

**IL NISTAGMO FISIOLÓGICO  
E PATOLOGICO  
GIMO 1989**

**A cura di  
Sebastiano Traccis**

*Patron Editore*

**PÀTRON EDITORE  
BOLOGNA 1992**

*V.E. Pettorossi\**, *R. Santarelli\*\**, *A. Ferraresi\*\**,  
*P. Errico\*\**, *F. Draicchio\*\**, *R. Bruni\*\**

## IL RIFLESSO VESTIBOLO-OCULARE E INTERAZIONE CON I RIFLESSI DI ORIGINE OPTOCINETICA, CERVICALE ED OTOLITICA

La stabilità del campo di sguardo durante i movimenti della testa è assicurata dalla entrata in gioco di vari riflessi la cui attivazione porta alla esecuzione di movimenti oculari compensatori rispetto agli spostamenti subiti dalla testa. I più importanti sono il riflesso vestibolo-oculare (VOR) ed il riflesso optocinetico (OKR)

### IL RIFLESSO VESTIBOLO-OCULARE: COMPONENTE AMPOLLARE

Il riflesso vestibolo-oculare viene attivato a seguito della stimolazione dei recettori ampollari ed otolitici sensibili rispettivamente alle accelerazioni angolari e rettilinee impresse alla testa.

I canali semicircolari con le creste ampollari costituiscono la sezione dell'apparato vestibolare periferico sensibile alle accelerazioni angolari. Nel corso di tali accelerazioni, infatti, l'endolinfa in virtù della sua inerzia, si sposta rispetto ai canali semicircolari in senso opposto alla rotazione della testa. Ciò provoca la deflessione della cupola e quindi la flessione delle ciglia delle cellule recettoriali con conseguente attivazione di queste ultime. Tuttavia la forza agente sul sistema cupola-endolinfa solo in parte viene utilizzata per vincere le componenti inerziali, dal momento che una certa quota è richiesta dal superamento delle resistenze viscoso ed elastiche del sistema, legate fondamentalmente le prime all'endolinfa e le seconde alla cupola. Pertanto l'ingresso del sistema meccanico, cioè l'accelerazione angolare impressa alla testa  $a(t)$ , e l'uscita, cioè lo spostamento della cupola  $y(t)$ , saranno tra loro in relazione secondo la seguente equazione di trasferimento (9, 28):

$$I \frac{d^2y}{dt^2} + B \frac{dy}{dt} + Ky = I a(t)$$

dove  $I$  è il momento inerziale del sistema cupola-endolinfa;  
 $B$  è la viscosità dell'endolinfa;

\* Istituto di Fisiologia Umana, Università di Perugia.

\*\* Istituto di Fisiologia Umana, Università Cattolica del Sacro Cuore.

$K$  è il modulo di elasticità della cupola

Questa è una equazione differenziale di secondo grado che descrive il funzionamento di un sistema lineare di secondo ordine del quale si possono pertanto calcolare due costanti di tempo  $T_1$  e  $T_2$ . Nella scimmia si ha  $T_1 = 0.003$  sec e  $T_2 = 6$  sec; in realtà, avendo il sistema un elevato coefficiente di smorzamento la sua dinamica è in pratica descritta da una sola costante di tempo pari a 6 secondi (modello del pendolo a torsione). Il fatto che il nostro sia un sistema smorzato è un elemento di notevole rilevanza per due ordini di ragioni. La prima è che per un'ampia gamma di ampiezze del segnale in ingresso la cupola non subisce spostamenti a carattere oscillatorio ma un unico movimento di «andata e ritorno». La seconda è che la deflessione cupolare viene ad essere proporzionale alla velocità della testa, compendosi quindi a questo livello la prima integrazione del segnale in ingresso.

La registrazione a livello di singole fibre dell'VIII nervo cranico che originano dai canali semicircolari consente la classificazione delle afferenze in due grossi gruppi: fibre a comportamento regolare e irregolare che nella scimmia sono rispettivamente il 75% e il 25% del totale. Le fibre regolari sono caratterizzate dalla costanza dell'intervallo interspike, variabile invece nelle fibre irregolari. Le prime rispetto alle seconde mostrano in generale una frequenza di scarica basale maggiore, minore adattamento e minore sensibilità alla stimolazione dinamica (15). Alla stimolazione sinusoidale i diagrammi di Bode relativi a guadagno e fase delle risposte (Fig. 1) mostrano che il comportamento delle fibre regolari ricalca quasi perfettamente l'andamento predetto dal modello meccanico del pendolo a torsione; le fibre irregolari invece mostrano alle alte frequenze un guadagno maggiore e un ritardo di fase minore (10). Ciò significa che, mentre l'attività delle fibre regolari si correla con lo spostamento della cupola e quindi con la velocità di spostamento della testa, l'attività delle fibre irregolari tende a correlarsi con la velocità di spostamento della cupola e quindi con l'accelerazione della testa. A questo differente comportamento sul piano funzionale fa riscontro sul versante anatomo-istologico il maggiore diametro delle fibre irregolari rispetto alle regolari e le differenti modalità di innervazione delle cellule recettoriali (14). Il significato della esistenza di due gruppi di fibre non è stato del tutto chiarito e probabilmente le ragioni di una dinamica differente delle fibre in ingresso sono molteplici. In ogni modo è verosimile che il maggiore guadagno e il minore ritardo di fase delle fibre irregolari possono avere il significato di vincere l'impedenza delle reti neurali centrali ad elevate frequenze di stimolo (10). Inoltre è stato dimostrato che molte di queste fibre prendono contatto con neuroni vestibolari di secondo ordine che entrano in gioco nei riflessi vestibolo-spinali in particolare nel riflesso vestibolo-collico (16, 19). La quota di fibre irregolari coinvolte nel riflesso vestibolo-oculare è modesta, verosimilmente in relazione al fatto che il carico inerziale e gravitazionale come pure le resistenze visco-ela-

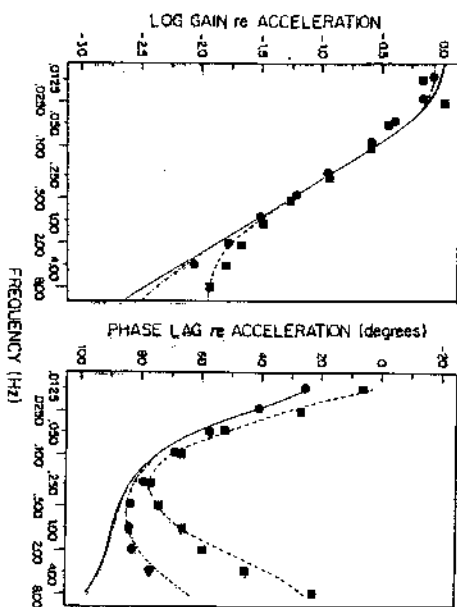


Fig. 1. Diagrammi di Bode relativi a guadagno e fase (riferita alla accelerazione) di due unità: una a comportamento regolare (cerchi) e l'altra a comportamento irregolare (quadrati). La curva a tratto pieno indica l'andamento predetto dal modello del pendolo a torsione (da Fernandez e Goldberg, modificata)

stiche sono modesti ed è quindi modesta l'impedenza meccanica del sistema.

Considerando le fibre regolari, si può quindi dire che il segnale che raggiunge il sistema nervoso centrale è correlato alla velocità della testa e quindi all'integrale dello stimolo dato dalla accelerazione. Per ottenere un segnale che sia correlato con la posizione della testa è necessaria una seconda operazione di integrazione che avviene a livello delle reti neuronali centrali e dei muscoli oculari. Non vi è generale accordo sulle modalità con cui i centri nervosi elaborano il segnale proveniente dai canali semicirculari. In ogni modo l'uscita del cosiddetto «integratore centrale» raggiunge i nuclei oculomotori e quindi gli effettori del riflesso, cioè i muscoli estrinseci oculari. Ed è proprio a questo livello che avviene l'ultima parziale integrazione del segnale proveniente dai canali semicirculari. Infatti, i muscoli per le loro caratteristiche visco-elastiche funzionano come filtri passa-basso ritardando il segnale man mano che aumenta la frequenza (27). In sostanza il loro contributo diventa consistente per frequenze di stimolazione superiori a 0.1 Hz, mentre a frequenze più basse la seconda integrazione del segnale di origine vestibolare è devoluta quasi esclusivamente all'integratore centrale (Fig. 2).

L'introduzione di tutti questi ritardi variabili con la frequenza a livello dei recettori, dell'integratore centrale e dei muscoli, porta ad un particolare andamento della fase della risposta: alle frequenze più basse si osserva un anticipo che diminuisce progressivamente fino a scomparire intorno a 0.1 Hz; oltre tale

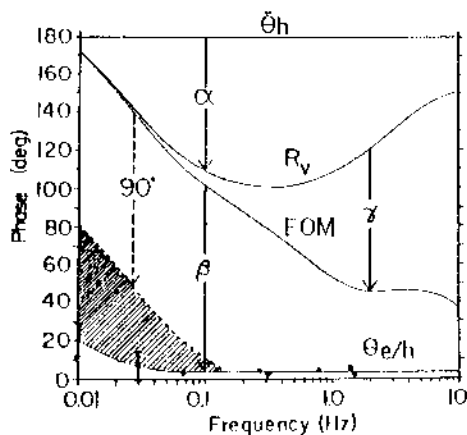


Fig. 2. Diagramma di Bode che mostra la fase (riferita alla posizione) della risposta delle afferenze vestibolari a partenza dai canali semicirculari ( $R_v$ ), della posizione oculare ( $\xi e/h$ ) e della risposta meccanica dei muscoli oculari (EOM) per varie frequenze di rotazione sinusoidale della testa.  $\dot{\theta}_h$  ( $180^\circ$ ) indica l'accelerazione della testa che è in anticipo rispetto alla posizione ( $0^\circ$ ) di  $180^\circ$ .  $\alpha$  indica il ritardo di fase dovuto alla dinamica dei canali semicirculari e delle afferenze,  $\gamma$  il ritardo di fase derivante dalle caratteristiche meccaniche dei muscoli oculari,  $\beta$  il ritardo di fase dovuto all'integratore centrale. L'area tratteggiata è relativa all'intervallo di frequenze in cui il ritardo di fase introdotto dall'integratore centrale è maggiore di  $90^\circ$  (da Robinson).

frequenza la fase resta molto prossima allo zero, assicurando quindi risposte perfettamente compensatorie (Riflesso vestibolo-oculare orizzontale, HVOR) (21, 23).

Per ciò che riguarda il corretto orientamento delle risposte oculari durante il movimento della testa, è necessario che il sistema vestibolare sia in grado di rilevare esattamente la direzione dello stimolo e di produrre quindi adeguate risposte oculari. I tre canali semicirculari differentemente orientati nello spazio costituiscono un sistema di rilevamento tridimensionale delle accelerazioni angolari impresse alla testa. La direzionalità dell'informazione viene conservata ed opportunamente elaborata a livello delle reti nervose centrali così da produrre una uscita a livello dei muscoli oculari che dia luogo a movimenti compensatori e quindi correttamente orientati. Sono stati proposti diversi modelli per spiegare come abbia luogo la trasformazione dell'informazione direzionale in un comando motorio corretto come orientamento. Uno dei primi (26) descrive in termini di vettori nello spazio, e quindi come matrici quadrate del terzo ordine, la rotazione della testa, la rotazione degli occhi, la trasformazione operata dai canali e dai muscoli. Da qui si può ricavare una matrice che descrive la trasformazione che dovrebbe prodursi a livello delle reti neuronali centrali. Questo modello implica il riferimento ad un sistema di assi cartesiani ortogonali come pure la stretta attuazione spaziale e temporale dello schema muscoli agonisti-antagonisti a livello motorio. In realtà i canali semicirculari

non sono ortogonali tra loro (3) come non si trovano su piani strettamente ortogonali le varie coppie di muscoli oculari. È quindi verosimile che il sistema nervoso utilizzi dei sistemi di coordinate suoi propri probabilmente multipli non necessariamente ortogonali per il rilevamento dell'informazione e per la produzione dell'uscita motoria. Inoltre è stato dimostrato che la relazione muscoli agonisti-antagonisti non è così stretta come classicamente ritenuto, sicché ciascun muscolo dovrebbe essere considerato come una unità funzionale (30). Quindi secondo il modello tensoriale (20) l'elaborazione centrale dell'informazione direzionale comporta la trasformazione dell'ingresso sensoriale dato come proiezione vettoriale su tre piani non ortogonali individuati dai canali semicirculari (covariante) in una uscita motoria ottenuta con la regola del parallelogramma come somma di vettori generati dai muscoli oculari e riferiti ad un sistema esadimensionale i cui assi sono individuati dalle linee di forza dei muscoli stessi (controvariante). Questo modello tuttavia implica che i neuroni centrali presentino dei vettori di attivazione con uno specifico orientamento: per esempio i vettori dei neuroni vestibolari di secondo ordine dovrebbero essere allineati con uno dei piani individuati dai canali semicirculari. In realtà è stato dimostrato che i vettori di attivazione dei singoli neuroni presentano caratteristiche di ampia dispersione per estesi fenomeni di convergenza (2). È stato perciò formulato un ulteriore modello (1) che concepisce la rete neuronale organizzata in tre strati in cui le connessioni tra il terzo strato (gruppo dei motoneuroni) ed il secondo (gruppo dei neuroni vestibolari) sono fisse, mentre sono variabili le connessioni tra il secondo ed il primo strato (gruppo delle afferenze). La variabilità è legata ad una struttura ridondante per estesi fenomeni di divergenza-convergenza con molteplici possibilità di arrangiamento direzionale. La selezione di schemi specifici di attivazione del secondo strato da parte del primo è legato ad un segnale di errore, come può essere l'errore retinico che, propagandosi «all'indietro» durante l'attivazione del VOR alla luce, favorisce alcune connessioni rispetto ad altre e quindi seleziona determinate strategie di attivazione motoria adeguate alle caratteristiche del «surrounding». Questo modello tuttavia presuppone la già discussa attuazione dello schema muscoli agonisti-antagonisti a livello motorio. Esso ha comunque il merito di riconoscere non solo la capacità del sistema nervoso di elaborare un ingresso direzionale e di produrre un'uscita adeguata e quindi specificamente orientata, ma anche quello di considerare plastica questa capacità e quindi suscettibile di modificazione in rapporto alle mutate condizioni della scena circostante.

## IL RIFLESSO OPTOCINETICO

Il riflesso optocinetico viene evocato dallo scivolamento dell'immagine sulla retina dovuto al movimento della testa o della scena circostante. L'effetto finale è un movimento lento dell'occhio nello stesso senso di quello del campo visivo (fase lenta) seguito da un movimento rapido di ricentrimento in senso opposto (fase rapida). Nel corso della fase lenta la velocità di scorrimento dell'immagine sulla retina viene ridotta a seguito del concomitante spostamento dell'occhio nella stessa direzione dello stimolo. Pertanto tale riflesso funziona come un tipico circuito servocontrollato o circuito chiuso, dal momento che l'uscita, cioè la velocità di spostamento dell'occhio, viene continuamente sottratta alla velocità di scorrimento dell'immagine sulla retina, generando un segnale di errore (errore retinico) che è poi il reale ingresso del sistema.

La risposta oculare riflessa alla stimolazione unidirezionale a velocità costante mostra un diverso comportamento in specie differenti (8). Nel coniglio, dopo una latenza di circa 100 ms dall'inizio della stimolazione, si ha una risposta oculare la cui fase lenta ha una accelerazione di  $1^\circ/\text{sec}$  e una velocità massima di  $2^\circ/\text{sec}$ . Velocità più elevate vengono raggiunte solo gradualmente e con il perdurare della stimolazione. Solo in questo caso la brusca sospensione dello stimolo, ottenuta ponendo l'animale al buio, dà luogo ad una risposta oculare dello stesso tipo e nello stesso senso di quella ottenuta alla luce la cui velocità di fase lenta decresce linearmente fino all'estinzione (optokinetic afternystagmus, OKAN). Pertanto due diverse componenti sembrano essere implicate nella genesi dell'OKR; l'una, «diretta», a breve latenza, che raggiunge la velocità massima in tempi brevi; l'altra, «indiretta», che raggiunge velocità più elevate della prima, avendo però bisogno di un tempo di caricamento (storage). L'OKAN corrisponderebbe alla progressiva disattivazione di questo sistema che richiede un certo tempo per scaricarsi.

La risposta oculare riflessa dei primati allo stesso tipo di stimolazione è simile da un punto di vista qualitativo a quella del coniglio. Ne differisce tuttavia sostanzialmente sotto il profilo quantitativo. Nei primati, infatti, la componente diretta è molto più consistente, potendo raggiungere velocità di più di  $100^\circ/\text{sec}$ . La componente indiretta si evidenzia gradualmente con una crescita esponenziale della velocità della fase lenta (20).

Le risposte riflesse del gatto mostrano caratteristiche intermedie tra quelle del coniglio e quelle dei primati, dal momento che il contributo dato all'OKR dalla componente diretta è maggiore rispetto a quello del coniglio (velocità massima pari a  $5^\circ/\text{sec}$ ), ma sicuramente non così consistente come quello osservato nei primati (8).

In Fig. 3 è riportato il guadagno delle risposte oculari alla stimolazione optocinetica continua a diverse velocità di rotazione. Nel gatto e nel coniglio tale guadagno si riduce a partire da velocità di stimolo intorno ai  $20^\circ/\text{sec}$ , mentre nei primati e nell'uomo, per i quali è costantemente maggiore, comincia a ridursi

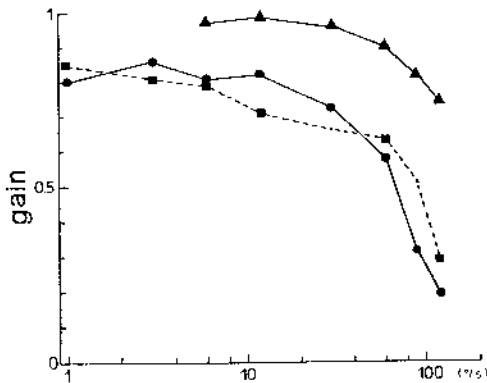


Fig. 3. Guadagno del riflesso optocinetico evocato da stimolazioni unidirezionali effettuate sul piano orizzontale a varie velocità nel coniglio (cerchi), nel gatto (quadrati) e nella scimmia (triangoli) (da Collewijn).

per velocità di stimolo più elevate. Questo differente comportamento deve essere attribuito alla consistenza della componente diretta nei primati e nell'uomo.

Per quanto riguarda la componente diretta, si ritiene che essa altro non sia che il cosiddetto «sistema di inseguimento» (smooth pursuit) (20), ben sviluppato negli animali foveati come i primati, scarsamente sviluppato nel gatto e minimo nel coniglio. La latenza, la dinamica di attivazione e la mancanza di effetti postumi, sembrerebbero supportare questa ipotesi. La componente indiretta, invece, è verosimilmente controllata da un meccanismo centrale di «storage» comune ai sistemi optocinetico e vestibolare. Infatti, la costante di tempo dell'OKAN e del nistagmo vestibolare post-rotatorio sono simili. Inoltre, la rotazione unidirezionale della testa a velocità costante effettuata alla luce non è seguita da nistagmo post-rotatorio né da OKAN (30). Ciò suggerisce che questi due tipi di risposte, aventi segno opposto, si elidono l'un l'altra, avendo la stessa dinamica, essendo cioè dovute allo stesso meccanismo centrale (7, 25).

Sebbene nel gatto e nel coniglio il contributo più consistente alla risposta optocinetica sia dato dalla componente indiretta, questa svolge un ruolo minore per stimoli sinusoidali (8), dal momento che la continua variazione della velocità di stimolazione attenua il funzionamento del meccanismo centrale di storage. Questa osservazione consente di affermare che, senza nulla togliere alla importanza della componente indiretta, quella diretta ha nelle condizioni naturali di stimolazione un ruolo tutt'altro che insignificante. In particolare durante le oscillazioni lente della testa, quando le risposte vestibolari sono modeste, il contributo oculo-compensatorio è fondamentalmente assicurato dal sistema optocinetico.

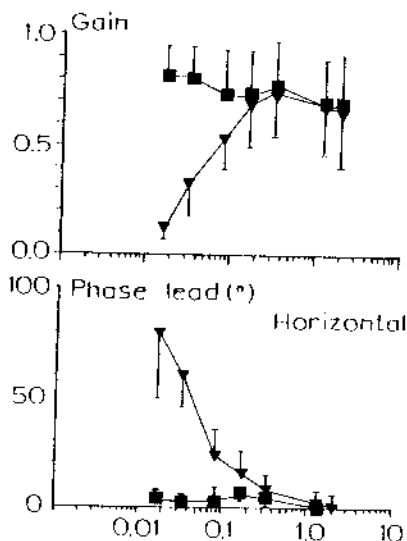


Fig. 4. Diagrammi di Bode relativi al guadagno e alla fase (riferita alla posizione) della risposta oculare evocata dalla stimolazione vestibolare (VOR, triangoli) e dalla stimolazione combinata vestibolare e optocinetica (VOR + OKR, quadrati) sul piano orizzontale nel coniglio (da Collewijn).

La combinazione dell'OKR con il VOR permette una adeguata stabilizzazione sia per i movimenti lenti della testa che per quelli rapidi, dal momento che laddove i guadagni dell'uno tendono a ridursi, i guadagni dell'altro tendono ad aumentare (Fig. 4).

#### IL RIFLESSO CERVICO-OCULARE

Il riflesso cervico-oculare (COR) viene attivato dalla rotazione del tronco sulla testa fissa a seguito della stimolazione dei propriocettori posti a livello di C1-C2-C3. Nel coniglio tale rotazione evoca movimenti oculari compensatori sul piano orizzontale a basse frequenze di stimolazione. Sono invece modeste le risposte oculari sul piano verticale (4) (Fig. 5). Pertanto il VOR e il COR cooperano nel mantenimento della stabilità oculare al buio per rotazioni lente della testa sul piano orizzontale. A velocità maggiori di rotazione l'attivazione dei propriocettori cervicali, sebbene non contribuisca significativamente ad aumentare il guadagno della risposta oculare, influenza le fasi rapide anticompensatorie di origine vestibolare ritardandone l'insorgenza e riducendone l'ampiezza (6) (Fig. 6). Pertanto l'attivazione del sistema cervicale ha un effetto di parametrizzazione sul VOR, spostando il «range» entro il quale avvengono i movimenti oculari verso una posizione più compensatoria.

Lo studio del COR in un animale ad impianto frontale degli occhi quale è il gatto, non ha fornito risultati univoci nel preparato integro. Risultati sovrappo-

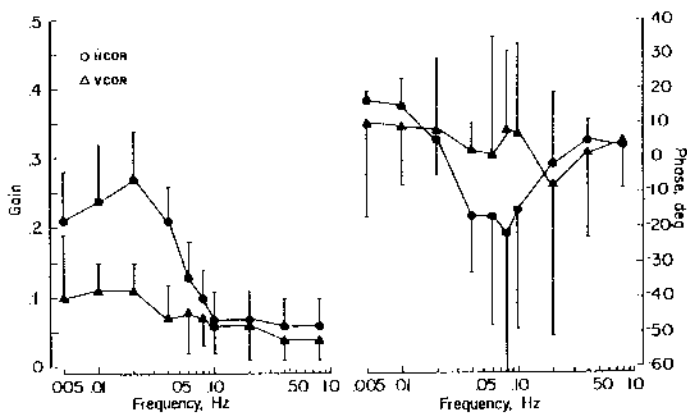


Fig. 5. Diagrammi di Bode relativi al guadagno e alla fase del riflesso cervico-oculare orizzontale (HCOR, cerchi) e del riflesso cervico-oculare verticale (VCOR, triangoli).

nibili a quelli dello studio effettuato nel coniglio sono stati invece ottenuti nel preparato decerebrato. Probabilmente con lo sviluppo di un'area centrale deputata alla visione distinta e l'incremento conseguente della attività motoria oculare per la foveazione, possono entrare in gioco meccanismi di controllo più complessi in relazione all'esigenza di mantenere la compensatorietà delle risposte oculari insieme a una efficiente capacità di esplorazione della scena circostante durante i movimenti della testa.

## II. RIFLESSO VESTIBOLO-OCULARE: COMPONENTE MACULARE

Le macule otolitiche sono i recettori dell'apparato vestibolare periferico sensibili alle accelerazioni retto-lineari impresse alla testa. Essi sono costituiti dalle macule dell'utricolo e del sacculo orientati approssimativamente il primo su un piano orizzontale e il secondo su un piano sagittale. Nel corso di accelerazioni lineari tangenziali al piano delle macule, lo strato otoconiale in virtù della sua inerzia viene ad essere dislocato rispetto alla testa in senso opposto al movimento. Ciò comporta la deformazione elastica dello strato gelatinoso sottostante e quindi la deflessione delle ciglia delle cellule neurosensoriali che in quello sono immerse. La rotazione della testa sul piano verticale, pur non generando «per se» accelerazioni retto-lineari, modifica l'inclinazione spaziale del piano maculare (utricolo), cosicché il vettore gravità viene a proiettarsi su di esso. In questo caso la dislocazione dello strato otoconiale avverrà nella stessa direzione della componente del vettore gravità che si proietta sul piano maculare. La funzione ingresso-uscita del sistema meccanico è data da (18):

$$\ddot{x} + \frac{B}{m_o} \dot{x} + \frac{K}{m_o} x = \left(1 - \frac{Q_e}{Q_o}\right) (g_x - a_x)$$

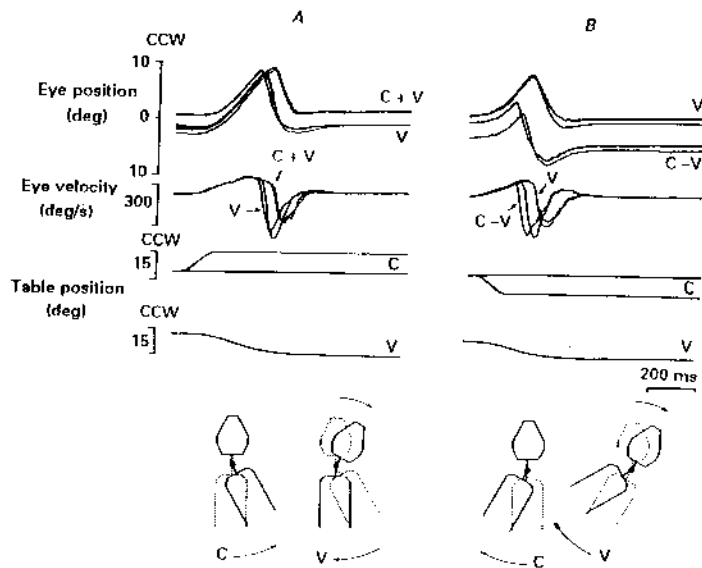


Fig. 6. Effetto della stimolazione dei propriocettori cervicali sulle risposte oculari vestibolari sul piano orizzontale. Lo stimolo cervicale (C) e quello vestibolare (V) sono agonisti in A e antagonisti in B. In A la fase rapida anticompensatoria (AFP) evocata dalla stimolazione combinata (C + V) mostra un incremento della latenza e una riduzione dell'ampiezza e della velocità rispetto alla AFP evocata dalla pura stimolazione vestibolare. In B si vede che la stimolazione combinata (C - V) riduce la latenza e aumenta la velocità e l'ampiezza delle AFPs.

dove  $x$  è l'uscita, cioè lo spostamento dello strato otoconiale;

$g_x - a_x$  è l'ingresso, che può essere dato dalla proiezione del vettore gravità sul piano della macula ( $g_x$ ) c/o da qualsiasi altro stimolo accelerativo lineare ( $a_x$ );

$B$  è la viscosità dell'endolinfa;

$K$  è il modulo di elasticità dello strato gelatinoso;

$\rho^e$  è la densità dell'endolinfa;

$\rho_o$  è la densità dello strato otoconiale;

$m_o$  è la massa dello strato otoconiale.

Si noti che per  $p(e) = p(o)$  il secondo membro della relazione si annulla.

X

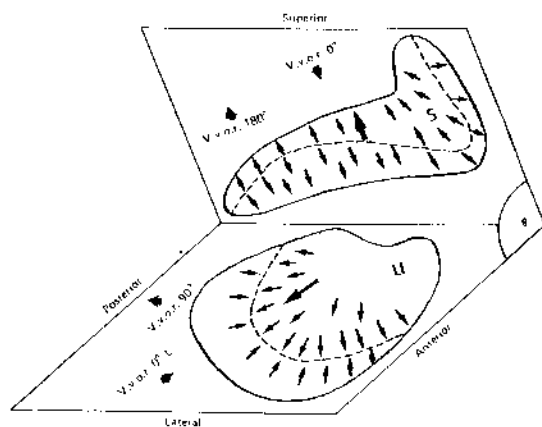


Fig. 7. Rappresentazione schematica dell'orientamento dei recettori maculari e della polarizzazione delle cellule neurosensoriali. I vettori di polarizzazione relativi a singole cellule neurosensoriali sono indicati con le frecce piccole. Le due frecce più grandi indicano i vettori di polarizzazione medi rispettivamente dell'utrículo e del sacco.

Quindi per il funzionamento del sistema è necessaria una differenza di densità tra lo strato otoconiale e l'endolinfa.

Il rilevamento della direzione dello stimolo assume per la componente otolitica aspetti di maggiore complessità rispetto a quella ampollare. Infatti, per i canali semicircolari lo spostamento dell'endolinfa in una determinata direzione provoca attivazione (o inibizione) di tutte le fibre che originano dal canale considerato. Invece la registrazione da afferenze singole a partenza dai recettori otolitici permette di definire per ciascuna un vettore di polarizzazione e quindi una direzione preferenziale di attivazione (12). La somma dei vettori di polarizzazione relativi a tutte le fibre permette di identificare un vettore di polarizzazione medio per ciascuna macula (VPM) esprime l'entità, la direzione e il verso preferenziale di attivazione globale del recettore. Il VPM è orientato in senso caudo-rostrale per il sacco e in senso medio-laterale per l'utrículo (Fig. 7).

Inoltre, analogamente alle afferenze ampollari, le fibre che originano dai recettori maculari possono essere classificate in fibre regolari ed irregolari (11). Per frequenze bassissime di stimolazione, che potremmo al limite approssimare ad una condizione statica, l'attività delle fibre regolari è correlata con l'accelerazione, quella delle fibre irregolari con la sua derivata. Queste ultime tuttavia si adattano rapidamente. In sostanza, considerando la statica flessione laterale della testa, le afferenze otolitiche trasportano un'informazione correlata con la proiezione della accelerazione di gravità sul piano dell'utrículo e quindi con la posizione della testa.

Per frequenze di stimolo più elevate l'attività delle fibre regolari ed irregolari è correlata rispettivamente con la velocità e l'accelerazione del movimento (11, 13).

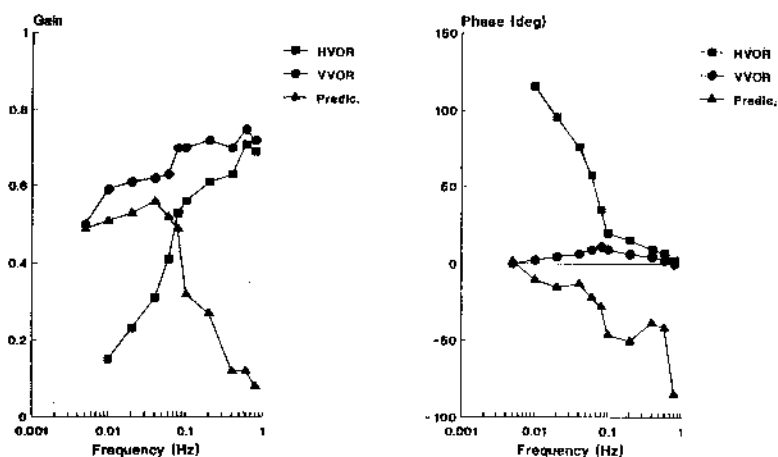


Fig. 8. Diagrammi di Bode relativi al guadagno e alla fase (riferita alla posizione) delle risposte oculari evocate dalla stimolazione vestibolare sul piano orizzontale (HVOR, quadrati) e sul piano verticale (VVOR, cerchi) nel coniglio. È inoltre riportata la curva di predizione (Predic, triangoli) del riflesso maculo-oculare ottenuta per sottrazione polare del VVOR-90° dal VVOR 0°.

#### COMPONENTI AMPOLLARI E MACULARI DEL VVOR

Il guadagno e la fase del VOR hanno differenti andamenti in funzione della frequenza di stimolo a seconda del piano preso in considerazione. A differenza di quanto avviene per il riflesso vestibolo-oculare orizzontale (HVOR), il guadagno del riflesso vestibolo-oculare verticale (VVOR) è consistente anche alle basse frequenze di stimolo mentre la fase delle risposte non si discosta mai molto dallo zero (22, 24). Nel complesso quindi sul piano verticale il VOR sembra garantire una maggiore stabilità rispetto al piano orizzontale. Questo è vero negli animali ad impianto laterale degli occhi (coniglio) (Fig. 8) e alle più basse frequenze anche negli animali ad impianto (gatto) (Fig. 9) frontale degli occhi.

Il differente comportamento del VOR nei diversi piani è dovuto alla attivazione della componente otolitica. Ciò è stato messo in evidenza con l'esclusione funzionale dei recettori maculari e con gli esperimenti di occlusione dei canali semicircolari (22, 24).

L'esclusione funzionale dei recettori otolitici viene ottenuta nel coniglio ruotando l'animale sul piano orizzontale con l'asse longitudinale orientato verticalmente (VVOR 90° nose up) e nel gatto effettuando la rotazione sul piano orizzontale con l'animale coricato su un fianco (VVOR 90° side down). La sot-

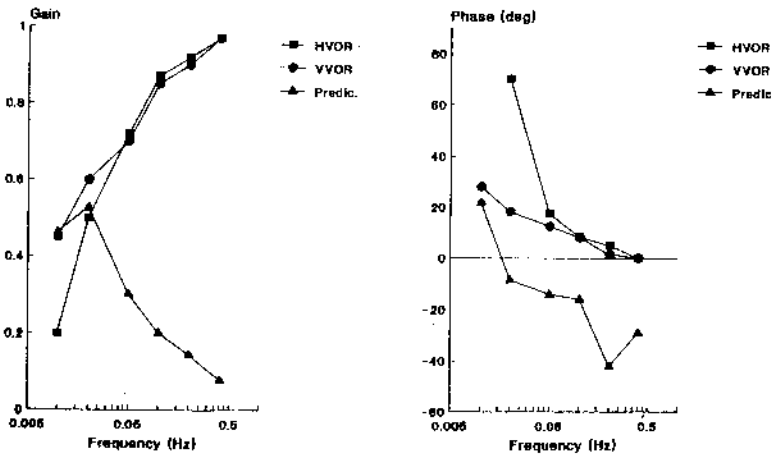


Fig. 9. Diagrammi di Bode relativi al guadagno e alla fase (riferita alla posizione) delle risposte oculari evocate dalla stimolazione vestibolare sul piano orizzontale (HVOR, quadrati) e sul piano verticale (VVOR, cerchi) nel gatto. È inoltre riportata la curva di predizione (Predic, triangoli) del riflesso maculo-oculare ottenuta per sottrazione polare del VVOR 90° dal VVOR 0°.

trazione polare del VVOR 90° dal VVOR 0° fornisce la predizione del MOR. Nel coniglio non c'è differenza tra le risposte ampollari verticali ed orizzontali e quindi l'MOR agisce nell'incrementare le risposte su tutto l'ambito delle frequenze testate. Nel gatto invece si ha una minore efficacia dei riflessi ampollari verticali rispetto a quelli orizzontali. Ciò significa che il ruolo dei recettori otolitici è di riportare ad uguale valore i guadagni delle risposte ampollari sui due piani alle elevate frequenze di stimolo.

Dopo occlusione dei canali semicirculari le oscillazioni sul piano verticale provocano l'attivazione dei soli recettori otolitici. In tali condizioni gli andamenti di guadagno e fase delle risposte oculari sono molto simili, anche se non completamente sovrapponibili, a quelli delle suddette predizioni.

#### RUOLO DEGLI OTOLITI NEL CONTROLLO DELLE AFPs

Nel VOR il movimento compensatorio dell'occhio è interrotto da movimenti rapidi nella stessa direzione dello stimolo (fasi rapide anticompensatorie, AFPs). Classicamente ad esse viene attribuito il ruolo di riportare l'occhio verso una posizione più centrale nell'orbita così da impedire spostamenti eccessivi durante la fase lenta compensatoria. Tuttavia attualmente si ritiene che le

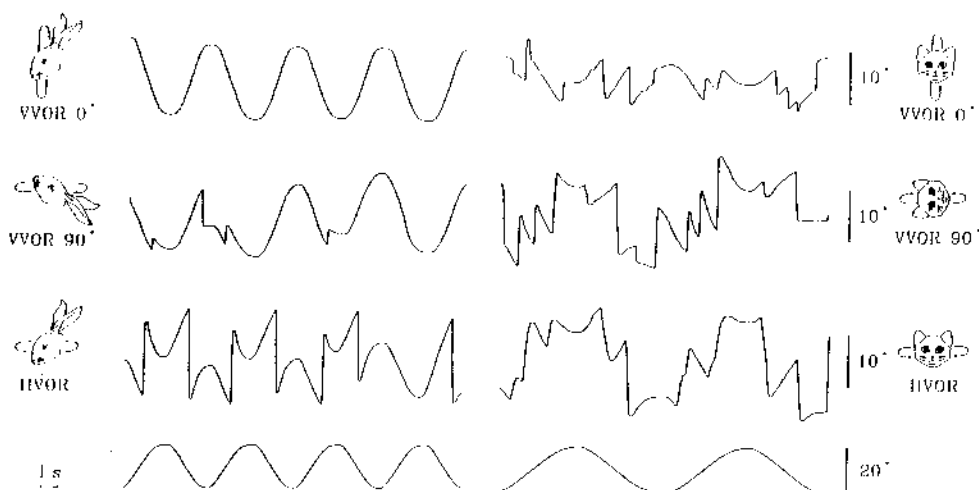


Fig. 10. Movimenti oculari evocati dalla stimolazione vestibolare sinusoidale nel coniglio (metà sinistra della figura) e nel gatto (metà destra della figura). Le tracce superiore ed inferiore si riferiscono rispettivamente alla stimolazione sul piano verticale (frontale per il coniglio, sagittale per il gatto) e sul piano orizzontale. Si noti l'assenza delle AFPs nel VVOR 0° del coniglio e la loro riduzione in ampiezza e frequenza nel VVOR 0° nel gatto. La traccia intermedia si riferisce al VVOR 90° evocato in assenza di stimolazione dei recettori otolitici. Si noti la comparsa di piccole AFPs nel coniglio e il loro incremento in ampiezza e frequenza nel gatto rispetto al VVOR 0°.

AFPs, poiché muovono l'occhio in direzione dei movimenti attivi della testa, potrebbero avere una funzione di riorientamento rapido del sistema visivo nello spazio per la ricerca di targets (26).

Le caratteristiche di tali movimenti rapidi variano a seconda della specie esaminata e del piano di stimolazione. Nel coniglio le AFPs sono presenti in numero di 1-2 per emiciclo sul piano orizzontale a frequenze uguali o maggiori a 0.08 Hz (20°), mentre sono assenti per stimolazioni sul piano verticale. Il gatto invece ha un discreto numero di AFPs (3-4 per emiciclo) sia sul piano orizzontale che sul piano verticale, tuttavia la loro ampiezza sul piano verticale è decisamente minore (Fig. 10) (22, 24).

Escludendo funzionalmente la componente otolitica, nel coniglio (VVOR 90° nose up), appaiono piccole AFPs, mentre nel gatto (VVOR 90° side down) le AFPs mostrano la stessa ampiezza di quelle evocate per stimolazioni sul piano orizzontale con l'animale in posizione normale. Pertanto l'attivazione dei recettori otolitici assicura una maggiore stabilità del campo di sguardo non solo incrementando il guadagno e migliorando le relazioni di fase alle basse frequenze, ma anche

riducendo o abolendo le AFPs alle alte frequenze. In quest'ultimo caso l'attivazione dei recettori maculari, analogamente a quanto avviene per la stimolazione dei propriocettori cervicali sul piano orizzontale, agisce in senso parametrico sul VOR, dal momento che per le frequenze alle quali si rileva l'effetto sulle AFPs il contributo otolitico alla risposta oculare è praticamente nullo.

Gli effetti della stimolazione degli otoliti sulle AFPs sono verosimilmente dovuti alla attivazione recettoriale dinamica piuttosto che ad un segnale tonico legato alla posizione dell'animale. Ciò viene messo in evidenza confrontando le risposte oculari verticali a stimoli aventi stessa velocità e differente ampiezza, ottenuti variando opportunamente il rapporto tra frequenza ed ampiezza della sinusoide in ingresso. Si rileva così che utilizzando una stimolazione di 30: a 0.1 Hz si ottengono AFPs di ampiezza minore rispetto a quelle ottenute con uno stimolo di 15° a 0.2 Hz. Essendo uguale la velocità di picco nelle due condizioni, lo stimolo all'attivazione delle AFPs dovrebbe essere lo stesso, mentre ciò che varia è unicamente il grado di attivazione dei recettori otolitici (24).

### Ruolo degli otoliti nell'orientamento delle risposte

Il problema dell'orientamento delle risposte oculari assume aspetti di maggiore complessità per la componente otolitica rispetto a quella ampollare. A livello di recettore il rilevamento dell'orientamento dello stimolo è legato ad una selettiva attivazione delle varie aree recettoriali e forse ad una complessa interazione a livello centrale dei segnali di provenienza dall'utricolo e dal sacco. Per quanto riguarda l'uscita del sistema, si è visto che, utilizzando una stimolazione sinusoidale a bassissima frequenza (0.005 Hz) così da attivare solo gli otoliti, le risposte oculari nel coniglio non seguono il piano di stimolo, essendo inclinate in alto e in avanti di circa 20° (22). Ripetendo la stimolazione a vari angoli di inclinazione dell'asse di rotazione sul piano sagittale (Fig. 11), l'orientamento delle risposte oculari si mantiene costante, mentre il guadagno si riduce proporzionalmente al coseno dell'angolo compreso tra l'asse longitudinale dell'animale orientato orizzontalmente e l'asse di rotazione. Questo risultato non è inaspettato, dal momento che, modificando l'inclinazione del solo asse di rotazione, rimane costante la direzione su cui il vettore gravità proietta sul piano dell'utricolo. L'inclinazione dell'asse longitudinale dell'animale sul piano sagittale (Fig. 12) non determina modificazioni dell'orientamento delle risposte oculari in un intervallo compreso tra 5° in alto e 30° in basso. Oltre tale intervallo il movimento oculare tende a seguire l'inclinazione del piano di stimolazione. Se ne conclude che le risposte di origine otolitica mantengono un orientamento fisso «quasi» verticale, verosimilmente allo scopo di ridurre il disallineamento tra l'asse inter-oculare e l'orizzonte quando la testa si muove su un piano frontale. L'inclinazione di circa 20° in alto e in avanti delle risposte è forse dovuta alle caratteristiche del campo visivo del coniglio che si presenta

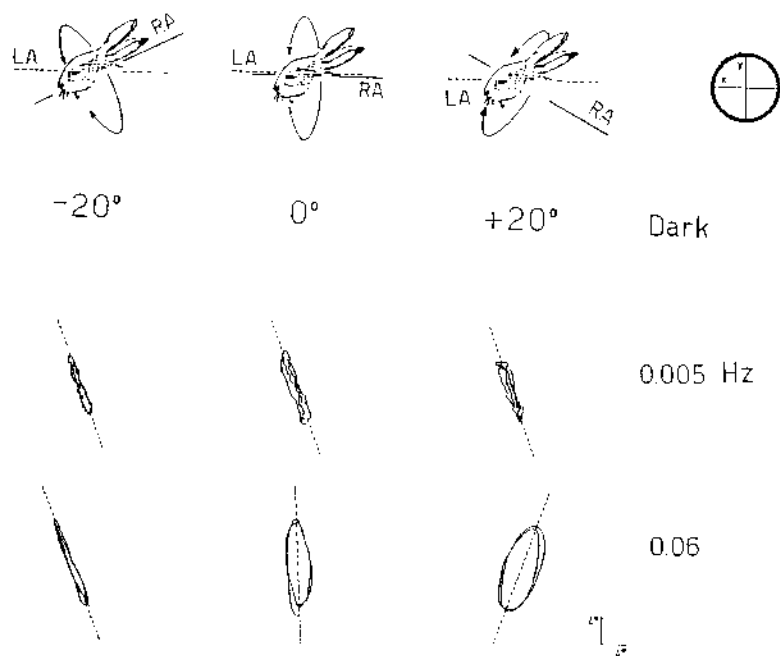


Fig. 11. Riflesso vestibolo-oculare verticale a vari angoli di inclinazione dell'asse di rotazione (RA) sul piano sagittale. La traiettoria del riflesso maculo-oculare (0.005 Hz) rimane costantemente orientata in un piano quasi verticale. A frequenze intermedie di stimolo (0.06 Hz) il movimento dell'occhio descrive un'ellisse.

più esteso in basso e in avanti che non in alto e indietro. Indipendentemente dall'inclinazione dell'asse di rotazione e dell'asse longitudinale dell'animale sul piano sagittale, alle alte frequenze di stimolo le risposte oculari sono coplanari con il piano di stimolazione. A frequenze intermedie, alle quali vengono attivati simultaneamente i riflessi a partenza dai recettori otolitici ed ampollari, la traiettoria del movimento oculare è ellittica. Questa particolare traiettoria si può spiegare considerando che la differenza di fase tra le risposte di origine ampollare e quelle di origine otolitica è di circa  $90^\circ$  e che il guadagno delle prime a quelle frequenze di stimolo è maggiore.

Combinando la stimolazione vestibolare con quella optocinetica alla frequenza di 0.005 Hz, le risposte oculari incrementano il loro guadagno e si allineano con il piano di stimolazione per qualsiasi inclinazione sul piano sagittale dell'asse di rotazione e dell'asse longitudinale dell'animale. Inoltre, alle frequenze intermedie le risposte oculari perdono la loro traiettoria ellittica. Pertanto l'aggiunta del riflesso optocinetico, abolendo il disallineamento delle risposte oculari alle frequenze basse ed intermedie, ne ripristina la compensato-

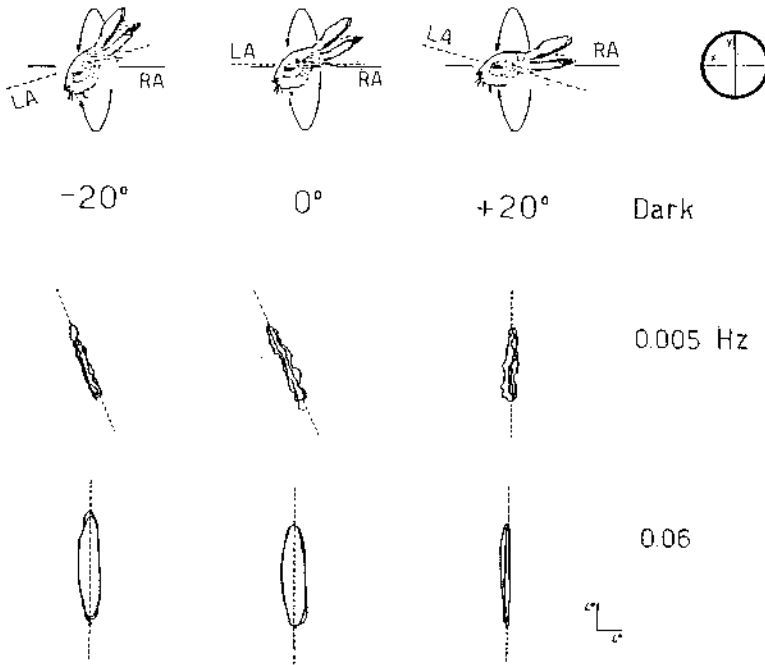


Fig. 12. Riflesso vestibolo-oculare verticale a vari angoli di inclinazione dell'asse longitudinale dell'animale sul piano sagittale. Il riflesso maculo-oculare mantiene lo stesso orientamento a  $0^\circ$  e a  $-20^\circ$  di inclinazione. A  $+20^\circ$  le risposte oculari tendono a seguire il piano di inclinazione. A frequenze intermedie di stimolo (0.06 Hz) il movimento dell'occhio descrive un'ellisse.

rietà alla luce; incrementando il loro guadagno, ottimizza il mantenimento della stabilità oculare durante i movimenti della testa.

#### RUOLO DEGLI OTOLITI NELLA CORREZIONE DELLE ASIMMETRIE

Nel gatto il confronto tra il VVOR evocato in posizione normale e in posizione «side down» mostra altre importanti differenze oltre a quelle sopra riportate. Infatti le risposte oculari del VVOR  $90^\circ$ -side down risultano asimmetriche alle frequenze alle quali si ha l'attivazione dei canali semicircolari e massimamente tra 0.08 Hz e 0.2 Hz per  $20^\circ$  di ampiezza di stimolo (24). L'asimmetria si esprime in un guadagno maggiore delle risposte oculari lente dirette verso l'alto e in un minore anticipo di fase rispetto a quelle dirette verso il basso. Inoltre il movimento dell'occhio verso l'alto è interrotto da un maggior numero

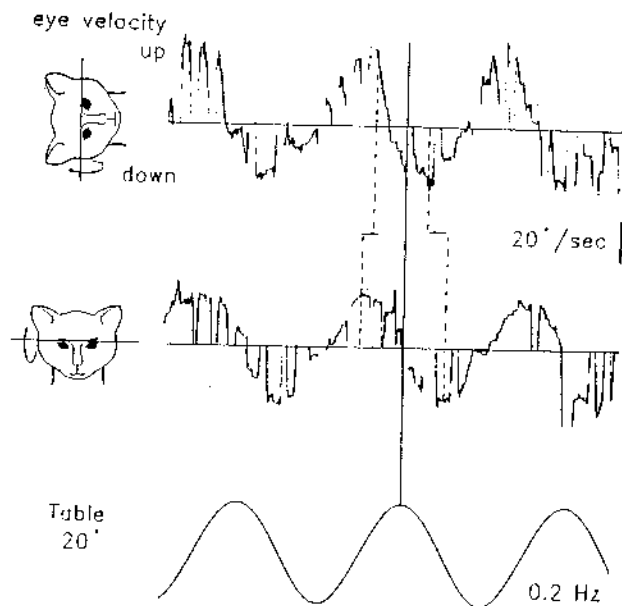


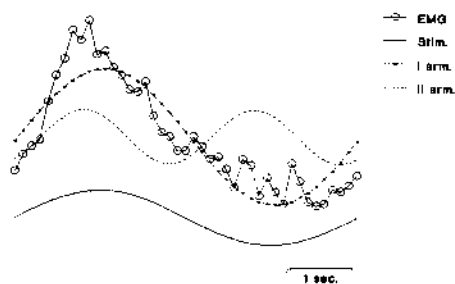
Fig. 13. Velocità del movimento oculare nel VVOR evocato nel gatto posizionato su un fianco (traccia superiore) e nell'animale in posizione normale (traccia inferiore). Le frecce indicano lo sfasamento tra i picchi di velocità corrispondenti nelle due condizioni. Le linee centrali rappresentano lo zero di velocità. È evidente una preponderanza dei movimenti oculari verso l'alto quando non è presente l'attivazione otolitica.

di AFPs (Fig. 13). Non si rilevano asimmetrie nel VVOR dell'animale in posizione normale ed è quindi verosimile che in queste condizioni l'attivazione dei recettori otolitici determini una simmetrizzazione delle risposte oculari dovute alla stimolazione dei canali semicircolari.

Un analogo ruolo di simmetrizzazione sembra avere l'attivazione delle macule otolitiche sulle risposte oculari optocinetiche verticali. Infatti, nel gatto in posizione normale la stimolazione optocinetica sul piano verticale evoca risposte oculari marcatamente asimmetriche con preponderanza verso l'alto. L'asimmetria viene abolita combinando lo stimolo optocinetico con quello vestibolare. Tale effetto di simmetrizzazione non viene osservato escludendo funzionalmente i recettori otolitici, cioè quando il VVOR viene evocato con l'animale in posizione «side down» (24).

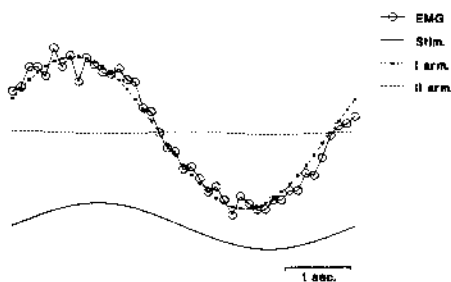
È importante rilevare che l'asimmetria delle risposte oculari è stata osservata solo sul piano sagittale. Per verificare se essa fosse legata al piano di stimolazione o all'impianto frontale o laterale degli occhi, si è estesa l'indagine al co-

VCR (Pitch): Complexus (estens.)  
Int 13



Distorsione = 39.8 %

VCR (Roll): Complexus (estens.)  
Int 13



Distorsione = 17 %

Fig. 14. Medic (10 cicli di stimolazione) della registrazione rettificata ed integrata dell'attività elettromiografica del muscolo Complexus (estensore della testa) alla stimolazione vestibolare (0.2 Hz, 30° P-P) effettuata sul piano sagittale (metà superiore della figura) e sul piano frontale (metà inferiore della figura) nel gatto decerebrato. Si noti come il coefficiente di distorsione calcolato per le risposte sul piano sagittale sia consistentemente maggiore di quello calcolato sul piano frontale.

niglio. Anche in questo caso si è rilevata una asimmetria delle risposte di origine vestibolare ed optocinetica unicamente sul piano sagittale (23).

Considerato che in condizioni fisiologiche la stimolazione vestibolare pura o combinata con quella optocinetica non produce risposte oculari asimmetriche, si può ipotizzare che l'asimmetria di risposta abbia un ruolo specifico nel sistema vestibolare ad un altro livello.

Sono state quindi effettuate delle registrazioni elettromiografiche in corrispondenza dei muscoli estensori del collo nel gatto e nel coniglio. Si è così rilevata in entrambi i casi una marcata asimmetria del riflesso vestibolo-collico verticale (VCR), osservabile indipendentemente dall'attivazione dei recettori otolitici. Tale asimmetria è esprimibile in termini di coefficiente di distorsione delle risposte elettromiografiche rettificate e integrate (Fig. 14).

Se ne conclude che è presente una asimmetria del VOR e del VCR sul piano sagittale con una preponderanza delle risposte dirette verso l'alto. Tale asimmetria è soppressa dalla attivazione dei recettori otolitici solo a livello

delle risposte oculari, mentre viene conservata nel VCR. È verosimile che in questo ultimo caso essa abbia il significato di controbilanciare il carico gravitazionale che agisce asimmetricamente solo sul piano sagittale. Tale funzione non ha ragione di essere a livello del VOR, essendo praticamente trascurabile il carico gravitazionale del bulbo oculare,

#### BIBLIOGRAFIA

- (1) Anastasio T.J., Robinson D.A. *Distributed parallel processing in the vertical vestibulo-ocular reflex: Learning networks compared to tensor theory*. Biol Cybern 63: 161-167, 1990.
- (2) Baker J., Goldberg J., Hermann G., Peterson B. *Optimal response planes and canal convergence in secondary neurons in vestibular nuclei of alert cats*. Brain Res 294: 133-137, 1984.
- (3) Blanks R.H.I., Curthoys I.S., Markham C.H. *Planar relationships of semicircular canals in the cat*. Am J Physiol 223: 55-62, 1972.
- (4) Barmack N.H., Nastos M.A., Pettorossi V.E. *The horizontal and vertical cervico-ocular reflexes of the rabbit*. Brain Res 224: 261-278, 1981.
- (5) Barmack N.H., Pettorossi V.E. *The influences of head orientation and bilateral semicircular canal plugs upon the vertical vestibulo-ocular reflex of the rabbit*. In: Gualtierotti T (ed) *The vestibular system: function and morphology*. Springer-Verlag, pp 491-508, 1981.
- (6) Barmack N.H., Errico P., Ferraresi A., Pettorossi V.E. *Interactions of cervico-ocular and vestibulo-ocular fast-phase signals in the control of eye position in rabbits*. J Physiol 410: 213-225, 1989.
- (7) Cohen B., Matsuo V., Raphan T. *Quantitative analysis of the velocity characteristics of optokinetic nystagmus and optokinetic after-nystagmus*. J Physiol 270: 321-344, 1977.
- (8) Collewyn H. *Integration of adaptive changes of the optokinetic reflex, pursuit and the vestibulo-ocular reflex*. In: Berthoz A, Melvill Jones J (eds) *Adaptive mechanisms in gaze control*. Elsevier, pp 51-69, 1985.
- (9) Correia M.J., Landolt J.P., Ni D., Eden A.R., Rae J.L. *A species comparison of linear and nonlinear transfer characteristics of primary afferents innervating the semicircular canal*. In: Gualtierotti T (ed) *The vestibular system: function and morphology*. Springer-Verlag, pp 280-316, 1981.
- (10) Fernandez C., Goldberg J.M. *Physiology of peripheral neurons innervating semicircular canals of the squirrel monkey. II. Dynamics of peripheral vestibular system*. J Neurophysiol 34: 661-675, 1971.
- (11) Fernandez C., Goldberg J.M. *Physiology of peripheral neurons innervating otolith organs of the squirrel monkey. I. Response to static tilts and to long-duration centrifugal force*. J Neurophysiol 39: 970-984, 1976.
- (12) Fernandez C., Goldberg J.M. *Physiology of peripheral neurons innervating otolith organs of the squirrel monkey. II. Directional selectivity and force-response relations*. J Neurophysiol 39: 985-995, 1976.
- (13) Fernandez C., Goldberg J.M. *Physiology of peripheral neurons innervating otolith organs of the squirrel monkey. III. Response dynamics*. J Neurophysiol 39: 996-1008, 1976.
- (14) Fernandez C., Baird R.A., Goldberg J.M. *The vestibular nerve of chinchilla. II. Relation between afferent response properties and peripheral innervation patterns in the semicircular canals*. J Neurophysiol 60: 182-203, 1988.

- (15) Goldberg J.M., Fernandez C. *Physiology of peripheral neurons innervating semicircular canals of the squirrel monkey. I. Resting discharge and response to constant angular accelerations.* J Neurophysiol 34: 635-660, 1971.
- (16) Goldberg J.M., Highstein S.M., Moschovakis A.K., Fernandez C. *Inputs from regularly and irregularly discharging vestibular nerve afferents to secondary neurons in the vestibular nuclei of the squirrel monkey. I. An electrophysiological analysis.* J Neurophysiol 58: 700-718, 1987.
- (17) Goldberg J.M., Desmadryl G., Baird R.A., Fernandez C. *The vestibular nerve of chinchilla. V. Relation between afferent discharge properties and peripheral innervation patterns in the utricular macula.* J Neurophysiol 63: 791-804, 1990.
- (18) Grant W., Best W. *Otolith-organ mechanics: lumped parameter model and dynamic response.* Aviat Space Environ Med Oct: 970-976, 1987.
- (19) Highstein S.M., Goldberg J.M., Moschovakis A.K., Fernandez C. *Inputs from regularly and irregularly discharging vestibular nerve afferents to secondary neurons in the vestibular nuclei of the squirrel monkey II. Correlation with output pathways of secondary neurons.* J Neurophysiol 58: 719-78, 1987.
- (20) Lisberger S.G., Miles F.A., Optican L.M., Eighmy B.B. *Optokinetic response in the monkey: underlying mechanisms and their sensitivity to long-term adaptive changes in vestibulo-ocular reflex.* J Neurophysiol 45: 869-890, 1981.
- (21) Pellionisz A. *Tensorial aspects of the multidimensional approach to the vestibulo-ocular reflex and gaze.* In: Berthoz A, Melvill Jones. J (eds) Adaptive mechanisms in gaze control, Elsevier, pp 281-296, 1985.
- (22) Pettorossi V.E., Errico P., Santarelli R.M. *Contribution of the maculo-ocular reflex to gaze stability in the rabbit.* Exp Brain Res 83: 366-374, 1990.
- (23) Pettorossi V.E., Errico P., Ferraresi A., Draicchio F., Santarelli R.M., Bruni R. *Vestibular and optokinetic asymmetries in the ocular and cervical reflexes.* In: The head-neck sensory motor system. Eds: A. Berthoz, W. Graf, P.P. Vidal Oxford University Press, New York, Oxford (in press).
- (24) Pettorossi V.E., Bruni R., Draicchio F., Ferraresi A., Errico P., Santarelli R.M. *Vertical gaze stability in cat: otolithic contribution.* In Schmid R., Zambarbieri D.B. *Proceedings of fifth European Conference on Eye Movements.* Vol. II (115-128), 1990.
- (25) Raphan T., Matsuo V., Cohen B. *Velocity storage in the vestibulo-ocular reflex arc (VOR).* Exp Brain Res 35: 229-248, 1979.
- (26) Robinson D.A., Zee D.S. *Theoretical considerations on the function and circuitry of various rapid eye movements.* In: Fuchs AF, Becker W (eds) *Progress in oculomotor research*, Elsevier, pp 3-9, 1981.
- (27) Robinson D.A. *The use of matrices in analyzing the three-dimensional behavior of the vestibulo-ocular reflex.* Biol Cybern 46: 53-66, 1982.
- (28) Skavenski A.A., Robinson D.A. *Role of abducens neurons in vestibulo-ocular reflex.* J Neurophysiol 36: 724-738, 1973.
- (29) Steinhausen W. *Über die beobachtung der cupula in den bogengangsampullen des labyrinth des lebenden hechts.* Arch Ges Physiol 232: 500-512, 1933.
- (30) Ter Braak J.W. *Untersuchungen über optokinetischen nystagmus.* Arch Neerl Physiol 21: 309-376, 1936.
- (31) Williams P.L., Warwick R. *Functional neuroanatomy of man.* Saunders, Philadelphia, 1975.