

OTO

NEUROLOGIA

PERCORSI PLURIDISCIPLINARI NEL LABIRINTO
DEI DISTURBI AUDIO-VESTIBOLARI

Utilità e opportunità in Otoneurologia
con "ABCompass NEOS":
un sistema esperto per la diagnosi
della Vertigine vascolare

DIAGNOSTICA DIFFERENZIALE

Progetto scientifico a cura del Board NEOS

ABCompass NEOS (Audio-Balance Compass)

Sistema esperto per la valutazione della Vertigine

Uno strumento professionale

per l'Otoneurologo

DALLA LETTERATURA

a cura di *Alfonso Scarpa*

- Vertigine Posizionale Parossistica: follow-up a breve e lungo termine
- Farmacoterapia dei disturbi vestibolari e del nistagmo
- Malattia di Menière: attualità e prospettive

EQUILIBRIO E POSTURA

In scena con il canto lirico il paradigma del perfetto equilibrio psicofisico e sensoriale

Teresa Nicoletti, Aldo Messina

Focus on Stress Ossidativo dell'Orecchio Interno

RADICALI LIBERI DELL'OSSIGENO (ROS) E PERILINFA UMANA

Andrea Ciorba

EFFETTI DI ISCHEMIA, RUMORE E CISPLATINO SULL'ORECCHIO INTERNO

Elena Olivetto, Laura Astolfi, Alessandro Martini

Focus on Unità Neurovascolare

RUOLO FISIOLÓGICO E PATOLOGICO DI DELLE METALLOPROTEINASI (MMPs)

OTO

NEUROLOGIA

PERCORSI PLURIDISCIPLINARI NEL LABIRINTO
DEI DISTURBI AUDIO-VESTIBOLARI

Aggiornamento periodico:

OTONEUROLOGIA

Settembre 2012 / n. 39

Coordinamento Scientifico:

Giorgio Guidetti

Responsabile del Servizio di Audio-Vestibologia e Rieducazione Vestibolare
Azienda USL di Modena, Ospedale Ramazzini di Carpi (MO)
e-mail: g.guidetti@ausl.mo.it

Augusto Pietro Casani

Sezione ORL - Dipartimento Neuroscienze, Università di Pisa
e-mail: a.casani@ent.med.unipi.it

Marco Manfrin

Sezione di Clinica Otorinolaringoiatrica - Fondazione IRCCS Policlinico
San Matteo, Università di Pavia
e-mail: m.manfrin@smatteo.pv.it

Aldo Messina

Responsabile Ambulatorio Otoneurologia della Cattedra di Audiologia,
Azienda Universitaria Policlinico P. Giaccone di Palermo
email: aldo_odecon@libero.it

ISSN 2039-5590

Redazione: *Adriana Russo*

Consulenza Scientifica Redazionale:

Alfonso Scarpa (Vestibologo, Napoli)



MEDISERVE
EDITORIA & FORMAZIONE

© 1999-2012 MEDISERVE S.r.l.

Milano - Napoli

Utilità e opportunità in Otoneurologia con "ABCompass NEOS": un sistema esperto per la diagnosi della Vertigine vascolare

Presentiamo, in questo fascicolo di Otoneurologia, uno strumento diagnostico per la valutazione delle vertigini che è stato sviluppato dal board di esperti di ORL e Audio-Vestibologia, membri del comitato scientifico della nostra rivista, che hanno curato la realizzazione nel 2011 della monografia "NEOS. Nuove evidenze, orientamenti e strategie nella clinica dei disturbi audio-vestibolari di natura vascolare". La vertigine su base vascolare è una fra le eziologie più comuni e al tempo stesso complesse, per la multifattorialità delle disfunzioni che possono essere all'origine del deficit vestibolare, dai disturbi emodinamici, alla aterotrombosi dei vasi sovra-aortici e cerebrali, alle vasculopatie periferiche su base metabolica. L'approccio NEOS al tema dell'equilibrio vascolare nel microcircolo dell'orecchio interno, non trascurando alcun aspetto di eziopatogenesi e clinica, mette a fuoco con particolare attenzione le possibili cause di alterazione del fisiologico funzionamento del glicocalice endoteliale nel meccanismo sistemico della barriera emato-labirintica: dal deficit irrorativo cocleo-vestibolare ai danni cocleari da stress ossidativo.

Il progetto "ABCompass NEOS (Audio-Balance Compass)" ha preso forma con la finalità di fornire all'Otoneurologo l'opportunità di avvalersi per la diagnosi differenziale di vertigine vascolare di una summa di valutazioni validate da autorevoli esperti del campo.

SOMMARIO

Diagnostica Differenziale

ABCompass NEOS (Audio-Balance Compass)

Sistema esperto per la valutazione della Vertigine

Uno strumento professionale

per l'Otoneurologo 3

Progetto scientifico a cura del Board NEOS

Dalla Letteratura

a cura di Alfonso Scarpa

- Vertigine Posizionale Parossistica:
follow-up a breve e lungo termine 13

- Farmacoterapia dei disturbi vestibolari e
del nistagmo 16

- Malattia di Menière: attualità e prospettive 18

Equilibrio e Postura

In scena con il canto lirico il paradigma del
perfetto equilibrio psicofisico e sensoriale 21

Teresa Nicoletti, Aldo Messina

Focus on Stress Ossidativo dell'Orecchio Interno

Il Punto - Radicali liberi dell'ossigeno (ROS)
e perilinfina umana 26

Andrea Ciorba

Prospettive - Effetti di ischemia, rumore
e cisplatino sull'orecchio interno 28

Elena Olivetto, Laura Astolfi, Alessandro Martini

Focus on Unità Neurovascolare

Ruolo fisiologico e patologico
delle metalloproteinasi (MMPs) 31

Clinica del Sesto Senso

Le vertigini oggettive di una gestante con tiroidite 39

a cura di Alfonso Scarpa

ABCompass NEOS

(Audio-Balance Compass)

Sistema esperto per la valutazione della Vertigine

Uno strumento professionale per l'Otoneurologo

Progetto scientifico a cura del Board NEOS

Criticità diagnostica della Vertigine

Vertigine parossistica posizionale (VPP), Malattia di Menière e Neuronite Vestibolare Acuta causano la maggior parte di casi clinici con vertigine osservati in ambulatorio, ma è di grande importanza per l'otoneurologo considerare sempre tutte le potenziali cause, tra cui le patologie cerebrovascolari, l'emicrania, i disturbi psicologici, le fistole perilinfatiche, le neoplasie, etc., effettuando una diagnosi differenziale rigorosa. Una volta accertato il tipo di vertigine, oggettiva o soggettiva, l'operazione successiva consiste nel determinare se la causa è periferica o centrale. Le tipologie cliniche, con le quali si manifestano differenti forme di vertigine a differente eziologia, aiutano lo specialista nella diagnosi differenziale.

L'anamnesi, cioè valutare i tempi e la durata dei sintomi, i fattori scatenanti, oltre ai sintomi e segni associati, unitamente ad un esame fisico (testa e collo; test neurologici, e manovra di Dix-Hallpike) fornisce ulteriori indizi importanti.

Segni e sintomi neurologici associati, quali il nistagmo che persiste quando il paziente concentra la vista su di un punto, suggeriscono cause centrali (e spesso più gravi) di vertigine, che richiedono ulteriori indagini di laboratorio e radiologiche, come la risonanza magnetica. L'importanza per l'otoneurologo di effettuare la diagnosi differenziale, necessaria per un approccio mirato al paziente con vertigine, sui sintomi e sulle cause, ha suggerito lo sviluppo di un sistema esperto mirato alla diagnosi della vertigine su base vascolare. È questa infatti una fra le eziologie più comuni e articolate allo stesso tempo, per la multifattorialità delle disfunzioni che possono essere all'origine del deficit vestibolare, dai disturbi emodinamici (ad es. ipertensione, IVB o furto della succlavia), alla aterotrombosi dei vasi sovraortici e cerebrali (ad es. patologia carotidea ed eventi ischemico/trombotico/emorragici cerebrali), alle vasculopatie periferiche su base metabolica (ad es. diabete, sindrome metabolica, dislipidemia, ipercolesterolemia).

Sistema esperto ABCompass NEOS: utilità e opportunità in Otoneurologia

Il sistema esperto ABCompass (Audio-Balance Compass) per la valutazione della vertigine è stato sviluppato sulla base della

monografia NEOS (1) e permette all'otoneurologo, in pochi passaggi, semplici ed intuitivi, di:

1. Ottenere una pesata (%) della probabilità che la vertigine osservata abbia un'eziologia vascolare.
2. Eseguire un *self-assessment* delle procedure individuali per l'inquadramento delle forme vertiginose su base vascolare, ottenendo tutti i parametri, catalogati e pesati (dall'anamnesi ai referti strumentali e di laboratorio), che sono utilizzabili per definire la probabilità vascolare, da potere quindi confrontare con l'*expertise* personale per convalidare/implementare le proprie procedure di diagnosi differenziale.
3. Raccogliere un database organizzato sui pazienti, stratificati per rischio vascolare.
4. Visualizzare il percorso cronologico delle visite ambulatoriali di ogni paziente, misurando le variazioni dei parametri raccolti: sintomi, segni, questionari stampabili per il paziente (DHI - *Dizziness Handicap Inventory*, THI - *Tinnitus Handicap Inventory*), etc.
5. Partecipare con un *click* al Registro Nazionale ABSurvey in collaborazione con www.otoneurologia.it, i cui dati, raccolti in forma anonima, saranno gestiti dal Board Scientifico della rivista e visibili ai partecipanti in qualsiasi momento, con il supporto di report via mail sulle iniziative di divulgazione dell'iniziativa.
6. Personalizzare l'intestazione ed i commenti del referto *stampabile*.
7. Ottenere online aggiornamenti del software del Sistema Esperto.



"ABCompass NEOS"

Audio-Balance Compass

Diagnosi differenziale della Vertigine

Uno dei sintomi più comuni dei pazienti che lamentano disturbi vestibolari (*dizziness*) è il capogiro.

Esistono quattro tipi di disturbi dell'equilibrio: *vertigine*, *sensazione di testa vuota*, *presincope* e *disequilibrio*.

La forma più diffusa è la vertigine (cioè la falsa sensazione di movimento), che riguarda il 54% degli episodi vertiginosi.

La diagnosi differenziale (Tabella 1) (2-4) comprende: cause vestibolari periferiche (che hanno origine cioè nel sistema nervoso periferico); cause vestibolari centrali (coinvolgenti il sistema nervoso centrale) e altre condizioni.

TABELLA 1. Diagnosi differenziale di Vertigine.

CAUSA	DESCRIZIONE
Cause periferiche	
Labirintite acuta	Infiammazione degli organi del labirinto a causa di infezione virale o batterica
Neuronite Vestibolare Acuta *	Infiammazione del nervo vestibolare di solito causata da infezione virale
Vertigine Parossistica Posizionale(VPP)	Episodi passeggeri di vertigine causata dalla stimolazione vestibolare da parte degli otoliti; colpisce la popolazione adulta e anziana; riguarda soprattutto le donne, in un rapporto 2:1 rispetto agli uomini
Colesteatoma	Cisti cheratinosa, localizzata spesso nell'orecchio medio e mastoide
Sindrome di Ramsay Hunt (<i>Herpes zoster oticus</i>)	Eruzione vescicolare nell'orecchio; causata dalla riattivazione del virus della varicella
Sindrome/Malattia di Menière, idrope endolinfatico	Episodi ricorrenti di vertigine, ipoacusia, acufene, o senso di pienezza auricolare (<i>aural fullness</i>) a causa di aumentato volume della endolinfa nei canali semicircolari
Otosclerosi	Ispessimento e indurimento della membrana timpanica causata dall'età o da infezioni ricorrenti dell'orecchio
Fistola perilinfatica	Soluzione di continuità tra l'orecchio medio e quello interno spesso provocata da trauma o eccessivo stiramento
Cause centrali	
Tumore dell'angolo cerebellopontino	Schwannoma vestibolare (cioè neuroma acustico) oppure ependimoma infratentoriale, glioma del tronco cerebrale, medulloblastoma, o neurofibromatosi
Patologia cerebrovascolare, come attacco ischemico transitorio (TIA) o ictus	Occlusione arteriosa che provoca ischemia cerebrale o infarto, specie se interessa il sistema vertebro-basilare
Emicrania	Cefalea episodica, di solito unilaterale, pulsante, accompagnata da altri sintomi, come nausea, vomito, fotofobia o fonofobia; può essere preceduta da aura
Sclerosi multipla	Demielinizzazione della materia bianca nel sistema nervoso centrale
Altre cause	
Vertigine cervicale	Vertigine scatenata da stimolo somatosensoriale a causa di movimenti della testa e del collo
Vertigine farmaco-indotta	Reazione avversa a farmaci
Vertigine Psicogena	Depressione, ansietà, somatizzazione, disturbi di personalità o alcolismo
* La Neuronite Vestibolare Acuta viene spesso erroneamente chiamata Labirintite acuta o virale.	

Il 93% dei pazienti con vertigine rientrano nelle forme di **Vertigine Parossistica Posizionale (VPP)**, **Neuronite Vestibolare Acuta** e **Sindrome di Menière** (3).

Fra le altre cause di vertigine vi sono:

- **cause iatrogene**, legate all'assunzione di sostanze o farmaci (amino-glicosidi, anticonvulsivanti, antidepressivi, antiipertensivi, barbiturici, diuretici, nitroglicerina, chinino, salicilati, sedativi e ipnotici, alcool, cocaina);
- **patologie cerebrovascolari**;

- **emicrania**;
- **labirintite acuta**;
- **sclerosi multipla**;
- **neoplasie intracraniche**.

In senso stretto, il termine "labirintite", che indica un'infiammazione degli organi labirintici (ad esempio causata da infezione), non identifica la Neuronite Vestibolare Acuta, patologia associata all'infiammazione del nervo vestibolare.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLA VERTIGINE		
Raccomandazioni cliniche	Grado di Evidenza	Note
Manovra di Dix-Hallpike per diagnosticare la VPP.	C	La manovra di Dix-Hallpike ha un valore predittivo positivo dell'83% ed un valore predittivo negativo del 52%.
Le indagini di laboratorio non vanno eseguite nelle fasi iniziali di identificazione dell'eziologia di <i>dizziness</i> .	C	I test di laboratorio, da soli, individuano l'eziologia della vertigine in meno dell'1% dei pazienti con <i>dizziness</i> .
L'indagine strumentale radiologica è appropriata nei pazienti con sintomi e segni neurologici, fattori di rischio cerebrovascolari o perdita progressiva unilaterale dell'udito.	C	—
La Risonanza Magnetica (RM) è utile quando è necessario un referto di neuroimaging.	C	La RM è superiore alla Tomografia (TC) nella diagnosi della vertigine, per la capacità di visualizzare la fossa posteriore.

Algoritmo diagnostico della Vertigine

I pazienti con vertigine spesso hanno difficoltà a descrivere i loro sintomi e questo rende difficile determinare la causa. Un approccio *evidence-based* si basa sull'anamnesi, l'esame dei sintomi e segni otoneurologici e l'indagine strumentale (RM e TC), per individuare le cause della vertigine che possono aiutare ad avviare i trattamenti più appropriati nella maggior parte dei casi (Figura 1).

Anamnesi

L'anamnesi rivela la diagnosi di una vertigine oggettiva in tre pazienti su quattro, discriminando fra coloro che vedono il mondo girare intorno a sé e coloro che avvertono un senso di leggerezza alla testa (7).

Causa centrale o periferica di Vertigine

Le principali informazioni raccolte con l'anamnesi dovrebbero quindi essere integrate con dati su esordio, frequenza e durata della vertigine (Tabella 2), individuando i trigger che la provocano o la aggravano (Tabella 3) e, se esistono, eventuali sintomi associati, in particolare sintomi neurologici e ipoacusia (Tabelle 4,5). Le principali caratteristiche che differenziano le cause periferiche e centrali di vertigine sono riportate nella Tabella 6. L'illusione rotatoria è altamente associata a disturbi vestibolari periferici,

soprattutto quando nausea, vomito o il nistagmo accompagnano la vertigine.

Nella vertigine periferica il nistagmo è generalmente orizzontale e rotatorio e diminuisce o scompare quando il paziente focalizza lo sguardo su un punto, mentre si esacerba attraverso determinati stimoli. Nella vertigine centrale, il nistagmo - prettamente orizzontale, verticale o rotatorio - non diminuisce quando il paziente focalizza lo sguardo su di un punto e persiste per un lungo periodo.

La durata di ogni episodio di vertigine ha un notevole valore diagnostico, ed in genere il perdurare della sintomatologia vertiginosa aumenta proporzionalmente la probabilità che alla base ci sia una causa centrale. L'esordio di sintomi vertiginosi al risveglio suggerisce forme di disturbi vestibolari periferici, così come l'insorgenza improvvisa della sintomatologia. Invece, ad eccezione delle vertigini associate ad eventi cerebrovascolari acuti, l'origine centrale è suggerita da un decorso progressivo dei sintomi vertiginosi.

Gravità della Vertigine

Conoscere la severità della sintomatologia vertiginosa nel tempo è utile nei casi di Neuronite Vestibolare Acuta, i cui sintomi iniziali sono di solito acuti e si riducono con il passare dei giorni. Nella malattia di Menière, i sintomi di vertigine inizialmente aumentano, per poi diminuire nel medio periodo.

I pazienti che lamentano vertigini perduranti per settimane potrebbero avere cause psicologiche alla base dei loro sintomi.

TABELLA 2. Durata tipica dei sintomi, secondo cause differenti di Vertigine.

Durata degli episodi	Diagnosi suggerita
Pochi secondi	Causa periferica: perdita unilaterale di funzione vestibolare; fasi tardive di Neuronite Vestibolare Acuta; fasi tardive di malattia di Menière
Da diversi secondi a pochi minuti	Vertigine Parossistica Posizionale (VPP); fistola perilinfatica
Da diversi minuti a 1 ora	Attacco Ischemico Transitorio (TIA) Posteriore; fistola perilinfatica
Ore	Malattia di Menière; fistola perilinfatica da trauma o post-operatoria; emicrania; neuroma acustico
Giorni	Fase precoce di Neuronite Vestibolare Acuta*; ictus; emicrania; sclerosi multipla
Settimane	Vertigine psicogena (vertigini continue per settimane senza miglioramento)

* Nella fase precoce della Neuronite Vestibolare Acuta le vertigini possono durare da due giorni a una settimana o più.
Da voci bibliografiche: 2,4,8

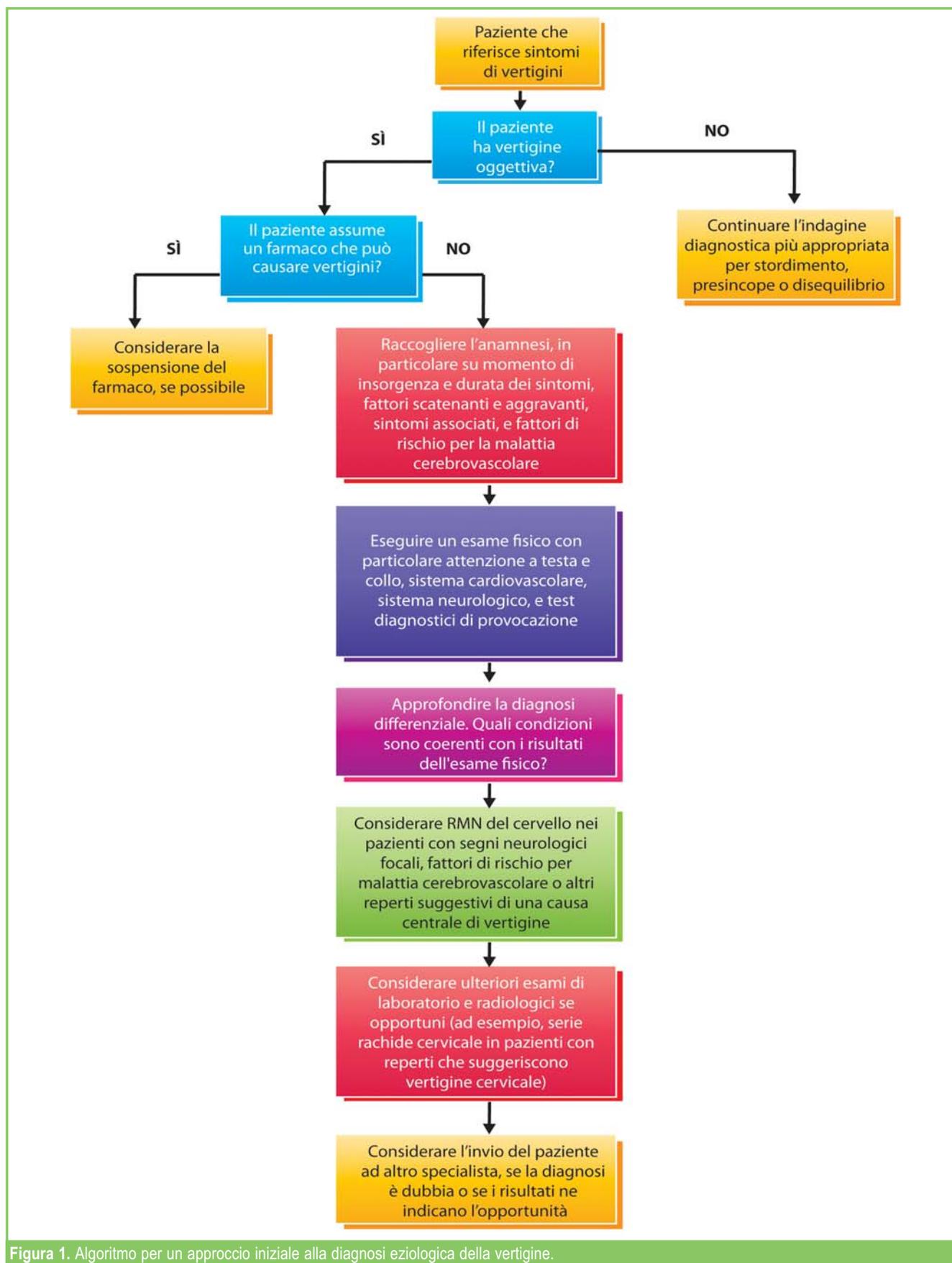


Figura 1. Algoritmo per un approccio iniziale alla diagnosi eziologica della vertigine.

TABELLA 3. Fattori scatenanti, secondo cause differenti di Vertigine.

Fattori scatenanti	Diagnosi suggerita
Cambiamenti di posizione della testa	Labirintite acuta; Vertigine parossistica posizionale (VPP); tumore dell'angolo cerebellopontino; sclerosi multipla; fistola perilinfatica
Episodi spontanei (assenza di fattori scatenanti)	Neurite Vestibolare Acuta; patologie cerebrovascolari (ictus o attacco ischemico transitorio); Malattia di Menière; emicrania, sclerosi multipla
Recente infezione virale delle vie aeree superiori	Neurite Vestibolare Acuta
Stress	Cause psichiatriche o psicologiche; emicrania
Immunosoppressione (ad es. farmaci immunosoppressori, età avanzata, stress)	<i>Herpes zoster oticus</i>
Cambiamenti di pressione nell'orecchio, trauma cranico, stiramento eccessivo, rumori forti	Fistola perilinfatica
<i>Da voci bibliografiche: 2,8</i>	

TABELLA 4. Sintomi associati, secondo cause differenti di Vertigine.

Sintomo	Diagnosi suggerita
Senso di pienezza nell'orecchio (<i>aural fullness</i>)	Neuroma acustico; Malattia di Menière
Dolore (orecchio o mastoide)	Neuroma acustico; patologia acuta dell'orecchio medio (ad es. otite media, <i>herpes zoster oticus</i>)
Intorpidimento del viso e debolezza	Neuroma acustico; <i>herpes zoster oticus</i>
Reperti focali neurologici	Tumore dell'angolo cerebellopontino; patologia cerebrovascolare; sclerosi multipla (soprattutto reperti non spiegati da una singola lesione neurologica)
Cefalea	Neuroma acustico; emicrania
Ipoacusia	Malattia di Menière; fistola perilinfatica; neuroma acustico; colesteatoma; otosclerosi; attacco ischemico transitorio (TIA) o ictus coinvolgente l'arteria cerebellare inferiore anteriore (AICA); <i>herpes zoster oticus</i>
Difficoltà di equilibrio	Neurite Vestibolare Acuta (di solito moderata); tumore dell'angolo cerebellopontino (di solito grave)
Nistagmo	Vertigine periferica o centrale
Fonofobia, fotofobia	Emicrania
Acufene	Labirintite acuta; neuroma acustico; Malattia di Menière
<i>Da voci bibliografiche: 4,8,9</i>	

Fattori scatenanti

L'individuazione dei fattori scatenanti la sintomatologia vertiginosa e delle circostanze può rivelarsi utile nella diagnosi differenziale. Se il paziente avverte i sintomi solo con cambiamenti di posizione della testa (ad esempio, rigirandosi nel letto, o chinandosi in avanti e poi rialzandosi, ovvero durante iperestensione del collo), la VPP è la causa più probabile. Una recente infezione virale delle vie respiratorie superiori può precedere la Neurite Vestibolare Acuta o la labirintite acuta. I fattori che provocano emicrania possono essere causa di vertigini, qualora la vertigine sia associata all'emicrania. La vertigine può dipendere da una fistola perilinfatica, secondaria ad un trauma diretto o ad attività quali le immersioni subacquee (barotrauma), sollevamento di un carico pesante, eccessivo sforzo viscerale, starnuti o movimenti repentini che spostano verso il basso l'orecchio.

La presenza del fenomeno di Tullio (cioè, nistagmo e vertigini causate da forti rumori o suoni ad una frequenza particolare) suggerisce una causa periferica della vertigine.

Uno stress significativo può essere la causa della vertigine, soprattutto nei pazienti con una anamnesi che non riporti le cause fisiche tipiche della vertigine, come ad esempio nei pazienti con attacchi di ansia o di panico associati alla vertigine, che potrebbero indirizzare la diagnosi della causa alla iperventilazione.

Sintomi associati

La perdita dell'udito, la nausea, il vomito ed i sintomi neurologici aiutano la diagnosi differenziale della vertigine. La maggior parte delle forme di vertigine associata con ipoacusia sono periferiche, con l'eccezione di un evento cerebrovascolare che coinvolga l'arteria uditiva interna o l'AICA (arteria cerebellare anteriore inferiore).

La presenza di dolore che accompagni la sintomatologia vertiginosa può verificarsi nei casi di patologia acuta dell'orecchio medio. Nausea e vomito si accompagnano spesso a VPP, Menière, vertigine meningea e Neuronite Vestibolare Acuta. Nelle forme centrali, nausea e vomito tendono invece ad essere meno gravi. In caso di sintomi neurologici come debolezza, disartria, visione offuscata o modifiche dell'udito, parestesia, alterato livello di coscienza, atassia, o altre modifiche di funzioni sensoriali e motorie, è probabile la presenza di una causa centrale di vertigine (ad esempio, patologie cerebrovascolari, neoplasie, sclerosi multipla). Tra un'acuzie e la successiva (che si presentano spesso con emicrania pulsante, unilaterale, a volte preceduta da un'aura), i pazienti con vertigine emicranica possono lamentare altri sintomi, quali nausea, vomito, fotofobia e fonofobia.

Si stima che dal 21% al 35% dei pazienti con emicrania soffrano di vertigine.

Esame otoneurologico

Dalla anamnesi del paziente possono essere ricavati altri indizi importanti, relativi a farmaci, traumi, o esposizione a tossine. L'età è associata ad alcune condizioni di base che possono causare vertigine. I pazienti più anziani con diabete o ipertensione sono ad alto rischio di cause cerebrovascolari della vertigine. Altri dati familiari importanti riguardano le condizioni ereditarie, come l'emicrania ed il rischio per malattie cerebrovascolari e/o cardiovascolari. I segni neurologici di testa e collo, insieme a quelli del sistema cardiovascolare, sono di grande importanza.

TABELLA 5. Cause di Vertigine associata con ipoacusia.

Diagnosi	Caratteristiche di ipoacusia
Neuroma acustico	Progressiva, unilaterale, neurosensoriale
Colesteatoma	Progressiva, unilaterale, conduttiva
Sindrome di Ramsay Hunt (<i>Herpes zoster oticus</i>)	Esordio subacuto o acuto, unilaterale
Sindrome/Malattia di Menière	Neurosensoriale, inizialmente fluttuante, inizialmente relativa alle frequenze più basse; successivamente nel decorso: progressiva, relativa alle frequenze più alte
Otosclerosi	Progressiva, conduttiva
Fistola perilinfatica	Progressiva, unilaterale
Attacco ischemico transitorio (TIA) o ictus coinvolgente l'arteria cerebellare inferiore anteriore (AICA) o l'arteria uditiva interna	Esordio improvviso, unilaterale

Da voci bibliografiche: 6,8

TABELLA 6. Caratteristiche distintive delle cause di Vertigine Periferica vs Centrale.

Caratteristica	Vertigine Periferica	Vertigine Centrale
Nistagmo	Combinato orizzontale-rotatorio; inibito dalla fissazione degli occhi su un oggetto; scompare in pochi giorni; non cambia direzione con la mira su entrambi i lati	Prettamente verticale, orizzontale, o rotatorio; non inibito dalla fissazione degli occhi su un oggetto; può durare da settimane a mesi; può cambiare direzione con la mira rispetto alla fase di nistagmo veloce
Difficoltà di equilibrio	Da lieve a moderata; consente di camminare	Grave; non consente di stare in piedi o di camminare
Nausea, vomito	Possono essere gravi	Variabili
Ipoacusia, acufene	Comuni	Rari
Sintomi neurologici non uditivi	Rari	Comuni
Latenza dopo manovra provocativa diagnostica	Prolungata (fino a 20 secondi)	Breve (fino a 5 secondi)

Da voci bibliografiche: 9,10

Segni di paralisi, ipoacusia neurosensoriale e nistagmo sono indicativi di deficit vestibolare. In particolare il nistagmo verticale è predittivo nell'80% dei casi di lesione vestibolare. Il nistagmo spontaneo orizzontale, con o senza nistagmo rotatorio, è coerente con la Neuronite Vestibolare Acuta. I pazienti con vertigini periferiche hanno perdita di equilibrio, ma restano in grado di camminare; quel-

li con vertigine centrale hanno un'instabilità più grave e spesso non riescono a camminare o a mantenere una posizione ortostatica senza cadere. Sebbene il segno di Romberg sia coerente con un problema vestibolare o propriocettivo, non è particolarmente utile nella diagnosi della vertigine. Il valore predittivo del test di Romberg si ferma infatti al 20% di valore predittivo per i disturbi vestibolari

periferici e non correla con cause più gravi di vertigine, quali abuso di droghe, convulsioni, aritmie, o eventi cerebrovascolari.

La manovra di Dix-Hallpike (Figura 2) può essere il test più utile da eseguire in pazienti con vertigine.

Ha un valore predittivo positivo dell'83% e negativo del 52% per la diagnosi di VPP.

Di solito, dopo avere eseguito il test, l'intensità dei sintomi indotti scompare nei casi di vertigine periferica, mentre permane per tempi più lunghi nelle forme centrali.

La combinazione di un test positivo con la manovra Dix-Hallpike e una anamnesi di vertigine o vomito suggerisce un deficit vestibolare periferico. Se la manovra provoca nistagmo puramente verticale (di solito battente) o rotatorio

senza un periodo di latenza di qualche secondo, e non scompare ripetendo le manovre, questa risposta suggerisce una causa centrale della vertigine (ad es. emorragia cerebrale o neoplasia della fossa posteriore).

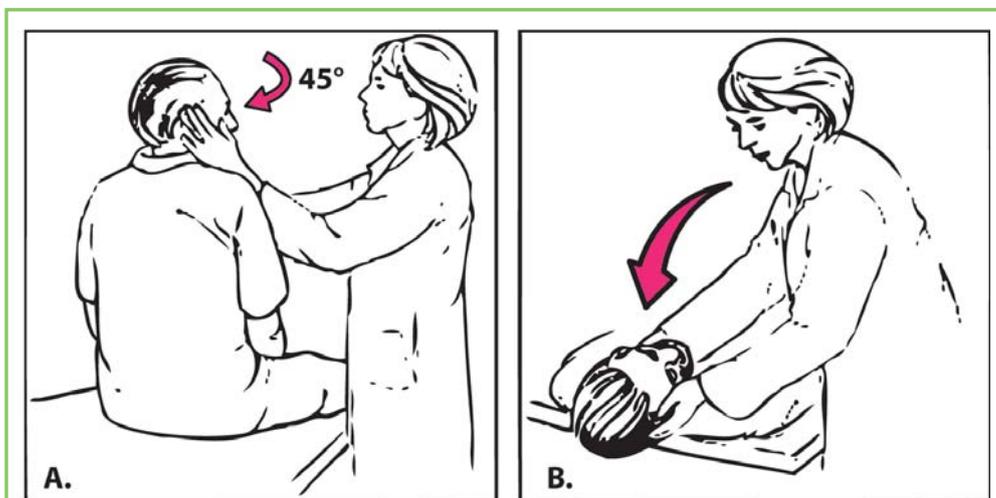
L'iperventilazione indotta per 30 secondi aiuta inoltre ad escludere cause psicogene di vertigine associata ad iperventilazione. Infine la manovra raramente causa vertigine in pazienti con fistole perilinfatiche o neuroma acustico.

Esame testa e collo

Le membrane timpaniche dovrebbero essere esaminate per verificare la presenza di vescicole (ad es. da *herpes zoster oticus* - sindrome di Ramsay Hunt) o colesteatoma. Il "segno di Hennebert", cioè l'induzione di vertigine o nistagmo ottenuti facendo pressione sul condotto uditivo, orienta alla diagnosi di fistola perilinfatica. La manovra di Valsalva (espirazione forzata con il naso a bocca chiusa per aumentare la pressione contro la tuba di Eustachio e dell'orecchio interno) può causare vertigini in pazienti con fistola perilinfatica o deiscenza del canale semicircolare anteriore (14); il valore diagnostico clinico, tuttavia, è limitato.

Esame cardiovascolare

Differenze della pressione sistolica (≥ 20 mmHg) fra i due arti superiori sono suggestive di una causa emodinamica, quale il furto della succlavia. Un aumento del battito cardiaco (ad es. 10 battiti al minuto) nei pazienti con vertigine ortostatica suggerisce problemi di disidratazione o disfunzione del SNA. La stimolazione del seno carotideo dovrebbe invece essere evitata, poiché poco utile per la diagnosi e potenzialmente pericolosa per il paziente.



Il paziente siede inizialmente sul lettino con le gambe penzolari. L'esaminatore dovrà avvertire il paziente che la manovra può provocare vertigini. L'esaminatore gira la testa del paziente da 30° a 45° verso il lato in esame (A). Il paziente tiene gli occhi aperti e lo sguardo focalizzato sugli occhi o sulla fronte dell'esaminatore. Poi l'esaminatore sostiene la testa del paziente, mentre si stende velocemente (entro due secondi) in posizione supina, facendo in modo che il collo possa pendere in leggera iperestensione oltre il bordo del lettino con una rotazione orizzontale di 20-30° (B). Dopo un periodo di latenza da 2 a 20 secondi, la comparsa di upbeat rotatorio o di nistagmo orizzontale indica un test positivo per la vertigine parossistica posizionale. L'episodio può durare da 20 a 40 secondi. Il nistagmo cambia direzione, quando il paziente ritorna in posizione seduta.

Figura 2. Manovra di Dix-Hallpike. Da voci bibliografiche: 2,13

Indagini di laboratorio

I test di laboratorio, da soli, identificano l'eziologia di vertigine in meno del 1% dei pazienti con *dizziness* e sono utili e appropriati una volta inquadrati i segni e sintomi della vertigine che orientano verso una causa sistemica, soprattutto in presenza di fattori di rischio cardiovascolari (CV), da accompagnare all'indagine strumentale.

Indagine strumentale

L'indagine strumentale (RM e TC) è molto importante nella vertigine accompagnata da segni e sintomi neurologici, fattori di rischio per malattia cerebrovascolare o ipoacusia progressiva unilaterale (15). In particolare gli studi condotti su pazienti con vertigine isolata indicano una certa correlazione con i fattori di rischio tipici delle malattie cerebrovascolari (ad es. patologia carotidea), mentre altre indagini indicano un 25% di pazienti con vertigine isolata associata ad infarto cerebellare caudale (16).

La risonanza magnetica è l'esame più appropriato per la diagnosi della vertigine per la capacità di visualizzazione della fossa cranica posteriore, dove si riscontrano la maggior parte delle patologie del sistema nervoso associate a vertigine. Inoltre la RM, insieme alla angiografia della vascolarizzazione della fossa posteriore può essere utile nella diagnosi di cause vascolari di vertigine, come l'insufficienza vertebro-basilare (IVB), la trombosi dell'arteria labirintica, o delle arterie cerebellari inferiori, anteriori o posteriori, nonché per riscontrare segni emodinamici di furto della succlavia. Le indagini strumentali possono essere utili inoltre per evidenziare infezioni estese, neoplasie, o malformazioni (17).

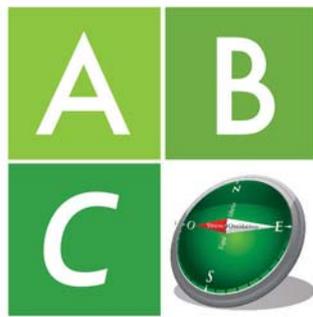
In ogni caso le indagini strumentali non sono utili nella diagnosi della VPP nella Neuronite Vestibolare Acuta o nella Malattia di Menière e rappresentano test di screening poco appropriati per le neoplasie cerebello-pontine.

Le radiografie convenzionali possono invece essere utili per escludere la vertigine cervicale (ad es. vertigine scatenata dai movimenti della testa e del collo).

Nei pazienti con sospetta vertigine su base vascolare, la presenza di tre fattori di rischio sistemici CV e la positività di un esame strumentale (RM, TC) suggerisce un approccio sintomatico ed eziologico vascolare alla vertigine, in grado di ridurre il picco acuto sintomatologico prima (ad es. betaistina) e di allentare il trigger causale che sostiene la sintomatologia immediatamente dopo (ad es. farmaci antitrombotici e fibrinolitici di parete).

Bibliografia

1. Casani AP, Guidetti G, Manfrin M, Messina A. NEOS. Nuove evidenze, orientamenti e strategie nella clinica dei disturbi audio-vestibolari di natura vascolare. Napoli: Mediserve 2011.
2. Derebery MJ. The diagnosis and treatment of dizziness. *Med Clin North Am* 1999;83:163–77.
3. Brandt T, Bronstein AM. Cervical vertigo. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:8–12.
4. Solomon D. Distinguishing and treating causes of central vertigo. *Otolaryngol Clin North Am* 2000;33:579–601.
5. Drozd CE. Acute vertigo: peripheral versus central etiology. *Nurse Pract* 1999;24:147–8.
6. Baloh RW. The dizzy patient. *Postgrad Med* 1999;105:161–4,167–72.
7. Hoffman RM, Einstadter D, Kroenke K. Evaluating dizziness. *Am J Med* 1999;107:468–78.
8. Rosenberg ML, Gizzi M. Neurotologic history. *Otolaryngol Clin North Am* 2000;33:471–82.
9. Baloh RW. Differentiating between peripheral and central causes of vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;119:55–9.
10. Buttner U, Helmchen C, Brandt T. Diagnostic criteria for central versus peripheral positioning nystagmus and vertigo: a review. *Acta Otolaryngol* 1999;119:1–5.
11. Berkowitz BW. Matutinal vertigo. Clinical characteristics and possible management. *Arch Neurol* 1985;42:874–7.
12. Kentala E, Rauch SD. A practical assessment algorithm for diagnosis of dizziness. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;128:54–9.
13. Saeed SR. Fortnightly review. Diagnosis and treatment of Menière's disease. *BMJ* 1998;316:368–72.
14. Minor LB, Solomon D, Zinreich JS, Zee DS. Sound- and/or pressure-induced vertigo due to bone dehiscence of the superior semicircular canal. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124:249–58.
15. Ojala M, Ketonen L, Palo J. The value of CT and very low field MRI in the etiological diagnosis of dizziness. *Acta Neurol Scand* 1988;78:26–9.
16. Norrving B, Magnusson M, Holtas S. Isolated acute vertigo in the elderly; vestibular or vascular disease? *Acta Neurol Scand* 1995;91:43–8.
17. Gizzi M, Riley E, Molinari S. The diagnostic value of imaging the patient with dizziness. A Bayesian approach. *Arch Neurol* 1996;53:1299–304.

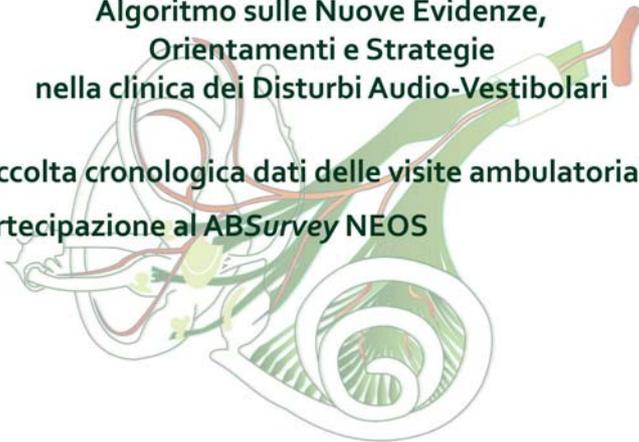


"ABC Compass NEOS"

Audio-Balance Compass:

Algoritmo sulle Nuove Evidenze,
Orientamenti e Strategie
nella clinica dei Disturbi Audio-Vestibolari

- Raccolta cronologica dati delle visite ambulatoriali
- Partecipazione al ABSurvey NEOS



Desidero richiedere una copia del software
ABC Compass NEOS e aderire al Expert Panel NEOS per
l'apertura del registro ABSurvey di Otoneurologia
all'indirizzo web: www.otoneurologia.it/abcompass.html

Nome _____

Cognome _____

Indirizzo _____

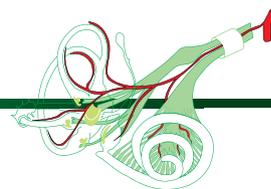
CAP _____ CITTÀ _____ Prov. _____

E-mail _____

Telefono _____ Firma _____ Data _____

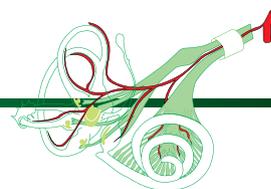
Trattamento dei dati personali. In conformità alla legge 675/96 sulla tutela dei dati personali, Mediserve srl garantisce la riservatezza dei dati da Lei forniti. Tali informazioni saranno custodite nel nostro archivio elettronico ed utilizzate al solo scopo di eventuali proposte commerciali; in qualsiasi momento sarà possibile richiederne la rettifica o la cancellazione.

Sistema Esperto



- Raccolta organizzata per il *self-assessment*.
- Possibilità di aderire al *Expert Panel NEOS* per l'apertura del registro ABSurvey di Otoneurologia (www.otoneurologia.it/abcompass.html).
- Apertura del registro ABSurvey NEOS per il censimento delle patologie audio-vestibolari.

Credits



- Algoritmo aggiornabile in automatico, con un solo "click".
- Questionari per il paziente DHI (Dizziness Handicap Inventory) e THI (Tinnitus Handicap Inventory) stampabili.



"ABC_{Compass} NEOS"

Audio-Balance *Compass*

Progetto scientifico a cura del Board NEOS

DALLA LETTERATURA

a cura di Alfonso Scarpa

- **Vertigine Posizionale Parossistica: follow-up a breve e lungo termine**
- **Farmacoterapia dei disturbi vestibolari e del nistagmo**
- **Malattia di Menière: attualità e prospettive**

Vertigine Posizionale Parossistica: follow-up a breve e lungo termine

Tratto da: Leopardi G, et al. Paroxysmal positional vertigo: short- and long-term clinical and methodological analyses of 794 patients. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2003;23:155-60.

In uno studio di monitoraggio clinico, *short-term* e *long-term*, della Vertigine Posizionale Parossistica (VPP), condotto da otto centri clinici di Otorinolaringologia in Italia per 6 anni (1995-2001) con il medesimo protocollo diagnostico e terapeutico su 794 pazienti con diagnosi di VPP, sono state valutate l'evoluzione clinica della sindrome vertiginosa e l'utilità di un follow-up appropriato per il monitoraggio della sintomatologia residua e nella prevenzione delle recidive.

La diagnosi comprendeva l'anamnesi dei fattori di rischio, un bilancio otoneurologico completo, esami ematochimici "di base" ed il monitoraggio della pressione arteriosa, ai quali affiancare accertamenti strumentali di secondo livello, laddove necessari per completare l'inquadramento diagnostico.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti alla manovra riabilitativa più adatta al caso (Semont, Epley, Parnes per il canale posteriore; quelle Vannucchi-Vicini, "barbecue" di Gufoni per il canale laterale), effettuando una verifica post-trattamento nel corso della prima settimana, quindi visite di controllo a 1 mese, 6 mesi e 12 mesi dalla risoluzione della sintomatologia. Successivamente, ove possibile, i pazienti sono stati ricontattati proponendo un questionario ed una nuova visita di controllo a 2 anni.

La VPP è risultata più frequente nel sesso femminile nella 5^a-6^a decade di vita, con un interessamento prevalente dei canali semicirculari posteriori (88,8%), mentre i canali semicirculari laterali erano interessati solo nel 6,8% dei casi, e sono risultate rare le forme multicanalari monolaterali (2,7%) o bilaterali (1,7%).

Le manovre sono risultate equivalenti per efficacia, con una maggiore latenza temporale per la risoluzione dei sintomi nelle forme laterali. Le recidive (ripresa della patologia a carico dei medesimi canali semicirculari) sono state valutate a distanza di almeno 15 giorni dalla negativizzazione del quadro clinico, mentre le ricadute (nuova manifestazione a carico di canali semicirculari differenti) sono state monitorate per tutto il periodo di follow-up.

A sei mesi la VPP si è ripresentata complessivamente nel 12,4% dei casi, mentre l'1,5% è andato incontro a cronicizzazione. Le recidive hanno riguardato il 9,3% del campione, mentre le ricadute hanno riguardato il 3,1% dei casi, di cui un terzo di presentava almeno due fattori di rischio.

La Vertigine Parossistica Posizionale (VPP) è la patologia più frequente che colpisce il sistema vestibolare periferico, ma solo negli ultimi venti anni sono stati sviluppati protocolli diagnostico-terapeutici specifici, aspetto che rende importante proseguire con una ricerca clinica che definisca al meglio la storia naturale di questa sindrome vertiginosa, per raffinare l'approccio ai diversi sottogruppi di pazienti.

Ad esempio, negli anni la natura benigna della VPP è stata oggetto di rivalutazione da parte di molti autori, a causa della individuazione di forme recidivanti, ricadute e cronicizzazioni, che nel loro complesso colpiscono dal 10% al 20% dei pazienti trattati e richiedono successive sedute di intervento con manovre riabilitative.

Il trattamento della VPP varia notevolmente, non soltanto per l'introduzione continua di nuove procedure, ma anche perché la maggior parte degli specialisti tendono a ritagliare "su misura" il tratta-

mento, sulla base delle esigenze del paziente o della propria esperienza. Tuttavia, indipendentemente dalla facoltà di scegliere autonomamente la terapia, gli specialisti potrebbero avvalersi di protocolli diagnostico-terapeutici condivisi e validati, come di un utile strumento di orientamento, relativamente all'efficacia delle varie procedure e all'approccio da adottare, per evidenziare possibili recidive in popolazioni omogenee di pazienti vertiginosi.

È importante però, se si vogliono creare standard di riferimento clinici, che la proposta di linee guida possa fondarsi su diversi e ampi studi clinici condotti con un protocollo diagnostico-terapeutico comune, registrando poi i risultati delle diverse manovre riabilitative introdotte negli ultimi anni nei diversi gruppi di pazienti, stratificati per tipologia anamnestica (fattori di rischio) ed obiettiva (esame otoneurologico ed esame strumentale).

Con queste finalità è stato realizzato il grande studio prospettico multicentrico di monitoraggio clinico a breve e a lungo termine della VPP,

che per la prima volta in Italia ha utilizzato un protocollo diagnostico-terapeutico comune su 794 pazienti con diagnosi di VPP (Figura 1).

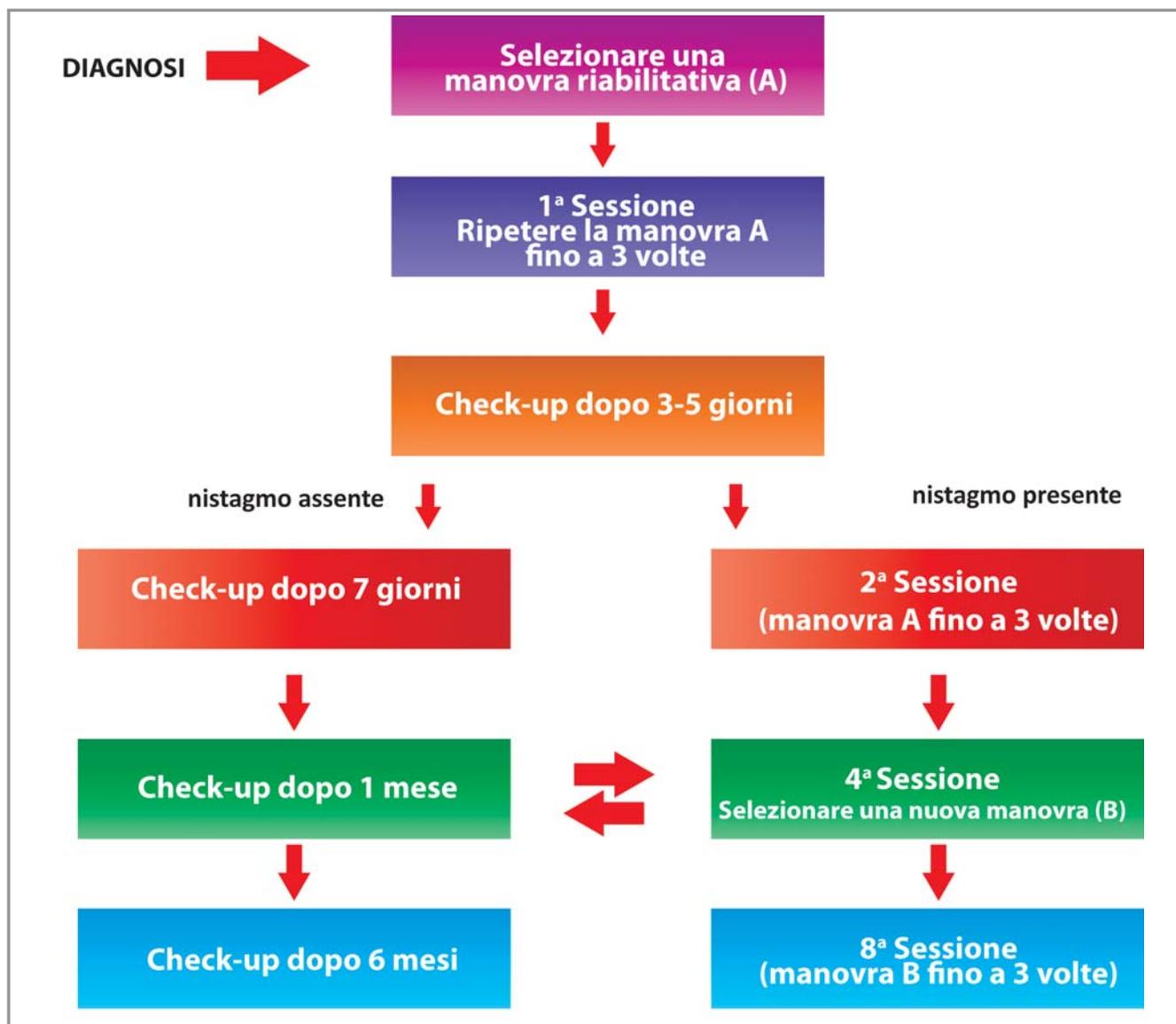


Figura 1. Protocollo terapeutico (mod. da Leopardi et al, Acta Otorhinolaryngol Ital 2003).

L'analisi dei 794 pazienti (età media 54,9 anni) raccolti negli 8 centri aderenti al protocollo comune mostra un rapporto di prevalenza fra i sessi con tasso di incidenza della VPP pari a 1,7:1 tra femmine e maschi ed una incidenza maggiore fra i 50 e i 60 anni (55,6% dei casi), con riduzione nella 7ª e 8ª decade di età, più marcata nel sesso femminile, aspetto che suggerisce un ruolo potenziale del metabolismo ormonale femminile nei meccanismi che conducono alla degenerazione maculare ed al rilascio degli otoliti. In particolare, nello studio multicentrico il 23,2% dei 794 casi era di sesso femminile, in età compresa tra i 45 ed i 55 anni, e presentava colesterolemia elevata e sintomi clinici tipici della perimenopausa (disturbi ormonali), suggerendo una possibile influenza dei fattori endocrini nella patogenesi della VPP.

Questi dati sono in linea con la letteratura internazionale che mostra una prevalenza di VPP nel sesso femminile.

I canali semicirculari verticali (CSV) sono risultati i più colpiti (88,8% dei casi), con una maggiore incidenza del lato destro (rapporto: 1,3 / 1). Le forme atipiche che coinvolgono la *crus comune* dei canali semicirculari verticali pesano per il 14,3%, rispetto al 6,8% delle forme laterali (CSL), che sono prevalentemente geotropiche (68,5%) (Figura 2).

L'impiego del protocollo diagnostico-terapeutico ha garantito un completo recupero con la prima manovra liberatoria nel 48,9% dei casi, indipendentemente dal canale o lato interessato. Molti degli altri casi sono stati risolti in occasione del primo *follow-up* durante le prime settimane. In particolare il 22,4% dei casi richiede 3 o più

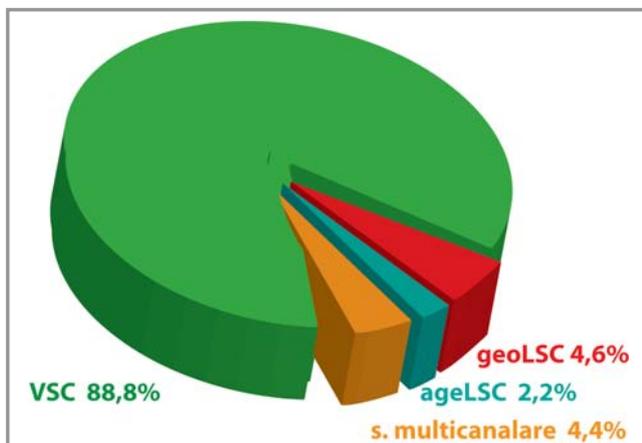


Figura 2. Incidenza (%) di forme cliniche di VPP (mod. da Leopardi et al, Acta Otorhinolaryngol Ital 2003).

sessioni di riabilitazione, con necessità di cambiare la manovra iniziale nel 10,8% dei casi. Infine l'1,5% dei soggetti ha mantenuto una sintomatologia cronica residuale, senza riuscire ad ottenere un completo recupero. Questi pazienti, in particolare, mostrano periodi di instabilità caratterizzati da frequenti recidive (Tabella 1).

	Recidive	Ricadute	Forme croniche
CSV	8,9%	2,9%	1,8%
CSL	9,6%	3,5%	1,4%
Totale	9,3%	3,1%	1,5%

TABELLA 1 – Incidenza (%) nella popolazione dello studio) di recidive, ricadute e forme croniche, relativamente al canale interessato.

A sei mesi di *follow-up*, le recidive (medesimi canali semicircolari) riguardavano il 9,3% dei casi, senza differenze significative tra le forme verticali (8,9%) e quelle laterali (9,6%), mentre le ricadute (differenti canali semicircolari) sono state rilevate nel 3,1% dei casi, per un totale del 12,4% di casi che hanno avuto nuove manifestazioni di VPP nel primo semestre. Oltre un terzo delle ricadute (35,3%) mostra una correlazione con almeno 2 fattori di rischio (soprattutto cardiovascolari e endocrino-metabolici della malattia) (Figura 3). L'incidenza complessiva delle recidive (12,4%) è un valore inferiore a quelli rappresentati in letteratura, che avvalorano il ruolo di un attento *follow-up* del paziente con VPP, utile ad identificare e trattare tutti i pazienti che non hanno completamente recuperato dopo le manovre riabilitative, che rappresentano il sottogruppo più vulnerabile a forme di "ricorrenza" della patologia. Nei pazienti osservati fino a 2 anni di *follow-up* (solo il 18% dei casi), la percentuale di ricadute è salita al 19,6%.

Gli autori concludono indicando come il protocollo diagnostico-terapeutico integrato con un *follow-up short term e long-term* sia particolarmente efficace nel controllo delle ricorrenze di VPP (recidive + ricadute), ottenendo una percentuale di nuovi casi inferiore rispetto a quella riportata in altri studi.

L'obiettivo comune del clinico con il proprio paziente di ottenere una completa risoluzione della sintomatologia, rappresenta la prima leva motivazionale che garantisce l'aderenza del paziente al protocollo di follow-up della sintomatologia residuale.

Inoltre, l'approccio clinico standardizzato per frequenza delle visite di controllo e numero di manovre da eseguire, insieme alle indagini cliniche, da effettuare prima e dopo il trattamento, permette di creare dei parametri omogenei per la comunità scientifica, sui quali misurare ed implementare lo stato dell'arte della più frequente patologia vestibolare.

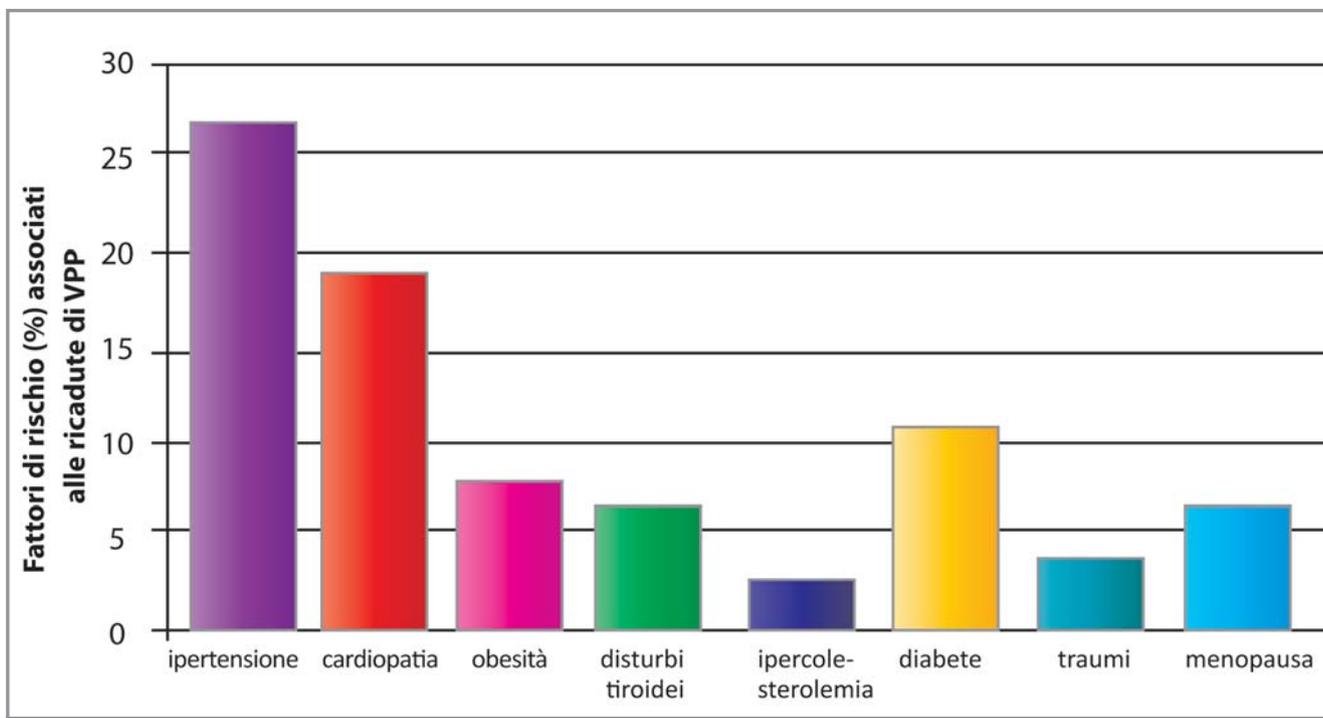


Figura 3. Distribuzione (%) di fattori di rischio associati, nella popolazione dello studio (mod. da Leopardi et al, Acta Otorhinolaryngol Ital 2003).

Bisogna infine considerare che solo il 5% dei pazienti ha effettuato esercizi domiciliari secondo lo schema Brandt-Darhoff, in quanto è improbabile garantire una corretta esecuzione, in particolare nei pazienti affetti da sintomatologia importante o che siano parti-

colarmente ansiosi. Gli esercizi domiciliari risultano invece efficaci nei pazienti che mostrano recupero spontaneo e/o con sintomatologia blanda, oltre che in coloro che cronicizzano le manifestazioni cliniche (Wilhelmsen et al, 2009)

Farmacoterapia dei disturbi vestibolari e del nistagmo

Tratto da: Strupp M, Thurtell MJ, Shaikh AG, Brandt T, Zee DS, Leigh RJ. Pharmacotherapy of vestibular and ocular motor disorders, including nystagmus. *J Neurol* 2011;258:1207-22.

I disturbi vestibolari sono sindromi senso-motorie che possono dipendere da varie eziologie e patogenesi, che spesso sono spiegabili solo attraverso un approccio interdisciplinare. Dopo la cefalea, la vertigine è una delle più frequenti sintomatologie con una prevalenza che tocca quasi il 30% della popolazione adulta, almeno una volta, nel corso della vita. I trattamenti sintomatici più comuni sono finalizzati ai disturbi vestibolari, periferici e centrali, e su movimenti oculari patologici (nistagmo).

Il successo della farmacoterapia nei disturbi vestibolari, periferici e centrali, e nei disturbi oculo-motori associati quali il nistagmo, dipendono da una diagnosi corretta, dalla scelta del giusto principio attivo, da un dosaggio appropriato e dalla applicazione del protocollo terapeutico per una durata sufficiente di tempo. Esistono sette classi di farmaci che possono essere impiegati come sintomatici nei disturbi vestibolari, che comprendono: *antiemetici, anti-infiammatori, anti-Menièrè, anti-emicranici, anti-depressivi, anti-convulsivanti e amminopiridine*.

Nella maggior parte dei casi la diagnosi è basata sulla anamnesi e sull'esame obiettivo, senza ulteriori indagini strumentali e/o di laboratorio per orientamento/conferma della ipotesi diagnostica, mentre la scelta del principio attivo si basa spesso su studi di efficacia non controllati, soprattutto in relazione al dosaggio, spesso troppo basso o troppo alto, con conseguente inefficacia/intolleranza. Infine il periodo di trattamento non sempre è adeguato e spesso si assiste ad un impiego a lungo termine di agenti antivertiginosi, come ad esempio il *dimenidrinato*, che ritardano la compensazione centrale e possono provocare dipendenza, così come all'impiego di terapie per un periodo insufficiente, come nel caso della Malattia di Menière o nella emicrania vestibolare, che richiedono invece un trattamento a lungo termine.

A seconda della eziologia, i disturbi vestibolari possono essere trattati con combinazioni diverse di farmaci, oltre alla applicazione di terapie fisiche, psicoterapeutiche e più raramente interventi chirurgici.

Generalmente la prognosi è buona, sia perché la vertigine evolve con decorso favorevole grazie al compenso vestibolare, sia perché la maggior parte delle sintomatologie possono essere trattate con successo (soprattutto con farmaci o fisioterapia).

Sulla base dei sintomi caratteristici, possono essere identificate tre forme tipiche di disfunzione vestibolare periferica:

1. Deficit vestibolare unilaterale acuto o subacuto (ad es. Neurite Vestibolare Acuta), caratterizzato da vertigine rotazionale, oscillopsia e tendenza a cadere verso il lato colpito.
2. Deficit vestibolare bilaterale (vestibulopatia bilaterale), caratterizzato da instabilità della postura e nella deambulazione, con oscillopsia indotta dai movimenti del capo.
3. Stimolazione parossistica vestibolare o inibizione, caratterizzata da attacchi di vertigine e oscillopsia, come nei casi di Vertigine Posizionale Parossistica, Malattia di Menière e Neurite Vestibolare Acuta.

Neurite Vestibolare Acuta

È la seconda causa più comune di vertigine periferica e rappresenta il 7% dei pazienti ambulatoriali con un'incidenza di 3,5 casi ogni 100.000 abitanti. I principali sintomi e segni riguardano un esordio acuto con vertigine rotazionale persistente, nistagmo spontaneo orizzontale, battente verso il lato colpito, squilibrio posturale con segno di Romberg positivo (cadute verso il lato interessato ad occhi chiusi), nausea e vomito. I test calorici mostrano spesso paresi o paralisi vestibolare omolaterale.

Spesso la causa è una riattivazione di *Herpes simplex* che si annida nei gangli vestibolari, rilevabile con il dosaggio del siero, insieme all'espressione di citochine e chemochine infiammatorie (ad es. CD8 e linfociti T).

Studi controllati recenti sulla terapia della Neurite Vestibolare Acuta hanno mostrato come il Metilprednisolone (100 mg/die in fase di attacco, da ridurre progressivamente a 20 mg/die) risulti efficace (62,4% di casi migliorati nel follow-up a 12 mesi), rispetto alla combinazione con Valaciclovir (59,2% di casi migliorati) a al gruppo placebo (39,6%), nel recupero della funzione vestibolare valutata mediante test calorici entro 3 giorni dalla comparsa dei sintomi e successivamente 12 mesi dopo (ad un anno dall'esordio dei sintomi valutati con test calorici).

La terapia può essere considerata come trattamento di scelta per la neurite vestibolare e può essere combinata con esercizi vestibolari che accelerano il recupero della funzione vestibolare, ovvero con l'integrazione di farmaci, come la Betaistina, che favoriscono la compensazione vestibolare, come dimostrato in un recente studio controllato finalizzato a valutare la compensazione vestibolare centrale.

Malattia di Menière

La Malattia di Menière è caratterizzata da attacchi ricorrenti di vertigine spontanea, perdita dell'udito fluttuante e tinnito. L'incidenza in letteratura è molto variabile (da 7,5 casi per 100.000 abitanti a 160 per 100.000), anche per via del carattere idiopatico della patologia, che rende incerta la diagnosi. L'unica causa presunta attualmente è l'idrope endolinfatica, che si ritiene derivare da una produzione eccessiva di endolinfa o, al contrario, da un suo riassorbimento insufficiente. Si ritiene che l'aumento della pressione endolinfatica provochi una rottura periodica della membrana che separa lo spazio endolinfatico da quello perilinfatico, riducendo la produzione e aumentando l'assorbimento di endolinfa.

Gli obiettivi clinici del trattamento sono prevalentemente sintomatici ed includono gli attacchi di vertigine, la riduzione del tinnito, e l'inibizione della progressione della patologia che porta ad una progressiva perdita dell'udito.

Fra le opzioni di trattamento in uso, vanno ricordate la Dieta iposodica, associata a Diuretici e iniezioni intratimpaniche di Amminoglicosidi e Corticosteroidi, e la monoterapia con Betaistina.

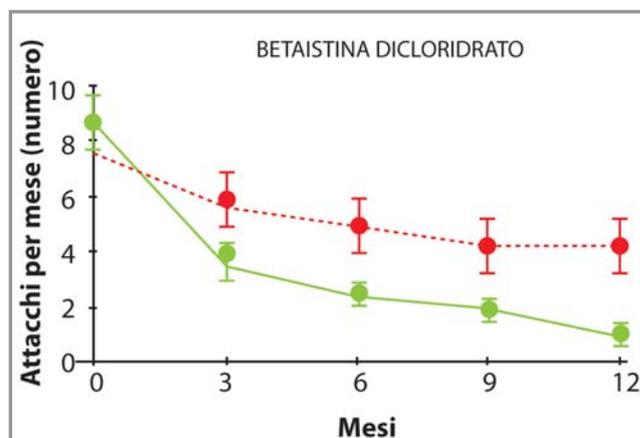
Un sondaggio nazionale presso gli Otorinolaringoiatri nel Regno Unito sui trattamenti correnti per la Malattia di Menière rivela che il 94% utilizza Betaistina, il 71% una dieta iposodica, il 63% diuretici, il 52% e circa il 50% terapia intratimpanica con Gentamicina, il cui protocollo terapeutico è ancora oggetto di studio, per il carattere ablativo sulla funzione delle *hair cells* che è in grado di controllare le crisi di vertigine ricorrente inibendo la funzione vestibolare con un tasso di successo sino al 75% (metanalisi di 15 studi su 627 pazienti). Una inibizione completa della funzione vestibolare sembra probabilmente non necessaria per un controllo sostanziale delle crisi di vertigine ed è spesso sufficiente arrivare al primo segno di ipofunzione vestibolare (ad es. nistagmo spontaneo o impulso head-test positivo).

Un'altra pratica riguarda l'iniezione intratimpanica con Corticosteroidi (ad es. Desametasone 10 mg/die) che permette il controllo degli episodi vertiginosi fino al 50% dei pazienti con Malattia di Menière, attraverso sedute ripetute di iniezione. La sicurezza delle iniezioni intratimpaniche del Desametasone è stata valutata utilizzando potenziali evocati otoacustici (VEMPs).

Un approccio distinto alla Malattia di Menière riguarda la terapia con Betaistina, che punta ad un controllo degli episodi di vertigine ricorrente attraverso la stimolazione del compenso vestibolare ed al miglioramento del *turn-over* endolinfatico.

La Betaistina è un H1-agonista e H3-antagonista che agisce sugli sfinteri precapillari della *stria vascularis*, favorendo la riduzione della produzione di endolinfa e l'aumento del suo riassorbimento. Uno studio recente con Betaistina dicloridrato in 112 pazienti affetti da Malattia di Menière ha dimostrato come gli alti dosaggi (48 mg x 3 volte al giorno) a lungo termine (12 mesi) siano più efficaci dei dosaggi inferiori (16-24 mg x 3 volte al giorno) a breve termine (Figura 4).

Ad oggi il trattamento farmacologico di scelta per la Malattia di Menière è la Betaistina dicloridrato, con un dosaggio di almeno 48 mg tre volte al giorno, per almeno 6-12 mesi (Strupp et al, 2008).



Basso dosaggio (cerchio rosso, linea tratteggiata) = 16 o 24 mg tre volte al giorno.

Dosaggio elevato (cerchio verde, linea continua) = 48 mg tre volte al giorno.

Nel grafico sono indicati: il numero medio di attacchi/mese (\pm SEM) durante i 3 mesi precedenti il trattamento (mesi 0) ed il numero di attacchi/mese durante la terapia (mesi 3, 6, 9, 12).

Dopo 12 mesi, la media (mediana) del numero di attacchi è scesa da 7,6 (4,5) a 4,4 (2,0) (p 0,0001) nel gruppo a basso dosaggio, e da 8,8 (5,5) a 1,0 (0,0) (p 0,0001) nel gruppo ad alto dosaggio.

Figura 4. Effetti del trattamento con Betaistina dicloridrato a basso e alto dosaggio sulla frequenza degli attacchi di vertigine in 112 pazienti con Malattia di Menière. Dopo 12 mesi il numero di attacchi si è ridotto significativamente nel gruppo ad alto dosaggio rispetto al gruppo a basso dosaggio (mod. da Strupp et al, Acta Otolaryngol 2008).

In alternativa, nelle forme unilaterali, la Gentamicina trans-timpanica (20-40 mg/iniezione) a intervalli di 4-8 settimane, a seconda dell'efficacia nel controllo degli episodi di vertigine ricorrente.

Emicrania vestibolare

La vertigine emicranica è sempre di più considerata come la causa centrale più comune di attacchi ricorrenti di vertigine. Gli attacchi ricorrenti comprendono varie combinazioni di vertigine, atassia posizionale e posturale, fotofobia e fonofobia, oltre a sintomi tipici del tronco encefalico, accompagnati da senso di pressione al capo, dolore, nausea e/o vomito.

Il trattamento prevede Beta-bloccanti (Propranololo o Metoprololo), Acido valproico, o Topiramato per almeno 3-6 mesi.

Gli Antidepressivi triciclici in combinazione con una dieta appropriata rispondono fino al 95% dei casi. Attualmente, solo il trattamento standard per l'emicrania con aura può essere raccomandato per l'emicrania vestibolare.

Nistagmo patologico e alterazione dei movimenti saccadici centrali

Caratteristiche, patogenesi e trattamento delle forme di nistagmo downbeat, upbeat, acquisito pendolare, periodico alternato e infantile (congenito) sono riassunti in Tabella 2.

	Nistagmo downbeat (DBN)	Nistagmo upbeat (UBN)	Nistagmo pendolare acquisito (APN)	Nistagmo periodico alternante (PAN)	Nistagmo infantile (congenito)
Direzione del nistagno (fase veloce)	Verso il basso, può essere diagonale con fissazione laterale	Verso l'alto	Per lo più orizzontale, può avere componenti verticali e/o rotatorie	Orizzontale	Per lo più orizzontale; può avere componenti rotatorie e leggermente verticali
Morfologia dell'onda (fase lenta)	A scosse (jerk), velocità della fase lenta costante, crescente o decrescente	A scosse (jerk), velocità della fase lenta costante, crescente o decrescente	Fase lenta pendolare, sinusoidale	A scosse (jerk), velocità della fase lenta per lo più costante	Fasi lente in accelerazione; periodi di foveazione mentre l'occhio è momentaneamente fermo
Caratteristiche particolari	Aumento di intensità durante fissazione laterale e in basso; a volte influenzata da convergenza	Aumento di intensità durante fissazione verso l'alto; può cambiare in DBN in convergenza	Associato con altre oscillazioni (es. velo palatino) e con ipertrofia del nucleo olivare inferiore	Cambi di direzione ogni 90–120 s	Zona nulla, nella quale il nistagmo è minimo; spesso soppresso con convergenza
Siti della lesione	Cervelletto (ipofunzione flocculare bilaterale); raramente lesioni del tronco encefalico inferiore	Midollo interno, giunzione ponto-mesencefalica, raramente cervelletto	Sindrome pontomidollare, con probabile interessamento di componenti della integrazione neurale per mantenere lo sguardo fisso	Cervelletto (nodulo, uvula)	Incerta; alcuni casi sono associati con anomalie del sistema afferente visivo
Eziologia	Tumori del cervelletto, stati degenerativi, malformazione di Chiari e ictus; idiopatico; spesso associato con vestibulopatia bilaterale e neuropatia	Infarto del tronco encefalico o del cervelletto e tumori; encefalopatia di Wernicke	Sclerosi multipla, tremore oculo-palatale dovuto a infarto del tronco encefalico o del cervelletto con interessamento del triangolo di Guillain-Mollaret	Degenerazione cerebellare, anomalie cranio-cervicali, sclerosi multipla, tumori e infarto cerebellari	Incerta; può essere associata con anomalie del sistema afferente visivo; ereditaria in alcuni pazienti (es. mutazioni FRMD7)
Trattamento	4-Aminopiridina (5–10 mg tid), 3,4-Diaminopiridina (10–20 mg tid), Baclofen (5 mg tid), Clonazepam (0,5 mg tid)	Spesso transitorio, trattamento spesso non necessario; Baclofen (5–10 mg tid), 4-Aminopiridina (5–10 mg tid)	Memantina (10 mg qid) Gabapentin (300 mg qid)	Baclofen (5–10 mg tid)	Gabapentin (300 mg qid) Memantine (10 mg qid)

Legenda: tid (*ter in die*), tre volte al giorno; qid (*quater in die*), quattro volte al giorno.

TABELLA 2 – Riassunto delle caratteristiche cliniche, fisiopatologia, eziologia, sede della lesione, e correnti opzioni di trattamento per le forme comuni di nistagmo centrale.

Malattia di Menière: attualità e prospettive

Tratto da: Friis M et al. A potential portal flow in the inner ear. *Laryngoscope* 2007;117:194-8

La Malattia di Menière è una delle patologie di più frequente riscontro nella pratica ambulatoriale dei disturbi vestibolari, insieme alla Vertigine Posizionale Parossistica ed alla Neurite Vestibolare Acuta. Tuttavia, l'eziologia di questa patologia non è mai stata chiarita ed il meccanismo patogenetico più accreditato per l'es-

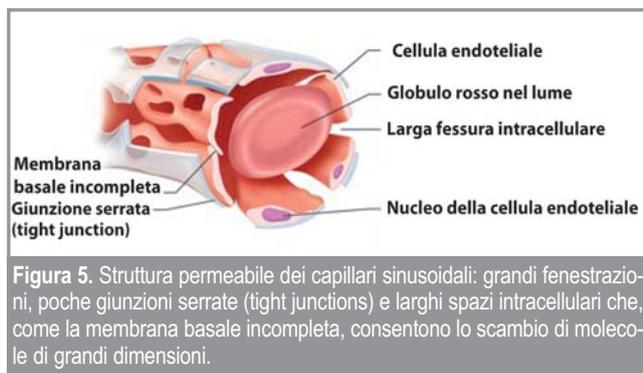
acerbazione delle crisi di vertigine ricorrente che caratterizzano la storia naturale della malattia si concentrano sulla formazione di un idrope endolinfatico nell'orecchio interno, causato da un eccesso di produzione di endolinfa o da un suo riassorbimento inadeguato. Quest'ultima ipotesi è stata approfondita in un recente studio spe-

rimentale condotto dal gruppo danese di Friis, che ha indagato per la prima volta gli effetti di un'ostruzione dell'acquedotto vestibolare venoso (VVA), sulla scorta degli studi condotti dal gruppo di Zamboni sulla CCVSI (*Chronic cerebrospinal venous insufficiency*), rilevabile con esame sonologico TCCS/ECD (*Transcranial-Colour-Coded-Sonography/Echo-Colour-Doppler*), effettuato con un apparecchio appositamente adattato allo studio dei vasi venosi del collo e del cranio, seguito da venografia mediante catetere di conferma. Lo scopo dello studio di Friis è stato quello di visualizzare la direzione di flusso del sangue nella porzione extraossea della vena dell'acquedotto vestibolare (VVA) in condizioni fisiologiche e con ostruzione nella parte distale del VVA, prima della fusione con il seno sigmoideo, per verificare l'eventuale inversione di flusso, che aprirebbe nuovi scenari nella ricerca della eziologia che conduce all'idrope endolinfatico. Un'inversione della direzione del flusso nel VVA verso l'orecchio interno potrebbe causare circolazione portale nella parte interna dell'orecchio, attraverso le anastomosi artero-venose vestibolari. In questo caso il sangue venoso drenato dal sacco endolinfatico entrerebbe in un circolo portale (inversione del flusso) nell'orecchio interno, che può causare disturbi dell'omeostasi endolinfatica con potenziali sintomi analoghi a quelli osservati nella Malattia di Menière. Lo studio è stato condotto *in vivo* mediante microscopia a fluorescenza e ha dimostrato l'inversione della direzione del flusso venoso attraverso il VVA verso l'orecchio interno.

Negli esseri umani, la vena dell'acquedotto vestibolare (VVA) drena l'utricolo, i canali semicircolari e il dotto del sacco endolinfatico (ES) prima di sfociare nel bulbo giugulare o nel seno petroso inferiore. Nel ratto, la VVA drena l'utricolo attraverso la venula sacciforme e le venule dei canali semicircolari. La parte restante dell'apparato cocleo-vestibolare viene drenata dalla vena dell'acquedotto cocleare. L'acquedotto vestibolare dei ratti riceve tre o quattro venule di raccolta dal sacco endolinfatico e risulta anatomicamente paragonabile a quello presente negli esseri umani.

Partendo da precedenti indagini che hanno evidenziato l'occlusione, la parziale obliterazione, ovvero l'assenza dell'acquedotto vestibolare in pazienti affetti da Malattia di Menière, nello studio di Friis l'inversione del flusso venoso nell'acquedotto vestibolare e la conseguente ipertensione venosa nell'orecchio interno sono stati proposti come ipotesi causale di Malattia di Menière.

Poiché il sacco endolinfatico è circondato da capillari fenestrati (Figura 5) ed è stato descritto come potenziale organo endocrino,



la microcircolazione e in particolare il drenaggio dell'endolinfa risultano di grande interesse.

La direzione fisiologica del flusso di sangue, dal sacco endolinfatico al seno sigmoideo, attraverso la vena dell'acquedotto vestibolare, è stata visualizzata con microscopia a fluorescenza, così come è stata rilevata immediatamente l'inversione della direzione del flusso sanguigno verso l'orecchio interno dopo avere indotto ostruzione per coagulazione nella parte distale dell'acquedotto vestibolare, in prossimità del seno sigmoideo (Figura 6).

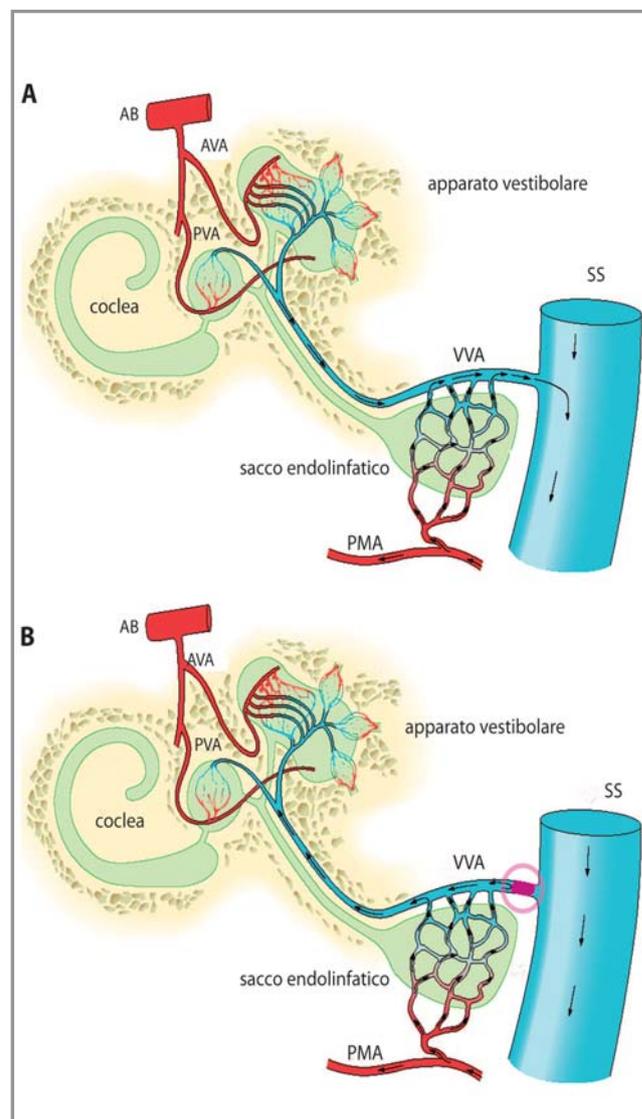


Figura 6. Schema grafico che mostra il flusso fisiologico del sangue nella vena dell'acquedotto vestibolare (VVA) (A) e l'esito di una trombosi nella parte più distale del VVA (B). L'arteria meningea posteriore (PMA) distribuisce sangue alla microcircolazione del sacco endolinfatico, prima di scaricarsi in VVA. L'apporto di sangue alla coclea e all'apparato vestibolare deriva dall'arteria basilare (AB), dall'arteria vestibolare anteriore (AVA) e posteriore (PVA). In (B), il drenaggio dal VVA al seno sigmoideo (SS) è stato interrotto, invertendo il flusso di sangue nel VVA verso l'apparato vestibolare.

Ulteriori prove di ostruzione per trombosi indotte nella porzione prossimale dell'acquedotto vestibolare (VVA), in corrispondenza del punto di inserimento delle vene che drenano dal sacco endolinfatico, non hanno prodotto pari inversione di flusso.

In alcune parti dell'apparato vestibolare caratterizzate da anastomosi artero-venosa, come nel microcircolo dell'utricolo, il sangue venoso potrebbe miscelarsi con quello arterioso, facendo rientrare il sangue drenato dal sacco endolinfatico nuovamente nella circolazione capillare dell'orecchio interno, creando quindi una circolazione portale vera e propria. È da notare come il sacco endolinfatico rilasci fisiologicamente nel flusso venoso dell'acquedotto vestibolare proteine e piccoli quantitativi di un ormone natriuretico che, nel caso rientri nella circolazione dell'orecchio interno per inversione della direzione del flusso sanguigno, potrebbe determinare a livello delle *dark cells* importanti alterazioni del contenuto elettrolitico (Na^+/K^+) dell'endolinfa, che è alla base del corretto funzionamento delle cellule ciliate, con effetti biologici compatibili con la sintomatologia osservata nella Malattia di Menière.

La presente indagine indica come un'occlusione distale della vena dell'acquedotto vestibolare (VVA), peraltro già descritta in pazienti menierici, dovuta ad una trombosi potrebbe produrre un flusso retrogrado temporaneo o permanente, in base all'evoluzione della trombo, che può lissarsi, ricanalizzando la vena, propagarsi mantenendo l'occlusione, ovvero organizzarsi in tessuto fibrotico con conseguente ostruzione parziale o totale della vena, in funzione del grado di lisi subita dal trombo. Secondo questa ipotesi, pazienti soggetti a microtrombosi ripetute a livello del VVA distale, in grado di invertire il flusso, sono compatibili con i sintomi fluttuanti della Malattia di Menière.

Secondo questi risultati, l'inversione del flusso del VVA avviene solo in caso di occlusione distale al punto di inclusione delle vene di drenaggio che provengono dal Sacco Endolinfatico, provocando un aumento di pressione nell'acquedotto vestibolare che è da un punto di vista emodinamico, prima ancora che endocrinologico) un *trigger* infiammatorio microcircolatorio a monte del punto di occlusione, come si evidenzia in tutte le strutture microcircolato-

rie colpite da ipertensione venosa nei diversi distretti dell'organismo. L'anatomia funzionale venosa infatti prevede un drenaggio del sangue dal microcircolo alle venule ed alle vene con un progressivo abbattimento della pressione. Un'inversione del flusso al contrario produce picchi ipertensivi a livello del microcircolo sia per il contrasto tra il flusso arterioso e quello venoso retrogrado, sia per l'effetto fisico di capillarità descritto dalla meccanica dei fluidi, cioè il passaggio da vasi di maggiore calibro a vasi di minore calibro, che sono in un'ottica di medicina traslazionale, fonte di sintomatologia ad eziologia venosa.

Ulteriori studi sulla Vena dell'Acquedotto Vestibolare (VVA) di primati hanno evidenziato come l'induzione di un idrope endolinfatico sia in grado di provocare degenerazione neurosensoriale (cellule ciliate) solo in presenza di un'inversione del flusso nell'acquedotto vestibolare. Studi sulla conformazione delle ossa temporali, del canale paravestibolare di drenaggio dell'endolinfa e del VVA mostrano un'uscita del canale paravestibolare direttamente nella fossa cranica posteriore nel 74,1% dei pazienti menierici, rispetto al 40,7% dei controlli, con sezioni del canale inferiori. In altri casi patologici è stata evidenziata la presenza di sezioni di piccolo diametro del canale paravestibolare, mentre sono stati registrati casi nei quali il VVA era assente (14,8% dei pazienti menierici) o mancante della parte prossimale al Sacco Endolinfatico. In particolare l'assenza dell'acquedotto venoso vestibolare, rilevata esclusivamente nei pazienti menierici, potrebbe non essere una malformazione primitiva, ma piuttosto il frutto della sostituzione del tessuto venoso con tessuto fibrotico e connettivale secondaria ad uno o più eventi trombotici.

Va sottolineato inoltre come il decorso del VVA nella fossa cranica posteriore lo renda vulnerabile a qualsiasi lesione traumatica o patologica. In alcuni casi infatti la formazione di un diverticolo nel bulbo venoso giugulare può simulare la sintomatologia della Malattia di Menière.

Gli autori concludono indicando come l'inversione del flusso della vena dell'acquedotto vestibolare, per via di un'occlusione distale al sacco endolinfatico possa determinare una sindrome simile alla Malattia di Menière.

Bibliografia

- Friis M, Qvortrup K. A potential portal flow in the inner ear. *Laryngoscope* 2007;117:194-8
- Leopardi G, Chiarella G, Serafini G, Pennacchi A, Bruschini L, Brizi S, Tasca I, Simoncelli C, Cassandro E. Paroxysmal positional vertigo: short- and long-term clinical and methodological analyses of 794 patients. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2003;23:155-60.
- Strupp M, Thurtell MJ, Shaikh AG, Brandt T, Zee DS, Leigh RJ. Pharmacotherapy of vestibular and ocular motor disorders, including nystagmus. *J Neurol* 2011;258:1207-22
- Wilhelmsen K, Ljunggren AE, Goplen F, Eide GE, Nordahl SH. Long-term symptoms in dizzy patients examined in a university clinic. *BMC Ear Nose Throat Disord* 2009;9:2.

EQUILIBRIO E POSTURA

In scena con il canto lirico il paradigma del perfetto equilibrio psicofisico e sensoriale

L'attivazione corticale dei circuiti audio posturali vocali coscienti (APVC) permette al cantante lirico di mantenere il necessario controllo della postura e del suono emesso

Teresa Nicoletti¹, Aldo Messina²

¹Medico Specialista in Audiologia, Mezzosoprano, Compositrice

²Responsabile Ambulatorio di Otoneurologia A.U.O. Policlinico "Paolo Giaccone", Palermo

Messaggi chiave

1. Nel canto lirico, atteggiamenti posturali e movimenti tecnici atti alla fonazione devono essere controllati coscientemente sempre, in ogni momento. Una distrazione infatti può provocare errori in grado di compromettere l'integrità dell'organo fonatorio del cantante.
2. La postura del cantante lirico è frutto della conoscenza tecnica e dell'esperienza, quindi è prevalentemente cosciente e non determinata da un semplice riflesso di accomodazione acustica.
3. Il caratteristico "portamento nobile" del cantante lirico rivela la sua capacità di rilassare la muscolatura e di assumere una postura corretta, per muoversi e cantare in un perfetto equilibrio di forze.

La postura del cantante lirico

La figura del cantante lirico è assai complessa: deve cantare e recitare al tempo stesso, coordinando tecnica vocale e movimenti scenici. Nel canto si richiede un'esecuzione tecnicamente perfetta e nella recitazione una performance da vero attore di cinema o di teatro dettata da registi talvolta troppo esigenti.

Spesso ci si trova a cantare in situazioni difficili, per esempio nel corso di un'azione dinamica, mentre si duella o si balla, o in situazioni statiche particolari, in ginocchio o addirittura in posizione supina.

Come può allora il cantante affrontare tutto ciò senza inficiare la sua esecuzione? Sicuramente con un'adeguata postura.

La corretta postura è stata oggetto di discussione in questi anni tra i foniatrici e tra le scuole di canto lirico nel mondo e fondamentale è stato l'apporto dell'esperienza di chi ha calcato il palcoscenico adottando tutte le tecniche possibili per rilassare la muscolatura, condizione indispensabile per muoversi e cantare in un perfetto equilibrio di forze che giocano un ruolo antagonista fra di loro.

È infatti un gioco di forze che il cantante deve sapere abilmente gestire, un sottile gioco di delicati equilibri che una banale distrazione romperebbe causando anche danni irreparabili.

Controllo del diaframma

Presupposto cardine è che non ci sarà mai una corretta emissione vocale senza un adeguato appoggio e sostegno diaframmatico:

APPOGGIO DIAFRAMMATICO. Si ottiene tenendo il diaframma abbassato ed espanso (apice dell'inspirazione) e contrastando la sua risalita (sedersi sul fiato) per controllare e prolungare la colonna di fiato che, mentre fuoriesce dai polmoni, mette in vibrazione le corde vocali producendo quindi il suono durante l'espirazione controllata e ciò solitamente nell'esecuzione iniziale di una frase musicale. Il diaframma con i suoi pilastri, che si inseriscono sulle vertebre lombari e sui dischi intervertebrali, può modificare la postura attirando i lombi in avanti, di contro modificazioni del rachide possono determinare una modificazione della postura e ripercuotersi sulla funzionalità diaframmatica. Il diaframma lavora in sinergia con i muscoli inspiratori (intercostali esterni) ed i muscoli accessori. Questi sono dei muscoli che lavorando tendono ad accorciarsi. Un accorciamento di questi muscoli determinerebbe una modificazione posturale della nuca, dorso e spalle, cioè della componente posteriore (fisiologico nel canto); mentre una postura sbagliata del rachide cervicale, del cingolo scapolare e della colonna vertebrale determinerebbe una contrattura di questi muscoli con conseguente blocco inspiratorio e riduzione del volume polmonare (patologico nel canto).

SOSTEGNO DIAFRAMMATICO. Indica invece un supporto muscolare addominale che serve a guidare la risalita del diaframma e ciò avviene nell'ultima parte di una frase musicale quando il volume polmonare è ridotto.

Quindi i polmoni saranno sostenuti dal diaframma, il quale sarà sostenuto dai muscoli addominali (retto, trasverso ed obliquo). Ciò fa sì che la colonna d'aria che risale verso l'alto sia costante per determinare una vibrazione regolare delle corde vocali e produrre quindi un suono lungo e sostenuto.

Tutto ciò deve avvenire in maniera naturale e rilassata perché qualsiasi sforzo o eccessiva tensione muscolare o un sussulto improvviso, con rilasciamento precipitoso delle coste o istantaneo abbandono del diaframma, causerebbe il crollo del fiato e la rottura del suono. Inoltre bisogna precisare che un eccessivo appoggio è anche errato perché, spingendo esageratamente l'addome in fuori, si avrebbe, dopo avere cantato un po', la sensazione di un'oppressione toracica con rigidità totale del diaframma e rotazione delle spalle in avanti (postura del gorilla). Si finirebbe per l'affondare non solo il diaframma ma anche il laringe, determinando cattiva intonazione con suono calante e ballamento di voce.

Invece un eccessivo sostegno, e quindi spinta del diaframma solo in dentro ed in alto, farà risalire subito il diaframma, determinando un impoverimento della quantità e della pressione del fiato costringendo il cantante inesperto ad impegnare la muscolatura laringea estrinseca, quindi innalzamento del laringe e sensazione di "gola stretta" o "impiccamento", con intonazione crescente.

Cantare "sul fiato" vuol dire cercare l'equilibrio tra appoggio e sostegno, evitando sbilanciamenti. Il bravo cantante utilizzerà perciò una postura che gli garantisca una perfetta stabilità ed equilibrio per poter coordinare al meglio sia i muscoli respiratori che quelli fonatori. Ricordiamo il vecchio aforisma: "Soltanto sa cantar chi ben respira".

Rispirazione del cantante lirico

La corretta respirazione deve avvenire in maniera da sembrare più naturale possibile, senza forzature.

Durante l'inspirazione si cercherà di spingere l'aria verso la pancia; si deve avere la sensazione di un palloncino che si gonfia nel nostro addome. In questo modo l'aria penetrerà anche nella parte bassa dei polmoni costringendo il diaframma a spostarsi verso il basso. Ricordiamo che il diaframma è un muscolo membranoso a forma di cupola che separa addome e torace; esso si contrae, cioè è attivo, solo durante l'inspirazione.

Sotto la spinta dell'aria le costole inferiori, elastiche, si allargheranno lateralmente: da qui il nome di "respirazione costale diaframmatica".

Una corretta respirazione, determinando un'ottima ossigenazione, non potrà che arrecare beneficio a tutto il nostro corpo (Figura 1). Una volta presa coscienza di questo tipo di respirazione, dobbiamo imparare a posizionare l'aria incamerata in una posizione non troppo bassa, ma un po' più centrale, per poterla gestire con i muscoli addominali.

I circuiti audio posturali vocali

La percezione di un suono determina l'attivazione di vari circuiti audio posturali vocali.

Il corpo umano è un'antenna predisposta ad ascoltare i suoni dell'universo trasmettendo esso stesso suono all'universo.

Ontogeneticamente si sviluppa prima l'apparato vestibolare e successivamente la coclea, che è operativa dal quarto mese e mezzo di vita intrauterina. Da questo momento in poi il suono recepito produce una risposta del corpo determinata dall'apparato vestibolare che regola e coordina la postura che il corpo deve adottare per ascoltare. Cioè all'arrivo di un suono l'apparato vestibolare predispone il corpo all'ascolto e all'emissione del parlato.

Quindi coclea e vestibolo sono strettamente connessi. In che modo? Tramite due diversi circuiti di reti neuronali che noi abbiamo individuato: circuiti audio posturali vocali riflessi e circuiti audio posturali vocali coscienti.

Circuiti audio posturali vocali riflessi (A.P.V.R.)

I circuiti audio posturali vocali riflessi si realizzano attraverso una rete neuronale costituita dalla via acustica riflessa.

Attraverso i nuclei intercalati lungo la via acustica (nucleo olivare superiore, nucleo del corpo trapezoide, nucleo del lemnisco late-

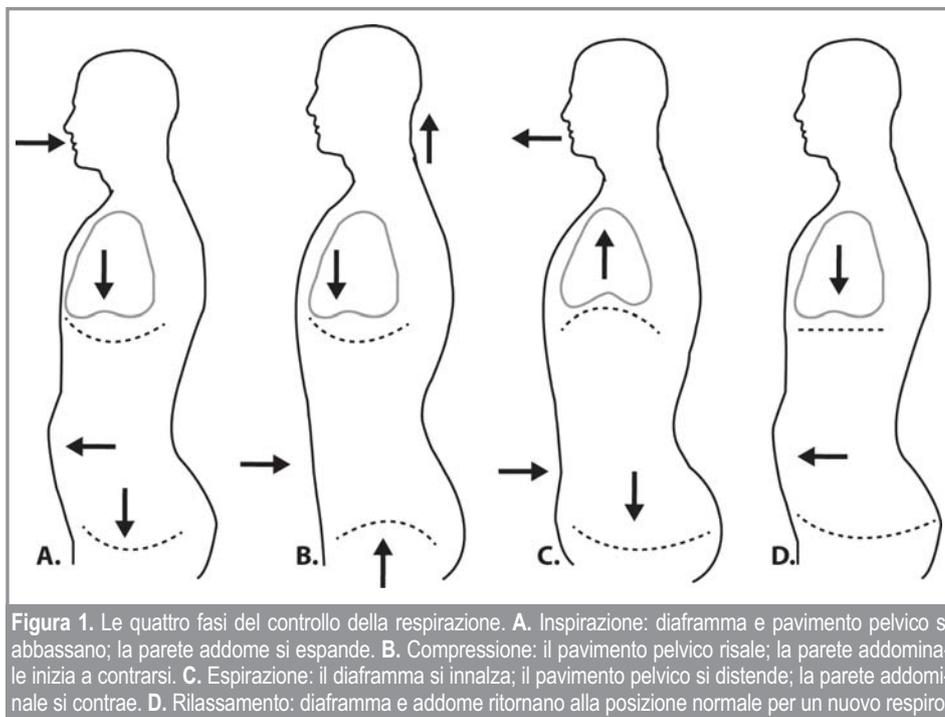


Figura 1. Le quattro fasi del controllo della respirazione. A. Inspirazione: diaframma e pavimento pelvico si abbassano; la parete addome si espande. B. Compressione: il pavimento pelvico risale; la parete addominale inizia a contrarsi. C. Espirazione: il diaframma si innalza; il pavimento pelvico si distende; la parete addominale si contrae. D. Rilassamento: diaframma e addome ritornano alla posizione normale per un nuovo respiro.

rale) si stabiliscono connessioni con nuclei motori del tronco cerebrale che danno luogo a riflessi in risposta a stimoli sonori (connessioni con i nuclei oculomotori III-IV-VI e con i nuclei motori del facciale e del trigemino).

Ma il principale centro di attività riflessa è rappresentato dal nucleo centrale del tubero quadrigemino inferiore al quale afferisce un contingente di fibre del lemisco laterale (via acustica centrale).

Dal tubero quadrigemino inferiore nascono infatti i fasci tetto pontini, tetto bulbari e tetto spinali, che si portano ai nuclei motori del ponte, del bulbo e del corno anteriore del midollo spinale costituendo la via acustica riflessa.

Tramite la via acustica riflessa il nostro corpo reagirà, per esempio, ad impulsi sonori gradevoli o sgradevoli o a suoni o rumori che indicano un pericolo, adottando una postura che interessa tutto il corpo e la mimica. Questa postura è soprattutto riflessa.

Circuiti audio posturali vocali coscienti (A.P.V.C.)

La percezione del suono della propria voce cantata, attraverso la via aerea ed ossea, modula, attraverso le aree corticali, l'attivazione cosciente di circuiti audio posturali vocali atti a controllare la postura e il suono emesso.

I centri del linguaggio sono situati nell'emisfero sinistro e sono rappresentati, nel lobo frontale, dal centro di Broca e dall'area 4, che controlla i muscoli della fonazione e, nel lobo temporale, dal centro verbo-acustico, che permette la comprensione del significato delle parole ascoltate (Figura 2).

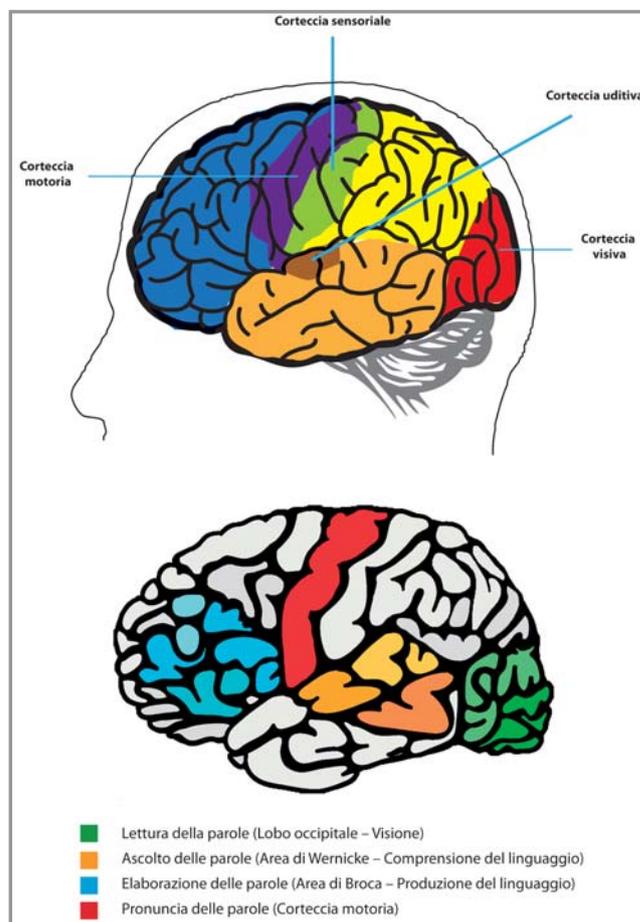


Figura 2. A. Corteccia cerebrale umana: posizione delle aree motorie e sensoriali (ai lati del solco centrale) e delle zone uditive e visive. B. Aree cerebrali coinvolte nel linguaggio.

L a postura ideale

“Vi guidi il senso del giusto mezzo. Adattate il gesto alla parola e la parola al gesto: con l'avvertenza di non varcare mai i limiti segnati dalla naturalezza; perché ogni eccesso risulta nocivo al fine della rappresentazione scenica.”

(William Shakespeare, “Amleto” - Atto III, Scena II).

L'attuazione di una corretta postura conferisce al cantante lirico il caratteristico “portamento nobile” che altro non è che un sapiente utilizzo di movimenti ed atteggiamenti del corpo, calibrati e dosati con intelligenza, allo scopo di dare la sensazione di esprimersi in maniera del tutto naturale personificando le sfaccettature del carattere del personaggio che si interpreta, non spingendosi mai in modo eccessivamente caricaturale, anche nella rappresentazione del “volgare” o del “cattivo” di turno. Tutto ciò ha indubbiamente un senso che non obbedisce solo a soddisfare canoni estetici come strategia di comunicazione, ma aiuta il cantante lirico ad adoperare il massimo risparmio energetico necessario ad una resa scenica ed interpretativa ottimale (Figura 3).

Il movimento non corretto danneggia estetica e salute, per cui per cantare bene è indispensabile adottare una postura ideale.

La postura ideale è quella che si osserva nel cantante durante un concerto e cioè in posizione eretta. Il tronco dritto con base d'appoggio sugli arti inferiori per garantire una maggiore stabilità dell'insieme colonna vertebrale – diaframma.



Figura 3. Il mezzosoprano Teresa Nicoletti nel “Concert de Fin d'Année” all'Acropolium di Cartagine (Tunisi).

I piedi devono essere leggermente allargati, con un arto avanti all'altro, e situati in un'area che non deve superare il diametro delle spalle che dovranno essere rilassate e mai alzate, altrimenti potrebbero determinare contratture della muscolatura accessoria alta che invece deve essere molto rilassata. Il centro, nel corpo in posizione eretta, si trova un po' più avanti rispetto alla terza vertebra lombare e il peso del corpo in toto si poggia sulla pianta del piede. La postura che adotta il cantante gli consente una piena stabilità ed equilibrio non impegnando in tal modo eccessivamente i muscoli, evitando così un notevole spreco energetico a vantaggio della performance vocale. Questo equilibrio non deve essere statico, tipo postura militare, bensì dinamico. Infatti il cantante deve cercare sempre un perfetto bilanciamento che gli permetta elasticità di movimento in scena. L'addome durante l'inspirazione deve essere in tensione, mai esageratamente per non irrigidire il diaframma, e compiere inoltre escursioni moderate che altrimenti risulterebbero antiestetiche.

Occorrerà cercare sempre durante l'inspirazione di non accentuare la fisiologica lordosi della zona lombare-pelvica per favorire così l'abbassamento della parte posteriore del diaframma: pensare di "sedersi in piedi". Anche questa delordotizzazione va però applicata senza esagerazione, perché altrimenti si rischierebbe di causare una contrattura (chiusura riflessa) della parete addominale anteriore con tensione durante il sostegno. Si consiglia di mantenere gli arti inferiori e le ginocchia lievemente flesse per evitare tensioni della muscolatura.

La postura del collo deve essere leggermente allungata ma senza irrigidimenti allo scopo di evitare movimenti involontari errati e scoordinamento delle strutture del tubo di risonanza o "vocal tract",

per l'esatto convogliamento del suono nelle cavità di risonanza favorendo la produzione degli armonici: "suono in maschera". Per cui bisogna cercare di mantenere una posizione eretta della colonna cervicale riducendo la fisiologica lordosi cervicale, l'estensione ed il sollevamento mandibolare. Una postura scorretta di questa zona può agire negativamente sul timbro vocale, sulla trasmissione del suono verso le cavità di risonanza, variando la produzione degli armonici, e sulla respirazione.

POSTURA IN GINOCCHIO. Occorre una postura che permetta di controllare la lordosi lombare pelvica per garantire sia l'appoggio della parte posteriore del diaframma, sia di controllare l'espirazione. Si adotta quindi la postura del "cavalier servente", che si ottiene con una base d'appoggio larga sulle ginocchia (Figura 4).

POSTURA DA SEDUTI. Per cantare da seduti bisogna tenere il tronco dritto e non appoggiarsi allo schienale, cercando di non irrigidire mandibola e collo. I coristi, spesso distratti, cantano ripiegati o poggiando il dorso affaticando così la loro voce. Perché, come abbiamo già spiegato, un'errata postura comporta una maggiore spesa energetica che si ripercuote sulla voce.

Da seduti si può meglio controllare la lordosi lombare-pelvica sistemandosi con base d'appoggio larga e ginocchia flesse, non importa se i piedi non toccano il suolo. Mai a gambe distese perché, contraendosi i muscoli posteriori di coscia e bacino, si avrebbe un'esagerata delordotizzazione con contrattura della parete addominale anteriore e del torace.

Stare seduti a terra su di un fianco assicura una maggiore stabilità del bacino e toraco-lombare (Figura 5).



Figura 4. Teresa Nicoletti nel ruolo di Azucena (Il trovatore) - Teatro dell'Opera di Stato di Dnepropetrovsk, Ucraina.



Figura 5. Teresa Nicoletti in scena nel ruolo di Carmen.

POSTURA DA SUPINI. Il contatto del dorso con il suolo limita il volume polmonare perché riduce l'escursione e l'appoggio del diaframma nell'inspirazione e nell'espirazione. Per evitare contratture della muscolatura toracica superiore sarebbe utile cercare un sostegno come un cuscino o il braccio e cercare di distribuire il peso in vari punti.

Occorre anche evitare di portare pesi in scena, perché si forzerebbero i muscoli espiratori a glottide chiusa e il lavoro del diaframma ed inoltre si irrigidirebbero le spalle e la muscolatura accessoria alta.

Condizioni di squilibrio posturale

Se un soggetto si trova in una situazione di squilibrio posturale statico, dovuto per esempio a squilibri torsionali, quindi disallineamento del distretto cranio-cervicale, cranio-vertebro-sacrale o cranio-mandibolare, asimmetrie scapolari, di appoggio podalico, di malocclusione mandibolare, o disallineamento dei bulbi oculari, ciò si ripercuoterà inevitabilmente sul controllo vocale.

Le condizioni di squilibrio posturale infatti possono interferire negativamente sulla percezione dei segnali che giungono dalle vie propriocettive, che informano sulla posizione e sullo stato di atti-

vazione del laringe; possono altresì interferire sulla percezione della pressione sottoglottica e sugli stimoli acustici che informano sulla frequenza raggiunta.

Rifacendomi all'esperienza professionale, ricordo che spesso mi è capitato sulla scena di dovere cantare in un insieme o molto vicina al coro e di avere notato che, pur avendo quindi un mascheramento acustico, riuscivo ad eseguire la nota intonata basandomi solo sulla percezione soggettiva della posizione e del movimento laringeo.

Mentre di contro mi è capitato, trovandomi nella stessa situazione di mascheramento, ma avendo io una contrattura dello sternocleidomastoideo per un torcicollo, di provare fatica ad avere un perfetto controllo vocale.

CONCLUSIONE

Potete quindi immaginare quanto sia delicato trattare e curare una voce per raggiungere determinati risultati. Si canta con il corpo e il cantante lirico possiede lo strumento più bello del mondo: sé stesso.

Bibliografia

- Barbarossa R. Compendio sulla Tecnica Vocale. Parma: Azzali Editori 1994.
- Battaglia Damiani D. Anatomia della Voce. Milano: Ricordi 2003.
- Del Bo M, Giaccai F, Grisanti G (a cura di). Manuale di Audiologia. Milano: Masson Italia Editori 1995.
- Delmas A. Vie e Centri Nervosi. Milano: Masson Italia Editori 1980.
- Dinville C. La voce cantata. La sua tecnica (Collana di Logopedia a cura di O. Schindler). Milano: Masson Italia Editori 1984.
- Dufour A, Mira E, Pignataro O. Vestibologia. Manuale Pratico. Milano: Edizioni Tecniche 1980.
- Formenti A, Brambilla S. Le Manifestazioni Faringo-Laringee della Patologia da Reflusso. Milano: OGM - One Global Medicine Edizioni 2007.
- Fussi F. La voce del cantante. Torino: Omega Edizioni 2009.
- Garcia E. Trattato Completo dell'Arte del Canto. Milano: Ricordi 1981.
- Scotto di Carlo N. Montauban: Médecine Des Arts, Dicembre 1992 n.2; pp.4-70.
- Shakespeare W. Amleto. Milano: Rizzoli - BUR Classici Teatro 2006.
- Testut L, Latarjet A. Trattato di Anatomia Umana. Porzione inferiore delle vie respiratorie. Vol. V. Torino: Utet 1983.
- Tomatis A. Ascoltare l'universo. Dal Big Bang a Mozart. "Terapie". Milano: Baldini Castoldi Dalai 2003.

Corrispondenza:

Dott. Aldo Messina, Responsabile Ambulatorio di Otoneurologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "P. Giaccone", Palermo - Via del Vespro, 129 - 90127 Palermo
e-mail: aldo_odecon@libero.it

Focus on STRESS OSSIDATIVO DELL'ORECCHIO INTERNO

IL PUNTO

Radicali liberi dell'ossigeno (ROS) e perilinfina umana

Andrea Ciorba

Clinica ORL-Audiologia AOU S. Anna – Università degli Studi di Ferrara

È noto che il danno e l'apoptosi delle cellule ciliate dell'orecchio interno può essere indotto e/o mediato da radicali liberi dell'ossigeno (ROS) (1-4). I radicali dell'ossigeno possono innescare una serie di eventi che portano alla morte cellulare/apoptosi, attraverso la rottura di membrane lipidiche o danni a proteine, nonché al DNA (5). È stato già sperimentalmente dimostrato su cavie e guinea pigs che il processo di danneggiamento e morte delle cellule ciliate dell'orecchio interno, indotto da esposizione a rumore e/o ad agenti ototossici, è mediato da specie reattive dell'ossigeno (1-15).

In un recente studio *ex vivo* condotto negli scorsi anni, gli Autori hanno indagato la presenza e la produzione di ROS in campioni di perilinfina umana, prelevati da pazienti affetti da ipoacusia neurosensoriale profonda, durante l'intervento chirurgico per impianto cocleare (dopo cocleostomia), ed in soggetti controllo affetti da otosclerosi, in caso di gusher spontaneo dopo stapedectomia (16).

Sono stati studiati un totale di 142 soggetti (65 maschi, 77 femmine; età media: 18,4 anni). Dopo consenso informato sono stati raccolti campioni di perilinfina umana dell'orecchio interno: 135 campioni provenivano da pazienti affetti da sordità profonda (63 maschi, età media: 11,99 anni e 72 femmine, età media: 21,90 anni) e 7 da soggetti controllo affetti da otosclerosi (2 maschi, età media: 67,3 anni e 5 femmine, età media: 59,21 anni) (16). Dei campioni raccolti, 29 avevano un volume troppo piccolo per l'analisi spettrofotometrica mentre 8 contenevano tracce di sangue e sono dunque risultati inadatti per le prove spettrofotometriche. I restanti sono stati tutti utilizzati ai fini sperimentali (16).

La produzione di ROS è stata valutata mediante analisi spettrofotometriche, ovvero, cinetica di riduzione del citocromo-c in presenza e in assenza di superossido-dismutasi; test della Xantina deidrogenasi/Xantina ossidasi (XA/XO), test della catalasi, ed infine elettroforesi su gel di polyacrilamide (16).

- I risultati di tali analisi spettrofotometriche hanno fornito la prima evidenza clinica *ex vivo* della presenza e la produzione di specie radicali di ossigeno, superossido, nella perilinfina dell'orecchio interno umano.
- Le analisi spettrofotometriche di riduzione del citocromo-c hanno evidenziato per prime la presenza e la produzione di radicale superossido all'interno dei campioni di perilinfina umana.
- Quindi, la produzione di superossido è stata confermata anche dall'uso della superossido dismutasi (SOD), e dal test dell'uricasi (16).

La produzione di anione superossido (O_2^-), nei campioni di perilinfina dei soggetti ipoacusici studiati, è risultata da 50 a 200 volte superiore ai campioni dei gruppi di controllo (otosclerosi) (Tabella 1).

I risultati ottenuti hanno dimostrato, per la prima volta, la presenza e la produzione di superossido e ROS nella perilinfina di soggetti affetti da sordità profonda e trattata con impianto cocleare (16).

Nello studio di Ciorba et al (2010), sulla base dei risultati ottenuti nei 105 test eseguiti sui campioni validi di perilinfina, è stato possibile avanzare le seguenti considerazioni (16):

1. Il radicale superossido può essere prodotto nella perilinfina umana in condizioni patologiche.
2. La produzione di superossido all'interno della perilinfina umana può essere attribuita all'attività del sistema enzimatico xantina deidrogenasi/xantina ossidasi (xa/xo).
3. L'attività di xa/xo è supportata dalla prova uricasi, nonché dall'identificazione elettroforetica all'sds-page.
4. La produzione di superossido mostra alcuni pattern di distribuzione di età, essendo circa quattro volte superiore negli adolescenti e nei giovani adulti, in confronto a bambini e anziani.

ETÀ (ANNI)	SUPEROSSIDO (μ M/MG PROTEINA)
0-10	15,87 ± 7,96
11-30	60,67 ± 27,92
>30	21,06 ± 14,67
Controlli (otosclerosi)	0,36 ± 0,13

TABELLA 1 – Produzione di radicali superossido misurati come livello di citocromo-c riduttasi in campioni di perilinfina di orecchio interno da pazienti con ipoacusia grave di diverse fasce d'età (mod. da: Ciorba et al. 2010).

Bibliografia

1. Huang T, Cheng AG, Stupak H, et al. Oxidative stress-induced apoptosis of cochlear sensory cells: otoprotective strategies. *Int J Dev Neurosci* 2000;18:259-70.
 2. Evans P, Halliwell B. Free radicals and hearing. Cause, consequence, and criteria. *Ann N Y Acad Sci* 1999;884:19-40.
 3. Lefebvre PP, Malgrange B, Lallemand F, Staeker H, Moonen G, Van De Water TR. Mechanisms of cell death in the injured auditory system: otoprotective strategies. *Audiol Neurootol* 2002;7:165-70.
 4. Cheng AG, Cunningham LL, Rubel EW. Mechanisms of hair cell death and protection. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;13:343-8.
 5. Halliwell B, Gutteridge J. *Free Radicals in biology and disease*. Oxford: Oxford University Press 1999.
 6. Henderson D, McFadden SL, Liu CC, Hight N, Zheng XY. The role of antioxidants in protection from impulse noise. *Ann NY Acad Sci* 1999;884:368-80.
 7. Ohlemiller KK, Wright JS, Dugan LL. Early elevation of cochlear reactive oxygen species following noise exposure. *Audiol Neurootol* 1999;4:229-36.
 8. Ryback LP, Whitworth CA. Ototoxicity: Therapeutic opportunities. *Drug Discov Today* 2005;10:1313-21.
 9. Henderson D, Bielefeld EC, Harris KC, Hu BH. The role of oxidative stress in noise-induced hearing loss. *Ear Hear* 2006;27:1-19.
 10. Yamasoba T, Schacht J, Shoji F, Miller JM. Attenuation of cochlear damage from noise trauma by an iron chelator, a free radical scavenger and glial cell line-derived neurotrophic factor in vivo. *Brain Res* 1999;815:317-25.
 11. Kopke RD, Weisskopf PA, Boone JL, et al. Reduction of noise-induced hearing loss using L-NAC and salicylate in the chinchilla. *Hear Res* 2000;149:138-46.
 12. Priuska EM, Schacht J. Formation of free radicals by gentamicin and iron and evidence for an iron/gentamicin complex. *Biochem. Pharmacol* 1995;50:1749-52.
 13. Sha SH. Stimulation of free radical formation by aminoglycoside antibiotics. *Hear Res* 1999;128:112-8.
 14. Takumida M, Anniko M. Nitric oxide in guinea pig vestibular sensory cells following gentamicin exposure in vitro. *Acta Otolaryngol* 2001;121:346-50.
 15. Rybak LP, Husain K, Morris C, Whitworth C, Somani S. Effect of protective agents against cisplatin ototoxicity. *Am J Otol* 2000;21:513-20.
 16. Ciorba A, Gasparini P, Chicca M, Pinamonti S, Martini A. Reactive oxygen species in human inner ear perilymph. *Acta Otolaryngol* 2010;130:240-6.
-

Focus on STRESS OSSIDATIVO DELL'ORECCHIO INTERNO

PROSPETTIVE

Effetti di ischemia, rumore e cisplatino sull'orecchio interno

· *Ipoacusia da danno neurosensoriale: uno studio sperimentale sul ratto*

Elena Olivetto¹, Laura Astolfi¹, Alessandro Martini²

¹ Laboratorio di Bioacustica, Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale-Università di Padova

² U.O. di ORL-Otochirurgia, Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale-Università di Padova

Introduzione

La sordità è una patologia sempre più diffusa a causa dell'aumento dell'età media della popolazione, della crescita dei livelli del rumore ambientale e dell'utilizzo di farmaci ototossici.

In questi casi il danno uditivo è generalmente irreversibile in quanto i neuroni e le cellule ciliate non sono in grado di rigenerarsi.

I meccanismi che provocano tale perdita possono essere dovuti a danni meccanici o causati da un aumento del metabolismo ossidativo nell'orecchio interno.

Quale ruolo per il danno ipossico-ischemico nell'ipoacusia improvvisa?

In giovani adulti che lamentavano *ipoacusia neurosensoriale improvvisa* è stato osservato che i valori della pressione del sangue rilevati erano notevolmente inferiori rispetto a quelli di un gruppo di controllo di pari età, indicando così un *possibile ruolo dell'ipotensione nella genesi della sordità*. In letteratura sono disponibili diversi protocolli *in vivo* per provocare la perdita improvvisa dell'udito mediante rumore assordante e farmaci ototossici, mentre mancano protocolli per il danno ipossico.

- **Ipossia ed ischemia** sono importanti fattori patogenetici della perdita di udito, e sono inoltre considerati cause di disturbi del flusso sanguigno della coclea, che possono portare a sordità ed acufene. Gli effetti dell'ischemia a livello dell'orecchio interno restano comunque poco studiati; gli unici lavori esistenti sono report clinici sulla sordità provocata da ischemie durante il parto o post natali nel neonato.
- È noto che il danno da **rumore** va a causare perdita di udito, ma nuove ricerche suggeriscono che possa agire anche mediante un **danno ipossico-ischemico** nell'orecchio interno.
- Il **cisplatino** è un farmaco antineoplastico tipicamente ototossico usato nella cura dei tumori solidi. Si sa anche che può provocare trombosi e altri disturbi della coagulazione oltre che ischemie cerebrali. Sarebbe quindi molto interessante capire se, quando va a causare sordità, esso lo faccia attraverso un *meccanismo in parte ischemico*.

Poiché è noto che l'ipoacusia improvvisa (reversibile o permanente) causata da questi tipi di insulto può portare alla perdita delle cellule ciliate dell'organo del Corti e degenerazione della stria vascolare, del legamento spirale e del nervo cocleare, si rende necessario indagare l'espressione di marcatori di stress cellulare e di trombosi.

Obiettivo dello studio: indagare su un modello animale di danno ischemico dell'orecchio interno (indotto mediante ipossia, rumore o tossicità da cisplatino), l'espressione di alcune proteine che fungono da marcatori di stress cellulare e di trombosi.

Proteine coinvolte nei pathway di coagulazione e di ossidazione

Sulla base di quanto riportato in letteratura, le proteine direttamente coinvolte con il *pathway* di stress cellulare dovuto ad anossia sono **HIF-1**, **IGF-1**, **p53**, e quelle appartenenti alle famiglie di **Bcl2** e delle **caspasi** (che sono direttamente correlate al processo di morte cellulare programmata) e marcatori di infiammazione tissutale come può essere il **TNF- α** . Per quanto riguarda l'analisi dello stress ossidativo, oltre ai **fattori di ossidazione** può risultare molto interessante aggiungere la verifica dell'espressione dei fattori epiteliali come la **trombomodulina** che è stata dimostrata essere over-espressa nel sangue di pazienti che soffrono di acufeni.

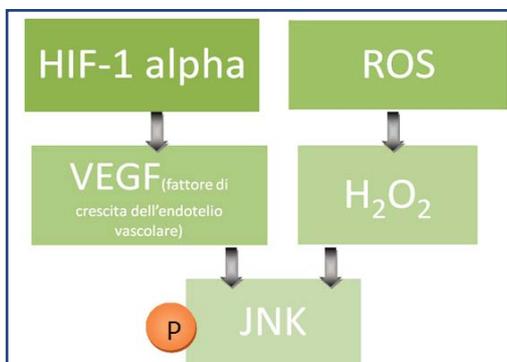
A **livello vascolare** è stato dimostrato che stress ipossico e da rumore possono aumentare l'espressione del **fattore endoteliale di crescita vascolare (VEGF)** mentre a livello neuronale è stata dimostrata la correlazione fra la degenerazione neuronale e l'incremento dell'espressione del **fattore nucleare kB (NFkB)**, nonché delle proteine coinvolte nel processo apoptotico come il **citocromo-c** o la famiglia dei **Bcl2**.

Questa ricerca mira quindi a sviluppare nel modello animale del ratto, le tecniche per indurre danni all'orecchio interno a seguito di eventi ischemici conseguenti a ipossia, rumore assordante o tossicità da cisplatino. Ci si prefigge inoltre di indagare in profondità l'ammontare dei danni attraverso analisi di proteine coinvolte nella cascata coagulativa come il **tissue factor (TF)**, avente attività **procoagulante**, e la **trombomodulina**, con importante attività **anticoagulante**, che tende a portare alla digestione dei coaguli.

LA TROMBOMODULINA È UN PROTEOGLICANO DI MEMBRANA dell'endotelio vasale, presente sulla superficie endoteliale che presenta una elevata affinità nei confronti della trombina. Il complesso trombomodulina/trombina possiede un alto potere anticoagulante attraverso l'attivazione della proteina C, che a sua volta inattiva i fattori plasmatici Va e VIIIa della via intrinseca, impedendo, come fine ultimo, la formazione di ulteriori molecole di trombina.

Un altro pathway oggetto di studio è quello ipossico e ossidativo. Nella coclea si può avere, in seguito a danno ipossico, la produzione di **hypoxia inducible factor 1-alpha (HIF 1-alpha)**, che va a fosforilare la chinasi **JNK (c-Jun N-terminal kinase)**, attivandola (Figura 1).

L'enzima JNK è attivato anche direttamente dalla produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS; reactive oxygen species). L'attivazione di questo pathway causa nella coclea una vasocostrizione della stria vascolare e una tossicità nei vasi, che portano a una modificazione del potenziale endococleare.



Legenda: ROS, specie reattive dell'ossigeno; HIF 1-alpha, hypoxia inducible factor 1-alpha; pJNK, phosphorilated c-jun N-terminal kinase.

Figura 1. Schema del pathway di attivazione di JNK mediata da HIF 1-alpha e dai ROS.

Materiali e metodi

Per questo studio il modello animale utilizzato è stato il ratto.

L'**ischemia** presa in esame è stata causata con una sutura parziale e permanente della coronaria sinistra con sacrificio dell'animale dopo un mese; mentre per quanto riguarda il **rumore**, gli animali sono stati esposti ad un' intensità 115 dB SPL per due ore e sacrificati dopo un giorno.

Il **cisplatino** è stato somministrato per via intraperitoneale nella concentrazione di 5mg/kg, e gli animali sono stati sacrificati dopo tre giorni.

L'obiettivo dello studio è stato quello di verificare in che misura questi tipi di danno andassero a causare disturbi a livello vascolare e stress ossidativo.

Sulle sezioni istologiche dell'orecchio interno di animali di controllo e dei tre casi sperimentali sono state quindi analizzate mediante immunostochimica alcune proteine della cascata coagulativa: TF e TM, accanto ad altre coinvolte in ipossia e stress ossidativo, HIF 1-alpha e pJNK (phosphorilated c-jun N-terminal kinase).

Risultati e discussione

Le analisi immunostochimiche hanno rilevato che il cisplatino va effettivamente ad agire anche a livello vascolare nella coclea, inibendo la componente anticoagulante della cascata coagulativa. Questo è in linea con i danni di tipo trombotico che il farmaco causa in altri distretti dell'organismo (Tabella 1).

Il danno da rumore e, in misura maggiore, l'infarto, vanno ad attivare la cascata coagulativa sia nella parte procoagulante sia in quella anticoagulante.

Questo indica che entrambi i trattamenti causano un danno vascolare attivando inizialmente la cascata coagulativa; in seguito il sistema cerca di ripristinare le normali condizioni fisiologiche attivando la via anticoagulante (Tabella 1).

Infine è stato notato come la presenza delle proteine marker di stress ossidativo sia molto incrementata in caso di trattamento con il rumore e soprattutto in caso di infarto (Tabella 1), e come queste vadano a colocalizzare con quelle del danno vascolare, suggerendo una correlazione tra i due tipi di danno.

Pathway	COAGULAZIONE		OSSIDAZIONE	
	TM	TF	HIF 1-alpha	pJNK
Trattamento/Marker				
CONTROLLO	+	-	+	-
INFARTO	+++	++	+	+++
RUMORE	++	+	+	+
CISPLATINO	-	-	+	-

Legenda: - assenza; + lieve presenza; ++ moderata presenza; +++ forte presenza; TF, tissue factor; TM, trombomodulina; HIF 1-alpha, hypoxia inducible factor 1-alpha; pJNK, phosphorilated c-jun N-terminal kinase

TABELLA 1 – Schema riassuntivo della presenza delle proteine analizzate mediante immunostochimica.

Bibliografia

- Borg E. Perinatal asphyxia, hypoxia, ischemia and hearing loss. An overview. *Scand Audiol* 1997;26: 77-91.
 - Chen GD, Liu Y. Mechanisms of noise-induced hearing loss potentiation by hypoxia. *Hear Res* 2005;200:1-9.
 - Chung JW, Kang HH, Shin JE, Kim JU. Accumulation of hypoxia-inducible factor-1alpha in mouse inner ear by noise stimulation. *NeuroReport* 2004;15:2353-6.
 - Mattox DE, Lyles CA. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Am J Otol* 1989;10:242-7.
 - Mazurek B, Haupt H, Georgiewa P, Klapp BF, Reissbauer A. A model of peripherally developing hearing loss and tinnitus based on the role of hypoxia and ischemia. *Med Hypotheses* 2006;67:892-9.
 - Neri S, Signorelli S, Pulvirenti D, et al. Oxidative stress, nitric oxide, endothelial dysfunction and tinnitus. *Free Radic Res* 2006;40:615-8.
 - Nuttall AL. Sound-induced cochlear ischemia/hypoxia as a mechanism of hearing loss. *Noise Health* 1999;2:17-32.
 - Oosthuysen B, Moons L, Storkebaum E, et al. Deletion of the hypoxia-response element in the vascular endothelial growth factor promoter causes motor neuron degeneration. *Nat Genet* 2001;28:131-8.
 - Orita Y, Sando I, Miura M, Haginomori S, Hirsch BE. Cochleosaccular pathology after perinatal and postnatal asphyxia: histopathologic findings. *Otol Neurotol* 2002;23:34-8.
 - Picciotti PM, Fetoni AR, Paludetti G, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in noise-induced hearing loss. *Hear Res* 2006;214:76-83.
 - Rademaker-Lakhai JM, Crul M, Zuur L, et al. Relationship between cisplatin administration and the development of ototoxicity. *J Clin Oncol* 2006;24:918-24.
 - Riva C, Donadieu E, Magnan J, Lavieille JP. Age-related hearing loss in CD/1 mice is associated to ROS formation and HIF target proteins up-regulation in the cochlea. *Exp Gerontol* 2007; 42:327-36.
 - Shi X. Cochlear pericyte responses to acoustic trauma and the involvement of hypoxia-inducible factor-1 and vascular endothelial growth factor. *Am J Pathology* 2009;174: 1692-704.
 - Tamatani M, Mitsuda N, Matsuzaki H, et al. A pathway of neuronal apoptosis induced by hypoxia/reoxygenation: roles of nuclear factor-kappaB and Bcl-2. *J Neurochem* 2000;75:683-93.
-

Focus on UNITÀ NEUROVASCOLARE

- Ruolo fisiologico e patologico delle metalloproteinasi (MMPs) nella modulazione di attività neuronale, metabolismo cerebrale e flusso ematico

Il concetto di unità neurovascolare nella barriera emato-encefalica: interazioni fra endotelio, microcircolazione e neuroni

The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease

Hawkins BT, Davis TP

Pharmacological Reviews 2005;57:173-85

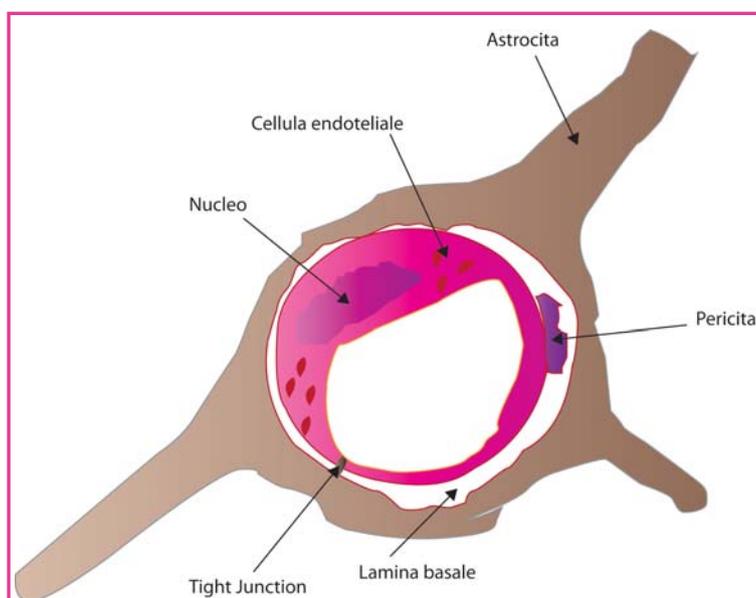
La *barriera emato-encefalica* (BBB) è un'interfaccia che regola gli scambi tra la microcircolazione ed il sistema nervoso centrale (SNC). Anatomicamente è caratterizzata dall'endotelio microvascolare cerebrale che, insieme ad astrociti, periciti, neuroni e matrice extracellulare (ECM), costituiscono l'unità "neurovascolare", essenziale per la funzione del SNC (Figura 1).

Le *tight junctions* (TJ), letteralmente "giunzioni strette" tra le cellule endoteliali, limitano la diffusione di sostanze idrosolubili dal sangue al cervello.

La disfunzione delle TJ in condizioni patologiche o per azione di farmaci, può influenzare la funzione della BBB e del SNC.

Le cellule endoteliali della BBB si distinguono anatomicamente per un aumento del contenuto mitocondriale, mancanza di fenestrature, minima attività pinocitotica e presenza di TJ. Ad intervalli irregolari, inoltre, sono presenti sulla membrana esterna endoteliale dei periciti, che favoriscono il mantenimento del flusso sanguigno. Periciti e cellule endoteliali sono inguainati dalla lamina basale, una membrana spessa 30-40 nm, derivata dalla matrice extracellulare, composta di collagene tipo IV, proteoglicani eparinici, laminina, fibronectina e altre proteine della matrice extracellulare (ECM).

Oltre ad astrociti, periciti e neuroni, anche la ECM della lamina basale interagisce con l'endotelio microvascolare cerebrale e la sua degradazione è strettamente associata ad un aumento della permeabilità emato-encefalica in condizioni patologiche. La matrice extracellulare è funzionale per un certo numero di vie di segnalazione intracellulare che influenzano la funzione delle TJ.

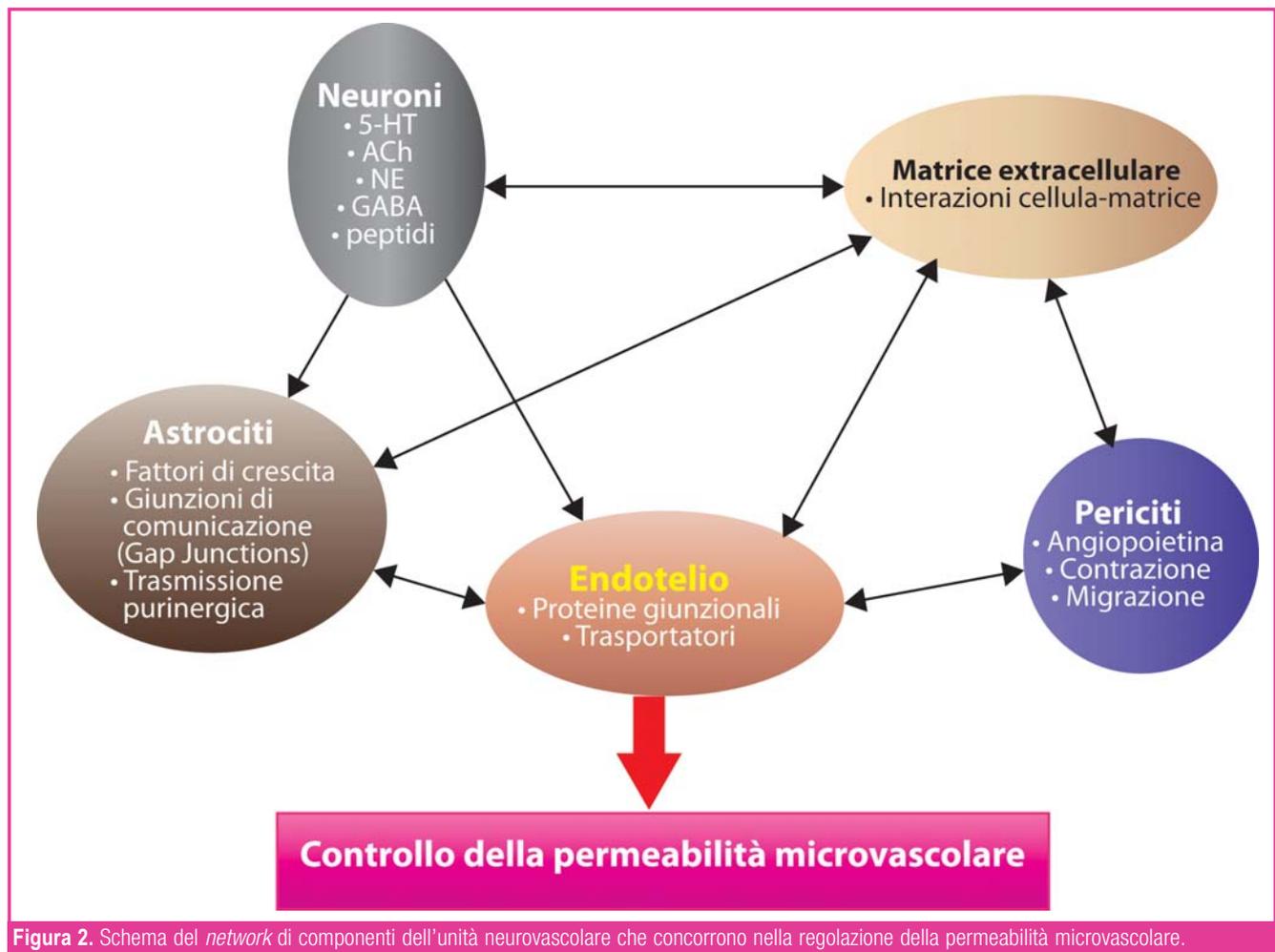


La circonferenza del lume capillare è circondata da una singola cellula endoteliale, le cui membrane sono collegate da TJ. I periciti aderiscono alla membrana esterna endoteliale, ed entrambi sono circondati dalla lamina basale, contigua alle membrane plasmatiche degli astrociti.

Figura 1. Sezione trasversale di un capillare cerebrale.

Queste nuove evidenze suggeriscono l'esistenza di un'unità neurovascolare costituita da endotelio capillare, astrociti, periciti, neuroni e matrice extracellulare che, interagendo come un *network*, garantiscono la funzione della barriera emato-encefalica.

L'introduzione del concetto di unità neurovascolare definisce, inoltre, il concetto della integrazione, sia per le modalità con cui le funzioni neuronali rispondono alla patologia cerebrovascolare, sia per l'influenza che le patologie sistemiche o l'azione di farmaci (ad es. amminoglicosidi) possono esercitare nel modificare la permeabilità microvascolare cerebrale (Figura 2).



La disfunzione della barriera emato-encefalica (BBB) in condizioni patologiche. L'aumento della permeabilità della BBB secondaria ad un danno ischemico (ad es. TIA, ictus) o ad un trauma cranico, è un evento che coinvolge l'unità neurovascolare e la tenuta delle TJ, la cui funzionalità può essere alterata da diversi fenomeni patologici:

1. **Ischemia cerebrale.** È un evento che comporta perdita di flusso sanguigno ed esaurimento delle sostanze nutritive e di ossigeno, ed è associata con un aumento della permeabilità microvascolare. Un certo numero di studi *in vitro* indicano come anche gli eventi di ipossia e ri-ossigenazione aumentino la permeabilità; studi *in vivo* dimostrano come lo stress ipossico sia associato ad un aumento della permeabilità capillare e ad una diminuzione dell'espressione di occludina, proteina funzionale delle TJ endoteliali. L'alterazione funzionale delle TJ sembra essere mediata dal VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) e dall'ossido nitrico (NO) ed è probabilmente coinvolta nella progressione della lesione cerebrale a seguito di un evento ischemico.
2. **Inflammatione.** Altera la permeabilità della BBB attraverso la perdita di funzionalità delle TJ. Questi fenomeni sono stati ben descritti nelle patologie neurodegenerative, quali la Sclerosi Multipla. In particolare diversi modelli sperimentali mostrano una perdita funzionale della BBB, indotta da leucociti e chemochine, attraverso l'azione specifica delle metalloproteinasi (MMPs), che degradano la membrana basale e le TJ, studiata nella depressione corticale associata all'emicrania. Un altro aspetto estremamente importante della reazione della BBB agli stimoli patogenetici riguarda la sensibilità agli eventi infiammatori in distretti periferici (come dimostrato, ad esempio, da test infiammatori su arti posteriori di ratti), caratterizzata da profonde modificazioni nel metabolismo proteico funzionale centrale (ad es. di occludina) delle TJ, che pongono il tessuto neurovascolare in un *setting* di difesa metabolica, caratterizzato da uno stato di iperpermeabilità vascolare. Tali evidenze sono state confermate anche in studi clinici sullo stress chirurgico. Questi studi suggeriscono che la funzionalità delle TJ, ovvero la permeabilità della BBB, potrebbe essere soggetta ad una modulazione integrata fra gli stimoli nocicettivi del SNC e stimoli infiammatori vascolari.
3. **Altri insulti infiammatori.** Potenzialmente altri danni di natura infiammatoria, oltre a quelli ipossico/ischemici, possono derivare dall'abuso di sostanze quali cocaina, nicotina e alcol, che hanno un'azione vasoattiva che iper-permeabilizza il microcircolo cerebrale,

rendendolo più vulnerabile ad ulteriori eventi ipossici e ischemici.

4. **Insulti emodinamici.** Iperensione, insufficienza vertebro-basilare e furto della succlavia scompensano meccanicamente la perfusione cerebrovascolare, favorendo iperpermeabilità e ipossia associata.
5. **Insulti metabolici.** Diabete e/o sindrome metabolica sono alla base di patologie microvascolari periferiche ben note, che costituiscono un fattore di rischio rilevante per gli eventi ischemici cerebrali e sono stati correlati ad alterazioni di occludina nelle TJ, che confermano l'attivazione endoteliale anche a livello cerebrovascolare. Diverse neoplasie cerebrali accompagnate da edema progressivo sono state correlate ad una perdita della funzione delle TJ.

B Barriera emato-encefalica: il ruolo del glicocalice di GAGs e delle metalloproteinasi (MMPs)

A model for the blood–brain barrier permeability to water and small solutes

Li G, Yuan W, Fu BM

Journal of Biomechanics 2010;43:2133-40

La BBB, ha una struttura unica nell'organismo per garantire la protezione del SNC. L'unità neurovascolare è infatti caratterizzata da cellule endoteliali del microcircolo cerebrovascolare, unite strettamente fra loro da TJ, che limitano il passaggio di soluti. Il lume vascolare è inoltre rivestito dal glicocalice, una membrana di glicosamminoglicani (GAGs) che modula la permeabilità capillare e garantisce le proprietà antinfiammatorie e antitrombotiche della superficie endoteliale, limitando l'adesione di leucociti alle piastrine (Figura 3).

Inoltre, i periciti (cellule muscolari lisce) presenti sulla membrana esterna endoteliale, garantiscono il mantenimento di un flusso capillare cerebrovascolare fisiologico. La struttura endoteliale, insieme alle TJ, al glicocalice di GAGs ed ai periciti sono inguainati nella membrana basale costituita dagli elementi propri della matrice extracellulare degli altri tessuti dell'organismo, dal collagene di tipo IV, ai proteoglicani ed altre proteine tipiche della membrana extracellulare. L'intera struttura endoteliale e della membrana basale è ulteriormente circondata dagli astrociti, che completano l'unità funzionale neurovascolare (Figura 4).

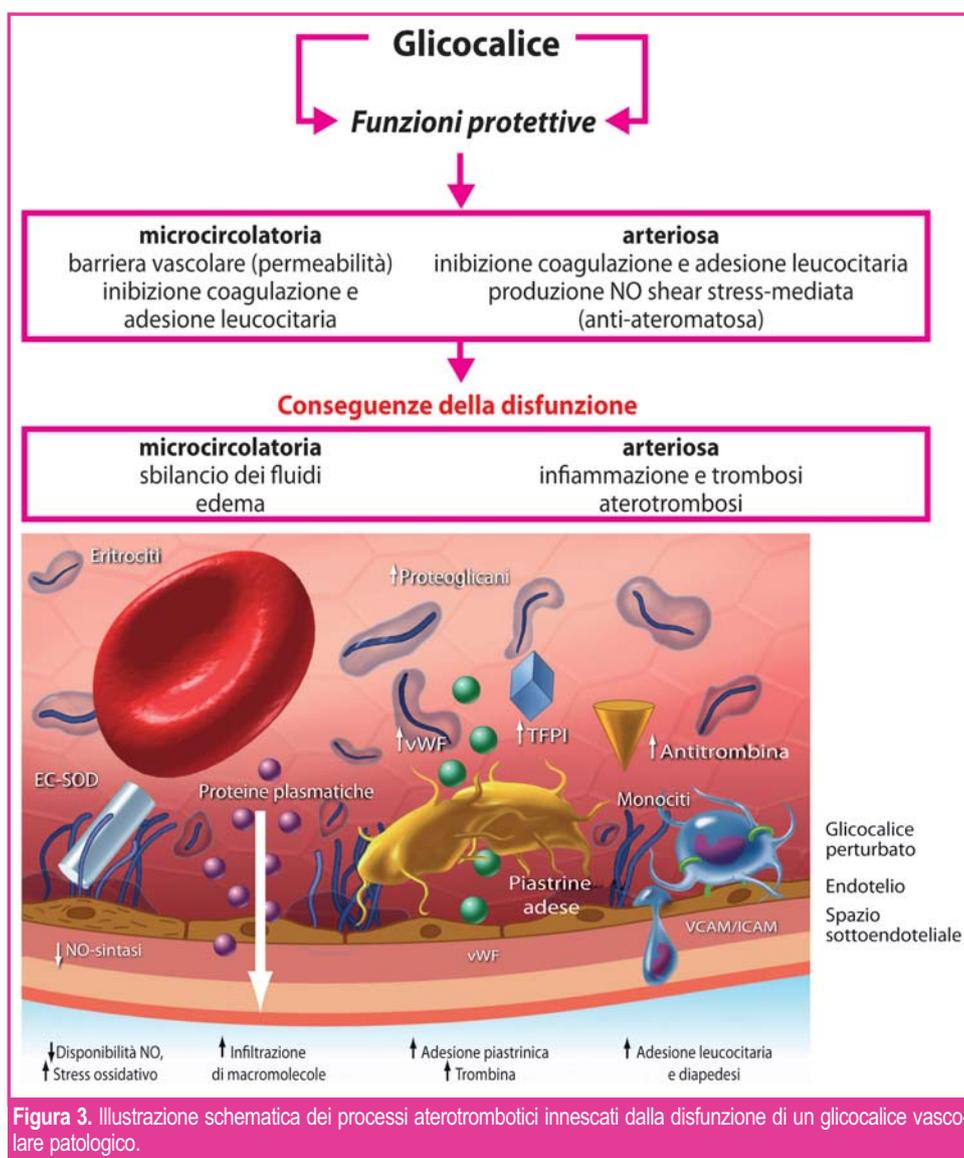


Figura 3. Illustrazione schematica dei processi aterotrombotici innescati dalla disfunzione di un glicocalice vascolare patologico.

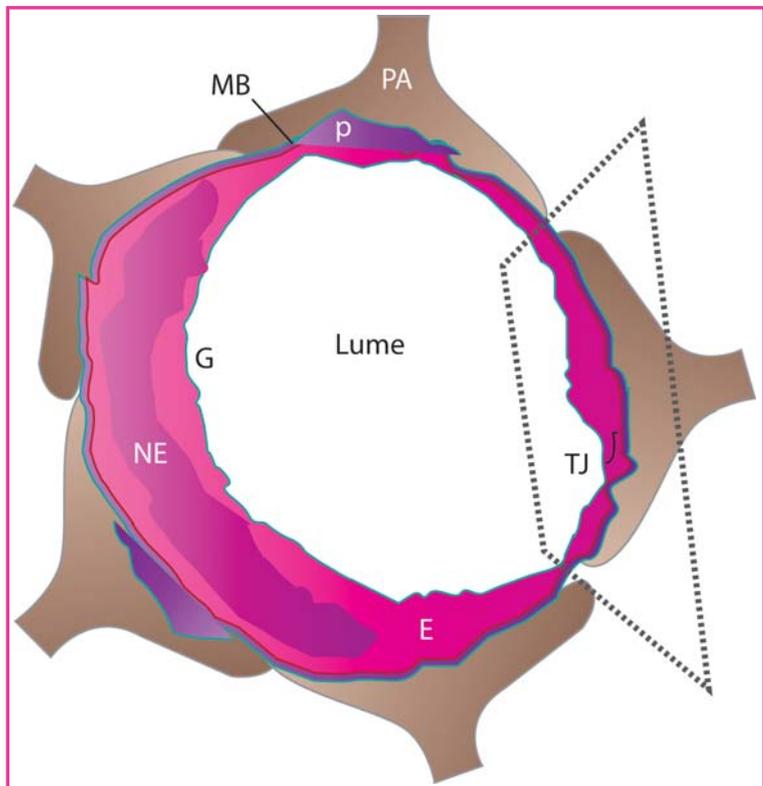
In condizioni fisiologiche la permeabilità della BBB dipende anche dalla modulazione del glicocalice di GAGs, secondo la legge di Poiseuille, e dalla barriera creata dalle TJ.

Come già accennato, in condizioni patologiche, quando le strutture funzionali del glicocalice di GAGs e delle TJ vengono alterate, la capacità funzionale della BBB dipende dalla membrana basale e dagli astrociti.

Il trasporto attraverso la BBB include vie para-cellulari e vie trans-cellulari. I soluti di maggiore dimensione passano attraverso le vie trans-cellulari, mentre H₂O e soluti minori (ad es. sali minerali) sfruttano le vie para-cellulari. Un modello sperimentale sulla permeabilità cerebrovascolare ha di recente valutato il contributo alla permeabilità selettiva cerebrovascolare dei diversi componenti della unità cerebrovascolare, concludendo che, in condizioni fisiologiche la semi-permeabilità passiva è garantita dal glicocalice di GAGs e dalle TJ, mentre membrana basale e astrociti contribuiscono in forma minore (3%); viceversa i ruoli s'invertono in condizioni patologiche, allorché la funzione del glicocalice e delle TJ viene compromessa, e la membrana basale della ECM garantisce fino al 98% della permeabilità fisiologica.

La tenuta della permeabilità della BBB in condizioni patologiche dipende soprattutto dalla consistenza della membrana basale, la cui densità è in condizioni normali pari a 10 volte quella del glicocalice, ma viene progressivamente ridotta in condizioni patologiche, mantenendo l'83% della semi-permeabilità con una densità pari a quella del glicocalice di GAGs, e del 49% con una densità pari ad un decimo di quella del glicocalice. Anche lo spessore (20-80 nm) influisce sulla tenuta della permeabilità.

Gli autori di questa importante indagine sulle funzioni di tenuta della BBB concludono indicando come esistano due linee di tenuta, che progressivamente possono essere deteriorate da insulti meccanici e chimici in condizioni patologiche ischemico-trombotiche (TIA, ictus), emodinamiche (ad es. ipertensione) e metaboliche (ad es. diabete). Tali insulti patologici inducono una risposta infiammatoria prima a livello del lume endoteliale, con l'adesione di leucociti PMN sulla superficie deprivata della membrana di GAGs del glicocalice, quindi attraverso una cascata di citochine che iperattivano le MMPs della membrana basale, che influenzano la tenuta delle TJ e della membrana basale stessa.



Legenda: PA, processo del piede dell'astrocita; MB, membrane basale; NE, nucleo endoteliale; TJ, tight junction; E, endotelio; G, strato del glicocalice; P, pericita.

Figura 4. Struttura anatomica della BBB. Visione trasversale della corteccia capillare atipica di un ratto. Il lume capillare è circondato dalle cellule endoteliali con glicocalice in superficie e dalla membrana basale. I periciti aderiscono alla membrana abluminale dell'endotelio ad intervalli irregolari, mentre l'intero microvaso è circondato dal processo del piede dell'astrocita. Il disegno è basato sull'osservazione con microscopia elettronica (mod. da: Farkas & Luiten, 2001).

La barriera emato-labirintica dell'orecchio interno

Blood-neural barrier: its diversity and coordinated cell-to-cell communication

Choi YK, Kim KW

BMB reports 2008;41:345-52

La regolazione ed il mantenimento dell'omeostasi nel sistema cocleo-vestibolare è uno dei presidi funzionali fondamentali delle funzioni vestibolari e uditive, basati su di una serie di sistemi di trasporto di ioni (Na⁺/K⁺), attraverso la barriera emato-labirintica (BLB) che richiede un flusso costante di sangue (CBF, *Cochleovestibular Blood Flow*), per mantenere nell'endolinfa e nella perilinfia (derivate della ECM) i potenziali elettrici necessari al funzionamento delle cellule ciliate che operano la trasduzione dei segnali meccanici in segnali elettrici utili per la decodifica corticale cerebrale.

Le alterazioni della BLB sono strettamente correlate con lo squilibrio degli ioni, dell'omeostasi, o del metabolismo tra i compartimenti endolinfatici e perilinfatici. In particolare, il mantenimento dell'omeostasi è strettamente legato alla tenuta della BLB ed alle attività metaboliche della ECM, operate prevalentemente dalle MMPs (Figura 5).

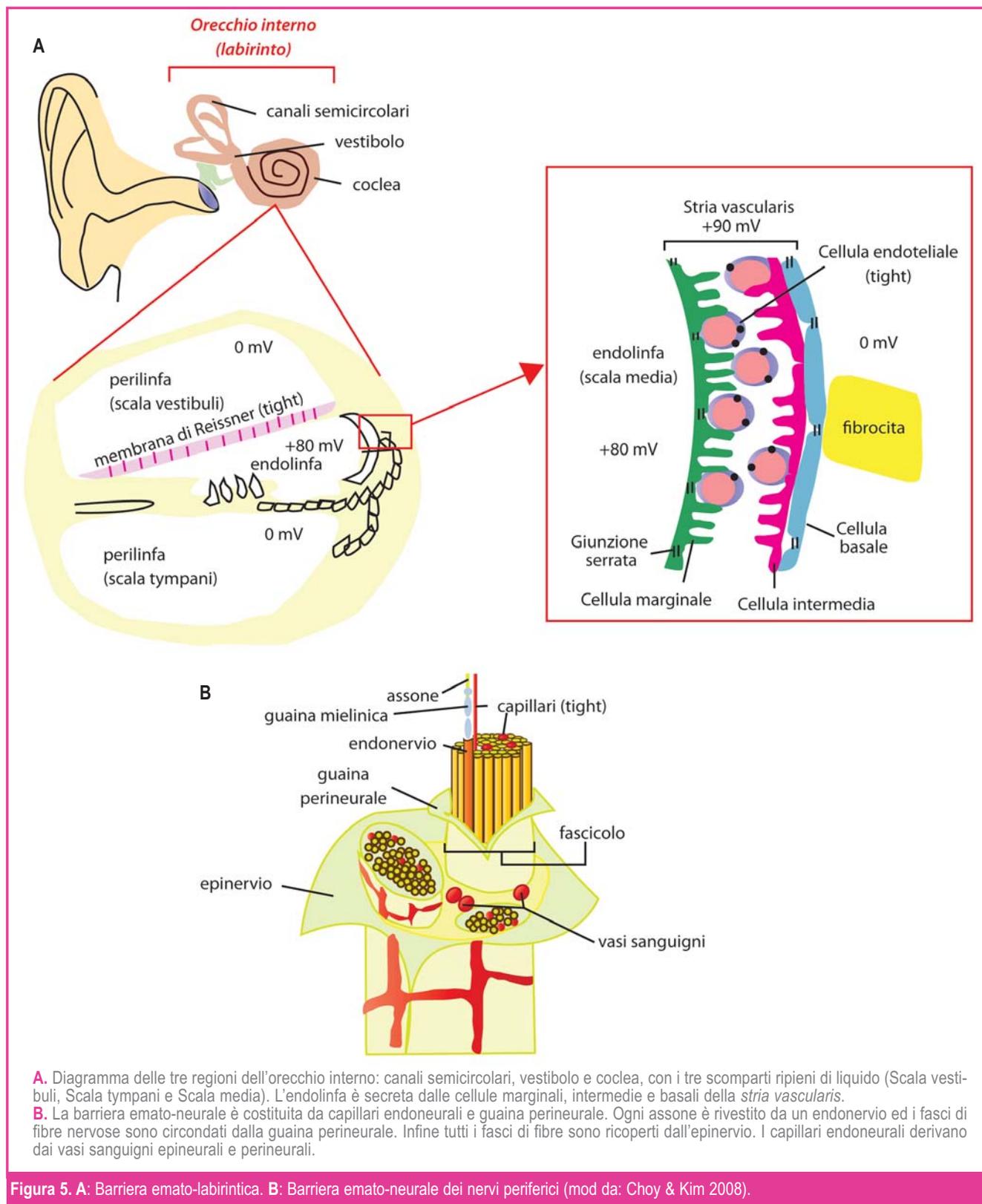


Figura 5. A: Barriera emato-labirintica. B: Barriera emato-neurale dei nervi periferici (mod da: Choy & Kim 2008).

Le metalloproteinasi (MMPs) nel sistema cocleo-vestibolare

Matrix metalloproteinases 2 and 9 in the cochlea: expression and activity after aminoglycoside exposition

Setz C, Brand Y, Radojevic V, et al.

Neuroscience 2011;181:28-39

Le metalloproteinasi (MMPs) sono una famiglia di proteine coinvolte nel rimodellamento e nell'omeostasi della matrice extracellulare (ECM). Queste proteasi della ECM sono state ben studiate nella retina e nel cervello, evidenziando un'importanza cruciale tanto nella sopravvivenza delle cellule neuronali in condizioni fisiologiche, quanto nella apoptosi in condizioni patologiche.

La coclea nei mammiferi è un organo altamente specializzato, che comprende cellule ciliate esterne ed interne nell'organo del Corti, deputate alla trasduzione del segnale acustico in segnali elettrici neuronali. Le cellule ciliate si trovano all'interno di una ECM altamente specializzata, che garantisce l'omeostasi degli elettroliti (Na^+ e K^+) necessari a creare quella differenza di potenziale che permette la trasduzione del segnale alle cellule ciliate. L'omeostasi della ECM viene garantita da enzimi zimogeni, le MMPs, che giocano un ruolo importante nel rimodellare la ECM. Esistono quattro sottogruppi principali di MMPs: collagenasi, gelatinasi, stromalisine, e proteasi di membrana. L'azione di questi enzimi rimodella la ECM e svolge funzioni di *signaling* sulla sopravvivenza e l'apoptosi cellulare neuronale. La produzione e l'attività delle MMPs possono essere rapidamente indotte in risposta a segnali esogeni, come fattori di crescita e citochine infiammatorie. Le principali componenti della ECM sono il collagene di tipo IV, la fibronectina, la laminina e proteoglicani. La regolazione dell'espressione e della attivazione delle MMPs è molto complessa e strettamente controllata. Le MMPs vengono infatti sintetizzate in forma zimogena inattiva e secrete nella matrice extracellulare. La proteasi della plasmina, il plasminogeno tissutale (TP) e l'attivatore tissutale del plasminogeno (tPA), coinvolti nella regolazione della fibrinolisi, sono importanti attivatori fisiologici delle MMPs.

Studi sulle MMPs dell'epitelio neurosensoriale dell'occhio e del cervello hanno rivelato una importante funzione di queste proteasi, nel garantire la sopravvivenza delle cellule della retina e dei neuroni cerebrali. In particolare studi sperimentali, condotti in condizioni di ipossia/ischemia cerebrale in ratti e primati, hanno mostrato un aumento dell'attività delle MMP-2 dopo due ore dalla ri-perfusione ed un marcato aumento delle MMP-9 tra 24 e 48 h, fornendo un modello molecolare per spiegare il *break-down* transitorio ed a lungo termine della barriera emato-retinica che si verifica nel danno da ri-perfusione. Indagini cliniche su pazienti con ictus ischemico, hanno rivelato un aumento dell'attività delle MMP-2 tra 2 e 5 giorni prima della rilevazione di un'iperattività delle MMP-9, che aumenta progressivamente anche per mesi dopo l'evento ischemico acuto.

Ad oggi il ruolo delle MMPs nell'orecchio interno risulta ampiamente sconosciuto, al netto di qualche studio che ha evidenziato una correlazione fra iperomocitemia e attività delle MMP-2 ed MMP-9.

Un recente studio sperimentale ha verificato per la prima volta l'attività basale delle MMP-2 e MMP-9 nella coclea in condizioni fisiologiche, rispetto a quelle osservate con l'aggiunta di amminoglicosidi ototossici (gentamicina) e di inibitori specifici delle proteasi della ECM, osservando gli effetti sull'attività neuronale delle cellule ciliate. Lo studio ha evidenziato come tanto l'iperattività indotta dall'effetto ototossico degli amminoglicosidi (gentamicina), così come l'inibizione dell'attività comporti apoptosi delle cellule ciliate, indicando un range funzionale fisiologico di questi enzimi zimogeni, come necessario alla funzionalità neuronale della coclea. L'indagine sulla funzionalità è stata condotta a livello dell'organo

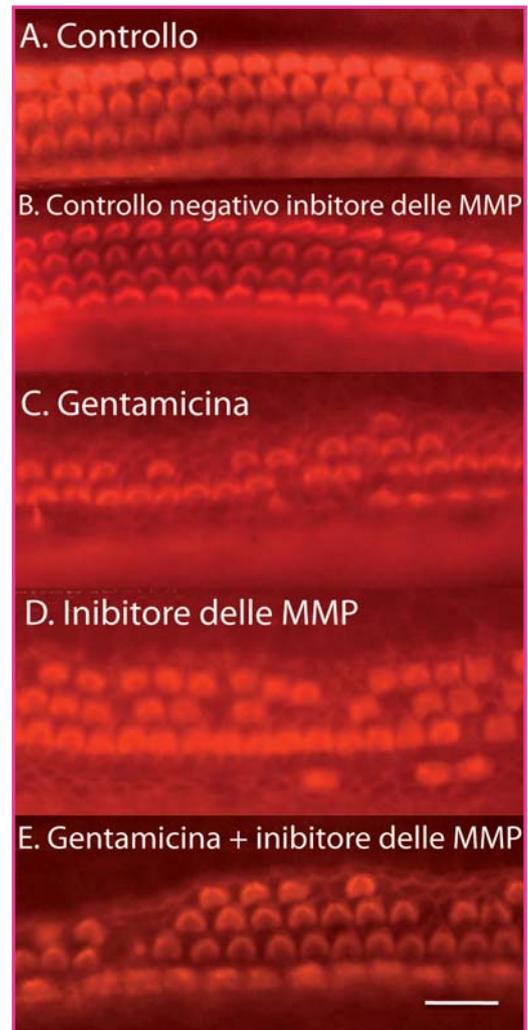


Figura 6. Effetto dell'inibitore delle MMPs (TIMP) sul danno delle cellule ciliate indotto da gentamicina. Nelle foto, strati ciliati di organo del Corti evidenziati con falloidina. Le tre file di cellule ciliate esterne e la singola fila di cellule ciliate interne possono essere ben riconosciute in controlli ed espianti trattati con TIMP, senza attività delle MMPs (A, B). Il danno delle cellule ciliate appare simile sia nei tessuti esposti a 50 μM di MMPs (D) quanto in quelli trattati con 0,25 mM di gentamicina (C). Un trattamento con 50 μM di TIMP e 0,25 mM di gentamicina evita ulteriore perdita di cellule ciliate (E). Scala di grandezza, 20 μm .

del Corti, nel ganglio spirale e nella *stria vascularis*. In particolare, sono state rilevate le attività delle MMP-2 (gelatinasi A) e delle MMP-9 (gelatinasi B), nella coclea. Queste specifiche MMPs degradano selettivamente il collagene di tipo IV, la fibronectina, la laminina ed proteoglicani presenti in diverse membrane basali cerebrovascolari. L'attività basale delle MMPs è omogeneamente espressa in tutti e tre i distretti della coclea osservati (organo del Corti, ganglio spirale, *stria vascularis*). L'aggiunta di gentamicina (amminoglicoside ototossico, impiegato fra l'altro nella terapia intratimpanica della malattia di Menière come ablativo funzionale delle cellule ciliate) aumenta la produzione di MMP-2 ed MMP-9 nell'organo del Corti, inducendo una perdita di cellule ciliate. L'aggiunta di inibitori specifici delle MMPs induce una perdita analoga di cellule ciliate nell'organo del Corti (Figura 6). Un dato interessante riguarda il risultato analogo dell'apoptosi delle cellule ciliate che si è ottenuto con l'aggiunta contemporanea di inibitore specifico delle MMPs e gentamicina (attivatore).

I risultati di inibizione delle MMPs *in vitro* suggeriscono che un livello basale di attività delle MMPs è richiesto per la sopravvivenza delle cellule ciliate, ma rimangono da chiarire i meccanismi attraverso i quali questo avviene. Secondo un rapporto di Woo et al. (2008) l'inibizione dell'attività delle MMPs sopprime significativamente l'espressione della nitrossido-sintetasi inducibile (iNOS), che insieme ad altre citochine protegge dalla saturazione dei ROS (radicali liberi dell'ossigeno), effettori dell'apoptosi cellulare delle cellule neuronali. Un'altra possibilità è che le MMPs contribuiscano alla stabilità della lamina reticolare, che protegge le cellule ciliate dalla tossicità dello ione potassio (K^+).

In conclusione gli autori sottolineano il ruolo dell'attività basale MMP-2 ed MMP-9 per la sopravvivenza delle cellule ciliate nella coclea, funzione che si perde sia in condizioni di inibizione che di iperattivazione di queste proteasi (Figura 7).

Questo risultato non è distante, da un punto di vista funzionale, dal ruolo ricoperto da questi enzimi in tutti i distretti dell'organismo, dove le MMPs svolgono una funzione fisiologica di rimodellamento e adattamento della matrice extracellulare in condizioni normali e sono effettori di rimodellamento/riparazione tissutale in condizioni patologiche, mentre una loro iperattivazione è fonte di disturbi patologici anche gravi (ad es. mancata guarigione delle ferite).

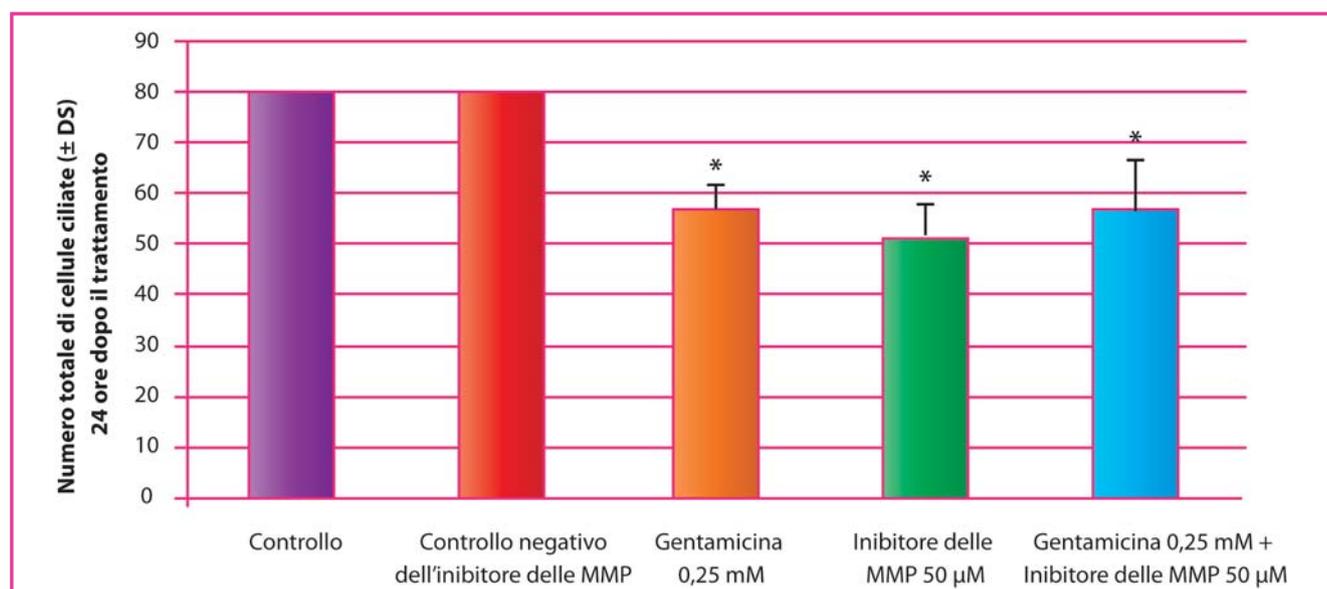


Figura 7. Numero totale di cellule ciliate residue dopo 24 ore di trattamento.

L'effetto del diabete di tipo 2 sull'accoppiamento neurovascolare

Neurovascular coupling in cognitive impairment associated with diabetes mellitus.

Mogi M, Horiuchi M

Circulation Journal 2011;75:1042-8.

Un esempio recente degli effetti dei fattori di rischio cardiovascolari sulla permeabilità cerebrovascolare è rappresentato da un'indagine sperimentale su ratti diabetici (indotti con streptozotocina), che presentano una permeabilità al saccarosio maggiore rispetto al gruppo di

controllo e risultano più vulnerabili alla degenerazione neuronale. In particolare la ricerca ha evidenziato segni di *break down* dell'unità neurovascolare, consistenti in una riduzione del contenuto di occludina, proteina chiave della barriera emato-encefalica (BBB), correlata alle TJ, oltre ad un aumento dell'attività delle MMPs, collegate alla tenuta sia delle TJ (influenza sulla produzione di occludina), ma soprattutto della membrana basale. Questi risultati suggeriscono come l'alterazione della BBB sia correlata ad una diminuzione del livello di proteine nelle TJ e da un aumento dell'attività delle MMPs della ECM (membrana basale) (Figura 8). Tale condizioni di iperpermeabilità della BBB indotte dalla iperglicemia, favoriscono lo stravasamento dei mediatori infiammatori (leucociti e monociti), che inducono una cascata infiammatoria di citochine e chemochine, responsabili del danno neuronale sino all'apoptosi delle cellule neurali che portano progressivamente ad un'alterazione della funzione cognitiva osservata nei pazienti diabetici.

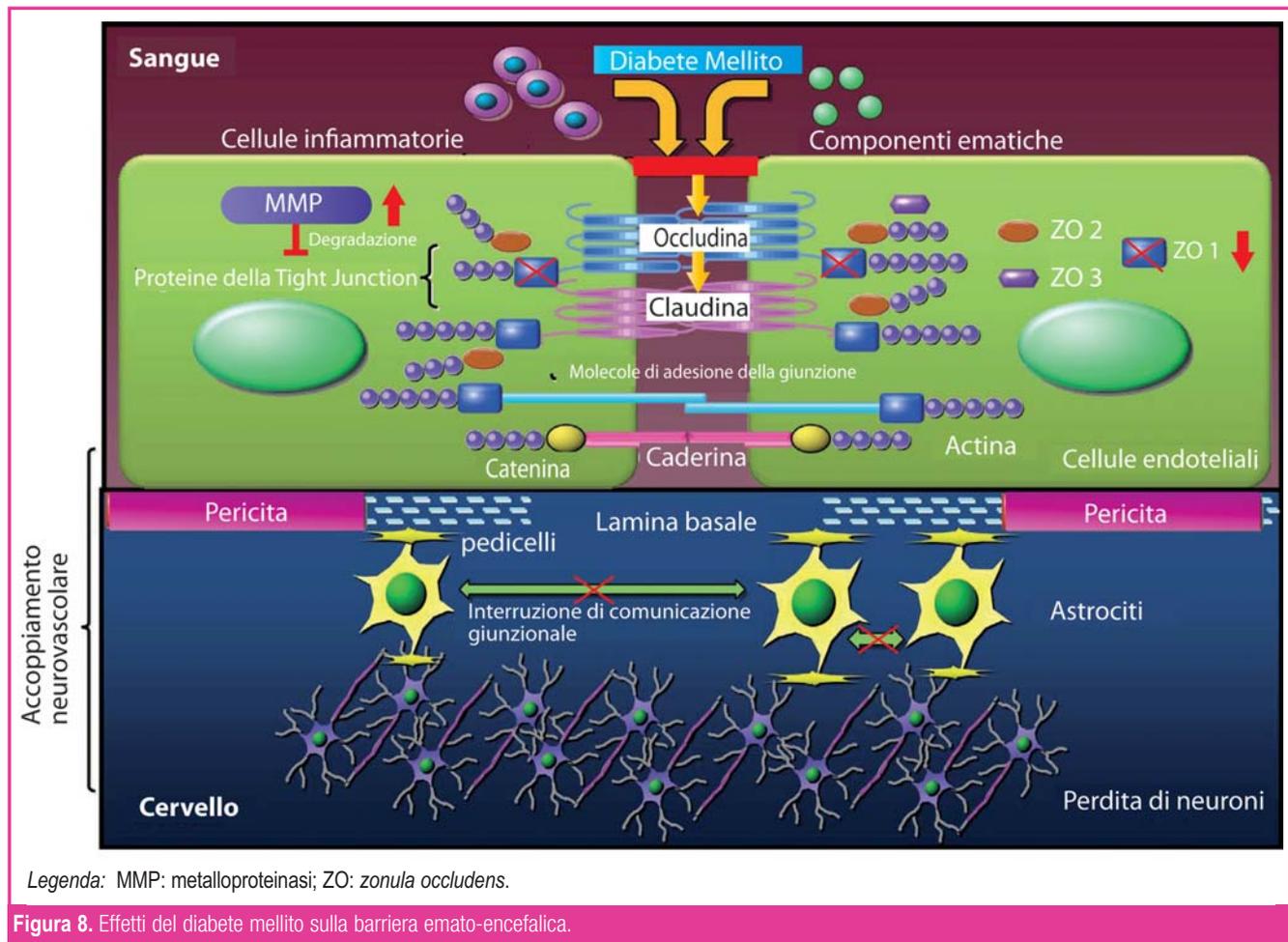


Figura 8. Effetti del diabete mellito sulla barriera emato-encefalica.

Bibliografia

- Choi YK, Kim KW. Blood-neural barrier: its diversity and coordinated cell-to-cell communication. *BMB Reports* 2008;41:345-52.
- Farkas E, Luiten PGM. Cerebral microvascular pathology in aging and Alzheimer's disease. *Progress in Neurobiology* 2001;64:575-611.
- Hawkins BT, Davis TP. The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease. *Pharmacological Reviews* 2005;57:173-85.
- Mogi M, Horiuchi M. Neurovascular coupling in cognitive impairment associated with diabetes mellitus. *Circulation Journal* 2011;75:1042-8.
- Setz C, Brand Y, Radojevic V, et al. Matrix metalloproteinases 2 and 9 in the cochlea: expression and activity after aminoglycoside exposition. *Neuroscience* 2011;181:28-39.
- Woo MS, Park JS, Choi IY, Kim WK, Kim HS. Inhibition of MMP-3 or -9 suppresses lipopolysaccharide-induced expression of proinflammatory cytokines and iNOS in microglia. *J Neurochem* 2008;106:770-80.

CLINICA DEL SESTO SENSO

Disturbi Audio-Vestibolari - Casi Clinici Interattivi

a cura di Alfonso Scarpa

Le vertigini oggettive di una gestante con tiroidite

ANAMNESI:

Donna di 37 anni, affetta da tiroidite di Hashimoto, in trattamento con Eutirox® 100.

No fumatrice, no ipertesa; dislipidemica (familiare); cefalgica (attacchi sporadici, pulsanti ed intensi); familiarità per emicrania (la madre).

La paziente lamenta dopo la gravidanza la comparsa di ipoacusia e vertigini ricorrenti oggettive, prevalentemente al risveglio, che peggiorano con i movimenti del capo. Non riferisce acufeni.

La paziente è affetta inoltre da gastrite nervosa.

OBIETTIVO E DIAGNOSTICA STRUMENTALE:

Otoscopia: Membrane timpaniche integre e normoretrate.

Esame audiometrico: Ipoacusia trasmissiva bilaterale sulle frequenze gravi.

Esame impedenzometrico: Timpanogrammi di tipo A; riflessi stapediale assenti in ipsi e contra lateralmente; effetto on-off in ipsi bilateralemente.

Esame vestibolare: Assenza di ny spontaneo e di posizione; VOR simmetrico; HST negativo; Manovre di posizionamento negative; Presenza di intrusioni saccadiche.

Prove termiche secondo Fitzgerald-Hallpike: negative.

DOMANDE PER IL LETTORE:

1. Verso quale patologia si orienterebbe?

- a. Malattia di Menière
- b. Otosclerosi bilaterale
- c. Iporeflessia labirintica
- d. VPPB
- e. Vertigine emicranica

2. Quale esame chiederebbe *in primis* tra questi, per confermare il suo sospetto diagnostico?

- a. RMN encefalo senza e con mdc
- b. Doppler TSA
- c. Tac rocche petrose
- d. Rx cervicale
- e. Test al glicerolo

DISCUSSIONE:

La paziente è affetta da otosclerosi bilaterale (a destra il gap via aerea-ossea è maggiore che a sinistra ed è superiore di 40 db); per tale motivo si consiglia intervento di stapedotomia destra. La ricorrenza degli episodi di vertigine oggettiva non sono compatibili con l'otosclerosi, ma con una sofferenza emicranica delle vie vestibolari (tenendo conto della storia clinica della paziente, dei suoi attacchi di cefalea, della familiarità per emicrania). La gravidanza è stata probabilmente la condizione che ha determinato da una parte la manifestazione dell'otosclerosi e dall'altra la sostituzione delle cefalee con le vertigini ricorrenti. Si ricorda che i pazienti con vertigine emicranica sono maggiormente soggetti a vasculopatia rispetto alla popolazione generale.

TERAPIA:

- Pantoprazolo 20 mg: 1 cp/die per 2 mesi
- Vessel cp: 1 cp 2 volte/die per 2 mesi, quindi 1 cp/die per 1 mese
- Flunarizina 5 mg: 1 cp/die per 4 mes (da sospendere per 4 giorni dopo il primo giorno di mestruo)

FOLLOW-UP:

Si consiglia il controllo tra 4 mesi per programmare eventuale RMN encefalo.

Verifica di seguito Conclusioni e Risposte corrette.

RISPOSTE CORRETTE:
1b. Otosclerosi bilaterale
1e. Vertigine emicranica
2a. RMN encefalo senza e con mdc



La paziente quindi presenta due patologie: otosclerosi e vertigine emicranica. Nonostante la sintomatologia vertiginosa sia contemplata nell'ambito dell'otosclerosi, soprattutto nelle forme avanzate, nel caso specifico la ricorrenza degli attacchi vertiginosi con caratteristiche di oggettività deponeva per una patologia associata. Questo sicuramente è il caso clinico modello in cui l'anamnesi è di fondamentale importanza.

CONCLUSIONI