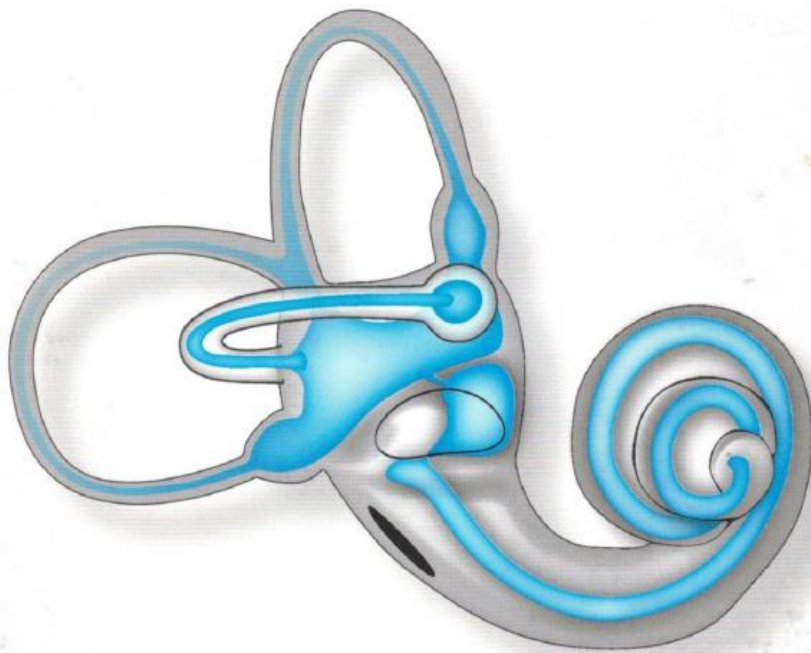

Augusto Pietro Casani Daniele Nuti Paolo Pagnini

Vestibologia Clinica



EUREKA

Vestibologia Clinica

Copyright © 2014 - Eureka srl
Via dei Salicchi, 978 - 55100 Lucca (Italy)
tel. 0583 1550100 fax 0583503022
segreteria@edukarea.it

Tutti i diritti sono riservati a norma di legge e a norma delle convenzioni internazionali. Nessuna parte di questo libro può essere riprodotta con sistemi elettronici, meccanici o altri, senza l'autorizzazione scritta dell'Editore.

Finito di stampare nel mese di maggio 2014
presso San Marco Litotipo - Lucca

Lo studio dei sistemi visuo-oculomotori

Paolo Vannucchi, Beatrice Giannoni, Fabio Di Giustino, Rudi Pecci

L'oculomotricità coniugata riflessa ha origine dall'attività di vari sistemi oculomotori che collaborano tutti verso una finalità comune, cioè la stabilizzazione dell'immagine visiva sulla retina. Quando l'ambiente esterno è immobile, la visione retinica può essere resa instabile dai movimenti della testa: in questo caso interviene il sistema vestibolo-oculomotore, che genera dei movimenti compensatori degli occhi che permettono di mantenere nitida la visione.

Questo meccanismo interviene, in genere, quando i movimenti della testa sono brevi e rapidi; in presenza di rotazioni di lunga durata, le prestazioni del sistema vestibolare non sono più sufficienti e la stabilizzazione dello sguardo viene mantenuta prevalentemente dal sistema visivo, stimolato dallo scivolamento dell'immagine dell'oggetto sulla retina.

Quando invece la testa è immobile, ma si muove l'ambiente esterno, i movimenti compensatori degli occhi necessari per una corretta visione sono generati dal sistema visuo-oculomotore.

In realtà, nella vita di tutti i giorni, sono spesso presenti contemporaneamente sia movimenti della testa che movimenti dell'ambiente esterno e questo comporta una interazione tra il sistema vestibolo-oculomotore e il sistema visuo-oculomotore che si troveranno ad interagire in maniera sinergica o antagonista a seconda delle situazioni.

Il sistema visuo-oculomotore si serve di una serie di archi riflessi, ciascuno con una sua funzione specifica, ma tutti con un ingresso comune, a sede periferica, foveo-retinica.

Tale sistema è in grado di generare tre tipi di movimento oculare, e cioè l'inseguimento lento o *smooth pursuit*, il saccadico e il riflesso ottico-cinetico, che consentono di mantenere lo sguardo sull'immagine-bersaglio con movimenti diversi.

Per lo studio dei movimenti oculari, gli esami strumentali più comunemente utilizzati sono l'elettro-oculografia (EOG) e la video-oculografia (VOG); altre metodiche di registrazione utilizzano le bobine sclerali (scleral search coil) e la fotoelettro-oculografia all'infrarosso.

Sistema di inseguimento lento o smooth pursuit

Anatomo-fisiologia

Lo *smooth pursuit* (SP) è una deviazione angolare dei bulbi oculari coniugata e riflessa che consente di mantenere sulla fovea un'immagine bersaglio in movimento lento e continuo.

Per fare questo, lo SP deve essere in grado di accoppiare la velocità degli occhi nello spazio (cioè la velocità dello sguardo) con la velocità del bersaglio, ma il sistema di inseguimento lento è anche capace di:

1. compensare per i movimenti della testa e/o dell'intero corpo che si verificano durante l'inseguimento lento in modo che la fovea possa seguire il bersaglio in movimento nello spazio;
2. cancellare il VOR se il bersaglio si muove in modo solidale con l'osservatore per mantenere l'immagine del target sulla fovea;
3. consentire l'inseguimento del bersaglio anche quando questo si muove oltre che sul piano frontale anche in profondità;
4. capire in anticipo quale sarà il movimento del bersaglio per sopprimere alla lunga latenza dei movimenti di inseguimento (paragonata alla breve latenza del riflesso vestibolo-oculomotore, VOR, che è di circa 10 msec, quella dello SP è piuttosto lunga, circa 100 msec per i movimenti sul piano frontale e 150 msec per quelli in profondità).

Lo start del sistema è a livello delle cellule gangliari retiniche (Figura 1) che proiettano le loro terminazioni alla corteccia visiva primaria (corteccia striata) tramite il nucleo genicolato laterale. A questo livello le aree visive occipitali corticali prendono connessioni con le aree extra-striate, (area mediale temporale, MT, e area mediale temporale superiore, MST), localizzate a livello della giunzione temporo-parieto-occipitale; queste ultime proiettano alla corteccia frontale, e precisamente ai *frontal eye fields* (FEFs) e ai *supplementary eye fields* (SEFs). Dalle aree extrastriate origina un fascio a proiezione pontina che termina a livello dei Nuclei Dorso-Laterali e Dorso-Mediali del Ponte (DLPNi, DMPNi); questi nuclei si connettono a loro volta controlateralmente con il flocculo ed il verme posteriore del cervelletto. L'ultimo relè dell'arco riflesso neuronale è rappresentato dalle strutture premotorie (nuclei vestibolari ed integratori dei movimenti oculari), prima di giungere ai nuclei oculomotori dopo aver nuovamente attraversato la linea mediana. Il controllo del sistema di SP dipende dalla conoscenza visiva del movimento della mira e si esplica attraverso il confronto fra l'elaborazione visiva del movimento della mira ed il movimento di inseguimento lento. Il movimento di *pursuit* avviene infatti in via riflessa tramite un meccanismo di pre-programmazione dei suoi parametri: infatti, se una mira luminosa in movimento a velocità costante viene improvvisamente a scomparire, l'occhio continua ad eseguire ancora un movimento di *pursuit* valido per circa 200-300 msec. Affinché possa avere inizio l'inseguimento di una mira in movimento in qualsiasi parte del campo visivo, il sistema di SP deve poter accedere istante per istante all'analisi del movi-

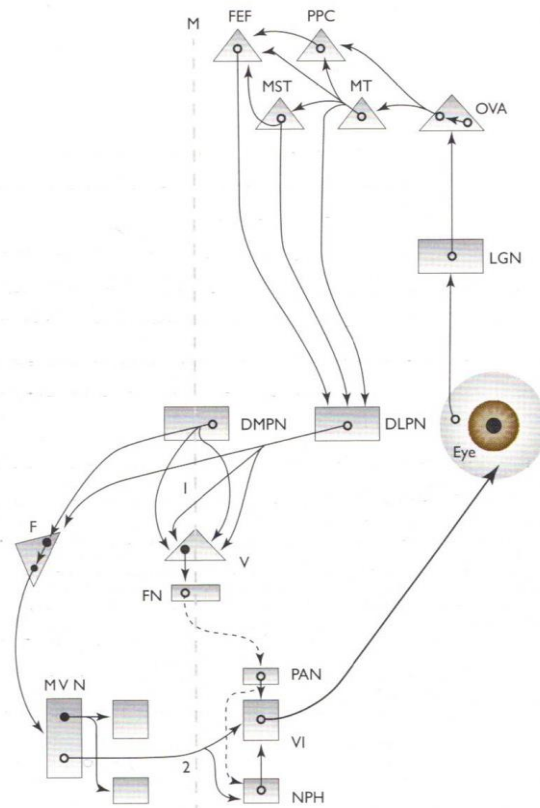


FIGURA 1 - Circuito neurale del movimento di SP a direzione orizzontale. DLPN: Nuclei Pontini Dorso-Laterali; DMPN: Nuclei Pontini Dorso-Mediali; F: Flocculo; FEF: *Frontal Eye Field*; FN: Nuclei del Fastigium; LGN: Nucleo Genicolato Laterale; M: linea Mediana; MS: area Temporale Supero-Mediale; MT: area Temporale Mediale; MVN: Nucleo Vestibolare Mediale; NPH: Nucleo Preposito dell'Ipoglossio; OVA: Aree Visive Occipitali; PAN: Nuclei Peri-Abducenti; PPC: Corteccia Parietale Posteriore; V: Verme; VI: nucleo abducente; 1 e 2: prima e seconda decussazione del circuito. o: neuroni eccitatori; ●: neuroni inibitori; linea tratteggiata: vie neuronali ipotetiche ancora da confermare.

mento stesso (direzione e velocità); tale informazione viene fornita dalla MT, che possiede una mappa retinotopica del campo visivo controlaterale. Quando poi il movimento di inseguimento è cominciato, l'immagine del bersaglio viene a trovarsi sulla fovea o in prossimità di questa; a questo punto il sistema di SP usa l'informazione visiva proveniente dalle regioni para-foveali per mantenere il movimento di inseguimento; ciò avviene grazie alla stimolazione visiva indotta dallo scivolamento dell'immagine del bersaglio sulla fovea, dovuto ad una non perfetta corrispondenza tra la velocità della mira e quella dello sguardo.

Il comando sul motoneurone oculare è di tipo *step-ramp* (Figura 2), nel quale il generatore fornirebbe lo *step* (scarica neurale costante e definita nel tempo necessaria a compiere un movimento rapido per portare la mira in prossimità della fovea) e l'integratore darebbe la conversione in un *ramp* (scarica neurale a frequenza progressiva definita nel tempo

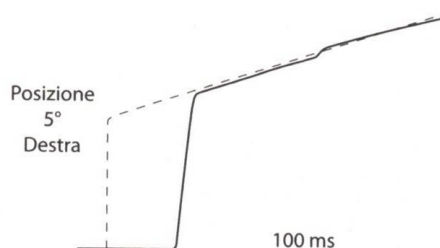


FIGURA 2 - Traccia EOG di movimento di SP. In questo grafico il "salto" (*step*) della mira di 5° verso destra e la susseguente "rampa" (*ramp*) in allontanamento con velocità di $16^\circ/\text{sec}$ sono indicati dalla linea punteggiata. Il tempo è sull'asse delle ascisse, la posizione su quello delle ordinate. L'occhio (linea continua) segue il salto con un movimento rapido o saccadico per correggere l'errore di posizione e quindi prosegue con un movimento di inseguimento lento che mantiene il bersaglio vicino alla fovea. Dato che il guadagno dell'arco riflesso neuronale è pari a 0,88, la mira tenderà ad allontanarsi dalla zona foveale durante il movimento di inseguimento, sarà allora compito di un saccade compensatorio riportare il bersaglio in zona parafoveale.

che consente di seguire la mira con un movimento lento e di mantenerla in zona foveale). L'arco riflesso alla base del *pursuit* è un circuito neurale ad anello chiuso con un guadagno di circa 0,88; tale guadagno è superiore a quello del VOR e pertanto, in caso di interazione negativa fra i due sistemi, l'input vestibolare viene ad essere annullato.

Tecniche di acquisizione

Per studiare lo SP, possono essere utilizzate diverse tecniche di stimolazione che hanno in comune un input visivo caratterizzato da un bersaglio luminoso puntiforme, in movimento lento su di un piano che coincide con quello dell'asse visivo del paziente. Si distinguono fondamentalmente due gruppi di tecniche: quelle a velocità costante e quelle a velocità variabile. Nella prima il bersaglio si muove a velocità ed ampiezza costanti prefissate, con inversione periodica della direzione: ne risulta un tracciato EOG a morfologia triangolare (Figura 3A). Con la seconda tecnica il bersaglio si muove con ampiezza e frequenza di inversione prefissate, a velocità variabile in accelerazione e decelerazione: la traccia EOG ha morfologia sinusoidale con velocità angolare minima dei bulbi oculari in posizione laterale e massima in quella centrale (Figura 3B).

Parametri misurati

I parametri principali misurati nello studio dello SP sono i guadagni di velocità nelle due direzioni del moto e gli sfasamenti della risposta oculare rispetto al movimento della mira: per guadagno si intende il rapporto tra l'ampiezza della velocità oculare e l'ampiezza della velocità del bersaglio, la fase è invece la differenza temporale o in gradi tra il picco della velocità oculare e quella del bersaglio. Il bersaglio è costituito da una mira luminosa puntiforme in pendolazione libera smorzata, con una ampiezza di pendolazione iniziale di $\pm 20^\circ$ e con la possibilità di cambia-

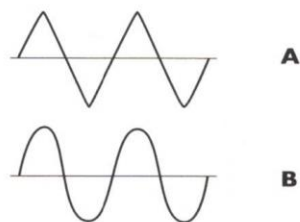


FIGURA 3 - Registrazione EOG di SP normale a morfologia triangolare (A) e a morfologia sinusoidale (B).

re la frequenza fra 0,4 e 0,9 Hz. Nei soggetti normali il movimento di SP risulta sufficientemente accurato fino a velocità angolari massime di 40° - $60^{\circ}/\text{sec}$. Con uno stimolo sinusoidale di 0,5 Hz ampiezze di $\pm 10^{\circ}$ e $\pm 15^{\circ}$ corrispondono a velocità angolari massime rispettivamente di 31° e $47^{\circ}/\text{sec}$, velocità che risultano adeguate per un corretto studio clinico del movimento di inseguimento.

Proprietà dello stimolo visivo

La risposta del sistema di SP è diversa a seconda di quale parte del campo visivo viene stimolata; per esempio, l'accelerazione oculare dipende sia dalla posizione iniziale del bersaglio che dalla direzione del movimento: per i movimenti di inseguimento sul piano orizzontale, l'accelerazione è maggiore nella parte centrale del campo visivo e per bersagli che si avvicinano alla fovea; per quelli sul piano verticale, l'accelerazione oculare è invece più grande nella parte inferiore del campo visivo e per qualunque direzione di movimento del bersaglio (inoltre, di solito l'inseguimento orizzontale è più accurato di quello verticale). Anche la luminosità del bersaglio ha la sua importanza: bersagli più luminosi inducono accelerazioni oculari maggiori, se il movimento avviene a velocità costante. Se poi lo stimolo riempie quasi completamente il campo visivo, la risposta del sistema di SP è più efficace.

Lo stimolo più appropriato per dare inizio al movimento di inseguimento lento è quello di tipo *step-ramp*, anche se in realtà il sistema di SP può rispondere sia ai soli errori di posizione che ai soli errori di velocità. La volontà di eseguire il movimento e la scelta del bersaglio sono momenti fondamentali dell'inseguimento lento; infatti, le prestazioni del sistema di SP non sono influenzate in maniera eclatante dalla presenza nel campo visivo di altre immagini, sia stazionarie che in movimento. D'altra parte, il ruolo della volontà non si limita alla possibilità di inibire l'inseguimento lento attraverso la scelta di un bersaglio stazionario su uno sfondo in movimento, ma il soggetto ha anche la possibilità di scegliere quale mira inseguire, tra più bersagli che si muovono lentamente nel campo visivo su uno sfondo fisso. Tuttavia, in presenza del solo bersaglio in movimento lento, senza altre immagini confondenti, lo SP rimane un fenomeno di natura completamente riflessa,

che non può essere controllato dalla volontà: infatti, non è possibile eseguire volontariamente un movimento corretto di SP in assenza di una mira visiva; non solo, ma se il campo visivo è completamente occupato da un'immagine in movimento, il soggetto non può esimersi dall'eseguire un movimento analogo con gli occhi, e se nel campo visivo sono presenti più immagini in movimento, il soggetto può solo scegliere quale seguire con lo sguardo.

Al contrario, l'inseguimento lento è fortemente influenzato dalla prevedibilità del movimento del bersaglio, dalla percezione di tale movimento e dalla capacità di apprendimento del soggetto, tutte caratteristiche che potenziano le prestazioni del sistema di SP.

Aspetti clinici e strumentali delle alterazioni dello SP

Nella pratica clinica, il movimento oculare può risultare alterato o per patologia del sistema vestibolare che si ripercuote sul sistema di inseguimento lento (alterazione estrinseca) o per patologia diretta del sistema di inseguimento (alterazione intrinseca). Nella Tabella I sono riportati schematicamente i principali tipi di alterazione riscontrabili.

TABELLA I - Le diverse alterazioni dell'SP.

A) ALTERAZIONI ESTRINSECHE

- **Ny vestibolare**
 - Ny spontaneo
 - Ny gaze evoked
 - Ny multiplo
 - Ny congenito

B) ALTERAZIONI INTRINSECHE

- **Guadagno ridotto**
 - Sostituzione con saccadici multipli
 - Sostituzione con saccadici unici
- **Alterazioni in ampiezza**
 - Ampiezza ridotta-irregolare
 - Affaticabilità
- **Mancata evocazione**

Il nistagmo (Ny) vestibolare interferisce sul movimento oculare lento solo in due condizioni:

- quando il Ny non viene inibito dalla fissazione visiva (patologia vestibolare associata a patologia dell'arco riflesso di interazione visuo-vestibolare);
- quando il Ny ha un'ampiezza maggiore di 8° - 10° o una velocità angolare maggiore di 20° - $25^{\circ}/s$ (incapacità dell'interazione visuo-vestibolare di sopprimere Ny vestibolari di tale intensità).

Quando la traccia sinusoidale viene compromessa da un Ny spontaneo, la sua morfologia si modifica in modo caratteristico (Figura 4A). Per un Ny spontaneo sinistro, quando il movimento è da sinistra verso destra, l'occhio tende ad anticipare il bersaglio per un eccesso di guadagno neuronale, dovuto al fatto che il movimento di inseguimento è consensuale alla fase lenta del Ny. L'anticipo sul bersaglio viene corretto con un movimento saccadico di ritorno facilitato dalla fase rapida del Ny.

Quando il movimento di inseguimento è da destra verso sinistra, assistiamo ad un ritardo dell'occhio sul bersaglio legato al deficit di guadagno neuronale dovuto ad una interazione negativa con la fase lenta del Ny. L'occhio recupera l'esatta posizione sul bersaglio con un movimento saccadico di correzione facilitato dalla fase rapida del Ny.

Se è presente un Ny di lateralità bidirezionale, la traccia sinusoidale viene incisa ai due ventri dalla morfologia bifasica del Ny (Figura 4 B). La traccia fornisce inoltre una indicazione sulla simmetria o meno del Ny laterale. Ny di lateralità simmetrici si riscontrano frequentemente in lesioni centrali sistemiche di natura tossica o farmacologica, mentre un'asimmetria può essere espressione di lesione centrale emisistemica o prevalentemente emisistemica. In presenza di un Ny multidirezionale, il movimento oculare può divenire simil-atassico con una traccia EOG talvolta a morfologia quasi irriconoscibile (Figura 4 C).

Particolare interesse neurologico rivestono le alterazioni del movimento di inseguimento lento per patologie dirette di questo sistema oculomotorio (alterazioni intrinseche). Quasi tutti i patterns EOG legati a

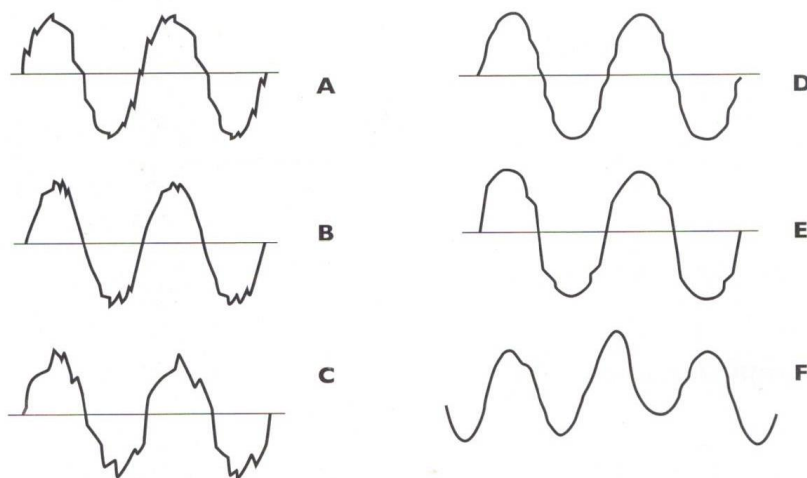


FIGURA 4 - Registrazione EOG di SP a morfologia sinusoidale in presenza di Ny spontaneo sinistro (A), Ny di lateralità bilaterale (B), Ny multidirezionale (C), sostituzioni con movimenti saccadici multipli in condizioni di minore (D) o maggiore (E) grado di compromissione del sistema e in presenza di compromissione totale sia dell'SP che dei saccadici (F).

patologia intrinseca del sistema sono caratterizzati da un ridotto guadagno neuronale dell'arco riflesso; l'alterazione di più frequente riscontro clinico è caratterizzata da sostituzioni della traccia sinusoidale di inseguimento con movimenti saccadici multipli (Figura 4D); tale alterazione è espressione di un ridotto guadagno del sistema di inseguimento che determina un ritardo dell'occhio rispetto al movimento del bersaglio; il conseguente allontanamento dell'immagine dalla zona foveale attiva il sistema saccadico, determinando un movimento rapido compensatorio

che riporta il bersaglio sulla fovea. I ripetuti saccadici di correzione che incidono la traccia sinusoidale sono la diretta conseguenza di una ridotta velocità angolare del movimento oculare lento, che non consente più un corretto inseguimento del bersaglio; non a caso la traccia EOG presenta il maggior numero di saccadici nella parte centrale dove è massima la velocità di spostamento del bersaglio e, se il guadagno neuronale del sistema di inseguimento è ulteriormente ridotto, l'intera parte centrale della traccia EOG viene sostituita da un unico saccadico (Figura 4E). L'alterazione della traccia sinusoidale per sostituzione ripetuta con saccadici, legata ad una disfunzione del sistema di inseguimento lento con relativa integrità del sistema saccadico, è espressione di sofferenza tronco-encefalica ed è comune a molti tipi di patologia (vascolare, flogistica, degenerativa, tumorale). Se esiste una compromissione sia del sistema di inseguimento che di quello saccadico, la traccia sinusoidale si presenta di ampiezza ridotta ed incostante, con saltuarie correzioni saccadiche. Questo tipo di pattern EOG si riscontra spesso nelle oftalmoplegie plus e nelle eredo-atassie (Figura 4F).

Nell'aprassia oculomotoria di Cogan si può ritrovare una completa assenza di movimenti saccadici con movimento di inseguimento lento parzialmente mantenuto; questo è l'unico caso in cui riscontriamo una traccia sinusoidale a morfologia normale, ma di ampiezza molto ridotta. L'aprassia oculomotoria di Cogan e la paralisi progressiva sopranucleare possono arrivare a determinare anche la completa scomparsa del movimento di inseguimento lento, che però è sempre preceduta da una più precoce scomparsa dei movimenti saccadici, prima sul piano verticale e poi su quello orizzontale; l'alterazione è in questi casi prevalentemente sopramesencefalica, per lesione delle vie nervose occipito-mesencefaliche.

Sistema saccadico

Introduzione

Il movimento saccadico è costituito da una deviazione angolare rapida dei bulbi oculari che permette di spostare rapidamente sulla fovea un'immagine retinica periferica o comunque di correggere un errore della direzione dello sguardo rispetto ad una immagine desiderata.

Il saccadico è un movimento rapido stereotipato, la cui traiettoria e velocità sono programmate in via riflessa e non possono essere modificate volontariamente. Durante tale movimento la visione è compromessa e pertanto è indispensabile effettuarlo nel più breve tempo possibile. Da qui nasce la necessità di effettuare il movimento nella maniera più accurata possibile, in quanto un movimento saccadico inaccurato richiede un extra-tempo dovuto ad un ulteriore saccadico correttivo. I movimenti saccadici umani rappresentano un compromesso tra queste esigenze: è presente una latenza che si aggira intorno ai 200 msec ed un tempo di programmazione che permette un'accuratezza quasi perfetta per movi-

menti fino a 10°. Durante un movimento saccadico è possibile registrare sul muscolo oculare agonista una scarica di elevata frequenza (saccadic pulse), necessaria per superare la resistenza delle forze visco-elastiche oculari; successivamente si osserverà un nuovo e più alto livello di scarica (*saccadic step*), che mantiene l'occhio nella sua nuova posizione contro le forze elastiche orbitali. Pertanto alla base del movimento saccadico esiste un segnale bipartito di tipo *pulse-step*: il *pulse* è responsabile dell'elevata velocità angolare di avvicinamento al bersaglio visivo, lo *step* serve per il mantenimento della nuova posizione raggiunta.

Premesse di anatomo-fisiologia

Abbiamo detto che i movimenti saccadici servono per portare il più rapidamente possibile lo sguardo su un bersaglio in modo che la sua immagine cada sulla fovea. Se il bersaglio è visivo, la sua identificazione è compito del sistema visivo, mentre la programmazione del movimento oculare è affidata alla corteccia cerebrale. Le aree coinvolte nel controllo corticale dei saccadici sono quelle del lobo parietale, per i saccadici riflessi (per esempio verso un bersaglio che compare improvvisamente nel campo visivo), e quelle del lobo frontale, per i saccadici volontari (per esempio verso un bersaglio già presente nel campo visivo, o verso la posizione memorizzata di un bersaglio, o verso un bersaglio che si prevede che comparirà nel campo visivo), e la *Dorso-Lateral Prefrontal Cortex* (DLPFC), che inibisce l'esecuzione involontaria di movimenti riflessi (per esempio verso un bersaglio che compare improvvisamente nel campo visivo ma che non riveste alcuna importanza). Le aree corticali proiettano alle strutture premotorie del troncoencefalo, in parte direttamente e in parte indirettamente attraverso il collicolo superiore; quest'ultimo, in rapporto soprattutto con i saccadici volontari, è inibito tonicamente dalla pars reticulata della substantia nigra, che a sua volta è sotto il controllo del nucleo caudato, attraverso una via diretta, che la inibisce, liberando il collicolo superiore, e una via indiretta che la eccita, passando attraverso il nucleo subtalamico di Luwis. Il controllo sottocorticale dei saccadici è affidato essenzialmente ad un gruppo di neuroni premotori (*burst neurons* e neuroni omnipausa), al cervelletto e al collicolo superiore. I *burst neurons* (BN) nel complesso costituiscono il *burst generator*, il cui compito è quello di generare il segnale di velocità (*pulse*), che consente di vincere le forze visco-elastiche dell'orbita per spostare gli occhi verso il bersaglio; i neuroni omnipausa (OPN) hanno invece il compito di inibire tonicamente i neuroni del *burst generator*, che essendo molto instabili potrebbero scaricare spontaneamente anche quando non è necessario. Il cervelletto attraverso il verme dorsale esercita un'azione inibitoria sulle cellule omnipausa, controllando la durata dell'attivazione dei neuroni del *burst generator* e quindi l'accuratezza del saccadico; per mezzo del lobo flocculo-nodulare, invece, controlla l'integrazione del segnale di *pulse*, in modo che possa essere generato un segnale di *step* di durata e di ampiezza adeguate. Il collicolo superiore infine rappresenta

un'importante stazione sia per l'avvio dei saccadici che per il controllo della loro metrica.

Nel troncoencefalo si riconoscono due popolazioni di BN, gli *short leading burst neurons* (SLBN) e i *long leading burst neuron* (LLBN).

Gli SLBN veicolano il segnale di velocità per i movimenti saccadici, e possono essere di tipo eccitatorio (ESLBN) o inibitorio (ISLBN), connessi rispettivamente con i motoneuroni oculari agonisti e antagonisti. Nel caso dei saccadici orizzontali, gli ESLBN sono localizzati nella Formazione Reticolare Paramediana Pontina (PPRF) e sono direttamente eccitatori per il muscolo abducente ipsilaterale; gli ISLBN si trovano invece nella Formazione Reticolare midollare (MedRF) e sono direttamente inibitori per il muscolo abducente controlaterale. Per i saccadici verticali e torsionali, gli ESLBN si trovano nel nucleo rostrale interstiziale del Fascicolo Longitudinale Mediale (riMLF) e sono indirettamente eccitatori, tramite interneuroni, per i muscoli oculomotore e trocleare ipsilaterali, mentre gli ISLBN sono localizzati nel nucleo interstiziale del Cajal (INC) e sono indirettamente inibitori, anche in questo caso tramite interneuroni, per i muscoli oculomotore e trocleare controlaterali. Gli SLBN hanno la caratteristica di scaricare circa 10 msec prima del movimento oculare; la loro frequenza di scarica, la durata e il numero di impulsi sono funzione rispettivamente della velocità, della durata e dell'ampiezza dei saccadici.

I LLBN veicolano il comando per la metrica dei saccadici, e fanno da tramite tra il collicolo superiore e gli SLBN. I LLBN sono localizzati nella porzione più rostrale della PPRF, nella Formazione Reticolare mesencefalica centrale (cMRF) e in altre parti del tronco come il ponte, nel nucleo reticolare del tegmento del ponte (NRTP), ma anche nel midollo rostrale e nel collicolo superiore. Tali neuroni posseggono un'attività di scarica che compare alcune centinaia di msec prima del *burst* legato al saccadico. Nei LLBN avvengono due trasformazioni del segnale proveniente dal collicolo superiore: la riorganizzazione dell'output del collicolo superiore in termini di direzione delle linee di forza dei muscoli oculari e la conversione della codificazione spaziale del collicolo superiore nella codificazione temporale degli SLBN.

Anche gli OPN si trovano nel troncoencefalo, in prossimità della linea mediana del ponte, nel nucleo del rafe interposto, rostralmente al nucleo dell'abducente. Tali cellule inviano efferenze agli SLBN, sui quali esercitano, come abbiamo visto, un'azione tonica inibitoria, e ricevono afferenze dai neuroni trigger del collicolo superiore, che a sua volta blocca le cellule omnipausa quando deve cominciare il saccadico. Infatti, gli OPN sono collegati agli SLBN eccitatori e inibitori sia pontini che mesencefalici, pertanto è possibile ipotizzare un'inibizione tonica sulle cellule *burst* per far cessare un saccadico. In maniera inversa quando è richiesto un saccadico gli OPN devono essere inibiti per permettere la scarica dei BN. Quindi gli OPN scaricano continuamente eccetto che immediatamente prima e durante il saccadico e, se vengono stimolati du-

rante un saccadico, il movimento cessa. Poiché la loro attività è presente per movimenti saccadici di qualsiasi direzione sono stati definiti come *omnidirectional pause neurons*, da cui il termine di neuroni omnipausa. L'input che guida i saccadici è fornito dai BN eccitatori (EBN) ipsilaterali, che proiettano sia sui motoneuroni che sugli interneuroni dell'abducente ipsilaterale, e sui BN inibitori (IBN) ipsilaterali: a loro volta, i primi proiettano sul retto laterale ipsilaterale, i secondi proiettano attraverso il Fascicolo Longitudinale Mediale (FLM) controlaterale ai motoneuroni per il retto mediale del nucleo del terzo controlaterale, e gli IBN ipsilaterali inibiscono sia il nucleo del sesto controlaterale che gli EBN e gli IBN controlaterali. In questo complesso circuito gli OPN proiettano su tutti e quattro i gruppi di BN, inibendoli tonicamente, eccetto che durante il saccadico (Figura 5).

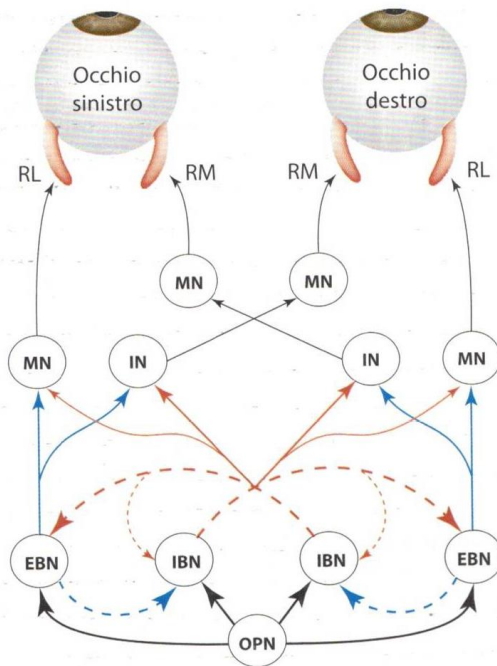


FIGURA 5 - La generazione dei saccadici orizzontali. I saccadici richiedono un'innervazione reciproca per i muscoli retti mediale e laterale (RM e RL) di entrambi gli occhi. Il RL di destra è comandato dai motoneuroni (MN) del nucleo dell'abducente (VI n) ipsilaterale. Il nucleo del VI contiene anche un interneurone (IN) che manda le sue proiezioni attraverso il fascicolo longitudinale mediale (FLM) al nucleo del III controlaterale, sui MN che comandano il RM dell'altro occhio. Quindi gli EBN forniscono il comando ai MN e agli IN ipsilaterali. Gli EBN proiettano anche agli IBN ipsilaterali. Gli IBN inibiscono i MN e gli IN controlaterali. Così la coppia EBN/IBN fornisce un'innervazione reciproca ai muscoli retti. Gli IBN inibiscono anche gli EBN e gli IBN controlaterali. Una conseguenza di questo cross-coupling è che le coppie EBN/IBN di entrambi i lati formano un circuito a feedback positivo a breve latenza. Quando i neuroni omnipausa (OPN) sono attivi impediscono a questo circuito di essere instabile.

Il cervelletto, abbiamo detto, partecipa al controllo dei saccadici, da una parte controllandone la metrica attraverso il verme dorsale, dall'altra contribuendo al meccanismo di integrazione del segnale di

pulse in quello di step con il lobo flocculo-nodulare. Un'altra area del cervelletto correlata con i movimenti saccadici è rappresentata dal nucleo del fastigio caudale, i cui neuroni scaricano all'inizio dei saccadici controlaterali per accelerarli e alla fine dei saccadici ipsilaterali, per frenarli (Figura 6).

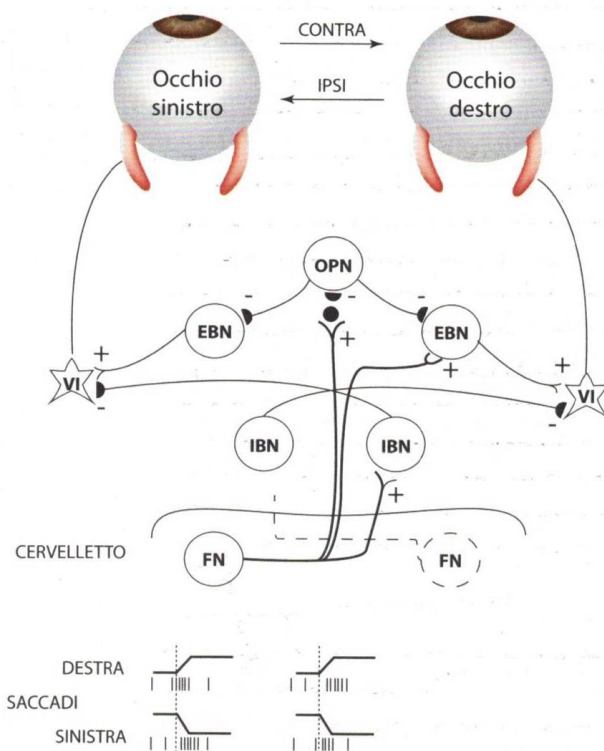


FIGURA 6 - Diagramma semplificato del *burst generator* troncoencefalico per i saccadici orizzontali. Le direzioni contro(laterale) e ipsi(laterale) sono relative al nucleo del fastigio (FN) di sinistra. Lo spessore della linea che parte dal FN indica la forza di quella proiezione. Gli schemi di scarica dei neuroni del FN si riferiscono ai saccadici verso destra e verso sinistra. FN, neurone del nucleo del fastigio; IBN, *burst neuron* inibitorio; EBN, *burst neuron* eccitatorio; OPN, neurone omnipausa; VI, motoneurone abducente.

Rimane da considerare il collicolo superiore, che rappresenta la sede fondamentale per dare inizio al movimento saccadico e per controllarne la metrica una volta che questo è cominciato. Il collicolo superiore è costituito da più strati di neuroni, di cui quelli dello strato superficiale sono sensibili all'input retinico, scaricano 80 msec dopo la comparsa del target visivo, hanno una rappresentazione retinotopica e rispondono solo alla posizione dello stimolo visivo. Ci sono poi altri neuroni, localizzati negli strati profondi, anch'essi correlati con il movimento oculare. Infine, ci sono cellule che presentano una scarica sostenuta quando lo stimolo è nel campo recettoriale della cellula, che continua a scaricare finché il saccadico non allontana lo stimolo dal campo recettoriale e si attivano in modo che la loro localizzazione nella mappa motoria corrisponda al vettore di errore di posizione del saccadico. Nel collicolo superiore, inoltre,

si riconoscono due zone funzionalmente importanti, una connessa con il controllo della fissazione, posta più cranialmente e che si attiva durante la fissazione, un'altra, che prepara il movimento saccadico, posta più caudalmente e che si attiva in occasione del movimento.

Durante la fissazione di un target, si attivano i neuroni collicolari connessi con la fissazione in entrambi i poli rostrali, mentre i neuroni collicolari restanti sono inibiti; dopo l'apparizione di un target nel campo visivo, si attiva un insieme di neuroni collicolari posti caudalmente e la cui posizione nella mappa motoria definisce l'errore di posizione dello sguardo. La zona caudale aumenta progressivamente la sua attività a spese del collicolo craniale, che viene depresso. Con il decremento dell'attività di fissazione si verifica un ulteriore aumento dell'attività del collicolo caudale e questo porta all'attivazione dei LLBN. Quando poi la zona rostrale di fissazione è completamente inibita, vengono bloccati i neuroni omnipausa, e questo porta all'inizio del movimento saccadico.

Con il progredire del movimento diminuisce la distanza tra target e fovea per cui si modifica la distribuzione spaziale della zona neuronale attiva nel collicolo, che si muove progressivamente verso il polo rostrale; avvicinandosi al polo rostrale diventano attivi i neuroni collicolari connessi con la fissazione, si attivano di nuovo i neuroni omnipausa, che bloccano i BN e il movimento saccadico si arresta immediatamente. Da quanto abbiamo detto, risulta chiaro che per generare un saccadico è necessario attivare il *burst generator*, affinché venga prodotto un segnale di velocità, ma bisogna anche mettere a riposo le cellule omnipausa, in modo che i *burst neurons* possano essere attivati. Inoltre, il movimento dei due occhi deve essere coniugato e a questo provvedono degli interneuroni che dal nucleo del nervo abducente di un lato proiettano, attraverso il fascicolo longitudinale mediale controlaterale, al nucleo del nervo oculomotore dell'altro lato, al sottonucleo per il muscolo retto mediale. Infine, gli occhi devono essere in grado di rimanere sul bersaglio una volta che lo hanno raggiunto; per questo c'è bisogno anche di un segnale di posizione, per vincere le forze di ritorno elastico dei muscoli oculari, che tenderebbero a riportare gli occhi al centro dell'orbita. Il segnale di *step* viene generato da un altro gruppo di neuroni, quelli del *gaze holding neural integrator*, che attraverso un'operazione matematica di integrazione trasforma il segnale di velocità in un segnale di posizione. Tale struttura è localizzata per i saccadici orizzontali nel nucleo preposito dell'ipoglosso e nel nucleo vestibolare mediale e per i saccadici verticali, oltre che su questi nuclei, anche sul nucleo rostrale interstiziale del FLM e sul nucleo interstiziale del Cajal.

Tecniche di acquisizione

Il movimento coniugato saccadico viene evocato da un bersaglio luminoso puntiforme, posto ad un metro di distanza dal paziente e che si accende alternativamente a destra ed a sinistra rispetto alla posizione di sguardo diretto.

La traccia EOG (di aspetto simil-rettangolare) è caratterizzata dall'ampiezza del movimento, dalla frequenza di alternanza e dal tempo di persistenza del bersaglio nelle singole posizioni. Il bersaglio può muoversi secondo una sequenza regolare con parametri fissi (Figura 7A) o secondo una sequenza random a parametri variabili casualmente nel tempo (Figura 7B).

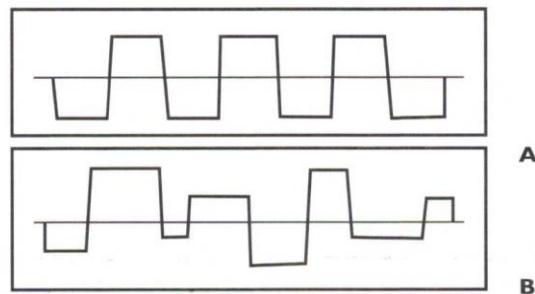


FIGURA 7 - Registrazione EOG di movimento saccadico normale: bersaglio in movimento con sequenza regolare e parametri fissi (A); bersaglio in movimento casuale nel tempo, con sequenza random e parametri variabili (B).

Parametri misurati

I parametri più importanti per la valutazione clinica del tracciato EOG sono:

- la velocità angolare del movimento rapido;
- l'accuratezza della parte finale del movimento nel raggiungere il bersaglio.

Nei soggetti normali il movimento saccadico è correttamente eseguito fino a velocità angolari del bulbo oculare intorno ai 400°/sec. La velocità angolare di spostamento è in rapporto soprattutto con l'ampiezza del movimento. Nella pratica clinica usiamo per lo più sequenze regolari con frequenza di alternanza di 0,5 Hz ed ampiezze di $\pm 10^\circ$ e $\pm 15^\circ$.

Aspetti clinici e strumentali delle alterazioni dei saccadici

Nello studio EOG dei movimenti saccadici, le alterazioni estrinseche da Ny vestibolare risultano di scarso rilievo clinico: la presenza di Ny (che non si inibisce sotto fissazione) può interessare solo parzialmente il *plateau* della traccia EOG; alterazioni marcate si riscontrano di solito solo in presenza di Ny congenito. Di notevole importanza sono invece le alterazioni intrinseche al sistema saccadico: nella Tabella II sono schematizzati i principali tipi di patterns EOG patologici per i movimenti saccadici. L'ipermetria saccadica (*overshoot*) è caratterizzata dal superamento del bersaglio da parte dell'occhio con successivo centraggio per mezzo di un movimento correttivo di ritorno. Si parla di sorpasso dinamico glissato (Figura 8A) quando il movimento di correzione è immediato, di tipo lento e di sorpasso dinamico statico (Figura 8B) quando l'occhio persiste sul bersaglio per breve tempo prima di

TABELLA II - Le alterazioni dei movimento saccadico.

A) ALTERAZIONI ESTRINSECHE
Ny vestibolare
- Ny sul plateau
B) ALTERAZIONI INTRINSECHE
- ipermetria (<i>overshoot</i>)
- frenage (<i>undershoot</i>)
- dismetria disconiugata
- guadagno ridotto
- errori di precisione
- mancata evocazione

eeguire il movimento di correzione. L'ipermetria saccadica è espressione di patologia archicerebellare e risulta di solito ipsilaterale (o comunque prevalente) al lato della lesione. È di frequente riscontro nei tumori e negli infarti cerebellari: nella patologia espansiva dell'angolo ponto-cerebellare in stadio neuro-chirurgico, la dismetria oculare è di solito un segno clinico precoce rispetto alla dismetria degli arti. Il frenage saccadico (*undershoot*, Figura 8c) è rappresentato da un movimento oculare a normale velocità angolare nella fase di avvicinamento al bersaglio, con successivo rallentamento nella fase finale di raggiungimento del bersaglio.

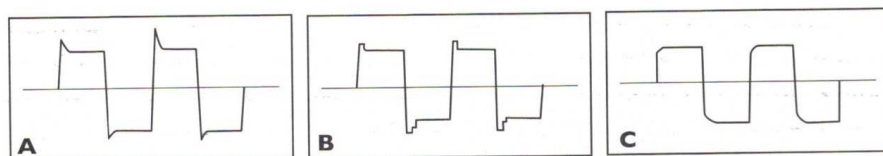


FIGURA 8 - Registrazione EOG di movimento saccadico con ipermetria (*overshoot*) a sorpasso dinamico glissato (A), a sorpasso dinamico statico (B). Frenage saccadico (*undershoot*) (C).

Anch'esso è espressione di patologia archicerebellare: manifestazioni di ipometria cerebellare si riscontrano abbastanza spesso nelle eredo-atassie e nelle oftalmoplegie plus. Talvolta l'ipermetria ed il frenage saccadico sono presenti nei due occhi in forma disconiugata: l'occhio addotto esegue un movimento ipermetrico e contemporaneamente si osserva un'ipometria nell'occhio addotto; tale comportamento è presente in entrambe le direzioni del movimento saccadico (Figura 9). Il reperto è patognomonico di oftalmoplegia internucleare se la convergenza oculare è conservata. L'oftalmoplegia internucleare si manifesta per una lesione dei neuroni internucleari ed è quasi sempre espressione di una sclerosi multipla.

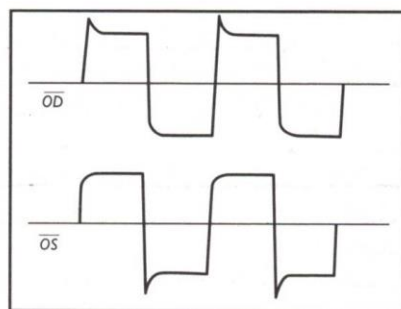


FIGURA 9 - Registrazione EOG di movimento saccadico in presenza di oftalmoplegia internucleare. In occhio destro (OD) si apprezza l'ipermetria saccadica mentre in occhio sinistro (OS) si evidenzia il *frenage* (ipometria).

Se la velocità angolare di esecuzione del movimento risulta inferiore a 250° - $300^{\circ}/\text{sec}$ (Figura 10A), si può parlare di riduzione patologica del guadagno neurale del sistema saccadico. Un deficit di guadagno si può riscontrare in varie forme patologiche del tronco encefalico, soprattutto a livello pontino (eredo-atassie, tumori intrinseci, emisindromi vascolari) ed è quasi sempre presente in forma marcata nelle oftalmoplegie plus. Errori di precisione sul bersaglio si possono riscontrare anche in alcuni soggetti normali (Figura 10B): si deve pertanto attribuire un significato patologico solo alla presenza di evidenti e ripetuti movimenti di correzione.

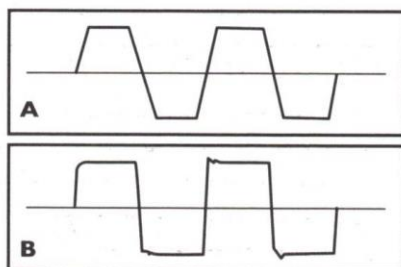


FIGURA 10 - Registrazione EOG di movimento saccadico con guadagno ridotto (A) ed errori di precisione (B).

Nell'aprassia di Cogan e nelle paralisi progressive sopranucleari il movimento saccadico può risultare anche del tutto abolito. Le paralisi sopranucleari esordiscono per lo più con una impossibilità ad eseguire movimenti saccadici sul piano verticale; successivamente tali movimenti non sono più possibili nemmeno sul piano orizzontale; di solito in questa patologia i disturbi funzionali dei saccadici precedono quelli dei movimenti di pursuit. Una patologia intrinseca del sistema saccadico si può spesso associare a segni di compromissione del sistema vestibolo-oculomotorio. In presenza di ipermetria saccadica si riscontra spesso una iper-

reflessia vestibolare alle prove caloriche e talvolta un Ny di rimbalzo ed un Ny laterale bidirezionale. Nelle ipometrie saccadiche si può ritrovare un Ny calorico che, all'EOG, presenta apici arrotondati. Con una certa frequenza, la dismetria oculare è in associazione con una aritmia del Ny calorico. La dismetria oculare disconiugata delle oftalmoplegie internucleari è sempre accompagnata da un Ny di lateralità dissociato (presente solo nell'occhio abdotto).

In altri casi, alterazioni del Ny vestibolare e del Ny ottico-cinetico sono del tutto giustificate da una compromissione primitiva a carico del sistema saccadico. Un ridotto guadagno neurale saccadico comporta necessariamente un Ny ottico-cinetico demoltiplicato ed una iporefflessia vestibolare per deficit di elaborazione centrale del Ny calorico. Se il movimento saccadico non è più evocabile, durante la stimolazione ottico-cinetica e termica si assiste ad uno scivolamento dei bulbi oculari in posizione laterale, con assenza quindi di scosse nistagmiche. La completa compromissione del generatore neurale tronco-encefalico per i movimenti saccadici è quasi sicuramente alla base della mancanza della fase rapida del Ny calorico nell'aprassia di Cogan e nei comi pontini.

Riflesso otticocinetico

Anche il sistema otticocinetico partecipa al controllo dei movimenti oculari compensatori necessari per stabilizzare le immagini sulla retina; in questo caso lo stimolo è costituito dal movimento dell'intero campo visivo davanti al soggetto. Tale sistema risponde con una deviazione lenta degli occhi nella direzione di scorrimento dello stimolo, seguita da una fase rapida in direzione opposta (*optokinetic nystagmus*, OKNy). Distinguiamo due tipi di OKNy: un OKNy corticale, detto anche di tipo "look" o "foveale", e un OKNy sottocorticale, di tipo *stare* o "retinico periferico". La via corticale, a partenza dalla fovea, sfrutta le stesse vie genicolostriate alla base del controllo dello SP; può essere stimolata chiedendo al soggetto di seguire le immagini in movimento (*look test*).

OKNy corticale, di tipo "look" o "foveale"
OKNy sotto corticale, di tipo "stare" o "retinico periferico"

La via sottocorticale, a partenza invece dalla retina periferica, passa attraverso il tratto ottico accessorio controlaterale, i nuclei del tratto ottico, i nuclei reticolari del tetto del ponte, i nuclei vestibolari, il fascicolo longitudinale mediale, il tratto di Deiters e termina infine a livello dei nuclei oculomotori; può essere stimolata chiedendo al soggetto di guardare davanti a sé, senza seguire le immagini in movimento (*stare test*). Questa via presenta un carattere riflesso più importante rispetto alla prima, essendo meno influenzata dall'attenzione, mentre risente maggiormente dell'attività dei centri vestibolari. Entrambe le vie possono essere tuttavia inibite dalla comparsa nel campo visivo di oggetti in movimento che catturino l'attenzione del soggetto, dando luogo alla generazione di uno SP.

L'OKNy rappresenta una sintesi del sistema di inseguimento lento e di quello saccadico: la sua fase lenta è infatti innescata dal sistema di

pursuit, mentre quella rapida viene generata dagli stessi circuiti di controllo dei movimenti saccadici; inoltre, condivide con lo SP anche la caratteristica di predittività, la quale va ad aumentare l'efficienza del sistema, per ottimizzare il movimento oculare in risposta al movimento del bersaglio. Tale caratteristica può essere osservata interrompendo bruscamente una stimolazione ottocinetica mediante oscuramento dell'ambiente: ciò determina la comparsa di un *optokinetic after-nystagmus* (OKANy), ossia di un nistagmo che batte nella stessa direzione del precedente OKNy (OKANy 1) e che viene sostituito, dopo un breve intervallo, da un nistagmo di direzione opposta (OKANy 2). L'intensità e la durata di tali risposte dipendono dalla durata della precedente stimolazione ottocinetica e dalla velocità di movimento dello stimolo. Lo studio dell'OKNy viene effettuato mediante camera ruotante, costituita da un cilindro con pareti interne a strisce verticali bianche e nere, al centro del quale è posta una sedia rotatoria ed illuminata dall'alto da una lampada. Lo scopo è quello di ottenere la massima risposta ottocinetica, attraverso la stimolazione di tutta la retina. Il parametro principale dell'OKNy da prendere in considerazione è costituito dalla VAFL, con il calcolo del gain (rapporto tra la VAFL e la velocità dello stimolo) e la sua asimmetria o predominanza direzionale. Il limite superiore per una corretta esecuzione del test è rappresentato da uno scorrimento delle strisce di 60°/sec.

Bibliografia

- Büttner U, Brandt T. *Ocular motor disorders of the brain stem*. In: Balliere's Clinical Neurology. London: Baillière Tindall; 1992:289-300.
- Fuchs AF, Robinson FR, Straube A. *Role of the Caudal Fastigial Nucleus in Saccade Generation I. Neuronal Discharge Patterns*. J Neurophysiol 1993;70:1723-1740.
- Fukushima J, Akao T, Kurkin S et al. *The vestibular-related frontal cortex and its role in smooth pursuit eye movements and vestibular-pursuit interactions*. J Vestib Res 2006;16:1-22.
- Giaccai F, Pagnini P. *Patterns elettro-nistagmografici nelle sindromi vestibolari centrali*. Atti del XXIII Congresso della Società Latina di O.R.L. Les explorations fonctionnelles objectives en O.R.L., Bruxelles, 1980.
- Leigh RJ, Zee DS. *The neurology of eye movements. 2nd Edition*. Philadelphia: F.A. Davis Company; 1991.
- Pagnini P. *Interazioni visuo-vestibolo-oculomotorie*. In: Del Bo M, Giaccai F, Grisanti G, eds. Manuale di Audiologia, 2a edizione. Milano: Masson Italia Editori; 1994.
- Pagnini P. *Patterns EOG visuo-oculomotori nella patologia tronco-cerebellare*. Atti del Simposio Internazionale Potenziali evocati uditivi nella patologia del sistema nervoso centrale, Milano, 26-27 Novembre 1982.
- Ramat S, Leigh RJ, Zee DS et al. *What clinical disorders tell us about the neural control of saccadic eye movements*. Brain 2007;130:10-35.
- Traccis S, Zambarbieri D. *I movimenti di inseguimento lento*. Bologna: Pàtron Editore; 1994.
- Traccis S, Zambarbieri D. *I movimenti saccadici*. Bologna: Pàtron Editore, 1992.
- Versino M, Colnaghi S. *Il saccadico nelle malattie del SNC*. Atti di Aggiornamenti di vestibologia Modena, 10-11 marzo 2006.