disord.* (2008) Mar 15;23(4):616-9

Lacour M, Borel L: Vestibular control of posture and gait. *Arch Ital Biol* (1993) Apr;131(2-3):81-104

Lee H, Lopez I, Ishiyama A, et al.: Can migraine damage the inner ear? *Arch Neurol* (2000) Nov;57(11):1631-4

Lee HJ, Patel S, Lee SJ: Intravesicular localization and exocytosis of alpha-synuclein and its aggregates. *J Neurosci* (2005) Jun 22;25(25):6016-24

Lee HJ, Suk JE, Bae EJ et al.: Assembly-dependent endocytosis and clearance of extracellular alpha-synuclein. *Int J Biochem Cell Biol* (2008);40(9):1835-49

Lee JD, Park MK, Lee BD et al.: Otolith function in patients with head trauma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* (2011) Oct;268(10):1427-30

Lee JM, Koh SB, Chae SW et al.: Postural instability and cognitive dysfunction in early Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* (2012) Jul;39(4):473-82.

Leentjens AF, Van den Akker M, Metsemakers JF et al.: Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study. *Mov Disord* (2003) Apr;18(4):414-8

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso". Università degli Studi di Sassari.

Lees AJ, Blackburn Na, Campbell VL: The nighttime problems of Parkinson's disease. Clin Neuropharmacol 81988) Dec;11(6):512-9

Lees AJ, Hardy J, Revesz T: Parkinson's disease. Lancet (2009) Jun 13;373(9680);2055-66

Lopez C, Blanke O, Mast FW: The human vestibular cortex revealed by coordinate-based activation likelihood estimation meta-analysis. Neuroscience (2012) Jun 14;212:159-79

Maes L, Vinck BM, De Vel E et al.: The vestibular evoked myogenic potential: a test-retest reliability study. Clin Neurophysiol (2009) Mar;120(3):594-600

Maetzler W, Mancini M, Liepelt-Scarfone I et al.: Impaired trunk stability in individuals at high risk for Parkinson's disease. PLoS One (2012);7(3):e32240

Meier-Ewert K, Gleitsmann K, Reiter F: Acoustic jaw reflex in man: its relationship to other brain-stem and microreflexes. Electroencephalogr Clin neurophysiol (1974) Jun;36(6):629-37

Merschdorf U, Berg D, Csoti I et al.: Psychopathological symptoms of depression in Parkinson's disease compared to major depression. Psychopathology (2003) Sep-Oct;36(5):221-5

Migliaccio AA, Halmagyi GM, McGarvie LA et al.: Cerebellar ataxia with bilateral vestibulopathy: description of a syndrome and its characteristic clinical sign.

Mirelman A, Gurevich T, Giladi N et al.: Gait alterations in healthy carriers of the LRRK2 G2019S mutation. Ann neurol (2011) Jan;69(1):193-7

Múnchau A, Bronstein AM: role of the vestibular system in the pathophysiology of spasmodic torticollis. J Neurol Neurosurg Psychiatry (2001) Sep;71(3):285-8

Murdin L, Davies RA, Bronstein AM: Vertigo as a migraine trigger. Neurology (2009) Aug25;73(8):638-42

Murofushi T, Curthoys IS, Topple AN et al.: Responses of guinea pig primary vestibular neurons to clicks. Exp Brain Res (1995);103(1):174-8

Murofushi T, Curthoys IS: Physiological and anatomical study of click-sensitive primary vestibular afferents in the guinea pig. Acta Otolaryngol (1997) Jan;117(1):66-72

Murofushi T, Shimizu K, Takegoshi H et al.: Diagnostic value of prolonged latencies in the vestibular evoked myogenic potential. Arch Otolaryngol Head Neck Surg (2001) Sep;127(9):1069-72

Murofushi T, Takegoshi H, Ohki M, et al.: Galvanic-evoked myogenic responses in patients with an absence of click-evoked vestibule-collic reflexes. Clin Neurophysiol (2002) Feb;113(2):305-9

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso". Università degli Studi di Sassari.

Murofushi T, Ozeki H, Inoue A, et al.: Does migraine-associated vertigo share a common pathophysiology with Meniere's disease? Study with vestibular-evoked myogenic potential. *Cephalalgia* (2009) Dec;29(12):1259-66

Nakashima K, Shinoyama R, Yokohama Y et al.: Auditory effects on the electrically elicited blink reflex in patients with Parkinson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* (1993) Apr;89(2):108-12

Nardone R, Bergmann J, Brigo F et al.: Functional evaluation of central cholinergic circuits in patients with Parkinson's disease and REM sleep behavior disorder: a TMS study. *J Neural Transm* /2013) Mar;120(3):413-22

Nguyen KD, Welgampola MS, Carey JP: Test-retest reliability and age-related characteristics of the ocular and cervical vestibular evoked myogenic potential test. *Otol Neurotol* (2010) Jul;31(5):793-802

Nieuwenhuys R: The greater limbic system, the emotional motor system and the brain. *Prog Brain Res* (1996);107:551-80

Nomura T, Inoue Y, Kagimura T et al.: Utility of the REM sleep behavior disorder screening questionnaire (RBD-SQ) in Parkinson's disease patients. *Sleep Med* (2011) Aug;12(7):711-3

Oh SY, Kim JS, Yang TH, et al.: Cervical and ocular vestibular-evoked myogenic potentials in vestibular neuritis: comparison between air- and bone-conducted stimulation. *J Neurol* (2013a) Aug;260(8):2102-9

Oh SY, Kim JS, Lee JM et al.: Ocular vestibular evoked myogenic potentials induced by air-conducted sound in patients with acute brainstem lesions. *Clin neurophysiol* (2013b) Apr;124(4):770-8

Olanow CW, Goetz CG, Kordower JH et al.: A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* (2003) Sep;54(3):403-14

Ondo WG, Dat Vuong K, Khan H et al.: Daytime sleepiness and other sleep disorders in Parkinson's disease. *Neurology* (2001) Oct23;57(8):1392-6

Pahapill PA, Lozano AM: The pedunculopontine nucleus and Parkinson's disease. *Brain* (2000) Sep;123(Pt 9):1767-83

Pals P, Lincoln S, Manning J et al.: Alpha-synuclein promoter confers susceptibility to Parkinson's disease. *Ann Neurol* (2004) Oct;56(4):591-5

Papathanasiou E, Zamba-Papanicolaou E, Pantziaris M et al.: click evoked neurogenic vestibular potentials (NVESTEPs): a method of assessing the function of the vestibular system. *Electromyogr Clin Neurophysiol* (2003) Oct-Nov;43(7).399-408

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso".
Università degli Studi di Sassari.

Papanathasiou ES, Piperidou C, Iliopoulos I et al.: Brainstem auditory evoked responses that disappear during sleep: a possible manifestation of a neurogenic vestibular evoked response. *Electromyogr Clin Neurophysiol* (2005) Jul-Aug;45(5):263-6

Papanathasiou ES, Lemesiou A, Hadjiloizoi S et al.: A new neurogenic vestibular evoked potential (N6) recorded with the use of air conducted sound. *Otol Neurotol* (2010) Apr;31(3):528-35

Park HK, Kim JS, Strupp M et al.: Isolated floccular infarction: impaired vestibular responses to horizontal head impulse. *J Neurol* (2013) Jun;260(6):1576-82

Parnetti L, Castriolo A, Chiasserini D et al.: Cerebrospinal fluid biomarkers in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* (2013) Mar;9(3):1331-40

Pastor MA, Day BL, Marsden CD: Vestibular induced postural responses in Parkinson's disease. *Brain* (1993) Oct;116 (Pt 5):1177-90

Patkò T, Simò M, Arányi Z: vestibular click-evoked myogenic potentials: sensitivity and factors determining abnormality in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* (2007) Mar;13(2):193-8

Perrotta A, Serrao M, Bartolo M et al.: Abnormal head nociceptive withdrawal reaction to facial nociceptive stimuli in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* (2005) Sep;116(9):2091-8

Peterka RJ, Black FO, Schoenhoff MB: Age-related changes in human vestibule-ocular reflexes: sinusoidal rotation and caloric tests. *J Vestib Res* (1990-1991):1(1)49-59

Petrovitch H, Abbott RD, Ross GW et al.: Bowel movement frequency in late-life and substantia nigra neuron density at death. *Mov disord* (2009) Feb 15;24(3):371-6

Piker EG, Jacobson GP, McCaslin DL et al.: Normal characteristics of the ocular vestibular evoked myogenic potential. *J Am Acad Audiol* (2011) Apr;22(4):222-30

Pollak L, Kushnir M, Strjer R: Diagnostic value of vestibular evoked myogenic potentials in cerebellar and lower-brainstem strokes. *Neurophysiol Clin* (2006) Jul-Aug;36(4):227-33

Pollak L, Prohorov T, Kushnir M et al.: Vestibulocervical reflexes in idiopathic Parkinson's disease. *Neurophysiol Clin* (2009) Oct-Nov;39(4-5):235-40

Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E et al.: Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* (1997) Jun 27;276(5321):2045-7

Poretti A, Palla A, Tarnutzer AA et al.: vestibular impairment in patients with Charcot-Marie-Tooth disease- *Neurology* (2013) Jun 4;80(23):2099-105

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso". Università degli Studi di Sassari.

Postuma RB, Lang AE, Gagnon JF et al.: How does parkinsonism start? Prodromal parkinsonism motor changes in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Brain* (2012) Jun;135(Pt 6):1860-70

Pötter M, Illert M, Wenzelburger R et al.: The effect of subthalamic nucleus stimulation on autogenic inhibition in Parkinson disease. *Neurology* (2004) Oct 12;63(7):1234-9

Pötter M, Herzog J, Siebner HR et al.: Subthalamic nucleus stimulation modulates audiospinal reactions in Parkinson's disease. *Neurology* (2008) Apr 15;70(16 Pt 2):1445-51

Potter-Nerger M, Reich MM, Colebatch JG et al.: differential effect of dopa and subthalamic stimulation on vestibular activity in Parkinson's disease. *Mov Disord* (2012) Sep 1;27(10):1268-75

Quinn NP, Koller WC, Lang AE et al.: Painful Parkinson's disease. *Lancet* (1986) Jun 14;1(8494):1366-9

Rascol OJ, Claneet M, Senard JM et al.: Vestibulo-ocular reflex in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Adv Neurol* (1993);60:395-7

Ravina B, Camicioli R, Como PG et al.: The impact of depressive symptoms in early Parkinson disease *Neurology* (2007) Jul24;69(4)342-7

Reichert WH, Doolittle J, McDowell FH: Vestibular dysfunction in Parkinson disease. *Neurology* (1982) Oct;32(10):1133-8

Remy P, Doder M, Lees A et al.: Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain* (2005) Jun;128(Pt 6):1314-22

Richter E: Quantitative study of human Scarpa's ganglion and vestibular sensory epithelia. *Acta Otolaryngol* (1980) Sep-Oct;90(3-4):199-208

Rigon R, Rossi AG, Coser PL: otoneurologic findings in Type 1 Diabetes Mellitus patients. *Braz J Otorhinolaryngol* (2007) Jan-Feb;73(1):100-5

Roceanu A, Allena M, De Pasqua V et al.: Abnormalities of the vestibulo-collic reflex are similar in migraineurs with and without vertigo. *Cephalalgia* (2008) Sep;28(9):988-90

Rodionov V, Elidan J, Sohmer H: Analysis of the middle latency evoked potentials to angular acceleration impulses in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* (1996) Jul;100(4):354-61

Rosengren SM, McAngus Todd NP, Colebatch JG: Vestibular-evoked extraocular potentials produced by stimulation with bone-conducted sound. *Clin Neurophysiol* (2005) Aug;116(8):1938-48

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso". Università degli Studi di Sassari.

Rosengren SM, Nogajski JH, Cremer PD et al.: Delayed vestibular evoked responses to the eyes and neck in a patient with an isolated brainstem lesion. *Clin Neurophysiol* (2007) Sep;118(9):2112-6

Rosengren SM, Jombik P, Halmagyi Gm et al.: galvanic ocular vestibular evoked myogenic potentials provide new insight into vestibulo-ocular reflexes and unilateral vestibular loss. *Clin neurophysiol* (2009) Mar;120(3):569-80

Rosengren SM, Welgampola MS, Colebatch JG, 2010: Vestibular evoked myogenic potentials: past, present and future. *Clin Neurophysiol* (2010a) May;121(5):636-51

Rosengren SM, Colebatch JG: Vestibular evoked myogenic potentials are intact in cervical dystonia. *Mov Disord* (2010b) Dec15;25(16):2845-53

Rosengren SM, Govender S, Colebatch JG: Ocular and cervical vestibular evoked myogenic potentials produced by air- and bone-conducted stimuli: comparative properties and effects of age. *Clin Neurophysiol* (2011a) Nov;122(11):2282-9

Rosengren SM, Colebatch JG: Ocular vestibular evoked myogenic potentials are abnormal in internuclear ophthalmoplegia. *Clin Neurophysiol* (2011b) Jun;122(6):1264-7

Rosengren SM, Colebatch JG, Straumann D et al.: Why do oVEMPs become larger when you look up? Explaining the effect of gaze elevation on the ocular vestibular evoked myogenic potentials. *Clin neurophysiol* (2013) Apr;124(4):785-91

Rosenhall U: Degenerative patterns in the aging human vestibular neuro-epithelia. *Acta Otolaryngol* (1973): Aug-Sep;76(2):208-20

Ross GW, Petrovich GW et al.: Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann Neurol* (2008) Feb;63(2):167-73

Rúb U, Del Tredici K, Schultz C et al.: The evolution of Alzheimer's disease-related cytoskeletal pathology in the human raphe nuclei. *Neuropathol Appl Neurobiol* (2000) Dec;26(6):553-67

Sandhu JS, George SR, Rea PA: The effect of electrode positioning on the ocular vestibular evoked myogenic potential to air-conducted sound. *Clin neurophysiol* (2013) Jun;124(6):1232-6

Saper CB, Chou TC, Scammell TE: The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci* (2001) Dec;24(12):726-31

Savica R, Carlin JM, Grossardt BR et al.: Medical records documentation of constipation preceding Parkinson disease: a case-control study. *Neurology* (2009) Nov24;73(21):1752-8

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso". Università degli Studi di Sassari.

Schenck CH, Bundle SR, Mahowald MW: Delayed emergence of a Parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Neurology* (1996) Feb;46(2):388-93

Scherfler C, Frauscher B, Schocke M et al: White and grey matter abnormalities in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a diffusion tensor imaging and voxel-based morphometry study. *Ann neurol* (2011) feb;69(2):400-7

Schlindwein P, Mueller M, Bauermann T et al.: cortical representation of saccular vestibular stimulation: VEMPs in fMRI. *Neuroimage* (2008) Jan 1;39(1):19-31

Scutter SD, Türker KS: The role of the muscle spindles in human masseter. *Hum Mov Sci* (2001) Nov;20(4-5):489-97

Serrao M, Di Fabio R, Bortolo M et al.: The contribution of trigemino-cervical reflexes in distinguishing progressive supranuclear palsy from multiple system atrophy. *Clin neurophysiol* (2011) Sep;122(9):1812-5

Shagass C, Amadeo M, Roemer RA: Spatial distribution of potentials evoked by half-field pattern-reversal and pattern-onset stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* (1976) Dec;41(6):609-22

Sheykholeslami K, Murofushi T, Kermany MT et al.: Bone-conducted evoked myogenic potentials from the sternocleidomastoid muscle. *Acta Otolaryngol* (2000) Sep;120(6):731-4

Shiba M, Bower JH, Maraganore DM et al.: Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Mov disord* (2000) Jul;15(4):669-77

Shimizu K, Murofushi T, Sakurai M et al.: Vestibular evoked myogenic potentials in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2000) Aug;69(2):276-7

Shimoda M, Yokoyama Y, Okada A et al.: Electrically induced blink reflex and clinical blinking ability in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurol Scand* (1995) Aug;92(2):141-4

Shin BS, Oh SY, Kim JS: Cervical and ocular vestibular-evoked myogenic potentials in acute vestibular neuritis. *Clin Neurophysiol* (2012) Feb;123(2):369-75

Schuerger RJ, Balaban CD: Organization of the coeruleo-vestibular pathway in rats, rabbits and monkeys. *Brain Res Brain Res Rev* (1999) Aug;30(2):189-217

Simic G, Stanic G, Mladinov M et al.: Does Alzheimer's disease begin in the brainstem? *Neuropathol Appl Neurobiol* (2009) Dec;35(6):532-54

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso". Università degli Studi di Sassari.

Singh NK, Kashyap RS, Supreetha L et al.: Characterization of age-related changes in sacculocollic response parameters assessed by cervical vestibular evoked myogenic potentials. *Eur Arch Otolaryngol* (2013) Aug 28

Singleton AB, Farrer M, Johnson J et al.: Alpha-synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science* (2003) Oct 31;302(5646):841

Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM et al.: Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature* (1997) Aug 28;388(6645)839-40

StGeorge RJ, Nutt JG, Burchiel KJ et al.: A meta-regression of the long-term effects of deep brain stimulation on balance and gait in PD. *Neurology* (2010) Oct 5;75(14):1292-9

Stenfelt S, Goode RL: Bone-conducted sound: physiological and clinical aspects. *Otol Neurotol* (2005) Nov;26(6):1245-61

Stephan T, Deutschländer A, Nolte A et al.: Functional MRI of galvanic vestibular stimulation with alternating currents at different frequencies. *Neuroimage* (2005) Jul 1;26(3):721-32

Stiasny-Kolster K, Doerr Y, Möller JC et al.: Combination of 'idiopathic' REM sleep behavior disorder and olfactory dysfunction as possible indicator of alpha-synucleinopathy demonstrated by dopamine transporter FP-CIT-SPECT. *Brain* (2005) Jan;128(Pt 1):126-37

Stiasny-Kolster K, Mayer G, Schafer S et al.: The Rem sleep behavior disorder screening questionnaire. a new diagnostic instrument. *Mov disord* (2007) Dec;22(16):2386-93

Su CH, Young YH: differentiating cerebellar and brainstem lesions with ocular vestibular-evoked myogenic potential test. *Eur Arch otorhinolaryngol* (2011) Jun;268(6):923-30

Suzuki JI, Tokumasu K, Goto K: Eye movements from single utricular nerve stimulation in the cat. *Acta Otolaryngol* (1969) Oct;68(4):350-62

Szmulewicz DJ, Waterston JA, Halmagyi GM et al.: Sensory neuropathy as part of the cerebellar ataxia neuropathy vestibular areflexia syndrome. *Neurology* (2011) May 31;76(22):1903-10

Taylor AE, Saint-Cyr JA: Depression in Parkinson's disease: reconciling physiological and psychological perspective. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* (1990) Winter;2(1):92-8

Taylor RL, Zagami AS, Gibson WP et al.: Vestibular evoked myogenic potentials to sound and vibration: characteristics in vestibular migraine that enable separation from Ménière's disease. *Cephalalgia* (2012) Feb;32(3):213-25

Tepper SJ, Tepper DE: Breaking the cycle of medication overuse headache. *Cleve Clin J Med* (2010) Apr;77(4):236-42

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso". Università degli Studi di Sassari.

Todd NP, Rosengren SM, Colebatch JG: Tuning and sensitivity of the human vestibular system to low-frequency vibration. *Neurosci Lett* (2008) Oct 17;444(1):36-41

Todd NP, Rosengren SM, Colebatch JG: A short latency vestibular evoked potential (VsEP) produced by bone-conducted acoustic stimulation. *J Acoust Soc Am* (2003) Dec;114(6 Pt 1):3264-72

Tolosa E, Montserrat L, Bayes A: Blink reflex studies in focal dystonias: enhanced excitability of brainstem interneurons in cranial dystonia and spasmodic torticollis. *Mov Disord* (1988);3(1):61-9

Tolu E, Pugliatti M: The vestibular system modulates masseter muscle activity. *J Vestib Res* (1993) Summer;3(2):163-71

Tolu E, Pugliatti M, Lacana P et al.: Vestibular and somatosensory afferents modulate masseter muscle activity. *J Vestib Res* (1994) Jul-Aug;4(4):303-11

Tolu E, Caria MA, Chessa G et al.: Trigeminal motoneuron responses to vestibular stimulation in the guinea pig. *Arch Ital Biol* (1996) Mar;134(2):141-51

Tourtillot BM, Ferraro JA, Bani-Ahmed A: Age-related changes in vestibular evoked myogenic potentials using a modified blood pressure manometer feedback method. *Am J Audiol* (2010) Dec;19(2):100-8

Trenkwalder C, Kohlen R, Hogg B et al.: Parkinson's disease sleep scale-validation of the revised version PDSS-2 *Mov disord* (2011) Mar;26(4):644-52

Tsang EW, Hamani C, Moro E et al.: Involvement of the human pedunculopontine nucleus region in voluntary movements. *Neurology* (2010) Sep 14;75(11):950-9

Tseng CL, Young YH: Topographical correlations of lateral medullary infarction with caloric- and vestibular-evoked myogenic potential results. *Eur Arch Otorhinolaryngol* (2010) Feb;267(8):191-5

Uchino Y, Sato H, Zakir M et al: Commissural effects in the otolith system. *Exp Brain Res* (2001) Feb;136(4):421-30

Unger MM, Belke M, Menzler K et al.: Diffusion tensor imaging in idiopathic REM sleep behavior disorder reveals microstructural changes in the brainstem, substantia nigra, olfactory region and other brain regions. *Sleep* (2010) Jun;33(6):767-73

Versino M, Colnaghi S, Callieco R et al.: Vestibular evoked myogenic potentials: test-retest reliability. *Funct Neurol* (2001) Oct-Dec;16(4):299-309

Vitale C, Marcelli V, Furia T et al.: Vestibular impairment and adaptive postural imbalance in parkinsonian patients with lateral trunk flexion. *Mov Disord* (2011) Jul;26(8):1458-63

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso". Università degli Studi di Sassari.

Vitkovic J, Paine M, Rance G: Neuro-otological findings in patients with migraine- and nonmigraine-related dizziness. *Audiol Neurootol* (2008);13(2):113-22

von Békésy G: Über akustische Reizung des Vestibularapparates. *Pflügers Arch Gesamte Physiol Menschen Tiere*, (1935)236; 59-76

Watson SR, Colebatch JG: EMG responses in the soleus muscles evoked by unipolar galvanic vestibular stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* (1997) Dec;105(6):476-83

Watson SR, Colebatch JG: vestibular-evoked electromyographic responses in soleus: a comparison between click and galvanic stimulation. *Exp Brain Res* (1998a) Apr;119(4):504-10

Watson SR, Colebatch JG: Vestibulocollic reflexes evoked by short-duration galvanic stimulation in man. *J Physiol* (1998b) Dec 1;513(Pt 2):587-97

Watson SR, Brizuela AE, Curthoys IS et al.: Maintained ocular torsion produced by bilateral and unilateral galvanic (DC) vestibular stimulation in humans. *Exp Brain Res* (1998c) Oct;122(4):453-8

Weber KP, Rosengren SM, Michels R et al.: Single motor unit activity in human extraocular muscles during the vestibule-ocular reflex. *J Physiol* (2012) Jul 1;590(Pt 13):3091-101

Weisskopf MG, Chen H, Schwarzschild MA et al.: Prospective study of phobic anxiety and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord* (2003) Jun;18(6):646-51

Welgampola MS, Colebatch JG: Characteristics of tone burst-evoked myogenic potentials in the sternocleidomastoid muscles. *Otol Neurotol* (2001) Nov;22(6):796-802

Welgampola MS, Rosengren SM, Halmagyi GM et al.: Vestibular activation by bone conducted sound. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2003) Jun;74(6):771-8

White OB, Saint-Cyr JA, Sharpe JA: Ocular motor deficits in Parkinson's disease. I. The horizontal vestibule-ocular reflex and its regulation. *Brain* (1983) Sep;106 (Pt 3):555-70

Winn P: How to best consider the structure and function of the pedunculopontine tegmental nucleus: evidence from animal studies. *J Neurol Sci* (2006) Oct 25;248(1-2):234-50

Witjas T, Kaphan E, Azulay JP et al.: Non motor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. *Neurology* (2002) Aug 13;59(3):408-13

Wuyts FL, Furman J, Vanspauwen R et al.: Vestibular function testing. *Curr Opin neurol* (2007) Feb;20(1):19-24

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso". Università degli Studi di Sassari.

Zuniga MG, Janky KL, Schubert MC et al.: Can vestibular-evoked myogenic potentials help differentiate Meniere disease from vestibular migraine? *Otolaryngol Head Neck Surg* (2012) May;146(5):788-96

Zweig RM, Jankel WR, Hedreen JC et al.: The pedunculopontine nucleus in Parkinson's disease. *Ann Neurol* (1989)Jul;26(1):41-6

Zwetsloot CP, Caekebeke JF, Janson JC et al.: Blood flow velocity changes in migraine attacks – a transcranial Doppler study. *Cephalalgia* (1991) May;11(2):103-7

RINGRAZIAMENTI:

Sono molte le persone a cui devo tanto durante questi tre anni di scuola di dottorato. Il primo pensiero va sicuramente alla mia famiglia che mi sostiene sempre incondizionatamente.

Desidero ringraziare la Prof.ssa Franca Deriu e il Prof. Eusebio Tolu che mi hanno accompagnato nel mio percorso di formazione nell'Istituto di Fisiologia e Bioingegneria dell'Uomo, dove ho svolto il Dottorato di ricerca. Ringrazio la Clinica Neurologica dell'Università di Sassari, nelle persone del Prof. Virgilio Agnetti e del Dott. Kai Paulus, per avermi dato la possibilità di frequentare il Centro Disturbi del Movimento che ho frequentato per questi tre anni.

Ringrazio anche tutti i colleghi, ma soprattutto amici che ho incrociato durante questi tre anni.

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso". Università degli Studi di Sassari.

Un ringraziamento speciale alla Dott.ssa Francesca Ginatempo per il prezioso aiuto che mi ha dato nella registrazione e nell'analisi neurofisiologica. Infine, un grazie va al Dott. Gianni Pes per la sua disponibilità nel rivedere e commentare criticamente con me i risultati e per i suoi consigli riguardo il metodo statistico.

Edoardo Rosario de Natale, "I riflessi del tronco encefalico nella malattia di Parkinson: uno studio clinico e neurofisiologico". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche, Indirizzo in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso".
Università degli Studi di Sassari.