



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO
DIPARTIMENTO DI BIOMEDICINA SPERIMENTALE E
NEUROSCIENZE CLINICHE (BIONEC)
Dottorato in Fisiopatologia Neurosensoriale

**STUDIO ELETTROFISIOLOGICO
DEL SISTEMA NERVOSO SENSITIVO NEI PAZIENTI
AFFETTI DA SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA**

Settore scientifico disciplinare (SSD MED/26)

TESI DI
ELEONORA CELLURA.

COORDINATORE DEL DOTTORATO
PROF. GIUSEPPE FERRARO.

TUTOR
PROF. SSA BRIGIDA FIERRO.

XXIII CICLO - ANNO ACCADEMICO 2010-2011

DOTTORATO



**La mente, conoscendo una nuova idea,
non torna mai più nella dimensione precedente”
A. Einstein**

**Non sono le specie più forti a sopravvivere,
ne le più intelligenti, ma sono quelle
che
riescono a rispondere con maggiore
prontezza ai cambiamenti”
C. Darwin**

A Roberta

INTRODUZIONE

La Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) è una malattia degenerativa progressiva dei motoneuroni superiori ed inferiori. Per diversi anni è stato escluso l'interessamento di altri sistemi nella malattia.

Classicamente, la SLA, infatti, sin dalla sua prima descrizione ad opera di Charcot, nel 1869, è stata ritenuta una patologia “monosistemica” (coinvolgimento del solo sistema motorio) e “monocellulare” (coinvolgimento del solo motoneurone).

Negli ultimi anni, tuttavia, si è affermato il concetto della SLA come patologia ad eziologia “multifattoriale”, genetico-ambientale ed a coinvolgimento “multi sistemico” e “ multicellulare”.

Recenti studi anatomopatologici (Geser F et al, 2010) e di risonanza funzionale (van der Graaff MM et al, 2009) hanno dimostrato come il processo degenerativo coinvolga anche aree extramotorie, sia corticali che sottocorticali, inclusi i gangli della base e il talamo.

Agli inizi del XX secolo fu ipotizzato da Bertrand e Von Bogaert il coinvolgimento del sistema nervoso sensitivo (Bertrand I e Van Bogaert L, 1925). Da quel momento in poi molti studi hanno riportato il coinvolgimento del versante non motorio sia nelle forme familiari che sporadiche di SLA.

Uno studio neuropatologico di Kato S et al, 1996, su due membri appartenente alla stessa famiglia ha evidenziato come un membro (sorella) presentava un coinvolgimento dei cordoni posteriori, mentre l'altro membro (fratello) mostrava degenerazioni multisistemiche. Entrambi presentavano la stessa delezione dell'esone 5 del gene della Cu/Zn-superoxide dismutase 1 (SOD1). Le lesioni degenerative erano caratterizzate da inclusioni eosinofile presenti non soltanto nei neuroni, ma anche negli astrociti. Queste inclusioni immunoreagivano con gli Ab anti SOD1 e ubiquitina e, a livello ultrastrutturale, erano composti da granuli da 15-25 nm simili ai corpi di

Lewy , osservati nei neuroni.

I risultati neurofisiologici sul sistema sensitivo periferico sono molto contrastanti, poiché ci sono studi che dimostrano una normalità del sistema nervoso sensitivo (de Carvalho M et al, 2000), mentre altri che presentano alterazione con frequenza tra il 13-22% (Mondelli M et al, 1993).

Alcuni studi, inoltre, hanno studiato il grado di coinvolgimento del sistema sensitivo rispetto al sistema motorio nella malattia, evidenziando come il primo sia sempre interessato in modo meno esteso e meno grave rispetto a quello motorio (Heads T et al, 1991).

Nello studio di Al TheysP et al, 1999 inoltre, non viene confermata la progressione tra danno sensitivo e motorio che era stata evidenziata dallo studio di Mondelli M nel 1993.

Le evidenze di coinvolgimento del sistema sensitivo provengono dalla descrizione soggettiva del paziente (in uno studio di Hammad et al, 2007 il 32% dei pazienti affetti da Sclerosi Laterale Amiotrofica lamenta disturbi sensitivi soggettivi), da esami neurofisiologici, studi quantitativi sul sistema sensitivo e studi neuropatologici.

Alcuni pazienti con ALS presentano parestesie precedenti o concomitanti alla debolezza muscolare (Lawyer T et al; 1952).

In un altro studio, il 18-50% dei pazienti, aveva una riduzione della sensibilità vibratoria sui test quantitativi sensitivi (Mulder et al, 1983).

La riduzione della velocità di conduzione sensitiva è stata riportata nel 50% dei pazienti con ALS (Shefner JM et al , 1991) e nel 7-22% dei pazienti è presente una riduzione dell'ampiezza del potenziale sensitivo contemporaneamente ad una ridotta velocità di conduzione.

Si ipotizza che la perdita assonale motoria determini la produzione di fattori tossici che agiscono anche sulle fibre sensitive (Mondelli Met al, 1993).

Questa ipotesi eziopatogenetica trova conferma nel quadro istopatologico: la biopsia del nervo surale o su materiale autoptico mostra un interessamento

delle fibre sensitive periferiche di grosso calibro ed in misura minore, delle fibre di calibro ridotto, infatti diversi studi neurofisiologici dimostrano un interessamento anche delle fibre di piccolo calibro con alterazione della sensibilità termica (Jamal GA et al, 1985; Al Theys P et al, 1999).

Non tutti gli studi, comunque, sono concordi riguardo la frequenza e l'estensione del danno sensitivo.

La frequenza con cui i Potenziali Evocati Somatosensoriali (PESS) sono stati trovati alterati in pazienti con ALS varia da 33% a 69% (Matheson JK et al, 1986).

I PESS studiano le via sensitiva costituita da fibre mieliniche di grosso calibro (tipo A1) delle fibre sensitive periferiche e dei cordoni posteriori e del sistema lemniscale mediale.

Alcuni studi neuropatologici hanno riportato perdita di neuroni nel lobo parietale e nelle corna spinali posteriori e gliosi e perdita assonale nel tratto spino cerebellare e nei cordoni posteriori su materiale autoptico (Holmes et al, 1909).

Studi simili hanno anche descritto demielinizzazione all'interno della colonna dorsale e dei tratti spino cerebellari (Page R et al, 1977).

Animali affetti da SLA con mutazione SOD 1 hanno dimostrato un danno non soltanto a carico dei neuroni motori, ma anche sensitivi (Yan-Su Guo et al, 2008) con danno ai cordoni posteriori (nelle mutazioni hSOD1-G93A transgenic mice), mettendo in discussione il meccanismo di degenerazione "dying back", in quanto non spiega la parallela degenerazione dei neuroni sensitivi.

Inoltre gli animali, nello stadio finale, dimostrano perdita dei neuroni delle corna anteriori e delle colonne anterolaterali spinali, ma anche dei cordoni posteriori. Tali lesioni istopatologiche erano evidenti prima dell'insorgenza dei sintomi di malattia.

Alcuni studi hanno evidenziato la correlazione della latenza di N20 dei PESS

con la durata di malattia dimostrando che la latenza aumenta in maniera significativa con la durata di malattia così come il tempo di conduzione centrale.

Alterati sono le medie delle latenze di N20 e del tempo di conduzione centrale, ma non vengono riportate alterazioni delle ampiezze dei potenziali. Viene riportato inoltre, anche un incremento delle latenze in relazione alla gravità della malattia (Cosi V et al, 1984).

La corteccia motoria influenza sia la corteccia sensitiva che, tramite il fascio piramidale, anche le vie afferenti sensitive; quindi il danno del sistema sensitivo centrale può essere dovuto sia ad un danno intrinseco con caratteristiche simili al danno motorio, sia ad una perdita dei meccanismi di feed-back del fascio piramidale (Cosi V et al, 1984).

Un particolare andamento dell'ampiezza dell'N20 è stato osservato in relazione alla gravità di malattia, valutata tramite MRC dell'abduzione breve del pollice (Masashi Hamada et al, 2007).

Considerando che sono presenti in letteratura diverse evidenze di neuroimaging e di neurofisiologia, le quali mostrano le proiezioni cortico-corticali tra le aree motorie e le aree sensitive (Burton and Fabri, 1995), le ipotesi avanzate per spiegare l'iniziale aumento e la successiva riduzione di ampiezza di N20 in relazione alla severità clinica sono:

a) la corteccia sensitiva è ipereccitabile per compensare il danno della corteccia motoria e di conseguenza aumenta l'ampiezza di N20. Successivamente, negli stadi avanzati di malattia, tale meccanismo viene perso con conseguente riduzione dell'ampiezza di N20.

b) dato che la risonanza funzionale dimostra come nei pazienti affetti da SLA esistono meccanismi di riorganizzazione della corteccia motoria (Konrad et al., 2002), questo meccanismo può coinvolgere anche la corteccia sensitiva.

c) se la SLA è vista come malattia multi sistemica è probabile che i meccanismi di eccitotossicità riscontrabili nella corteccia motoria siano

presenti anche nella corteccia sensitiva.

d) Un'altra spiegazione per questo fenomeno potrebbe essere anche che, in presenza di un danno della corteccia motoria si riduca l'inibizione che questi fisiologicamente esercita sulla corteccia sensitiva (Cohen and Starr, 1987). Questo può spiegare l'aumento di ampiezza di N20, ma non la sua riduzione negli stadi avanzati, in cui secondo questa teoria ci si aspetterebbe un ulteriore aumento dell'ampiezza di N20.

Studi di stimolazione magnetica transcranica (TMS) dimostrano che nel dolore neuropatico cronico, la corteccia motoria modifica la sua eccitabilità ed una stimolazione della corteccia motoria da TMS ripetuta riduce la percezione del dolore, probabilmente per un ripristino dei circuiti GABAergici (Lefaucher JP et al, 2006).

Nella SLA, una perdita degli interneuroni GABAergici, evidenziati sia da studi istopatologici che PET, può contribuire ad una over-espressione della corteccia sensitiva (Lloyd CM et al, 2000; Stephens B et al, 2006).

I risultati di questi studi, che evidenziano un danno del sistema sensitivo, sia centrale che periferico insieme alla evidenza dell'interessamento del sistema autonomo e cognitivo, supportano l'ipotesi che la Sclerosi Laterale Amiotrofica sia una malattia degenerativa multi sistemica.

Altri potenziali evocati sono stati studiati nella SLA (PEV e BAEP), ma i parametri rientrano nella normalità (Palma V et al, 1993) e la presenza di alterazione di questi sistemi può suggerire diagnosi alternative.

L'abitudine dei PESS è stata studiata nei soggetti normali e nei pazienti affetti da emicrania (Ozkul Y et al, 2002).

Non ci sono studi che riguardano tale fenomeno nei pazienti affetti da Sclerosi Laterale Amiotrofica.

Il meccanismo neurofisiologico è ancora in parte sconosciuto, ma si ipotizza che essa dipende, sia dalle informazioni che arrivano alla corteccia sensitiva, sia dai circuiti inibitori principalmente gabaergici intracorticali.

L'abitudine è un decremento in ampiezza della risposta dopo una stimolazione ripetuta presente nei soggetti sani, un meccanismo protettivo contro l'overstimolazione e l'eccitotossicità, oltre ad essere considerato un meccanismo elementare di apprendimento (Kandel, 1992).

Lo studio di tale fenomeno nei pazienti con SLA permetterebbe di ipotizzare che la corteccia sensitiva presenti un'alterazione di tali meccanismi intracorticali e/o delle afferenze che giungono alla corteccia e ne modulano la sua attività, in accordo con gli studi citati.

Un pattern alterato è stato ritrovato nei Potenziali Evocati Laser (PEL) dei pazienti affetti da SLA, caratterizzato da un incremento di latenza di tutte le componenti dei PEL, così come da un incremento di ampiezza della componente N1(Simone et al, 2010). Gli autori ipotizzano che l'incremento di latenza dei PEL possa essere suggestivo di un rallentamento nella conduzione dell'impulso per un danno delle vie nocicettive.

La SLA è una malattia fenotipicamente eterogenea e anche se le alterazioni sensitive contemplate in diversi studi possono essere di non grande impatto clinico e neurofisiologico, enfatizzano il concetto che la SLA è una malattia più estensiva e questa visione induce ad investigare i diversi meccanismi biologici e fisiopatologici alla base di essa .

OBIETTIVI

Gli obiettivi di questo studio sono:

1. Analizzare le alterazioni elettrofisiologiche del sistema sensitivo centrale e periferico nei pazienti affetti da Sclerosi Laterale SLA
2. Correlare tali risultati con i parametri demografici e clinici dei pazienti: età, durata di malattia, sesso, tipo di esordio, scale cliniche metriche (FRS-ALS-R), forza muscolare segmentaria tramite Medical Research Council (MRC).
3. Studiare l'abitudine dei PESS nei pazienti affetti da SLA

METODI

Abbiamo raccolto in maniera prospettica, i dati dal 2009 al 2011, riguardanti i pazienti affetti da SLA, che afferiscono al Dipartimento di Neuroscienze di Palermo:

A) Criteri di selezione:

Diagnosi di SLA probabile e definita secondo i criteri di El Escorial con chiara progressione della malattia confermata dal follow-up.

Sono stati esclusi i casi di Paralisi Bulbare Progressiva e di Sclerosi Laterale Primaria, le malattie che si associano ad un coinvolgimento del Sistema Nervoso Periferico: diabete mellito, poliradiculopatia demielinizzante cronica infiammatoria, HIV, cancro, poliomelite, mielopatia cervicale, paraproteinemia, linfoma, difetti genetici, malattie autoimmuni, alcolismo, intossicazione da metalli pesanti, sindrome da intrappolamento del nervo.

I pazienti considerati nello studio presentano uno stadio clinico intermedio di malattia (FRS 33 ± 10) con possibilità di recarsi in ambulatorio, non sono

confinati in carrozzina e/o usano ausili per la deambulazione; ciò è importante sia poiché i pazienti nella condizione wheelchair bound non giungono in ambulatorio, ma vengono seguiti a domicilio e non possono essere sottoposti agli esami strumentali, sia perché sono stati esclusi i casi con malnutrizione, quindi sono pazienti che non sono sottoposti alla PEG e/o alla NIV, poiché un'alterazione dei valori nutritivi può interessare i nervi periferici e la condizione di "wheelchair-bound" può alterare anche nervi come il nervo surale, che anche se non suscettibile facilmente a compressione, può essere alterato in questo stato.

B) Studio di conduzione dei nervi sensitivi periferici

Lo studio, condotto presso i nostri laboratori, è stato eseguito con metodi standard (conduzione antidromica), utilizzando elettrodi di superficie convenzionali. I parametri considerati sono la latenza distale, l'ampiezza del potenziale sensitivo (SAP) e la velocità di conduzione (VCS). I nervi esaminati sono il nervo mediano e il nervo ulnare all'arto superiore e il nervo surale agli arti inferiori. La temperatura corporea è mantenuta da 32° a 35°C.

C) Studio dei PESS

I potenziali evocati somatosensoriali sono elicitati dalla stimolazione elettrica del nervo mediano usando una corrente costante (durata dell'impulso 0,2 ms).

L'anodo è collocato sul nervo mediano al polso, il catodo è collocato a 2,5 cm prossimalmente all'anodo. L'intensità di stimolo era superiore a tre volte la soglia di stimolazione sensitiva del paziente, gli elettrodi erano collocati secondo il sistema internazionale 10-20. La registrazione è effettuata al punto di Erb (N9); alla sesta vertebra cervicale (N13) e allo scalpo (N20). I

parametri studiati sono l'ampiezza e la latenza di N9, N13 e N20 e tempo di conduzione centrale.

D) Studio dell'abitudine

Abbiamo studiato l'abitudine dei PESS del nervo mediano dx.

La metodica consiste in quattro treni di 100 risposte che analizzavano la modificazione dell'ampiezza di N9, N13 e N20 (filtri 10 Hz-2kHz, tempo di analisi di 50 ms, durata dello stimolo 0,1 ms).

I 4 blocchi sequenziali erano analizzati tra latenza-picco del punto di Erb (N9), cervicale (N13) e corticale (N20).

E) Gruppo di controllo: soggetti sani age-matched.

Lo strumento utilizzato è un Keypoint (Medtronic; filtri 10 Hz-2 kHz, tempo di analisi 50 ms, sensibilità 20 uV, durata dello stimolo 0,1 ms).

RISULTATI

A) Studio dei nervi sensitivi periferici

Sono stati esaminati 36 pazienti affetti da SLA: 21 uomini e 15 donne con un rapporto M:F=1,5. L'età media è di 50.0 anni \pm 7.6. 83% (n=30) hanno un esordio di tipo spinale e il 17% (n=6) un esordio di tipo bulbare. La durata di malattia dall'esordio del primo sintomo all'esecuzione dell'esame elettrofisiologico è la media di 32 mesi \pm 16.5. Sono stati inoltre considerati i dati elettrofisiologici di 60 controlli (età media 56.4 \pm 14.3 anni).

I risultati ottenuti sono riportati nella tabella 1

Tabella 1 Dati elettroencefalografici del sistema nervoso sensitivo nei pazienti SLA vs i controlli

	ALS patients Mean±SD (n=30)	Controls Mean±SD (n=60)	
Age of subjects (years)	50.0±7,6	56.4±14.3	
Duration of disease (mesi)	32,0±16,5		
Median nerve			p<0,05
SCV (m/s)	51.0±9.0	53.4±4.8	
SAP (uV)	21.7±11.2	19.4±6.7	
Ulnar Nerve			p=n.s
SCV (m/s)	50.7±6.0	52.4±5.3	
SAP (uV)	19.8±8.5	14.0±3.9	
Sural			p=ns
SCV (m/s)	47.5±6.5	48.1±4.3	
SAP (uV)	13.0±6.5	18.1±6.1	p= 0,001

La % dei nervi studiati alterati è suddivisa secondo il seguente schema:

-La VCS del nervo mediano è alterata nel 50% dei nervi studiati; nel 40,9% se si escludono i casi di sindrome di tunnel carpale suclinici di cui si discuterà successivamente.

- Il SAP del nervo mediano è alterato nel 39,4% dei nervi studiati.

- La VCS del nervo surale è alterato nel 42,1% dei nervi studiati.

- Il SAP del nervo surale è alterato nel 55,6% dei nervi esaminati.

- La VCS del nervo ulnare è alterato nel 45,6% dei nervi esaminati.

- La SAP del nervo ulnare è alterato nel 27% dei nervi esaminati.

Tutti i parametri sono considerati alterati se essi differiscono dai controlli > di 2 DS.

La velocità di conduzione sensitiva media del nervo mediano è di 51 m/s, ridotta in maniera significativa rispetto ai controlli ($p < 0,05$). Non sono le velocità di conduzione sensitiva del nervo ulnare e dell'ampiezza dello stesso tra i pazienti e i controlli (rispettivamente $51,3 \text{ ms} \pm 5,9$ vs $52,4 \pm 5,3$). E' presente una riduzione significativa dell'ampiezza del potenziale sensitivo del nervo surale rispetto ai controlli ($14,6 \mu\text{V} \pm 11,3$ vs $18,1 \pm 6,1$; $p < 0,05$).

In relazione alla modesta differenza tra la VCS del nervo mediano rispetto ai controlli che risultava significativa, abbiamo studiato il campione considerando:

- la latenza motoria in rapporto alla VCS del nervo mediano;
- la VCS del nervo mediano con la VCS del nervo ulnare;
- la latenza sensitiva distale del nervo mediano

Utilizzando questi parametri abbiamo individuato 3 casi di sindrome del tunnel carpale di grado lieve, asintomatici, che corrispondono al 17,6% dei casi studiati.

Abbiamo studiato la relazione dei parametri neurofisiologici con le variabili cliniche (FRS-ALS-R, MRC, durata di malattia) e demografiche (sesso, età del paziente). Tali risultati sono non significativi, ma si osserva un interessante trend tra ampiezza del potenziale sensitivo mediano e surale con MRC (fig.1 e 2).

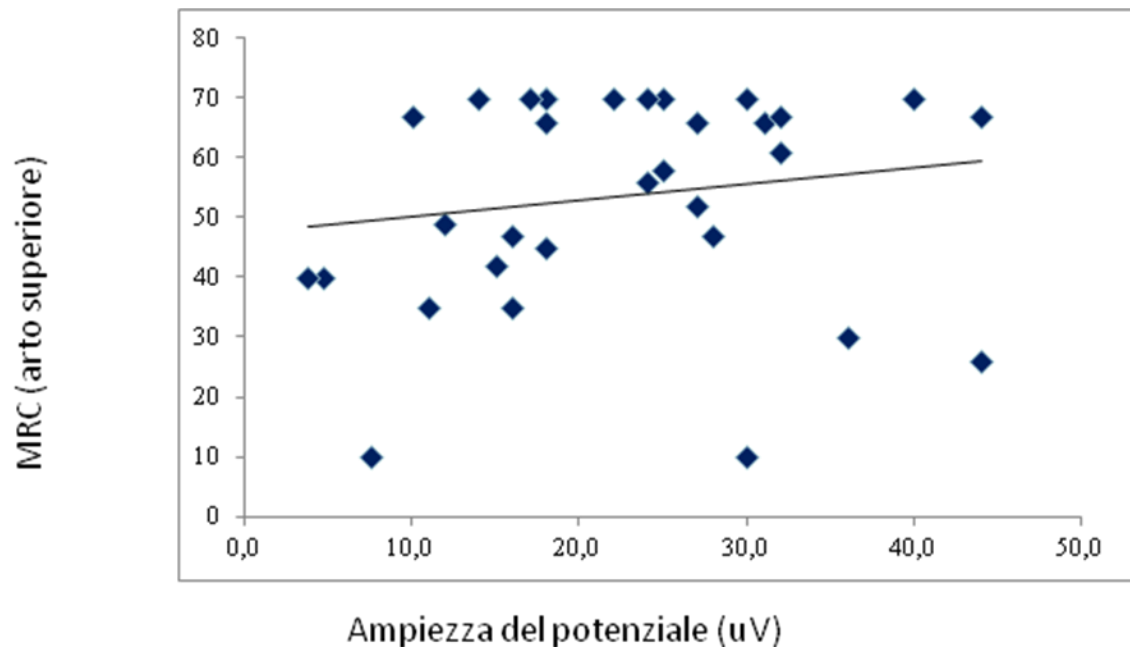


Fig. 1 Correlazione tra MRC dell'arto superiore e ampiezza del potenziale del nervo mediano. Si noti come si riduca l'ampiezza del potenziale sensitivo del nervo mediano all'aumentare della gravità clinica motoria del paziente. MRC= Medical Research Council.

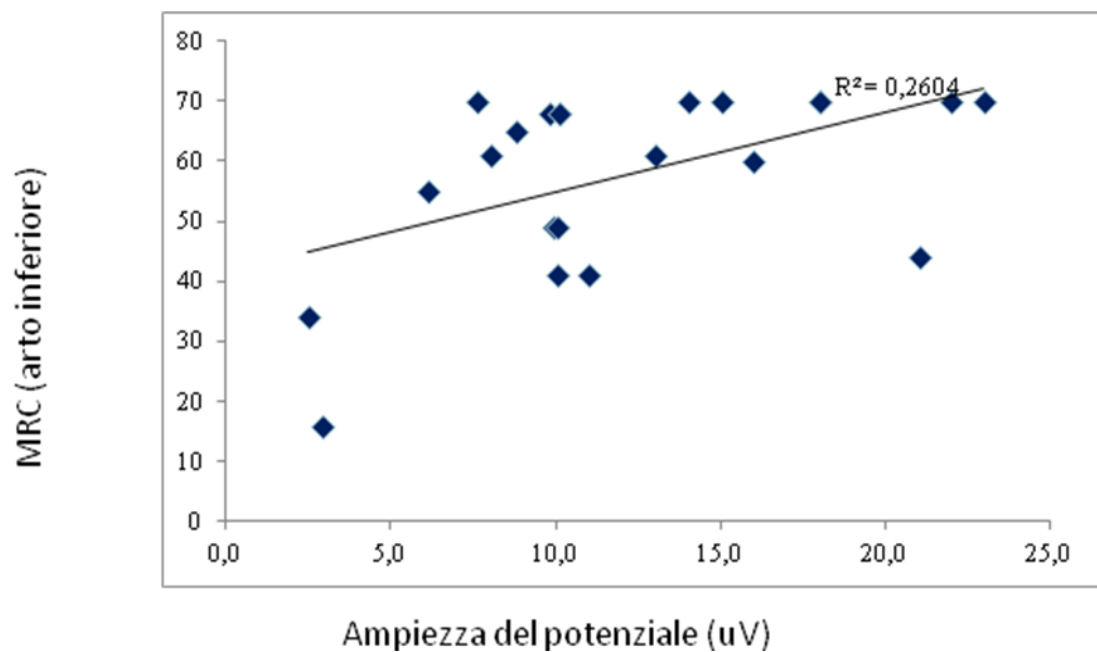


Fig. 2 Correlazione tra MRC dell'arto inferiore e ampiezza del potenziale del nervo surale. Si noti come si riduca l'ampiezza del potenziale sensitivo del nervo mediano all'aumentare della gravità clinica motoria del paziente. MRC= Medical Research Council.

2) Potenziali evocati somatosensoriale

15 pazienti affetti da SLA sono stati sottoposti anche ai potenziali evocati somatosensoriale agli arti superiori ed i risultati comparati con quelli di 15 controlli (Tab.2).

Tab.2 Risultati potenziali evocati somatosensoriale nei pazienti affetti da SLA vs i controlli

	ALS patients Mean±SD (n=15)	Controls Mean±SD (n=15)	
Age of subjects (years)	61.5±7,0	63,1±12.8	
Duration of disease (mesi)	27,8±15,5		
Latency			
N13 peak (ms)	13,7±0,7	12,7±0,4	p=0,0001
N20 peak(ms)	21.1±2.1	18.8±0.7	p=0,0002
N13 peak-N20 peak (CCT)	7.3±1.7	6,1±0,7	p< 0,05

Latenza di N13 nei pazienti affetti da SLA è risultata di $13,7 \pm 0,7$ ms vs $12,7 \pm 0,4$ ms dei controlli ($p=0,0001$); la latenza di N20 è di $21,1 \pm 2,1$ ms vs $18,8 \pm 0,7$ ms dei controlli ($p=0,0002$).

Il tempo di conduzione centrale (TCC) è di $7,3 \pm 1,7$ ms vs $6,1 \pm 0,7$ ms dei controlli ($p<0,05$).

Non sono presenti correlazioni significative con le variabili demografiche e di malattia; ma è interessante osservare la correlazione tra ampiezza di N20 e MRC dell'arto superiore e tra latenza di N20 e durata di malattia (fig.3 e 4).

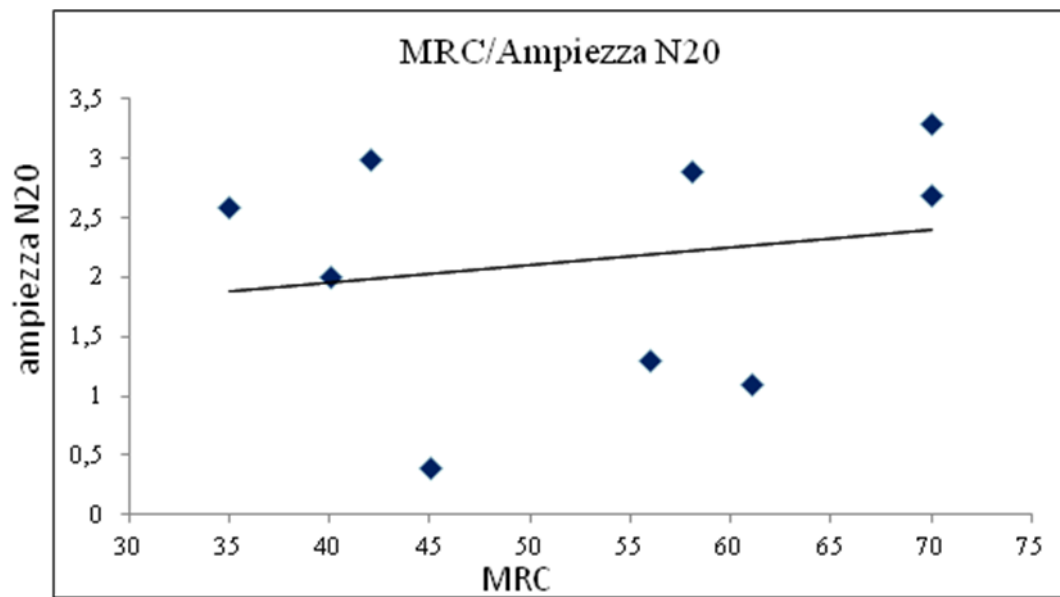
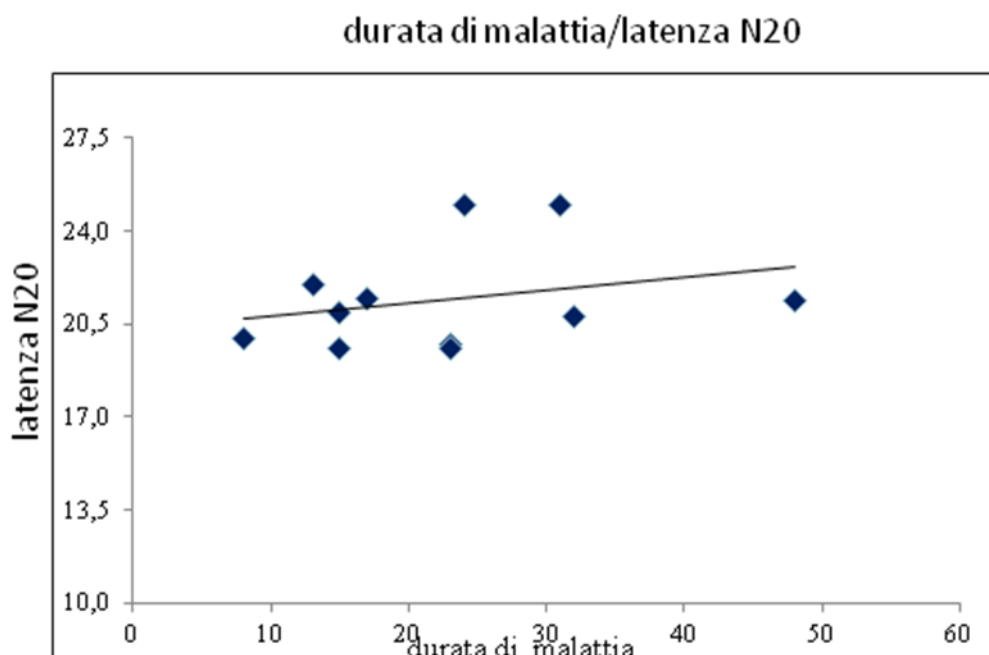


Fig.3 Correlazione tra ampiezza di N20 e MRC dell'arto superiore. Si noti la tendenza alla diminuzione dell'ampiezza di N20 alla riduzione del punteggio di forza muscolare secondo la scala MRC, dunque al peggioramento motorio del paziente affetto da SLA. MRC= Medicele Research Council; SLA= Sclerosi Laterale Amiotrofica.

Fig.4 Correlazione della latenza di N20 con la durata di malattia. Si noti la tendenza al prolungamento della latenza N20 con la durata di malattia.



C) Abitudine dei Potenziali Evocati Somatosensoriali

15 pazienti affetti da SLA sono stati sottoposti al protocollo riguardante l'abitudine dei PESS comparati a 15 controlli sani.

Consiste nel sottoporre i soggetti a 4 treni di stimolo a livello del nervo mediano registrando a livello della corteccia (N20) e della colonna cervicale (N13), l'ampiezza dei rispettivi potenziali.

Nei soggetti sani l'abitudine consiste nella riduzione dell'ampiezza del potenziale man mano che si è sottoposti ai diversi treni di stimolo.

Nei pazienti affetti da SLA, i nostri risultati evidenziano un'assenza dell'abitudine dei potenziali che riguarda sia N20 che N13 (fig.5 e 6).

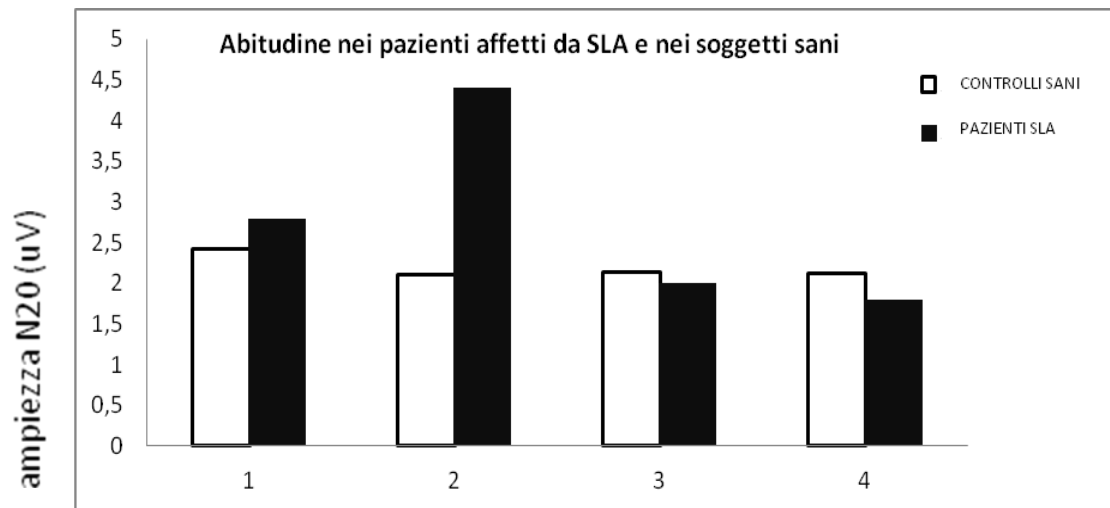


Fig.5 Si noti l'assenza dell'abitudine di N20 nei pazienti affetti da SLA rispetto ai controlli e il potenziamento del secondo treno nei pazienti affetti da SLA. La differenza di ampiezza di N20 nei pazienti affetti da SLA è significativa tra il 1° e il 2° treno e tra il 4° e il 2° treno.

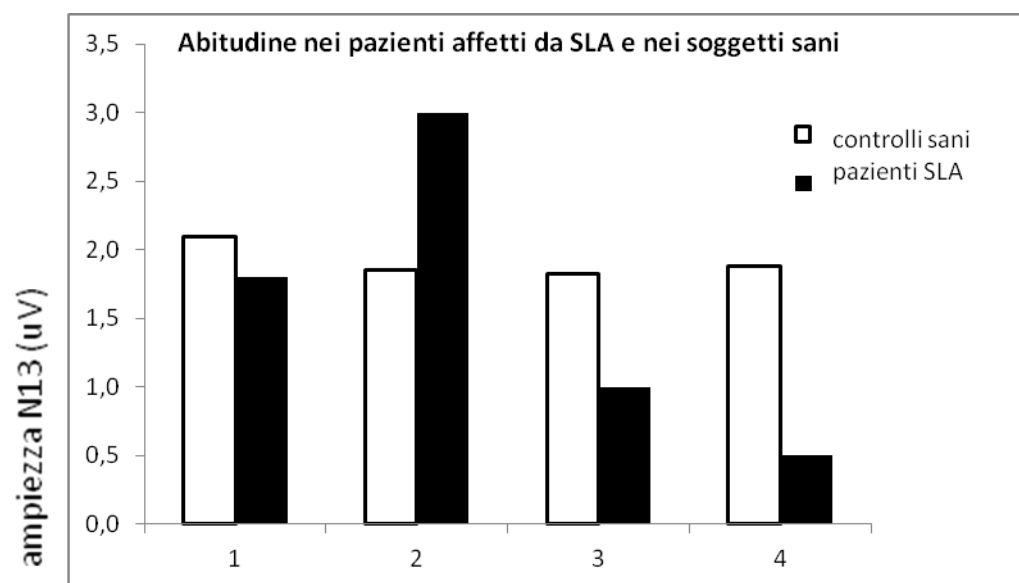


Fig.6 Si noti l'assenza dell'abitudine di N13 nei pazienti affetti da SLA vs i controlli. Inoltre, è presente il potenziamento del 2° treno, differenza significativa rispetto al 4° treno.

DISCUSSIONE

Abbiamo trovato una frequenza pari al 17,6% di sindrome del tunnel carpale asintomatica con un percentuale superiore a quella della popolazione generale (3-10%). Tali risultati sono stati giusticati anche in altri studi da due condizioni: - Iperflessione del polso per debolezza dell'estensione del polso
-Uso di ausili e carrozzine (Schulte-Mattler, 1999).

I nostri pazienti non usavano ausili e i dati di VCS del nervo mediano non correlano con MRC dell'arto superiore.

Altre ipotesi avanzate che spiegano la sindrome del tunnel carpale nei pazienti SLA sono :

- alterazioni del tessuto connettivo (*Kolde G et al, Lancet 1996*)
- interessamento del sistema nervoso autonomo (*Dettmers C et al, Muscle Nerve 1993*)
- maggiore vulnerabilità del nervo nel sito di intrappolamento (fattori tossici che interessano il nervo motore o sensitivo?) (*Schulte –Mattler, Journal of the Neurological Sciences. 1999*).

I nostri studi dimostrano che il nervo surale è maggiormente coinvolto, soprattutto l'ampiezza del potenziale sensitivo, dunque conferma studi neurofisiologici e neuropatologici di un'assonopatia con perdita delle fibre di grosso calibro.

La frequenza con cui i potenziali evocati somatosensoriali sono alterati nei pazienti affetti da SLA oscilla dal 33% al 69% (Cosi V et al, 1984).

La disfunzione sensoriale era non progressiva rispetto al danno motorio secondo alcuni studi (Head T et al, 1991).

Studi neuropatologici e neurofisiologici hanno dimostrato l'interessamento delle fibre sensitive mieliniche di grosso calibro (Hammad M et al, 2007).

Il nostro studio conferma l'interessamento dal punto di vista neurofisiologico, di queste fibre con riduzione di ampiezza del potenziale sensitivo periferico del nervo surale, dunque confermando l'esistenza di un danno assonale.

Inoltre, risultano alterati anche i parametri quali la latenza e il tempo di conduzione centrale dei potenziali evocati somatosensoriali, con interessamento anche dei cordoni posteriori e della corteccia sensitiva.

Molti studi indicano una interazione tra corteccia motoria e sensitiva, definita integrazione sensitiva- motoria. Studi di stimolazione magnetica transcranica della corteccia motoria dimostrano una riduzione della percezione del dolore, probabilmente per l'azione di inibizione gabargica sulla corteccia sensitiva. Inoltre, input a partenza della corteccia sensitiva facilitano la corteccia motoria (Rosenkranz and Rothwell, 2003, 2004).

Le connessioni cortico-corticali sono presenti e topograficamente organizzate (Burton H e Fabri M , 1995).

La nostra ipotesi avvalorata dai risultati dello studio è che la disfunzione della corteccia motoria come è presente nei pazienti affetti da SLA possa determinare delle modificazioni a carico della corteccia sensitiva.

La perdita dell'abitudine dei PESS e il potenziamento indicano sicuramente una disfunzione di processazione delle informazioni a livello della corteccia sensitiva avvalorano l'ipotesi di un compenso che la corteccia sensitiva adotta negli stadi intermedi di malattia per la perdita di motoneuroni della corteccia motoria, come ha dimostrato anche lo studio di Hamada M et al, 2007. Tale compenso si perde negli stadi avanzati. Tale ipotesi potrebbe spiegare il potenziamento e la mancanza dell'abitudine nei pazienti SLA studiati in quanto essi si trovano in uno stadio intermedio di malattia e potrebbe giustificare il trend tra ampiezza di N20 e MRC che non è netta probabilmente perché i pazienti si ritrovano in questo stadio clinico. Tale quadro neurofisiologico può essere spiegato per un decremento della

inibizione intracorticale primitiva con aumento dei processi di eccito tossicità nella corteccia motoria e non motoria (Hamada M, 2007). Tale ipotesi è supportata da studi istopatologici e di neuroimaging funzionale che dimostrano una perdita degli interneuroni gabargici nella corteccia motoria ed in aree extramotorie e nel midollo spinale dei pazienti affetti da SLA (Lloyd CM et al, 2000;Stephens B et al, 2006).

Tale ipotesi supporta i nostri risultati che riguardano l'assenza dell'abitudine e la presenza del potenziamento anche per N13; dunque per il midollo cervicale, dove è possibile che siano presenti meccanismi simili alla corteccia sensitiva (Fields and Basbaum, 1999).

Il prolungamento delle latenze di N13 e N20 come riportati da altri studi e il prolungamento del tempo di conduzione centrale indicano un coinvolgimento sia dei cordoni posteriori che della corteccia sensitiva, come studi autoptici hanno evidenziato (Averback P et al, 1982) e studi su animali da laboratorio con una mutazione della Cu/Zn superossido dismutasi 1(SOD1). Altri studi hanno dimostrato una relazione tra il sistema afferente ed efferente e spiega l'alterazione dei parametri PESS per una perdita dei meccanismi di feed-back esercitato dal fascio piramidale (Dustman RE et al, 1979).

Studi di diversi anni fa hanno dimostrato una riduzione dell'attività della colina acetiltrasferasi nel midollo spinale del paziente affetto da SLA, presente non soltanto nei corni ventrali, ma anche nelle corna posteriore in corrispondenza degli interneuroni (Averback P et al, 1982).

Si può ipotizzare che la stessa causa che coinvolge il sistema motorio coinvolga il sistema sensitivo in maniera meno estesa, non evolutiva e asintomatica. Il perché non ci sia un coinvolgimento di entrambi i sistemi con uguale gravità è da chiarire.

Il nostro studio conferma l'interessamento di entrambi i livelli sia del sistema nervoso sensitivo centrale sia periferico nei pazienti affetti da SLA.

BIBLIOGRAFIA

Al Theys P, Peeters E, Robberech W. Evolution of motor and sensory deficits in amyotrophic lateral sclerosis estimated by neurophysiological techniques. *J Neurol*, 1999; 246: 438-442.

Averback P, Crocker P. Regular involvement of Clarke's nucleus in sporadic amyotrophic laterale sclerosis. *Arch Neurol* 1982; 39: 155-6.

Bertrand I, Van Bogaert L: La sclerose laterale amyotrophique (anatomie pathologique). *Rev Neurol* 1925;1:779-806.

Brooks BR, Miller RG, Swash M, Mansat TL, World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic Lateral Sclerosis Other Motor Neuron Disord* 2000; 1:293-9.

Burton H, Fabri M. Ipsilateral intracortical connections of physiologically defined cutaneous representations in areas 3b and 1 of macaque monkeys: projections in the vicinity of the central sulcus. *J Comp Neurol* 1995;355:508–38.

Cosi V et al. Somatosensory evoked potential in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 1984; 47:857-861.

De Carvalho M, Swash M. Nerve conduction studies in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2000;23:344–52.

Dustman RE, Snyder EW, Callner DA et al. Evoked responses as a measure of cerebral dysfunction. *Evoked Brain Potentials and Behavior*, 1979: 321-63.

Fields HL, Basbaum AI (1999). Central nervous system mechanism of pain modulation. *Textbook of Pain*. Churchill Livingstone, pp. 309-329

Gregory R, Mills K, Donaghy M. Progressive sensory nerve dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis: a prospective clinical and neurophysiological study. *J Neurol*, 1993; 240:309-314.

Hammad M et al. Clinical, electrophysiologic and pathologic evidence for sensory abnormalities in ALS. *Neurology*, 2007.

Heads T et al. Sensory nerve pathology in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol*, 1991; 82 (4): 316-320.

Jamal GA, Weir AI et al. Sensory involvement in motor neuron disease: further evidence from automated thermal threshold determination. *Journal of Neurol, Neurosurgery and Psychiatry* 1985; 48: 906-910.

Kandel ER (1992). Cellular mechanism of learning and biological basis of individuality. *Principles of Neural Sciences*. Elsevier, pp 1009-1031.

Kato S et al. Familial amyotrophic lateral sclerosis with a two base pair deletion in superoxide dismutase 1: gene multisystem degeneration with intracytoplasmic hyaline inclusions in astrocytes. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1996; 55: 1089-101.

Kotheri MJ et al. Coexistent Entrapment Neuropathies in patientis with ALS. *Arch Phys Med Rehabil*, 1996.

Lefaucher JP, Drouot X, Ménard-Lefaucher I, Keravel Y, Nguyen JP. Motor cortex rTMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain. *Neurology* 2006;67:1568–74.

Lloyd CM, Richardson MP, Brooks DJ Al-Chalabi A, Leigh PN. Extramotor involvement in ALS: PET studies with the GABA_A ligand [¹¹C] flumazenil. *Brain* 2000; 123:2289-96.

Masashi Hamada et al. Median nerve somatosensory evoked potentials and their high-frequency oscillations in amyotrophic lateral sclerosis. *Clinical Neurophysiology*, 2007; 18: 877-886.

Matheson JK, Harrington GH, Hallett M. Abnormalities of somatosensory, visual and brainstem auditory evoked potentials in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* , 1983; 6:529.

Ozkul Y et al. Median nerve somatosensory evoked potentials in migraine. *European Journal of Neurology*,2002; 9:227-232.

Palma V, Guadagnino M, Brescia Morra V et al. Multimodality evoked potentials in sporadic amyotrophic lateral sclerosis: a statistical approach. *Electromyogr Clin Neurophysiol*,1993. Apr-May; 33(3):167-71.

Pugdahl K et al. Generalised sensory system abnormalities in amyotrophic lateral sclerosis: a European multicentre study. *J Neurol Neurosurgery Psychiatry*, 2007; 78:746-9.

Pugdahl K et al. A prospective multicentre study on sural nerve action potentials in ALS. *Clinical Neurophysiology*, 2008.

Rosenkranz K, Rothwell JC. Differential effect of muscle vibration on intracortical inhibitory circuits in humans. *J Physiol* 2003;551: 649–60.

Rosenkranz K, Rothwell JC. The effect of sensory input and attention on the sensorimotor organization of the hand area of the human motor cortex. *J Physiol* 2004;561:307–20.

Schulte-Matter WJ et al. Focal sensory nerve abnormalities in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*, 99; 162 (2): 189-93.

Mondelli M et al. Involvement of peripheral sensory fibers in amyotrophic lateral sclerosis: electrophysiological study of 64 cases. *Muscle Nerve*, 1993; 16:166-172.

Simone IL, De Vito Francesco V, Livrea P, De Tommaso M. Laser evoked potentials in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*, 2010; 288: 106-111.

Stephens B, Guiloff RJ, Navarrete R, Newman P, Nikhar N, Lewis P. Widespread loss of neuronal populations in the spinal ventral horn in sporadic motor neuron disease. A morphometric study. *J Neurol Sci* 2006; 15(244): 41-58.

Yan-Su Guo, Dong-Xia Wu, Hong-Ra Wu et al. Sensory involvement in the SOD1-G93A mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Experimental and Molecular Medicine*, 2009; 41: 140-150.

Ying-Sheng XU, Jun Zhang, Ju-Yang Zheng, Shuo Zhang, De-Xuan Kang, Dong-Sheng Fan. Dully intact contact heat evoked potentials in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle&Nerve*, 2009; 39:735-738.