



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA



DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA  
DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA  
DELL'INFORMAZIONE

# Modello interno per la stabilizzazione della postura e l'interpretazione della Sindrome di Mal de Debarquement

*Relatore:*  
Prof. Gianluigi Pillonetto

*Laureanda:*  
Ursula Zago

Anno Accademico 2022-2023

Data di laurea: 28/09/2023

## Sommario

Per postura possiamo intendere la posizione del corpo nello spazio e la relazione spaziale tra i segmenti scheletrici, il cui obiettivo è il mantenimento dell'equilibrio, sia in condizioni statiche che dinamiche, cui contribuiscono fattori neurofisiologici, psicoemotivi e biomeccanici.

Questa tesi si concentra su un'analisi biomeccanica della postura dal punto di vista della Teoria dei Sistemi e del Controllo, basata sulle ipotesi e sugli studi approfonditi sviluppati nell'articolo "*Mal de Debarquement Syndrom : A Matter of Loops?*", pubblicato da *Frontiers in Neurology* nel 2020.

La postura umana, considerata come un sistema instabile simile a un pendolo inverso, necessita di un feedback di stabilizzazione per essere mantenuta in equilibrio. Tuttavia, quando si tratta di adattarsi a disturbi esterni di tipo sinusoidale, entra in gioco un meccanismo di adattamento aggiuntivo. Questo meccanismo può raggiungere l'adattamento perfetto quando il loop di controllo include un oscillatore capace di generare segnali alla stessa frequenza del disturbo. Quando viene incluso nel loop di controllo, introduce un'oscillazione scarsamente smorzata, con una frequenza uguale o simile a quella del disturbo stesso.

Sebbene il sistema di controllo della postura sia generalmente efficiente, è possibile che il meccanismo di adattamento persista temporaneamente anche dopo la rimozione del disturbo, portando a condizioni patologiche.

Una di queste condizioni è la Sindrome di Mal di Debarquement, una malattia rara e complessa caratterizzata da una persistente e disturbante sensazione di movimento oscillatorio. Tale problema sorge dopo essere stati esposti a un movimento passivo su mezzi di trasporto, come esperienze di viaggio in barca o in aereo.

Durante questa esposizione i nuclei vestibolari sono stimolati da vari input, tra cui sensori vestibolari, propriocettori e segnali visivi. Questa stimolazione corrisponde alla perturbazione sinusoidale esterna, applicata al sistema meccanico a loop. La tendenza ad oscillare aumenta con l'aumentare della forza delle vie inibitorie, raggiungendo il massimo quando la forza sia delle vie inibitorie che delle vie eccitatorie è alta. Tale risultato suggerisce che l'eccessiva sincronizzazione dell'oscillatore interno potrebbe trovarsi nella plasticità sinaptica, la quale può indurre variazioni della forza di connessione nel sistema di loop neurale.

La comprensione del modello interno, sviluppato nell'articolo di riferimento, può fornire importanti spunti di indagine per affrontare e comprendere meglio questa affezione.

# Indice

<b>1</b>	<b>Introduzione</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>La postura e l'equilibrio negli essere umani</b>	<b>4</b>
2.1	Introduzione alla postura . . . . .	5
2.2	Il modello neurofisiologico . . . . .	6
2.3	Il modello psicosomatico . . . . .	9
2.4	Il modello biomeccanico . . . . .	10
<b>3</b>	<b>Il meccanismo del modello interno e la sua analisi</b>	<b>13</b>
3.1	Il pendolo inverso . . . . .	14
3.2	I loop biomeccanici . . . . .	17
3.3	Analisi del loop senza il termine forzante . . . . .	22
<b>4</b>	<b>Interpretazione della Sindrome di Mal de Debarquement</b>	<b>26</b>
4.1	La Sindrome di Mal de Debarquement . . . . .	26
4.2	Ipotesi basata sui loop . . . . .	29
4.3	Analisi biomeccanica . . . . .	30
4.4	Analisi fisiologica . . . . .	32
4.5	Il ruolo della plasticità sinaptica . . . . .	34
<b>5</b>	<b>Conclusioni</b>	<b>37</b>

# Capitolo 1

## Introduzione

Il controllo della postura e del movimento rappresenta uno dei compiti fondamentali e più complessi per l'essere umano.

Il corpo umano è costantemente soggetto a perturbazioni ambientali che richiedono un rapido e preciso adattamento posturale. Questa straordinaria capacità di adattarsi alle variazioni dell'ambiente è resa possibile da sofisticati meccanismi di controllo, in cui il cervello gioca un ruolo centrale.

La postura, risultato di un intricato sistema di controllo, coinvolge attivamente il sistema nervoso centrale, il sistema muscolo-scheletrico e i sistemi sensoriali come il sistema vestibolare, quello visivo e quello propriocettivo. In particolare, il sistema vestibolare situato nell'orecchio interno riveste un ruolo di primaria importanza per la stabilizzazione, poiché fornisce al cervello informazioni essenziali sul movimento e sull'orientamento della testa nello spazio.

Tra i concetti fondamentali per comprendere il controllo automatico della postura, spicca il concetto del "modello interno". Il modello interno è una rappresentazione mentale dell'ambiente esterno e del corpo stesso, acquisita attraverso esperienza e apprendimento. Questa rappresentazione permette al cervello di prevedere le conseguenze delle proprie azioni e di generare adeguati segnali motori per mantenere l'equilibrio e la stabilità posturale.

Un esempio concreto di come il modello interno operi è quando una persona si trova a bordo di un veicolo in movimento. In questa situazione, il sistema vestibolare rileva le oscillazioni del mezzo e invia segnali al cervello. Questi segnali vengono confrontati con il modello interno, che ha appreso a riconoscere e predire il movimento del veicolo. Di conseguenza, il cervello attiva i muscoli coinvolti nella stabilizzazione, consentendo alla persona di mantenere la postura corretta nonostante le perturbazioni esterne.

Sebbene il sistema di controllo della postura sia generalmente efficiente, a volte possono verificarsi disfunzioni che portano a condizioni patologiche.

Una di queste condizioni è la Sindrome di Mal di Debarquement, una malattia rara e complessa caratterizzata da una persistente e disturbante sensazione di movimento oscillatorio. Tale problema sorge dopo essere stati esposti a un movimento passivo su mezzi di trasporto, come esperienze di viaggio in barca o in aereo.

La comprensione del modello interno, basata sulle ipotesi e sull'analisi dell'articolo "*Mal de Debarquement Syndrom : A Matter of Loops?*" [6], può fornire importanti spunti di indagine per affrontare e comprendere meglio questa affezione

## Capitolo 2

# La postura e l'equilibrio negli essere umani

La postura del corpo umano rappresenta un elemento fondamentale della nostra interazione con l'ambiente circostante. La capacità di mantenere una postura stabile e bilanciata è essenziale per svolgere attività quotidiane come camminare, stare in piedi o compiere movimenti precisi.

Dal punto di vista fisiologico e anatomico, la postura coinvolge una complessa interazione tra sensori, centri di elaborazione del cervello e reazioni muscolari, consentendo di adattarsi alle variazioni esterne e mantenere una posizione stabile. Questo sistema coinvolge un'ampia gamma di componenti, tra cui l'apparato vestibolare, i riflessi vestibolo-oculari, vestibolo-collicolari, vestibolo-spinali e il sistema vestibolo-talamo-corticale.

Dal punto di vista ingegneristico, la postura viene studiata considerando gli aspetti meccanici e dinamici del sistema di controllo posturale.

Il sistema di controllo posturale svolge due funzioni principali. In primo luogo, costruisce la postura del corpo rispetto alla forza di gravità, garantendo che il nostro corpo mantenga l'equilibrio quando ci troviamo in posizione eretta o durante altre attività.

In secondo luogo, il sistema di controllo posturale fissa l'orientamento e la posizione dei segmenti del nostro corpo, agendo come un telaio di riferimento per la nostra percezione e azione rispetto al mondo esterno. Ciò significa che il corpo è in grado di calcolare le posizioni target nello spazio e di organizzare i movimenti verso tali obiettivi in modo coerente e preciso.

## 2.1 Introduzione alla postura

Per postura possiamo intendere la posizione del corpo nello spazio e la relazione spaziale tra i segmenti scheletrici, il cui obiettivo è il mantenimento dell'equilibrio (funzione antigravitaria), sia in condizioni statiche che dinamiche, cui contribuiscono fattori neurofisiologici, psicoemotivi e biomeccanici, legati anche all'evoluzione della specie.

Ci sono alcuni aspetti fondamentali della postura da evidenziare: il concetto di spazialità, il concetto di antigravitarietà e di equilibrio, la condizione sia statica che dinamica, i fattori neurofisiologici, psicoemotivi e biomeccanici.

La spazialità è il fattore che più caratterizza la postura, la quale sostanzialmente è la posizione che assume il corpo nelle tre direzioni dello spazio e la relazione spaziale tra i vari segmenti scheletrici.

Il concetto di antigravitarietà è importantissimo. La gravità è la forza esterna cruciale per la regolazione della postura, e in un certo senso l'equilibrio posturale è la risposta dell'organismo alla forza di gravità. Ad esempio, quando il peso corporeo diminuisce, come nell'acqua, le reazioni posturali tendono a scomparire. Gli effetti della forza di gravità nella stazione eretta sono ben evidenti proprio in assenza di gravità: durante i voli spaziali gli astronauti evidenziano atteggiamenti posturali diversi rispetto a quelli assunti sulla terra, con modifiche drastiche del tono posturale.

Le reazioni antigravitatorie del nostro organismo si manifestano nella postura e nell'equilibrio, termini molto vicini ma non sinonimi.

L'equilibrio si può concepire come il rapporto tra il soggetto e l'ambiente circostante, in cui il soggetto, sia in condizioni statiche che dinamiche, assume la postura più adeguata, istante per istante, rispetto alla richiesta ambientale e agli obiettivi motori prefissati.

È dunque essenziale che il soggetto adotti una postura adatta per avere un buon equilibrio, anche se un'eventuale alterazione di questa non comporta necessariamente un disturbo dell'equilibrio. Bisogna comunque evidenziare come tra problemi posturali e disturbi dell'equilibrio ci siano molte relazioni; un esempio molto conosciuto e studiato è il rapporto tra sistema vestibolare e scoliosi con una conseguente alterazione dell'equilibrio.

Si può affermare che la postura è un atteggiamento prevalentemente "statico" con limiti di oscillazione particolarmente ridotti; l'equilibrio invece è un atteggiamento più "dinamico" che può essere mantenuto anche con oscillazioni di maggiore entità, che richiedono una serie di posture in cui la proiezione del baricentro corporeo cade comunque all'interno del poligono di sostegno (Fig. 2.1).

Ritornando alla definizione di postura, prevalgono tre grandi ordini di fattori che caratterizzano la postura: neurofisiologici, psicoemotivi e biomeccanici.

Pur essendo un fenomeno profondamente compatto, può essere analizzata attraverso ciascuno di questi modelli: il modello neurofisiologico, il modello psicosomatico e il modello biomeccanico [7].

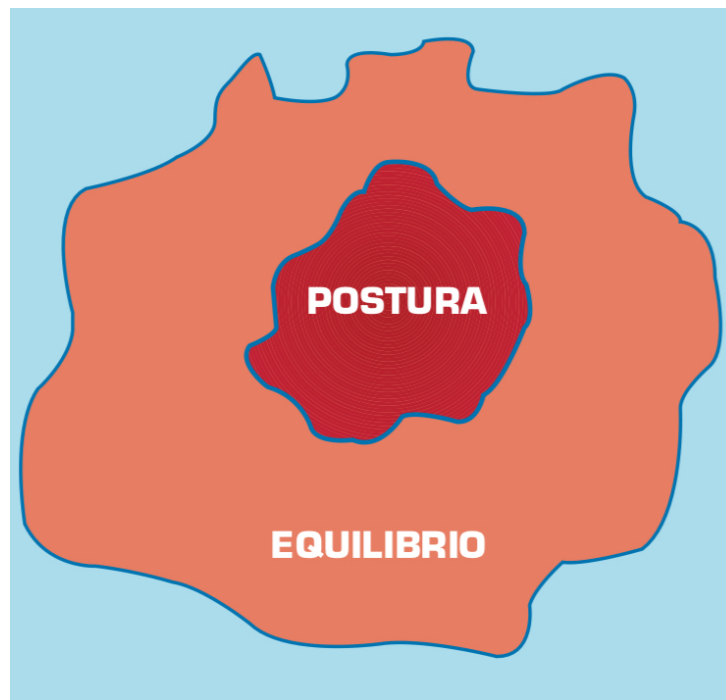


Figura 2.1: La postura è un atteggiamento prevalentemente “statico”. L’equilibrio invece è un atteggiamento più “dinamico” che può essere mantenuto anche con oscillazioni di maggiore entità.

## 2.2 Il modello neurofisiologico

Quello neurofisiologico è per così dire il modello proprio della posturologia, basato sullo studio del tono posturale e delle funzioni di equilibrio. Il tono muscolare è il risultato di una complessa serie di iterazioni psiconeurofisiologiche all’interno di un sistema cibernetico, il sistema tonico-posturale. Tale sistema ha degli input specifici, costituiti dalle informazioni provenienti dai vari recettori posturali: il piede, l’occhio, l’apparato stomatognatico, la cute e l’apparato muscolo-scheletrico (Fig. 2.2). Un punto di riguardo è stato posto alle interferenze recettoriali in quanto, come è ben noto, l’output del



sistema posturale, ossia il tono muscolare, è condizionato dalle informazioni in entrata. Inoltre una particolare attenzione è stata dedicata all'importante ruolo del sistema vestibolare che è strettamente legato con le afferenze visive e plantari.

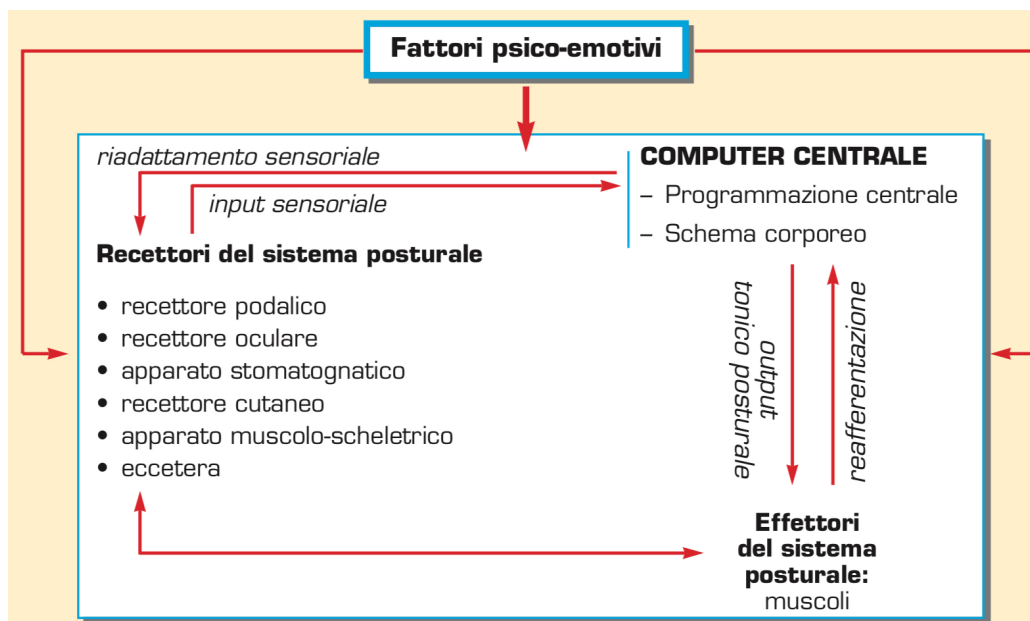


Figura 2.2: Il sistema tonico posturale è un sistema di tipo cibernetico basato su complessi meccanismi di feed-back e di feed-forward; i fattori psico-emotivi condizionano nel loro insieme questo sistema e sono alla base dell'atteggiamento posturale del soggetto nella sua interezza.

Mentre il ruolo degli input del sistema posturale è stato intensamente studiato, è pressoché inesistente un'analisi sui processi di programmazione centrale della postura. Il tono muscolare infatti è sì il risultato degli input, ma anche il prodotto di ciò che viene elaborato dal computer centrale (SNC) in base a specifici processi neuropsicologici e all'esperienza. Un disequilibrio posturale non necessariamente è indice di un problema a livello delle entrate sensoriali, ma può essere collegato ad una cattiva rielaborazione centrale. Proprio perché lo schema centrale è in grado di modificare il tono posturale, è opportuno soffermarsi su questo concetto.

Molte alterazioni posturali infatti potrebbero essere messe in relazione con un problema di elaborazione centrale dello schema corporeo, possibilità praticamente non considerata fino ad ora. Questo disinteresse potrebbe essere

generato dal concetto di modello associazionista adottato in larga misura in posturologia. Le teorie associazioniste spiegano l'acquisizione di nuove forme di comportamento come un fenomeno di associazione "stimolo-risposta" (S-R); solitamente si tace sui processi interni neuropsicologici, cioè sulla scatola nera ("black box"). Il sistema nervoso centrale viene di fatto considerato una scatola nera, dove soltanto le funzioni di ingresso e di uscita sono conosciute ma non i processi che determinano la relazione "input- output". Tuttavia questo criterio dovrebbe essere seguito da altri, relativi al condizionamento e all'adattamento alla stimolazione, che sono caratteristiche neuropsicofisiologiche ben note dell'organismo vivente. Inoltre il fatto che risulti difficile provare e documentare i processi all'interno della "black box" non significa che non avvengano o che non siano importanti, anzi: un loro approfondimento potrebbe portare alla luce molte risposte riguardanti il funzionamento del sistema tonico posturale. La semplicità dell'associazionismo "stimolo- risposta" sembra un'arma a doppio taglio: semplifica un processo estremamente articolato, al prezzo di non riportare tutti i complessi meccanismi a feed-back e a feed-forward, nonché l'adattamento ad una eventuale stimolazione (Fig. 2.3).

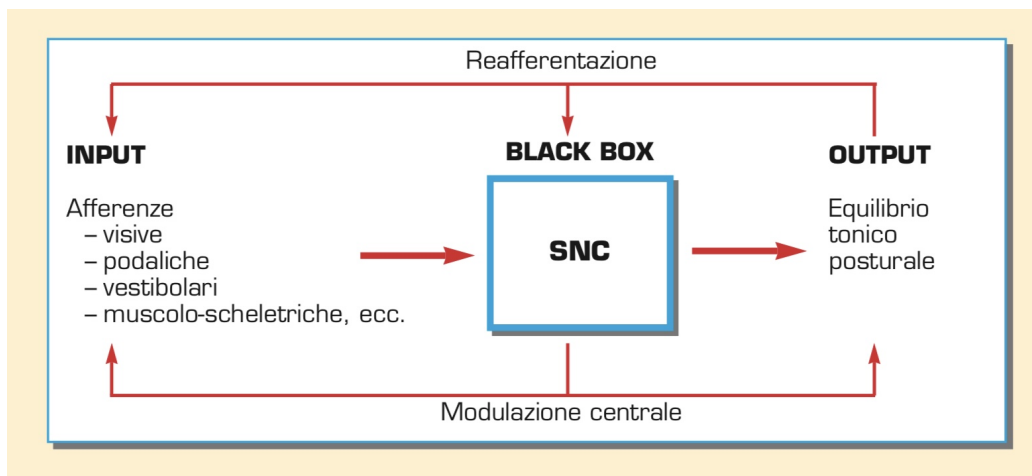


Figura 2.3: Modello di interpretazione della postura che tiene conto delle componenti neuro-psicofisiologiche dell'organismo vivente, che condizionano la risposta allo stimolo e ne determinano l'adattamento.

## 2.3 Il modello psicosomatico

Nonostante sia un argomento marginale di questa tesi, è importante sottolineare il ruolo fondamentale degli aspetti psicoemotivi nella postura, in quanto non c'è dubbio che la sola lettura in chiave neurofisiologica e biomeccanica non possa dare in alcun caso una visione completa del complesso fenomeno posturale.

Infatti è stato possibile definire una serie di atteggiamenti posturali legati a determinati tratti caratteriali ed emotivi del soggetto a partire dalla nascita e dalla conseguente formazione del proprio Io.

Tale approccio consente di individuare cinque strutture caratteriali fondamentali, ognuna delle quali correlata ad un certo periodo evolutivo ed ad uno specifico bisogno nel bambino: in Analisi Bioenergetica queste cinque strutture sono denominate schizoide, orale, masochista, psicopatica, rigida. Il tratto caratteriale narcisista può interessare trasversalmente ognuna di queste strutture.

Ciascuna di queste cinque strutture caratteriali presenta una specifica struttura corporea e muscolare, un tipico livello energetico nel corpo, una serie di vissuti emotivi preminenti ed atteggiamenti relazionali caratteristici.

Un attento esame posturale integrato ad un'analisi psicologica può facilmente mettere in evidenza tali relazioni, anche se è necessario tenere sempre a mente l'unicità e la complessità del singolo individuo, in cui possono coesistere e combinarsi tra loro più tratti caratteriali: ad esempio il tratto orale può essere presente insieme a quello rigido.

Per cercare di capire questa complessità bisogna tenere a mente il ruolo delle tensioni muscolari, che a livello psicofisiologico sono il principale strumento difensivo dell'Io espresso a livello corporeo. Queste tensioni muscolari possono avere un vero e proprio significato morfogenetico e di modellamento dell'atteggiamento posturale nel suo insieme. Descritto anche in ambito ortopedico come "stato miotensivo psicogeno", lo stato di tensione muscolare cronica rappresenta il processo forse più evidente con cui l'Io esprime i propri vissuti emotivi nel corpo. È ciò che viene definita "armatura muscolare". Per tentare di rappresentare la fondamentale integrità ed unità psicosomatica di ogni singolo individuo, l'aspetto psiconeuroendocrino non può non essere menzionato accanto a quello muscolo-tensivo e posturale; i fattori psiconeuroendocrini rappresentano l'anello di congiunzione psico-biologica: il sistema di mediazione e di modulazione tra fattori psichici ed emotivi da un lato e fattori organici e biologici dall'altro. In conclusione, in virtù di questo complesso gioco di tensioni muscolari croniche e di modificazioni psiconeuroendocrine, gli aspetti psico-emotivi si esprimono nella postura del soggetto condizionandone il sistema posturale nella sua globalità.

## 2.4 Il modello biomeccanico

Il modello biomeccanico esamina i rapporti tra le posizioni del corpo e la forza di gravità, approfondendo l'organizzazione delle catene cinetiche in relazione ai complessi meccanismi antigravitari e ai riflessi spinali, vestibolari e altri ancora. Di solito, nelle alterazioni posturali, le disarmonie più evidenti si verificano a livello statico e biomeccanico. A livello statico, si assiste alla perdita di equilibrio e armonia tra i vari segmenti scheletrici nei tre piani dello spazio. Dal punto di vista biomeccanico, si verifica la rottura delle sinergie muscolari di equilibrio e l'alterazione della meccanica articolare. Questo accade in quanto cambiano sia i punti in cui le forze muscolari agiscono, sia i loro momenti, sia la distribuzione dei carichi sui segmenti scheletrici.

Indipendentemente dai fattori di disturbo primari e dalla natura della perturbazione iniziale, l'alterazione posturale si inserisce sempre in un sistema organizzato di catene articolari collegate alle catene muscolari tramite strutture capsulolegamentose e fasce aponevrotiche. Mentre le catene muscolari si occupano del movimento, influenzando la sua intensità e in parte l'ampiezza, le catene articolari principalmente influenzano l'angolo e la direzione del movimento.

A causa di questa stretta interconnessione funzionale tra catene muscolari e catene articolari, una perturbazione iniziale causa uno squilibrio articolare che provoca la contrazione muscolare per la stabilizzazione, o viceversa. Infatti, un'adeguata organizzazione articolare non è possibile senza un equilibrio delle tensioni muscolari. Questo equilibrio, che coniuga stabilità e mobilità articolare, risulta altamente auspicabile. Ogni squilibrio delle tensioni muscolari induce immediatamente un nuovo equilibrio adattativo, a costo di spostamenti segmentari. Questi spostamenti portano ad un'asimmetria dei volumi corporei e delle funzioni cinetiche, con conseguente ridefinizione dello schema corporeo.

In risposta all'alterazione posturale, le sensazioni cinestetiche innescano adattamenti attraverso meccanismi neurofisiologici specifici, generando uno schema posturale economico e schemi motori di compensazione. Questi schemi soddisfano principalmente l'aspetto pragmatico e utilitaristico del movimento, ovvero l'efficacia del gesto, nonostante le limitazioni imposte dall'alterazione morfologica o funzionale. In sintesi, qualsiasi alterazione posturale conduce a un adattamento sensoriale grazie a meccanismi neurofisiologici dedicati (Fig. 2.4).

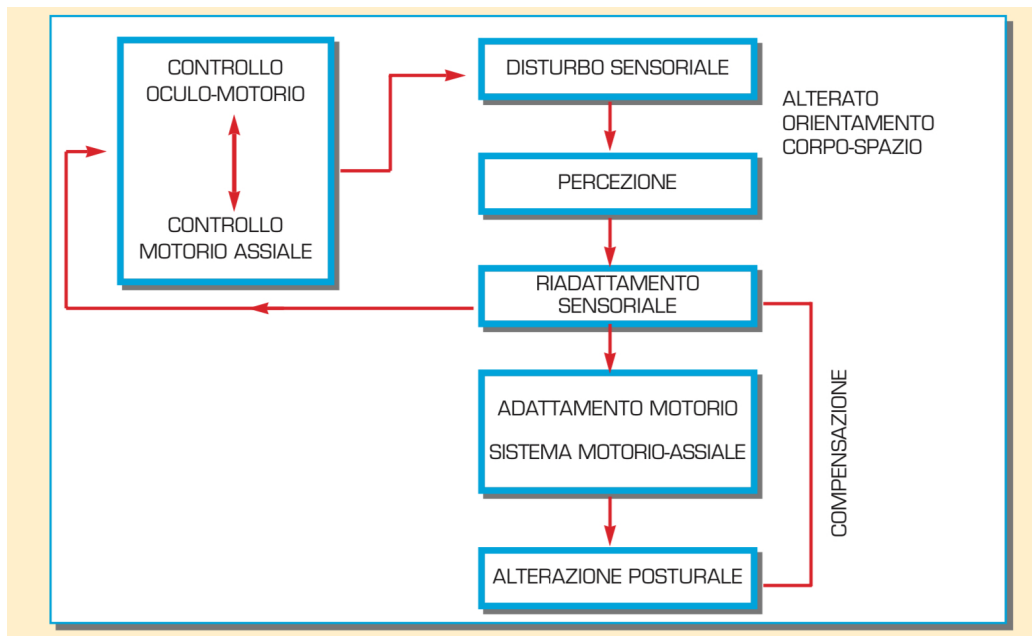


Figura 2.4: Un alterato orientamento spaziale del corpo conduce ad un riadattamento sensoriale che si associa ad una reinterpretazione, e quindi ad una ricalibrazione, dei dati somato-sensoriali che trasmettono l'informazione della colonna eretta.

In previsione del prossimo Capitolo, si può introdurre un'analisi biomeccanica della postura corporea dal punto di vista della Teoria dei Sistemi e del Controllo, la quale mostra come il sistema meccanico che governa la postura corporea (etichettato come P nella Figura 2.5), sia composto da due loop:

- Uno, etichettato come C, è il meccanismo del controllo della postura di stabilizzazione, il cui scopo è garantire l'angolo corretto (l'angolo tra l'asse principale del corpo e l'asse di gravità).
- Il secondo, etichettato come A, è considerato come il meccanismo di adattamento, ossia ha la funzione di adattare la postura in presenza di una ipotetica perturbazione sinusoidale persistente (movimento ondulatorio, fluttuazioni dell'imbarcazione o simili).

Il loop di stabilizzazione C e il loop di adattamento A sono loop negativi, poiché la loro azione è in opposizione rispettivamente, alla forza destabilizzante della gravità e al segnale di disturbo esterno.

Inoltre, al fine di comprendere a pieno la teoria dei loop, devono essere considerati alcuni punti aggiuntivi:

- Il loop di stabilizzazione C deve compensare le discrepanze tra la posizione, l'angolo posturale e la velocità angolare, ossia la derivata dell'angolo. Per

fare ciò, il loop di stabilizzazione richiede un feedback di tipo proporzionale-derivativo, che compensa gli errori sia di postura che di angolazione e le loro derivate.

- Il loop di adattamento A viene attivato per garantire un'adattamento perfetto. Ad esempio, è in grado di annullare un disturbo persistente ogni volta che entra in gioco.
- Un adattamento perfetto (o semi-perfetto) richiede la generazione di un segnale che annulla il disturbo esterno, quindi deve avere la stessa frequenza del disturbo, ma deve essere in fase di opposizione, in modo che la somma dei due segnali sia quasi zero.
- Per essere sincronizzato con il disturbo (in particolare, in fase di opposizione), il segnale di compensazione deve essere generato da un loop di feedback, altrimenti è impossibile generare in modo robusto un segnale con la stessa frequenza e sincronizzazione. Per ottenere un adattamento perfetto, il loop di adattamento deve quindi includere un oscillatore in grado di produrre un segnale con la stessa frequenza del disturbo esterno, una tesi supportata dal Principio del Modello Interno.

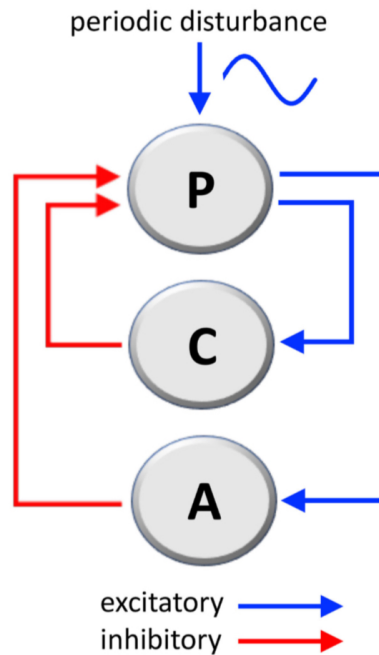


Figura 2.5: Loop meccanici coinvolti nella stabilizzazione della postura del corpo e nell'adattamento a una perturbazione periodica. P, meccanismo della postura; C, controllo del feedback per la stabilizzazione della postura; A, meccanismo di adattamento.

## Capitolo 3

# Il meccanismo del modello interno e la sua analisi

Nel contesto dell'indagine sulla Sindrome di Mal di Debarquement, sorge una questione fondamentale: come il cervello umano è in grado di anticipare e compensare il movimento oscillatorio del corpo, in particolare dopo l'esposizione a viaggi in mare? La risposta a questa interrogativo risiede nel concetto cruciale del "Principio del Modello Interno".

Questo principio, ampiamente riconosciuto nell'ambito della neuroscienza e del controllo motorio, sottolinea l'esistenza di una rappresentazione cognitiva interna, appresa e perfezionata attraverso l'esperienza, che il cervello utilizza per proiettare e anticipare le conseguenze delle proprie azioni nell'ambiente circostante. In termini più concreti, immaginiamo un viaggiatore su una nave in movimento. Il sistema vestibolare del cervello rileva le oscillazioni provocate dalle onde e invia segnali neurali. Questi segnali vengono quindi confrontati con il "modello interno," una mappa cognitiva che ha memorizzato e predetto il movimento della nave. Sulla base di questa rappresentazione, il cervello attiva automaticamente i muscoli coinvolti nel mantenere la postura, consentendo al viaggiatore di rimanere in posizione eretta, nonostante le perturbazioni esterne.

Questo capitolo esplorerà in profondità il concetto di modello interno, mettendo in luce la sua rilevanza nel controllo della postura e del movimento umano. Tuttavia, l'analisi non si fermerà alla teoria, ma si spingerà oltre, introducendo un dettagliato esame matematico del loop biomeccanico coinvolto. Attraverso questo approccio, saranno analizzate le equazioni e le variabili che definiscono il funzionamento del sistema, fornendo una comprensione più completa dei meccanismi alla base della MdDS.

### 3.1 Il pendolo inverso

La capacità di restare in piedi su una superficie stabile si sviluppa fin dalla prima infanzia ed è eseguita in modo completamente automatico, richiedendo un minimo o addirittura nessuno sforzo conscio. Inizialmente, potrebbe sembrare un argomento di studio di scarso interesse nell'ambito del controllo posturale, ad eccezione del contesto clinico. La ricerca sperimentale in questo campo si basa spesso sulla misurazione delle oscillazioni involontarie nel piano sagittale tramite una piattaforma di forza.

L'ipotesi implicita che giustifica l'interesse clinico per questi movimenti corporei è che la posizione del centro di massa del corpo (CoM) sulla superficie su cui si sta in piedi sia una variabile chiave controllata dal sistema di controllo posturale. Questo parametro può essere valutato in modo indiretto misurando la posizione del centro di pressione (CoP).

Nel corso degli anni, sono state sviluppate diverse metriche per valutare le performance nel mantenimento di questa postura, basate sulla relazione tra CoP e CoM. Tali misure vengono impiegate nella pratica clinica per prendere decisioni riguardo a varie condizioni patologiche.

Il modello biomeccanico è un pendolo inverso singolo (SIP), basato sull'articolazione della caviglia. In questo contesto, i movimenti di oscillazione vengono interpretati come oscillazioni avanti e indietro del SIP sotto l'azione di forze opposte, ovvero la forza destabilizzante della gravità contrastata dall'effetto stabilizzante dei muscoli della caviglia. Tuttavia, i meccanismi e i principi di controllo coinvolti non sono ancora evidenti e per questo sono oggetto di pareri scientifici contrastanti.

In questo contesto, una proposta influente è il modello di controllo della rigidità muscolare legato all'Ipotesi del Punto di Equilibrio. L'aspetto interessante di questo modello è offrire uno schema di controllo semplice per la regolazione della postura: sfrutta le proprietà meccaniche dei muscoli fornendo una risposta correttiva quasi istantanea alle perturbazioni, riducendo così le richieste operative del sistema nervoso centrale. L'elemento cruciale del modello, nel caso del mantenimento in posizione eretta, è il valore di rigidità dell'articolazione della caviglia, in confronto con il tasso di crescita del momento di ribaltamento dovuto alla gravità, che identifica quindi un valore critico di rigidità.

Di fatto, diversi metodi diretti per valutare la rigidità della caviglia hanno dimostrato che quest'ultima è chiaramente inferiore alla soglia critica. Una conclusione simile viene raggiunta anche sulla base di un dettagliato modello neuromuscolare: diversi studiosi hanno scoperto che anche ai livelli massimi di co-contrazione dei muscoli della caviglia, la rigidità articolare è insufficiente per ottenere un sistema localmente stabile.



A causa dell'insufficiente livello fisiologico della rigidità della caviglia, è diventata chiara la necessità di integrare tale meccanismo di compensazione passiva dell'instabilità causata dalla gravità con adeguate strategie di controllo attivo. Sono stati esplorati molti approcci per risolvere questo problema e la soluzione più semplice adottata da numerosi ricercatori è stato un controller di feedback continuo, lineare, basato su feedback proporzionale e derivativo (modello di controllo continuo PD).

Il problema cibernetico in questo caso ricade sulle informazioni di feedback che vengono fornite ai centri di controllo spinali e sopraspinali attraverso molteplici canali sensoriali (propriocettivi, cerebellari e visivi) con un ritardo significativo, che supera ampiamente 0,2 secondi. In tali condizioni, i parametri di controllo PD devono essere regolati con attenzione, tenendo conto di due vincoli contrastanti:

- 1) il vincolo della stabilità statica, che impone un valore minimo del parametro  $P$  in funzione dell'influenza della gravità sul ribaltamento;
- 2) il vincolo della stabilità dinamica, che impone un limite superiore per i parametri  $PD$ , sempre più stringenti all'aumentare del ritardo.

Al fine di migliorare la robustezza del paradigma di controllo PD, è stata proposta una versione intermittente, caratterizzata da un semplice meccanismo di commutazione definito nel piano di fase del SIP (Figura 3.1, dove  $q$  è l'angolo di rotazione della caviglia).

Tuttavia il modello SIP è stato messo in discussione da diversi studi recenti che mostrano chiaramente come i movimenti intorno all'articolazione dell'anca non siano trascurabili [5]: in particolare, è stato dimostrato che la gamma di variazione dell'angolo, della velocità e dell'accelerazione dell'anca è significativamente maggiore rispetto a quella della caviglia, con un aumento sistematico della differenza caviglia-anca dalle variazioni angolari corrispondenti alle relative derivate prima e seconda. Di conseguenza, il modello SIP dovrebbe essere sostituito da un modello a almeno a doppio pendolo inverso (DIP), che coinvolge il controllo coordinato delle articolazioni della caviglia e dell'anca. Analizzando i modelli di coordinamento delle articolazioni caviglia-anca sia nel dominio del tempo che della frequenza, si nota come nel primo caso venga riscontrato che i profili di accelerazione sono fortemente caratterizzati da pattern in antifase; lo stesso vale, in misura minore, anche per i profili di velocità, mentre i profili rotazionali mostrano una correlazione complessiva in fase. Nel dominio della frequenza invece, i profili rotazionali delle due articolazioni sembrano essere caratterizzati da pattern di coordinamento coesistenti (in fase ed in antifase, rispettivamente) dopo un'adeguata analisi della frequenza: i segmenti della gamba e del tronco del corpo si muovono in fase a basse frequenze (sotto 0,5 Hz), ma passano a una coordinazione in antifase ad alte frequenze (sopra circa 0,9 Hz).

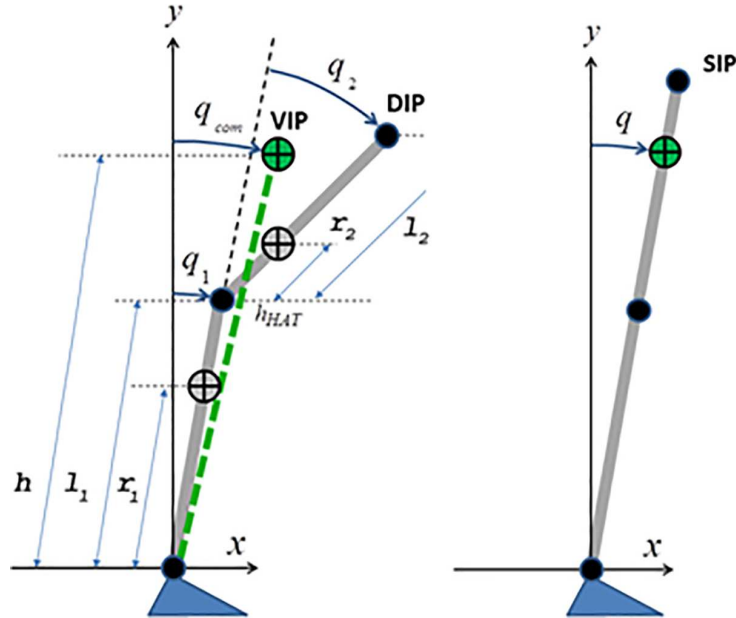


Figura 3.1: modello DIP/VIP comparato con il corrispondente SIP

Accettando il fatto che il modello SIP non riesce a catturare completamente il comportamento osservabile, rimane aperta la questione dell'origine del coordinamento tra i due segmenti corporei del modello DIP, in termini di meccanismi fondamentali e principi di controllo coinvolti. Riteniamo che questa domanda possa essere affrontata in modo efficiente estendendo il modello SIP piuttosto che rifiutarlo.

L'idea principale è quella di associare un pendolo inverso virtuale (VIP) a un unico grado di libertà al DIP effettivo. Il VIP è un pendolo invertito immaginario che collega l'articolazione della caviglia all'intero centro di massa del corpo. Le oscillazioni di questo pendolo virtuale, cioè le rotazioni della caviglia virtuale, sono funzioni dei modelli di rotazione reali delle due articolazioni del modello DIP, ossia della caviglia e dell'anca.

Sebbene questo pendolo inverso virtuale non esista fisicamente, le sue oscillazioni sono direttamente percepibili dai soggetti in piedi attraverso il Centro di Pressione (CoP), grazie a una combinazione di sensori tattili e propriocettivi dei piedi. In questo modo, è possibile regolare la stabilizzazione dell'articolazione della caviglia con un meccanismo di controllo molto simile a quello del modello SIP, ovvero un controllore di feedback intermittente che sfrutta anche la rigidità intrinseca dei muscoli della caviglia.

Per quanto riguarda l'anca, il valore critico della sua rigidità è molto inferiore rispetto a quello dell'articolazione della caviglia, per puri motivi biomeccanici, richiedendo quindi una quantità molto ridotta di co-contrazione dei muscoli dell'anca per ottenere un livello di rigidità efficace.

Di conseguenza, la rigidità critica di tutto il corpo incernierato intorno alla caviglia è molto maggiore rispetto alla rigidità critica della parte superiore del corpo, incernierata intorno all'anca. La plausibilità biologica di questa strategia è anche coerente con l'analisi di coerenza dell'attività muscolare durante la posizione eretta in piedi, che mostra una mancanza di correlazione tra le oscillazioni del tronco e l'attività dei muscoli che esercitano un controllo diretto su di esso.

In sintesi, possiamo considerare valido un controllo ibrido del modello VIP/DIP: controllo attivo intermittente della caviglia (tramite la parte VIP del modello) e controllo passivo della rigidità dell'anca (tramite la parte DIP).

Inoltre, i modelli di oscillazione SIP e VIP sembrano essere piuttosto simili e quindi possiamo sostenere che nonostante la rotazione dell'anca sia ben lontana dall'essere trascurabile e, anzi, abbia una maggiore ampiezza rispetto alle oscillazioni della caviglia, il suo ruolo è marginale per quanto riguarda la stabilizzazione attiva della postura eretta sulla caviglia, che è la principale fonte di instabilità e quindi il principale obiettivo del controllo attivo del sistema nervoso centrale. In questo senso, suggeriamo che il nucleo del meccanismo di controllo fondamentale della postura eretta sia ancora catturato da una variazione del modello SIP.

### 3.2 I loop biomeccanici

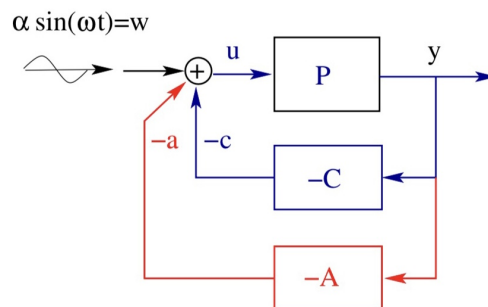


Figura 3.2: Meccanismo del controllo posturale

Consideriamo il sistema di retroazione nella Figura 3.2, in cui P rappresenta la Postura, che è un meccanismo naturalmente instabile, C il controllo della postura stabilizzante e A un meccanismo di adattamento. C e A sono entrambi feedback negativi. Per feedback negativo si intende un meccanismo di controllo che tende a ridurre o mitigare i cambiamenti indesiderati in un sistema, mantenendolo stabile o vicino a un obiettivo desiderato. Assumiamo che il meccanismo di adattamento venga attivato quando al sistema viene applicata una perturbazione sinusoidale di frequenza  $f = \frac{\omega}{2\pi}$ . Le equazioni corrispondenti allo schema sono le seguenti:

$$u = w - c - a \quad (3.1)$$

$$y = Pu \quad (3.2)$$

$$c = Cy \quad (3.3)$$

$$a = Ay \quad (3.4)$$

I segni "-" sono inclusi convenzionalmente per ricordare che entrambi i cicli di feedback sono negativi. Nel seguito, indichiamo con  $\dot{f}(t)$  e  $\ddot{f}(t)$  rispettivamente la prima e la seconda derivata temporale di una funzione  $f(t)$ .

Poiché il corpo è un sistema in equilibrio dinamico con fulcro nei piedi (base d'appoggio), adottiamo la rappresentazione lineare della postura umana modellata come il pendolo inverso (SIP) analizzato nel paragrafo precedente [1, 9]:

$$\ddot{y}(t) = \gamma y(t) + u(t) \quad (3.5)$$

La funzione  $y$  è l'angolo della postura (l'angolo tra l'asse del corpo e la gravità) orientata verso l'alto, quindi l'obiettivo è  $y = 0$ . Questa rappresentazione semplificata è ampiamente accettata come una fedele rappresentazione della postura umana, almeno per piccole perturbazioni, come discusso in [2].

L'uso di questa semplificazione è motivato dalla necessità di analizzare e comprendere i principi fondamentali della stabilizzazione posturale senza essere sopraffatti dalla complessità anatomica e biomeccanica, consentendo una più agevole analisi matematica e una focalizzazione sui concetti chiave del controllo della postura.

Assumiamo che il meccanismo di stabilizzazione sia di tipo Proporzionale-Derivativo [1, 2, 9].

Come già introdotto precedentemente, il sistema di controllo PD, è utilizzato in diverse applicazioni, compreso il controllo dei sistemi dinamici come nel caso della postura umana. Questo tipo di sistema di controllo è progettato per ridurre gli errori tra un valore desiderato (o riferimento) e un valore misurato o attuale, applicando due componenti principali:

1. *Controllo Proporzionale (P)*: Questa componente è proporzionale all'errore attuale. In altre parole, misura la differenza tra il valore desiderato e il valore attuale e applica una correzione proporzionale a questa differenza. L'obiettivo è ridurre gradualmente l'errore, spingendo il sistema verso il valore desiderato.

2. *Controllo Derivativo (D)*: Questa componente tiene conto del tasso di variazione dell'errore. Monitora quanto velocemente l'errore sta cambiando nel tempo. Se l'errore aumenta rapidamente, il controllo derivativo applica una correzione per evitare un eccessivo "rimbalzo" o oscillazione attorno al valore desiderato.

In generale, il controllo proporzionale fornisce una correzione in base all'errore attuale, mentre il controllo derivativo anticipa e previene l'eccessiva oscillazione. Questo tipo di sistema è spesso utilizzato in sistemi in cui è importante raggiungere rapidamente un valore desiderato senza oscillazioni indesiderate. Nel contesto del controllo della postura umana, il sistema PD può essere utilizzato per aiutare a mantenere l'equilibrio riducendo le oscillazioni del corpo, giungendo all'equazione:

$$c(t) = \rho(y(t) + \theta\dot{y}(t)) \quad (3.6)$$

Il parametro  $\rho$  è l'intensità del feedback, mentre  $\theta$  è il coefficiente di smorzamento, che stabilisce l'intensità dell'azione proporzionale alla velocità. In questo loop ci sono ritardi, ma ammontando a pochi millisecondi, possono essere trascurati.

Per analizzare il sistema, adottiamo un'analisi lineare, basata sulla trasformata di Laplace. Ciò significa che sostituiamo simbolicamente la derivata con l'operatore  $s$ , in modo che  $\dot{y}$  diventi  $sy$  e  $\ddot{y}$  diventi  $s^2y$ .

Otteniamo  $s^2y = \gamma y + u$ , o equivalentemente

$$y = \frac{1}{s^2 - \gamma} u = P(s)u \quad (3.7)$$

La funzione  $P(s) = \frac{1}{s^2 - \gamma}$  è chiamata funzione di trasferimento.

Tutte le componenti dello schema possono essere rappresentati da opportune funzioni di trasferimento:  $P(s)$  rappresenta la postura,  $C(s)$  il compensatore e  $A(s)$  il meccanismo di adattamento. In particolare, la funzione di trasferimento della stabilizzazione del feedback di postura è  $C(s) = \rho(1 + \theta s)$ , precisamente

$$c = \rho(1 + \theta s)y = C(s)y \quad (3.8)$$

Dopo semplici calcoli, sostituendo nell'equazione (3.7) l'espressione di  $u = w - a - c$  e sostituendo  $c$  con la sua espressione data in (3.8), otteniamo

$$y = \frac{1}{s^2 + \rho\theta s + (\rho - \gamma)}(w - a) = F(s)(w - a) \quad (3.9)$$

La condizione di stabilità per questo sistema è  $\rho > \gamma$ ; supponiamo che la condizione di stabilità sia soddisfatta. In assenza di disturbi, cioè  $w = 0$ , non è necessario alcun adattamento (quindi  $a = 0$ ) e la variabile di postura  $y$  converge al suo valore obiettivo 0.

Tuttavia, in presenza di una perturbazione persistente

$$w = \alpha \sin(\omega t) \quad (3.10)$$

la condizione di equilibrio non può essere garantita senza il segnale di adattamento  $a$ , che attenua gli effetti del segnale di disturbo  $w$ , e possibilmente lo cancella. Il perfetto adattamento richiede la condizione di equilibrio in cui  $a$  annulla  $w$ :

$$a + w = 0 \quad (3.11)$$

Il segnale  $a$  che si oppone a  $w$  deve:

- essere sincronizzato con  $w$ ; (p1)
- avere la stessa ampiezza  $\alpha$  di  $w$ , che è nota. (p2)

Per garantire le proprietà (p1) e (p2), il segnale di adattamento deve essere prodotto da un meccanismo di feedback  $a = A(s)y$ . Dopo semplici calcoli, il meccanismo complessivo diventa

$$y = \frac{A^{-1}(s)F(s)}{A^{-1}(s) + F(s)}w = W(s)w \quad (3.12)$$

Consideriamo ora le seguenti proposizioni che valgono per sistemi rappresentati da una generica funzione di trasferimento  $T(s)$ :

*Proposizione 1):* Dato il segnale periodico  $w = \alpha \sin(\omega t)$  di frequenza  $f = \omega/(2\pi)$ , l'uscita  $y$  del sistema stabile rappresentato dalla funzione di trasferimento  $T(s)$  converge a zero, nonostante la perturbazione  $w$ , se e solo se abbiamo  $T(s) = T(j\omega) = 0$  per  $s = j\omega$ .

*Proposizione 2):* Il sistema rappresentato dalla funzione di trasferimento  $T(s)$  è un oscillatore che produce oscillazioni persistenti (sotto ipotesi di stabilità), di frequenza  $f = \omega/(2\pi)$ , se  $T(j\omega)^{-1} = 0$ .

Possiamo applicare queste proprietà al nostro caso, considerando la funzione di trasferimento risultante  $W$  come segue.

- Se  $W(j\omega) = 0$ , allora il sistema  $y = W(s)w$  annulla qualsiasi segnale sinusoidale  $w$  alla frequenza  $f = \omega/(2\pi)$ . Ciò può essere realizzato solo quando  $A^{-1}(j\omega) = 0$ , poiché  $F(j\omega) \neq 0$ .
- Poiché dobbiamo avere  $A^{-1}(j\omega) = 0$ , allora il sistema  $A(s)$  è un oscillatore che produce un segnale sinusoidale  $a$  alla frequenza  $f = \omega/(2\pi)$  anche senza ingressi esterni.

Per procedere nell'indagine, consideriamo il feedback di adattamento  $A(s)$  nella forma

$$A(s) = \frac{\kappa(1 + \tau s)}{s^2 + \omega^2} \quad \text{quindi} \quad A^{-1}(s) = \frac{s^2 + \omega^2}{\kappa(1 + \tau s)} \quad (3.13)$$

Pertanto,  $A(s)$  è l'azione congiunta del termine  $\frac{1}{s^2 + \omega^2}$ , che è un oscillatore, e del termine  $\kappa(1 + \tau s)$ , che è nuovamente un controllore PD, dove  $\kappa$  è l'intensità del feedback e  $\tau$  è il coefficiente di smorzamento.

Questo semplice meccanismo di adattamento può annullare correttamente la perturbazione esterna. In realtà, tra tutti i possibili meccanismi che possono svolgere correttamente il lavoro, questo è il più semplice in termini di grado di  $A$  (che è del secondo ordine, l'ordine minimo richiesto per essere un oscillatore).

Se inseriamo l'espressione ottenuta di  $A$  nell'espressione di  $W$ , otteniamo

$$W(s) = \frac{s^2 + \omega^2}{(s^2 + \theta\rho s + (\rho - \gamma))(s^2 + \omega^2) + \kappa(1 + \tau s)} \quad (3.14)$$

Per questa funzione di trasferimento a loop chiuso, la condizione  $W(j\omega) = 0$  è soddisfatta, quindi si raggiunge un adattamento perfetto. È importante sottolineare che non esiste un altro modo per ottenere questo risultato: il sistema dinamico associato ad  $A(s)$  deve essere un oscillatore non smorzato, poiché il segnale  $a$  deve annullare il segnale  $w$ , quindi deve essere periodico per garantire  $a + w = 0$ . Questa proprietà è nota come *Principio del Modello Interno*.

La terminologia deriva dalla seguente interpretazione: si assume che il segnale ondoso  $w$  sia prodotto da un "generatore sinusoidale esterno" (ad esempio, il mare nel caso di onde che muovono una barca e inducono il mal di mare) e, per avere successo nell'annullare la perturbazione esterna, il meccanismo di adattamento deve includere un "modello" adeguato che riproduca tale generatore esterno.

*Proposizione 3*): Supponiamo che un sistema  $F(s)$  non abbia la naturale proprietà di respingere perfettamente un segnale a frequenza  $\omega/(2\pi) = f$ , ovvero  $F(j\omega) \neq 0$ . Allora, qualsiasi ciclo di feedback in grado di garantire una perfetta adattamento a un segnale  $w = \rho \sin(\omega t)$  deve includere un

modello interno, ovvero un dispositivo in grado di generare un segnale alla stessa frequenza  $f$ .

### 3.3 Analisi del loop senza il termine forzante

Il prossimo passo è l'analisi di cosa succede quando il segnale persistente viene rimosso (ad esempio, nel caso dello sbarco), cioè  $w = 0$ . In condizioni normali, il meccanismo di adattamento viene interrotto quasi immediatamente quando il termine forzante è assente. Al contrario, se l'oscillatore interno che era stato precedentemente attivato rimane attivo, in particolari condizioni, può quindi causare una sensazione di vertigine [3, 8]. Vogliamo spiegare il fenomeno dal punto di vista della teoria del controllo attraverso un'analisi matematica del loop. Anche in presenza di adattamento, il meccanismo è stabile. Quindi, perché il modello oscillatorio persiste? Questo può essere spiegato dalla presenza di modi oscillatori scarsamente smorzati. I seguenti grafici mostrano la reazione del sistema di controllo a una perturbazione impulsiva, come un colpo improvviso (Figura 3.3), e il luogo delle radici per tutti i possibili valori di stabilizzazione dei parametri  $\kappa$  e  $\tau$  (Figura 3.4).

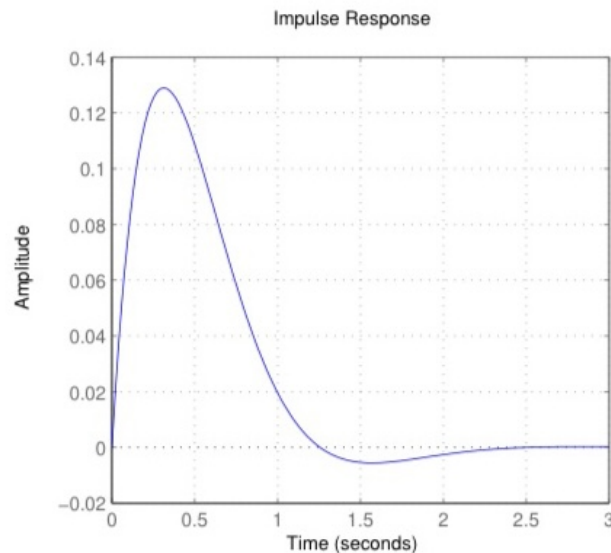


Figura 3.3: Reazione del sistema di controllo a una perturbazione impulsiva.



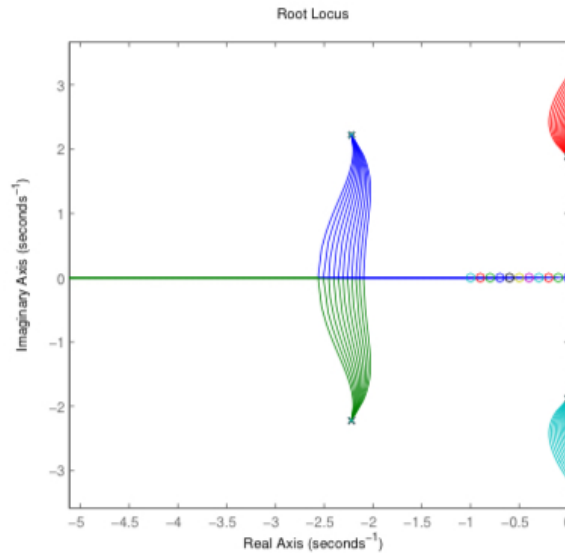


Figura 3.4: Luogo delle radici.

Il "luogo delle radici" è una tecnica utilizzata nell'analisi dei sistemi di controllo per comprendere come la posizione delle radici dell'equazione caratteristica di un sistema varia al variare dei parametri del sistema stesso. In altre parole, rappresenta graficamente come i parametri influenzano la stabilità del sistema. Nel grafico del luogo delle radici, le posizioni delle radici sono solitamente tracciate sul piano complesso, dove l'asse delle ascisse rappresenta la parte reale delle radici e l'asse delle ordinate rappresenta la parte immaginaria.

Quindi, nel contesto dell'immagine menzionata, il luogo delle radici per tutti i possibili valori di stabilizzazione dei parametri  $\kappa$  e  $\tau$ , mostra come variano le radici dell'equazione caratteristica del sistema al variare dei parametri  $\kappa$  e  $\tau$ , evidenziando la presenza di radici complesse vicine all'asse immaginario, il che indica la presenza di oscillazioni scarsamente smorzate che scompaiono lentamente. Questa analisi è fondamentale per comprendere il comportamento dinamico del sistema di controllo in questione.

I parametri del feedback di stabilizzazione  $\rho$ ,  $\theta$  e  $c$  sono spesso sconosciuti e difficili da stimare. Di conseguenza, prendiamo direttamente in considerazione la funzione di trasferimento  $F$  del sistema che incorpora il feedback di stabilizzazione e la riscriviamo in una forma parametrica:

$$F(s) = \frac{1}{s^2 + \rho\theta s + (\rho - c)} = \frac{1}{s^2 + 2\xi\lambda s + \lambda^2} \quad (3.15)$$

In questa equazione,  $\xi$  e  $\lambda$  devono essere determinati attraverso esperimenti posturali che misurano il tempo di reazione di una persona in piedi quando subisce un impatto improvviso o una perturbazione.

Mentre il coefficiente di smorzamento  $\xi$  può essere ragionevolmente fissato a  $\xi = \frac{1}{\sqrt{2}}$ ,  $\lambda$  è associato al tempo di risposta a una perturbazione della postura (risposta impulsiva), ed è anche collegato alla frequenza critica associata alla postura stabilizzata. Considerando una frequenza di 0.5 Hz, otteniamo il valore di  $\lambda = 3.14$ , che corrisponde a un tempo di stabilizzazione di circa 2 secondi, come mostrato nella Figura 3.3. In generale,  $\xi$  e  $\lambda$  dipendono dal peso e dall'altezza del soggetto (maggiore sono questi parametri, minore è la frequenza) e dalle condizioni di salute.

Il sistema in circuito chiuso con il meccanismo di adattamento è stabile, tuttavia, presenta oscillazioni scarsamente smorzate. Queste oscillazioni possono essere spiegate dalla presenza di due radici complesse del sistema in circuito chiuso che si trovano vicino all'asse immaginario e hanno una frequenza molto vicina a  $f = \frac{\omega}{2\pi}$ .

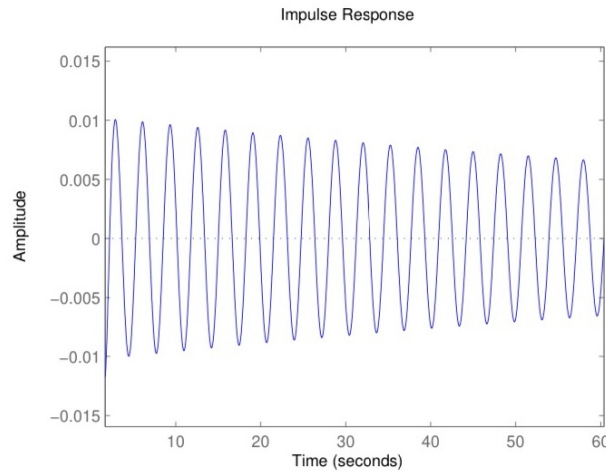


Figura 3.5: La risposta impulsiva in presenza del meccanismo di adattamento mostra oscillazioni scarsamente smorzate.

Come possiamo stimare i parametri per A? Il parametro  $\omega$  è fissato dalla frequenza  $f$  della perturbazione:  $\omega = 2\pi f$ . Qui abbiamo scelto una frequenza  $f = 0,3$ , corrispondente a  $\omega = 1,8850$ . Purtroppo, né  $\kappa$  né  $\tau$  sono disponibili e misurarle è impossibile. Pertanto, ricorriamo a un'indagine parametrica: consideriamo tutti i possibili valori di  $\kappa > 0$  e  $\tau > 0$ . I risultati possono essere osservati dall'involucro del locus delle radici nella Figura 3.4. Per tut-

te le scelte dei parametri  $\kappa > 0$  e  $\tau > 0$ , il sistema a ciclo chiuso ha una coppia complessa di poli vicini all'asse immaginario che hanno una parte immaginaria vicina a  $\omega$ . Sono inclusi nelle due regioni (di colore rosso e ciano) speculari a destra nel pannello.

Queste radici sono associate alle oscillazioni scarsamente smorzate che spiegano la sensazione di vertigini. La risposta impulsiva in presenza del meccanismo di adattamento è mostrata nella Figura 3.5 e, come previsto, presenta oscillazioni scarsamente smorzate che si attenuano lentamente.

Si noti che, sebbene lentamente, è molto probabile che queste oscillazioni scarsamente smorzate si attenuino in un tempo ragionevolmente breve.

In sintesi, le riflessioni precedenti ci conducono a importanti conclusioni. La postura umana, considerata come un sistema instabile simile a un pendolo inverso, necessita di un feedback di stabilizzazione per essere mantenuta in equilibrio. Tuttavia, quando si tratta di adattarsi a disturbi esterni di tipo sinusoidale, entra in gioco un meccanismo di adattamento aggiuntivo. Questo meccanismo può raggiungere l'adattamento perfetto quando il loop di controllo include un oscillatore capace di generare segnali alla stessa frequenza del disturbo. È importante notare che questo meccanismo di adattamento è specifico per una particolare frequenza. Quando viene incluso nel loop di controllo, introduce un'oscillazione scarsamente smorzata, con una frequenza uguale o simile a quella del disturbo stesso. Inoltre, è possibile che il meccanismo di adattamento persista temporaneamente anche dopo la rimozione del disturbo, il che potrebbe spiegare la sensazione di vertigini.

Nel prossimo capitolo spiegheremo perché le oscillazioni possano diventare persistenti e portare alla MdDS, discutendo il particolare ruolo di una eccessiva plasticità sinaptica.

## Capitolo 4

# Interpretazione della Sindrome di Mal de Debarquement

### 4.1 La Sindrome di Mal de Debarquement

La Mal de Debarquement Syndrome è una condizione caratterizzata da una sensazione soggettiva di automovimento (come dondolio, oscillazione, ondeggiamento) persistente dopo l'esposizione iniziale a un movimento passivo, di solito dopo un viaggio in mare ma talvolta anche dopo viaggi in aereo o su terraferma.

Comunemente, molte persone segnalano questa condizione nella sua forma temporanea, denominata "Mal de Debarquement" (MdD), con sintomi che si attenuano entro 48 ore o, nei casi peggiori, entro poche settimane. Tuttavia, una piccola sottocategoria di individui non si riprende e sperimenta sintomi cronici per mesi, fino ad anni, sviluppando così la Mal de Debarquement Syndrome.

Nonostante la mancanza di dati epidemiologici precisi, la MdDS è considerata una rara condizione patologica.

Oltre ai suoi sintomi primari più noti (cioè percezione cronica di automovimento e instabilità posturale), ci sono una serie di sintomi secondari come confusione mentale, emicrania, sensibilità visiva e disturbi dell'umore. La scarsa consapevolezza di questa sindrome nella comunità medica ha contribuito a elevati tassi di errata diagnosi, aumentando potenzialmente la percezione di rarità della condizione.

Ricerche emergenti hanno concluso che il paziente tipico con MdDS è di sesso femminile (il rapporto attuale tra donne e uomini è di 8:2), si trova tra la quinta e la sesta decade di vita, ed ha subito un'esposizione ad un movimento passivo, tipicamente durante viaggi in crociera.

I pazienti che manifestano i sintomi dopo lo sbarco sono definiti pazienti con MdDS Triggered (MT).

E' interessante notare che un profilo sintomatico simile può essere presente anche in individui che non hanno subito un'esposizione al movimento passivo, ma a uno stimolo non correlato al movimento; questi casi senza alcun chiaro fattore scatenante, vengono indicati come MdDS Spontaneo (SO). La classificazione della MdDS SO è ancora in fase incerta, poiché potrebbe essere riclassificata come un altro disturbo vestibolare centrale chiamato Dizziness Posturale-Percezione Persistente (PPPD), dal momento che questi due disturbi presentano sintomi sovrapposti. La caratteristica distintiva finora identificata tra MdDS SO e PPPD è che gli individui con PPPD non segnalano il tipico sollievo temporaneo dei pazienti con MdDS quando vengono nuovamente esposti al movimento passivo (ad esempio, essere passeggero in un veicolo). Pertanto, questo sollievo parziale e temporaneo dai sintomi quando si è nuovamente esposti al movimento passivo, è stato descritto come una caratteristica chiave nell'identificazione dei pazienti con MdDS. In questo capitolo ci concentreremo esclusivamente sulla MdDS MT, indicata in seguito solo come "MdDS".

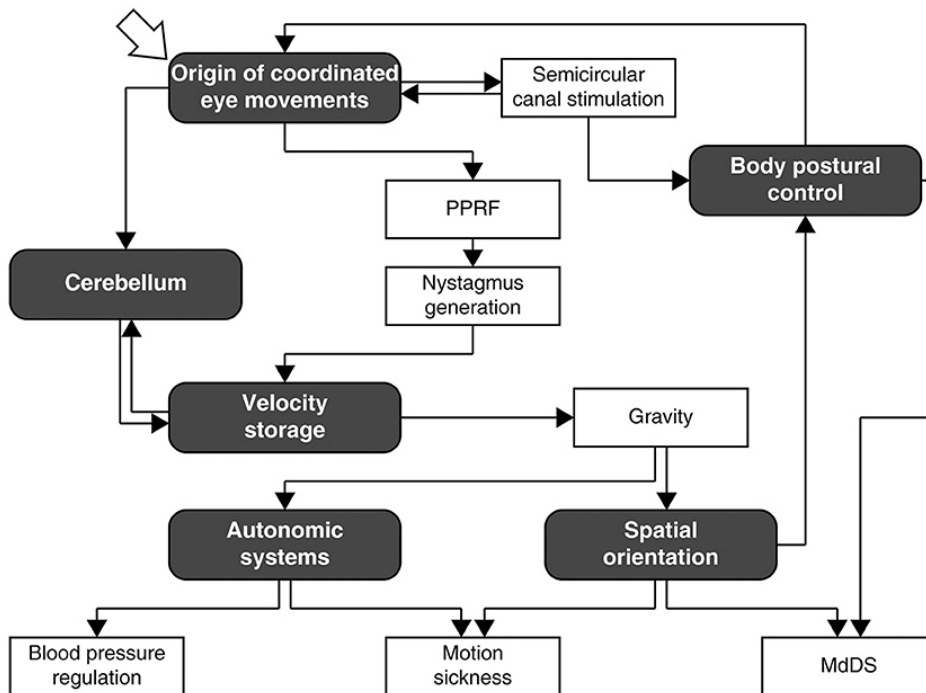


Figura 4.1: Diagramma ad alto livello, dove non sono esplicitati i processi neurali coinvolti nel meccanismo.

Sono state formulate diverse ipotesi per spiegare la patogenesi di questa condizione. E' stato proposto che la MdDS sia il risultato di un maladattamento del riflesso vestibolo-oculare (VOR), coinvolgendo il cosiddetto "velocity storage" (VS), un meccanismo vestibolare centrale che aumenta la costante di tempo del VOR rispetto a quella dei canali semicircolari [4]. Il circuito VS si ritiene si trovi nei neuroni solo vestibolari (VO), i quali sono situati nei nuclei vestibolari (VN) mediali e superiori del tronco cerebrale.

I neuroni VO sono neuroni  $\gamma$ -amminobutirrici (GABA) e le loro fibre decussano nel tronco encefalico, dove le informazioni vengono poi proiettate alle vie reticolospinali e vestibolospinali.

Questa tipologia di neuroni utilizza l'acido  $\gamma$ -amminobutirrico come principale neurotrasmettitore. Il GABA è un neurotrasmettitore inibitorio, il che significa che quando viene rilasciato da questi neuroni, ha un effetto di riduzione dell'attività neuronale nell'area bersaglio.

Infatti questi neuroni sono importanti per la regolazione dell'equilibrio tra segnali eccitatori e inibitori nel cervello. Il GABA agisce per ridurre l'attività neuronale e previene l'iperattività e l'ipersincronizzazione delle cellule nervose, contribuendo così al controllo delle funzioni cognitive e motorie.

Alcuni studiosi hanno anche proposto che, la causa dell'insorgenza dei sintomi della MdDS, possa potenzialmente essere una risposta maladattata alle tipiche frequenze oscillatorie sperimentate durante la navigazione aerea o marittima, comprese tra 0,2 e 0,3 Hz, che attiva i muscoli delle gambe in movimenti compensatori di dondolio e oscillazione per il mantenimento dell'equilibrio. Si ritiene che i neuroni VO, situati su entrambi i lati del tronco encefalico, oscillino in modo persistente a queste frequenze dopo lo sbarco. Si suppone che queste oscillazioni possano originarsi nel nodulo vestibolo-cerebellare, il quale ha il controllo sul sistema vestibolare.

Inoltre, sintomi aggiuntivi che fanno parte delle manifestazioni della MdDS, come confusione mentale, ansia, depressione e sensibilità al suono e alla luce, potrebbero essere il risultato dell'incapacità di "spegnere" queste incessanti oscillazioni.

Anche eventuali cambiamenti corticali sembrano contribuire alla MdDS. In particolare, è stato teorizzato che la MdDS sia un disturbo del meccanismo centrale, che genera una memoria per una rappresentazione interna del movimento passivo. Di conseguenza, nei pazienti con MdDS è stata segnalata una diminuzione della connettività funzionale in diverse aree cerebrali, tra cui le aree di elaborazione visuo-vestibolare, la default mode network del cervello, la rete somatosensoriale e la rete esecutiva centrale, che include la corteccia prefrontale dorsolaterale.

Oltre alle ipotesi neurali, è stata formulata un'altra ipotesi secondo la quale gli ormoni gonadici potrebbero influenzare la patofisiologia della MdDS. Sono

state segnalate correlazioni tra MdDS e fattori ormonali, in quanto i pazienti con MdDS sono per lo più di sesso femminile e l'età media dell'insorgenza corrisponde alla fase perimenopausale.

E' ben noto che gli ormoni svolgano un ruolo importante in diverse patologie vestibolari e che vi siano correlazioni tra le variazioni ormonali e diversi sintomi dell'orecchio interno, come vertigini e instabilità. In particolare, si è teorizzato che i pazienti che sviluppano la MdDS potrebbero avere, al momento dell'insorgenza, una significativa diminuzione dei livelli di estrogeni, che alterano il loro sistema GABAergico, nonché i livelli di Peptide correlato al gene della Calcitonina (CGRP). Il CGRP supporta la funzione vestibolare e, in modo più specifico, rafforza il VOR.

Nonostante le ipotesi sopra menzionate, le conoscenze sui meccanismi complessivi della MdDS sono ancora carenti, ostacolando quindi la possibilità di sviluppare trattamenti risolutivi per la condizione. Pertanto, questo capitolo andrà a combinare gli aspetti e le idee rilevanti di queste teorie, rivisitandole con il teorico modello interno basato sulla Teoria dei Sistemi e del Controllo. Uno dei principali argomenti della Teoria dei Sistemi e del Controllo è lo studio di loop di feedback per compiere specifiche funzioni.

Di conseguenza, l'ipotesi sviluppata nell'articolo [6], da cui la tesi prende spunto, fornisce un meccanismo patofisiologico della MdDS che coinvolge l'interazione di loop funzionali a vari livelli, comprese le reti neurali e le vie biochimiche intracellulari.

## 4.2 Ipotesi basata sui loop

Il modello si basa sull'ipotesi che, per garantire l'adattamento a uno stimolo oscillatorio esterno, deve essere attivato un comportamento oscillatorio interno da parte di una rete neurale. La generazione interna di comportamenti oscillatori si basa probabilmente su una configurazione basata su loop, a causa della presenza di loop di feedback negativi che contengono interazioni inibitorie. In particolare, l'ipotesi sviluppata in [6] si basa sulla Teoria dei Sistemi e del Controllo, il cui formalismo matematico è stato sviluppato principalmente nel capitolo precedente.

Seguendo questa teoria, un perfetto adattamento a una perturbazione periodica esterna (come un'onda) può verificarsi solo grazie all'attivazione di un "modello interno" che annulla la perturbazione. Nel caso trattato dall'articolo da cui prende spunto questa tesi [6], il modello interno è un oscillatore neurale che genera un segnale dello stesso tipo, ma opposto all'ingresso forzante. Pertanto, la MdDS potrebbe essere la permanenza patologica di tale meccanismo compensatorio, dopo che la perturbazione esterna è scomparsa. Tut-

tavia, non ci sono evidenze chiare riguardo al sito neurale di questo ipotetico oscillatore. Nella prima teoria descritta in precedenza, la patofisiologia della MdDS è attribuita principalmente ai nuclei vestibolari nel tronco encefalico, che ricevono input dai canali semicircolari e generano le vie vestibolo-oculare, vestibolocolicolare, vestibolospinale e vestibulo-talamo-corticale.

Come accennato in precedenza, si ipotizza che la MdDS sia guidata da un'oscillazione tra i neuroni VO su ciascun lato del tronco encefalico con frequenze di 0,2-0,3 Hz, controllate dall'output dei neuroni del nodulo cerebellare.

Oltre a identificare un oscillatore cerebrale, per comprendere la patogenesi della MdDS deve essere individuato un meccanismo che converta l'adattamento alle oscillazioni ambientali in una condizione dannosa permanente. Secondo la Teoria dei Sistemi e del Controllo, i loop positivi sono una caratteristica distintiva comune dei sistemi multi-stazionari che possono subire transizioni tra diversi punti di equilibrio. Si ritiene che questi tipi di transizioni operino anche nei processi di patogenesi e, quindi, l'identificazione di un loop positivo potrebbe essere un passo chiave nella comprensione dell'insorgenza della MdDS. Come mostrato di seguito, identifichiamo questo loop positivo multi-stazionario con un percorso biochimico intracellulare coinvolto nella riorganizzazione sinaptica.

### 4.3 Analisi biomeccanica

Riprendendo in considerazione la Figura 2.5 e le considerazioni fatte nel Paragrafo 2.4, possiamo constatare che, per essere sincronizzato con la perturbazione (in particolare, in opposizione di fase), il segnale di compensazione deve essere generato da un loop di feedback, altrimenti è impossibile generare in modo robusto un segnale con la stessa frequenza e sincronizzazione.

Per raggiungere un adattamento perfetto, il loop deve quindi includere un oscillatore in grado di produrre un segnale con la stessa frequenza della perturbazione esterna, teoria supportata dal Principio del Modello Interno.

Nell'articolo [6] da cui questa tesi prende spunto, si ipotizza che, se il segnale esterno viene rimosso (sbarco), l'oscillatore nel loop di adattamento A potrebbe rimanere attivo per un certo periodo, in condizioni normali, o per un periodo più lungo, in uno stato patologico (quando si sviluppa la MdDS). Questo oscillatore non è in grado di destabilizzare la postura, poiché prevale il principale loop di stabilizzazione C. Tuttavia, l'effetto dell'oscillatore persiste nel generare sensazioni fantasma, possibilmente a una frequenza molto vicina alla perturbazione iniziale.

Questo fenomeno si manifesta nei pazienti come una sensazione di automovimento e la descrizione matematica del sistema di loop descritto sopra



corrisponde a quella sviluppata nel Capitolo 3.

Come già anticipato, un ruolo importante è rivestito dalla plasticità sinaptica. La plasticità sinaptica è la capacità delle sinapsi, ossia le connessioni tra i neuroni nel cervello, di cambiare la loro forza o efficacia nel trasmettere segnali elettrici o chimici. Questo processo è fondamentale per l'apprendimento e la memoria del cervello, infatti può comportare sia un potenziamento che una depressione delle connessioni sinaptiche, consentendo al cervello di adattarsi all'esperienza, di memorizzare nuove informazioni e di rimuovere connessioni non necessarie o dannose.

Nella prossima figura è riportato il modello isteretico bistabile della plasticità sinaptica, rappresentato da una curva stimolo-risposta. Lo stimolo è rappresentato dalle variazioni dei livelli di fattore neurotrofico derivato dal cervello (BDNF) nel sistema nervoso centrale. La risposta è una via biochimica organizzata come un loop positivo (non mostrato qui) che porta al potenziamento sinaptico a lungo termine (LTP). Se il loop ha una forza inferiore (grafico a sinistra), la curva stimolo-risposta mostra una biforcazione, generando bistabilità e isteresi.

La bistabilità è la presenza di due punti di equilibrio, cioè bassa o alta (eccessiva) LTP. L'isteresi significa che per alcuni valori dati di BDNF ci sono due possibili valori di LTP, e lo stato assunto dal sistema dipenderà dalla sua storia precedente, cioè sarà basso LTP per aumentare il BDNF o alto LTP per diminuire il BDNF, come mettono in evidenza le piccole frecce sui grafici. Se il loop biochimico indotto dal BDNF, che produce LTP, viene progressivamente rafforzato dal CGRP, la regione bistabile si allarga fino a quando l'isteresi passa all'irreversibilità (grafico a destra), il che significa che una volta sviluppato LTP, dopo l'incremento di BDNF, diventa permanente anche se il BDNF diminuisce a zero.

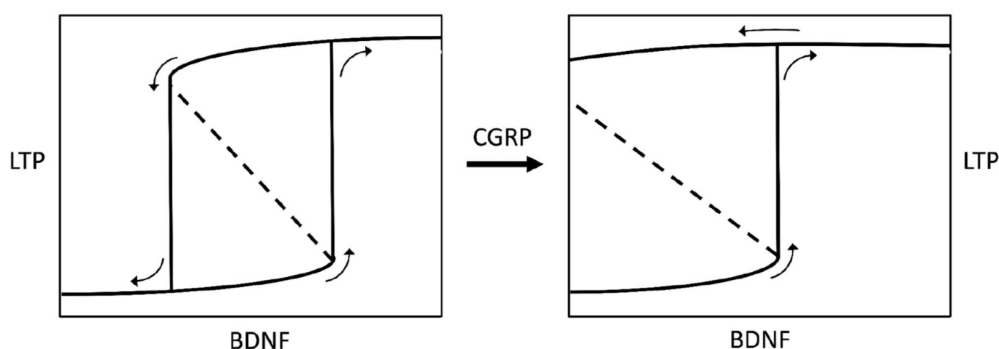


Figura 4.2: Modello isteretico.

## 4.4 Analisi fisiologica

Consideriamo ora la possibilità di stabilire un collegamento tra il sistema di loop meccanico della Figura 2.5 e le reti neurali vestibolari, utilizzando una rappresentazione neuroanatomica. Nel sistema di loop meccanico, il loop di stabilizzazione C può essere facilmente associato a un riflesso posturale che ne corregge il bias. Questo elemento può essere identificato con i riflessi vestibolocollici (VCR) e vestibulospinali (VSR), che sono realizzati dai VN e inducono movimenti compensatori che mantengono la stabilità della testa e della postura, prevenendo le cadute. I VCR e i VSR coinvolgono i canali semicircolari, gli otoliti, la propriocettività del collo e le afferenze visive, ai VN, dove vengono processati attraverso l'inibizione commissurale e l'integrazione e filtraggio ipsilaterale. Uno dei meccanismi coinvolti nell'elaborazione e nella messa a punto dei riflessi finali è il meccanismo VS, che è particolarmente rilevante quando si considerano i movimenti di rotazione della testa (accelerazione angolare). Si ritiene che questo meccanismo prolunghi il segnale afferente dei canali semicircolari, estendendo la costante di tempo del VOR rispetto a quella del segnale dei canali semicircolari, e quindi migliorando le risposte compensatorie alle rotazioni della testa a bassa frequenza.

In modo simile a questo, c'è un altro meccanismo che elabora i movimenti di accelerazione lineare, integrando gli input dei canali semicircolari e degli otoliti e stimando l'inclinazione della testa. Entrambi i meccanismi agiscono come integratori dotati di loop negativi che evitano l'accumulo di errori dovuti al rumore del segnale afferente.

Una possibile corrispondenza tra questi meccanismi e le vie vestibolari può essere individuata in un modello che rappresenta le vie VOR bilaterali. Questo modello illustra un circuito inibitorio commissurale tra i due nuclei vestibolari controlaterali, ciascuno dei quali è collegato a due circuiti ipsilaterali estesi tra il nucleo vestibolare e il cervelletto [6]. Dalla prospettiva della Teoria dei Sistemi e del Controllo, il circuito commissurale centrale può essere considerato come un doppio loop negativo, il che implica la presenza di almeno due punti di equilibrio stabili. D'altro canto, gli elementi laterali costituiscono loop negativi, suggerendo che possano agire come oscillatori. Questi circuiti potrebbero sovrapporsi almeno in parte con le reti vestibolari considerate rilevanti nella fisiopatologia della MdDS, come il VOR e il VS. In particolare, i loop negativi esterni potrebbero essere associati ai meccanismi di correzione del rumore del segnale proveniente dagli integratori delle afferenze dei canali semicircolari e degli otoliti. È interessante notare che il

taglio delle fibre commissurali che collegano i nuclei vestibolari controlaterali distrugge permanentemente il meccanismo del VS.

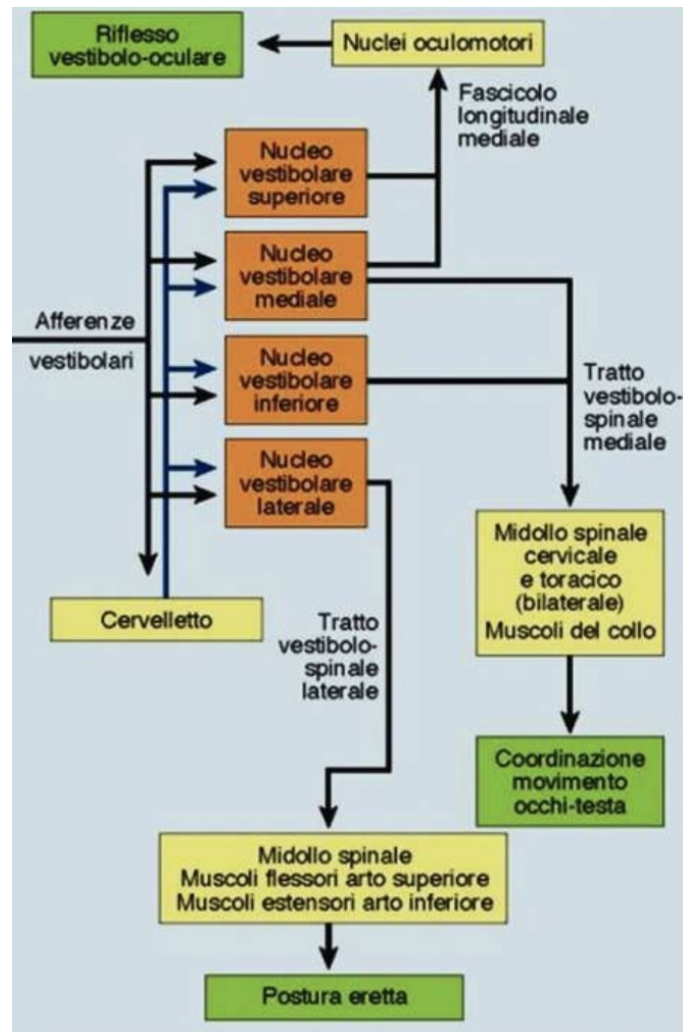


Figura 4.3: I nuclei vestibolari.

Secondo la Teoria dei Sistemi e del Controllo, un modello che incorpora una catena di triple loop, con un loop positivo centrale affiancato da due loop negativi, potrebbe generare oscillazioni durante la stimolazione alternata dei due lati. I due loop negativi laterali, che agiscono come oscillatori, potrebbero influenzare l'andamento del loop centrale, causando una transizione tra i suoi due stati stabili.

Tuttavia, è importante notare che i VN si proiettano anche come fibre GABAergiche all'oliva inferiore, che a loro volta si proiettano come fibre arrampi-

canti glutammatergiche nel lobo flocculonodulare cerebellare controlaterale, contribuendo a formare le vie inibitorie controlaterali. Anche le fibre muschiate, derivate dai VN al cervelletto, potrebbero essere coinvolte nella rete. Tuttavia, è stato osservato sperimentalmente che le scariche periodiche registrate nella stessa frequenza della stimolazione vestibolare sinusoidale si verificano principalmente nelle fibre arrampicanti.

Un importante studio, sviluppato in [6], mostra che, se la forza delle connessioni inibitorie è bassa, la tendenza a produrre oscillazioni controlaterali è inversamente correlata alla forza delle connessioni eccitatorie. Al contrario, se la forza delle connessioni inibitorie è intermedia, la tendenza a produrre oscillazioni è elevata e quasi indipendente dalla forza delle connessioni eccitatorie. Infine, se la forza delle connessioni inibitorie è elevata, l'effetto delle connessioni eccitatorie si inverte, poiché valori più elevati di queste ultime inducono una maggiore tendenza a produrre oscillazioni. Per quanto riguarda il ruolo delle connessioni autoinibitorie, le oscillazioni sono più probabili quando la forza di queste connessioni è bassa (dato il loro effetto stabilizzante).

Di conseguenza, la tendenza a oscillare aumenta con l'aumentare della forza delle connessioni inibitorie, raggiungendo il massimo quando sia le connessioni inibitorie che quelle eccitatorie sono forti.

## 4.5 Il ruolo della plasticità sinaptica

Basandoci su quanto detto in precedenza, siamo ora in grado di considerare il movimento passivo e gli stimoli esterni. In presenza di un movimento oscillatorio, dove l'individuo è esposto a movimenti passivi, come ad esempio essere passeggero su una barca o un aereo, i VN sono stimolati da vari input, tra cui sensori vestibolari, propriocettori e segnali visivi. Questa stimolazione corrisponde alla perturbazione sinusoidale esterna, applicata al sistema meccanico a loop (Figura 2.5). Se il circuito di adattamento A fosse assente, il circuito di stabilizzazione C (riflesso posturale) stimolerebbe continuamente i propriocettori e il tono muscolare per correggere la postura.

Assumiamo che il loop di adattamento venga sincronizzato da questa tipologia di stimolazione esterna, subendo un comportamento oscillatorio che annulla la stimolazione ambientale e abolisce la necessità di correzione posturale. Questo scenario si adatta all'assunzione precedentemente commentata, secondo la quale nei viaggi in nave i neuroni VO vengono sincronizzati per oscillare a frequenze di circa 0,2-0,3 Hz (sotto il controllo dei neuroni del nodulo cerebellare). Pertanto, in questo scenario, l'individuo esposto a movimenti passivi sta attraversando meccanismi di adattamento e compensazione

naturali.

Successivamente, quando l'individuo sbarca (tornando in un ambiente stabile), lo stimolo esterno oscillatorio cessa e ci si aspetta che il sistema di loop di adattamento interrompa il suo lavoro di compensazione. Tuttavia, attraverso un'analisi matematica (Capitolo 3) si può dimostrare che il meccanismo di adattamento ha oscillazioni scarsamente smorzate per un'ampia gamma di parametri, spiegando la possibile condizione temporanea di Mal de Debarquement, che può essere sperimentata dopo un viaggio in nave.

Al contrario, nella MdDS, il loop di adattamento sembra persistere oltre ogni possibile smorzamento ritardato, diventando così un oscillatore permanente che fornisce un input indesiderato al meccanismo di stabilizzazione. Di conseguenza, questo crea una sensazione di squilibrio posturale (sensazione fantasma di oscillazione, dondolio e oscillazione).

Questa interpretazione della sindrome di MdDS sembra essere confermata dal fatto che i pazienti riportano una sensazione di movimento fantasma quando si trovano in un ambiente stabile (ad esempio, sulla terraferma), provando invece sollievo temporaneo quando vengono nuovamente esposti a movimenti passivi.

Un'altra questione aperta riguarda le cause dell'eccessiva sincronizzazione che colpisce la rete neurale. Sappiamo che la tendenza a oscillare aumenta con l'aumentare della forza delle vie inibitorie, raggiungendo il massimo quando la forza, sia delle vie inibitorie che delle vie eccitatorie, è alta. Tale risultato suggerisce che l'eccessiva sincronizzazione dell'oscillatore interno potrebbe trovarsi nella plasticità sinaptica, la quale può indurre variazioni della forza di connessione nel sistema di loop neurale. Un esempio tipico di questo tipo di riorganizzazione neuronale è il potenziamento a lungo termine. E' ipotizzabile che il LTP possa verificarsi nelle cellule durante i movimenti passivi (ad esempio, durante un viaggio in veicolo), a causa di continue e alternate stimolazioni provenienti dagli input sensoriali. La distinzione tra MdD (recupero rapido) e MdDS (recupero recalcitrante) potrebbe essere dovuta a differenze nella forza della plasticità sinaptica. Pertanto, un'eccessiva plasticità sinaptica potrebbe essere l'elemento essenziale che trasforma un meccanismo fisiologico (modello interno) in una condizione patologica.

L'aumento della forza delle connessioni inibitorie rende il loop incline a oscillare, suggerendo che un eccesso di LTP nelle fibre GABAergiche potrebbe rafforzare l'oscillatore vestibolocerebellare, rendendolo recalcitrante a scomparire quando lo stimolo ambientale cessa (ambiente stabile). Se l'eccessiva plasticità sinaptica è responsabile dell'insorgenza della MdDS, dobbiamo ora spiegare perché si verifica in alcuni individui in un determinato momento.

Una transizione dalla salute al disturbo può sempre essere ricondotta a un loop positivo, il quale mostra una biforcazione, creando la possibilità di pas-

sare da un punto di equilibrio stabile ad un altro. Una proprietà rilevante dei sistemi dinamici che mostrano biforcazione e bistabilità è l'isteresi, il che significa che sia più facile mantenere il sistema in uno stato di equilibrio stabile, o punto di equilibrio, piuttosto che farlo passare a un altro stato stabile mediante applicazione o rimozione di uno stimolo.

Inoltre, se la forza del loop positivo aumenta, il sistema sviluppa irreversibilità, ovvero l'impossibilità di tornare a un punto di equilibrio precedente mediante completa rimozione dello stimolo. Nel modello di adattamento a un ambiente oscillante, l'insorgenza della plasticità sinaptica nel circuito vestibolocerebellare potrebbe essere modulata da normale a eccessiva attraverso la forza di un loop positivo biomolecolare, determinando così un grado variabile di persistenza del modello interno dopo lo sbarco. La plasticità sinaptica normale potrebbe essere convertita in plasticità sinaptica eccessiva da un fattore predisponente, espresso in alcuni individui. I cambiamenti ormonali nella fase luteale della sindrome premestruale o nella perimenopausa possono influenzare i livelli cerebrali di CGRP, il cui livello di espressione è regolato dagli ormoni gonadici. Il CGRP è stato segnalato come promotore di LTP, mentre quest'ultimo è strettamente correlato al BDNF, elemento chiave della biforcazione nel loop di feedback positivo sopra menzionato, che genera LTP. Il CGRP è noto per rafforzare il riflesso VOR, confermando il ruolo di questo neuromodulatore nella modifica dell'attività delle reti neurali vestibolari e coerente con la correlazione tra i livelli cerebrali di CGRP e la gravità dei sintomi della MdDS. Pertanto, mettendo insieme tutti questi elementi, possiamo ipotizzare che uno squilibrio gonadico, correlato a livelli elevati di CGRP nel cervello, possa influenzare altri modulatori, come il BDNF, portando così a una plasticità sinaptica eccessiva e causando alla fine la cronicità dei sintomi nella sindrome di MdDS. In sintesi, secondo questa ipotesi, la MdDS non è considerata solo un malfunzionamento del VOR, ma a monte, come un malfunzionamento di una rete vestibolocerebellare, la quale realizza un sistema di loop oscillatorio. Secondo questo nuovo approccio, il sistema di loop potrebbe essere indotto a oscillare dai movimenti dell'ambiente, portando così alla MdDS attraverso la sua sovrasinchronizzazione. Subendo plasticità sinaptica, questo processo potrebbe diventare eccessivo in individui che sperimentano un deterioramento dei livelli cerebrali di specifici ormoni e neuromodulatori (incluso bassi livelli di estrogeni ed alti livelli di CGRP e BDNF). Ciò renderebbe l'oscillatore interno persistente anche dopo lo sbarco, portando così alla costante percezione dei sintomi della MdDS.

Questa teoria potrebbe anche spiegare perché i pazienti con MdDS sperimentino un sollievo temporaneo dei sintomi quando sono nuovamente esposti a movimenti passivi, come già menzionato, poiché il loop sovrasinchronizzato funzionerebbe nel suo stato di perfetto annullamento degli stimoli esterni.

# Capitolo 5

## Conclusioni

La MdDS rimane un problema difficile in ambito medico. A causa della scarsa chiarezza dei meccanismi più profondi e della mancanza di biomarcatori definitivi, il processo diagnostico è tipicamente lungo e costoso, mentre le opzioni di trattamento sono sperimentali e limitate. L'ipotesi sviluppata in [6], da cui questa tesi prende spunto, fornisce una visione innovativa di questa sindrome, proponendo la presenza di loop dinamici, coinvolti nelle risposte adattive del cervello in presenza di un movimento oscillatorio passivo. Pertanto, non rigetta le teorie precedenti sulla patogenesi della MdDS, ma incorpora elementi di queste in un meccanismo comprensivo, basato sulla Teoria dei Sistemi e del Controllo. Gli elementi principali di questa ipotesi sono i seguenti:

- Partendo da un'analisi biomeccanica della postura, si è giunti alla conclusione che, un perfetto adattamento a una perturbazione oscillatoria esterna richiede l'attivazione di un loop di adattamento, che includa un oscillatore interno in grado di annullare la perturbazione (Principio del Modello Interno).
- Successivamente, partendo dalla conoscenza neuroanatomica e fisiologica disponibile della regione vestibolocerebellare, è stata identificata una rete neurale bilaterale disposta come un triplo loop con ulteriori connessioni controlaterali, la quale coinvolge i VN e il lobo flocculonodulare del cervelletto.
- In seguito è stata constatata la tendenza della rete neurale a comportarsi come un oscillatore con l'aumento della forza delle connessioni inibitorie, raggiungendo il massimo quando, sia le connessioni inibitorie, che eccitatorie, sono forti.
- E' stato quindi supposto che il sistema di loop neurale venga sincronizzato a partire dall'esposizione al movimento passivo, come quello sperimentato a bordo di un veicolo, attivando così un modello interno adattativo.
- Infine, dato che tale trascinarsi, è probabile sia coinvolto il LTP sinap-

tico e, assumendo che la plasticità sinaptica sia innescata da un loop biomolecolare positivo, è stato ipotizzato che, in presenza di uno squilibrio dei neuromodulatori (come CGRP e BDNF), durante particolari fasi ormonali gonadiche, la transizione verso il LTP diventi irreversibile. Ciò manterrebbe attivo l'oscillatore interno anche dopo la rimozione dello stimolo esterno (ad esempio, dopo lo sbarco), causando così la MdDS.

Se l'ipotesi proposta e sviluppata dall'articolo su cui si basa questa tesi, "*Mal de Debarquement Syndrom : A Matter of Loops?*" [6], fosse testata e verificata, potrebbero essere individuati obiettivi ottimali per il trattamento della MdDS all'interno delle reti neurali e dei fattori biochimici che svolgono un ruolo fondamentale nel funzionamento del loop e nella plasticità sinaptica.

Oltretutto questa ipotesi rientra in una più ampia teoria della fisiologia dell'organismo, basata sull'assunzione che i loop dinamici siano un tratto essenziale per tutti i processi e per tutte le transizioni che avvengono nell'organismo, in particolare quelle da uno stato fisiologico a uno patologico. Pertanto, può essere considerata come base per analisi teoriche e per nuovi modelli sperimentali anche di altre patologie neurologiche.



# Bibliografia

- [1] Alexei V Alexandrov, Alexander A Frolov, Fay B Horak, Patricia Carlson-Kuhta, and Sukyung Park. Feedback equilibrium control during human standing. *Biological cybernetics*, 93:309–322, 2005.
- [2] Alessandra Bottaro, Maura Casadio, Pietro G Morasso, and Vittorio Sanguineti. Body sway during quiet standing: Is it the residual chattering of an intermittent stabilization process? *Human movement science*, 24(4):588–615, 2005.
- [3] Susan J Herdman. Vestibular rehabilitation. *Current opinion in neurology*, 26(1):96–101, 2013.
- [4] Jun Maruta. The scientific contributions of Bernard Cohen (1929–2019). *Frontiers in Neurology*, 11:624243, 2021.
- [5] Zenzeri J Morasso P, Cherif A. Quiet standing: The Single Inverted Pendulum model is not so bad after all. *PLOS ONE*, 14(3), 2019.
- [6] Viviana Mucci, Iole Indovina, Cherylea J Browne, Franco Blanchini, Giulia Giordano, Lucio Marinelli, and Bruno Burlando. Mal de Debarquement Syndrome: A Matter of Loops? *Frontiers in Neurology*, 11:576860, 2020.
- [7] Fabio Scoppa. Posturologia: il modello neurofisiologico, il modello biomeccanico, il modello psicosomatico. *Otoneurologia*, 2002(9):3–13, 2000.
- [8] Hain TC. Mal de Debarquement Syndrome (MdDS or MdDS). 2019.
- [9] Solopova IA Terekhov AV, Levik YS. Mechanisms of reference posture correction in the system of upright posture control. *Human Physiology*, 33:289–295, 2007.