

OTO

NEUROLOGIA

PERCORSI PLURIDISCIPLINARI NEL LABIRINTO
DEI DISTURBI AUDIO-VESTIBOLARI

STORIA NATURALE DEL NISTAGMO POSIZIONALE DOWN-BEATING

Jacopo Cambi, Serena Astore, Marco Mandalà, Franco Trabalzini, Daniele Nuti

LO SWITCH CANALARE: UNA COMPLICANZA DELLA MANOVRA DI EPLEY

Leonardo Scotto di Santillo, Felice Scasso

LO STUDIO DELLA FUNZIONE OTOLITICA ATTRAVERSO I POTENZIALI OCULARI MIOGENICI EVOCATI DALLA VIBRAZIONE PER VIA OSSEA.

Le basi scientifiche e le applicazioni pratiche di un test vestibolare per lo studio della
funzione utricolare

Leonardo Manzari, Ann Burgess, Ian S. Curthoys

Focus on Survey Sesto Senso VPPB

LA VERTIGINE POSIZIONALE PAROSSISTICA IN SICILIA

OTO

NEUROLOGIA

PERCORSI PLURIDISCIPLINARI NEL LABIRINTO
DEI DISTURBI AUDIO-VESTIBOLARI

Aggiornamento periodico:

OTONEUROLOGIA

Luglio 2013 / n.42

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

Professore Associato
Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e di Area Critica
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



MEDISERVE
EDITORIA & FORMAZIONE

Mediserve Editoria & Formazione

© 1999-2013 MEDISERVE S.r.l.

Milano - Napoli

SOMMARIO

Storia naturale del nistagmo posizionale down-beating	2
Jacopo Cambi, Serena Astore, Marco Mandalà, Franco Trabalzini, Daniele Nuti	
Lo switch canalare: una complicanza della manovra di Epley	10
Leonardo Scotto di Santillo, Felice Scasso	
Lo studio della funzione otolitica attraverso i potenziali oculari miogenici evocati dalla vibrazione per via ossea. Le basi scientifiche e le applicazioni pratiche di un test vestibolare per lo studio della funzione utricolare	14
Leonardo Manzari, Ann Burgess, Ian S. Curthoys	
Focus on Survey Sesto Senso VPPB La Vertigine Posizionale Parossistica in Sicilia	22
A cura di Aldo Messina	

Storia naturale del nistagmo posizionale down-beating

Jacopo Cambi - Serena Astore – Marco Mandalà – Franco Trabalzini – Daniele Nuti

Dipartimento di Scienze Neurologiche e Sensoriali, Università di Siena

Tratto da: Jacopo Cambi, Serena Astore, Marco Mandalà, Franco Trabalzini, Daniele Nuti. Natural course of positional down-beating nystagmus of peripheral origin. *J Neurol* 2012; DOI 10.1007/s00415-012-6815-9

Abstract

L'obiettivo di questo studio è stato la determinazione della storia naturale del nistagmo posizionale down-beating (pDBN: positional down-beating nystagmus) e della vertigine associata in pazienti senza evidenza di coinvolgimento del sistema nervoso centrale e quindi di presunta origine periferica.

Cinquantatré pazienti con pDBN sono stati sottoposti ad un esame otoneurologico completo. Tutti i soggetti, tranne tre (esclusi dallo studio), non hanno mostrato nessun ulteriore segno neurologico e indagini radiologiche cerebrali normali. I pazienti sono stati assegnati in modo randomizzato a due gruppi: uno prevedeva un trattamento con un esercizio, l'altro gruppo no. I pazienti sono stati valutati nuovamente dopo 24 ore, e poi settimanalmente per sei mesi. In 47 pazienti (94%) è stato riscontrato il pDBN nella posizione di Rose e in posizione di Dix-Hallpike. In 17 pazienti è stata accertata una componente torsionale (34%). La latenza media e la durata del pDBN è stata rispettivamente 4.7 ± 5 s e 40.1 ± 22 s. Dopo 2 settimane, solo 12 pazienti (24%) avevano ancora pDBN e tutti i pazienti tranne uno sono guariti in un mese. A 20 pazienti (40%) è stato diagnosticato una vertigine parossistica posizionale benigna (VPPB) del canale posteriore (CP) (VPPB CP), prima o dopo il pDBN. Questo studio ha valutato per la prima volta la storia naturale del pDBN periferico, che è stata caratterizzata da una remissione spontanea in 24 pazienti nella prima settimana e in 49 pazienti entro 4 settimane. Il pDBN è molto più comune di quanto suggerito precedentemente, con circa la stessa frequenza della VPPB del canale laterale. Inoltre, sono state evidenziate le caratteristiche cliniche del pDBN, così come la sua possibile associazione con la VPPB del CP.

Parole chiave:

nistagmo posizionale down-beating, pDBN, storia naturale, VPPB del CA, VPPB del CP.

Introduzione

Il nistagmo posizionale down-beating (pDBN) può essere un segno clinico di anormalità del sistema nervoso centrale (SNC). Si riscontra in lesioni strutturali del *vestibolocerebellum* (lesioni del nodulo e del flocculo cerebellare), e in condizioni quali l'atrofia multisistemica, la sclerosi multipla, la degenerazione cerebellare e l'idrocefalo (1-7), in questi casi solitamente è associato ad altri segni neurologici che indicano un coinvolgimento del SNC, come alterazioni nelle saccadi e nello *smooth-pursuit* (1-6). Il pDBN può essere anche attribuito a una causa labirintina periferica, sebbene non siano state ancora stabilite le caratteristiche cliniche che lo differenziano dalla forma centrale. La variante del canale anteriore (CA) della vertigine parossistica posizionale benigna (VPPB CA) è rara e caratterizzata da un

pDBN puro, con talvolta una piccola componente torsionale, evocabile durante le manovre di Dix-Hallpike e di Rose (1,8-15). Poiché il CA è più vicino al piano sagittale (in media solo 41°) rispetto al canale posteriore (CP), ciò uò giustificare una componente torsionale molto più piccola dalla stimolazione del CA (1). In pazienti senza una componente torsionale è più difficile determinare il lato colpito, infatti lo stimolo del CA dovrebbe produrre una piccola componente torsionale a fase lenta con i poli superiori degli occhi che ruotano verso il labirinto opposto a quello interessato (1). Teoricamente, il pDBN può anche essere osservato in forme atipiche di VPPB del CP (VPPB CP), quando gli otoconi sono posizionati nel braccio non-ampollare del CP, in tal caso potrebbero spostarsi nel verso opposto a quello

che prendono quando sono localizzati in aree più tipiche, più vicino alla cupola (16-20). Inoltre, gli otoconi potrebbero anche trovarsi nel braccio corto di un CP (17), causando una deviazione/deformazione della cupola dovuta alla caduta nell'utricolo durante i movimenti della testa (Figura 1).

Sono state descritte molte procedure mediche per il trattamento di una VPPB del CA: alcune sono varianti delle manovre di Epley e Semont; Crevits (8) e Yacovino et al. (13) hanno descritto nuove manovre di riposizionamento, mentre gli esercizi di Brandt - Daroff possono essere utilizzati in pazienti non rispondenti alle manovre (12, 15). Lo scopo principale di questo studio è stato valutare la storia naturale del nistagmo e della vertigine in pazienti con pDBN periferico. Sono state valutate le caratteristiche cliniche, incluse durata, latenza, affaticamento del nistagmo e la sua risoluzione. È stata anche analizzata l'efficacia degli esercizi autosomministrati.

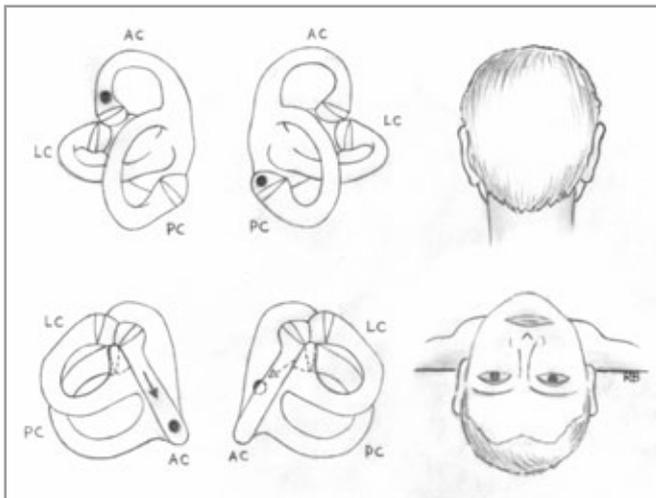


Figura 1. La sezione superiore (capo eretto, verso l'alto) e la sezione inferiore (capo sospeso fuori dal lettino, eretto) mostrano gli eventi durante una manovra posizionale di Rose. I labirinti compaiono da dietro e gli otoconi sono posizionati nei canali anteriore e posteriore (CS, CP). Gli otoconi, che cadono nell'utricolo dal CP, causano un'inclinazione della cupola e il pDBN, mentre i frammenti che ricadono indietro nella cupola possono causare la vertigine associata all'"alzarsi in piedi". Gli otoconi nel CA causano un'inclinazione cupolare ampullofuga e il pDBN con una piccola componente torsionale.

Pazienti e metodi

Sono stati reclutati 53 pazienti consecutivi con pDBN nell'Unità di Otonurologia dell'Università di Siena tra Gennaio 2011 e Aprile 2012, identificati come periferici e sottoposti a follow-up 50 pazienti con pDBN fino a Giugno 2012. Tutti i pazienti riferivano una vertigine posizionale, un capogiro o un'instabilità posturale. Nello stesso periodo è stata diagnosticata una tipica VPPB del CP o del Canale Laterale (CL) ad altri 294 pazienti, le cui caratteristiche sono state utilizzate per confronto. L'anamnesi ai pazienti ha incluso la loro

storia medica passata, il tempo trascorso dall'esordio della vertigine posizionale, la presenza di sintomi vegetativi e episodi precedenti di VPPB. Il pDBN è stato valutato con gli occhiali di Frenzel, con gli occhi del paziente in posizione primaria dello sguardo durante la manovra di Dix-Hallpike e di Rose. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad esame otoneurologico bedside (21), inclusa la ricerca del nistagmo spontaneo e del nistagmo provocato, smooth-pursuit, saccadi, test da scuotimento della testa o *head-shaking test* (HST), test impulsivo rotatorio o *head impulse test* (HIT), test traslatorio impulsivo o *head heave test* (HHT), test di vibrazione mastoidea e test posizionali. Sono stati eseguiti anche test calorici, secondo la metodica di Fitzgerald e Hallpike, e potenziali evocati miogenici vestibolari cervicali (cVEMPs) (22-25). I criteri di Jongkees sono stati utilizzati per definire una risposta calorica anormale (asimmetria del 30% tra i due lati (26)); le anomalie nei risultati di cVEMPs sono state determinate confrontando la latenza nella componente p13-n23 precoce positiva-negativa, ampiezza picco-picco del complesso p13-n23 e la soglia per la comparsa di onde VEMP secondo l'intensità del suono, come descritto da Colebatch et al. (27).

L'esame obiettivo ha incluso anche otoscopia e audiometria tonale. Tutti i pazienti sono stati visitati da esperti otoneurologi (DN e MM). Otto sono stati sottoposti a TC cerebrale (tomografia computerizzata) in regime di urgenza, mentre tutti i pazienti sono stati sottoposti a risonanza magnetica con mezzo di contrasto (RM) entro un mese dalla diagnosi. Sono stati esclusi dallo studio tre dei 53 pazienti per coinvolgimento del SNC rilevato dagli esami otoneurologici/radiologici. I pazienti sono stati informati sulla mancanza di un trattamento specifico per la loro condizione secondo l'Evidence Based Medicine, non è stata eseguita nessuna manovra di riposizionamento per VPPB del CA, né effettuate terapie farmacologiche. Se durante il follow-up il pDBN si è modificato in un nistagmo tipico da VPPB del CP, i pazienti sono stati trattati con manovre di Semont e Epley. Il follow-up è stato eseguito un giorno dopo la diagnosi e settimanalmente fino alla scomparsa del pDBN e della vertigine. Ai pazienti è stato chiesto di non ritornare dopo due esamazioni consecutive risultate negative per pDBN e di ritornare se si fosse verificata una ricaduta dei sintomi. Ad ogni visita di follow-up, sono stati valutati i sintomi, ed è stato eseguito un esame otoneurologico bedside. Tutti i pazienti sono ritornati per le valutazioni richieste durante follow-up. I pazienti sono stati assegnati in modo randomizzato a un Gruppo Esercizi (GE) o ad un Gruppo Controllo senza trattamento (GC). Gli esercizi richiesti da eseguire a casa per il GE sono stati: 10 sit-ups consecutivi dalle posizioni sinistra-destra di Dix-Hallpike e di Rose, eseguiti due volte al giorno a letto, dopo essersi sdraiati velocemente fino alla posizione di Rose (con la testa girata approssimativamente di 45° in caso di Dix-Hallpike); i pazienti, prima di alzarsi seduti, hanno dovuto attendere 1 minuto in posizione supina, o fino a che non si era ridotta la sensazione di vertigine. Il GE era composto da 26 pazienti (52%), mentre il GC aveva 24 pazienti (48%).

Lo studio è stato approvato dalla Commissione Etica Locale. I confronti tra i gruppi sono stati valutati dal test Chi2 o t-test, ad un livello di significatività di $p < 0.05$. L'analisi statistica è stata eseguita con il software SPSS (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

Risultati

Tra gennaio 2011 e Aprile 2012 nel nostro Dipartimento sono stati visitati 50 pazienti consecutivi con pDBN di presunta origine periferica (senza alcuna evidenza di compromissione del SNC). Nello stesso periodo di 16 mesi ad altri 294 pazienti consecutivi è stata riscontrata una diagnosi di VPPB tipica, con un rapporto tra i due gruppi di circa 1 a 6. I pazienti con VPPB tipica si distribuivano così:

- 228 (78%) con VPPB del CP, 15 dei quali bilaterale
- 52 (17%) con VPPB del CL in forma geotropica
- 14 (5%) con VPPB del CL in forma apogeotropica

Nella Tabella 1 sono riportati i dati demografici e clinici della popolazione con pDBN. I pazienti avevano un'età media di 60.8 ± 16.3 anni con un rapporto maschio/femmina di 0.6. La storia medica passata di questi pazienti includeva ipertensione in 16 soggetti (32%), una storia di pregressa neoplasia (non cerebrale) trattata chirurgicamente e/o con chemioterapia in 4 soggetti (8%), emicrania in 4 pazienti (8%), 3 pazienti (3%) utilizzavano benzodiazepine per ansia o insonnia, 2 pazienti (4%) erano ipotiroidei e nessuno aveva avuto alcuna malattia neurologica precedente. Tre soggetti sono stati esclusi dallo studio perché la RM aveva mostrato rispettivamente un attacco ischemico del nodulo cerebellare, degenerazione cerebellare e una lesione emorragica nel flocculo cerebellare. In questi 3 pazienti, il pDBN era associato ad altre alterazioni all'esame otoneurologico e dell'oculomotricità (ad es., nistagmo "gaze evoked"). Il tempo medio dall'esordio dei sintomi alla valutazione iniziale è stato 10.8 ± 18.4 giorni, con 38 pazienti (76%) trattati entro 1 settimana dall'esordio. Tredici (26%) di questi sono stati esaminati entro poche ore dopo l'inizio dei sintomi. Dodici pazienti (24%) sono stato visitati con un ritardo a partire da una settimana fino ad alcuni mesi. Diciassette pazienti (34%) avevano avuto precedenti episodi di vertigine posizionale e a 9 (18%) era stata diagnosticata una VPPB tipica nella settimana prima della diagnosi di pDBN. Tutti avevano avuto una VPPB del CP, tranne uno che aveva avuto una vertigine posizionale del CL. Tre pazienti (6%) hanno riportato un trauma alla testa nel periodo immediatamente precedente l'inizio dei sintomi.

In cinque soggetti (10%) è stata riscontrata una iporeflessia vestibolare unilaterale al test calorico, regredita in tutti entro una settimana. L'asimmetria principale tra i due lati alla risposta calorica è stata $39 \pm 6\%$. Nei restanti 45 pazienti (90%) il test calorico era normale.

I cVEMPs erano normali in 29 soggetti (58%), in 8 pazienti (16%) bilateralmente assenti, ciò probabilmente dovuto alla fatica muscolare (artefatto), mentre assenti in un lato in 9 pazienti (18%). Solo in 3 soggetti si è potuto confermare una possibile concordanza del lato della lesione utilizzando la direzione della componente torsionale del pDBN e i cVEMPs, perché negli altri 6 soggetti il nistagmo risultava prettamente verticale. Nei tre pazienti con componente torsionale, il pDBN può essere dovuto ad una canalolitiassi in un sistema periferico vestibolare altrimenti sano. Inoltre, in uno di questi pazienti è stata riscontrata una VPPB del CP durante il follow-up.

		Analisi statistica
Numero si soggetti	50	-
Sesso (M/F)	18/32	-
Età (anni)	60.6 ± 16.3 (età 26-85)	-
Tempo medio dall'esordio alla prima valutazione (giorni)	10.8 ± 18.4 (0-90)	-
Sintomi	Vertigine posizionale (60%) Vertigine/capogiro (40%)	-
pDBN in posizione di Rose	98% (10% solo in Rose)	$p = 0.5926$ (test Chi ²)
pDBN in posizioni di Rose e Dix-Hallpike	88%	
Componente torsionale (polo superiore dell'occhio battente verso la spalla destra/sinistra)	34% (45% destra, 55% sinistra)	-
Inversione nella posizione seduta	6%	-
Latenza in Rose (s)	4.7 ± 5	-
Durata (s)	40.1 ± 22	-
Affaticamento	78%	-
Associazione VPPB del CP (prima/dopo pDBN)	18/22%	-
Tempo medio dall'esordio alla scomparsa (giorni)	10.2 ± 6.0 (pDBN) 12.6 ± 6.2 (vertigine)	$p > 0.05$ (test Chi ²)
Soggetti guariti a 6 mesi	98%	-

Tabella 1. Risultati clinici e caratteristiche distintive del nistagmo posizionale down-beating (pDBN).

Valutazione del pDBN al baseline

In tutti i pazienti l'unico segno all'esame bedside è stato il pDBN. Solo in 17 pazienti (34%) è stata riscontrata una componente torsionale del nistagmo posizionale (55% con il polo superiore dell'occhio battente verso la spalla sinistra).

In 26 pazienti (52%), il pDBN era evocabile principalmente in due posizioni, la posizione di Rose e di Dix-Hallpike senza predominanza di un lato. In 18 pazienti (36%) risultava evocabile in tre posizioni (Rose e Dix-Hallpike bilaterale); in 5 pazienti (10%), il pDBN era evocabile

solo nella posizione di Rose e infine in un solo paziente (2%) era presente unicamente nella posizione Dix-Hallpike destra. Riassumendo, in 49 pazienti (98%) il pDBN era presente nella posizione di Rose, e in 45 (90%) il pDBN era presente nelle posizioni Dix-Hallpike (bilaterale in 18, unilaterale in 27 senza predominanza di un lato). Non è stata osservata nessuna differenza statisticamente significativa nella frequenza del pDBN nelle posizioni di Rose e/o Dix-Hallpike ($p = 0.5926$; test χ^2).

Trentaquattro pazienti (68%) hanno lamentato vertigine al ritorno dalle posizioni di Rose o Dix-Hallpike, ma è stato osservato un nistagmo opposto (up-beating) in soli 3 pazienti (6%). Nella posizione di Rose, la latenza e la durata media del nistagmo erano di 4.7 ± 5 s (range 0-28 s) e di 40.1 ± 22 s (range 4-130 s), rispettivamente. In 15 pazienti (30%) il nistagmo è cominciato immediatamente al raggiungimento della posizione di Rose. Nella posizione di Dix-Hallpike, la latenza e la durata media del pDBN erano 4.5 ± 5 s e 41.4 ± 20 s. Non c'è stata alcuna differenza statisticamente significativa tra i dati in Dix-Hallpike e i dati in posizione di Rose ($p = 0.05$). Il nistagmo non ha mostrato uno schema parossistico di crescendo-decrescendo in nessun paziente in nessuna posizione. L'affaticamento del pDBN è stato osservato in 39 pazienti (78%), che hanno riportato anche, dopo ripetuti test di posizionamento, la vertigine era divenuta meno fastidiosa così come si erano ridotte l'intensità e la durata del pDBN.

Vertigine e altri sintomi alla valutazione baseline

Trenta pazienti (60%) hanno lamentato vertigine posizionale come sintomo principale. In 24 di questi (80%) la vertigine è stata descritta come una rotazione attorno all'asse saggittale, o una retropulsione. La vertigine era più intensa e più frequentemente scatenata dal cambiamento dalla posizione da supina a seduta. Dodici di questi pazienti (40%) hanno avuto anche nausea. In 20 di questi pazienti (66%), la durata riportata della vertigine posizionale era di qualche minuto, per gli altri 10 (33%), la vertigine durava pochi secondi.

Nei restanti 20 pazienti (40%), il sintomo principale era l'instabilità durante movimenti rapidi della testa, specialmente guardando verso l'alto, o un lieve ma continuo senso di vertigine dopo il risveglio che perdurava per ore. In questi pazienti, i sintomi erano riferiti di qualche minuto in 5 (25%), da molti minuti a ore in 15 (75%). 17 pazienti (85%) hanno riportato nausea e/o vomito, e uno (5%) diarrea.

Nessun paziente ha riportato perdita dell'udito o pienezza auricolare, mentre tre (6%) hanno avuto un acufene transitorio unilaterale o bilaterale.

Durata del pDBN e vertigine

La durata media dalla valutazione iniziale alla scomparsa naturale del pDBN nell'intero gruppo di studio è stata di 10.2 ± 6.0 giorni. La Figura 2 mostra le curve di sopravvivenza per il pDBN e la vertigine.

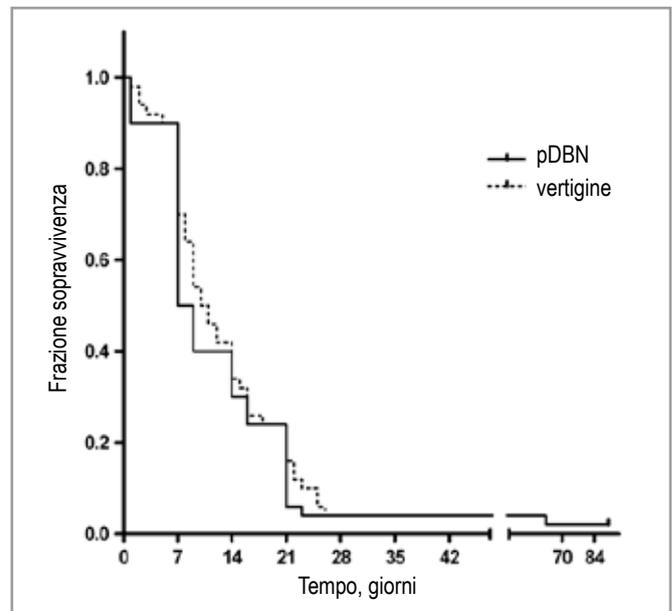


Figura 2. Curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier per il nistagmo posizionale down-beating (pDBN) e la vertigine.

Follow-up a 24 ore

In 4 pazienti (8%) il pDBN è scomparso, due nel GE e due nel GC. In questi pazienti la vertigine è rimasta per circa 6-10 giorni dopo che il pDBN era scomparso. Trentacinque pazienti (70%) – 18 nell'GE e 17 nel GC – non hanno avuto nessun cambiamento nel pDBN (intensità, latenza e durata), ma un miglioramento soggettivo nelle vertigini e nel disequilibrio. Undici pazienti (22%) – sei nel GE e 5 nel GC – non hanno avuto mutamenti nel pDBN o della vertigine associata.

Un paziente (maschio, 72 anni, post-trauma) è stato incluso in questo gruppo, poiché è stato riscontrato il pDBN all'esame iniziale in entrambe le posizioni di Dix-Hallpike, ma quando il paziente è stato posizionato in Rose, durante l'osservazione, il nistagmo posizionale è divenuto rotatorio-battente verso l'alto (up-beating). È stata quindi identificata una VPPB del CP e il paziente è stato quindi trattato con manovre di Semont e Epley ed è guarito in 3 giorni.

Follow-up a una settimana

Ventiquattro pazienti (48%) - 12 pazienti dal GE e 12 dal GC – non avevano il pDBN ma lamentavano ancora lieve vertigine. I 4 pazienti che sono guariti al follow-up di 24 ore facevano parte di questo gruppo (per 4 di questi, questo esame al follow-up era stato il primo senza pDBN). In 7 pazienti dal GE e 6 dal GC (26%), vi era pDBN e una vertigine residua. Otto pazienti (16%) – 4 dal GE e 4 dal GC – non hanno subito mutamenti del pDBN o miglioramenti della vertigine. Cinque pazienti (10%) – 3 nel GE e 2 nel GC – hanno presentato un tipico nistagmo del CP nella posizione di Dix-Hallpike e sono stati trattati adeguatamente.

La Tabella 2 riporta i risultati al follow-up di 2 mesi nei due gruppi di pazienti (GE e GC).

Follow-up	Gruppo Esercizio	Gruppo Controllo	Esito
24 h	2 18 6 0	2 17 5 0	No pDBN pDBN ma meno vertigini Nessun mutamento VPPB del CP
Totale 7 giorni	26 10/2 7 4 3/0	24 10/2 6 4 2/0	No pDBN (nuovo/follow-up) pDBN ma meno vertigine Nessun mutamento VPPB del CP (nuovo/follow-up)
Totale 14 giorni	26 3/12 5 1 2/3	24 2/12 5 2 1/2	No pDBN (nuovo/follow-up) pDBN ma meno vertigine Nessun mutamento VPPB del CP (nuovo/follow-up)
Totale 21 giorni	26 4/13 2 0 0/5	24 4/12 2 0 1/3	No pDBN (nuovo/follow-up) pDBN ma meno vertigine Nessun mutamento VPPB del CP (nuovo/follow-up)
Totale 28 giorni	24 0/7 1 0 ½	22 0/6 1 0 0/3	No pDBN (nuovo/follow-up) pDBN ma meno vertigine Nessun mutamento VPPB del CP (nuovo/follow-up)
Totale 2 mesi	11 0/0 1 0 0/0	10 0/0 0 0 1/0	No pDBN (nuovo/follow-up) pDBN ma meno vertigine Nessun mutamento VPPB del CP (nuovo/follow-up)
Totale	1	1	

Tabella 2. Risultati del follow-up.

Follow-up al terzo mese

Solo un paziente che era asintomatico ha avuto pDBN riscontrabile, e solo nella posizione di Dix-Hallpike sinistro. Durante il follow-up, non ci sono state differenze statisticamente significative tra i GC e GE nel periodo di remissione dai sintomi e della scomparsa del pDBN (rispettivamente $p = 0.7045$ e $p = 0.7639$) (Figura 3). Il paziente che non è guarito al 3° mese aveva eseguito solo gli esercizi per le prime due settimane di follow-up. Solo un paziente aveva avuto una ricaduta di VPPB del CP durante il follow-up a sei mesi. Inoltre, in 30 pazienti (60%) alla visita di follow-up precedente la remissione di pDBN, è stato possibile provocare il nistagmo unicamente in una delle tre posizioni esaminate.

Durante il follow-up, nell'ultimo esame in cui il pDBN era ancora presente, non c'è stato un mutamento statisticamente significativo nella latenza (4.1 ± 5 s; $p = 0.5582$, *t* test), sebbene la durata si riducesse gradualmente (30.6 ± 19 s; $p = 0.0001$, *t* test). Riassumendo, il pDBN è scomparso spontaneamente nei primi 7 giorni in 24 pazienti (48%), nella seconda settimana dopo la diagnosi in altri 5 pazienti (10%), e entro il primo mese in altri 8 (16%). Il pDBN si è trasformato in un nistagmo parossistico posizionale tipico del CP in 9 pazienti (18%) durante le prime 3 settimane di follow-up e in un totale di 11 pazienti (22%) durante il follow-up a 6 mesi. In questi pazienti la malattia è stata trattata con esito positivo con le manovre di riposizionamento di Semont o Epley.

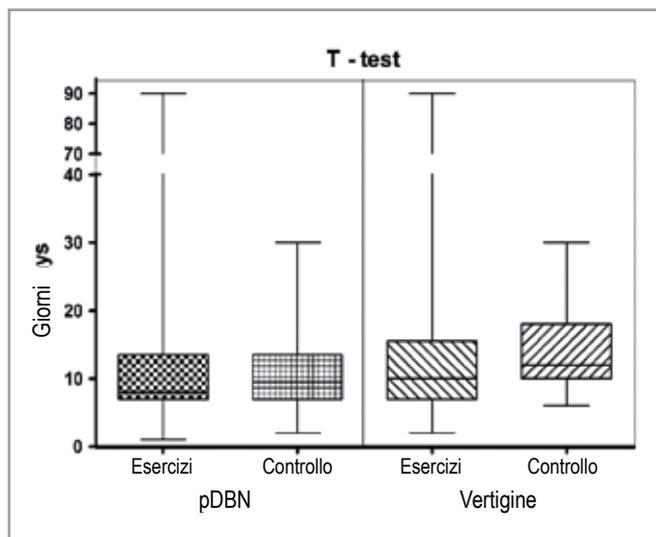


Figura 3. Il grafico del *t* test paired e i diagrammi non mostrano nessuna differenza statisticamente significativa tra il gruppo controllo e il gruppo esercizi al tempo di remissione dai sintomi ($p = 0.7045$) e pDBN ($p = 0.7639$).

Discussione

Si è a lungo creduto che il pDBN fosse associato principalmente al SNC e specialmente a disturbi cerebellari, nonostante l'assenza di altri segni neurologici o reperti all'*imaging* (1-7). Recentemente, il pDBN è stato attribuito alla VPPB del CA, sono state proposte molte nuove manovre per il trattamento (8,12,13). Nonostante ciò, non vi è accordo sul fatto che il pDBN senza segni di coinvolgimento del SNC sia dovuto alla litiasi del CA. Al fine di aiutare a chiarire la causa del pDBN, abbiamo indagato le caratteristiche cliniche e la storia naturale del pDBN periferico e l'abbiamo confrontate per una migliore comprensione con la VPPB del CP del CL (28-31). L'età media di circa 60 anni e la predominanza del sesso femminile (ratio 1:0.6) sono simili a dati epidemiologici precedenti per la VPPB del CP (31). Dall'altro canto, atipico è stato il riscontro che circa il

40% dei pazienti ha riportato vertigine lieve e continua e non vertigine posizionale, e che 30 pazienti (60%) hanno riportato vertigine posizionale associata a movimenti sull'asse sagittale, e particolarmente durante il movimento dell'"alzarsi dal letto" e del "guardare verso l'alto". Inoltre, la durata dei sintomi è abbastanza diversa dalla VPPB del CL e del CP, poiché in 25 pazienti (50%) i sintomi sono durati pochi minuti e in 15 (30%) alcune ore. A confronto con il nistagmo posizionale tipico del CL o del CP, il pDBN inizia prima (latenza in media < 5 s e senza latenza in 15 pazienti [30%]) e dura più a lungo (circa 40 s in media) (32,33). L'affaticamento del pDBN ripetendo le manovre di provocazione è stato riscontrato in 39 pazienti (78%), simile alla VPPB del CP. L'inversione della direzione del nistagmo quando il paziente ritornava alla posizione seduta non è comune, sebbene la maggior parte dei pazienti spesso sperimenta un forte senso di vertigine.

Le iporeflessie vestibolari unilaterali riscontrate in 5 pazienti (10%) sono state transitorie e in questi pazienti il nistagmo posizionale non differiva da quello degli altri. I pazienti deficit vestibolare unilaterale tendevano ad avere più sintomi severi, ma l'esiguo numero non ha consentito un confronto significativo.

La durata della vertigine posizionale nella sindrome del pDBN, senza trattamento specifico, è simile a quella delle altre forme di VPPB. La durata media del pDBN è stata circa 10 giorni, mentre nella VPPB del CP è dai 4 ai 16 giorni (29). Nonostante ciò, metà dei pazienti era senza sintomi e senza nistagmo dopo 7 giorni (come nella VPPB del CL) (29), e questo è molto importante da considerare quando viene studiata l'efficacia delle nuove manovre di trattamento.

Sembrava ragionevole proporre che il pDBN evocato nelle posizioni di Dix-Hallpike e di Rose possa essere in relazione alla VPPB del CA. Ad ogni modo, la posizione più adatta per il pDBN è la posizione di Rose (1). Poiché in 5 pazienti (10%), è stato riscontrabile solo con questa manovra e non con il test di Dix-Hallpike. Se il polo superiore degli occhi batte verso la spalla sinistra, può essere coinvolto il CA sinistro, con un nistagmo più intenso nella posizione di Dix-Hallpike destra. Con il polo superiore degli occhi battente verso la spalla destra, dovrebbe essere coinvolto il CA destro, e il miglior test provocatorio dovrebbe essere la posizione di Dix-Hallpike sinistro. Questa ipotesi non potrebbe essere confermata totalmente, poiché su 17 pazienti (34%) che hanno riscontrato pDBN con componente torsionale, 6 hanno sviluppato VPPB del CP del lato opposto durante il follow-up.

La componente torsionale era assente invece nella maggioranza dei pazienti (66%), forse perché la componente torsionale del vettore nistagmo dal CA è più piccola di quella dal CP (1).

Una spiegazione ipotetica per la mancanza della componente torsionale nella maggior parte del pDBN potrebbe essere trovata nel caso di coinvolgimento multicanalare, dove, se qualche frammento fosse presente sia nel canale posteriore che in quello anteriore di un lato, quando il capo viene posto all'indietro come nel posizionamento di Dix-Hallpike, i frammenti si spostano in modo ampullifuga nel CP (inibitorio), così che le componenti torsionali potrebbero equilibrarsi e resterebbe solo la componente down-beating più forte.

Nei 7 giorni prima della diagnosi di pDBN, a 9 soggetti (18%) era stata diagnosticata una VPPB del CP e tra gli altri, 12 (24%) hanno svi-

luppato una tipica VPPB del CP dopo pochi giorni. In questi pazienti, è ragionevole implicare il canale posteriore nella genesi del pDBN, con una collocazione atipica dei frammenti otoconiali (16-20). Vi è una notevole trasformazione del pDBN nella VPPB del CP con il ben noto fenomeno del movimento dei frammenti otoconiali all'interno dei canali, dovuto alle manovre (35). La trasformazione in percentuale dal pDBN alla VPPB del CP è più alta di quella riportata in letteratura (2.5%) dalla VPPB del CL alla VPPB del CP, ma simile alla trasformazione dalla variante apogeotropica a quella geotropica della VPPB del CL dovuta alla manovra di Gufoni (20.5%) (34). Il risultato sembra sostenere la teoria che il pDBN potrebbe essere associato, almeno in alcuni pazienti, a litiasi atipica del CP. Ipoteticamente, è possibile che i frammenti otoconiali siano localizzati nella parte distale del CP e si spostino verso l'ampolla quando il paziente viene portato nella posizione di Dix-Hallpike o di Rose, così provocando un nistagmo inibitorio che è down-beating (Figura 1). È molto difficile giustificare il fatto che la componente torsionale sia spesso non riscontrabile e perché i pazienti lamentino vertigine quando ritornano in posizione seduta anche perché raramente si osserva l'inversione del nistagmo. Sia i segni che i sintomi del pDBN sono notevolmente differenti dalle altre forme di VPPB. Una spiegazione possibile per queste peculiarità arriva dalla cosiddetta VPPB di Tipo 2 (tipici disturbi della VPPB, non nistagmo nelle posizioni di Dix-Hallpike, ma breve vertigine mentre ci si alza da supini a seduti), che potrebbe essere il risultato di canalolitiasi del braccio corto di un CP (17). Il pDBN può essere causato dall'inclinazione della cupola, causata dagli otoconi che cadono nell'utricolo (Figura 1), mentre la vertigine all'alzarsi in piedi può essere associata ai frammenti che cadono all'indietro verso la cupola (17), così come ad un cambiamento nell'attività della macula utricolare associata agli otoconi che cadono dentro e fuori il vestibolo. I lavori di Buki et al (17) sulla trasformazione della VPPB di tipo 2 in VPPB del CL e i nostri dati relativi alla trasformazione del pDBN in VPPB tipica del CP sostengono l'ipotesi di una canalolitiasi del braccio corto del CP. Una volta nell'utricolo, è più probabile che i frammenti migrino nel CL o CP invece che nel CA, laddove la pulizia spontanea del canale è semplicemente dovuta alla sua posizione in antigravità che si realizza quando il paziente si trova in piedi o seduto (Figura 1).

Le anomalie vestibolari associate riscontrate con il test calorico (iporeflessia) sono state non comuni (10%) e transitorie nella nostra serie di pazienti. I cVEMPs erano assenti su un lato nel 18%, ma solo in tre soggetti era rilevabile una concordanza del lato della lesione tra cVEMPs e pDBN (6%). La disfunzione otolitica può essere causale in almeno un sottogruppo di pazienti con VPPB del CA, come riportato nella VPPB del CP (22-24).

La remissione naturale del pDBN e la vertigine associata non è stata condizionata dagli esercizi ($p > 0.05$). Movimenti non specifici sembrano meno efficaci delle manovre proposte per la VPPB del CA (8,12,13,15).

Dai nostri dati, emerge che il pDBN di origine periferica sia notevolmente più comune di come è stato descritto in passato (1,28) tra i pazienti valutati per vertigine nella pratica otoneurologica. Dalla nostra ricerca il pDBN ha la stessa frequenza della VPPB del CL, circa il 15% (50/344). Questi dati concordano parzialmente con quelli

riportati da Jackson et al. (36), dove il pDBN era attribuito sempre alla VPPB del CA. Un aspetto curioso è che il rapporto tra il numero di pazienti con pDBN e quelli con VPPB tipica è lo stesso di quello tra pazienti con VPPB del CL in forma apogeotropica e quelli in forma geotropica.

I limiti maggiori del presente studio sono che l'origine periferica del pDBN è stata determinata per esclusione avendo tutti i pazienti risultati normali alla RM (nessuna lesione del SNC), nessun segno di coinvolgimento del SNC all'esame neurologico e neuro-otologico, e avendo un nistagmo con caratteristiche posizionali (remissione spontanea, affaticamento e transizione del pDBN nella VPPB del CP). Le registrazioni tridimensionali (3D) del movimento dell'occhio avrebbero potuto favorire una migliore definizione delle caratteristiche del nistagmo, ma questo è principalmente uno studio clinico. Inoltre, nelle linee guida per la VPPB, la registrazione 3D non è mandatoria, e i dati provenienti dagli autori che hanno eseguito l'analisi 3D dei movimenti dell'occhio nel nistagmo down-beating con RM normale hanno mostrato dati sovrapponibili ai nostri (75% nistagmo down-beating puro, 25% down-beating con componente torsionale) (1). Le manovre liberatorie, se efficaci, possono aiutare nel definire l'origine periferica del pDBN, ma deliberatamente non le abbiamo

eseguite poiché lo scopo principale del presente studio era definire clinicamente la storia naturale del pDBN.

Le lesioni diffusione-pesate del SNC potrebbero essere scomparse prima che i pazienti eseguissero la RM, cosa che solitamente avviene dopo l'esordio, ma sempre entro un mese (37). Sebbene questo limite, è improbabile che questo scenario si verificasse in tutti o addirittura in un'ampia percentuale di pazienti. Inoltre, non abbiamo potuto riscontrare alcun lavoro precedente in cui il pDBN come unico segno neurologico dovuto a lesioni documentate del SNC, scompare entro un mese.

In conclusione, il pDBN di origine periferica è più comune di quanto riportato in precedenza, ma la sua fisiopatologia è ancora incerta. Potrebbe originare dal CA, ma anche il CP potrebbe essere responsabile. In altre parole, per analogia con il CL, è possibile che la VPPB del CP che possa portare a un nistagmo posizionale geotropo (up-beat) o apogeotropo (down-beat). Qualsiasi siano l'origine, la storia naturale del pDBN periferico e i suoi sintomi, sono caratterizzati da una remissione spontanea in 24 pazienti (48%) nella prima settimana e in 48 pazienti (96%) entro 4 settimane, senza alcun trattamento fisico.

Bibliografia

- Bertholon P, Bronstein AM, Davies RA, Rudge P, Thilo KV (2002) Positional down beating nystagmus in 50 patients: cerebellar disorders and possible anterior semicircular canalolithiasis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72(3):366–372.
- Barber HO (1984) Positional nystagmus. *Otolaryngol Head Neck Surg* 92(6):649–655.
- Brandt T (1990) Positional and positioning vertigo and nystagmus. *J Neurol Sci* 95(1):3–28.
- Yabe I, Sasaki H, Takeichi N, Takei A, Hamada T, Fukushima K, Tashiro K (2003) Positional vertigo and macroscopic downbeat positioning nystagmus in spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6). *J Neurol* 250(4):440–443.
- Kattah JC, Gujrati M (2005) Familial positional downbeat nystagmus and cerebellar ataxia: clinical and pathologic findings. *Ann N Y Acad Sci* 1039:540–543
- Lee JY, Lee WW, Kim JS, Kim HJ, Kim JK, Jeon BS (2009) Perverved head-shaking and positional downbeat nystagmus in patients with multiple system atrophy. *Mov Disord* 24(9):1290–1295.
- Dieterich M, Straube A, Brandt T, Paulus W, Büttner U (1991) The effects of baclofen and cholinergic drugs on upbeat and downbeat nystagmus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54(7):627–632.
- Crevelt L (2004) Treatment of anterior canal benign paroxysmal positional vertigo by a prolonged forced position procedure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75(5):779–781
- Gordon CR, Gadoth N (2005) Benign paroxysmal positional vertigo: who can diagnose it, how should it be treated and where? *Harefuah* 144(8):567–571 597.
- Lopez-Escamez JA, Molina MI, Gamiz MJ (2006) Anterior semicircular canal benign paroxysmal positional vertigo and positional downbeating nystagmus. *Am J Otolaryngol* 27(3):173–178.
- Bertholon P, Tringali S, Faye MB, Antoine JC, Martin C (2006) Prospective study of positional nystagmus in 100 consecutive patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 115(8):587–594.
- Zapala DA (2008) Down-beating nystagmus in anterior canal benign paroxysmal positional vertigo. *J Am Acad Audiol* 19(3): 257–266.
- Yacovino DA, Hain TC, Gualtieri F (2009) New therapeutic maneuver for anterior canal benign paroxysmal positional vertigo. *J Neurol* 256(11):1851–1855.
- Ogawa Y, Suzuki M, Otsuka K, Shimizu S, Inagaki T, Hayashi M, Hagiwara A, Kitajima N (2009) Positional and positioning down-beating nystagmus without central nervous system findings. *Auris Nasus Larynx* 36(6):698–701.
- Casani AP, Cerchiai N, Dallan I, Sellari-Franceschini S (2011) Anterior canal lithiasis: diagnosis and treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg* 144(3):412–418.
- Agus G, Puxeddu R, Demontis GP, Puxeddu P (1995) Atypical "reversed" paroxysmal positioning nystagmus in benign paroxysmal positional vertigo. *Acta Otolaryngol Suppl* 520(1):143–147.
- Bu'ki B, Simon L, Garab S, Lundberg YW, Jünger H, Straumann D (2011) Sitting-up vertigo and trunk repulsion in patients with benign positional vertigo but without positional nystagmus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 82(1):98–104
- Hall SF, Ruby RR, McClure JA (1979) The mechanics of benign paroxysmal vertigo. *J Otolaryngol* 8(2):151–158.
- Buckingham RA (1999) Anatomical and theoretical observations on otolith repositioning for benign paroxysmal positional vertigo. *Laryngoscope* 109(5):717–722.
- Vannucchi P, Pecci R, Giannoni B (2012) Posterior semicircular canal benign paroxysmal positional vertigo presenting with torsional down-beating nystagmus: a apogeotropic variant. *Int J Otolaryngol*. doi:10.1155/2012/413603.
- Mandalà M, Nuti D, Broman AT, Zee DS (2008) Effectiveness of careful bedside examination in assessment, diagnosis, and prognosis of vestibular neuritis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 134(2):164–169.
- Longo G, Onofri M, Pellicciari T, Quaranta N (2012) Benign paroxysmal positional vertigo: is vestibular evoked myogenic potential testing useful? *Acta Otolaryngol* 132(1):39–43.
- Yang WS, Kim SH, Lee JD, Lee WS (2008) Clinical significance of vestibular evoked myogenic potentials in benign paroxysmal positional vertigo. *Otol Neurotol* 29(8):1162–1166.

24. Hong SM, Park DC, Yeo SG, Cha CI (2008) Vestibular evoked myogenic potentials in patients with benign paroxysmal positional vertigo involving each semicircular canal. *Am J Otolaryngol* 29(3):184–187.
25. Fitzgerald G, Hallpike CS (1942) Studies in human vestibular function I: observations on the directional preponderance of caloric nystagmus resulting from cerebral lesions. *Brain* 62:115–137.
26. Jongkees LBW (1948) Value of the caloric test of the labyrinth. *Arch Otolaryngol* 48:402–417.
27. Colebatch JG, Halmagyi GM, Skuse NF (1994) Myogenic potentials generated by a click-evoked vestibulocollic reflex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57(2):190–197
28. Korres S, Balatsouras DG, Kaberos A, Economou C, Kandiloros D, Ferekidis E (2002) Occurrence of semicircular canal involvement in benign paroxysmal positional vertigo. *Otol Neurotol* 23(6):926–932.
29. Imai T, Ito M, Takeda N, Uno A, Matsunaga T, Sekine K, Kubo T (2005) Natural course of the remission of vertigo in patients with benign paroxysmal positional vertigo. *Neurology* 64:920–921.
30. Imai T, Takeda N, Ito M, Inohara H (2011) Natural course of positional vertigo in patients with apogeotropic variant of horizontal canal benign paroxysmal positional vertigo. *Auris Nasus Larynx* 38(1):2–5.
31. Caruso G, Nuti D (2005) Epidemiological data from 2270 PPV patients. *Audiol Med* 3(1):7–11.
32. Baloh RW, Honrubia V, Jacobson K (1987) Benign positional vertigo: clinical and oculographic features in 240 cases. *Neurology* 37(3):371–378.
33. Nuti D, Vannucchi P, Pagnini P (1996) Benign paroxysmal positional vertigo of the horizontal canal: a form of canalolithiasis with variable clinical features. *J Vestib Res* 6(3):173–184.
34. Kim JS, Oh SY, Lee SH, Kang JH, Kim DU, Jeong SH, Choi KD, Moon IS, Kim BK, Kim HJ (2012) Randomized clinical trial for geotropic horizontal canal benign paroxysmal positional vertigo. *Neurology* 79(7):700–707.
35. Nuti D, Mandala` M, Salerni L (2009) Lateral canal paroxysmal positional vertigo revisited. *Ann N Y Acad Sci* 1164:316–323.
36. Jackson LE, Morgan B, Fletcher JC Jr, Krueger WO (2007) Anterior canal benign paroxysmal positional vertigo: an underappreciated entity. *Otol Neurotol* 28:218–222.
37. Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG (2000) Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology* 217(2):331–345.

Corrispondenza:

Dott. Marco Mandalà

Dipartimento di Scienze Neurologiche e Sensoriali

Università di Siena

e-mail: marcomand@hotmail.com

Lo switch canalare: una complicanza della manovra di Epley

Leonardo Scotto di Santillo¹, Felice Scasso²

¹S.S. Audi vestibologia, Asl 3 Genovese

²Unità Operativa di Otorinolaringoiatria, ASL 3 Genovese

Abstract

Gli Autori riportano una serie di 3 casi clinici di switch canalare durante manovra di Epley per canaloliti del canale semicircolare posteriore (CSP variante geotropa). Per evitare tale complicanza raccomandano che la manovra di Epley vada eseguita con estrema accortezza dopo adeguate e ripetute istruzioni al paziente. Concludono affermando che alla luce dei dati internazionali, che tenderebbero a privilegiare la manovra di Epley rispetto a quella di Semont nella terapia delle labirintoliti del CSP, questa complicanza potrebbe essere una piccola limitazione al suo impiego nella pratica clinica.

Introduzione

La vertigine parossistica posizionale benigna (VPPB) rappresenta indubbiamente il disturbo dell'equilibrio più frequente in tutte le casistiche otoneurologiche. È caratterizzata da brevi episodi di vertigine che si verificano in occasione di cambiamenti di posizione del capo su specifici piani dello spazio, causati dalla presenza di materiale otolitico sulla cupola o fluttuante all'interno dei canali semicircolari. La forma più comune di VPPB riguarda il canale semicircolare posteriore (CSP), mentre il canale semicircolare laterale (CSL) è coinvolto meno frequentemente. La litiasi del canale semicircolare anteriore (CSA) è un'evenienza rara che viene considerata possibile nell'1-2% della VPPB. La sua bassa incidenza sarebbe legata alla posizione del canale stesso che si trova nella porzione più alta dell'orecchio interno, rendendo la penetrazione dei canaliti più difficile rispetto all'altro canale superiore, il CSP (1).

L'evoluzione naturale della VPPB può essere quella della guarigione spontanea delle crisi di vertigine. Ma se questa non interviene bisogna ricorrere alla terapia che consta nell'effettuazione di manovre liberatorie.

La manovra di Epley (RCP), descritta nel 1992 (2), appartiene ad un gruppo più ampio di esercizi terapeutici, le manovre di riposizionamento, dedicati alla terapia della VPPB del CSP. Lo scopo della manovra è quello di guidare le particelle fluttuanti nella loro sede naturale, l'utricolo; presupposto indispensabile per l'efficacia di tali trattamenti è la complanarità dei movimenti effettuati con il piano del CSP. Le linee guide per il trattamento della VPPB prodotte in letteratura negli ultimi anni hanno ratificato che si tratta di una terapia efficace e sicura per pazienti di tutte le età in pazienti affetti da litiasi del CSP. Descrittivamente la manovra di Epley, che negli ultimi anni

ha avuto delle piccole modifiche si compone di cinque step.

Il paziente viene portato dalla posizione seduta sul lettino in posizione di Dix-Hallpike (D-H) sul lato affetto; da qui si raggiunge con un movimento lento della testa la posizione di D-H sul lato opposto (Figura 1 A,B,C).

A questo punto si invita il paziente a mettersi sul fianco e si gira ancora un po' la testa in modo tale che il naso punti il pavimento. Si attende in questa posizione per circa un minuto e si riporta il paziente seduto con il capo lievemente flesso in avanti (Figura 2). Viene ormai tralasciato l'uso di un vibratore osseo sulla mastoide proposto nella versione originale (3). La manovra è ben tollerata dal paziente e sono riportate in letteratura percentuali di successo che variano dal 66 al 90% (4). Queste caratteristiche favorevoli fanno sì che sia entrata nell'uso comune nella pratica clinica otoneurologica (5).

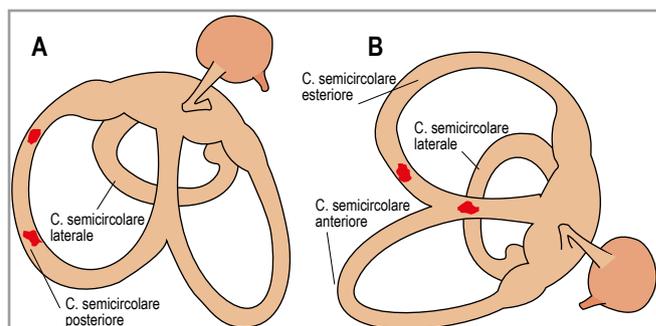


Figura 1. A: posizione di Dix-Hallpike sinistra in canaloliti del CSP. B: posizione nose-down (fianco destro) con progressione degli otoliti in direzione della crus comune.

Lo switch canalare è una complicanza che si verifica quando gli otoliti, in seguito a una manovra liberatoria migrano in un altro canale semicircolare anziché dirigersi nell'utricolo. Sono descritti in letteratura casi in cui una VPPB del CSP dopo manovra di Epley si è convertita in una VPPB del CSL o del CSA.

Riportiamo di seguito tre casi clinici di switch canalare verificatisi come complicanza di manovra di Epley.

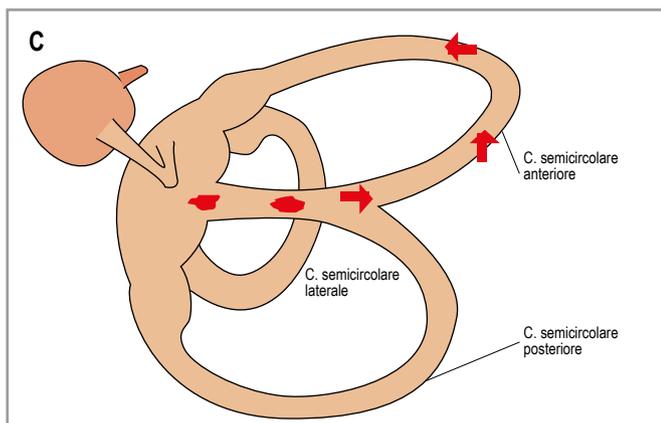


Figura 1 C. Ritorno in posizione seduta con possibile switch nel CSA.

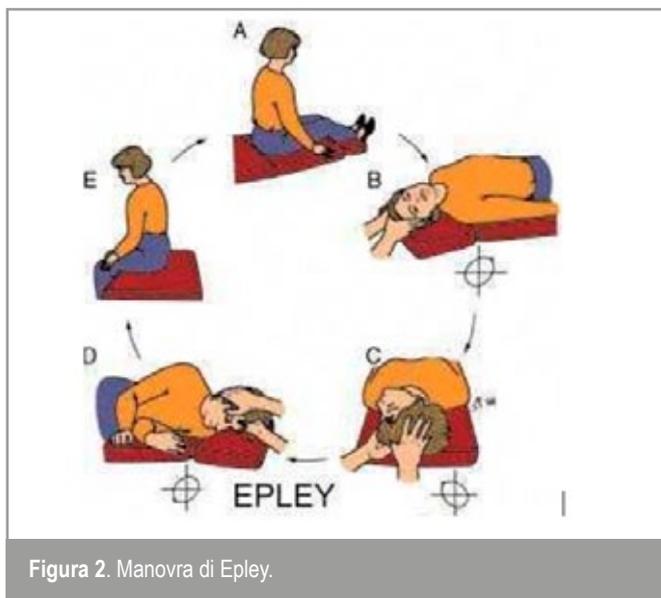


Figura 2. Manovra di Epley.

Materiali e metodi

Nel nostro centro di Otoneurologia abbiamo esaminato e trattato 314 pazienti affetti da VPPB del CSP nella variante geotropa negli ultimi 4 anni. Il lato affetto è risultato il destro in 170 casi (54%), il sinistro in 144 (46%) (Figura 3). Tutti i pazienti sono stati sottoposti a ricerca

del nistagmo spontaneo-posizionale utilizzando un sistema videoni-stagmografico computerizzato (Hortman GN Otometrics) e a prove termiche calde.

La diagnosi di VPP del CSP è stata basata sui seguenti criteri: presenza di NyPP verticale rotatorio upbeating in posizione di Semont diagnostica e/o di Dix-Hallpike; latenza del nistagmo 1/30 secondi; durata del nistagmo e della vertigine inferiore a 45 secondi. Nessuno dei pazienti esaminati presentava nistagmo spontaneo.

Per quel che riguarda la terapia, 188 pazienti sono stati sottoposti a manovra di Semont e 126 a manovra di riposizionamento canalare di Epley (RCP) (Figura 4). Durante quest'ultima il paziente indossava sempre la maschera video-oculografica in modo tale che potesse essere evidenziata la progressione ampullifuga degli otoliti e registrato il nistagmo liberatorio che altrimenti, per la posizione del paziente "nose down", non sarebbe stato visibile. Tutti i pazienti sono stati controllati immediatamente dopo la manovra e a distanza di una settimana.

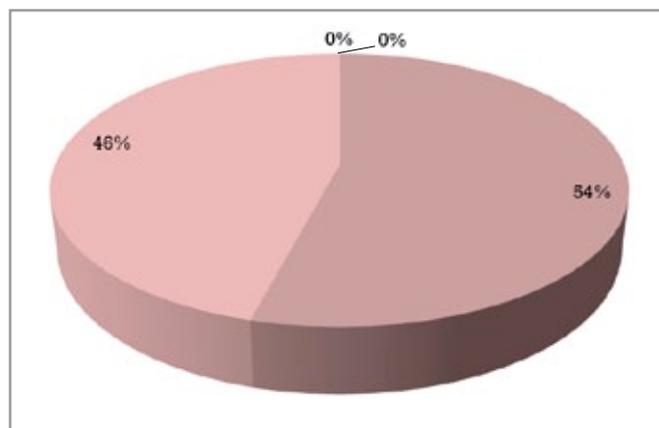


Figura 3. Lato interessato: sinistro 144 (46%), destro 170 (54%).

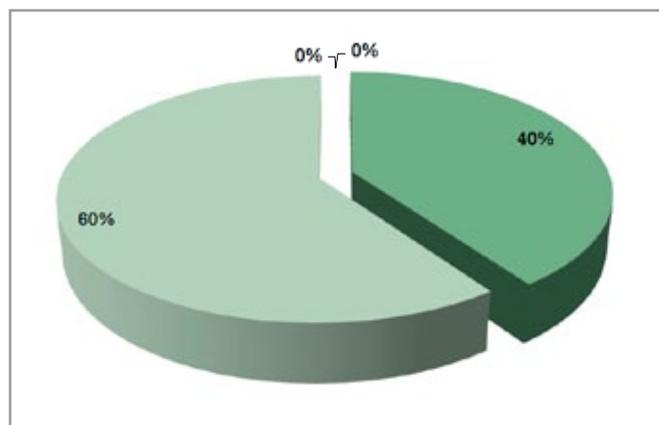


Figura 4. Tipo di manovra effettuata (Semont 60%, Epley 40%).

Risultati

Alla visita di controllo 224 pazienti (140 trattati con manovra di Semont e 84 con manovra di Epley) non presentavano più alcun sintomo di vertigine e il NyPP era scomparso. I restanti 90 pazienti venivano sottoposti a una nuova ricerca del NyPP che confermava la persistenza della patologia in 87 casi (Figura 5). Venivano quindi sottoposti a ripetizione delle manovre.

Tre pazienti trattati con la manovra di riposizionamento canalare di Epley per VPPB del CSP destro presentavano caratteristiche del NyPP modificate da far supporre l'interessamento di un altro canale.

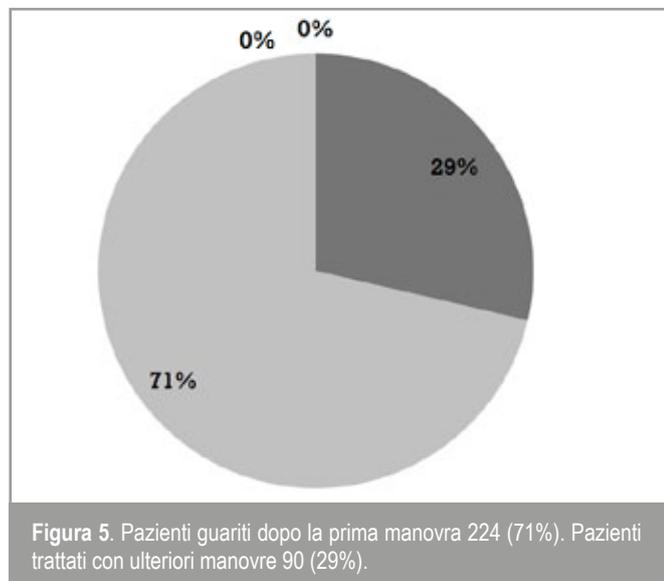


Figura 5. Pazienti guariti dopo la prima manovra 224 (71%). Pazienti trattati con ulteriori manovre 90 (29%).

Caso 1

Donna di 55 anni in buono stato di salute che lamentava comparsa di vertigini con i movimenti del capo da circa due mesi. Il nistagmo spontaneo era assente. Le prove caloriche nella norma. In posizionamento di D-H a destra comparsa di NyPP con una prima fase della durata di 11 secondi dopo una latenza di 5 secondi e una seconda fase della durata di 20 secondi con inversione del nistagmo (down-beating). Sottoposta a manovra di riposizionamento canalare di Epley, non rilevandosi un nistagmo liberatorio, veniva controllata immediatamente mediante nuovo posizionamento in H-P destro. Il nuovo posizionamento effettuato in posizione di H-P a destra scatenava praticamente senza latenza un intenso nistagmo orizzontale geotropo della durata di 40 secondi con importante sintomatologia vertiginosa e neurovegetativa. La ricerca del nistagmo effettuata con manovra di Pagnini-McClure oltre al già citato nistagmo a destra evidenziava la comparsa di nistagmo orizzontale geotropo di minor durata (10 secondi) anche nella rotazione del capo a sinistra, confermando l'interessamento del CSL destro. La paziente veniva invitata a dormire sul fianco sinistro per tutta la notte (Posizione coatta di Vannucchi) e all'ulteriore visita di controllo, dopo una settimana, non presentava più alcun sintomo soggettivo e la ricerca del NyPP dava esito negativo (Tabella 1).

Dati paziente	Patologia	Switch canalare
P.N. 70 aa	VPPB del CSP ds	CSA ds (NyPP down-beating verticale puro)
E.D. 30 aa	VPPB del CSP ds	CSA ds (NyPP down-beating torsionale)
A.C. 56 aa	VPPB del CSP ds	CSL ds (NyPP geotropo fianco ds e sn)

Tabella 1. Ricerca del NyPP.

Caso 2

Donna di 30 anni affetta da diabete di tipo 1. Trauma cranico recente in anamnesi. Riferiva brevi episodi di vertigini guardando in alto e coricandosi nel letto a destra. Nistagmo spontaneo assente. Lieve iperreflessia vestibolare destra alle prove termiche. Il posizionamento in D-H a destra e in posizione 2 di Semont (destra) evidenziava dopo una latenza di 3 secondi un NyPP torsionale upbeating della durata di 20 secondi. La paziente veniva sottoposta a manovra di Epley durante la quale si evidenziava un nistagmo down-beating nel passaggio alla posizione nose-down, a cui attribuiamo il significato di "liberatorio". Il controllo eseguito dopo la manovra in D-H non evidenziava NyPP. Quando la paziente tornò per il controllo dopo 7 giorni dal trattamento non lamentava più vertigini, ma una instabilità costante. Durante le manovre per la ricerca del nistagmo di posizionamento (D-H, Semont e Pagnini-McClure) non veniva provocato nessun nistagmo. In posizione di Rose con capo fortemente iperesteso si rilevava la comparsa di un nistagmo downbeating torsionale verso destra, senza latenza, della durata di oltre un minuto in assenza di chiaro aspetto parossistico, senza sintomatologia vertiginosa e neurovegetativa associata. Il ritorno in posizione seduta rilevava la persistenza per alcuni secondi dello stesso nistagmo riscontrato nella posizione scatenante. Dalle caratteristiche del nistagmo provocato appariva probabile una litiasi del CSA destro e veniva praticata una manovra di Epley inversa, eseguendo la procedura di riposizionamento degli otoliti iniziando dal lato sano, nel nostro caso il sinistro. Al controllo dopo 10 giorni la paziente risultava perfettamente guarita (Tabella 1).

Caso 3

Uomo di 70 anni, iperteso dislipidemico. Da circa una settimana vertigini posizionali nel letto, specie nei movimenti verso destra, insorte improvvisamente nella notte. Nistagmo spontaneo assente, prove termiche normali. In D-H destra dopo una latenza di 3 secondi comparsa di nistagmo up-beating con componente torsionale della durata di 12 secondi con andamento parossistico. Il ritorno in posizione seduta evidenziava un nistagmo di minor durata down-beating. Il paziente veniva sottoposto a RCP (con evidenza di nistagmo "liberatorio") e controllato immediatamente dopo la manovra con posizionamento in D-H (NyPP assente). Al controllo dopo una settimana

riferiva instabilità e sporadiche vertigini specie durante la notte. Il posizionamento in D-H destra evidenziava un nistagmo down-beating puramente verticale senza componente torsionale. Analogo reperto si rilevava in posizione di D-H sinistra. Il ritorno in posizione seduta non dava luogo a nessun nistagmo. Il paziente è stato sottoposto a distanza di 10 giorni a due manovre di Epley invertita da sinistra verso destra, che non hanno dato luogo ad alcun beneficio. Dopo un mese di terapia domiciliare con esercizi di Brandt-Daroff, persistendo la patologia è stata eseguita una manovra di Yacovino (1,6,7) modificata che ha avuto pieno successo (Tabella 1).

Discussione

Lo switch canalare è una rara complicanza della manovra di riposizionamento canalare di Epley. Sono stati descritti in letteratura diversi casi in cui gli otoliti a seguito di questa manovra liberatoria per una litiasi del CSP sono trasmigrati nel CSA o nel CSL (8). Nello switch dal CSP al CSA può essere ipotizzato che il materiale otolitico possa penetrare nella crus comune e nel braccio non ampollare del canale durante la manovra. Questo potrebbe accadere qualora la posizione del collo durante la manovra fosse estesa oltre i 45 gradi o se la testa ruotasse per più di 45 gradi nella posizione finale "nose down" (9). I canaliti al ritorno del paziente in posizione seduta si sposterebbero fuori dalla crus comune in direzione del canale anteriore. I motivi per cui gli otoliti possano passare nel canale laterale sono molteplici e potrebbero dipendere da posizioni assunte dal paziente dopo il trattamento. Alcuni Autori suggeriscono che qualora la testa del paziente durante la manovra non mantenga una posizione di 30°

al di sotto del piano orizzontale, è più facile che questa evenienza si verifichi (9,10). Una delle raccomandazioni che recentemente sono state proposte da vari Autori è quella di non ripetere immediatamente il posizionamento in D-H immediatamente dopo la RCP (10). Aspettando 15 minuti dal termine della stessa vi sarebbe una netta riduzione di possibilità di passaggio da un canale all'altro. Nel caso 1 da noi descritto la paziente è stata sottoposta al controllo in D-H destro pochi minuti dopo la manovra di RCP; questo a nostro parere potrebbe aver determinato lo switch verso il CSL. Nei casi 2 e 3 attribuiamo grande importanza al fatto che questi pazienti non sono stati eccessivamente collaborativi durante la manovra e che nonostante sia stato rilevato tramite il sistema di video-oculografia in entrambi i casi un nistagmo "liberatorio" down-beating nell'ultimo step "nose down" abbiano al ritorno in posizione seduta effettuato movimenti del capo (lieve estensione anziché flessione) che possono averne compromesso il buon esito. A nostro parere la manovra di Epley va eseguita con estrema accortezza dopo adeguate e ripetute istruzioni al paziente. Il ritorno in posizione seduta va effettuato lentamente e il capo in questo step deve essere flesso in avanti di 20/30°. L'eventuale controllo, in posizione di D-H, qualora non si sia rilevato durante la manovra un nistagmo liberatorio, va fatto a distanza di almeno 15 minuti dal termine del trattamento. Va ricordato infine che non abbiamo rilevato casi di switch canalare nella nostra esperienza con l'esecuzione della manovra di Semont da noi effettuata nel 60% dei pazienti con litiasi del canale posteriore (Figura 2). Alla luce dei dati internazionali, che tenderebbero a privilegiare la manovra di Epley, questa complicanza potrebbe essere una piccola limitazione al suo impiego nella pratica clinica.

Bibliografia

1. Casani AP, Cerchiai N, Dallan I, Sellari-Franceschini S. Anterior canal lithiasis: diagnosis and treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011 Mar; 144(3):412-8.
2. Epley JM. Canalith repositioning maneuver. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994 Nov; 111(5):688-90.
3. Lee SH, Kim J.S. Benign paroxysmal positional vertigo. *J Clin Neurol* 2010; 6(2):51-63.
4. Bhattacharyya N, Baugh RF, Orvidas L, Barrs D, et al; American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation. Clinical practice guideline: benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008 Nov; 139(5 Suppl 4):S47-81 Jun.
5. Hunt WT, Zimmermann EF, Hilton MP. Modifications of the Epley (canalith repositioning) manoeuvre for posterior canal benign paroxysmal positional vertigo (BPPV). *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Apr 18; 4:CD008675. Review.
6. Yacovino DA, Hain TC, Gualtieri F. New therapeutic maneuver for anterior canal benign paroxysmal positional vertigo. *J Neurol* 2009 Nov; 256(11):1851-5.
7. Crevits L. Treatment of anterior canal benign paroxysmal positional vertigo by a prolonged forced position procedure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004 May; 75(5):779-81.
8. Lin GC, Basura GJ, Wong HT, Heidenreich KD. Canal Switch after canalith repositioning procedure for benign paroxysmal positional vertigo. *Laryngoscope* 2012; 122(9):2076-8.
9. Herdman SJ, Tusa RJ. Complications of the canalith repositioning procedure. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996 Mar; 122(3):281-6.
10. Foster CA, Zaccaro K, Strong D. Canal conversion and reentry: a risk of Dix-Hallpike during canalith repositioning procedures. *Otol Neurotol* 2012 Feb; 33(2):199-203.

Corrispondenza:

Dott. Leonardo Scotto di Santillo

S.S Audiovestibologia, Asl 3 Genovese

e-mail: lescott@tin.it

LO STUDIO DELLA FUNZIONE OTOLITICA ATTRAVERSO I POTENZIALI OCULARI MIOGENICI EVOCATI DALLA VIBRAZIONE PER VIA OSSEA

Le basi scientifiche e le applicazioni pratiche di un test vestibolare per lo studio della funzione utricolare

Leonardo Manzari¹, Ann Burgess², Ian S. Curthoys²

¹M.S.A. ENT Academy Center, Cassino (FR) Italy

²Vestibular Research Laboratory, School of Psychology, the University of Sydney, NSW, Australia

Abstract

La vibrazione portata al cranio (BCV = Bone Conducted Vibration) determina una stimolazione pari ad una accelerazione lineare per entrambi gli organi vestibolari posti nell'orecchio interno. Queste accelerazioni lineari sono dunque una vera e propria maniera di attivazione selettiva dei neuroni che originano dalle macule utricolo sacculari. Lo studio di singoli neuroni nell'animale (*guinea pig*) ha dimostrato che i neuroni dei canali semicircolari sono raramente attivati dai livelli di vibrazione che vin esame e che invece tali neuroni sono in grado di generare una vigorosa scarica nervosa da parte proprio dei neuroni otolitici di tipo irregolare. L'attivazione otolitica indotta dalla vibrazione ossea risulta in una varietà di risposte di tipo vestibolo-spinale e vestibolo-oculare e proprio quest'ultimo tipo di risposta, la vestibolo oculare, è l'argomento di questa review. La Vibrazione Condotta Per Via Ossea alla posizione della testa che coincide con la linea mediana in corrispondenza dell'inserzione-attaccatura dei capelli (Fz) determina un'accelerazione lineare simultanea ed approssimativamente uguale in ampiezza in corrispondenza di entrambe le mastoidi e provoca Potenziali Evocati Miogenici (oVEMPs) registrabili sotto gli occhi nei soggetti sani, perciò detti oculari. La prima componente di questo potenziale (n-10) è uguale in ampiezza se registrata sotto gli occhi, ma dopo la perdita della funzione vestibolare l'onda, potenziale n-10, registrata sotto l'occhio opposto all'orecchio sede della lesione è notevolmente e fortemente ridotta o del tutto assente. Questo risultato è dovuto ad una via crociata otolito-oculare. Dunque, nei pazienti con esiti di nevrite del nervo vestibolare superiore nei quali la funzione sacculare è intatta, ma la funzione utricolare è probabilmente compromessa, c'è una riduzione in ampiezza dell'onda n-10 o un'assenza della stessa, a seconda dell'entità dell'evento lesivo, registrata sotto l'occhio opposto al lato lesivo. Ciò sta a significare che l'onda n-10 è dovuta alla funzione otolitica della macula utricolare.

Introduzione

Per identificare l'origine di un disturbo dell'equilibrio riferito da un paziente anziano è di fondamentale importanza raccogliere informazioni assolutamente dettagliate in sede anamnestica, ma altrettanto importante è l'esecuzione di test idonei alla identificazione della funzione dei recettori vestibolari dei due organi labirintici. La funzione dei Canali Semicircolari si può agevolmente testare con l'esecuzione dell'Head Impulse Test (1) (HIT) e con il test di stimolazione calorica. Non è di comune esecuzione, invece nei centri dedicati allo studio dei disturbi dell'equilibrio, il ricorso a test sicuri e di semplice esecuzione che identifichino la funzione degli organi otolitici. In letteratura di recente sono invece stati riportati ed identificati due test che hanno rivoluzionato e ad oggi consentono lo studio della funzione degli organi otolitici. Tali test risultano essere di semplice e sicura (per il paziente) esecuzione. In termini temporali, è comparso dapprima quello che adesso viene definito come lo Studio dei potenziali evocati miogenici cervicali (cervical-VEMPs). Tale procedura testa in modo separato ed indipendente la funzione della macula sacculare attraverso l'inibizione della contrazione del muscolo sternocleidomastoideo dopo stimolazione Acustica (2,3), Ossea (3-6) oppure

Galvanica. Più recentemente invece nuove evidenze sono emerse riguardo l'esecuzione di un nuovo test della funzione otolitica l'ocular VEMP, ovvero lo studio dei Potenziali Evocati Miogenici Oculari indotti anche questi dalla stimolazione Acustica, Ossea oppure Galvanica. Questa review focalizzerà proprio gli aspetti di background anatomici, di fisiologia e ovviamente le prospettive di identificazione delle patologie che tale nuovo semplice test della funzione maculare otolitica può consentire. In tal modo il lettore potrà, dopo avere manifestato interesse per la procedura, consultare gli articoli originali per un più dettagliato ed adeguato ricorso all'esecuzione ed all'implementazione del test stesso nel proprio ambulatorio (7-10).

L'Fz è un punto di reperi localizzato esattamente nel mezzo del punto di attaccatura del cuoio capelluto con la cute della fronte. Se uno stimolo vibratorio, sufficientemente potente, viene portato a tale livello, esso è in grado di evocare un piccolo potenziale evocato oculare a corta latenza, negativo e per tale motivo eccitatorio. Tale potenziale è registrabile con elettrodi di superficie posti sotto gli occhi di un soggetto che deve solo guardare verso l'alto (7,8,11,12). Tale potenziale, cosiddetto n-10, nel soggetto sano è grossomodo uguale in termini di

ampiezza, se registrato simultaneamente sotto i due occhi e se evocato appunto con un piccolo, ma potente, stimolo vibratorio portato alla Fz (11,12) (Figura 1). Tuttavia se uno dei due vestiboli labirintici

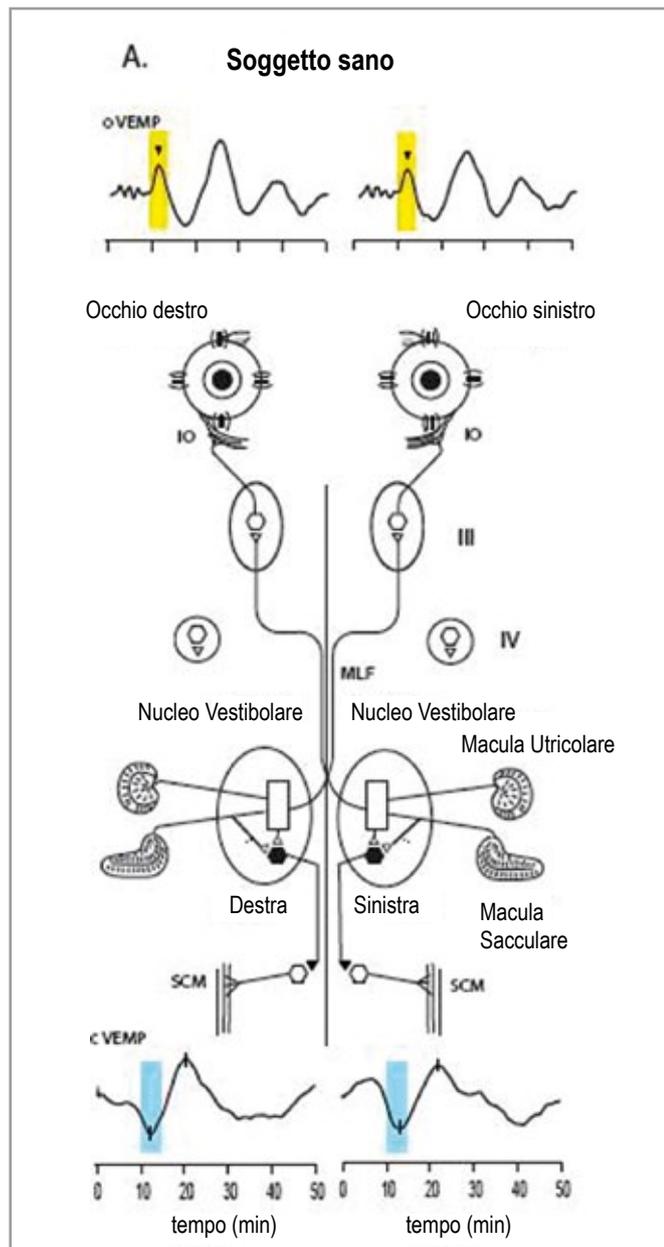


Figura 1. Esempio di oVEMPs e cVEMPs in un soggetto normale. Esempio di ocular VEMPs ottenuto dopo stimolazione vibratoria portata alla Fz in un soggetto sano ed in un soggetto affetto da perdita unilaterale della funzione vestibolare. La risposta n-10 (evidenziate dalle frecce) sono approssimativamente uguali se registrate al di sotto di entrambi gli occhi del soggetto sano, ma nel malato la n-10 registrata sotto l'occhio controlaterale alla lesione vestibolare è fortemente ridotta oppure, addirittura, assente. Sempre nel paziente è evidente come la risposta della n-10 controlaterale è assolutamente di normale ampiezza e latenza. È questa asimmetria della n-10 evocabile con la stimolazione vibratoria ad essere l'indicatore di lesione otolitica, macula utricolare.

risulta essere danneggiato oppure deafferentato, lo stimolo vibratorio determina la comparsa di una n-10 asimmetrica in termini di ampiezza (9) (Figura 1). L'asimmetria della n-10 è dunque un indicatore della funzione otolitica ed in modo assoluto, come noi dimostreremo di seguito, della funzione utricolare. La n-10 è comunque una risposta vestibolo-oculare crociata: se infatti si porta il nostro stimolo vibratorio alla Fz, risulta essere assente l'onda negativa registrata sotto l'occhio controlaterale all'orecchio affetto, mentre invece risulta essere di normale ampiezza quella n-10 registrata sotto l'occhio opposto al vestibolo indenne (7-9). Alcune misurazioni effettuate con accelerometri lineari posti sulle mastoidi dimostrano che una vibrazione ossea alla frequenza di 500 Hz portata alla Fz determina accelerazioni lineari pressoché identiche (8). Le registrazioni effettuate dalla macula utricolare del *guinea pig* da Curthoys et al (3,13,14) nel 2006 hanno evidenziato invece in particolar modo che una sola classe di neuroni – il gruppo dei neuroni irregolari otolitici - viene attivata da questo tipo di stimolo e che questo tipo di neuroni sono particolarmente, a tale stimolo vibratorio, sensibili e vengono attivati in modo selettivo da questo tipo di accelerazioni lineari. I neuroni dei Canali Semicircolari invece non rispondono a tale tipo di stimoli a bassa intensità (3,13,14). In tal modo una così selettiva attivazione otolitica determinerà una serie di risposte otolito-oculari e otolito-spinali. Un'attivazione così precisa e selettiva furono Suzuki et al. a dimostrarla nel lontano ormai 1969 (15). Una delle risposte otolito-oculari evocabili con tale tipo di stimolazione vibratoria è quella determinata dalla risposta selettiva della macula utricolare: se infatti questo recettore vestibolare viene stimolato, vengono attivate alcune risposte muscolari provenienti da un muscolo extraoculare, ovvero l'obliquo inferiore controlaterale (OI) all'orecchio stimolato. Così se un soggetto sano guarda in alto, se si pongono degli elettrodi proprio sopra la cute che riveste l'OI, si è in grado di registrare l'attività miogenica del suddetto muscolo. La Figura 2 è stata inserita in questa review per dimostrare al lettore come sia possibile tracciare una semplificazione schematica di un possibile *pathway* neurale responsabile dell'attivazione del muscolo OI da parte della stimolazione otolitica e di conseguenza per la n-10, insieme con gli esempi di un ocular VEMPs e di un cervical VEMPs in un soggetto normale ed in un paziente affetto da perdita unilaterale della Funzione Vestibolare. In recenti studi la n-10 dell'ocular VEMP, dovuta alla stimolazione condotta con vibrazione ossea alla Fz, è stata registrata in un grande numero di soggetti sani non selezionati (8,9). L'ampiezza della n-10, comunque, varia in modo considerevole tra i soggetti sani, ma anche in considerazione delle variabili interindividuali, essa è comunque ripetibile giorno dopo giorno. Per esaminare la ripetibilità, l'ocular VEMPs in risposta alla stimolazione con un Mini-shaker è stato registrato in due occasioni, giorni diversi e successivi, in un certo numero di soggetti normali (8,9). A dispetto della grande differenza tra i soggetti presi in esame le risposte n-10 erano simili in grandezza per ogni soggetto esaminato e non venivano, di fatto, evidenziate grandi differenze in ampiezza ed in latenza della prima onda negativa da una registrazione all'altra, tenendo in debita considerazione l'esatta collocazione degli elettrodi, l'esatto posizionamento dello stimolatore vibratorio e soprattutto essendo certi che la tensione muscolare degli extraoculari sia mantenuta costante.

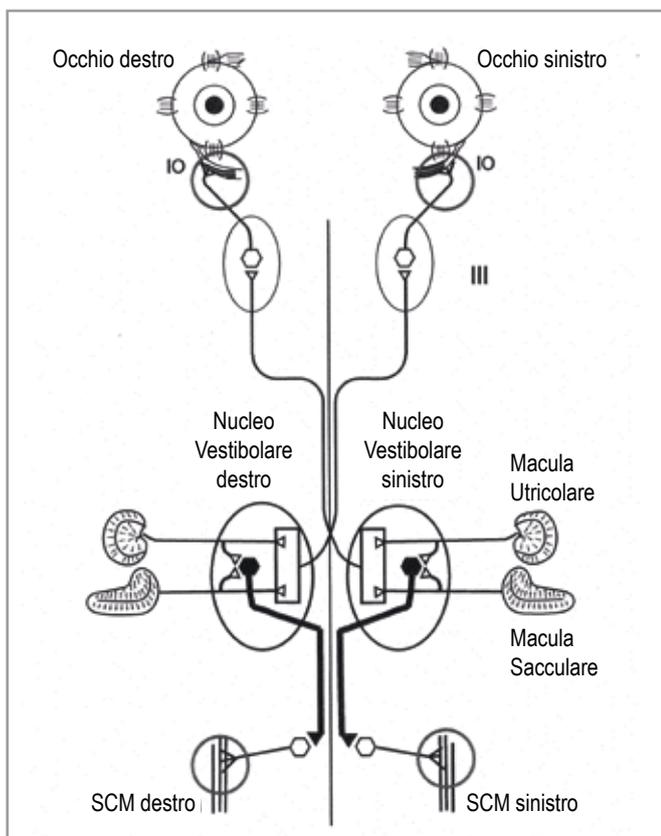


Figura 2. Le proiezioni otolito-oculari (muscolo obliquo inferiore) ed otolito-cervicali (sternocleidomastoideo). Una versione semplificata e schematica delle basi neurali, ampiamente rappresentate in letteratura, che sottendono alla genesi della via vestibolo-utricolo-oculare e che sottendono alla evidenziazione della asimmetria funzionale dopo lesione vestibolare unilaterale. Tale schema è basato sulle dimostrazioni di Suzuki et al. [15]. Egli infatti dimostrò come la stimolazione elettrica ad alta frequenza del nervo utricolare determini l'attivazione del muscolo OI e del retto inferiore. Gli afferenti provenienti dalla macula sacculare ed utricolare proiettano ai nuclei vestibolari, ma l'esatto terminazione nel contesto degli stessi nuclei è ancora non conosciuta in modo esatto così che la figura rappresenta solo le conoscenze attuali. Le proiezioni otolitiche agli altri muscoli extraoculari non sono evidenziate. Gli afferenti provenienti dalla macula sacculare decorrono prevalentemente nel nervo vestibolare inferiore, e costituiscono sinapsi con i neuroni inibitori nei nuclei vestibolari (esagoni neri), prima di proiettare ai motoneuroni spinali che controllano gli Sternocleidomastoidei.

La misura in termini assoluti della n-10 non è di grande aiuto ai fini diagnostici in quanto tale, dal momento che i pazienti possono presentare grandi (in termini di ampiezza) n-10 ed altri, invece, possono evidenziare piccole (sempre in termini di ampiezza) n-10. Questo è determinato per la stragrande maggioranza dei soggetti dalle variazioni interindividuali anatomiche della scatola cranica (circonferenza e spessore osseo), tuttavia è la misura relativa della n-10 registrata al di sotto dei due occhi che ha un grande valore diagnostico (7,8). A tal fine deve essere usata, e noi l'abbiamo utilizzata, una cosiddetta Asymmetry Ratio (AR). Questo tipo di calcolo va effettuato calco-

lando una versione adattata allo scopo dalla formula di Jongkees, ampiamente utilizzata e conosciuta, quest'ultima, per la definizione numerica dei test vestibolari.

$$\text{Asymmetry Ratio (AR)} = \frac{[(\text{onda n-10 più larga} - \text{onda n-10 più piccola}) / (\text{onda n-10 più larga} + \text{onda n-10 più piccola})] \times 100}$$

La media della AR per la popolazione di soggetti sani è stata di circa 11.73% ± 8.26 (n = 50) e nessuno dei soggetti sani, è necessario precisare assolutamente sani, testati aveva presentato una AR superiore al 40% tra i due lati. D'altro canto invece tutti i pazienti che noi abbiamo studiato, con una nota e ben definita perdita unilaterale della funzione vestibolare, invece mostravano una AR maggiore del 40% (7,9). In tali pazienti la media della AR era di 75.03% ± 16.32 (n=11) e la n-10 registrata al di sotto dell'occhio controlaterale al lato leso risultava assente o addirittura fortemente ridotta (Figura 1).

È stato poi dimostrato che la n-10 evocata con una Vibrazione Ossea alla Fz è una risposta vestibolare, anche perché la stessa è assente nei due lati nei soggetti affetti da perdita bilaterale della funzione vestibolare, ciò che accade per esempio a seguito di un trattamento per via sistemica con gentamicina o amino glicosidi in generale (8). Questo risultato dimostra anche che la n-10 non è dovuta ad un *blink* né tantomeno all'attivazione del nervo facciale, oppure ancora alla attivazione della componente uditiva dell'VIII paio di nervi cranici dal momento che questi pazienti, con perdita bilaterale della funzione vestibolare presentavano invece un *blink* assolutamente normale, una funzione del VII paio di nervi cranici (nervo facciale, appunto) assolutamente normale e soprattutto una funzione uditiva conservata, ma perdita assoluta della n-10. È stato ulteriormente dimostrato, poi, in soggetti con perdita totale dell'udito che la n-10 restava intatta e non veniva coinvolta minimamente nel processo degenerativo (7,11). Dunque la n-10 è un potenziale evocato oculare negativo e, in quanto tale, è un potenziale miogenico eccitatorio (6,16). Questo particolare è di fondamentale importanza perché ne permette la differenziazione da una altra classe di Potenziali, ormai ampiamente utilizzati in ambito clinico, quelli Cervicali (cVEMPs). Quelli cioè registrati utilizzando la contrazione degli Sternocleidomastoidei (SCM). Questi ultimi presentano infatti una onda iniziale, cosiddetta p-13, in risposta ad uno stimolo sia Acustico (*clicks* oppure *Tone Burst*) che Osseo vibratorio, positiva e perciò inibitoria la cui ampiezza e magnitudo dipende dalla tensione degli SCM (Figura 2). Dal momento che è di tipo inibitorio, la p-13 del cVEMP, richiede una assoluta normalizzazione ed una corretta tensione o meglio prepensionamento dei muscoli del collo invece la n-10, in quanto potenziale di tipo eccitatorio non richiede alcun tipo di normalizzazione.

La n-10 indica e testimonia la funzione della macula utricolare dal momento che è piccola o fortemente ridotta anche in quei pazienti che abbiano presentato una perdita della funzione del solo Nervo Vestibolare Superiore. La Figura 3 mostra in modo schematico le afferenze da ognuno dei 5 sensori dell'apparato vestibolare e soprattutto dimostra come essi impattino con le loro afferenze nelle due branche dei nervi vestibolari (17). Si noti come tutte le afferenze dalla

macula utricolare decorrono nella componente superiore del nervo vestibolare, mentre invece tutte le afferenze provenienti dalla macula sacculare decorrono in gran parte nel nervo vestibolare inferiore. È noto poi ampiamente, ormai che molti pazienti possano presentare esiti di perdita selettiva della funzione del nervo vestibolare inferiore o di quella del superiore (18,19). In pazienti con esiti di Nevrite del Vestibolare Superiore, la branca inferiore dell'VIII dedicato all'equilibrio è assolutamente funzionante, perciò intatta e così preservata dall'evento lesionale; ciò viene dimostrato dal fatto che tali pazienti dimostrano ancora la presenza del cVEMPs alla stimolazione acustica ipsilaterale. Se la n-10, come detto evocata dalla vibrazione ossea alla Fz, fosse invece da mettere in relazione con l'attivazione sacculare, noi dovremmo arguire che essa dovrebbe essere presente negli stessi pazienti, proprio come era presente la risposta p-13 dovuta alla stimolazione acustica e registrabile a livello cervicale (cVEMPs).

I dati in nostro possesso ed evidenziati in Figura 4 chiaramente dimostrano come le ultime considerazioni siano quanto mai corrette: la Nevrite del Vestibolare Superiore riduce notevolmente oppure, addirittura, annulla completamente la risposta n-10; tale dato strumentale comporta una chiara evidenza di asimmetria della ampiezza (AR >40%). Questo elemento accomuna nella valutazione della sola n-10, il gruppo dei pazienti con Nevrite del Superiore a quelli con una perdita definita del vestibolare *in toto* (10). Questo risultato poi implica e conferma ulteriormente, in modo straordinario, come la n-10 dell'oVEMP dovuta alla stimolazione Vibratoria della Fz sia dovuta all'attivazione della macula utricolare. Infine, è stato enfatizzato come in questi pazienti la macula sacculare fosse funzionalmente normale come veniva dimostrato dalla risposta del cVEMPs alla stimolazione acustica ipsilaterale.

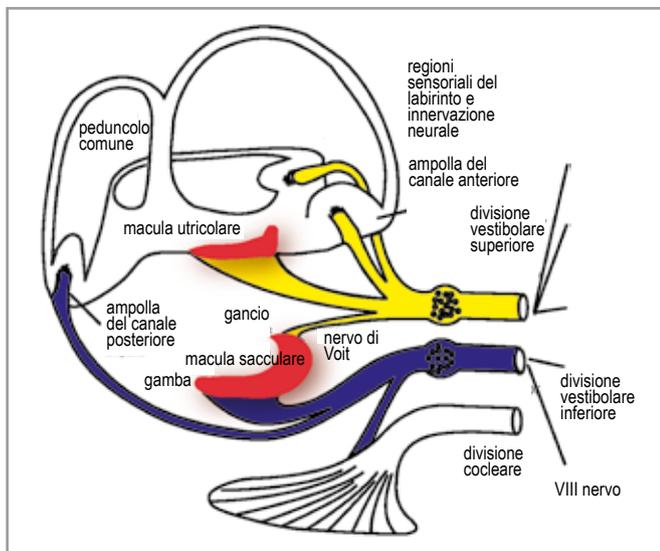


Figura 3. L'innervazione neurale degli organi vestibolari (de Burel, 1924) ed i test clinici che al clinico sono utili per testare la funzione dei recettori vestibolari. Le colonne, contrassegnate da "Response", identificano le risposte associate con i test clinici per ognuno dei recettori vestibolari.

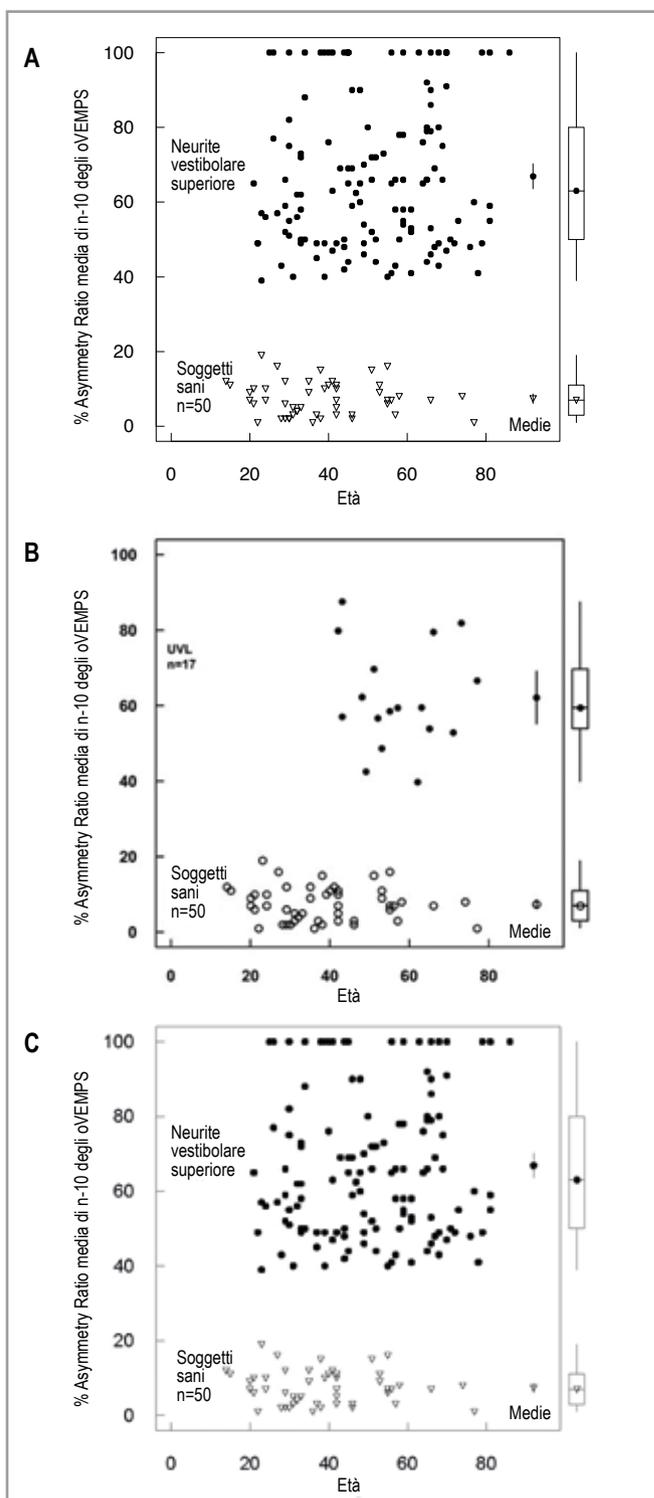


Figura 4. Asymmetry Ratios di soggetti normali (a), in 17 soggetti con perdita unilaterale della funzione vestibolare (b) ed in soggetti con perdita della funzione vestibolare limitata al nervo vestibolare superiore, 133 pazienti (c). L'uguaglianza dei risultati per la nevrite Vestibolare Superiore e per la perdita unilaterale della funzione Vestibolare è assolutamente chiara. Al di fuori del grafico sono riportate le mediane e gli intervalli di confidenza.

Metodica di stimolazione e registrazione degli ocular VEMPs

Negli studi inerenti la registrazione degli ocular VEMPs eseguiti su soggetti sani dal punto di vista vestibolare e su pazienti, l'esaminando giace in posizione supina con la testa posta orizzontalmente ma appoggiata su due cuscini; posizionata però in modo tale da avere l'asse passante per la punta del naso diretto verso il basso ed il mento vicino al torace. La cute al di sotto dell'orbita veniva accuratamente pulita con alcool (il paziente deve mantenere gli occhi chiusi durante tale procedura). A questo punto vengono posti sotto gli occhi dell'esaminando una serie di elettrodi per elettromiografia di superficie per registrare successivamente i piccoli potenziali muscolari (Figura 5). È molto importante in questa fase che gli elettrodi, mutuati alla EMGrafia appunto, vengano adattati allo scopo, tagliati quanto basta ed avendo cura di distanziarli tra di loro per evitare un ponte elettrico determinato dal gel conduttivo presente negli elettrodi stessi. Per registrare, a questo punto, i potenziali oculari si deve seguire la seguente procedura: l'elettrodo attivo (+) registrante è posto 1 cm al di sotto del bordo inferiore dell'orbita e l'elettrodo di riferimento 2 cm al di sotto, sempre come dimostrato nella Figura 5. Gli elettrodi vengono posizionati in modo tale da allinearsi con il centro della pupilla ed il soggetto viene invitato a guardare in alto verso un bersaglio distante posto al centro del suo campo visivo. L'elettrodo di terra verrà posto sul mento oppure sullo sterno.

A questo punto i segnali vengono amplificati da due indipendenti amplificatori (*filter cut-offs*: 20 Hz to 500 Hz) ed il segnale non rettificato viene registrato (n=50 presentazioni) e simultaneamente acquisito



Figura 5. Esempio di applicazione degli elettrodi su di una giovanissima paziente. La configurazione degli elettrodi per una registrazione ottimale degli ocular VEMPs. Si noti che il soggetto sta guardando verso l'alto in un piano di visione sostanzialmente ed approssimativamente corrispondente al piano mediano. Si noti il punto di applicazione del Vibratore alla metà dell'attaccatura del punto d'inserzione del cuoio capelluto sulla fronte del paziente (Fz). La X corrisponde alla Fz ed è il punto dove verrà appoggiato il vibratore.

sotto entrambi i bulbi oculari utilizzando 2 differenti registratori di potenziali: Sapphire oppure ICS Otometrics (*sampling rate* 20 kHz). È di fondamentale importanza ricordare ed enfatizzare che il potenziale n-10 è davvero un piccolissimo potenziale, dell'ordine di grandezza di soli 8-10 μV (anche meno, addirittura!), ed il picco dello stesso potenziale si situa in termini di latenza approssimativamente attorno ai 10 millisecondi dall'inizio dello stimolo. Per tale motivo l'operatore dovrà avere una cura estrema nell'evitare e minimizzare i rumori elettrici, le interferenze e gli artefatti di stimolo durante la registrazione.

La convenzione utilizzata è che un potenziale negativo in corrispondenza dell'elettrodo attivo (l'elettrodo più vicino all'occhio) determini una deflessione della traccia verso l'alto (negativa, appunto) ed in tal modo se il soggetto guarda verso l'alto al bersaglio posto dietro la sua testa la deflessione del tracciato "on going" risulta essere negativa. L'impedenza degli elettrodi in tutti i trial deve essere mantenuta al di sotto dei 5 k Ω .

Per ottimizzare la raccolta di questo tipo di potenziali, particolare cura deve posta anche alle raccomandazioni da dare al paziente; il soggetto deve essere estremamente rilassato. Ciò è importante soprattutto per quello che attiene alla muscolatura masticatoria. Essa deve essere rilassata (si può dire al paziente di non serrare i denti oppure di aprire, giusto un po', la bocca) e d'importanza cruciale, è che durante lo svolgimento dell'esame e perciò durante la stimolazione alla Fz con il vibratore, egli guardi in alto (verso il vertice della testa) approssimativamente 25 gradi sopra la sua orizzontale visiva e che mantenga lo sguardo su un piccolo bersaglio posto, sempre approssimativamente, 60-70 cm distante dagli occhi, sul muro dietro la sua testa.

La posizione degli occhi così elevata è di cruciale importanza per il buon esito dell'esame e per riuscire ad identificare la misura, in termini di ampiezza, della n-10. Quest'ultima infatti decresce notevolmente se lo sguardo è abbassato (4,11), e poi è molto importante ricordare e sottolineare come la n-10 sia assolutamente non evidenziabile se lo sguardo del soggetto che si sta esaminando è diretto in avanti. La fissazione verso l'alto mantiene la posizione degli occhi elevata durante tutta la durata del test e, perciò, è in grado di assicurare la contrazione – attivazione dei muscoli extraoculari bersaglio. Questo test ha un innegabile vantaggio per l'esaminatore e per il soggetto da esaminare, perchè dura appena 20 secondi, ma è importante che la fissazione oculare sia allineata con la linea mediana dal momento che la fissazione eccentrica da sola può produrre potenziali oculari, n-10, asimmetrici. Nella stragrande maggioranza dei soggetti, la n-10 con sguardo dritto in avanti è appena registrabile, ma non appena viene chiesto al soggetto di modificare la posizione dello sguardo e di dirigere lo stesso in alto si evidenzia nel tracciato una chiara e ben evidente n-10.

Prima di ogni test gli elettrodi, gli amplificatori ed il sistema di registrazione devono essere calibrati richiedendo al soggetto che si sta testando di eseguire una serie di saccadici verticali attraverso dei bersagli posti $\pm 5^\circ$ direttamente sopra e sotto il bersaglio, che successivamente costituirà il target visivo del paziente durante la procedura d'esame. L'esaminatore deve essere sicuro che questi saccadici di calibrazione producano potenziali simmetrici (steps) per

entrambi gli occhi di circa. Tali saccadici devono essere di 50 μV prima di procedere con la registrazione dei Potenziali Evocati Oculari. È altrettanto necessario poi verificare che le polarità elettriche siano corrette e che i segnali durante questi saccadici siano approssimativamente uguali in termini di ampiezza per entrambi gli occhi, che il segnale che si andrà poi ad evidenziare sia sufficientemente ampio da essere visualizzato in corso di registrazione. Se tutte queste condizioni non vengono rispettate, gli elettrodi devono essere rimossi, la cute sotto le orbite, aria nuovamente pulita e nuovi elettrodi devono essere allocati al di sotto degli occhi, per poi procedere di nuovo con la procedura descritta sopra.

Questa procedura di calibrazione è un criterio di assoluta, vitale importanza per la buona riuscita dell'esame e soprattutto è fondamentale, ripetiamo, che venga correttamente eseguita prima di portare lo stimolo vibratorio alla Fz del capo del paziente dal momento che tale calibrazione evidenzia:

1. che gli elettrodi siano posizionati correttamente sopra i muscoli OI, che i cavi e gli amplificatori siano e saranno pronti a lavorare correttamente;
2. che i movimenti oculari nei due occhi producano uguali risposte, così che qualunque asimmetria che si andrà ad evidenziare successivamente nell'esecuzione dell'esame non sia dovuta ad un difetto di calibrazione, ma rifletta la funzione vestibolo-oculare essa proprio asimmetrica. L'indicatore clinico infatti è proprio l'asimmetria della n-10 dopo stimolazione con vibrazione ossea alla Fz. Quest'ultima, come detto sopra, produce infatti una accelerazione simmetrica a livello di entrambe le mastoidi. Nei pazienti con un solo lato lesa, la n-10 evocata sotto l'occhio contro laterale al vestibolo lesionato sarà in termini di ampiezza ridotta.

In alcuni soggetti sani, ma anche in pazienti, la misura assoluta dell'ampiezza della n-10 può essere molto piccola – per esempio in pazienti con un cranio molto grande, e/o con palpebra oculare inferiore molto sottile. In tali circostanze la superficie degli elettrodi non è in grado di registrare un adeguato potenziale oculare miogenico dai muscoli sotto-orbitari quando il paziente viene invitato a guardare verso l'alto. In questi casi non è raccomandabile porre particolare enfasi al reperto dal momento che con potenziali così piccoli un errore di misura può produrre una falsa asimmetria. In tali pazienti allora facendo ricorso ad uno stimolo portato a 250 Hz piuttosto che a 500 si è in grado di evidenziare una più evidente n-10 e fare l'*averaging* di più stimoli, questo può risultare molto vantaggioso.

La vibrazione condotta per via ossea viene dunque trasferita alla Fz della fronte del paziente, utilizzando un vibratore che viene tenuto in mano dall'esaminatore della Bruel and Kjaer (Naerum, Denmark), Mini-shaker 4810. Al vibratore viene fissata una corta vite (2 cm di lunghezza del tipo M5). All'estremità libera della vite viene agganciato con una resina molto resistente un cappuccio in plastica del diametro di 1,5 cm. Proprio tale cappuccio in plastica è quello che verrà in contatto con la fronte del paziente. È necessario che esista poi un eccellente isolamento elettrico tra il Bruel and Kjaer (Naerum, Denmark), Mini-shaker 4810, ed il soggetto stesso per evitare

artefatti da parte dello stimolatore (Mini-shaker 4810) che possano contaminare in qualche modo la registrazione dei piccoli potenziali evocati di origine oculare. È proprio l'uso di questo cappuccio in plastica posto sull'estremità distale della vite che assicura l'isolamento elettrico. Il 4810 viene, a questo punto, pilotato dal computer generatore del segnale. Tale segnale di solito consiste di una serie di ripetizioni, 50, di un *tone burst* a 500 Hz che dura in totale 7 ms. Tali 7 ms comprendono anche 1 ms di ascesa ed 1 di discesa dell'onda quadra da uno 0 di partenza. Pertanto, l'onda di stimolo dura in totale 5 ms. Gran parte del numero degli esami che si eseguono richiedono più tempo nell'applicazione degli elettrodi e nelle procedure di taratura del sistema, piuttosto che nell'esecuzione stessa della procedura, così breve che è anche facilmente eseguibile un retest. Basti pensare che portando 3 stimoli per secondo la registrazione dell'ocular VEMPs dura appena 20 secondi. In ogni modo noi abbiamo utilizzato ed utilizziamo un *rate* di 3/s che è assolutamente non fastidioso per il paziente.

Se tuttavia il paziente ha difficoltà a mantenere, per un qualunque motivo, lo sguardo in alto per un così breve periodo, si possono utilizzare *rate* di ripetizione più alti (7-11 fino a 21 per secondo). Un *rate* di 21 per secondo non ha effetti di modificazione sostanziale per le caratteristiche della n-10 ed in questo modo l'esame dura appena 7 secondi.

Il Mini-shaker pesa approssimativamente 1 kg ed il peso dello stesso viene usato per standardizzare, la forza da utilizzare da parte dell'operatore in tutti i soggetti che si devono sottoporre agli esami. Il compito dell'esaminatore infatti è quello unicamente di mantenere il vibratore appoggiato delicatamente sulla fronte dell'esaminando senza forzare o premere la vite contro la cute della fronte. L'esatta collocazione della Fz in tutti i pazienti non è critica dal momento che anche piccole variazioni nell'applicazione della vite del Mini-shaker (± 1 cm) hanno piccoli effetti sulla simmetria o meno della n-10. La forza ottimale da applicare alla Fz è dell'ordine di 24 N (calibrazione ottenuta da una mastoide artificiale, sempre di Bruel & Kjaer), e tale forza di applicazione produce alle mastoidi una accelerazione pari all'incirca a 0.2-0.4 g.

Dunque utilizzeremo per il nostro esame una onda quadra ed è importante ricordare anche che la polarità dello stimolo è fondamentale. Infatti, l'inversione della polarità dello stimolo determina un ritardo abbastanza lungo prima che lo stimolo venga portato alla testa del paziente, dal momento che l'armatura del Mini-shaker richiede tempo ad essere attivata ed a trasferire l'impulso alla Fz dello scalpo del nostro esaminando. Il Mini-shaker, infatti, non si comporta come una cuffia nella quale il movimento del diaframma è molto piccolo e l'inversione della polarità non causa un grande ritardo di tipo meccanico nel trasferimento dell'impulso. Con un Mini-shaker una semplice inversione di polarità può determinare una differenza apparente in termini di latenza della n-10 di circa 3 ms. Questo però è un mero artefatto di tipo meccanico dovuto all'inerzia dell'armatura del Mini-shaker.

La collocazione dello stimolo vibratorio alla Fz è particolarmente speciale perché determina una simultanea stimolazione ad entrambi i labirinti. Altri attrezzi possono generare una efficace stimolazione vibratoria, per esempio un *tap*, molto lieve e non fastidioso per

il paziente, portato con un martello per riflessi usati in neurologia allo stesso sito Fz (triggerato anche esso con il nostro *averager*) può essere parimenti efficace, ed essere un metodo alternativo nel generare una n-10, con un costo d'impresa assolutamente ridicolo. Comunque uno stimolatore per via ossea utilizzato classicamente in audiologia (Radioear B-71) collocato sulla fronte del paziente è al contrario sostanzialmente inefficace, dal momento che la magnitudo delle accelerazioni lineari generate alle mastoidi da questo debole stimolatore è così piccola che in molti soggetti è incapace di attivare le afferenze otolitiche maculari (7,8).

Conclusioni

È stato fino ad ora descritto che una vibrazione condotta per via ossea, portata allo scalpo di un paziente anziano che giace supino su un lettino da visita nel punto Fz. Esso è uno stimolo non fastidioso e non dolente, scevro da fastidi per il paziente stesso che deve invece collaborare per la buona riuscita dell'esame mantenendo unicamente lo sguardo verso l'alto per un tempo di appena 20 secondi (o addirittura meno se il rate di ripetizione usato è più alto). La procedura è ben tollerata dunque in età avanzata, pazienti geriatriche appunto. L'asimmetria della n-10 è un nuovo modo di valutare la funzione utricolare, ma deve essere posta particolare attenzione nell'interpretazione delle risposte, perché ormai sono state documentate tutta una serie di varianti che corrispondono ad entità cliniche ben definite (20-27). Proprio come la riduzione o l'assenza di un VEMP cervicale in risposta ad uno stimolo acustico non sta ambigualmente ad indicare una disfunzione sacculare, così la riduzione di una n-10 registrata sotto l'occhio controlaterale in risposta ad uno stimolo vibratorio può comunque intervenire per ragioni diverse:

- Perdita unilaterale della funzione vestibolare, oppure perdita della funzione del Nervo Vestibolare Superiore oppure ancora completa perdita della funzione del nervo vestibolare *in toto*. La

perdita della funzione utricolare può essere dovuta ad un danno proprio dei recettori delle *hair-cells* dovuto a malattia oppure a danno diretto (come nel caso di agenti ototossici).

- Asimmetria della funzione dei muscoli oculari – ad esempio differente stato funzionale dei due obliqui inferiori.
- Effetti differenti da (ad esempio) sclerosi multipla nel *pathway* di trasmissione del segnale.
- La fissazione visiva può non essere esattamente centrata nella linea di mezzo.
- Gli elettrodi possono essere applicati in modo non appropriato.
- Il guadagno degli amplificatori per ognuno dei due occhi può essere stato settato in modo diverso.

La diagnosi di disfunzione utricolare da una risposta n-10 asimmetrica determinata da una vibrazione ossea deve prendere in considerazione, prima di tutto, tutte queste evenienze.

I cVEMPs e gli oVEMPs forniscono informazioni complementari circa la funzione vestibolare periferica perché i recettori della macula utricolare ed i loro afferenti, decorrenti nella porzione superiore del nervo vestibolare, sono responsabili della genesi della n-10, del potenziale evocato oculare, mentre in contrapposizione i recettori e gli afferenti che derivano dalla macula sacculare, decorrenti nel nervo vestibolare inferiore, sono responsabili della genesi dell'onda p-13 del cervical VEMPs ipsilaterale (Figura 2). I VEMPs di origine cervicale generati dalla stimolazione acustica o vibratoria ossea sondano principalmente la funzione della macula sacculare e del nervo vestibolare inferiore mentre gli ocular VEMPs in risposta allo stimolo acustico o vibratorio saggiano la funzione, del nervo vestibolare superiore ed in particolar modo quella della macula utricolare. In ogni caso questi due indicatori di funzione, combinati con altri test standard che esplorano la funzione vestibolare periferica come, per esempio, l'Head-Impulse-TEST (4) forniscono un quadro completo nello studio della funzione dell'organo vestibolare e dei suoi 5 sensori (Figura 3).

Bibliografia

1. Halmagyi GM, Curthoys IS. A clinical sign of canal paresis. *Arch Neurol* 1988; 45:737-9.
2. Colebatch JG, Halmagyi GM, Skuse NF. Myogenic potentials generated by a click-evoked vestibulocollic reflex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57:190-7.
3. Manzari L, Burgess AM, Curthoys IS. Does unilateral utricular dysfunction cause horizontal spontaneous nystagmus? *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck* 2012; 269(11):2441-5. DOI:10.1007/s00405-012-2127-z.
4. Halmagyi GM, Yavor RA, Colebatch JG. Tapping the head activates the vestibular system: a new use for the clinical reflex hammer. *Neurology* 1995; 45:1927-9.
5. Welgampola MS, Rosengren SM, Halmagyi GM, Colebatch JG. Vestibular activation by bone conducted sound. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74:771-8.
6. Welgampola MS. Evoked potential testing in neuro-otology. *Curr Opin Neurol* 2008; 21:29-35.
7. Iwasaki S, McGarvie LA, Halmagyi GM, Burgess AM, Kim J, Colebatch JG, et al. Head taps evoke a crossed vestibulo-ocular reflex. *Neurology* 2007; 68:1227-9.
8. Iwasaki S, Smulders YE, Burgess AM, McGarvie LA, MacDougall HG, Halmagyi GM, et al. Ocular vestibular evoked myogenic potentials to bone conducted vibration of the midline forehead at Fz in healthy subjects. *Clin Neurophysiol* 2008; 119:2135-47.
9. Iwasaki S, Smulders YE, Burgess AM, McGarvie LA, MacDougall HG, Halmagyi GM, et al. Ocular vestibular evoked myogenic potentials in response to Bone-conducted vibration of the midline forehead at Fz. A new indicator of unilateral otolithic loss. *Audiol Neurotol* 2008; 13:396-404.
10. Iwasaki S, Chihara Y, Smulders Y, Burgess AM, Halmagyi GM, Curthoys IS, et al. The role of the utricular macula and the superior vestibular nerve in the generation of ocular vestibular-evoked myogenic potentials to bone conducted vibration at Fz. *Clinical Neurophysiol* 2009, in press.
11. Rosengren SM, Todd NPM, Colebatch JG. Vestibular-evoked extraocular potentials produced by stimulation with bone-conducted sound. *Clin Neurophysiol* 2005; 116:1938-48.
12. Todd NPM, Rosengren SM, Aw ST, Colebatch JG. Ocular vestibular evoked myogenic potentials (OVEMPs) produced by air- and bone-conducted sound. *Clin Neurophysiol* 2007; 118:381-90.

13. Curthoys IS, Kim J, McPhedran SK, Camp AJ. Bone conducted vibration selectively activates irregular primary otolithic vestibular neurons in the guinea pig. *Exp Brain Res* 2006; 175:256-67.
14. Curthoys IS, Vulovic V, Manzari L. Ocular vestibular-evoked myogenic potential (oVEMP) to test utricular function: neural and oculomotor evidence. *Acta Otorhinolaryngologica Italica* 2012; 32(1):41-5. (Free on PubMed Central).
15. Suzuki JI, Tokumasu K, Goto K. Eye movements from single utricular nerve stimulation in the cat. *Acta Otolaryngol* 1969; 68:350-62.
16. Colebatch JG, Rothwell JC. Motor unit excitability changes mediating vestibulocollic reflexes in the sternocleidomastoid muscle. *Clin Neurophysiol* 2004; 115:2567-73.
17. Manzari L, MacDougall HG, Burgess AM, Curthoys IS. New, fast, clinical vestibular tests identify whether a vertigo attack is due to early Ménière's Disease or vestibular neuritis. *Laryngoscope* 2013; 123(2):507-11. DOI:10.1002/lary.23479.
18. Burgess AM, Mezey LE, Manzari L, MacDougall HG, McGarvie LA, Curthoys IS. The effect of stimulus rise-time on the ocular vestibular-evoked myogenic potential to bone conducted vibration. *Ear and Hearing* 2013; accepted 21 March 2013. DOI:10.1097/AUD.0b013e318294e3d216.
19. de Burel HM. Zur Innervation der Macula sacculi bei Säugetieren. *Anat Anzeig* 1924; 58:26-32.
20. Manzari L, Burgess AM, Curthoys IS. Ocular and cervical vestibular evoked myogenic potentials to bone conducted vibration in patients with probable inferior vestibular neuritis. *Journal of Laryngology and Otology* 2012; 126(07):683-91. DOI:10.1017/S0022215112000692.
21. Manzari L, Burgess AM, Curthoys IS. Vestibular function in Lermoyez syndrome at attack. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck* 2012; 269(2):685-91. DOI: 10.1007/s00405-011-1657-0.
22. Manzari L, Burgess AM, MacDougall HG, Curthoys IS. Objective verification of full recovery of dynamic vestibular function after superior vestibular neuritis. *The Laryngoscope* 2011; 121(11):2496-2500. DOI:10.1002/lary.22227.
23. Curthoys IS, Vulovic V, Burgess AM, Cornell ED, Mezey LE, MacDougall HG, Manzari L, McGarvie LA. The basis for using bone conducted vibration or air conducted sound to test otolithic function. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2011; 1233:231-41. DOI:10.1111/j.1749-6632.2011.06147.x.
24. Manzari L, Burgess AM, Curthoys IS. Effect of bone-conducted vibration of the midline forehead (Fz) in unilateral vestibular loss (uVL). Evidence for a new indicator of unilateral otolithic function. *Acta Otorhinolaryngologica Italica* 2010; 30(4):175-81. (Free on Pubmed Central).
25. Manzari L, Burgess AM, Curthoys IS. Dissociation between cVEMP and oVEMP responses: different vestibular origins of each VEMP? *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2010; 267(9):1487-9. DOI:10.1007/s00405-010-1317-9.
26. Manzari L, Tedesco A-R, Burgess AM, Curthoys IS. Ocular and cervical vestibular-evoked myogenic potentials to bone conducted vibration in Ménière's disease during quiescence vs during acute attacks. *Clinical Neurophysiology* 2010; 121(7):1092-101.
27. Manzari L, Tedesco AR, Burgess AM, Curthoys IS. Ocular vestibular evoked myogenic potentials to bone conducted vibration in superior vestibular neuritis show utricular function. *Otolaryngology and Head and Neck Surgery* 2010; 143(2):274-280. DOI:10.1016/j.otohns.2010.03.020.

Corrispondenza:
Dott. Leonardo Manzari

M.S.A. ENT Academy Center, Cassino (FR) Italy

e-mail: manzari@libero.it

Focus on SURVEY SESTO SENSO VPPB

LA VERITIGINE POSIZIONALE PAROSSISTICA IN SICILIA

Responsabile del Progetto Sicilia dr Aldo Messina – Policlinico, Palermo

Board Scientifico Survey VPPB Sesto Senso

Giorgio Guidetti

Responsabile del Servizio di Audio-Vestibologia e Rieducazione Vestibolare
Azienda USL di Modena, Ospedale Ramazzini di Carpi (MO)

Augusto Pietro Casani

Professore Associato
Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e di Area Critica
Università di Pisa

Marco Manfrin

Sezione di Clinica Otorinolaringoiatrica - Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università di Pavia

Aldo Messina

Responsabile Ambulatorio Otoneurologia ed Acufenologia della Cattedra di Audiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico P. Giaccone di Palermo
Gruppo di studio Siciliano - Survey VPPB Sesto Senso

Gruppo di Studio Siciliano – Survey VPPB Sesto Senso

Prof. Francesco Galletti

Dirigente Responsabile
Unità Operativa Complessa di Otolaringoiatria, Azienda Ospedaliera Universitaria di Messina

Prof. Enrico Martines

Direttore
Dipartimento di Biopatologia e Biotecnologie Mediche e Forensi,
Unità Operativa di Audiologia, Università degli Studi di Palermo

Dr Aldo Messina

Responsabile Ambulatorio Otoneurologia ed acufenologia della Cattedra di Audiologia, Azienda Universitaria Policlinico P. Giaccone, Palermo

Prof. Agostino Serra

Direttore Clinica ORL, Università di Catania

Prof. Riccardo Speciale

Direttore Dipartimento di Biomedicina Sperimentale e Neuroscienze Cliniche, Sezione Otorinolaringoiatria, Università degli Studi di Palermo

Gruppo di Studio

Altomonte Leda (Gioiatauro - RC), Amodeo Giovanni (Reggiocalabria), Anastasi Angelo (Ribera - AG), Azzaro Raffaele (Catania), Ballacchino Antonella (Palermo), Barresi Barbara (Termini Imerese - PA), Bascio Lillo (Marsala - TP), Brafa Alessandra (Ragusa), Caruso Mario (Palermo), Chillura Mario (Sciacca - AG), Cimino Giovanni (Palermo), Cimino Maria (Palermo), Ciodaro Francesco (Messina), Collura Sheila (Gela - CL), Confalone Domenico (Palermo), Costanzo Marcello (Palermo), Cupido Francesco, Damiani Sergio (Cefalù - PA), Dolores Antonio Maria (Salemi - TP), Dorotea Ippolito (Agrigento), Emmola Michela (Trapani), Falciglia Roberto (Enna), Ferruzza Francesco (Palermo), Formento Roberto (Messina), Galfano Mario (Palermo), Gallina Salvatore (Palermo), Gallodoro Salvatore (Messina), Gerotti Letizia (Ragusa), Gianformaggio Carlo (Trapani), Gino Roberto (Palermo), Grassadonia Santo (Palermo), La Mattina (Palermo), Lamantia Ignazio (Acireale - CT), Leone Mirko (Modica - RG), Licciardello Giuseppe (Cannizzaro - CT), Loiaccono Vincenzo (Reggiocalabria), Lombardo Paola Anna Maria (Augusto - SR), Maiolino Luigi (Catania), Malavenda Santa (Reggiocalabria), Maniscalco Francesco (Palermo), Marchica Raimondo (Bagheria - PA), Martines Francesco (Palermo), Messina Aldo (Palermo), Monteleone Giuseppe (Palermo), Mucia Marianna (Palermo), Patera Vincenzo (Trapani), Pecoraro Pietro (Palermo), Pellegrino Cataldo (Termini Imerese - PA), Pellitteri Giuseppe (Casteltermini - AG), Piccolo Marcello (Lentini - SR), Piro Sebastiano (Giarre - CT), Politi Antonino (Taormina - ME), Rossi Giuseppe (Cannizzaro CT), Sciandra Daniela (Marsala - TP), Solarino Giorgio (Ragusa), Spata Giovanni (Termini Imerese - PA), Sulli Girolamo (Monreale - PA), Tamburello Calogero (Ribera - AG), Tenerello Alberto (Palermo), Venticinque Luciano (Acireale - CT)

Il Coordinamento Scientifico della rivista "otoneurologia", nell'ambito del progetto formativo nazionale Sesto Senso 2011, si è proposto di verificare il ruolo nel territorio italiano della eziologia vascolare nelle recidive della Vertigine Posizionale Parossistica Benigna (VPPB).

Nel 2012, intorno ai progetti formativi Sesto Senso, i maggiori centri siciliani di Otoneurologia ospedaliera, universitaria e del territorio, per un totale di 60 specialisti su input del Dr Aldo Messina e con la supervisione dei Professori Francesco Galletti (Università di Messina, Agostino Serra (Università di Catania) ed Enrico Martines e Riccardo Speciale (Università di Palermo) hanno messo a punto la scheda di "Survey VPPB da causa vascolare".

L'osservazione è stata condotta nel periodo compreso tra ottobre 2012 e maggio 2013, e sono state raccolte quasi 700 schede, successivamente oggetto di analisi statistica. Il fine è stato quello di verificare le possibili correlazioni fra i fattori di rischio Cardio Vascolari (CV) e le recidive da VPPB. Si sono, pertanto, individuate tre sottopopolazioni: 1) sottogruppo Primo Episodio VPPB; 2) sottogruppo con recidive negli ultimi 12 mesi; 3) sottogruppo con recidive in un periodo > 12 mesi.

Fra le numerose variabili indagate nella popolazione che accede in ambulatorio con sintomi di VPPB, in fase anamnestica, i fattori di rischio CV più comuni (ad es. ipertensione, e ipercolesterolemia) sono risultati ampiamente rappresentati sin dal primo episodio di VPPB (≈ 50%) con valori progressivamente crescenti nei sottogruppi soggetti a recidive. Viceversa dati come la cefalea risultano parimenti rappresentati in tutti i gruppi VPPB studiati. Fra i parametri riferiti agli accertamenti diagnostici spiccano i risultati delle indagini di RX ed ECD-TSA positive, che riguardano circa 1 paziente su 5 nel gruppo "VPPB Primo episodio", percentuale che incide con 1 paziente su 3 nel gruppo VPPB con recidive > 12 mesi.

I possibili rapporti tra patologia vascolare e VPPB risalgono al 1956.

A quest'epoca risale il concetto di VPPB da causa vascolare, affrontato dalla Survey, che è stato introdotto da Lidsay ed Hemenway.

Nel 1992 alla XII giornata di Nistagmografia Clinica (Viterbo) PL Ghilardi, A. Casani e B. Fattori presentano un primo studio, che riportiamo, sull'incidenza di alcune patologie nel determinismo della VPPB (Figura 1).

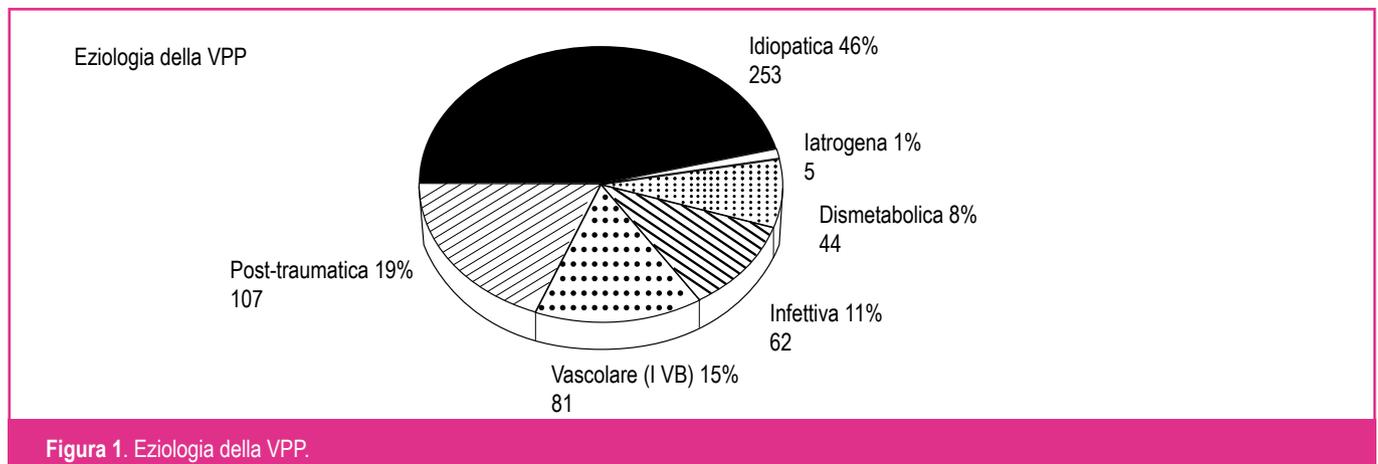


Figura 1. Eziologia della VPP.

Oggi è facile evidenziare che le cause vascolari (15%), infettive (11%), dismetaboliche (8%) e gran parte delle idiomatiche possono essere accomunate da una patogenesi vascolare.

Ricordiamo inoltre il volume "Guida diagnostico-terapeutica della vertigine posizionale da causa vascolare (A. Messina, P. Ferrari, 2002). In ultimo Goto, 2011.

Il tema delle recidive più recentemente ed in maniera più completa è affrontato sin dal 2011 dal Prof Augusto Casani, che pubblica diversi articoli anche sulla rivista "Otoneurologia", prima con un editoriale sul valore dell'esame eco-color-doppler dei tronchi sovraortici (ECD-TSA) come possibile indice prognostico delle recidive di VPPB, quindi con un articolo sul tasso di recidive della vertigine posizionale. Successivi articoli hanno poi approfondito il razionale eziopatogenetico vascolare, individuando un percorso fisiopatologico infiammatorio nell'alterazione dell'omeostasi dell'orecchio interno e mettendo in luce l'attività delle metallo-proteinasi nel breakdown della barriera emato-labirintica in condizioni infiammatorie, suggerendo un loro interessamento nella degradazione della matrice proteica che sostiene il sistema degli otoconi. Nel 2012 Trune indica la risposta infiammatoria e la rimozione del glicocalice di GAGs endoteliale, quale primum movens del breakdown dell'omeostasi dell'orecchio interno e pertanto dei deficit audio-vestibolari.

Va ricordato infine che questo percorso di conoscenza, inatteso fino a pochi anni fa, affonda le proprie radici nello studio Vasc-Vert pubblicato nel 2005 da G. Guidetti, grazie al quale si è dimostrata la netta prevalenza delle principali patologie CV e dei relativi fattori rischio in un vasto

numero di pazienti con sintomatologia vertiginosa, della quale la VPPB rappresenta la forma più comune.

Da queste premesse il Gruppo di Studio Siciliano, supportato dal Coordinamento Scientifico di "Otoneurologia", sottopone all'intera comunità nazionale di Vestibologi l'iniziativa della Survey VPPB, con l'obiettivo di acquisire una dimensione di dati sufficiente a verificare, su un campione di circa settecento vestibolopatici siciliani, con dati statisticamente attendibili, le possibili correlazioni fra i parametri indagati e le recidive di VPPB.

Successivamente il modello potrebbe essere "esportato" nelle altre regioni e, dopo essere pubblicata, potrà essere oggetto di aggiornamento nei principali eventi nazionali di interesse otoneurologico del 2014 e nei corsi Sesto Senso organizzati da "Otoneurologia".

Scheda Survey VPPB da causa vascolare

Gli episodi di recidiva nella vertigine posizionale parossistica benigna (VPPB) rappresentano un tema di recente acquisizione nella clinica della Vestibologia, la cui priorità è stata per molto tempo quella di mettere a punto prima e validare poi le manovre di riposizionamento necessarie a superare con successo la sintomatologia otoneurologica invalidante degli episodi di VPPB.

Negli anni la letteratura ha comunque continuato ad indagare sull'eziopatogenesi della VPPB ed ha iniziato a raccogliere dati sugli episodi di recidiva, suggerendo un approfondimento dei pazienti con patologie e/o fattori di rischio CV. Come già affermato, questi studi sono stati alla base dello sviluppo della scheda Survey VPPB da causa vascolare da parte del Gruppo di Studio Siciliano, alla quale hanno contribuito le principali strutture di riferimento in Vestibologia, universitarie, ospedaliere e territoriale della Sicilia.

La scheda Survey VPPB considera le principali variabili anamnestiche e gli accertamenti diagnostici di laboratorio e strumentali che vengono comunemente acquisiti nella clinica otoneurologica dei pazienti, ai quali siano stati documentati un primo o più episodi di VPPB, distinguendo i pazienti con una storia di recidiva recente (< 12 mesi) da coloro che hanno un percorso di recidive più lungo (> 12 mesi). La scheda, così strutturata, permette al clinico, nel periodo di osservazione, in modo semplice e rapido, di acquisire i dati di tutti i pazienti con VPPB che si presentano in ambulatorio, senza doverli ulteriormente selezionare, in quanto i sottogruppi di confronto (primo episodio, recidive < 12 mesi, recidive > 12 mesi) si selezionano automaticamente con la compilazione del questionario.

La scheda Survey VPPB da causa vascolare è divisa in quattro sezioni (Figura 1):

- Anamnesi del paziente;
- Caratteristiche cliniche degli episodi di VPPB;
- Accertamenti diagnostici di laboratorio e strumentali (primo episodio ed eventuali episodi successivi);
- Trattamento della VPPB (primo episodio ed eventuali episodi successivi).

Figura 2. Scheda Survey VPPB.

La prima sezione della scheda prende in considerazione le variabili anamnestiche della familiarità, i fattori di rischio CV e quelli metabolici, autoimmuni, oltre all'impiego di farmaci ototossici ed a parametri clinici spesso associati al quadro clinico del paziente con VPPB.

La seconda sezione raccoglie i dati clinici della VPPB che viene descritta attraverso parametri di frequenza e caratteristiche anatomico-funzionali degli episodi.

La terza sezione che è quella relativa agli accertamenti diagnostici e strumentali considera quelli che vengono prescritti al paziente con VPPB in occasione del primo episodio di VPPB e degli eventuali episodi successivi.

La quarta e ultima sezione – terapia - raccoglie i dati sul tipo di trattamento adottato per gli episodi di VPPB. In questo caso il confronto fra il trattamento intrapreso in un primo episodio, rispetto a quelli di recidiva è definito dalla qualificazione del paziente descritta nelle sezioni precedenti.

Al progetto di Survey hanno aderito in Sicilia circa 40 competenti in Audiologia e Vestibologia, che hanno raccolto 700 schede nel periodo compreso tra ottobre 2012 e maggio 2013

I risultati della Survey VPPB

Il monitoraggio della Survey VPPB in Sicilia, ha permesso di raccogliere circa 700 schede, delle quali 667 sono state ritenute idonee per l'elaborazione statistica (Tabella 1 a, b).

Pazienti n	667
Sesso	
Maschi n (%)	285 (42,7%)
Femmine n(%)	382 (57,3%)
Età	
Media (± ds)	58,18 (± 14,8)
Over-65	34,9%

Tabella 1a. Casistica pazienti.

Età	%
10-20 aa.	1%
20-30 aa.	3%
30-40 aa.	10%
40-50 aa.	16%
50-60 aa.	22%
60-65 aa.	13%
65-70 aa.	11%
70-80 aa.	20%
80-90 aa.	4%
	100%

Tabella 1b. Distribuzione pazienti per età

L'organizzazione della scheda di raccolta dati ha permesso di registrare i fattori di rischio associati e le caratteristiche dei pazienti con VPPB (frequenza e sede degli episodi), distinguendo i pazienti che si presentavano all'attenzione clinica per la prima volta con un episodio di VPPB, rispetto a coloro che avevano recidive di VPPB nel tempo, consentendo un'elaborazione statistica su tre gruppi di pazienti:

- Pazienti con un primo episodio di VPPB: n° 262 (39,3%).
- Pazienti con recidive di VPPB negli ultimi 12 mesi: n° 237 (35,5%).
- Pazienti con recidive di VPPB per un periodo superiore ai 12 mesi: n° 168 (25,2%).

È interessante notare come i pazienti con un primo episodio di VPPB siano ovviamente il gruppo prevalente, ma l'insieme dei gruppi con recidiva di VPPB, recente o più datati, rappresenti oltre il 60% del campione indagato.

La frequenza degli episodi di VPPB osservata nei tre gruppi di pazienti, riportati in Tabella 2, mostra una distribuzione omogenea, ma si ponga attenzione sul fatto che il 60,9% dei casi riguarda pazienti con una storia di recidiva di VPPB. Le caratteristiche (frequenza e sede) (Tabella 2 a, b, c, d) degli episodi di VPPB sono state registrate solo per poco più della metà delle schede totali (n° 667), indicando il range 1-5 episodi/anno come quello più comunemente descritto (79,2%), anche se quasi un paziente su sei (16,3%) ha descritto una frequenza annua di VPPB superiore a 6 episodi. La sede canalare del primo episodio di VPPB individuata durante l'esame obiettivo è risultata ripartita egualmente fra canale semicircolare superiore e laterale, mentre una buona prevalenza riguarda gli episodi successivi al primo, sia per quanto riguarda il medesimo lato colpito (52,7%) che la sede canalare (42,8%), valori che indicano un certo grado di vulnerabilità delle strutture colpite ripetutamente da episodi di VPPB.

Primo Episodio	39,3%
Altri episodi negli ultimi dodici mesi (< 12M)	35,7%
Altri episodi precedentemente agli ultimi 12 mesi (>12M)	25,2%

Tabella 2a. Caratteristiche degli episodi di VPPB.

Da 1 a 5 episodi	79,2%
Da 6 a 9 episodi	11,6%
Più di 9 episodi	4,7%

Tabella 2b. Frequenza di recidiva VPPB negli ultimi 12 mesi*.

* La frequenza degli episodi è stata registrata 347/667 schede

Il canale semicircolare posteriore (CSP)	52,7%
Il canale semicircolare laterale (CSL) forma geotropa	35,7%
Il canale semicircolare laterale (CSL) forma apogeotropa	11,6%

Tabella 2c. Sede interessata nel primo episodio di di VPPB*

* La sede canalare degli episodi di VPPB è stata registrata 472/667 schede

Stesso lato	57,2%
Medesimo canale	42,8%

Tabella 2d. Sede interessata negli episodi VPPB successivi al primo*

* La sede interessata dagli episodi successivi di VPPB è stata registrata 472/667 schede

La consistente mole dei dati raccolti ha permesso di ottenere un quadro anamnestico-diagnostico-terapeutico, stratificato nei tre gruppi di pazienti.

Nel campione totale di 667 pazienti la prevalenza dei fattori di rischio associati a pazienti con VPPB ha evidenziato quelli vascolari-metabolici (ad es. ipertensione, diabete) come quelli più altamente associati (13,3%-53,6%) a pazienti con episodi di VPPB nella pratica clinica ambulatoriale (Tabella 2). Altri capitoli di frequente riscontro clinico associati alla VPPB sono rappresentati da: cerebrovasculopatie (12,0%), patologia tiroidea (9,5%), patologie autoimmuni e infiammatorie (2,4-4,2%), oltre alle patologie del rachide (14,4%).

Una riflessione a parte la meritano i dati sul diabete che, in una popolazione osservata relativamente giovane (media 58,2 aa. – over 65 34,9%), mostra una prevalenza del 18,3% al primo episodio, dato che progredisce oltre il 22% in entrambi i gruppi con recidive. Questi dati sono rispettivamente oltre il doppio e il triplo della prevalenza percentuale del diabete nella popolazione generale italiana.

Una novità importante riguarda il dato relativo all'uso degli inibitori di pompa (PPI), associati a pazienti con episodi di VPPB nel 35,3% dei casi osservati, valore consistente che può richiamare un razionale legato ai recettori istaminergici, funzionalmente rilevanti nell'orecchio interno e che merita attenzione per ulteriori approfondimenti, soprattutto se confrontato con il valore relativo all'uso di farmaci ototossici noti (6,3%). L'idea di inserire nel questionario domande sull'uso degli inibitori di pompa è apparso giustificato dall'analisi delle pubblicazioni di Pirodda et al. riportati in bibliografia.

Disturbi del visus (22,4%) e cefalea (32,4%) sono sintomi associati con elevata frequenza agli episodi di VPPB.

Si è osservata una familiarità per la sintomatologia vertiginosa osservata del 22,4%.

Il confronto fra i gruppi di pazienti VPPB con un primo episodio, rispetto a quelli con recidiva più o meno recente di un anno, suggerisce alcune possibili correlazioni sulle quali riflettere per ulteriori e più specifiche indagini. In particolare, fra fattori di rischio vascolari, sempre altamente associati a tutti e tre i gruppi di VPPB, l'ipertensione arteriosa e le cerebrovasculopatie sono i parametri che maggiormente si apprezzano passando dai pazienti con un primo episodio di VPPB a coloro che hanno una storia di recidive. Fra gli altri parametri monitorati, le ernie cervicali hanno il maggior incremento di incidenza (Tabella 3).

Pazienti (gruppi)	Gruppo Primo episodio n.262 (39,3%)	Gruppo Recidive ≤ 12 mesi n. 237 (35,5%)	Gruppo Recidive > 12 mesi n. 168 (25,2%)	Totale gruppi n. 667 (100%)
Familiarità				
per Malattie Cardiovascolari	45,4%	54,6%	53,0%	50,9%
per Sintomatologia Vertiginosa	19,1%	24,4%	25,0%	22,4%
Fattori di Rischio e Patologie Vascolari				
Iperensione arteriosa	47,7%	54,2%	63,7%	53,6%
Ipercolesterolemia	37,8%	47,1%	45,2%	42,0%
Ipertrigliceridemia	19,1%	27,3%	18,5%	21,6%
Cerebrovasculopatia (acuta o cronica)	9,9%	14,3%	13,1%	12,0%
Cardiovasculopatie (acute e croniche)	12,2%	13,0%	14,3%	13,1%
Patologie Metaboliche				
Diabete	18,3%	22,7%	22,6%	21,3%
Iperuricemia	2,3%	2,9%	3,0%	2,7%
Farmaci				
Uso di farmaci inibitori di pompa (PPI)	29,8%	40,3%	39,9%	35,3%
Uso di farmaci ototossici	5,7%	5,5%	8,3%	6,3%
Altro*				
Disturbi del visus	21,0%	26,9%	20,2%	22,4%
Cefalea e/o emicrania	34,0%	32,8%	32,7%	32,4%
Ernie cervicali	11,1%	16,0%	20,2%	14,4%
Radioterapia	1,5%	2,1%	1,2%	2,0%
Fumatore	30,2%	31,1%	25,0%	28,5%
Patologia tiroidea	9,5%	8,4%	11,3%	9,5%
Patologia tiroidea autoimmune	2,7%	2,4%	1,2	2,4%
Patologia infiammatoria e/o autoimmune (acute o cronica)	3,8%	4,6%	4,2%	4,2%

Tabella 3. Anamnesi del paziente (Possibili Fattori di Rischio)

Frequenza (%) calcolata su 667 pazienti valutati.

*Patologie genetiche (arterite, crioglobulinemia, macroglobulinemia): non hanno raccolto dati statisticamente significativi

Già nella XII giornata Italiana di Nistagmografia Clinica (Viterbo 1982) P. Ghilardi, A. Casani e B. Fattori avevano evidenziato importanti correlazioni tra VPPB ed altre patologie.

L'anemia megaloblastica, indotta da carenza di Vit B12 può essere causata da un deficit di acido folico e, pertanto, conversione dell'omocisteina. La carenza di Vit B12 determina un danno neuronale.

La crioglobulinemia, che può essere considerata una vasculite, si caratterizza per un'alta incidenza di VPPB.

Non hanno raccolto dati significativi le patologie genetiche, crioglobulinemie e macroglobulinemie che comunque sono eventi non propriamente frequenti.

Si è voluto indagare sull'influenza di un'eventuale radioterapia nel possibile determinismo della VPPB, in quanto è noto che essa può indurre stenosi della succlavia nel tratto pre vertebrale ("Zona sensibile").

L'analisi di confronto degli accertamenti diagnostici positivi svolti nei tre gruppi permette di avere ulteriori elementi a supporto di quanto evidenziato con l'anamnesi nel rapporto fra pazienti con un primo episodio di VPPB e quelli con episodi recidivanti. In particolare le indagini strumentali, RX cervicale e Doppler dei tronchi sovraortici (ECD-TSA), mostrano percentuali di refertazione positiva crescenti, passando dai

pazienti con un primo episodio a quelli con recidive di lunga data (> 12 mesi), valori in sequenza che risultano molto vicini a quelli registrati con indagini di laboratorio per il colesterolo e HDL, mentre fibrinogeno, D-dimero e Antitrombina III (AT-III) mostrano una progressione su dimensioni percentuali nettamente inferiori. Questi risultati confermerebbero l'ipotesi secondo la quale alcuni fattori di rischio vascolare del distretto vascolare sovraortico e cerebrale possano essere correlabili ad episodi recidivanti di VPPB, soprattutto in considerazione dell'età media del campione osservato (58,2 anni) e della quantità limitata di over-65 (34,9%), rispetto ai pazienti con recidiva di VPPB (60,7%).

Interessante è il dato relativo alla glicemia che risulta abbastanza in linea con quelli della popolazione generale italiana nei casi con un primo episodio di VPPB, mentre sale in modo consistente nei gruppi con recidiva. Al riguardo è utile ricordare l'effetto tossico e pro-infiammatorio sull'endotelio dell'iperglicemia, ampiamente dimostrato in numerosi distretti microcircolatori: cuore, occhio, rene, e ,ovviamente, orecchio interno. Fra gli altri test che hanno mostrato incrementi significativi nel confronto fra primo episodio e recidive, pur se su dimensioni limitate, vanno evidenziati lo screening per le patologie tiroidee e autoimmuni e d-ROM test (Metaboliti Reattivi Ossigeno). La "d" inizialmente indicava la ditta produttrice, la Diacron, poi, per non fare pubblicità, ha abbreviato il termine "derivati". Questo esame, seppur utile, appare meno noto e merita pertanto un approfondimento. Il dROM test misura la capacità ossidante di un campione di plasma nei confronti di un'ammina aromatica modificata, che svolge il ruolo di indicatore cromogeno. Il test analizza prevalentemente i radicali alcossili e idroperossili derivati (ROOH). I valori sono riportati in Unità Carr. ("Carratelli") che con valori oltre i 300 U.C. evidenziano la presenza di una condizione di stress ossidativo da radicali dell'ossigeno (ROS). Nella nostra casistica di VPPB il valore risulta elevato (7,1%) nei pazienti con episodi di recidiva di VPPB (Tabella 4). L'importanza dello stress ossidativo nelle patologie dell'orecchio interno è stata illustrata anche da A. Ciorba nel 2012.

Si è anche evidenziato che, trattando alcuni di questi pazienti con sulodexide e superossidodismutasi i valori rientravano nella norma.

Pazienti (gruppi)	Gruppo Primo episodio n.262 (39,3%)	Gruppo Recidive ≤ 12 mesi n. 237 (35,5%)	Gruppo Recidive > 12 mesi n. 168 (25,2%)
Indagini strumentali			
ECD-TSA	19,5%	24,4%	25,0%
Test tiroide	4,6%		
Test patologie autoimmuni	1,9%	54,2%	63,7%
Esame oculistico		47,1%	45,2%
<i>Fondus oculi</i>	4,2%	27,3%	18,5%
Indagini di laboratorio		14,3%	13,1%
Emocromo e piastrine	5,3%	13,0%	14,3%
VES	8,4%		
Glicemia	8,0%	22,7%	22,6%
Azotemia	2,3%	2,9%	3,0%
Colesterolo e HDL	18,3%		
Trigliceridi	13,4%	40,3%	39,9%
Transaminasi	4,6%	5,5%	8,3%
D-dimero	1,1%		
Creatininemia	1,9%	26,9%	20,2%
PCR	5,0%	32,8%	32,7%
Fibrinogeno	3,4%	16,0%	20,2%
Proteine totali	2,3%	2,1%	1,2%
AT-III	1,5%	31,1%	25,0%
Omocisteina	1,9%	8,4%	11,3%
d-ROM test	0,4%	2,4%	1,2
		4,6%	4,2%

Tabella 4. Anamnesi del paziente (Possibili Fattori di Rischio).
Frequenza (%) calcolata su 667 pazienti valutati.

Altro capitolo degno di interesse è quello relativo ai rapporti tra VPPB e malattie autoimmuni, prevalentemente tiroidee (Hashimoto). In questo contesto dell'autoimmunità sarebbe stato opportuno ricercare l'eventuale presenza di A.N.C.A. (anticorpi anticitoplasma dei neutrofilo), che giocano un grosso ruolo nel determinismo delle vasculiti, ma certamente non tutti possono disporre di questi ausili diagnostici. Lo stesso dicasi per la ricerca del fattore G 20210°, il gene che codifica la trombina.

In ogni caso nei soggetti con patologia autoimmune il danno endoteliale e microcircolatorio riconoscerebbe un determinismo sempre su base flogistica, ma questa volta immunomediata e si determina una vasculite, una flogosi del vaso, che in realtà colpisce prevalentemente, se non esclusivamente, l'endotelio.

La correlazione VPPB - Hashimoto in Sicilia è stata documentata nel 2,4% dei casi, quella con le patologie autoimmuni nel 4,4%.

In precedenza relativamente ai rapporti VPPB e patologia tiroidea, G.C Modugno, e A. Pirodda et al. nel 2000 hanno pubblicato uno studio. Nel 2010 G. Guidetti, in collaborazione con il reparto di endocrinologia del Policlinico Gemelli di Roma, ha registrato una prevalenza di VPPB del 18% fra i pazienti con tiroidite di Hashimoto eutiroidea, in uno studio caso-controllo condotto su 200 pazienti (Papi G. et al., 2010). La prevalenza nella Survey siciliana è del 9,5%.

Il pool di 40 specialisti che hanno partecipato alla "Survey VPPB Sicilia" impiega quale trattamento delle sue recidive di VPPB esclusivamente le manovre di riposizionamento in circa la metà dei casi (44,7%), integrandole con terapia medica, sintomatica (antivertiginosi) e/o causale (farmaci ad azione vascolare) in oltre 1 paziente su 3. In questi ultimi casi si predilige somministrare il farmaco per un periodo di trattamento di 1-2 mesi in sei casi su 10 e fino a 6 mesi in poco più di 1 paziente su quattro (Tabella 5).

La prima crisi è stata trattata:		Questo farmaco è stato prescritto per:*	
Solo con manovre riabilitative	44,7	Da 1 a 2 mesi	59,3%
Anche con farmaci antivertiginosi	37,7	Da 3 a 6 mesi	27,3%
Anche con farmaci ad azione vascolare	34,6	Da 7 a 9 mesi	6,4%
Anche con farmaci sedativi del SNC	3,6	Da 9 a 12 mesi	7,0%
Altro	0,2		

Tabella 5a. Trattamento utilizzato per gli episodi di VPPB progressivi

* Il periodo prescrittivo della terapia medica è stato registrato in 297/667 schede

Recidive nella VPPB

Pur essendo la VPP facilmente trattabile mediante le manovre di riposizionamento otolitico, l'indice di recidiva degli episodi è comunque abbastanza elevato e gli alti costi delle metodiche diagnostiche avanzate consentono un'indagine strumentale completa solo in un numero ristretto di casi. Negli ultimi anni Nunez e Brandt hanno pubblicato importanti lavori che mostrano una tendenza alla recidiva della VPPB nel follow-up a lungo termine, in pazienti trattati con successo (>90%), attraverso 1-2 manovre di riposizionamento al basale. Seguendo l'andamento delle curve Kaplan-Meier di entrambi questi studi si può stimare un tasso medio di recidiva del 15% annuo ed una prevalenza cumulativa del 50% durante i primi tre anni di follow-up (Figura 3) (Brandt 2006, Nunez 2000).

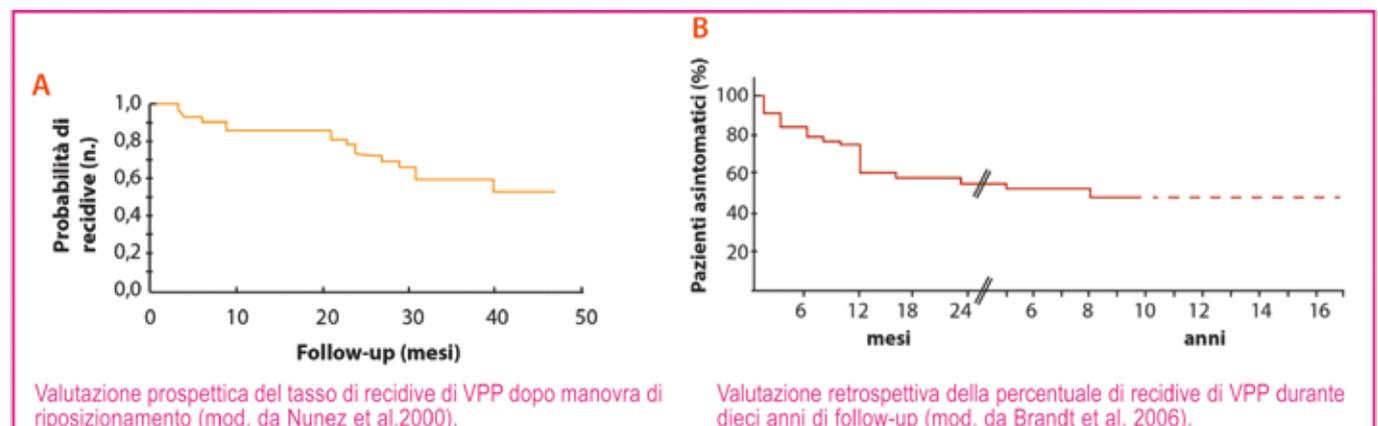


Figura 3. Curve di Kaplan-Meier della tendenza alle recidive di VPP nel medio-lungo termine, osservata al follow-up dei pazienti trattati con manovre liberatorie.

Eziologia della VPPB: glicocalice, endotelio e recettori dell'istamina

La tendenza ad episodi di recidiva a lungo termine (36 mesi) in una quota importante di pazienti VPPB ha suggerito fondamentalmente due teorie per spiegare il fenomeno. La prima si lega alla permanenza di residui otoconici dopo le manovre liberatorie ed ha suggerito linee di ricerca orientate alla validazione scientifica delle numerose tecniche di riposizionamento. La seconda teoria considera possibili cause eziopatogenetiche che potrebbero spiegare la tendenza recidivante, fra le quali la vascolare, l'autoimmune e l'ototossica sono quelle che trovano maggiore riscontro nella letteratura internazionale.

Probabilmente uno dei limiti di questa Survey è quello di avere posto maggiore attenzione solo alla seconda di queste ipotesi. Per valutare l'incidenza della teoria secondo la quale la ricorrenza della sintomatologia sarebbe determinata dal permanere di residui otoconici, gli autori di questa prima Survey ritengono utile indagare nella stesura delle prossime schede il tipo di manovra liberatoria utilizzato, la quantità di movimenti che sono stati necessari per eliminare la sintomatologia e la frequenza con la quale sono state effettuate. Ricordiamo che dalla nostra indagine statistica risulta che tra le forme recidivanti il 57,2% coinvolge lo stesso lato e il 42,8 il medesimo canale.

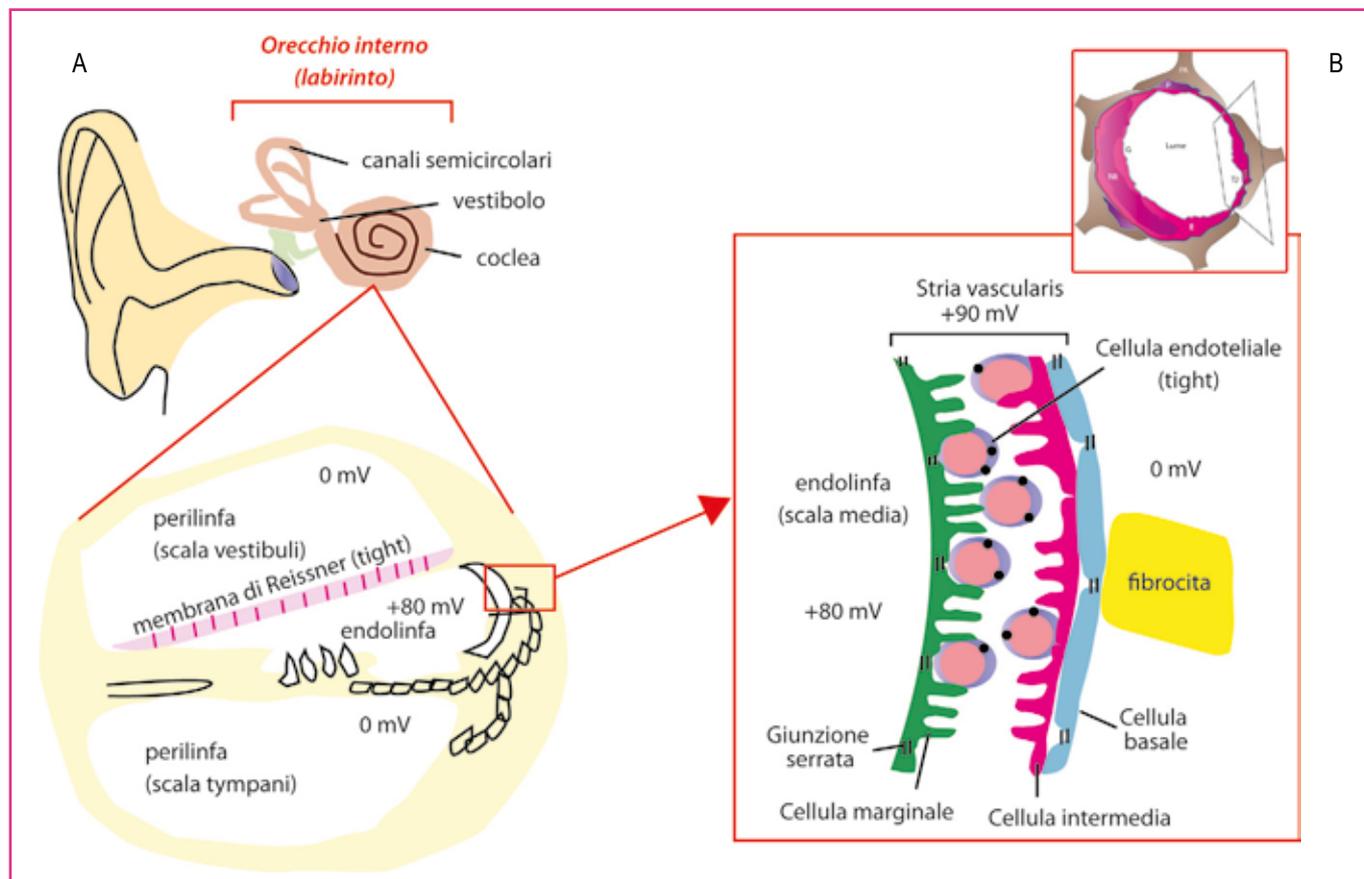


Figura 4.A: Potenziali (mVolt) omeostatici dell'endolinfa e perlinfa, necessari alle funzioni audio-vestibolari delle cellule ciliate nell'orecchio interno. **B:** PA, processo del piede dell'astrocita; MB: membrana basale; NE: nucleo endoteliale; TJ: tight junction; E: endotelio; G: glicocalice di GAGs; P: pericita.

Eziologia della VPPB: glicocalice, endotelio e recettori dell'istamina

La caratteristica emodinamica peculiare della microcircolazione dell'orecchio interno è l'autoregolazione del flusso che è indispensabile per il mantenimento di una corretta omeostasi dell'endolinfa.

Un elemento fondamentale dell'autoregolazione è rappresentato dalla parete endoteliale che, in condizioni fisiologiche, grazie ad uno strato di glicosamminoglicani (GAGs) che ricopre il lume vascolare, regola la permeabilità con endolinfa e perlinfa, oltre a svolgere le classiche attività antitrombotica, fibrinolitica, antinfiammatoria e vasomotoria che si riscontrano in tutti gli altri distretti (Figura 4).

Un ruolo importante svolgono in questo contesto i recettori istaminergici. Recentemente è stata dimostrata la presenza di recettori H3, sia in alcuni neuroni del Sistema Nervoso Autonomo che regolano il flusso ematico che nelle cellule endoteliali dove controllano il rilascio di prosta-

cicline che sappiamo essere tra i “prodotti” endoteliali antitrombotici. Pertanto questi recettori, oltre a svolgere il ben noto ruolo di autorecettori presinaptici sui neuroni contenenti istamina, hanno un’azione sul sistema vascolare. L’aumento di permeabilità vasale causato dall’istamina sarebbe determinato dalla contrazione dell’endotelio delle venule post capillari provocata da questo neurotrasmettitore, con conseguente allargamento delle giunzioni endoteliali, e successiva esposizione della membrana basilare che diviene così permeabile ai liquidi ed alle proteine plasmatiche. Viceversa il reclutamento dei leucociti circolanti è facilitato dalla sovraregolazione dell’adesione leucocitaria mediata dai recettori H1 determinata dall’azione dell’istamina sulla P selectina delle cellule endoteliali. In questo contesto non è di minore importanza il ruolo dei recettori H2 dell’istamina. I recettori H1 hanno elevata affinità istaminergica e sono fattori di una vasodilatazione endotelio NO dipendente che se da un lato è rapida, dall’altro è di breve durata.

I recettori H 2, più noti per la loro capacità di inibire la secrezione gastrica, ribadiamo, giocano un loro ruolo anche sul sistema vascolare. L’attivazione dei recettori H2, stimolando la muscolatura liscia, determina anch’essa una vasodilatazione, ma, diversamente dalla precedente, essa si dimostra più lenta nell’insorgere ma più duratura. Che possa essere questo il motivo delle nostre osservazioni sul ruolo degli inibitori di pompa nei pazienti con VPPB?

L’omeostasi fisiologica è essenziale per garantire la giusta concentrazione di ioni che definisce il potenziale elettrico necessario al corretto funzionamento delle cellule ciliate, dunque per la funzione audio-vestibolare.

Il mantenimento dell’omeostasi è strettamente legato alla tenuta della barriera emato-labirintica (BLB) ed alle attività metaboliche della matrice extra-cellulare (ECM), operate prevalentemente dalle metalloproteinasi (MMPs), enzimi proteolitici deputati al rimodellamento vascolare e diffuse in tutti i distretti dell’organismo.

Nel contesto del ruolo svolto dalle metallo proteinasi – MMPs – insieme alle interleuchine ed ai fattori di crescita, la cosiddetta “triplice cascata”, mediatori del processo infiammatorio endoteliale, non possiamo omettere l’importanza che, nei processi di flogosi, è svolto del “più giovane” dei recettori dell’istamina: H4, identificato da Hough nel 2001. Questi recettori sono presenti nelle cellule di origine ematopoietica e pertanto si ritiene svolgano un ruolo importante nei processi flogistici. Va anche ricordato che la sua struttura mostra il 35-40% di omologia con quella dei recettori H3 e che gli agonisti dei recettori H3 interagiscono con quelli dei recettori H 4. Queste considerazioni avvalorano il ruolo dei farmaci istaminergici e dei farmaci ad elevato tropismo per l’endotelio ed il microcircolo. Stiamo curando una ricerca bibliografica sull’eventuale ruolo dei farmaci antagonisti del recettore H 3 sulle cellule ematopoietiche.

Ad oggi il ruolo delle MMPs nell’orecchio interno risulta in gran parte sconosciuto, ma uno studio in particolare 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 metalloproteasi, osservando gli effetti sull’attività delle cellule ciliate. L’indagine condotta su cellule dell’organo del Corti, nel ganglio spirale e nella stria vascularis ha concluso che l’attività basale MMP-2 ed MMP-9 è necessaria per la sopravvivenza delle cellule ciliate nella coclea, ma l’iperattività di queste proteasi porta alla loro apoptosi (Figura 5). Un fenomeno analogo a quello che determina lo stress ossidativo o la eccitossicità neuronale studiata per il glutammato nel SNC. Peraltro i processi infiammatori sono caratterizzati da fenomeni cellulari e umorali. Entrambe queste caratteristiche possono promuovere fenomeni riparativi o fenomeni patologici anche a carico direttamente dei neuroni.

Pertanto la cura delle malattie neurodegenerative, deve prevedere una terapia antiinfiammatoria specifica.

Va sottolineato infine come le MMPs siano oggetto di studi che mostrano come questi enzimi siano coinvolti nella perdita di funzionalità della barriera emato-encefalica secondaria a ischemia e reperfusion, attraverso la degradazione di una proteina chiave delle Tight Junctions: l’occludina (Figura 6). Abbiamo anche detto in precedenza che su queste “giunzioni” agisce anche l’istamina.

Infine cavie con sindrome di Alport, caratterizzata dalla progressiva perdita della funzione renale ed uditiva, mostrano un innalzamento dei livelli di MMP2-9, una proteasi di degradazione della matrice endoteliale).

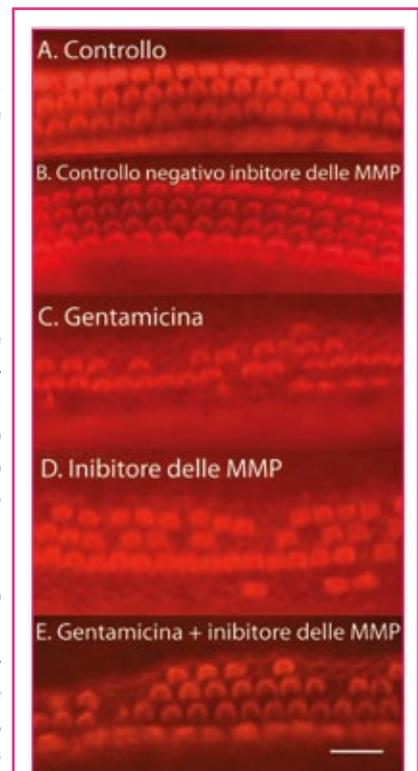


Figura 5. Effetto dell’inibitore delle MMPs (TIMP) sul danno delle cellule ciliate indotto da gentamicina. Nelle foto, strati ciliati di organo del Corti evidenziati con falloidina. Le tre file di cellule ciliate esterne e la singola fila di cellule ciliate interne possono essere ben riconosciute in 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 μ M di MMPs (D) quanto in quelli trattati con 0,25 mM di gentamicina (C). Un trattamento con 50 μ M di TIMP e 0,25 mM di gentamicina evita ulteriore perdita di cellule ciliate (E). Scala di grandezza, 20 μ m.

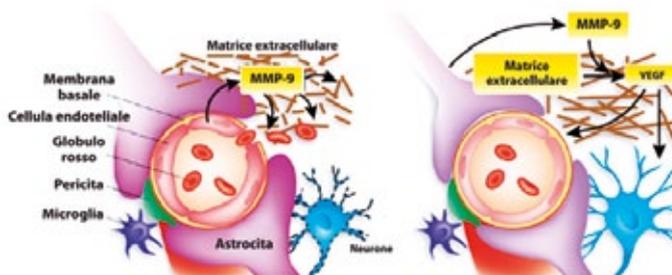


Figura 6.A: Perdita dell'integrità della barriera emato-encefalica e rilascio di citochine (ad es. MMP-9) nella matrice extracellulare. **B:** Attacco di neuroni integri da parte delle citochine infiammatorie (ad es. MMP-9 e VEGF) espresse nella matrice extracellulare.

La patogenesi delle disfunzioni audio-vestibolari sin qui descritta è stata avvalorata da un importante studio pubblicato da Trune nel 2012 e del quale si è fatto riferimento in precedenza. Qualsiasi noxa patologica, afferma l'autore, passa necessariamente dal break-down della barriera emato-labirintica e dalla conseguente alterazione dell'emostasi endolinfatica, attraverso processi infiammatori che partono dalla rimozione del glicocalice di GAGs, condizione preliminare all'adesione e permeabilità dei mediatori infiammatori leucocitari, che attivano le MMPs (Figura 7).

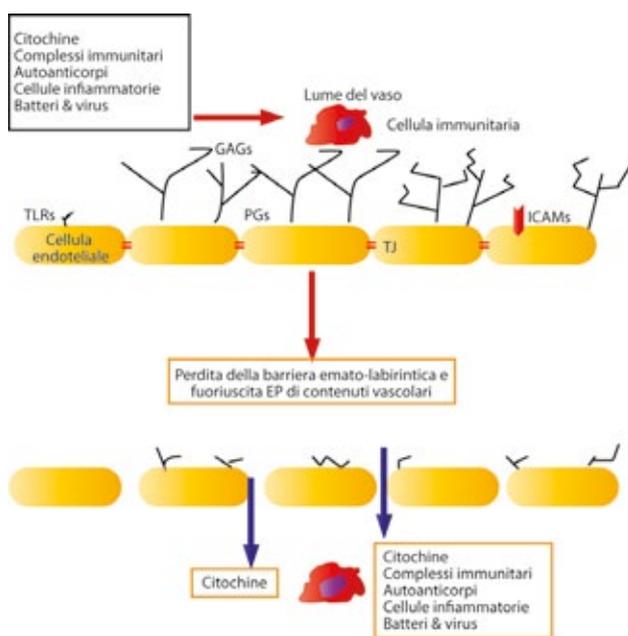


Figura 7. Rimozione del glicocalice di GAGs e diapedesi delle citochine infiammatorie attraverso la parete endoteliale.
 Legenda: PG: proteoglicans; GAGs: glycosaminoglicans; TLR: toll-like receptors; ICAM: intercellular adhesion molecule; TJ: tight junction; EP: endolymphatic potential.

L'iperattività delle MMPs su base infiammatoria, in grado di degradare matrici proteiche come quella della macula, potrebbe essere la chiave per comprendere la potenziale correlazione fra le patologie vascolari croniche e la tendenza alle recidive di VPPB in clinica dei pazienti con patologie sistemiche croniche, soprattutto quelle di carattere vascolare, ampiamente diffuse nella popolazione generale.

La permanenza nel tempo di fattori pro-infiammatori, come avviene in condizioni di ipertensione, IMT o patologia carotidea, diabete, malattie autoimmuni, ecc., potrebbe essere la chiave di correlazione fra condizioni sistemiche e episodi recidivanti di VPPB (Figura 8) (Dennis 2012).

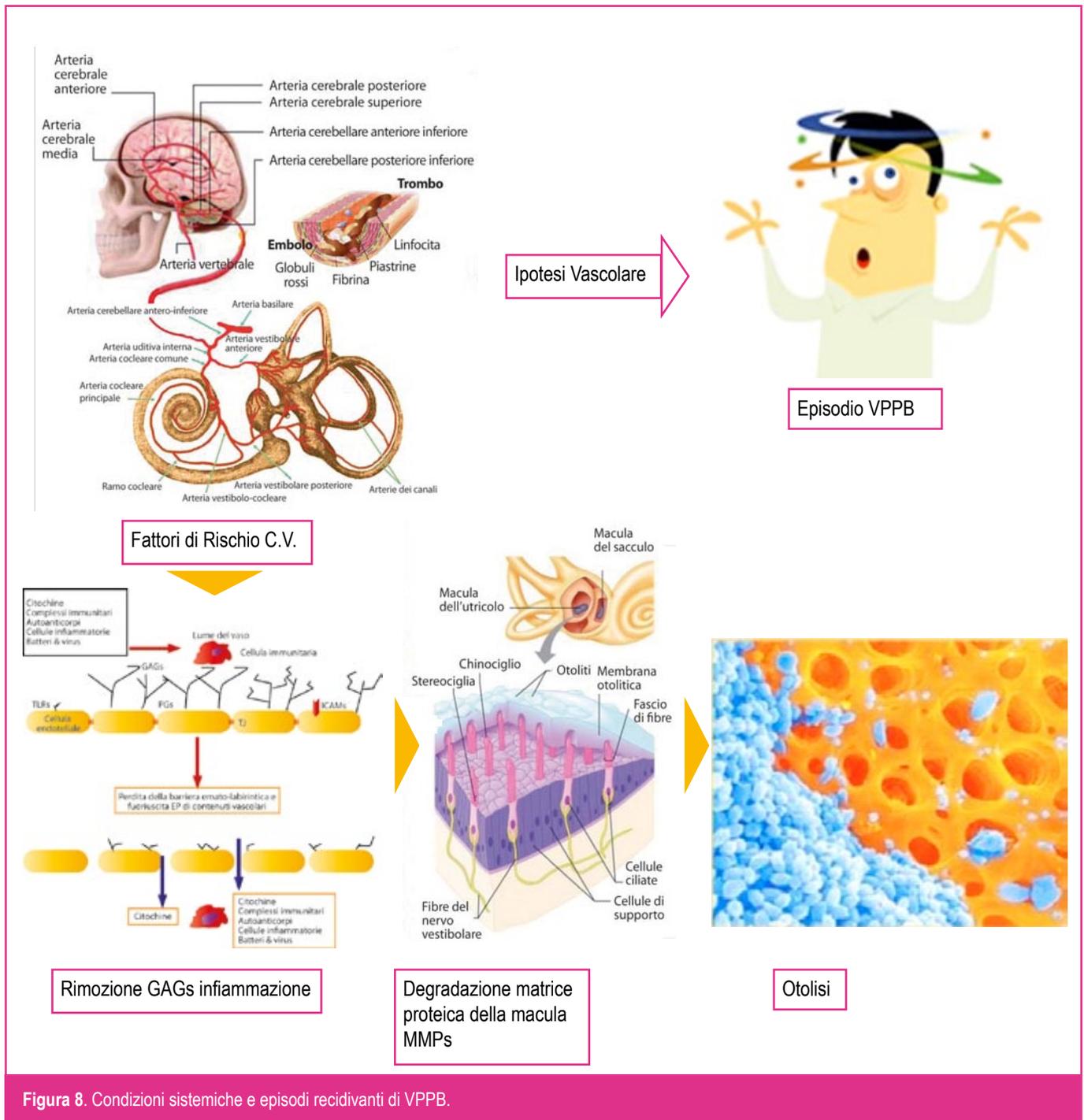


Figura 8. Condizioni sistemiche e episodi recidivanti di VPPB.

Se da una parte le alterazioni del flusso cocleare non sono documentabili direttamente con esami del microcircolo dell'orecchio interno, dall'altra la disfunzione endoteliale è un noto marker di aterosclerosi che contribuisce allo sviluppo di complicanze trombotiche, ed è diagnosticabile (ECD-TSA) e reversibile.

Uno studio pubblicato da Casani del 2003 e già da noi citato mostrava già allora un indice prognostico predittivo elevato del Doppler ai Tronchi Sovraortici (ECD-TSA) nello stimare la probabilità di nuovi episodi di VPPB prima e dopo le manovre liberatorie.

In particolare il gruppo di pazienti studiati con ECD-TSA che riportavano reperti di placche carotidiche o semplice IMT (Intima-Media Thickness) mostravano una netta prevalenza nella frequenza di episodi VPPB rispetto al gruppo con reperto doppler negativo nei dodici mesi precedenti le manovre liberatorie, prevalenza che diventava schiacciante (rapporto 5:1) nei dodici mesi successivi al trattamento con manovra di riposizionamento, suggerendo un utilizzo sistematico dell'indagine ECD-TSA, quale indice prognostico per i pazienti con VPPB (Tabelle 6, 7) (Vannucci G., Casano AP. 2003).

GRUPPO 1	MASCHI	FEMMINE
73 pz	28 pz	45 pz
Placche/Stenosi	10 pz età media 69,8 ± 7,29 ds	14 pz età media 63,28 ± 8,74 ds
Solo ispessimenti intimali	18 pz età media 65 ± 8,5 ds	31 pz età media 60 ± 7,6 ds
GRUPPO 2	MASCHI	FEMMINE
45 pz (ECO TSA negativo)	25 pz età media 57,6 ± 7,55 ds	20 pz età media 55,95 ± 10,88 ds

GRUPPO 1	REPERTI	T0	T1
	ECO TSA		
	Placche/Stenosi	2,66 ± 2,58 ds	2,58 ± 1,10 ds
	Solo ispessimenti intimali	2,06 ± 0,85 ds	1,89 ± 0,68 ds
GRUPPO 2	REPERTI	T0	T1
	NEGATIVO	1,48 ± 0,75 DS	0,51 ± 0,5 DS

Tabella7. Media di episodi VPP nell'anno pre- (T0) e post-trattamento (T1) nei due sottogruppi.

IL FUTURO

L'analisi del campione siciliano getta le basi per successivi spunti di ricerca.

A nostro avviso il campione statistico, facendo tesoro delle opportunità come dei limiti di questa ricerca, andrebbe allargato all'intero territorio nazionale.

- Come già accennato nel testo, il campione statistico andrebbe meglio suddiviso per fasce di età, sì da potere comprendere se l'incidenza, suddivisa anche per sesso, si modifica con gli anni.
- Inoltre, il campione va seguito nel tempo sia dal punto di vista terapeutico sia riabilitativo che farmacologico. Se l'obiettivo è stato quello di studiare il "fenomeno recidiva della VPPB" non si può trascurare il fattore terapia e chiedersi nei casi di recidiva:

1. Alla scomparsa della prima sintomatologia è seguita una terapia:

- a) Medica
Con

2. Riabilitativa

- a) Tipo di manovra utilizzata.
b) Numero di manovre che sono state necessarie per la risoluzione della sintomatologia.
c) Frequenza delle sedute in una settimana.

3. Mista (Medica e riabilitativa riprendendo entrambi i sottogruppi di domande precedenti).

Questo studio consentirebbe di comprendere se la recidiva possa essere determinata da un'eccessiva "fiducia" dei medici sulla semplice risoluzione della malattia basata solo sulla scomparsa del ny parossistico.

- Studio sull'eventuale presenza di acufeni associati a VPPB e modifiche dei valori di Tinnitus Handicap Inventory (D.H.I.) con le manovre riabilitative.

Con un siffatto studio condotto su scala nazionale la VPPB sarà ancor di più "la vertigine degli italiani".