

帕金森病与前庭功能的研究进展

李星月, 赵立波*

重庆医科大学附属永川医院神经内科, 重庆

收稿日期: 2024年4月23日; 录用日期: 2024年5月17日; 发布日期: 2024年5月24日

摘要

帕金森病(Parkinson's Disease, PD)是一种常见的神经系统退行性疾病。因其出现运动及非运动症状, 致使患者生活质量下降、生存时间缩短。目前PD无法根治, 仅能通过疾病修饰延缓疾病进展, 故早期诊断, 早期治疗尤为重要。姿势异常和平衡障碍为PD常见的症状, 已有研究表明PD患者的以上症状可能与前庭功能异常相关。目前有关前庭功能与PD的研究颇多, 有研究发现PD患者早期可能出现前庭功能异常, 但尚无统一定论。本文将对目前已发表的前庭功能与PD相关研究进展作进一步探讨, 以期以后的研究及临床工作提供帮助。

关键词

帕金森病, 前庭系统, 前庭-眼反射, 前庭-脊髓反射, 前庭诱发肌源性电位, 前庭刺激

Advances in Vestibular Function and Parkinson's Disease

Xingyue Li, Libo Zhao*

Department of Neurology, Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Apr. 23rd, 2024; accepted: May 17th, 2024; published: May 24th, 2024

Abstract

Parkinson's disease (PD) is a common neurodegenerative disease. Due to the presence of motor and non-motor symptoms, patients' quality of life is reduced and survival time is shortened. There is currently no cure for PD, and only disease modification can slow disease progression, so early diagnosis and treatment are particularly important. Postural abnormalities and imbalance are common symptoms of PD, and it has been suggested that these symptoms in PD patients may be associated with abnormal vestibular function. At present, there are many studies on vestibular

*通讯作者 Email: neurodoctorzlb@aliyun.com

文章引用: 李星月, 赵立波. 帕金森病与前庭功能的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(5): 1537-1544.

DOI: 10.12677/acm.2024.1451584

function and PD, and some studies have found that PD patients may have abnormal vestibular function in the early stages, but there is no consistent conclusion yet. In this paper, we will further discuss the progress of currently published studies related to vestibular function and PD, with the aim of contributing to further research and clinical work in the future.

Keywords

Parkinson's Disease, Vestibular System, Vestibulo-Ocular Reflex, Vestibulo-Spinal Reflex, Vestibular Evoked Myogenic Potentials, Vestibular Stimulation

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种神经系统退行性疾病,多以行动迟缓、静止性震颤、肌强直、姿势步态异常为主要表现,同时可伴有头晕、抑郁、便秘和睡眠障碍等非运动症状[1]。帕金森病发病率约为 13.4%,且在 60 岁以后迅速增加[1] [2]。姿势不稳为 PD 核心症状之一,现猜测此症状可能与前庭系统异常有关,且前庭功能异常在 PD 确诊之前可能就已出现[3]。虽有此猜想,但目前能够证实 PD 确实存在前庭功能障碍的证据没有找到。本文主要对 PD 前庭异常及前庭刺激对 PD 症状的影响研究进行总结及评估,拟为临床 PD 患者的早期诊断和治疗提供依据。

2. 前庭功能检测技术

前庭是内耳的一部分,是耳深部的平衡器官,负责人体的空间感觉及平衡功能。前庭由三对半规管及两个囊状器官(椭圆囊和球囊)组成。前庭系统是人体内精密且复杂的调节系统,通过视觉、本体觉、前庭觉、小脑系统等共同合作,以维持人体的空间定向和平衡。

前庭功能检测是通过一系列的测试方法,对前庭功能进行评估,以了解前庭功能是否正常,明确前庭功能障碍程度,确定病变部位的检查。目前,前庭功能检测主要分为以下三部分。1) 前庭-眼反射的眼球运动检测;2) 前庭脊髓反射、本体觉及小脑平衡及协调性的检测;3) 前庭皮层功能检测。具体包括自发眼震、位置试验、凝视试验、扫视试验、双耳变温试验、视频头脉冲试验、重心静态与动态平衡试验、前庭诱发电位等前庭检测技术[4]。目前以上前庭检测技术已经被证实可为诊断耳石症、偏头痛、半规管裂综合征、前庭神经元炎等前庭内耳疾病提供依据[5] [6]。

3. 帕金森病前庭功能的研究

目前已有大量关于 PD 与前庭功能的研究,研究显示 PD 可能存在前庭功能异常,且前庭功能障碍随着病程的进展越发严重。前庭功能减退可能出现在 PD 的早期,故前庭功能检测对 PD 的早期诊断似乎存在一定帮助[3]。

3.1. 前庭-眼反射(Vestibulo-Ocular Reflex, VORs)

PD 的非运动症状包括眼部、视觉感知和视觉空间障碍[7],其出现早于运动症状之前,这可能是潜在神经退行性变的结果[8] [9] [10]。Almer 等人[11]招募了 27 名 PD 患者和 16 名对照受试者进行视力、眼

运动功能、会聚和视觉相关的生活质量的测量, 研究显示 PD 患者的趋同能力均明显低于对照组, 但经多巴胺药物治疗后趋同能力显著提高。虽研究中 PD 患者与受试者在组间人数上未完全匹配, 但一定程度上证实了多巴胺药物对 PD 眼部运动症状改善的有效性。Biousse 等人[12]对 30 名早期未经治疗的 PD 症患者和 31 名对照组进行了眼科评估, 结果提示 PD 患者的眼部症状, 包括眼表刺激、泪膜改变、视幻觉、眼睑痉挛、眨眼次数减少和辐辏振幅减小较对照组更为常见。有文献报道 PD 患者存在低速扫视及眼球平滑运动异常[13], 但 VORs 是否受到影响存在争议。Reichert 等人[14]研究了 36 名 PD 患者和 316 名对照组的热性眼球震颤, 结果显示 PD 患者较对照组相比前庭功能出现更明显的减弱, 这似乎与姿势不稳定有关。但显然对照组的纳入人数明显超过 PD 组, 统计结果可能存在偏倚。Ciparrone 等人[15]研究了 36 名 PD 患者的热诱发眼球震颤, 发现 82.9% 的 PD 患者出现异常眼球震颤, 但异常眼球震颤与 PD 的临床症状无统计学差异。Lv 等人[16]对 63 名 PD 患者和 56 名对照者进行了视频头部脉冲测试, 结果提示 PD 患者的 VOR 增益明显大于对照组, 特别是在疾病早期尤为显著。

现就以上研究而言, 所有研究均表明 PD 患者可能存在 VOR 异常。但仔细分析, 其中仍有较多问题。首先, 部分研究中存在 PD 组和对照组人数不匹配, 这可能导致统计结果出现偏倚, 不能反应真实世界中的情况。其次, 以上研究样本量较少, 未纳入大样本量进行研究及分析, 可能导致研究结果过于理想化, 无法得出可靠的结论。

3.2. 前庭脊髓反射(Vestibulo-Spinal Reflex, VSR)

中枢神经系统通过自动姿势反应(Automatic Postural Reactions, APR)及预期姿势调整(Anticipatory Postural Adjustments, APA)提供姿势、平衡和运动之间的协调。预期性和反应性姿势控制机制在 PD 中都发生了改变。据报道, APA 在 PD 中有不同的变化, 这可能与研究人群疾病严重程度相关。早期 PD 患者进行坐立任务时运动准备过度[17], 而晚期的 PD 患者 APA 往往减少[18], 其变化在姿势不稳定的患者中更为常见[19]。Pastor 等人[20]通过对 15 名 PD 患者和 10 名年龄匹配的对照组进行前庭电刺激(Galvanic Vestibular Stimulation, GVS), 观察到根据姿势缺陷的临床评估将 PD 组分为两组时, 重度残疾组的反应明显高于对照组及轻度残疾组。但在身体摇摆反应的速度和方向上, PD 组和对照组之间没有显著差异, 这提示中枢前庭功能障碍可能不是 PD 患者姿势不稳定的原因。Frenklach 等人[21]对 102 例 PD 患者及 25 名年龄匹配的受试者分别在静态和动态条件下测量在正常视觉反馈、无视觉反馈和不适当视觉反馈下的姿势摇摆。

在早期 PD 患者及对照组中未发现异常, 但在中晚期 PD 患者中出现了姿势摇摆异常。他们认为随着疾病的进展, 患者的姿势摇摆异常及跌倒风险也显著增加。Vitale 等人[22]对 11 名伴有侧屈的 PD 患者和 11 名年龄、性别和病程相匹配的无侧屈的 PD 患者进行以下前庭测试: 红外视频眼震图, 自发电位、诱发眼震、冷热测试、振动测试等。他们观察到在所有伴有躯干屈曲的 PD 患者中, 体位偏差的方向均为躯干屈曲较轻的那一侧。7 例伴躯干屈曲患者出现亚临床症状, 并在之后逐渐恶化, 药物暴露及治疗与此改变无关。余下 4 例伴躯干屈曲患者中, 侧屈在之后数月内恶化, 且姿势异常逐渐明显。他们建议使用前庭损害姿势不平衡综合征(Postural Imbalance Syndrome with Vestibular Alterations, PISA)来描述这种特定姿势变化。Błaszczyk 和 Orawie [23]测试 55 名 PD 早期患者和 55 名年龄匹配的健康志愿者的脚压中心信号来评估摇摆比, 提示与对照组相比, PD 患者的前后侧、中外侧摇摆比均明显增加。他们认为摇摆比可以更好地评估 PD 患者的姿势不稳定, 且可以作为 PD 残疾的预期指标。Petel 等人[24]采用虚拟现实技术对 11 例 PD 患者和 41 例健康对照者进行体位摄影评估, 由于 PD 患者感觉前庭刺激减弱, 故在虚拟现实中没有经历姿势不稳定。结果认为 PD 患者在主观上并不比对照组更容易受到视觉依赖的影响。

相较 VOR 而言, VSR 的检测更为复杂, 它需要使用更加精密的仪器对 PD 患者及对照组的运动、姿

势、体态进行动态及静态的研究和对比。目前研究已证实与对照组相比 PD 患者确实存在较为显著的姿势调整异常,但这是否有 VSRs 参与其中,相对应的神经通路及作用机制是什么,现目前还没有统一论。

3.3. 前庭皮层功能检测的研究

Pollak 等人[25]研究了 54 名帕金森病患者和 53 名对照组的颈肌源性前庭诱发电位(Cervical Vestibular Evoked Myogen-Ic Potential, cVEMP),发现 37%的患者单侧 cVEMP 缺失,7.4%的患者双侧 cVEMP 缺失,与对照组相比统计学上具有显著差异。但该研究提示 cVEMP 的缺失与疾病的分期、PD 药物使用无相关性,与抑郁及抗抑郁治疗有相关性,这为以后的研究提供了新的方向和策略。Potter-Nerger [26]等人研究了 20 名 PD 患者和 10 名年龄匹配对照组的 cVEMP。他们在 PD 患者中观察到 cVEMP 波幅减低,但使用多巴胺药物后 cVEMP 振幅增加。虽一定程度证实了 PD 药物可改善前庭功能,但因组间纳入人数不匹配,结果仍可能存在偏倚。deNatale 等人[27]调查了 24 名 PD 患者和 24 名年龄匹配的对照组的 cVEMP、咬肌源性诱发电位(Masseter Vestibular Evoked Myogen-Ic Potential, mVEMP)和眼肌源性诱发电位(Ocular Vestibular Evoked Myogen-Ic Potential, oVEMP),发现 PD 患者的 VEMPs 改变率为 83.3%, VEMPs 异常在 PD 患者中普遍存在,其中 41.7%的 PD 患者存在 cVEMP 异常,66.7%的患者存在 mVEMP 异常,45.8%的患者存在 oVEMP 异常。他的另一项研究[28]对 14 名早期 PD 患者、19 名晚期 PD 患者和 27 名年龄匹配的对照组的 cVEMP, mVEMP 和 oVEMP 进行测定,发现 PD 患者的 VEMPs 异常,且 VEMPs 的异常率均明显高于对照组,但其异常率在早期 PD 和晚期 PD 中无明显差异。Potter-Nerger 等人[29]也研究了 13 名 PD 患者和 13 名年龄匹配的对照组的 cVEMP 和 oVEMP, oVEMP, 在 PD 患者中出现明显的潜伏期延迟及波幅降低,且不受左旋多巴药物治疗的影响,但 PD 组的 cVEMP 保留相对完好。该研究为病例对照研究,过小的样本量不能代表真实世界 PD 患者 VEMPs 的异常率。Venhovens 等人[30]研究了 30 名 PD 患者、14 名非典型帕金森病患者(Atypical Parkinsonism, AP)和 25 名在年龄性别匹配的对照组的 cVEMP、oVEMP 和脑干听觉诱发电位(Brainstem Auditory Evoked Potential, BAEP)。结果显示与对照组相比,其中 27 名 PD 患者和 14 名 AP 的 cVEMP、oVEMP 及 BAEP 均明显异常,且在 PD 和 AP 患者中前庭测试结果异常与跌倒风险增加显著相关。Shalash 等人[31]研究了 15 名 PD 患者和 15 名年龄匹配的对照组的 oVEMP、cVEMP、脑干听觉诱发电位、帕金森运动及非运动症状量表之间的关系,研究结果提示 PD 患者较对照组出现 BAEP 波形异常、潜伏期延长,cVEMP 潜伏期延长、波幅降低,相较之下 oVEMP 无明显异常。从而得出 PD 存在 BAEP 和 VEMP 异常,并且这些异常与 PD 的运动及部分非运动症状相关。PD 患者的步态冻结(Freezing of Gait, FOG)也与前庭系统有关。Huh [32]等人使用感觉组织测试和临床测量方法对有伴 FOG 的 25 名 PD 患者、22 名不伴 FOG 的 PD 患者和 26 名年龄匹配的对照组进行了评估。与不伴 FOG 的 PD 患者相比,伴 FOG 的 PD 患者表现出明显的姿势调整异常,特别是在处理前庭信息方面。这可能与 PD 患者前庭信号的中枢处理异常有关。Jiang 等人[33]对 95 名 PD 患者进行 VEMPs 评估,46.3%患者存在双侧 oVEMP 缺失,24.2%患者存在双侧 cVEMP 缺失。伴 FOG 患者组中出现双侧 oVEMP 缺失和双侧 cVEMP 缺失的比例明显高于不伴 FOG 组。Cicekli 等人[34]对 30 名 PD 患者 28 年龄匹配的对照组行 VEMP 和热量测试反应,结果显示 PD 患者和健康受试者的 VEMP 没有差异。

近年来,PD 患者的 VEMP 研究已成为 PD 与前庭功能异常的研究热点。虽其中对 PD 患者 VEMPs 是否存在异常结果不一,但大部分研究结果仍支持 PD 患者确实存在 VEMPs 异常。其中研究结果不同可能仍与样本量纳入较少有关,并且部分研究在行 VEMP 检查前并未对 PD 患者进行耳科学的检查,未排除因耳部疾病,如梅尼埃病、耳石症等耳科疾病对 PD 患者姿势及平衡的影响。再者对 PD 患者的前庭功能检测较为单一,若使用多种前庭功能检测方法,如视频眼动图、视频头脉冲试验等,可能对研究结论的准确性有更大帮助。

4. 前庭刺激对帕金森病的影响

近年来,非侵入性脑刺激(Non Invasive Brain Stimulation, NIBS)技术,即不需在体内插入电极的技术,作为调节神经活动的安全有效手段正逐渐被大家熟知[35] [36]。前庭刺激(Galvanic Vestibular Stimulation, GVS)作为一种潜在的 NIBS 技术来已被许多研究证实可缓解 PD 症状,其机制可能与其对基底神经节的影响有关[37]。GVS 目前被证实为是一种易耐受、不良反应小、安全性高的物理治疗手段[38] [39] [40]。

早在十八世纪九十年代,研究者开始在耳朵里植入电极,并报道了电刺激对感知的影响。自此开启了电刺激对头晕和平衡障碍影响的研究热潮。Yamamoto 等人[35]对噪声前庭刺激(Noisy Galvanic Vestibular Stimulation, nGVS)与 PD 的影响研究较早,他们对 7 名多系统萎缩患者和 12 名 PD 患者进行 24 小时 nGVS 及假刺激。与假刺激相比, nGVS 短距离心率变异性的增加,这被认为是副交感神经系统反应性增加的有力指标此外, nGVS 还显著增加了躯干活动模式的远程反应持续性,这提示患者从休息到活动的转变加快。该研究认为 nGVS 对改善多系统萎缩和 PD 患者的神经退行性症状有促进作用,且可以有效改善患者的自主神经及运动反应。Pal 等人[41]研究了双通道随机 GVS 对 5 名 PD 患者和 20 名对照组的中外侧及前后平面姿势摆动的影响,分别给与两组 4 种强度的刺激(0~0.5 mA),结果显示在低强度(0.1 mA)刺激条件下,患者摇摆有小幅但显著的降低。在正常受试者中也发现了类似的变化。这表明低强度的随机 GVS 可以减少 PD 患者在某些姿势条件下的摇摆水平。Lee 等人[42]研究了 nGVS 对 PD 患者跟踪行为的影响,他们研究了 12 名在停药期间出现轻中度症状的 PD 患者,并要求他们使用操纵杆执行正弦视觉运动跟踪任务,研究提示 nGVS 显著提高了跟踪任务的信噪比,增强了患者执行任务的能力。在他们的另一项研究中[43],调查了 GVS 对半球间连通性中断(Inter Hemispheric Connectivity, IHC)的影响,因为半球间连通性中断被认为是包括 PD 在内的许多神经系统疾病的一个重要特征。他们调查了 GVS 在 11 名 PD 患者停药后治疗上的变化,通过脑电图记录,计算两大脑半球的协方差,PD 患者在 GVS 后, IHC 显著增加,特别是在接受 30 Hz 以上刺激时。最后研究认为 GVS 可能通过使受损的 IHC “正常化”来发挥其对 PD 的有益作用。Okada 等人[44]还采用双耳单极 GVS 来研究 7 名 PD 患者的前屈姿势,他们对患者以随机顺序间隔 1 周完成双耳单极 GVS 及假刺激。他们发现,与假刺激相比, GVS 在睁眼及闭眼两种条件下都显著降低了弯曲角度,但弯曲角度的变化程度与统一帕金森病评定量表运动评分、疾病持续时间或 GVS 应用前的前弯曲角度没有显著相关性。故他们认为双耳单极 GVS 可以在不考虑疾病的持续时间和严重程度以及姿势畸形的影响下可以改善 PD 患者的前屈姿势。双耳单极 GVS 可能是一种改善 PD 前屈姿势的新治疗策略。Koshnam 等人[45]研究了 GVS 对 11 名 PD 患者在服药期间运动症状的影响,对他们采用了定时任务和手指敲击任务。本研究结果发现 GVS 显著改善了步进持续时间、敲击得分和手动马达阻滞持续时间的变异系数,提示 GVS 可用于缓解 PD 的一些常见运动症状。但是仍需要进一步的研究来充分验证 GVS 的影响并确定其长期疗效。Cai 等人[46]利用功能磁共振对比了年龄匹配的 23 名早期 PD 患者和 12 名健康受试者中 GVS 对桥脚核及其相关连接的变化。结果 GVS 可以刺激依赖的方式增强 PD 中桥脚核连接缺陷。这可能是 GVS 改善 PD 平衡功能的机制之一。

到目前为止,关于 GVS 对 PD 的影响已经有许多值得探讨的结果,这表明 GVS 可能会为 PD 的运动和非运动症状提供新疗法。尽管如此,仍需考虑这些研究的局限性。大多数研究样本量小,且部分研究中对照组也没有进行匹配。此类研究,应该测量更广泛的前庭功能,包括前庭诱发肌源性电位、主管视觉垂直试验等,并应该纳入 PD 的非运动症状,如认知功能和抑郁等,需对 GVS 对 PD 治疗的安全性,有效性,持续性进行更深入的研究和探讨。

5. 展望

PD 作为常见的神经系统退行性疾病,目前仍以药物治疗为主,其临床疗效随疾病进展减弱。随着对

疾病更加深入的了解, 人们对 PD 非运动症状及物理治疗有了非常大的兴趣, 关于 PD 前庭功能的研究正是其中热点。前庭功能检测作为临床常见的辅助检查, 目前设施设备已相当完善, 但因具体检查项目较多, 操作流程较为复杂, 其中部分检查暂未提出统一的操作规范。这可能导致检查结果出现偏差, 不能反应患者的真实情况, 故更新并统一规范操作亟待进行。目前已有关于 PD 前庭功能研究表明 PD 患者的姿势异常与前庭功能异常相关, 但此类临床研究纳入样本量较少, 还需更多的大样本量的研究验证, 且 PD 前庭功能异常具体受何种病理生理机制影响尚不明确, 还有待进一步研究。GVS 作为一种安全有效的 PD 物理治疗被人们越来越多的知晓。已有证据表明, GVS 可以降低 PD 某些症状的严重程度, 但目前此类研究样本量同样较小, 仍需大样本、多中心、随机对照实验验证。且对于 GVS 改善 PD 症状的病理生理机制不明确, 仍需进一步探究。总的来说, 目前人们对 GVS 对 PD 患者的作用机制仍有许多地方尚不明确, 在 GVS 广泛应用于临床 PD 治疗之前, 仍需系统全面的动物或人类实验来验证其安全及有效性。

参考文献

- [1] Williams-Gray, C.H., Mason, S.L., Evans, J.R., *et al.* (2013) The Cam PaIGN Study of Parkinson's Disease: 10-Year Outlook in an Incident Population-Based Cohort. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, **84**, 1258-1264. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-305277>
- [2] Tysnes, O.B. and Storstein, A. (2017) Epidemiology of Parkinson's Disease. *Journal of Neural Transmission*, **124**, 901-905. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1686-y>
- [3] Schrag, A., Horsfall, L., Walters, K., *et al.* (2015) Prediagnostic Presentations of Parkinson's Disease in Primary Care: A Case-Control Study. *The Lancet Neurology*, **14**, 57-64. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70287-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70287-X)
- [4] Starkov, D., Strupp, M., Pleshkov, M., *et al.* (2021) Diagnosing Vestibular Hypofunction: An Update. *Journal of Neurology*, **268**, 377-385. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10139-4>
- [5] Rosengren, S.M., Colebatch, J.G., Young, A.S., *et al.* (2019) Vestibular Evoked Myogenic Potentials in Practice: Methods, Pitfalls and Clinical Applications. *Clinical Neurophysiology Practice*, **4**, 47-68. <https://doi.org/10.1016/j.cnp.2019.01.005>
- [6] Taylor, R.L., Welgampola, M.S., Nham, B., *et al.* (2020) Vestibular-Evoked Myogenic Potential Testing in Vestibular Localization and Diagnosis. *Seminars in Neurology*, **40**, 18-32. <https://doi.org/10.1055/s-0039-3402068>
- [7] Nieto-Escamez, F., Obrero-Gaitan, E. and Cortes-Perez, I. (2023) Visual Dysfunction in Parkinson's Disease. *Brain Sciences*, **13**, Article 1173. <https://doi.org/10.3390/brainsci13081173>
- [8] Mahlknecht, P., Seppi, K. and Poewe, W. (2015) The Concept of Prodromal Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's Disease*, **5**, 681-697. <https://doi.org/10.3233/JPD-150685>
- [9] Gaenslen, A., Swid, I., Liepelt-Scarfone, I., *et al.* (2011) The Patients' Perception of Prodromal Symptoms before the Initial Diagnosis of Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, **26**, 653-658. <https://doi.org/10.1002/mds.23499>
- [10] Postuma, R.B., Aarsland, D., Barone, P., *et al.* (2012) Identifying Prodromal Parkinson's Disease: Pre-Motor Disorders in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, **27**, 617-626. <https://doi.org/10.1002/mds.24996>
- [11] Almer, Z., Klein, K.S., Marsh, L., *et al.* (2012) Ocular Motor and Sensory Function in Parkinson's Disease. *Ophthalmology*, **119**, 178-182. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.06.040>
- [12] Biousse, V., Skibell, B.C., Watts, R.L., *et al.* (2004) Ophthalmologic Features of Parkinson's Disease. *Neurology*, **62**, 177-180. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000103444.45882.D8>
- [13] Frei, K. (2021) Abnormalities of Smooth Pursuit in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Clinical Parkinsonism & Related Disorders*, **4**, Article 100085. <https://doi.org/10.1016/j.prdoa.2020.100085>
- [14] Reichert, W.H., Doolittle, J. and McDowell, F.H. (1982) Vestibular Dysfunction in Parkinson Disease. *Neurology*, **32**, 1133-1138. <https://doi.org/10.1212/WNL.32.10.1133>
- [15] Cipparrone, L., Ginanneschi, A., Degl'Innocenti, F., *et al.* (1988) Electro-Oculographic Routine Examination in Parkinson's Disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, **77**, 6-11. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1988.tb06966.x>
- [16] Lv, W., Guan, Q., Hu, X., *et al.* (2017) Vestibulo-Ocular Reflex Abnormality in Parkinson's Disease Detected by Video Head Impulse Test. *Neuroscience Letters*, **657**, 211-214. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.08.021>
- [17] Inkster, L.M. and Eng, J.J. (2004) Postural Control during a Sit-to-Stand Task in Individuals with Mild Parkinson's

- Disease. *Experimental Brain Research*, **154**, 33-38. <https://doi.org/10.1007/s00221-003-1629-8>
- [18] Bleuse, S., Cassim, F., Blatt, J.L., et al. (2008) Anticipatory Postural Adjustments Associated with Arm Movement in Parkinson's Disease: A Biomechanical Analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, **79**, 881-887. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.107318>
- [19] Traub, M.M., Rothwell, J.C. and Marsden, C.D. (1980) Anticipatory Postural Reflexes in Parkinson's Disease and Other Akinetic-Rigid Syndromes and in Cerebellar Ataxia. *Brain*, **103**, 393-412. <https://doi.org/10.1093/brain/103.2.393>
- [20] Pastor, M.A., Day, B.L. and Marsden, C.D. (1993) Vestibular Induced Postural Response Sin Parkinson's Disease. *Brain*, **116**, 1177-1190. <https://doi.org/10.1093/brain/116.5.1177>
- [21] Frenklach, A., Louie, S., Koop, M.M., et al. (2009) Excessive Postural Sway and the Risk of Falls at Different Stages of Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, **24**, 377-385. <https://doi.org/10.1002/mds.22358>
- [22] Vitale, C., Marcelli, V., Furia, T., et al. (2011) Vestibular Impairment and Adaptive Postural Imbalance in Parkinsonian Patients with Lateral Trunk Flexion. *Movement Disorders*, **26**, 1458-1463. <https://doi.org/10.1002/mds.23657>
- [23] Blaszczyk, J.W. and Orawiec, R. (2011) Assessment of Postural Control in Patients with Parkinson's Disease: Sway Ratio Analysis. *Human Movement Science*, **30**, 396-404. <https://doi.org/10.1016/j.humov.2010.07.017>
- [24] Petel, A., Jacob, D., Aubonnet, R., et al. (2022) Motion Sickness Susceptibility and Visually Induced Motion Sickness as Diagnostic Signs in Parkinson's Disease. *European Journal of Translational Myology*, **32**, Article 10884. <https://doi.org/10.4081/ejtm.2022.10884>
- [25] Pollak, L., Prohorov, T., Kushnir, M., et al. (2009) Vestibulocervical Reflexes in Idiopathic Parkinson Disease. *Neurophysiologie Clinique*, **39**, 235-240. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2009.07.001>
- [26] Potter-Nerger, M., Reich, M.M., Colebatch, J.G., et al. (2012) Differential Effect of Dopa and Subthalamic Stimulation on Vestibular Activity in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, **27**, 1268-1275. <https://doi.org/10.1002/mds.25061>
- [27] De Natale, E.R., Ginatempo, F., Paulus, K.S., et al. (2015) Abnormalities of Vestibular-Evoked Myogenic potentials in Idiopathic Parkinson's Disease Are as Sociated with Clinical Evidence of Brain Stem Involvement. *Neurological Sciences*, **36**, 995-1001. <https://doi.org/10.1007/s10072-014-2054-4>
- [28] De Natale, E.R., Ginatempo, F., Paulus, K.S., et al. (2015) Paired Neurophysiological and Clinical Study of the Brainstem at Different Stages of Parkinson's Disease. *Clinical Neurophysiology*, **126**, 1871-1878. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.12.017>
- [29] Potter-Nerger, M., Govender, S., Deuschl, G., et al. (2015) Selective Changes of Ocular Vestibular Myogenic potentials in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, **30**, 584-589. <https://doi.org/10.1002/mds.26114>
- [30] Venhovens, J., Meulstee, J., Bloem, B.R., et al. (2016) Neurovestibular Analysis and Falls in Parkinson's Disease and Atypical Parkinsonism. *European Journal of Neuroscience*, **43**, 1636-1646. <https://doi.org/10.1111/ejn.13253>
- [31] Shalash, A.S., Hassan, D.M., Elrassas, H.H., et al. (2017) Auditory- and Vestibular-Evoked Potentials Correlate with Motor and Non-Motor Features of Parkinson's Disease. *Frontiers in Neurology*, **8**, Article 55. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00055>
- [32] Huh, Y.E., Hwang, S., Kim, K., et al. (2016) Postural Sensory Correlates of Freezing of Gait in Parkinson's Disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, **25**, 72-77. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.02.004>
- [33] Jiang, Y., Zhou, M., Sheng, H., et al. (2024) Vestibular-Evoked Myogenic Potential Abnormalities in Parkinson's Disease with Freezing of Gait. *Journal of Neurology*. <https://doi.org/10.1007/s00415-024-12311-6>
- [34] Cicekli, E., Titiz, A.P., Titiz, A., et al. (2019) Vestibular Evoked Myogenic Potential Responses in Parkinson's Disease. *Ideggyógyászati Szemle*, **72**, 419-425. <https://doi.org/10.18071/isz.72.0419>
- [35] Yamamoto, Y., Struzik, Z.R., Soma, R., et al. (2005) Noisy Vestibular Stimulation Improves Autonomic and Motor Responsiveness in Central Neurodegenerative Disorders. *Annals of Neurology*, **58**, 175-181. <https://doi.org/10.1002/ana.20574>
- [36] Wilkinson, D., Podlowska, A. and Sakel, M. (2016) A Durable Gain in Motor and Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease Following Repeated Caloric Vestibular Stimulation: A Single-Case Study. *Neurological Rehabilitation*, **38**, 179-182. <https://doi.org/10.3233/NRE-161308>
- [37] Cronin, T., Arshad, Q. and Seemungal, B.M. (2017) Vestibular Deficits in Neurodegenerative Disorders: Balance, Dizziness, and Spatial Disorientation. *Frontiers in Neurology*, **8**, Article 538. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00538>
- [38] Wilkinson, D., Zubko, O. and Sakel, M. (2009) Safety of Repeated Sessions of Galvanic Vestibular Stimulation Following Stroke: A Single-Case Study. *Brain Injury*, **23**, 841-845. <https://doi.org/10.1080/02699050903232541>
- [39] Matsugi, A., Nagino, K., Shiozaki, T., et al. (2021) No Impact of Stochastic Galvanic Vestibular Stimulation on Arterial Pressure and Heart Rate Variability in the Elderly Population. *Frontiers in Human Neuroscience*, **15**, Article

646127. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.646127>
- [40] Dilda, V., MacDougall, H.G., Curthoys, I.S., *et al.* (2012) Effects of Galvanic Vestibular Stimulation on Cognitive Function. *Experimental Brain Research*, **216**, 275-285. <https://doi.org/10.1007/s00221-011-2929-z>
- [41] Pal, S., Rosengren, S.M. and Colebatch, J.G. (2009) Stochastic Galvanic Vestibular Stimulation Produces as Small Reduction in Sway in Parkinson's Disease. *Journal of Vestibular Research*, **19**, 137-142. <https://doi.org/10.3233/VES-2009-0360>
- [42] Lee, S., Kim, D.J., Svenkeson, D., *et al.* (2015) Multifaceted Effects of Noisy Galvanic Vestibular Stimulation on Manual Tracking Behavior in Parkinson's Disease. *Frontiers in Systems Neuroscience*, **9**, Article 5. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2015.00005>
- [43] Soojin, L., Kim, D. and McKeown, M.J. (2017) Galvanic Vestibular Stimulation (GVS) Effects on Impaired Interhemispheric Connectivity in Parkinson's Disease. 2017 39th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), Jeju, 11-15 July 2017, 2109-2113. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2017.8037270>
- [44] Okada, Y., Kita, Y., Nakamura, J., *et al.* (2015) Galvanic vestibular Stimulation May Improve Anterior Bending Posture in Parkinson's Disease. *NeuroReport*, **26**, 405-410. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000360>
- [45] Khoshnam, M., Haner, D.M.C., Kuatsjah, E., *et al.* (2018) Effects of Galvanic Vestibular Stimulation on Upper and Lower Extremities Motor Symptoms in Parkinson's Disease. *Frontiers in Neuroscience*, **12**, 633. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00633>
- [46] Cai, J., Lee, S., Ba, F., *et al.* (2018) Galvanic Vestibular Stimulation (GVS) Augments Deficient Pedunculopontine Nucleus (PPN) Connectivity in Mild Parkinson's Disease: fMRI Effects of Different Stimuli. *Frontiers in Neuroscience*, **12**, 101. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00101>