

Aggiornamento periodico:

**OTONEUROLOGIA**

Luglio 2019 / n.51

**ISBN 978-88-8204-310-0**

Mediserve S.r.l. Editore  
www.mediserve.it

## **REDAZIONE**

Federica Vallefucio - Giornalista  
Adriano Flocco - Grafico

## **COORDINAMENTO SCIENTIFICO**

### **Giorgio Guidetti**

Poliambulatorio PCM, Modena  
Vertigo Center  
e-mail: giorgio.vertigine@gmail.com

### **Augusto Pietro Casani**

Professore Associato  
Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e di Area Critica  
Università degli Studi di Pisa  
e-mail: agosto.casani@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  
e-mail: aldo\_odecon@libero.it



**MEDISERVE**  
KNOWLEDGE & DIGITALHEALTH

© 1999-2019 MEDISERVE S.r.l.  
Milano



# OTO

## NEUROLOGIA

51

PERCORSI PLURIDISCIPLINARI NEL LABIRINTO DEI DISTURBI AUDIO-VESTIBOLARI

### Cardiopatie e labirinto

Francesco Comacchio  
Maria Baldovin

pag. 4

1

### Le vasculiti

Marco Manfrin

pag. 11

2

### Timologia del sistema dell'equilibrio

Aldo Messina

pag. 15

3

## Francesco Comacchio

- UOC Otorinolaringoiatria Azienda Ospedaliera Universitaria Padova
- Centro Regionale Specializzato Diagnosi e Terapia delle Vertigini, Regione Veneto, Padova

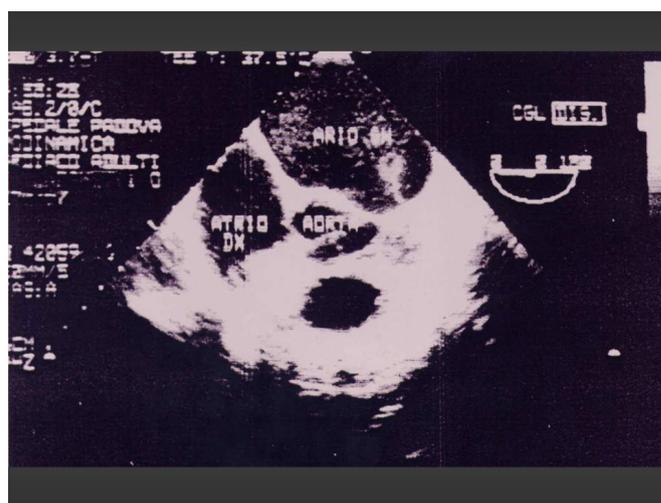
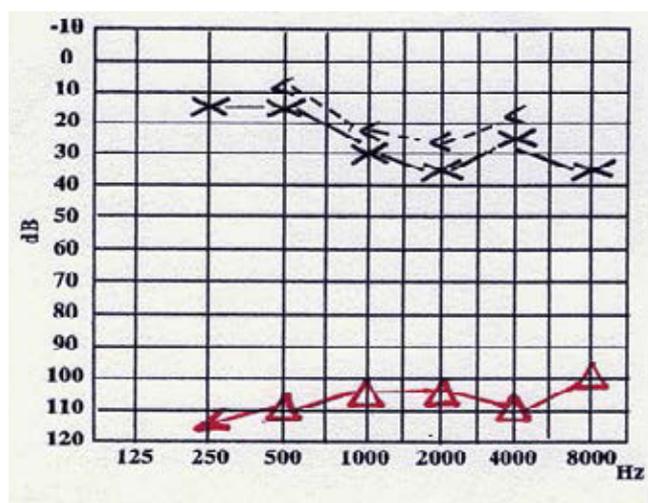
## Maria Baldovin

UOC Otorinolaringoiatria Azienda Ospedaliera Universitaria Padova

# Cardiopatie e labirinto

I rapporti tra cuore e labirinto sono noti da tempo. Meno noti forse sono i rapporti tra labirinto e cuore di cui illustriamo qualche ricerca in questo capitolo. La nozione più comune è che il labirinto, sia nella sua partizione anteriore che posteriore, possa essere colpito da ischemia acuta di origine embolica a genesi cardiaca. Nella fig.1 sotto riportata è ben documentato un caso personale di deficit vestibolare acuto e severa ipoacusia neurosensoriale improvvisa con la contemporanea documentazione ecocardiografica di un grosso trombo in atrio sinistro. Nel 1993 Comacchio e D'Eredità riportarono anche un caso di anacusia improvvisa bilaterale e fibrillazione atriale. Nonostante questa

nozione sia oramai nel bagaglio culturale di tutti gli specialisti la letteratura sull'argomento è piuttosto povera e datata. Merita la segnalazione un recente lavoro di Ligun e coll. che riportano ben 10 casi di documentato deficit cocleovestibolare acuto e una chiara sorgente cardioembolica. Tali autori segnalano come costante reperto la presenza di altre lesioni ischemiche o microinfartuali nel sistema nervoso centrale e considerano tali reperti come indispensabili alla diagnosi di cardioembolismo in caso di deficit cocleovestibolare acuto. Esiste poi l'importante capitolo della frequenza di vere vertigini nei cardiopatici, che non vanno confuse con la dizziness o con i sintomi di ipotensione ortostatica.



**Figura 1.** Caso di deficit cocleovestibolare acuto e contemporaneo riscontro di trombo atriale (casistica personale FC).

Al riguardo una vasta review di Newman-Toker e coll. evidenzia come la vera vertigine sia molto frequente nei pazienti con infarto miocardico o altra patologia cardiaca primitiva, addirittura nel 63% dei casi. Lorbeer e coll. sottolineano come la possibilità di disturbi vestibolari sia particolarmente frequente in soggetti cardiopatici, studiati con RMN cardiaca, quando siano di sesso maschile e diabetici. Il miglioramento della funzionalità cardiaca per esempio dopo stent coronarico, condurrebbe, secondo l'interessante ricerca di Kamal e coll., addirittura ad un miglioramento della performance posturografica e dei potenziali evocati vestibolari nei pazienti trattati, facendo ritenere che il deficit microcircolatorio periferico vestibolare sia riconducibile direttamente al deterioramento della funzionalità cardiaca. Esistono poi gli aspetti meno noti ma altrettanto interessanti del ruolo dell'apparato vestibolare sulla regolazione della funzionalità cardio-vascolare, in particolare tramite il riflesso vestibolo-simpatico (RVS). Raphan e coll. hanno dimostrato con modelli fisici e sperimentali, che il sistema otolitico, sede principale del RVS,

modula la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca durante i cambiamenti posturali agendo sui barocettori e modulandone l'attività di feed-back. Ne consegue che i pazienti vestibolopatici hanno una minor regolazione del controllo posturale ortostatico e ciò è stato dimostrato da Aoki e coll.

Anche l'età, secondo Ray e Monahan attenua il RVS nell'uomo, per una diminuita funzionalità delle macule otolitiche.

Partendo da queste considerazioni Ohara e coll. hanno condotto una ricerca in pazienti con vertigine acuta documentando anche il ruolo dello stress ossidativo legato alla vertigine nella genesi delle alterazioni del sistema nervoso autonomo e che la diminuzione dei metaboliti dell'ossigeno possa essere un utile indicatore dell'efficacia terapeutica.

Sul problema della vertigine/dizziness da ipotensione ortostatica la Barany Society ha ritenuto di dover pubblicare una consensus sui criteri diagnostici di cui riportiamo l'abstract in chiusura di capitolo.

## Quanto la dizziness da patologia primitiva cardiovascolare è una vera vertigine? Revisione sistematica della letteratura

David E. Newman-Toker, Fei Jamie Dy, Victoria A. Stanton, David S. Zee, Hugh Calkins, and Karen A. Robinson  
*J Gen Intern Med* 2008 23(12): 2087-94.

### Obiettivo

Valutare quanto spesso la dizziness cardiovascolare sia una vera vertigine. Studi recenti suggeriscono che i sanitari non considerano le cause cardiovascolari quando un paziente riferisce una vera vertigine (vertigine oggettiva/moto), al contrario della presincope (svenimento imminente). È noto che la patologia cardiovascolare causa dizziness, ma non è noto quanto la dizziness possa essere una vera vertigine, al contrario della presincope.

### Fonti dei dati

È stata eseguita una revisione sistematica di studi osservazionali: Ricerca - ricerca elettronica (MEDLINE, EMBASE) e manuale (bibliografie di articoli idonei) di studi in lingua inglese (1972-2007).

### Metodi di revisione

**Inclusione** - Sono stati inclusi studi composti da almeno 5 pazienti con cause cardiovascolari confermate di dizziness e una percentuale che lamentavano vertigine. 2 revisori indipendenti hanno selezionato gli studi per l'inclusione, e le differenze sono state risolte dal terzo revisore. Sono state estratte le caratteristiche dello studio e le percentuali dei tipi di dizziness. Gli studi sono stati valutati per quanto concerne la metodologia e la qualità delle definizioni di dizziness. Le differenze sono state risolte tramite consensus.

### Risultati

Abbiamo identificato 1506 citazioni, esaminato 125 manoscritti interi, e incluso 5 studi. I motivi principali di esclusione sono stati: **riassunto** - mancanza di dati originali, nessuna diagnosi cardiovascolare, o esposizione/patologia confondente (74%); **manoscritto** - incapacità di distinguere la vertigine da altri tipi di dizziness (78%). Nei tre studi che non hanno utilizzato la vertigine come criterio di inclusione (che rappresentano 1659 pazienti con infarto miocardico, ipotensione ortostatica o sincope), la vertigine era presente nel 63% (95% CI 57-69%) dei pazienti cardio-vasculopatici con dizziness e la sola dizziness nel 37% (95% CI 31-43%). Le limitazioni includono una modesta qualità dello studio e definizioni non univoche per il termine vertigine.

### Conclusioni

I dati pubblicati suggeriscono che la dizziness da patologia cardiovascolare primitiva può spesso essere una vera vertigine. Ricerche future dovrebbero valutare in maniera prospettica se la dizziness sia un predittore significativo di una diagnosi cardiovascolare o meno.

## Cocleovestibolopatia acuta unilaterale causata da infarto embolico labirintico

Zhong Liqun, Kee-Hong Park, Hyo-Jung Kim, Sun-Uk Lee, Jeong-Yoon Choi and Ji-Soo Kim  
*Front Neurol* 2018 9: 311.

### Introduzione

L'infarto labirintico è una causa di cocleovestibolopatia acuta, ma può essere diagnosticato solo in associazione con altri infarti interessanti il tronco encefalico o aree cerebellari vascolarizzate dall'arteria cerebellare anteriore inferiore (AICA), visto che le tecniche di imaging in uso oggi non possono visualizzare un infarto confinato al labirinto. Questa serie di casi aveva lo scopo di identificare l'infarto labirintico embolico come meccanismo di una cocleovestibolopatia acuta isolata.

### Metodi

Abbiamo analizzato caratteristiche cliniche, riscontri all'imaging, e meccanismi di embolismo in 10 pazienti (8 uomini, intervallo d'età: 38-76 anni) che avevano sviluppato una cocleovestibolopatia acuta in associazione ad un'evidente fonte di embolismo e a infarti acuti embolici concomitanti nei territori non vascolarizzati dall'arteria cerebellare anteriore inferiore. La presenza di una cocleovestibolopatia è stata definita quando la valutazione bedside e di laboratorio avevano documentato una perdita unilaterale vestibolare (head-impulse test o test calorici) o uditiva (audiometria).

### Risultati

Sei pazienti hanno mostrato una cocleovestibolopatia mentre tre hanno avuto una vestibolopatia isolata. Un paziente ha presentato una perdita uditiva isolata. I riscontri audiovestibolari sono stati gli unici dati anomali osservati in nove pazienti. In tutti i pazienti la Risonanza Magnetica ha documentato ischemie multiple o singole nel cervelletto (n = 5) o negli emisferi cerebrali (n = 5). In particolare, 3 pazienti hanno mostrato foci singoli o sparsi di minuti infarti acuti solo negli emisferi cerebrali. Fonti cardiache di embolismo sono state riscontrate in otto pazienti, e fenomeni di embolismo arterioso locale è stato ipotizzato in 2 pazienti.

### Conclusioni

L'embolismo selettivo al labirinto può essere considerato nei pazienti con una cocleovestibolopatia acuta unilaterale e infarti acuti concomitanti nei territori non-AICA.

### Assenza di associazione tra malattia cardiovascolare subclinica determinata alla RM e diziness e vertigine in uno studio di popolazione tipo trasversale (cross-sectional population-based)

Roberto Lorbeer, Holger Hetterich, Ralf Strobl, Anina Schafnitzel, Hannah Patscheider, Andreas Schindler, Katharina Müller-Peltzer, Wieland Sommer, Annette Peters, Christa Meisinger, Margit Heier, Wolfgang Rathmann, Fabian Bamberg, Eva Grill  
PLoS One 2017 Sep 14; 12(9).

### Obiettivo

Abbiamo indagato l'associazione tra patologie cardiovascolari subcliniche valutate con Risonanza Magnetica (RM) e i sintomi di diziness e vertigine in un campione di popolazione.

### Metodi

Sono stati utilizzati dati provenienti da 400 partecipanti (169 donne) di età compresa tra i 39 e i 73 anni ad uno studio collaterale trasversale con RM dello studio "Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg" (KORA) FF4 della Germania meridionale. Le patologie cardiovascolari subcliniche determinate in RM includono anomalie della struttura e della funzione ventricolare sinistra e destra e la presenza di placche ateromatose e di ispessimenti delle pareti delle carotidi. Le patologie cerebrali includono lesioni della sostanza bianca (WML) e microtrombi cerebrali (CBM). I principali outcomes della diziness e della vertigine sono stati valutati con interviste standardizzate. Sono stati applicati modelli di regressione matematica e sono stati forniti adjusted odds ratio (OR) con un intervallo di confidenza del 95%.

### Risultati

La prevalenza lifetime e annuale della diziness e della vertigine sono state 30% (95%CI 26% - 35%) e 21% (95%CI 17% - 26%), rispettivamente in questo campione. All'analisi multivariata, le disfunzioni cardiache e carotidiche non sono state associate alla diziness e alla vertigine, escludendo la vertigine ortostatica (20%, 95CI 16% - 24%). Solo nei partecipanti maschi c'è stata un'associazione significativa tra lesioni della sostanza bianca e presenza di diziness e vertigine (OR = 2.95, 95%CI 1.08 - 8.07). Non è stata trovata un'associazione significativa tra microtrombi cerebrali e diziness e vertigine.

Comunque microtrombi cerebrali e lesioni della materia bianca tendevano a associarsi ad un alto rischio di diziness e vertigine in tutto il campione (CMB: OR = 1.48, 95%CI 0.70 - 3.15; WML: OR = 1.71, 95%CI 0.80 - 3.67;), nelle persone con prediabete e diabete (WML: OR = 2.71, 95%CI 0.89 - 8.23) e negli uomini con metabolismo glucidico normale (CMB: OR = 2.60, 95%CI 0.56 - 12.0; WML: OR = 3.08, 95%CI 0.58 - 16.5).

### Conclusioni

In questo campione di partecipanti senza malattie cardiovascolari manifeste, la funzione subclinica ventricolare destra e sinistra e la struttura dei vasi carotidici non sono state associate costantemente a diziness e vertigine. Misurazioni cerebrali subcliniche, comunque, tendono a aumentare il rischio di diziness e vertigine, specialmente negli uomini e in persone con prediabete e diabete.

### Stress ossidativo e variabilità della frequenza cardiaca nei pazienti con vertigine

Keiichiro Ohara, Yoshiaki Inoue, Yuka Sumi, Miki Morikawa, Shigeru Matsuda, Ken Okamoto, and Hiroshi Tanaka  
Acute Medicine & Surgery 2015; 2: 163-168.

### Obiettivi

È stato riportato che la vertigine periferica deriva dallo stress ossidativo o dalla disfunzione del sistema nervoso autonomo. Recentemente, la variabilità della frequenza cardiaca è stata usata per valutare l'attività del sistema nervoso autonomo. La disfunzione del sistema nervoso parasimpatico è associata a vertigine periferica; comunque, la relazione tra vertigine, stress ossidativo e attività del sistema nervoso autonomo non è stata indagata. L'obiettivo di questo studio è stato chiarire i cambiamenti nello stress ossidativo e nell'attività del sistema nervoso autonomo nei pazienti con vertigine confrontandoli con volontari sani.

### Metodi

Lo stress ossidativo è stato accertato valutando il potenziale biologico antiossidante e i metaboliti reattivi dell'ossigeno, e la variabilità della frequenza cardiaca è stata misurata per valutare l'attività del sistema nervoso autonomo. Nello studio 1 sono stati arruolati 34 pazienti che lamentavano vertigine periferica e che sono stati trattati nel nostro dipartimento d'emergenza tra gennaio e agosto 2011. Lo stress ossidativo e la variabilità della frequenza cardiaca sono stati misurati e comparati con quelli di volontari sani (n = 23). Nello studio 2 sono stati misurati tra gennaio e agosto 2011 lo stress ossidativo in 18 pazienti con vertigine e la variabilità della frequenza cardiaca in 41 pazienti con vertigine, prima e dopo un trattamento standard

per la vertigine, per valutare l'effetto del trattamento sullo stress ossidativo e sull'attività del sistema nervoso autonomo.

### Risultati

I metaboliti reattivi dell'ossigeno erano più alti nei pazienti con vertigine rispetto ai volontari sani. L'attività del sistema nervoso parasimpatico era più bassa e il rapporto tra attività del sistema nervoso simpatico/parasimpatico (autonomic nervous activity ratio) era più alto nei pazienti con vertigine rispetto ai volontari sani. Dopo il trattamento della vertigine, i metaboliti reattivi dell'ossigeno diminuivano significativamente e l'autonomic nervous activity ratio diventava simile a quello osservato nei volontari sani.

### Conclusioni

Il monitoraggio bedside dello stress ossidativo e della variabilità della frequenza cardiaca può essere utile per la diagnosi di vertigine e per la valutazione dell'effetto del trattamento.

### L'effetto dell'applicazione dello stent coronarico sulle funzioni otovestibolari nei pazienti con patologia cardiaca ischemica

*N.M. Kamal, S.B. Badawy, H.M. Taha, A.M. Baghdady, M.W. Mustafa  
Egyptian Journal of Ear, Nose, Throat and Allied Sciences 2013 14:  
123-128*

La funzione labirintica è strettamente correlata alla corretta omeostasi. Disturbi alla microcircolazione labirintica possono provocare significative disfunzioni cocleari e/o vestibolari. In realtà, non sono stati condotti studi per esaminare l'effetto del miglioramento della performance cardiaca dopo l'applicazione di stent coronarico sulla funzione uditiva o vestibolare. Questo studio ha incluso 30 pazienti trattati nell'Unità di Cardiologia Interventistica dell'Ospedale Università di Sohag. L'intervallo d'età è stato 41-60 anni. I pazienti erano affetti da malattia cardiaca ischemica e sono stati candidati a rivascolarizzazione coronarica percutanea (Percutaneous Coronary Intervention - PCI) e posizionamento di stent mediante indagini pre-operatorie che includevano: elettrocardiografia (ECG), ecocardiogramma e angiografia coronarica. E' stata condotta una batteria completa di indagini audiovestibolari, sia pre-operatoriamente che post-operatoriamente. Sono state evidenziate differenze significative tra le misure di latenza dei potenziali evocati uditivi (auditory brainstem response - ABR) pre- e postoperatorie, le emissioni acustiche evocate transitoriamente (transient evoked otoacoustic emission - TEOAE), i potenziali evocati vestibolari (vestibular evoked myogenic potentials - VEMPs) e la posturografia dinamica computerizzata (Computerized Dynamic Posturography - CDP). E' stato dimostrato che sia le TEOAE che i VEMPs sono affidabili indicatori di deficit della circolazione labirintica. E' stato dimostrato che la gravità del dolore toracico e la sua durata sono

i migliori predittori del grado di stenosi totale delle coronarie. Si può concludere che disturbi della microcircolazione periferica labirintica sono una diretta conseguenza del deterioramento della funzione cardiaca (cardiac output - COP) secondario a malattia cardiaca ischemica.

### Un modello di pressione arteriosa, frequenza cardiaca e risposta vaso-vagale prodotto dall'attivazione vestibolo-simpatica

*Theodore Raphan, Bernard Cohen, Yongqing Xiang and Sergei B. Yakushin  
Front Neurosci 2016 10:96*

La pressione arteriosa (Blood Pressure - BP), compresa sistole e diastole, è controllata da un meccanismo centrale per mantenere la circolazione del sangue. È stato creato un modello di comportamento periodico della BP per studiare come le ampiezze di picco e le frequenze della sistole siano modulate dall'attivazione vestibolare. Il modello è stato realizzato come un oscillatore di rilassamento, guidato da un segnale centrale correlato alla BP desiderata. Le oscillazioni di rilassamento sono state mantenute da un sistema di secondo ordine che comprendeva due integratori e un elemento di soglia in un ciclo di feedback. Il segnale di output correlato alla BP è stato generato come una funzione non lineare di primo livello, che è una sommatoria di un input correlato alla BP Desiderata, il feedback dagli stati, e di un input dal sistema vestibolare a uno dei cicli di feedback. Questa funzione non lineare è stata strutturata per simulare al meglio le forme delle sistole e delle diastole, la relazione tra BP e frequenza cardiaca (Heart Rate - HR) e le modulazioni dell'ampiezza di BP e della pressione differenziale. Aumenti della soglia in una delle catene di feedback hanno prodotto frequenze inferiori di HR, ma hanno generato ampie pressioni differenziali per mantenere l'ortostatismo, senza generare una risposta vaso-vagale (VasoVagal Response). La pressione differenziale è stata considerevolmente inferiore nei ratti anestetizzati rispetto al periodo delle stimolazioni, ma le pressioni differenziali stimolate si sono abbassate dall'inclusione della saturazione nella catena di feed-back. Cambiamenti stocastici di soglia hanno mantenuto la sensibilità barorecettoriale (baroreflex sensitivity) compensatoria. Una riduzione improvvisa della BP desiderata ha stimolato le risposte vaso-vagali non compensatorie con pressioni differenziali più basse, concordi con i dati sperimentali. Il modello suggerisce che il riflesso vestibolo-simpatico (Vestibular Sympathetic Reflex - VSR) modula la BP e la HR di un sistema oscillatorio manipolando i parametri di feedback barorecettoriale e i segnali che mantengono le oscillazioni. È stato dimostrato che una VVR viene generata quando l'input vestibolare incontra una riduzione marcata della BP desiderata.

## L'età attenua il riflesso vestibolosimpatico nell'uomo

Chester A. Ray, Kevin D. Monahan *Circulation* 2002 105: 956-961

### Introduzione

Il sistema vestibolare contribuisce all'attivazione simpatica grazie al reclutamento degli organi otolitici. Comunque con l'età si assiste a una significativa perdita di funzione vestibolare. Perciò, lo scopo dello studio è stato di determinare se gli individui giovani e anziani differiscano nelle loro risposte cardiovascolari e simpatiche agli stimoli otolitici (ad esempio, l'head-down rotation, HDR). Abbiamo ipotizzato che le risposte alla stimolazione otolitica sarebbero attenuate negli adulti anziani a causa di alterazioni morfologiche e fisiologiche che insorgono nel sistema vestibolare con l'età.

### Metodi e risultati

La pressione arteriosa, la frequenza cardiaca, l'attività del sistema nervoso simpatico (muscle sympathetic nerve activity - MSNA), e la rotazione della testa sono state misurate durante l'HDR in 11 soggetti giovani ( $26 \pm 1$  anni) and 11 anziani ( $64 \pm 1$  anni) in posizione prona. 5 soggetti anziani hanno eseguito la rotazione della testa (flessione del mento sullo sterno - chin to chest) in decubito laterale, posizione che stimola l'HDR ma non altera gli input afferenti dal sistema vestibolare. Le risposte MSNA all'HDR erano significativamente attenuate negli anziani se comparate con i soggetti giovani ( $P < 0.1$ ). L'attività del sistema nervoso simpatico è aumentata nei soggetti anziani solo del  $12 \pm 5\%$ , se comparato all' $85 \pm 16\%$  nei giovani. Inoltre, HDR ha provocato significative riduzioni nella pressione arteriosa media negli anziani ( $\Delta -6 \pm 1$  mmHg;  $P < 0.01$ ), ma non nei soggetti giovani ( $\Delta 1 \pm 1$  mmHg). Al contrario dell'HDR, la rotazione del capo eseguita in decubito laterale non ha stimolato l'ipotensione. Le risposte dell'attività del sistema nervoso simpatico alla scarica dei barorecettori e il test dello stimolo freddo (cold pressor test) non erano differenti tra i due gruppi d'età.

### Conclusioni

Questi dati indicano che l'età attenua il riflesso vestibolo-simpatico nella specie umana e può contribuire all'aumento della prevalenza dell'ipotensione ortostatica con l'età.

## Il riflesso vestibolo-cardiovascolare e la regolazione circolatoria ortostatica

Mitsuhiro Aoki, Yuzuru Sakaida, Kunihiko Tanaka *Equilibrium Res* 2012 71(3) 186-193

Esiste un'evidenza piuttosto definitiva del significato clinico del riflesso vestibolo- cardiovascolare nella specie umana,

nonostante si sappia che il sistema vestibolare contribuisce al controllo cardiovascolare negli animali. La nostra prima conclusione in questo articolo è stata che circa il 10% dei 1479 pazienti con vertigine, nel nostro ospedale, soddisfacevano i criteri di ipotensione ortostatica (orthostatic hypotension - OH) accordati dall'American Autonomic Society (2011). La seconda conclusione è stata che la percentuale positiva ai criteri dell'OH era significativamente più alta nei pazienti con verticale visiva soggettiva (subjective visual vertical - SVV) alterata, rispetto ai pazienti con SVV normale; comunque le anomalie della funzione canalare non avevano influenzato la percentuale positiva all'OH. Terza conclusione, abbiamo classificato 248 pazienti con vertigine di età inferiore ai 65 anni in 3 gruppi basati sulle risposte dei potenziali evocati vestibolari (vestibular evoked myogenic potential - VEMPs); VEMPs assenti, VEMPs asimmetrici e VEMPs normali. Per indagare l'effetto del disturbo otolitico, che è stato valutato dai VEMPs, sulle risposte della pressione ortostatica; durante il test ortostatico, dopo essersi alzati, sono state monitorate la pressione sistolica dei soggetti (systolic blood pressure - SBP), la pressione diastolica (diastolic blood pressure - DBP) e la frequenza cardiaca. I pazienti maschi nel gruppo con i VEMPs assenti hanno presentato un calo significativo della DBP dopo un minuto dall'essersi alzati ( $p < 0.05$ ) senza alcun cambiamento nella SBP. Nell'intero gruppo dei partecipanti, un totale di 19.6% dei pazienti del gruppo con i VEMPs assenti soddisfaceva i criteri per l'ipotensione ortostatica (OH), percentuale significativamente più alta dell'8.6% dei pazienti del gruppo con i VEMPs normali e del 7.2% del gruppo con i VEMPs asimmetrici ( $P < 0.05$ ). I nostri risultati suggeriscono che i disturbi vestibolari dovuti alla disfunzione degli organi otolitici provocano OH.

## La vertigine/vertigine ortostatica emodinamica: criteri diagnostici Documento del consensus della commissione per la classificazione dei disturbi vestibolari della Barany society

Hyun Ah Kim, Alexandre Bisdorff, Adolfo M. Bronstein, Thomas Lempert, Marcos, Rossi- Izquierdo, Jeffrey P. Staab, Michael Strupp and Ji-Soo Kim *Journal of Vestibular Research* 2019 (IN PRESS) 1 DOI:10.3233/VES-190655

Questo articolo presenta i criteri diagnostici essenziali affinché la vertigine/vertigine ortostatica emodinamica sia inclusa nella Classificazione Internazionale dei Disturbi Vestibolari (International Classification of Vestibular Disorders - ICVD). Il contributo della definizione di criteri diagnostici della vertigine/vertigine ortostatica emodinamica è aiutare i medici a capire la

terminologia correlata alla dizziness/vertigine e a distinguere la dizziness/vertigine ortostatica dovuta a ipoperfusione cerebrale globale da quella causata da altre eziologie.

La diagnosi di dizziness/vertigine ortostatica emodinamica richiede:

- A. uno o più episodi di dizziness/vertigine o instabilità scatenata dall'alzarsi in piedi o presente durante la posizione eretta, che si placa sedendosi o in posizione supina;
- B. ipotensione ortostatica, sindrome della tachicardia posturale o sincope documentata all'alzarsi in piedi o durante il test di stimolazione ortostatica passiva (head-up tilt test);
- C. disturbo non meglio inquadrato in altre patologie o disturbi.

La dizziness/vertigine ortostatica emodinamica probabile è definita come segue:

- A. Almeno 5 episodi di dizziness/vertigine o instabilità

scatenata dall'alzarsi in piedi o presente durante la posizione eretta, che si placa sedendosi o in posizione supina;

- B. Almeno uno dei seguenti sintomi di accompagnamento: astenia/debolezza generalizzata, difficoltà nel pensiero/concentrazione, visione offuscata, e tachicardia/palpitazioni;
- C. disturbo non meglio inquadrato in altre patologie o disordini.

Questi criteri diagnostici sono risultati da un consensus di esperti da un estesa revisione di 90 anni di ricerca sulla dizziness/vertigine ortostatica emodinamica, ipotensione o tachicardia posturale, e dizziness autonoma. Le misurazioni della pressione ortostatica e della frequenza cardiaca sono importanti per lo screening e per documentare l'ipotensione ortostatica o la sindrome della tachicardia posturale per stabilire la diagnosi di dizziness/vertigine ortostatica emodinamica.

# Le vasculiti

**L**e vasculiti rappresentano un ampio ed eterogeneo capitolo di malattie, un tempo considerate rare ma in attuale crescita epidemiologica, in cui non mancano le manifestazioni a carico delle strutture otovestibolari.

Gli anticorpi citoplasmatici antineutrofili (ANCA) esercitano la loro azione patogena contro alcuni enzimi lisosomiali dei neutrofili stessi, come la mieloperossidasi (MPO) e la proteinasi 3 (PR3), rilasciando enzimi litici che causano una reazione infiammatoria vascolare: ciò porta a una vasculite sistemica conosciuta come “vasculite associata agli ANCA” (AAV).

Dal 19% al 61% dei pazienti con AAV sistemica presentano sintomi otologici quali otalgia, fullness, ipoacusia, acufeni e vertigini che, a loro volta, possono rappresentare il sintomo d'esordio della malattia. Un'esauriente revisione aggiornata dell'epidemiologia, dei fattori di rischio e degli esiti delle vasculiti sistemiche le categorizza in forme dei grandi, medi, piccoli vasi e in una forma vasculitica variabile; accanto ad esse, vi sono forme a carico di singoli organi (cute, SNC, aortite isolata), forme associate a malattie sistemiche e forme associate a probabili eziologie (1).

**Tabella 1.** Categorization of vasculitides adopted by the 2012 International Chapel Hill Consensus Conference on the Nomenclature of Vasculitides.

## Large-essel vasculitis (LVV)

- Takayasu arteritis (TAK)
- Giant cell arteritis (GCA)

## Medium-essel vasculitis (MVV)

- Polyarteritis nodosa (PAN)
- Kawasaki Disease (KD)

## Small-essel vasculitis (SVV)

- Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (AAV)
- Microscopic polyangiitis (MPA)
- Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) (GPA)
- Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA)
- Immune complex SVV
- Anti-glomerular basement membrane (*anti*-GBM) disease
- Cryoglobulinemic vasculitis (CV)
- IgA vasculitis (Henoch-Schönlein) (IgAV)
- Hypocomplementemic urticarial vasculitis (HUV) (*anti*-C1q vasculitis)

## Variable vessel vasculitis (VVV)

- Behçet's disease (BD)
- Cogan's syndrome (CS)

## Single-organ vasculitis (SOV)

- Cutaneous leukocytoclastic angiitis
- Cutaneous arteritis
- Primary central nervous system vasculitis
- Isolated aortitis
- Others

## Vasculitis associated with systemic disease

- Lupus vasculitis
- Rheumatoid vasculitis
- Sarcoid vasculitis
- Others

## Vasculitis associated with probable etiology

- Hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis
- Hepatitis B virus-associated vasculitis
- Syphilis-associated aortitis
- Drug-associated aortitis
- Drug-associated ANCA-associated vasculitis
- Cancer-associated vasculitis
- Others

Adapted from Jen nette et al., 2013.

Il danno vascolare e la sede anatomica interessata condizionano le molteplici e diverse manifestazioni cliniche; per quanto riguarda le manifestazioni audiovestibolari (2), esse comprendono sintomi a carico prevalentemente dell'orecchio interno, anche se appare interessante sul piano clinico la forma di otite media associata agli ANCA-AVV per la difformità rispetto ad altre forme effusive/granulomatose (3).

I dati anatomopatologici relativi alla malattia di Cogan e alla granulomatosi con poliangeite (Wegener) confermano che si tratta di forme autoimmuni legate ad una vasculite dei piccoli vasi a carattere infiammatorio granulomatoso e necrotizzante che interessa il giro basale della coclea e di tutto il labirinto posteriore, con risparmio degli elementi neurali (4, 5, 6).

L'analisi dei dati clinici audio vestibolari differisce a seconda del tipo nosologico implicato, ma la caratteristica saliente è la

rapidità della modalità d'insorgenza, la bilateralità sincrona o metacrona, il carattere evolutivo rapido e l'esito irreversibile del danno audiovestibolare. Il tutto, naturalmente, corroborato dalla positività di test sierologici immunospecifici (ANCA, AECA, ANA, etc.) (7, 8).

In sintesi, il sospetto diagnostico di una patologia su base autoimmune vasculitica nel distretto orecchio medio e interno emerge dalle modalità d'esordio (acuto, subacuto), dalla rapidità dell'evoluzione, dall'elevata percentuale di complicanze endotemporali nei casi di forme dell'orecchio medio (labirintizzazione, paralisi del facciale), dall'inutilità delle scelte terapeutiche chirurgiche, fatto salvo il ricorso all'impianto cocleare precoce per anticipare la fibrossificazione del labirinto membranoso, e dalla scarsa responsività alla terapia steroidea se ad essa non si affiancano farmaci immunosoppressori specifici.

### (1)

Best Pract Res Clin Rheumatol. 2018 Apr;32(2):271-294. doi: 10.1016/j.berh.2018.09.001. Epub 2018 Nov 2.

Update on the epidemiology, risk factors, and outcomes of systemic vasculitides.

Berti A<sup>1</sup>, Dejaco C<sup>2</sup>.

Abstract

Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (AAV) and giant cell arteritis (GCA) are the most common primary systemic vasculitides of the adult population, while polymyalgia rheumatica (PMR) is a clinical syndrome often associated with GCA. Incidence and prevalence rates of AAV have been increasing in the last decades, whereas those of GCA and PMR have remained stable. The mutual interplay between environmental and genetic risk factors leading to the development of these diseases has been further analyzed in the last years. The role of infectious agents has repeatedly been studied with regard to *Staphylococcus aureus*, associated with relapse in granulomatosis with polyangiitis, and Herpes zoster, potentially contributing to GCA development. Remission of disease and prevention of disease-related complications are the most important outcomes for all systemic vasculitides. Although these goals are achieved in the majority of patients receiving modern therapies, the prevention of treatment-related complications, especially glucocorticoid side effects, is still an unmet need that is common to AAV, GCA, and PMR.

Copyright © 2018 Elsevier Ltd. All rights reserved.

KEYWORDS:

ANCA-Associated vasculitis; Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; Giant cell arteritis; Granulomatosis with polyangiitis; Microscopic polyangiitis; Mortality; Polymyalgia rheumatica; Relapse; Takayasu arteritis; Vasculitis

### (2)

Pediatr Nephrol. 2018 Feb;33(2):187-198. doi: 10.1007/s00467-017-3597-4. Epub 2017 Aug 7.

Vasculitis update: pathogenesis and biomarkers.

Brogan P<sup>1</sup>, Eleftheriou D<sup>2,3</sup>.

Author information

Abstract

Better understanding of the pathogenesis and treatment of primary systemic vasculitides (PSV) has led to the development of many potentially clinically relevant biomarkers. Genome-wide association studies have highlighted that MHC class II polymorphisms may influence the development of particular anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) serotypes, but not the clinical phenotype of ANCA-associated vasculitis (AAV). Although ANCAs are overall poor biomarkers of disease activity, they may be useful for the prediction of flares of renal and/or pulmonary vasculitis. Moreover, patients with proteinase 3 (PR3)-AAV may respond better to rituximab than cyclophosphamide. Newer biomarkers of renal vasculitis in AAV include urinary soluble CD163, and may in the future reduce the requirement for renal biopsy. Better understanding of dysregulated neutrophil activation in AAV has led to the identification of novel biomarkers including circulating microparticles, and neutrophil extracellular traps (NETs), although their clinical utility has not yet been realised. Studies examining endothelial injury and repair responses have additionally revealed indices that may have utility as disease activity and/or prognostic biomarkers. Last, next-generation sequencing technologies are revealing monogenic forms of vasculitis, such as deficiency of adenosine deaminase type 2 (DADA2), and are profoundly influencing the approach to the diagnosis and treatment of vasculitis in the young.

KEYWORDS:

ANCA; Child; Henoch–Schönlein purpura; IgA vasculitis; Monogenic vasculitis; Vasculitis

### (3)

Otol Neurotol. 2017 Jan;38(1):97-101.

Vestibular Involvement in Patients With Otitis Media With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis.

Morita Y<sup>1</sup>, Takahashi K, Izumi S, Kubota Y, Ohshima S, Horii A.

Author information

## Abstract

## OBJECTIVE:

Otitis media (OM) with antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (OMAAV) is a novel concept of ear disease that is characterized by progressive mixed or sensorineural hearing loss with occasional systemic involvement. Considering the accumulating knowledge about the characteristics of and treatment for auditory dysfunction in OMAAV, the objective of this study was to investigate the vestibular function and symptoms of patients with OMAAV.

## STUDY DESIGN:

Retrospective chart review.

## SETTING:

University hospital.

## PATIENTS:

Thirty-one OMAAV patients met criteria proposed by the OMAAV study group in Japan.

## MAIN OUTCOME MEASURES:

Clinical characteristics and vestibular tests.

## RESULTS:

Eleven of 31 OMAAV patients had vestibular symptoms; 3 patients had acute vertigo attack with sudden hearing loss and 8 patients had chronic dizziness. Episodic vertigo was not seen in any of the patients. Three patients who received a less intensive therapy without immunosuppressive agents developed intractable persistent dizziness. All symptomatic patients and six of the nine OMAAV patients without vestibular symptoms showed unilateral or bilateral caloric weakness; therefore, vestibular involvement was present in 84% of OMAAV patients. Gain of vestibulo-ocular reflex was reduced in symptomatic patients. The eye-tracking test and optokinetic nystagmus revealed no evidence of central dysfunction.

## CONCLUSION:

Vestibular dysfunction was seen in 84% of OMAAV patients. One-third of OMAAV patients showed vestibular symptoms such as acute vertigo attack or chronic dizziness, which are of peripheral origin. One-third of the symptomatic patients developed intractable dizziness. Initial intensive treatment by combination therapy with steroid and immunosuppressive agents may be essential for preventing the development of intractable dizziness.

## (4)

Laryngoscope Investig Otolaryngol. 2018 Nov 5;3(6):473-477. doi: 10.1002/lio2.182. eCollection 2018 Dec.

Quantitative assessment of vestibular otopathology in granulomatosis with polyangitis: A temporal bone study.

Nogaki T<sup>1,2,3</sup>, Keskin N<sup>1,4,5,3</sup>, Azuma T<sup>1,6</sup>, Paparella MM<sup>1,7</sup>, Nadol JB<sup>5,3</sup>, Cureoglu S<sup>1</sup>.

## Author information

## Abstract

## OBJECTIVE:

To investigate the temporal bone histopathology of vasculitis, especially in the vestibular organs, in granulomatosis with polyangitis (GPA).

## METHODS:

Using light and differential interference contrast microscopy, we examined 12 human temporal bones from six deceased GPA patients and 12 histopathologically normal human temporal bones from six deceased age-matched patients.

## RESULTS:

In the GPA group, three patients had undergone tympanostomy tube placement. Two of them had suffered mixed hearing loss; one, sensorineural hearing loss; and one, conductive hearing loss. Of the 12 specimens in the GPA group, the granulation tissue invaded the round window niche in seven; cochlear hair cells were not preserved in five. Hemosiderin was deposited in the stria vascularis in eight specimens, in the ampulla or semicircular duct in 10, and in the vestibule in three. The spiral ligament showed severe loss of cellularity in two specimens. In the GPA group, type I vestibular hair cell density was significantly decreased; however, type II vestibular hair cell density did not significantly differ between the GPA group and the control group.

## CONCLUSION:

Our histopathologic findings in human temporal bone specimens of GPA patients delineated changes in the tympanic membrane, middle ear cavity, round window membrane, organ of Corti, stria vascularis, spiral ligament, ampulla, semicircular duct, and vestibule. Type I vestibular hair cell density significantly decreased in the GPA group, as compared with the control group.

LEVEL OF EVIDENCE: N/A.

## KEYWORDS:

Granulomatosis with polyangitis; hair cells; temporal bone; vertigo; vestibule

## (5)

Ann Otol Rhinol Laryngol. 2016 Jan;125(1):20-4. doi: 10.1177/0003489415595426. Epub 2015 Jul 19.

Histopathology of the Inner Ear in a Case With Recent Onset of Cogan's Syndrome: Evidence for Vasculitis.

Jung DH<sup>1</sup>, Nadol JB Jr<sup>2</sup>, Folkerth RD<sup>3</sup>, Merola JF<sup>3</sup>.

## Author information

## Abstract

The association of sensorineural hearing loss and vertigo with inflammatory eye disease, usually interstitial keratitis, has been called Cogan's syndrome. The pathogenesis of Cogan's syndrome is unknown, but it has been assumed to be an immune mediated disorder with vasculitis. The histopathology of the inner ear in Cogan's syndrome has been described in 6 case reports. Although common pathologic findings in these reports include degeneration of the auditory and vestibular neuroepithelium, endolymphatic hydrops, fibrosis, and new bone formation, direct pathologic evidence of a vasculitis has not been published. A possible reason for this failure to identify vasculitis was a substantial delay (range, 4-40 years) between the onset of symptoms and examination of the otopathology. In the current case report, the patient had both auditory and vestibular symptoms and interstitial keratitis with a time delay of only 2 to 4 weeks between symptoms and death. Evidence of a vasculitis as a possible underlying etiology included H&E histopathology and anti-CD45 immunostaining of vessels both in the auditory and vestibular systems, supporting the hypothesis of a vasculitis as a mechanism in this disorder.

© The Author(s) 2015.

## KEYWORDS:

Cogan's syndrome; histopathology of the inner ear; inflammatory eye disease; sensorineural hearing loss; vasculitis; vestibular disorder

**(6)**

Otol Neurotol. 2015 Dec;36(10):1657-62. doi: 10.1097/MAO.0000000000000868.

Otopathology of Vasculitis in Granulomatosis With Polyangitis.

Santos F<sup>1</sup>, Salviz M, Domond H, Nadol JB.

Author information

Abstract

OBJECTIVE:

To describe the temporal bone histopathology of vasculitis in granulomatosis with polyangitis.

BACKGROUND:

Granulomatosis with polyangitis is an autoimmune disease that presents as granulomatosis and vasculitis. Otologic findings, including otitis media, hearing loss, vertigo, and facial paralysis are common in this condition.

MATERIAL AND METHODS:

The temporal bones of four subjects with manifestations of vasculitis attributed to granulomatosis with polyangitis were studied under light microscopy.

RESULTS:

The four subjects had manifestations of vasculitis including hemorrhage within the cochlea and vestibule, and inflammation and occlusion of vessels in the lateral cochlear wall and the vasa nervorum of the facial nerve.

CONCLUSIONS:

We infer that sensorineural hearing loss, vestibulopathy, and facial nerve paresis in granulomatosis with polyangitis can be the results of vasculitis.

**(7)**

Am J Otolaryngol. 2015 Jul-Aug;36(4):503-8. doi: 10.1016/j.amjoto.2015.03.004. Epub 2015 Apr 7.

Cervical and ocular vestibular evoked myogenic potentials in Behcet's disease.

Bayram A<sup>1</sup>, Doğan M<sup>2</sup>, Koç A<sup>3</sup>, Kalkan M<sup>2</sup>, Akçadağ A<sup>4</sup>, Özcan İ<sup>2</sup>.

Author information

Abstract

OBJECTIVE:

To investigate vestibular evoked myogenic potentials combined with audiologic status in Behcet's disease (BD) and to compare the results with normal healthy subjects.

METHODS:

Cervical vestibular evoked myogenic potential (cVEMP) test, ocular vestibular evoked myogenic potential (oVEMP) test, Dix-Hallpike test, conventional pure tone audiometry (cPTA) and high frequency audiometry (HFA), and 226 and 1000Hz tympanometry were performed to each subject of the study. Cranial magnetic resonance imaging (MRI) with contrast enhancement was also performed to evaluate the central nervous system (CNS) in patients with BD.

RESULTS:

VEMP parameters including the mean peak latencies of p13-n23 and n10-p15, AR values and thresholds were not statistically different both in cVEMP and oVEMP between the BD and control groups. Except for 250Hz, mean audiological thresholds were significantly higher in the BD group. Five of the 20 patients had pathological cranial MRI findings that may be compatible with central nervous system involvement.

CONCLUSION:

To our knowledge, the present study is the first report investigating oVEMP and cVEMP responses combined with MRI findings in patients with BD. The presence of high frequency hearing loss is a common finding in BD and HFA may help early detection of hearing loss in patients with BD when combined with cPTA.

**(8)**

J Neuroinflammation. 2014 Mar 8;11:46. doi: 10.1186/1742-2094-11-46.

Clinical, paraclinical and serological findings in Susac syndrome: an international multicenter study.

Jarius S<sup>1</sup>, Kleffner I, Dörr JM, Sastre-Garriga J, Illes Z, Eggenberger E, Chalk C, Ringelstein M, Aktas O, Montalban X, Fechner K, Stöcker W, Ringelstein EB, Paul F, Wildemann B.

Author information

Abstract

BACKGROUND:

Susac syndrome (SuS) is a rare disorder thought to be caused by autoimmune-mediated occlusions of microvessels in the brain, retina and inner ear leading to central nervous system (CNS) dysfunction, visual disturbances due to branch retinal artery occlusions (BRAO), and hearing deficits. Recently, a role for anti-endothelial cell antibodies (AECA) in SuS has been proposed.

OBJECTIVES:

To report the clinical and paraclinical findings in the largest single series of patients so far and to investigate the frequency, titers, and clinical relevance of AECA in SuS.

PATIENTS AND METHODS:

A total of 107 serum samples from 20 patients with definite SuS, 5 with abortive forms of SuS (all with BRAO), and 70 controls were tested for AECA by immunohistochemistry employing primate brain tissue sections.

RESULTS:

IgG-AECA >1:100 were detected in 25% (5/20) of patients with definite SuS and in 4.3% (3/70) of the controls. Median titers were significantly higher in SuS (1:3200, range 1:100 to 1:17500) than in controls (1:100, range 1:10 to 1:320); IgG-AECA titers >1:320 were exclusively present in patients with SuS; three controls had very low titers (1:10). Follow-up samples (n=4) from a seropositive SuS patient obtained over a period of 29 months remained positive at high titers. In all seropositive cases, AECA belonged to the complement-activating IgG1 subclass. All but one of the IgG-AECA-positive samples were positive also for IgA-AECA and 45% for IgM-AECA. SuS took a severe and relapsing course in most patients and was associated with bilateral visual and hearing impairment, a broad panel of neurological and neuropsychological symptoms, and brain atrophy in the majority of cases. Seropositive and seronegative patients did not differ with regard to any of the clinical or paraclinical parameters analyzed.

CONCLUSIONS:

SuS took a severe and protracted course in the present cohort, resulting in significant impairment. Our finding of high-titer IgG1 and IgM AECA in some patients suggest that humoral autoimmunity targeting the microvasculature may play a role in the pathogenesis of SuS, at least in a subset of patients. Further studies are warranted to define the exact target structures of AECA in SuS.

**Aldo Messina**

Direttore U.O.D. Audiologia  
A.O.U. Policlinico "Paolo Giaccone", Palermo

## Timologia del sistema dell'equilibrio

**L**a timologia (Carluccio Bonesso, Arrigo Sartori "La timologia" Rubbettino Editore, Società e scienze sociali, Psicologia) è la scienza che studia le emozioni, la loro funzione e struttura, e tutti gli altri sentimenti, cioè l'umore, la passione, gli atteggiamenti e la motivazione.

Può essere applicata alla otoneurologia?

Gli studi sugli effetti che gli input sensoriali danno al mondo delle emozioni, si fondano prevalentemente sulle esperienze uditive e visive. Peraltro se è vero che le vie nervose centrali sistemate più caudalmente, sono quelle che si sono sviluppate prima, le vie uditive, che evolucionisticamente derivano dal sistema tattile, avendo un loro centro di smistamento allocato nei collicoli inferiori (diversamente dal sistema visivo che fa relais nei collicoli superiori), dovremo ammettere che l'udito si sia sviluppato prima della vista. Anche e i più recenti studi dimostrano la presenza di fibre del sistema uditivo anche nei collicoli superiori (visivi). La finalità in questo caso è comunque quella di coordinare i movimenti occhio testa in presenza di stimolazione sonora. Una via a sviluppo comunque successivo.

Non a caso l'udito è un senso più timologico, emozionale della vista. Basti pensare al potere della musica.

Questa impostazione ci convince se pensiamo alla forte carica emotiva che ci è fornita da organi di senso più ancestrali. Facile il riferimento alle carezze (tatto) o ai profumi (olfatto).

Allora come mai non si fa quasi mai riferimento al sistema emozionale di una via ancor più ancestrale come il sistema dell'equilibrio? Questo nel feto si sviluppa subito dopo gusto e olfatto, poco prima dell'udito ed è molto antecedente alla vista.

Quali gli effetti del distress prolungato nel tempo sia esso fisico, psicologico o conseguente a disturbi omeostatici (fame, pressione sanguigna, pressione dell'orecchio interno, ecc.). Come ad esempio una patologia del sistema dell'equilibrio?

È ormai noto che, seppur in modo soggettivo, elevati valori di uno dei principali ormoni dello stress (cortisolo), non inibito in modo efficace dall'organo preposto nel nostro organismo al controllo del suo dosaggio (il nucleo paraventricolare), possono determinare conseguenze a tutti gli organi viscerali, ad alcune aree cerebrali e financo al sistema immunitario. Le più recenti ricerche confermerebbero la sua influenza negativa sulla produzione del fattore neurotrofico noto come brain derived neurotrophic factor (BDNF). A questo si aggiunga che l'eccessiva produzione di cortisolo determina ipotrofia dell'ippocampo con conseguenze non solo sui processi mnemonici sia dichiarativi che episodici, ma sulla memoria spaziale. Diciamo subito che, all'opposto, il solleticare i ratti e determinare in questi animali una risata promuove la nascita di nuovi neuroni ippocampali.

Al tempo stesso quando ci sentiamo presi in carico, quando qualcuno dimostra aver cura di noi, si ha un rilascio di oppioidi cerebrali che riducono gli effetti dell'attivazione del sistema panico/sofferenza.

Queste le premesse non di una nuova medicina ma di un nuovo essere medico capace di prendere in carico in modo olistico la persona e non disdegni di considerare il suo vissuto.

Le vertigini possono essere espressione, sintomo, di diversi disturbi organici ma anche di differenti quadri psicopatologici. In entrambi i casi pertanto la vertigine scatena ripercussioni psichiche intense. Vertigine e disequilibrio non sono sintomi coscienti ed i disturbi riferiti in queste due condizioni sono in realtà determinati, come nei meccanismi di paura, dalla presa in coscienza delle loro conseguenze somatiche, prevalentemente legate alla consapevolezza degli effetti della contemporanea stimolazione neurovegetativa (pallore, sudorazione, tachicardia...). La paura secondo J. Fankesepp ("Archeologia della Mente, 2014) è una delle 7 emozioni traducibili in 7 sistemi affettivi di base ed a sette neurotrasmettitori.

1. il sistema della Ricerca, del desiderio e dell'euforia, legato alla Dopamina.
2. il sistema della Rabbia e della dominanza, legato al testosterone e alla serotonina.
3. il sistema della Paura e dell'ansia, legato al cortisolo.
4. il sistema della Sessualità e della brama, legato agli ormoni sessuali.
5. il sistema della Cura e dell'amorevolezza, legato all'ossitocina.
6. il sistema della Tristezza, del panico e della solitudine affettiva, legati all'assenza di Cura
7. il sistema del Gioco, della fantasia e della gioia, legati alla dopamina e all'endorfina.

## Le dispecezioni dell'orecchio interno: vertigini ed acufeni

Nel 1995 l'American Academy of ORL Head and Neck definiva la vertigine come una condizione di "erronea sensazione di movimento quando nessun movimento si sta verificando in relazione alla gravità della terra o sensazione distorta di movimento, altrimenti normale, con gli spostamenti della testa". Questa definizione credo che in retorica rappresenti un litote. "Movimento senza movimento" corrisponde infatti a dare un giudizio o fare un'affermazione adoperando la negazione di una espressione di senso contrario.

L'utilizzo del litote è un'abitudine per gli otoneurologi se si considera che l'acufene viene definito come " percezione di un suono in assenza di stimolazione sonora".

Sarebbe stato più semplice e, se vogliamo, olistico, fare rientrare entrambi i sintomi nell'ambito degli atti dispercettivi degli organi di senso. Con il termine dispercezione si intende "L'alterazione della facoltà di percepire, di acquisire cioè, mediante i sensi, informazioni su sé stessi e sul mondo circostante". Esquirol ha distinto gli atti dispercettivi in illusioni (percezione distorta di un oggetto che è comunque realmente presente) ed allucinazioni, ed in questo caso l'oggetto pur determinando sensazione è inesistente. Lo stesso autore suddivide le allucinazioni in allucinazioni propriamente dette ed allucinosi. In questo ultimo caso il soggetto, pur percependo una condizione irreali, ha la consapevolezza dell'errata percezione.

Credo pertanto potere affermare che entrambi i sintomi vertigine ed acufene siano inquadrabili, al pari di altre condizioni sensoriali, come atti dispercettivi. Nella vertigine la dispercezione riguarda la spazialità. Negli acufeni la sonorità.

La sensazione di vertigine va distinta da alte condizioni dispercettive della spazialità.

La prima è il disorientamento spaziale, la dizziness, caratterizzato da mancanza di percezione di movimento rotatorio.

La seconda è l'instabilità o unsteadiness. Il paziente, in questo caso, avverte una sensazione di dondolio antero posteriore o di oscillazione percepita in clinostatismo, o durante la deambulazione o seduti.

Si comprenderà che non c'è logica nell'inserire nella classificazione il termine "Vertigine soggettiva", oggi caduto in disuso e sostituito, a seconda dei casi, dalle due ultime definizioni. Né tanto meno ha trovato validità scientifica l'affermazione che fa corrispondere la condizione di vertigine oggettiva con quella di una lesione vestibolare periferica e quella soggettiva (sia instabilità che disorientamento spaziale) con la patologia centrale. È infatti osservazione comune che un infarto cerebellare non si accompagna certamente con la condizione di instabilità ma si accompagna a vertigine rotatoria, oggettiva.

A complicare le cose l'osservazione che per gli autori anglosassoni vertigine e dizziness sono sinonimi.

## S. Freud e la vertigine

Con R. Bruni (La Vertigine Infantile Il Valsalva Vol LXXXVII numero 1-2, 2011) abbiamo già affrontato l'argomento.

Il sentirsi in movimento, non percepire bene il suolo sotto i propri piedi, avere l'impressione che un inesistente vento ti spinga a cadere di lato ed il conseguente "equilibrio instabile", la sensazione che "tutto ruoti" o che la testa sia scossa da una parte all'altra sono in ogni caso esperienze psichiche non meno corporee, esistenziali non meno che somatiche, simboliche non meno che concrete. Nella sua opera Freud ha parlato spesso di vertigini, presentandole come uno dei sintomi principali della nevrosi d'angoscia (Freud, Introduzione alla psicoanalisi. Prima serie di lezioni, OSF 8, pg.553 Bollati, Torino 1915-17): "Una posizione di particolare rilievo viene assunta dalla vertigine che, nella sua forma più leggera, sarebbe meglio chiamare barcollamento e che, sotto forma di accesso di vertigine, accompagnato o no da angoscia, appartiene a quei sintomi della nevrosi che danno luogo alle più gravi conseguenze... stando alle mie osservazioni, nella nevrosi d'angoscia è spesso riscontrabile anche la vertigine delle altezze, delle montagne e dei precipizi".

Pertanto Freud proponeva già la suddetta distinzione tra vertigine, sensazione di "vertere" dell'ambiente, in genere espressione della presenza di un nistagmo oculare, dalla instabilità, sensazione soggettiva di mancanza di equilibrio e dalla insicurezza.

Le vertigini hanno rappresentato, quindi fin dalle prime teorizzazioni psicoanalitiche, uno dei fenomeni clinici più suggestivi del rapporto mente-corpo, le cui alterne vicende, state bene attenti alle parole, sono alla base della salute come della malattia.

Abbiamo volutamente fatto riferimento ad “alterne vicende”... e detto che sono alla base “sia della salute che della malattia” poiché il concetto dell’alternarsi è specifico della sintomatologia vertiginosa che a sua volta può avere, come la sordità, una valenza positiva ed una negativa.

Peraltro tutto questo non potrà far altro che aiutarci a comprendere da un lato che “L’lo è innanzitutto un’entità corporea” (Freud S. Introduzione alla psicoanalisi. Prima serie di lezioni, OSF 8, pg. 553 Bollati, Torino, 1930) dall’altro che il corpo va considerato oggetto per eccellenza della mente. Il sintomo vertigine, più della sordità e dell’acufene, ci aiuterà a distaccarci progressivamente dall’associare il termine psicosomatico sempre ad una condizione patologica come se un’ unità psicosomatica non patologica ci mancasse” (McDougall J A favore di una certa anormalità- Borla, Roma, 1993).

A conferma di una visione prettamente organicista l’ipotesi di Gorman (Gorman JM, Liebowits MR, Fyer AJ, et al. A neuroanatomical Hypothesis for panic disorder”. AM J Psychiat 1989; 146:148-61) secondo la quale gli attacchi di panico avrebbero un corrispettivo anatomico nel tronco-encefalico, l’ansia anticipatoria nel lobo limbico e l’evitamento fobico nelle aree prefrontali.

Una comprensione esauriente del comportamento deve prendere in considerazione sia come il cervello controlla gli stati fisici che come i cambiamenti del corpo influenzano le funzioni cerebrali incluse la percezione, l’emozione, la memoria e le altre funzioni più alte del cervello. Il somatico, va quindi inteso non come ambiente del mentale, né tanto meno come suo supporto, ma come un insieme di funzioni (sensoriali, metaboliche etc.) che si articolano con le funzioni mentali.

Questa doppia appartenenza al corporeo e allo psichico delle vertigini, crediamo rappresenti una chiave di lettura essenziale per cercare di interpretare il vissuto penoso, a tratti sconvolgenti dell’esperienza vertiginosa dei pazienti.

Lo stato di angoscia legato alla vertigine trova peraltro un’origine specifica se si considera non l’uomo ma l’animale uomo. Un animale con vertigini che provi ad uscire di casa ha infatti ben poche speranze di rientrare a casa sano e salvo, essendo facile preda dei diversi pericoli dell’ambiente.

Ecco che sono numerosi gli otoneurologi che pubblicano esperienze di pazienti affetti da vertigini su base psichica.

## La cicatrice vestibolare. Ansia depressione e fobia in otoneurologia

Il termine cicatrice vestibolare viene introdotto da G. Guidetti (l’adattamento alle Vestibolopatie in Otorinolaringologia 2005 September;55(3):147-53).

È lo stesso autore ad evidenziare che “Nonostante la grande plasticità del sistema deputato all’equilibrio, l’adattamento a una vestibolopatia non è mai totale. Permangono una serie di disfunzioni che rappresentano una sorta di cicatrice vestibolare che può essere documentata con tecniche adeguate. Il coinvolgimento dei circuiti limbici, ad esempio, provoca, una variazione della memoria topocinetica, delle funzioni di orientamento e dell’affettività. I fattori che possono interferire con i processi di adattamento sono: la stabilità della lesione, eventuali patologie del SNC, lo stato psichico, l’età, il tipo di vita, i farmaci, lo stato dell’apparato motorio, patologie a agli apparati compensatori o intercorrenti”.

La vertigine acuta è pertanto un’esperienza fortemente traumatizzante e determina frequentemente condizione di instabilità “cronica” con conseguente corteo fobico di paura ed incertezza nella marcia che può persistere nel tempo, anche anni. A questo si aggiunga che il soggetto vestibolopatico per mantenere un adeguato input dell’equilibrio in mancanza di quello vestibolare, deve rafforzare, a seconda della propria età e delle condizioni di loro integrità, l’informazione propriocettiva e/o visiva. Preferenzialmente è quest’ultima la via utilizzata con conseguenti fenomeni di dipendenza visiva.

I fenomeni di compenso prima e successivamente di adattamento conseguenti all’eventuale insorgere di un insulto vestibolare, sono legati ai processi di neuroplasticità (sprouting e prouning) e questi a loro volta da “modeste quantità” di stress (eustress). È dimostrato infatti il ruolo positivamente modulatore del 17βestradiolo sul sistema GABAergico (ad azione inibitoria sul Sistema Nervoso Centrale). Viceversa livelli eccessivi di stress (distress) determinano, come detto, una risposta diametralmente opposta.

L’adattamento alle vestibolopatie è direttamente influenzato secondo una review di Yardley et al (psychological factors influencing recovery from balance disorders, J Anxiety Disord. 2001, Jan Apr 15 (1-2) 107-109 Review) dai fattori psicologici. In particolare il soggetto cerca di evitare condizioni che determinino vertigini, con la conseguenza che rallenta sia il compenso che l’adattamento. Inoltre si evidenzia che l’ansia e l’iperventilazione possono disinibire il normale compenso. Infine, fatto molto importante, l’attenzione ed i processi cognitivi in genere influenzano i processi di elaborazione centrale del sistema dell’equilibrio. Qualche anno prima Baddley, noto per i suoi studi sulla working memory e relative influenze ippocampali e sulla localizzazione spaziale, aveva già dimostrato che l’adattamento vestibolare deve considerarsi un processo di apprendimento (Working memory and executive control, Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 1996).

Furman e Jacob (Neurologic bases for comorbidity of balance disorders, anxiety disorders and migraine: neurotherapeutic implications.

Expert Rev Neurother, 2011 Mar, 11 (3):379-94) delineano con un completo diagramma il ruolo della componente sensomototoria, propriocettiva e cognitiva nel determinismo di questo fenomeno ed in definitive descrivono le possibili associazioni tra patologia dell'equilibrio e patologia neuropsichiatrica.

Brandt (Brandt T, Arnold F, Bles W, Kapteyn TS. The mechanism of physiological height vertigo: 1. Theoretical approach and psychophysics. Acta Otolaryngologica 1980 89:513-23.) ha riportato uno studio su 770 soggetti affetti da sintomatologia vertiginosa, evidenziando che il 16,8% è rappresentato da vertigini posturali fobiche che esamineremo oltre nella loro natura ed il 3,5% possono essere inquadrati vertigine psicogena o come vertigine posturale fobica. Questa si caratterizza per una periodicità nel manifestarsi, insicurezza deambulatoria, convinzione della natura organica della patologia, disturbi della coordinazione e conseguente paura di cadere. È scatenata dal trovarsi su ponti, pedane, strade o da movimenti ottico cinetici (ristoranti supermercati, ecc.). È più frequente nei soggetti con spiccato super ego, scarsa libido, labilità affettiva e note depressive.

In definitiva pertanto l'autore delinea:

- a. Vertigini come sintomo di ansia, depressione, simulazione non sempre conscia.
- b. Vertigine neuropsichiatria definita (posturale fobica, agorafobia, acrofobia).
- c. Correlati psicogeni delle sindromi vertiginose organiche in soggetti predisposti.

Altri autori riferiscono che il 50% dei pazienti che si rivolgono ad un otoneurologo, lamentando il sintomo vertigine, presentano anche ansia e/o altri disturbi neuropsichiatrici. Al tempo stesso i soggetti ansiosi frequentemente riferiscono una sensazione di capogiro che a sua volta determina una cascata di eventi sintomatologici. Dapprima il giramento di testa provoca la paura di perdere i sensi e questo fa sì che si incrementi il ritmo respiratorio e si determini uno stato di iperventilazione che, come è noto, è di per sé, per l'aumento massiccio di O<sub>2</sub> e riduzione CO<sub>2</sub> e conseguente alcalosi respiratoria, causa di sintomatologia vertiginosa. La sindrome da iperventilazione può essere pertanto risolta invitando il paziente a respirare dentro un sacchetto. Nei casi più gravi lo stato di ansia sfocia in un vero e proprio attacco di panico. In altre condizioni l'ansia e lo stress, possono determinare la recrudescenza di episodi vertiginosi in pazienti affetti da preesistenti problematiche otoneurologiche organiche (A clinical taxonomy of dizziness and anxiety in the otoneurological setting, J anxiety Disord.2001 Jan Apr, 15 (1-9:9-26. Review) affermano che il sintomo vertigine, forse quale conseguenza dell'iperventilazione. Durante l'attacco di panico la vertigine con iperventilazione è presente nel 70% dei soggetti e rappresenta uno dei requisiti diagnostici dell'Obsessive

compulsive spectrum (O.B.S.) di Dell'Osso, Cassano et al di cui successivamente al DSM (Manuale diagnostico statistico dei disturbi mentali)IV.

I sintomi cardine saranno in questo caso rappresentati dalla condotta di evitamento verso le condizioni che determinino eccessiva stimolazione vestibolare in assenza di una patologia della stessa con conseguente ansia anticipatoria e interferenza sulle condotte sociali. Godemann et al (The impact of cognition on the development of panic and somatoform disorders: a prospective study in patients with vestibular neuritis, Psychol Med 2006, Jan 36(1) 99-108) nell'evidenziare l'elevata prevalenza di disturbi di panico dopo episodi di neurite vestibolare, afferma che il persistere del disturbo può sfociare in patologie più prettamente psichiatriche.

In particolare esegue uno studio prospettico di due anni dimostrando che l'eventuale persistenza di ansia dopo una settimana dall'insorgenza di una neuronite è già un indice predittivo di cronicizzazione della problematica neuropsicologica. Se si osserva ansia dopo 6 sei settimane si ha il 30% di probabilità di persistenza, dopo sei mesi il 40%, e successivamente del 60%. Sempre possibile lo sviluppo di crisi di panico o conversione psicosomatica.

Yardley et al (Effects of anxiety arousal and mental stress on the vestibulo-ocular reflex, Acta ORL 1995, Sep 115(5): 597-602), si chiede il meccanismo secondo il quale l'ansia potrebbe influenzare il sistema dell'equilibrio. In una prima esperienza sottopone a test vestibolare calorico e rotatorio 20 soggetti normali e 36 ansiosi evidenziando che è la fase lenta (l'unica che "vede", essendo ognuno di noi normalmente cieco durante la fase rapida) a determinare condizione di paura. Il secondo studio indica che l'ansia può influenzare anche il guadagno del Riflesso Vestibolo Oculomotore (VOR) e pertanto lo stesso nistagmo.

Nel 2006 Hanes DA, McCollum G. pubblicano (J Vestib Res. 2006;16(3):75-91) Cognitive-vestibular interactions: a review of patient difficulties and possible mechanisms. Nell'articolo descrivono la presenza di deficit cognitivi come scarsa concentrazione e perdita di memoria a breve termine tra i pazienti con anomalie vestibolari. Sebbene lo studio scientifico diretto di tali deficit sia stato limitato, diversi tipi di indagini danno peso all'esistenza di effetti vestibolari-cognitivi.

In questo articolo esaminano una vasta gamma di studi che indicano un'influenza vestibolare sulla capacità di eseguire determinate funzioni cognitive. Oltre ai test delle abilità del paziente vestibolare, questi studi includono studi a doppio cieco sulle funzioni cognitive e di equilibrio, studi sul contributo vestibolare alla percezione e memoria spaziale e lavori che dimostrano un'influenza vestibolare sulle capacità di coordinazione oculomotoria e motoria coinvolte nella performance di compiti cognitivi quotidiani. Una letteratura crescente sulla fisiologia del sistema vestibolare ha dimostrato

l'esistenza di proiezioni dai nuclei vestibolari alla corteccia cerebrale.

Pertanto la nostra attenzione si sposta ancor di più sul Sistema Nervoso Centrale.

## Vertigine e deficit cognitivi: l'ippocampo

Lesioni del sistema vestibolare non determinerebbero solo turbe dell'equilibrio ma deficit cognitivi, disturbi d'ansia, deficit di memoria a breve termine e di memoria spaziale. Il cervelletto, inoltre, autentico integratore centrale degli input del sistema dell'equilibrio, soprattutto il neocerebellum, oltre ad essere dotato di modelli predittivi del movimento, è coinvolto nelle fasi semplici dell'apprendimento in senso lato. In entrambi i casi di uso comune sono i seguenti questionari soggettivi di valutazione: DHI (Dizziness Handicap Inventory) e l'HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale).

Relativamente alle patologie vestibolari è stata recentemente osservata la correlazione tra danno vestibolare e disfunzione cognitiva nell'uomo mediante studio radiologico con fRMN: è descritta una tendenza all'atrofia dell'ippocampo (con deficit della memoria spaziale) in pazienti affetti da alterazioni vestibolari.

Tali pazienti, inoltre, mostrano un'elevata incidenza di depressione, ansia e agorafobia. L'ipotesi secondo la quale possa sussistere una relazione tra disturbi vestibolari e psichiatrici viene confermata anche attraverso questionari di valutazione soggettivi basati su score e scale visive (VAS) riguardanti la qualità della vita.

La probabile implicazione dei processi cognitivi nei vestibolici può avere una spiegazione nella difficoltà del paziente ad adattarsi ad una incostante consapevolezza di sé nello spazio e ad una instabilità durante ogni attività quotidiana, associate al senso di pericolo imminente e di insicurezza, oltre che al danno che i disordini vestibolari determinano a livello ippocampale, situazione clinica che Godemann et al. descrivono come "cognizioni disfunzionali e catastrofiche". Tra i pazienti che presentano instabilità, i disturbi di panico sono aumentati a 5-15 volte rispetto alla percentuale della popolazione generale. Le paure ambientali nello spettro agorafobico è stato descritto da molti autori nei soggetti con disturbi vestibolari, anche se alcuni di loro preferiscono usare termini come "nevrosi della strada", "sindrome da supermercato", "fobia dello spazio" e "vertigine posturale fobica" (PPV). Altri lavori si sono concentrati sulla possibilità che la presenza di disturbi psichiatrici preesistenti ad una neuronite vestibolare possano essere un forte predittore per lo sviluppo di disordini psichiatrici reattivi. Soprattutto i pazienti affetti da emicrania vestibolare sono a rischio per sviluppo di vertigine cronica.

Esiste anche una lettura più organica del fenomeno. I Nuclei vestibolari sono infatti direttamente connessi con le aree decisionali frontali corticali e con la cosiddetta corteccia vestibolare (50% degli input vestibolari diretti alla PIVC o post insular vestibular cortex e 30% alla TPSVC o temporo post silviana visual cortex) e con l'ippocampo (Doglas A. et Al Cognitive vestibular interctions: a review of patient difficulties and possible mechanisms, Neuro-otology department legacy research center, Portland. OR, USA, 2006).

Durante le stimolazioni termiche vestibolari si è dimostrato un particolare decremento nella elaborazione delle informazioni e questo suggerisce che la compensazione per la perdita vestibolare unilaterale richieda continue risorse cognitive (Talkowski 2005). Nella parte iniziale di questo paragrafo si è fatto riferimento alla possibilità che lesioni vestibolari determinino un deficit funzionale dell'ippocampo una struttura, funzionalmente inserita, con giro del cingolo, l'ipotalamo e Amigdala nel circuito emozionale di J. Papez(1937), L'ippocampo nell'uomo è di fondamentale importanza per facilitare l'orientamento, la "navigazione", in luoghi noti, capacità determinata dal possesso di rappresentazioni spaziali.

Il premio Nobel della Medicina nel 2014 è stato assegnato ad uno statunitense, John O'Keefe, per lo studio sulle place cells ed a due coniugi norvegesi, Edvard Moser e May Britt-Moser, per quello sulle grid cells ippocampali ed in definitiva per avere identificato il nostro sistema di posizionamento, un vero GPS cerebrale. Può sembrare strano ma l'ippocampo è chiamato in causa nell'instaurarsi dei fenomeni di memoria esplicita(dichiarativa) che, non a caso si sviluppa nelle sue forme semantica(noetica) ed episodica dopo il secondo anno di vita: quando si sviluppa l'ippocampo. Secondo l'elegante teoria della memoria sui neuroni disposizionali di A. Damasio. Le rappresentazioni disposizionali esistono come schemi potenziali di attività neuronica in piccoli insiemi " di convergenza", sono quindi delle disposizioni che eccitano neuroni entro l'insieme. Le rappresentazioni disposizionali nelle loro sinapsi non contengono "figure", ma schemi di scarica che innescano la ricostruzione nello spazio e nel tempo della rappresentazione approssimativa. Con un esempio possiamo chiarire il concetto.

Un sindaco e la propria giunta. Il sindaco presiede la seduta ma spesso non ha conoscenza profonda del problema. Immaginiamo che all'ordine del giorno siano previsti due argomenti: finanziamento della festa patronale e costruzione di alloggi popolari. Per il primo punto all'ordine del giorno interroga prima l'assessore al bilancio ("ci sono i soldi?"), successivamente quello al traffico ("quali strade vanno chiuse al traffico?) e successivamente quello alle politiche sociali ("il parroco ha esigenze particolari?"). Assembla le relazioni così "disposte" e "costruisce" una rappresentazione mentale della problematica per la quale predispone uno schema decisionale.

Per il secondo punto all'ordine del giorno (case popolari), essendo la giunta già determinata, non convoca a sé nuovi assessori ma "dispone" gli stessi diversamente. All'assessore al bilancio chiederà ora "se ci sono i soldi", a quello all'urbanistica "dove realizzare gli alloggi" ed a quello alle politiche sociali "quanti senza casa potremo accontentare". Con questo sistema disposizionale, utilizzando sempre gli stessi elementi, realizzerà una seconda rappresentazione ed un nuovo schema decisionale.

Gli assessori equivalgono ai neuroni disposizionali di Damasio, il sindaco che assembla e realizza costruzioni mentali, è l'ippocampo. L'ippocampo è al tempo stesso l'organo che ci permette di orientarci in percorsi a noi noti. È il depositario della nostra memoria topocinetica. Probabilmente è per questo che sin dal 1700 si è proposto di migliorare i processi di memoria individuale associando l'elemento da ricordare ad un percorso immaginario. Non solo ma essendo l'ippocampo anche stazione del circuito memoro-emozionale di Papez memoria ed emozione diventano un tutt'uno, la qualcosa darebbe ragione da un lato a Freud che affermava che non si può memorizzare ciò che non emoziona e dall'altro a quanti affermano che per lo più le persone che non riescono ricordare non hanno problemi di memoria ma di emozioni.

Torniamo alla otoneurologia.

È noto (O'Keefe JK; Burgess, N.; Donnett JG, Jeffery, KJ; Maguire EA "Place cells, navigational accuracy, and the human hippocampus", *Physiological Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 353 (1373): 1333-40, 1998) che l'attività delle place cells ippocampali è condizionata da stimoli sensoriali anche a lunga azione come le informazioni cinetiche e quelle olfattive. Avviene pertanto un'integrazione tra le cellule di posizione, place cells, e quelle "griglia", grid cells che determinano pertanto una griglia spaziale di riferimento. Questa funzione è bloccata dalla eventuale presenza di etanolo. Esperienze con realtà virtuale hanno documentato un ruolo prevalente dell'ippocampo destro nella memoria spaziale umana. Molti testi riportano la storia del paziente riferito con le iniziali del suo nome H.M. Si tratta dello statunitense Henry Gustav Molaison (oggi deceduto e pertanto il suo nome può essere dato per esteso, 1926-2008) al quale, per risolvere i suoi attacchi epilettici, fu proposta dal neurochirurgo William Scoville nel 1953 l'ablazione di entrambi i lobi temporali ivi inclusi i tre quarti dell'ippocampo e l'amigdala. Immediatamente H.M. riferiva una completa incapacità a preservare nuovi ricordi, nuova conoscenza semantica, ma manteneva una memoria a breve termine intatta (Smith e Kosslyn). Milner dimostrò successivamente che viceversa che restava integra la capacità di apprendere abilità motorie e di disegnare cartine topografiche funzione per lo più svolta dal giro paraippocampale che era stato mantenuto integro.

Maguire EA, Nannery R; e Spiers HJ (Navigation around London by a taxi driver with bilateral hippocampal, *Brain* 2006 Nov 129

(Pt 11) 2894-907) conducono le proprie esperienze sui tassisti londinesi e dimostrano che l'ippocampo è necessario per facilitare la navigazione in luoghi noti specialmente se trattasi grandi arterie. Nello stesso anno sempre Maguire ma con Woollett K e Spiers HJ (London taxi drivers and bus drivers: a structural MRI and neuropsychological analysis, *Hippocampus* 2006;16 (12):1091-101) documenta con l'ausilio della diagnostica per immagini un diverso sviluppo della zona posteriore media dell'ippocampo dei tassisti londinesi rispetto quello dei conducenti bus ed escludendo che tale variazione sia conseguente allo stress della guida presente anche nei conducenti bus, accredita il dato alla maggiore conoscenza particolareggiata del territorio cittadino.

Nel 2009 (Smith, Paul F.; Darlington, Cynthia L.; Zheng, Yiwen "Move it or lose it-is stimulation of the vestibular system necessary for normal spatial memory?" *Hippocampus* 20 (1) 36-43, 2009) si è dimostrata un'azione del sistema vestibolare sulle place cells ed in definitiva la possibilità che deficit vestibolari determinino disturbi permanenti, specie nei deficit vestibolari bilaterali, della memoria spaziale. Tale disturbo non si evidenzia negli animali con lesione del labirinto anteriore e con normale funzione di quello posteriore.

Noah A. Russell, Arata Horii, Paul F. Smith, Cynthia L. Darlington, David K. Bilkey con il loro articolo "Lesion of the vestibular system disrupt hippocampal theta rhythm in the rat" (*Journal of Neurophysiology* Published 1 July 2006 Vol. 96 no. 1, 4-14 DOI: 10.1152/jn.00953.2005) evidenziano come nei ratti il ritmo theta, oscillazioni di circa 8Hz che si evidenziano nell'ippocampo durante il movimento volontario, è direttamente influenzato dai segnali vestibolari.

McNaughton 91, Berthoz 93, Wiener 95, Stackman 96, Taube 96, Russell nel 2000 con le loro ricerche hanno dimostrato che l'input vestibolare è di fondamentale importanza per lo sviluppo della memoria topocinetica ippocampale.

Y. Zheng e P. Smith (*Neuroscienze* 02/2001; 105(1): 1-5. DOI:10.1016/S0306-4522(01)00217-2) hanno dimostrato che, quantomeno nel ratto, la produzione di ossido nitrico sintetasi è condizionata dalla normale funzionalità del vestibolo. La stessa ricercatrice nel 2012, all'articolo "the effect of bilateral vestibular loss on hippocampal volume, neuronal number, and cell proliferation in rats" al quale hanno collaborato, tra gli altri, gli otoneurologi M. Strupp e T. Brandt (*Frontiers in neurology* doi:10.3389/fneur.2012.0002).

Pertanto la rappresentazione spaziale ippocampale è condizionata dall'input vestibolare (Hippocampal spatial representations require vestibular input, Robert W. Stackman, Ann S. Clark, and Jeffrey S. Taube, *hippocampus* 12:291-303 (2002) ed è dimostrato il rapporto tra sistema vestibolare-ippocampo e processi di memoria, specialmente spaziale e topocinetica.

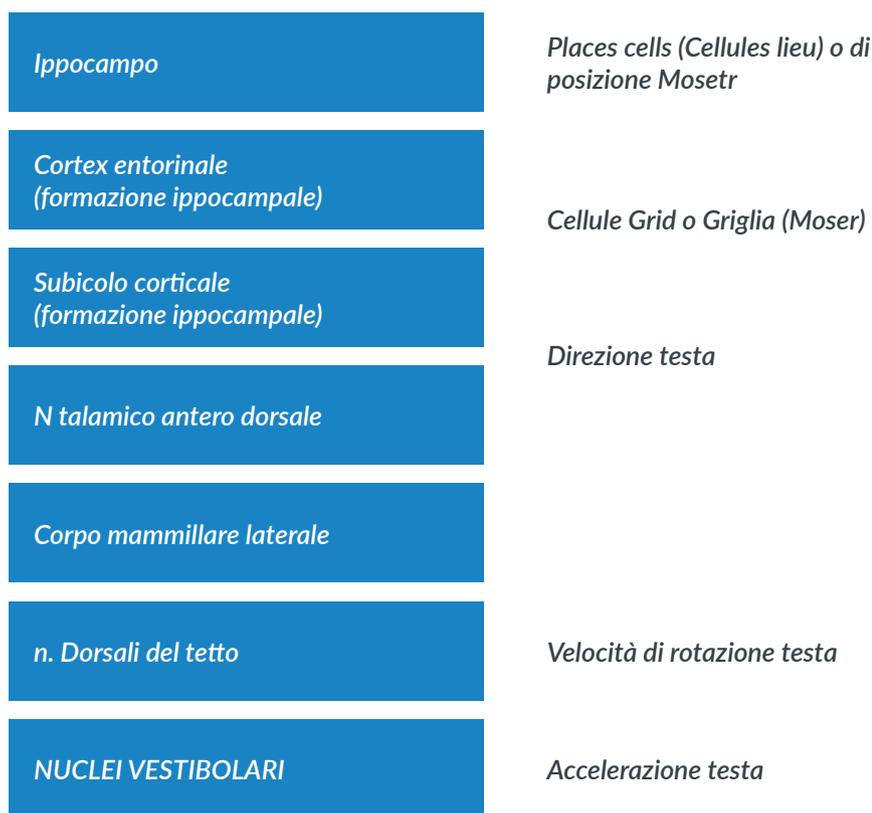
Stessi risultati ottengono Peruch P. et Al., tra i quali M. Lacour (Spatial performance of unilateral vestibular defective patients

in nonvisula versus visual navigation, J: vestib.Res. 1999, 9 (1):37-47) documentano il ruolo dei riferimenti vestibolari, in interazione con altre modalità sensoriali, nella elaborazione di una rappresentazione interna accurata dell'ambiente e suggeriscono che la soppressione unilaterale dell'informazione labirintica determina una seppur transitoria disorganizzazione della memoria spaziale.

Perché mai il sistema vestibolare dovrebbe correlarsi con l'ippocampo? Sembrano input funzionalmente "distanti" tra loro.

Il punto di partenza sta nei recettori di accelerazione angolare della testa che come è noto sono rappresentati dai canali semicirculari. Questi tramettono ai nuclei dorsali del tetto l'informazione relativa alla velocità di rotazione della testa. L'informazione sarà integrata dal corpo mammillare, dal nucleo talamico antero dorsale ed infine dal subicolo corticale che fa già parte della formazione ippocampale. Le cellule griglia di Moser e le places cells o di posizione di Moser completeranno la mappa spaziale.

### DA VESTIBOLO A IPOCAMPO



### Vertigine e deficit cognitivi: l'ippocampo

Lesioni del sistema vestibolare non determinerebbero solo turbe dell'equilibrio ma deficit cognitivi, disturbi d'ansia, deficit di memoria a breve termine e di memoria spaziale. Il cervelletto, inoltre, autentico integratore centrale degli input del sistema dell'equilibrio, soprattutto il neocerebellum, oltre ad essere dotato di modelli predittivi del movimento, è coinvolto nelle fasi semplici dell'apprendimento in senso lato. In entrambi i casi di uso comune sono i seguenti questionari soggettivi di valutazione:

DHI (Dizziness Handicap Inventory) e l'HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale).

Relativamente alle patologie vestibolari è stata recentemente osservata la correlazione tra danno vestibolare e disfunzione cognitiva nell'uomo mediante studio radiologico con fMRN: è descritta una tendenza all'atrofia dell'ippocampo (con deficit della memoria spaziale) in pazienti affetti da alterazioni vestibolari.

Tali pazienti, inoltre, mostrano un'elevata incidenza di depressione, ansia e agorafobia. L'ipotesi secondo la quale possa sussistere una relazione tra disturbi vestibolari e psichiatrici

viene confermata anche attraverso questionari di valutazione soggettivi basati su score e scale visive (VAS) riguardanti la qualità della vita.

La probabile implicazione dei processi cognitivi nei vestibolatici può avere una spiegazione nella difficoltà del paziente ad adattarsi ad una incostante consapevolezza di sé nello spazio e ad una instabilità durante ogni attività quotidiana, associate al senso di pericolo imminente e di insicurezza, oltre che al danno che i disordini vestibolari determinano a livello ippocampale, situazione clinica che Godemann et al. descrivono come “cognizioni disfunzionali e catastrofiche”. Tra i pazienti che presentano instabilità, i disturbi di panico sono aumentati a 5-15 volte rispetto alla percentuale della popolazione generale. Le paure ambientali nello spettro agorafobico è stato descritto da molti autori nei soggetti con disturbi vestibolari, anche se alcuni di loro preferiscono usare termini come “nevrosi della strada”, “sindrome da supermercato”, “fobia dello spazio” e “vertigine posturale fobica” (PPV). Altri lavori si sono concentrati sulla possibilità che la presenza di disturbi psichiatrici preesistenti ad una neuronite vestibolare possano essere un forte predittore per lo sviluppo di disordini psichiatrici reattivi. Soprattutto i pazienti affetti da emicrania vestibolare sono a rischio per sviluppo di vertigine cronica.

Esiste anche una lettura più organica del fenomeno. I Nuclei vestibolari sono infatti direttamente connessi con le aree decisionali frontali corticali e con la cosiddetta corteccia vestibolare (50% degli input vestibolari diretti alla PIVC o post insular vestibular cortex e 30% alla TPSVC o temporo post silviana visual cortex) e con l'ippocampo (Doglas A. et Al Cognitive vestibular interctions: a review of patient difficulties and possible mechanisms, Neuro-otology department legacy research center, Portland. OR, USA, 2006).

Durante le stimolazioni termiche vestibolari si è dimostrato un particolare decremento nella elaborazione delle informazioni e questo suggerisce che la compensazione per la perdita vestibolare unilaterale richieda continue risorse cognitive (Talkowski 2005). Nella parte iniziale di questo paragrafo si è fatto riferimento alla possibilità che lesioni vestibolari determinino un deficit funzionale dell'ippocampo una struttura, funzionalmente inserita, con giro del cingolo, ipotalamo e Amigdala nel circuito emozionale di J. Papez(1937), L'ippocampo nell'uomo è di fondamentale importanza per facilitare l'orientamento, la “navigazione”, in luoghi noti, capacità determinata dal possesso di rappresentazioni spaziali.

Il premio Nobel della Medicina nel 2014 è stato assegnato ad uno statunitense, John O'Keefe, per lo studio sulle place cells ed a due coniugi norvegesi, Edvard Moser e May Britt-Moser, per quello sulle grid cells ippocampali ed in definitiva per avere identificato il nostro sistema di posizionamento, un vero GPS cerebrale. Può sembrare strano ma l'ippocampo è

chiamato in causa nell'instaurarsi dei fenomeni di memoria esplicita(dichiarativa) che, non a caso si sviluppa nelle sue forme semantica(noetica) ed episodica dopo il secondo anno di vita: quando si sviluppa l'ippocampo. Secondo l'elegante teoria della memoria sui neuroni disposizionali di A. Damasio. Le rappresentazioni disposizionali esistono come schemi potenziali di attività neuronica in piccoli insiemi “ di convergenza”, sono quindi delle disposizioni che eccitano neuroni entro l'insieme. Le rappresentazioni disposizionali nelle loro sinapsi non contengono “figure”, ma schemi di scarica che innescano la ricostruzione nello spazio e nel tempo della rappresentazione approssimativa.

Con un esempio possiamo chiarire il concetto.

Un sindaco e la propria giunta. Il sindaco presiede la seduta ma spesso non ha conoscenza profonda del problema. Immaginiamo che all'ordine del giorno siano previsti due argomenti: finanziamento della festa patronale e costruzione di alloggi popolari. Per il primo punto all'ordine del giorno interroga prima l'assessore al bilancio (“ci sono i soldi?”), successivamente quello al traffico (“quali strade vanno chiuse al traffico?) e successivamente quello alle politiche sociali (“il parroco ha esigenze particolari?”). Assembla le relazioni così “disposte” e “costruisce” una rappresentazione mentale della problematica per la quale predispone uno schema decisionale. Per il secondo punto all'ordine del giorno (case popolari), essendo la giunta già determinata, non convoca a sé nuovi assessori ma “ dispone” gli stessi diversamente. All'assessore al bilancio chiederà ora “se ci sono i soldi”, a quello all'urbanistica “dove realizzare gli alloggi” ed a quello alle politiche sociali “quanti senza casa potremo accontentare”. Con questo sistema disposizionale, utilizzando sempre gli stessi elementi, realizzerà una seconda rappresentazione ed un nuovo schema decisionale.

Gli assessori equivalgono ai neuroni disposizionali di Damasio, il sindaco che assembla e realizza costruzioni mentali, è l'ippocampo. L'ippocampo è al tempo stesso l'organo che ci permette di orientarci in percorsi a noi noti. È il depositario della nostra memoria topocinetica. Probabilmente è per questo che sin dal 1700 si è proposto di migliorare i processi di memoria individuale associando l'elemento da ricordare ad un percorso immaginario. Non solo ma essendo l'ippocampo anche stazione del circuito memoro- emozionale di Papez memoria ed emozione diventano un tutt'uno, la qualcosa darebbe ragione da un lato a Freud che affermava che non si può memorizzare ciò che non è emozionale e dall'altro a quanti affermano che per lo più le persone che non riescono ricordare non hanno problemi di memoria ma di emozioni.

Torniamo alla otoneurologia.

È noto (O'Keefe JK; Burgess, N.; Donnett JG, Jeffery, KJ; Maguire EA “Place cells, navigational accuracy, and the human hippocampus”, physiological Transactions of the Royal Society B:Biological Sciences 353 (1373): 1333-40, 1998)

che l'attività delle place cells ippocampali è condizionata da stimoli sensoriali anche a lunga azione come le informazioni cinetiche e quelle olfattive. Avviene pertanto un'integrazione tra le cellule di posizione, place cells, e quelle "griglia", grid cells che determinano pertanto una griglia spaziale di riferimento. Questa funzione è bloccata dalla eventuale presenza di etanolo. Esperienze con realtà virtuale hanno documentato un ruolo prevalente dell'ippocampo destro nella memoria spaziale umana. Molti testi riportano la storia del paziente riferito con le iniziali del suo nome H.M. Si tratta dello statunitense Henry Gustav Molaison (oggi deceduto e pertanto il suo nome può essere dato per esteso, 1926-2008) al quale, per risolvere i suoi attacchi epilettici, fu proposta dal neurochirurgo William Scoville nel 1953 l'ablazione di entrambi i lobi temporali ivi inclusi i tre quarti dell'ippocampo e l'amigdala. Immediatamente H.M. riferiva una completa incapacità a preservare nuovi ricordi, nuova conoscenza semantica, ma manteneva una memoria a breve termine intatta (Smith e Kosslyn). Milner dimostrò successivamente che viceversa che restava integra la capacità di apprendere abilità motorie e di disegnare cartine topografiche funzione per lo più svolta dal giro paraippocampale che era stato mantenuto integro.

Maguire EA, Nannery R: e Spiers HJ (Navigation around London by a taxi driver with bilateral hippocampal, *Brain* 2006 Nov 129 (Pt 11) 2894-907) conducono le proprie esperienze sui tassisti londinesi e dimostrano che l'ippocampo è necessario per facilitare la navigazione in luoghi noti specialmente se trattasi grandi arterie. Nello stesso anno sempre Maguire ma con Woollett K e Spiers HJ (London taxi drivers and bus drivers: a structural MRI and neuropsychological analysis, *Hippocampus* 2006;16 (12):1091-101) documenta con l'ausilio della diagnostica per immagini un diverso sviluppo della zona posteriore media dell'ippocampo dei tassisti londinesi rispetto quello dei conducenti bus ed escludendo che tale variazione sia conseguente allo stress della guida presente anche nei conducenti bus, accredita il dato alla maggiore conoscenza particolareggiata del territorio cittadino.

Nel 2009 (Smith, Paul F.; Darlington, Cynthia L.; Zheng, Yiwen) "Move it or lose it-is stimulation of the vestibular system necessary for normal spatial memory?" *Hippocampus* 20 (1) 36-43, 2009) si è dimostrata un'azione del sistema vestibolare sulle place cells ed in definitiva la possibilità che deficit vestibolari determinino disturbi permanenti, specie nei deficit vestibolari bilaterali, della memoria spaziale. Tale disturbo non si evidenzia negli animali con lesione del labirinto anteriore e con normale funzione di quello posteriore.

Noah A. Russell, Arata Horii, Paul F. Smith, Cynthia L. Darlington, David K. Bilkey con il loro articolo "Lesion of the vestibular system disrupt hippocampal theta rhythm in the rat" (*Journal of Neurophysiology* Published 1 July 2006 Vol. 96 no. 1, 4-14 DOI: 10.1152/jn.00953.2005) evidenziano come nei ratti il ritmo theta, oscillazioni di circa 8Hz che si evidenziano nell'ippocampo

durante il movimento volontario, è direttamente influenzato dai segnali vestibolari.

McNaughton 91, Berthoz 93, Wiener 95, Stackman 96, Taube 96, Russell nel 2000 con le loro ricerche hanno dimostrato che l'input vestibolare è di fondamentale importanza per lo sviluppo della memoria topocinetica ippocampale.

Y. Zheng e P: Smith (*Neuroscienze* 02/2001; 105(1): 1-5. DOI:10.1016/S0306-4522(01)00217-2) hanno dimostrato che, quantomeno nel ratto, la produzione di ossido nitrico sintetasi è condizionata dalla normale funzionalità del vestibolo. La stessa ricercatrice nel 2012, all'articolo "the effect of bilateral vestibular loss on hippocampal volume, neuronal number, and cell proliferation in rats" al quale hanno collaborato, tra gli altri, gli otoneurologi M. Strupp e T: Brandt (*Frontiers in neurology* doi:10.3389/fneur.2012.0002).

Pertanto la rappresentazione spaziale ippocampale è condizionata dall'input vestibolare (Hippocampal spatial representations require vestibular input, Robert W. Stackman, Ann S. Clark, and Jeffrey S. Taube, *hippocampus* 12:291-303 (2002) ed è dimostrato il rapporto tra sistema vestibolare- ippocampo e processi di memoria, specialmente spaziale e topocinetica.

Stessi risultati ottengono Peruch P. et Al., tra i quali M. Lacour (Spatial performance of unilateral vestibular defective patients in nonvisual versus visual navigation, *J: vestib.Res.* 1999, 9 (1):37-47) documentano il ruolo dei riferimenti vestibolari, in interazione con altre modalità sensoriali, nella elaborazione di una rappresentazione interna accurata dell'ambiente e suggeriscono che la soppressione unilaterale dell'informazione labirintica determina una seppur transitoria disorganizzazione della memoria spaziale.

Perché mai il sistema vestibolare dovrebbe correlarsi con l'ippocampo? Sembrano input funzionalmente "distanti" tra loro. Il punto di partenza sta nei recettori di accelerazione angolare della testa che come è noto sono rappresentati dai canali semicirculari. Questi tramettono ai nuclei dorsali del tetto l'informazione relativa alla velocità di rotazione della testa. L'informazione sarà integrata dal corpo mammillare, dal nucleo talamico antero dorsale ed infine dal subicolo corticale che fa già parte della formazione ippocampale. Le cellule griglia di Moser e le place cells o di posizione di Moser completeranno la mappa spaziale.

## **Cervelletto cognitivo e cervelletto predittivo (Bayessiano)**

Per quanto concerne le sindromi cerebellari è noto che le nostre abilità motorie siano la conseguenza di processi neuroplastici di apprendimento e che questi a loro volta sono frutto dell'attività

cerebellare (Schmahmann JD, Sherman JC, 1998. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain* 121:561-79) ha dimostrato che una lesione di quest'area si appalesa con deficit mnesici e di sequenza logica nonché con disturbi dell'affettività tanto da indurre l'autore a identificare una sindrome cerebellare affettivo-cognitiva non solo con compromissione delle funzioni esecutive, riduzione delle abilità visuo spaziali ma anche con deficit mnesici ed affettività inappropriata.

Si ipotizza inoltre che l'importanza del ruolo rivestito dal verme dorsale cerebellare sia determinata dal fatto che esso possiede ampie reti neuronali in connessione con l'area prefrontale, parietale posteriore, temporale superiore e limbica.

Nel 1988 R.F. Thompson (the neural basis of basic associative learning of discrete behavioral responses. *Trend Neurosc.* 11:152-155) dimostra l'influenza del cervelletto nel mediare il riflesso condizionato di ammiccamento e probabilmente anche altre forme di condizionamento classico. Non è ancora chiaro però l'aspetto più importante. In definitiva se il cervelletto svolge solo il compito di impostare la strategia del compito o sia esso stesso sede della memorizzazione dell'attività svolta.

Non a caso la memoria implicita è conservata negli anziani e financo nelle fasi iniziali del morbo di Alzheimer. Queste condizioni non determinano processi degenerativi né dell'amigdala né del cervelletto.

Il condizionamento rappresenta di per sé una forma di memoria implicita. Aristotele è stato il primo a capire che certi tipi di apprendimento richiedono un'associazione di idee. Teoria poi accolta dai fondatori della psicologia moderna (J.Locke, D. Hume, e J. Stuart Mill).

La funzione più interessante e, se vogliamo, coinvolgente è quello predittiva.

Spesso si fa riferimento al nostro cervello come un organo bayessiano. Quest'ultimo termine è mutuato dalla matematica e dal teorema di Bayes. Il teorema di Bayes (conosciuto anche come formula di Bayes o teorema della probabilità delle cause), proposto da Thomas Bayes, deriva da due teoremi fondamentali delle probabilità. Viene impiegato per calcolare la probabilità di una causa che ha scatenato l'evento verificato. Si afferma che il nostro cervello sviluppa modelli bayessiani poiché in pochi millisecondi, rispetto ad una situazione, calcola in modo predittivo la probabilità che la nostra conseguente strategia di comportamento dia il risultato migliore per noi. Se tale previsione risulterà corretta, i centri dopaminergici (prevalentemente il nucleo accumbens septi) ci premieranno mettendo in circolo una buona dose di "droga endogena" che è la dopamina. Viceversa sarà compito del nucleo cingolato anteriore "correggere il tiro", ad evitarci successive magre figure. Quello che qui più conta è che il suddetto processo decisionale è solo in minima parte svolto dalle aree corticali. Decidiamo con il sistema emozionale ed un buon centro previsionale è il cervelletto.

Le neuroscienze ci hanno dimostrato che esistono aree fonte della previsione che inviano input di inibizione ad aree bersaglio, aree sito, che così preallertate in modo da reagire a segnali anche di minima intensità

È questa una funzione predittiva, basata sull'attesa. La nostra neurofisiologia è basata sull'attesa e sulla ricompensa che deriva dalla corretta previsione. E non è certamente casuale se anche la nostra Fede è basata sull'attesa. La Resurrezione sarà infatti compiuta quando sarà ricompensata " la nostra attesa della tua venuta".

Il sistema Nervoso è in grado di prevedere correttamente un evento solo se questo non ha una modalità casuale, non randomizzata. Entra pertanto il concetto di relazione temporale, di ritmo ed in definitiva di aspettativa temporale. Il compito di attivazione e modulazione corticale utili a capire quando si potrebbero verificare degli stimoli prevedibili è svolto dal cervelletto con l'ausilio dei gangli della base e delle aree frontali (Mestres-Missé A, Trampel R, Turner R, Kotz SA. Uncertainty and expectancy deviations require cortico-subcortical cooperation. *Neuroimage.* 2017 Jan 1;144(Pt A):23-34. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.05.069. Epub 2016 Jun 1).

Solo se gli input cerebellari sono coerenti temporalmente, ritmici, la corteccia frontale potrà rispondere attivando coerentemente le strutture sottocorticali e queste a loro volta le aree sensitive. Grazie all'attività ritmico previsionale il cervelletto svolge un ruolo di influenza relativamente all'apprendimento di semplici comandi e sull'efficienza di strutture corticali. In definitiva non ci stupisce che il termine dismetria cerebellare (quale errata previsione di movimento) possa essere anche di pensiero.

Dismetria cerebellare del movimento e del pensiero in analogia al concetto di equilibrio che può essere riferito non solo all'equilibrio nel movimento ma anche a quello interiore.

## Nevrosi ed otoneurologia

Da queste premesse non ci sorprenderà evidenziare che la sintomatologia otoneurologica (vertigine, disequilibrio, sbandamento ecc.) è di frequente (se non costante) riscontro allorché si descrivono i quadri delle diverse forme di nevrosi. Interessante il lavoro di A. Hagr del Department of Otolaryngology, King University Hospital, Riyad "comorbid Psychiatric Conditions of Benign Paroxysmal Positional Vertigo".

Esaminati 50 soggetti affetti da Vertigine Parossistica Posizionale Benigna, 30 dei quali (60%) presentavano disturbi neuropsichiatrici di accompagnamento ed in particolare 28% di tipo psicosomatico, 28% ansia ed insonnia, 34% disturbi di relazione sociale ed il 10% una grave forma di depressione.

Rientrano tra le nevrosi, per lo più determinate da un conflitto inconscio, i disturbi d'ansia (disturbo di panico senza agorafobia, disturbo di panico con agorafobia, agorafobia senza un disturbo di panico riconosciuto, fobie, disturbi ossessivo-compulsivi, disturbo post traumatico da stress, disturbo acuto da stress, disturbo d'ansia generalizzata), i disturbi somatoformi (somatizzazioni, somatoformi indifferenziati, disturbi algici, ipocondria ed alcune forme di disturbo di dimorfismo corporeo), i disturbi istrionici della personalità ed i disturbi ossessivo-compulsivi della personalità.

L'attacco di Panico (DSM IV) determina nella persona un improvviso stato di terrore con il conseguente impulso alla fuga e la comparsa di almeno quattro dei seguenti sintomi: palpitazioni, sudorazione, tremori, dispnea, precordialgie, nausea, sensazione di sbandamento, instabilità, testa leggera, paura di morire e/o d'impazzire, brividi, vertigini. Il Disturbo Post Traumatico da Stress (DSM IV) è caratterizzato dal rivivere con manifestazioni di terrore e di impotenza, un momento particolarmente traumatico del proprio vissuto. Per l'otoneurologo l'importanza di questa sintomatologia neuropsicologica non è data dal fatto che questo quadro possa determinare l'insorgenza di sintomatologia vertiginosa ma, al contrario, dalla possibilità che un'evenienza tanto stressante (Teggi), come la vertigine, possa determinare, sia nell'adulto che nel bambino, la comparsa di disturbo post traumatico da stress. Il DPTS crea nel paziente profondo disagio, lo induce ad evitare tutto ciò che può ricordargli l'evento subito e si crea un circolo vizioso che porta a comportamenti in un primo momento ridotti, poi di indifferenza e talvolta di depressione. Questa, come si è visto, per altri motivi determina una condizione di disequilibrio che a sua volta rinforza la sintomatologia del disturbo post traumatico da stress. Il DPTS si definisce acuto se di durata inferiore a tre mesi, viceversa è identificato come cronico.

Ecco che la vertigine può assumere una valenza positiva in quei tipi di soggetti che hanno bisogno di essere "sostenuti", di appoggiarsi a qualcuno. E chi più di un vertiginoso deve essere sostenuto? Accade così che la vertigine diventa ben vissuta da tante persone: una ben-attia.

## Le vertigini voluttuarie: alcool, cannabis

In analogia con quanto esposto per il sistema uditivo, dobbiamo ora occuparci degli effetti positivi della patologia vestibolare. Può sembrare un tema impossibile da svolgere eppure basti pensare a quanti ballano, frequentano al luna park quelle ferrovie in miniatura a percorso parabolico (ottovolante o montagne russe in alcuni paesi dette, pensate un po', americane), si fanno una canna o si ubriacano o... ridono a crepapelle e si innamorano.

Sono tutte condizioni nelle quali l'effetto finale è una vertigine. In questi casi non c'è una patologia da alterato input periferico, né dell'integratore centrale cerebellare né, infine, un errore della mente del soggetto. Sussiste solo la libera volontà di provare coscientemente il senso della vita: l'altalenarsi tra conscio ed inconscio, tra istinto e ragione e volutamente lasciarsi andare. In questi casi si potrà parlare di Ben-attia (F. Oliviero).

Se normalmente ogni tanto possiamo scegliere di lasciarci andare provocandoci le vertigini, quanti soffrono di vertigini croniche patologiche vivranno nel terrore di non potere controllare il proprio io, il proprio corpo ed eviteranno tutto ciò che possa determinare in loro la recrudescenza della sintomatologia. In altri termini il vertiginoso cronico è impossibilitato a spaziare oltre i confini dell'io. La vertigine come espressione di una spirale simile a quella di una galassia, perché la galassia è punto dell'universo. Uni-verso, verso l'uno. Ma anche la vertigine è uni-verso, verso l'uno. Dove l'uno è il nostro corpo. Le vertigini confermano che il nostro corpo è al tempo stesso elemento dell'esterno che entra dentro di noi ma anche della nostra interiorità psichica proiettata verso l'esterno. Le vertigini pongono il corpo al centro dell'uni-verso e si mostrano con una sintomatologia rotatoria da tutti rappresentata graficamente come una spirale, una galassia. Ecco la vertigine intesa come non corpo e quindi come vuoto, frutto di percezione di perdita interiore o esterna. Non corpo inteso come vuoto che è a sua volta anche realtà pur essendo un vuoto, hanno indotto D. Quinodoz a portare avanti la teoria degli estremi, di fare entrare in gioco i due estremi psichici dell'angoscia e del piacere e di operare nel campo delle vertigini su base emozionale.

Iniziamo dalla sbronza. Gli estimatori di Bacco affermano che il vino è l'unico alimento che esalta i cinque sensi: olfatto, gusto, vista, tatto. Restava escluso l'udito e per questo l'uomo ha inventato il brindisi (dal tedesco bring dir's, porto questo-calice-a te). In realtà i predetti hanno dimenticato il sesto senso: l'equilibrio anch'esso piacevolmente coinvolto dai fumi dell'alcol. Questa sostanza produce effetti diretti al sistema dell'equilibrio che sono ben noti ai poliziotti degli Stati Uniti, vedremo poi perché. La cupola leggera.

L'alcol è un anestetico che svolgendo la stessa azione sui centri inibenti troncoencefalici determina comportamento euforico. Gli effetti oltre ad essere diretti sono conseguenza del coesistente deficit di assorbimento della Vit B1, tanto che i quadri più conclamati (Malattia di Wernicke) determinano nistagmo spontaneo e paralisi coniugata dello sguardo, prevalentemente verticale. Nei casi da intossicazione acuta può manifestarsi un nistagmo (ny) ponendo il paziente su un fianco (ny di posizione), persistente ed a direzione variabile, più frequentemente, per interruzione delle vie nervose che collegano i nuclei vestibolari al vestibolocerebello, si osserva un ny bidirezionale, orizzontale che, sempre ponendosi su un fianco, batte verso il basso (geotropo).

In questi casi si parla di nistagmo posizionale alcolico (positional Alcoholic Nystagmus, P.A.N.) segno semeiologico ben noto ai poliziotti americani che fanno distendere gli automobilisti per terra per valutare l'eventuale guida in stato di ebbrezza. L'alcol diffonde facilmente nell'orecchio interno, rende più leggera la cupola del canale semicircolare laterale rispetto alla "sua" endolinfa (ecco perché la ricerca semeiologica prevede la posizione di fianco). In genere il Nistagmo A.P. è osservabile in un periodo che va dai 30 minuti alle tre ore dopo l'assunzione. È possibile che nelle fasi successive la direzione del ny si inverta. Pertanto realmente l'alcol "fa venire le vertigini", ma nulla di buono.

## La vertigine dal gran ridere

Certamente più interessante, piacevole e soprattutto innocuo il legame risata-vertigine.

Ridere è una modificazione fisica del volto, indicativa di uno stato emotivo, in genere di benessere, allegria, piacere, ottimismo, che, allorché si presenta in modo prolungato e fragoroso, caratterizza la risata, contrazione dei muscoli della faccia accompagnata da scatti delle corde vocali. È proprio il suono emesso durante la risata che ne è all'origine del suo nome. "Ridere" ha la stessa radice etimologica di "stridere", gridare acutamente ed aspramente. Solo a carattere di curiosità sempre dal latino "stridere" derivano i termini "Strega" ed il più dolce "strudel", con la sua sfoglia avvolta a vortice, gorgo.

La risata è tipica dei primati più evoluti ed in genere rappresenta la conseguenza ad uno stimolo emotivo, anche se può essere riprodotta artificialmente con il "solletico", o con la somministrazione di ossido di diazoto o gas esilarante (N<sub>2</sub>O, protossido d'azoto) che in realtà è un narcotico sintetico che appartiene al gruppo delle droghe dissociative. Anche il "riso sardonico", che è noto agli specialisti quale sintomo del tetano deve il proprio nome alle conseguenze da ingestione di una pianta, la *Herba sardonia* o *Oenanthe crocata* (prezzemolo del diavolo) che cresce in Sardegna e la cui ingestione, ad alte dosi, uno spasmo che fa ridere involontariamente. Sempre a curiosità, questa erba veniva usata nell'antichità prima dei sacrifici umani, sicché il malcapitato saliva sull'ara sacrificale dove sarebbe stato fatto allo spiedo... ridendo.

Il riso si manifesta con una modificazione del ritmo respiratorio con intercalate sospensioni dell'espiazione, movimenti della gola e reazioni muscolari concatenate prima dei muscoli mimici e successivamente dei muscoli trapezio e sternocleidomastoideo. Inizia con un profondo respiro, successivo rilasciamento della muscolatura cervicale con movimento della testa all'indietro, attivazione di ben 15 muscoli mimici e successivamente del collo,

diaframma, addome, emissione di un suono regolare, esplosivo e irrefrenabile che può sembrare una "a", una "e", una "i", una "o" o, infine, una "u". Quando il fiato si è esaurito, si inspira altra aria e le variazioni sillabiche riprendono. Se sono vigorose ed intense, i muscoli di mandibole e addome cominciano a provocare dolore e gli occhi a lacrimare. Ridere è una sorta di linguaggio sociale, un modo per mettersi in relazione con gli altri, per stabilire un legame, esprimere apprezzamento, ma anche per umiliare. Soprattutto nei convegni, anche a carattere politico, rappresenta anche un modo per esprimere solidarietà o senso di condivisione di idee anche tra esponenti di partiti diversi.

Secondo Platone ridere rappresentava un disturbo per l'ordine, Socrate ne raccomandava un uso parsimonioso, Aristotele riteneva che distinguesse l'uomo dalla bestia, Pitagora proibiva la risata ai suoi discepoli, Hobbes la considerava un'espressione di superiorità, di potere e di gloria e infine Freud la vedeva come una valvola di sicurezza per sfogare energia repressa.

Si distinguono risate liberatorie, sincere, false, impostate, autoritarie, beffarde, maligne, di paura, stupore e di tipo nervoso o isteriche. Ogni tipo di risata può essere identificata anche dal suono laringeo prodotto.

La vera risata gioiosa e contagiosa emette la vocale "a" (ah, ah, ah) e si accompagna ad un movimento di apertura delle braccia. Il suono "e" (eh, eh, eh) è tipico del riso beffardo e di circostanza esprime un'emozione di difesa, la postura tende a protrarsi indietro, il dito indice è parallelo al suolo ad indicare l'oggetto della beffa. Non a caso la usa chi vuol far credere di aver capito tutto e non ha capito proprio nulla ed in questo caso ride "a mezza bocca". Segno di malignità repressa è la risata in "i" (ih, ih, ih), caratteristica dello sghignazzare e spesso accompagnata dall'indicazione, con indice verso il basso, della vittima della nostra malvagità. È la risata del personaggio dei cartoon Willy il coyote che, ridendo in "i", provava a mettere in difficoltà il povero struzzo Beep Beep. La stessa risata era di mia frequente osservazione nei professori di matematica quando mi proponevano un quesito. Ridere con l'emissione di una "o" (oh, oh, oh) esprime la meraviglia di chi non riteneva che si sarebbe dovuto trovare in quella condizione, nella postura in genere il pugno è chiuso. Molte donne di età avanzata ridono in "o" quando ricevono un complimento galante. La risata in "o" ha reso famosi Stan Laurel ed Oliver Hardy, i comici che, proprio per il paradosso delle loro situazioni, ridevano spesso in "o". L'emissione di una sonorità in "u" esprime infine paura, pugno chiuso e postura retratta. Quale condizione emotiva scatena in noi la risata e quali le vie neurologiche che ne determinano la mimica e la postura? Secondo Desmond Morris la risata può essere interpretata come un pianto interrotto.

Il bambino alla nascita è in grado di piangere, sorridere (Subridere reazione mimica involontaria) ma non di ridere. La risata presuppone infatti un elevato grado di coscienza del sé: l'homo ridens è il presupposto dell'homo sapiens (Ferrario G).

Pur piangendo il neonato, però, durante il pianto, non lacrima. Lo ha osservato Charles Darwin il quale, toccando involontariamente con il polsino della camicia gli occhi del figlio piangente, ha osservato che la camicia restava asciutta. La lacrimazione compare successivamente intorno al quarto-sesto mese di vita, quale segnale di informazione nella comunicazione frontale.

È utile per la nostra trattazione ricordare che il pianto è caratterizzato da un'inspirazione prolungata e da una successiva emissione di aria e di sonorità, che sussiste un coinvolgimento della muscolatura mimica ed è presente, dal quinto mese di vita, lacrimazione.

Nella risata all'inspirazione iniziale segue un'emissione "interrotta" di aria sempre accompagnata da emissione vocale e da un coinvolgimento almeno iniziale della muscolatura mimica con lacrimazione. Sembra pertanto che i due fenomeni si differenzino tra loro solo per il ritmo di emissione dell'espiazione: continua nel pianto, interrotta nel riso.

Per comprendere a pieno il concetto di risata quale espressione di "pianto interrotto" (Desmond Morris), dobbiamo cercare di ricordare quale situazione fosse in grado nella nostra infanzia di determinare ilarità.

Da piccoli ridiamo allorché persone a noi note mimano impressionanti smorfie, propongono il gioco (di per sé spaventoso) del cucù, setti bau bau o comunque ci faceva ridere ogni condizione nella quale una figura amicale proponeva qualcosa di pauroso. Tale condizione di ambivalenza nella quale una situazione di pericolo, che scatenerrebbe il pianto, è proposta da una persona amica e la conseguente difficoltà a piangere liberamente, determina una condizione di "pianto interrotto" che identifichiamo quale risata. Gli stessi giochi che destano ilarità in un bambino, se proposti da una persona sconosciuta determinerebbero il pianto e non una risata.

Da adulti il concetto di ambivalenza gioco-paura, reale-irreale è alla base dell'umor, che è un sottile confine tra ciò che è possibile e ciò che è impossibile. Se la barzelletta ed il suo narratore non riescono a riprodurre l'esatta miscellanea delle due componenti, cessa l'ambivalenza e nessuno ride.

Simile l'ipotesi freudiana e l'euforia non sarebbe altro che "lo stato d'animo di un'età nella quale eravamo soliti provvedere con poco dispendio alla nostra attività psichica, lo stato d'animo della nostra infanzia, nella quale non conoscevamo il comico, non eravamo capaci di motteggiare e non avevamo bisogno dell'umorismo per sentirci felici di vivere" (Freud, 1905).

Analogamente Arthur Schopenhauer affermava che il riso è provocato dalla percezione di un contrasto tra concetto astratto e oggetto reale, è un fenomeno tipicamente umano.

Come tipicamente umano è il pianto, che non è espressione, come comunemente si crede, del dolore, ma della pietà verso sé stessi, ossia di un sentimento mediato e condizionato dalla ragione.

Anche il solletico provoca il ridere, ma solleticare significa stimolare contemporaneamente i recettori tattili superficiali (piacere) e profondi del dolore e ricreare artificialmente la condizione di ambivalenza.

Nelle condizioni di stress psicologico, nevrosi e di dissociazione della personalità è facile osservare che si passa facilmente e senza alcun apparente motivo, dal pianto al riso e viceversa.

Nella vita quotidiana sappiamo che non c'è funerale senza risata e non c'è matrimonio senza pianto.

Relativamente alle vie neurologiche coinvolte nella risata sappiamo che essa coinvolge entrambi gli emisferi cerebrali. Attiva una zona corticale che assiste l'area motoria principale nel controllo dei movimenti. L'esistenza di un'area corticale frontale che controlla il meccanismo della risata è dimostrata sperimentalmente con la stimolazione elettrica dell'area e dalla conseguente risata immediata e irrefrenabile.

Sappiamo inoltre che uno stesso spettacolo è molto più divertente e scatena maggiori risate se si è in compagnia. Per spiegare l'irresistibilità, la contagiosità, dell'altrui risata si è ipotizzata l'esistenza negli esseri umani di una sorta di detector uditivo, un circuito di neuroni che risponde unicamente alla risata o l'attivazione dei neuroni specchio.

Attivato il meccanismo corticale della risata, i conseguenti movimenti tipici del ridere sono di pertinenza del tronco encefalo dal quale emergono tutti i nervi cranici tranne l'olfattivo (1° paio dei nervi cranici) e l'ottico (2° paio n.c.) che non terminano a livello del tronco encefalo ma rispettivamente nel bulbo olfattivo e nel nucleo talamico genicolato laterale.

Le dodici paia di nervi cranici sono implicate in tre funzioni principali:

- innervazione motoria e sensitiva del capo e collo,
- innervazione degli organi di senso specifici
- innervazione parasimpatica dei gangli autonomi che controllano le funzioni viscerali quali il respiro, la frequenza cardiaca, la pressione sanguigna, la tosse e la deglutizione.

È facile intuire che queste ultime sono tutte attività tipiche del ridere e cercheremo di dimostrare che la risata è una sorta di scossa elettrica (in realtà un impulso chimico) che coinvolge il tronco encefalo ed il parasimpatico, attivando tutti i nervi cranici motori o misti.

Infatti i sistemi motivazionali agiscono sia attraverso il sistema somatico che attraverso un sistema più "indipendente": il sistema nervoso autonomo o vegetativo. Questo è distinto in sistema simpatico e parasimpatico. Il primo media le risposte allo stress, determinando delle risposte analoghe a quelle che vorremmo quando vogliamo sembrare "simpatici" ad una bella donna: innalzamento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa. Il sistema parasimpatico tende all'omeostasi (diminuisce la frequenza cardiaca, abbassa la pressione arteriosa, orienta al rilassamento). L'ipotalamo è il principale centro di controllo

del Sistema nervoso Autonomo ed invia fibre sia al sistema simpatico che parasimpatico. A sua volta esso risulta influenzato dai sistemi motivazionali corticali e limbici oltre che dal tasso di insulina e glucosio.

L'attivazione dei nuclei dei nervi motori troncoencefalici del sistema somatico può essere diretta o indiretta, in quest'ultimo caso mediata dal sistema limbico e dall'ipotalamo.

Quest'ultimo è un importante centro di controllo per il sistema nervoso autonomo e riceve input sia corticali che dall'ippocampo e dall'amigdala. Le numerose afferenze che riceve fanno sì che il sistema nervoso autonomo sia influenzato da stimoli viscerali, mentali ma soprattutto emotivi. A sua volta l'ipotalamo invia impulsi ai nuclei autonomi del tronco encefalo e del midollo spinale. Risultano pertanto evidenti i rapporti diretti tra mondo delle emozioni-sistema nervoso autonomo (ipotalamo) e nuclei motori tronco encefalici, osservazione importante per la nostra trattazione, essendo questi nuclei fondamentali nel determinismo dei movimenti della risata.

Alcuni nervi cranici (oculomotore, faciale, glossofaringeo e vago) inoltre contengono neuroni parasimpatici pregangliari (il cui mediatore chimico è l'acetilcolina, Ach). I gangli parasimpatici innervano lo sfintere pupillare e i muscoli ciliari, le ghiandole lacrimali, i visceri toracici ed addominali e la vescica urinaria. Pertanto più che di impulso elettrico occorre parlare di impulso chimico, da mediatori o neurotrasmettitori (Ach).

I dodici paia di nervi cranici del tronco encefalo, oltre al loro nome specifico che ne indica la funzione, sono indicati da numeri romani da I a XII, a specificarne l'ordine, in senso rostro caudale, con il quale attraversano la dura madre. Sappiamo che alcuni sono puramente motori (oculomotore, trocleare, abducente, accessorio spinale e ipoglosso), altri esclusivamente sensitivi (olfattivo, ottico, vestibolo cocleare) e infine un ultimo gruppo è costituito da neuroni misti quindi a componente sia motoria che sensitiva (trigemino, faciale, glossofaringeo, vago).

Solo il nervo trocleare (IV nervo cranico) emerge dalla zona dorsale del tronco encefalo, gli altri o dalla regione ventrale (oculomotore, III n. c., abducente VI n.c., ipoglosso, XII n.c.) o da quella laterale (trigemino, V n.c., faciale, VII n.c., statoacustico VIII n.c., glossofaringeo, IX n.c., vago, X n.c., ed accessorio, XI n.c.)

I principi che presiedono all'organizzazione dei nervi cranici sono simili a quelli dei nervi spinali, anche se risultano più complessi sia lo sviluppo embriologico della regione che le funzioni da strutturare. Mentre nel midollo spinale identifichiamo due soli tipi di motoneuroni (somatico e viscerale) nel tronco encefalo ne riconosciamo tre: somatico, viscerale generale e viscerale speciale. In neurobiologia l'aggettivo viscerale fa riferimento all'innervazione del muscolo liscio e cardiaco e delle cellule secernenti, strutture controllate dal sistema nervoso autonomo simpatico e parasimpatico. I motoneuroni somatici (derivanti dal III, IV, VI e XII paio di n.c.) e viscerali speciali, o branchiali (derivanti

dal V, VII, IX, X e XI paio di n.c.) innervano i muscoli scheletrici di capo e collo anche se con modalità diverse a seconda della loro derivazione embriologica: dai miotomi le fibre somatiche e dagli archi branchiali le fibre viscerali speciali per questo dette appunto branchiali. I motoneuroni viscerali generali (derivanti dal III, VII, IX e X paio di n.c.) sono neuroni parasimpatici pregangliari e regolano l'attività di ghiandole, vasi e muscolatura liscia.

Il meccanismo della risata coinvolge prioritariamente il nervo faciale, VII paio di nervi cranici. Trattasi di un nervo misto la cui componente sensitiva innerva i due terzi anteriori della lingua. Le sue fibre motorie presiedono ai movimenti dei muscoli mimici del volto, quelli coinvolti principalmente nel meccanismo della risata. Innerva inoltre il muscolo platisma, stiloideo, digastrico ed infine il muscolo stapedio.

Grazie all'attivazione del nervo faciale, nella risata si osserva inizialmente un ampliamento longitudinale della bocca (sorriso) che, nel ridere sincero, è bilaterale e simmetrico. Dubitare pertanto di quanti, come ad esempio molti politici nei manifesti elettorali, sorridono "a mezza bocca".

Nella risata al sorriso segue la chiusura degli occhi e successivamente, per attivazione del vicino nucleo parasimpatico paraganigliare muconasolacrimale del nervo faciale, lacrimazione e pienezza nasale.

Se il ridere persiste e l'emozione è particolarmente coinvolgente, "cedono" di seguito anche gli altri nervi motori troncoencefalici.

L'attivazione dei nervi oculomotore, trocleare ed abducente determinano movimenti, non sempre controllati, dei bulbi oculari, spesso non riferiti per la contemporanea chiusura delle palpebre e per la frequente lacrimazione.

Successivamente, se persiste l'ilarità, seguirà la stimolazione del nucleo ambiguo del troncoencefalo e pertanto dei nervi glossofaringeo (IX n.c.), vago (X n.c.) e dell'accessorio (XI n.c.). Il nucleo ambiguo è una sottile colonna di motoneuroni, dorsale al nucleo olivare superiore, che innerva, tramite la radice superiore del nervo accessorio e dei nervi vago e glossofaringeo, i muscoli del palato molle, faringe, laringe, oltre alle fibre muscolari dell'esofago superiore (tranne il tensore del velo palatino che è di pertinenza del V n.c.). L'attivazione di queste aree fa sì che chi ride deglutisca continuamente (IX n.c.) e senta spostarsi continuamente faringe e laringe (X n.c.) sino ad affogarsi. Il nucleo ambiguo riceve afferenze dai nuclei sensitivi troncoencefalici specialmente dai nuclei spinale del trigemino e del tratto solitario. Tali rapporti sono alla base dei colpi di tosse, senso di vomito, dolore allo stomaco che accompagnano le risate più fragorose. I nervi cranici glossofaringeo e vago contengono anche delle fibre efferenti pregangliari parasimpatiche. Ricordiamo il nucleo salivatorio inferiore del glossofaringeo i cui assoni raggiungono il ganglio otico e le cui fibre post gangliari contribuiscono all'innervazione parasimpatica della parotide, con conseguente sua vasodilatazione ed aumento di secrezione.

Ne deriva aumento della salivazione durante la risata. Più importante nel nostro caso il nucleo parasimpatico del vago i cui assoni terminano nei gangli del plesso polmonare e nei visceri addominali e fanno sì che chi ride aumenti il ritmo respiratorio ed avverta i movimenti diaframmatici. Istintivamente il ridente dovrà toccarsi la pancia con la mano, in genere la sinistra, essendo la destra (comandata dal lobulo parietale accessorio sinistro) impegnata a dare ritmo alla comunicazione.

Anche se topograficamente abbiamo assimilato l'accessorio, XI n.C. al vago ed all'ipoglosso, la sua influenza nella risata merita anche un discorso a parte. La componente motoria di questo nervo si distribuisce ai muscoli sternocleidomastoideo e trapezio omolateralmente, anche se il controllo operato dalle fibre corticospinali sono sia crociate (sul trapezio) che dirette (sullo sternocleidomastoideo). Durante la risata l'attivazione del nervo accessorio provoca movimento della testa indietro e di lato ma soprattutto spostamenti involontari e frequenti della spalla che sembra ruotare nello spazio. La stimolazione del nervo ipoglosso (XII n.c.), che distribuisce le sue fibre alla muscolatura intrinseca ed ai tre muscoli estrinseci della lingua (genioglosso, stiloglosso, ioglosso) accentua i movimenti della lingua.

L'eccessiva ilarità comporta alla lunga un certo disagio per il quale chi ne è colpito cerca, se è seduto, di alzarsi o, se è in piedi, di cambiare posizione. Ma l'eccessiva stimolazione vagale (X n.c.), posturale e cervicale (XI n.c.) e limbica contribuiscono a sensibilizzare il sistema vestibolare determinando quella piacevole condizione di disequilibrio che possiamo definire "Vertigine dal gran ridere". Di conseguenza si tende a cadere, la qualcosa, ricreando quel conflitto emozionale tra reale ed irreale che alla base del fenomeno, aggrava gli effetti: si ride di più, aumenta la tosse ed il senso di vomito.

La condizione paradossale determinata prevalentemente dall'incapacità di potersi controllare, la contagiosità del riso, il perdurare della primitiva causa dell'ilarità continuano a stimolare il sistema nervoso centrale, ma, essendo stati attivati i nuclei motori di tutti i nervi cranici, non sono disponibili altri meccanismi in grado di potere esaurire lo stimolo tramite un movimento. Anche il sistema parasimpatico come abbiamo evidenziato è stato già sottoposto a notevole stress. Attivati il nucleo salivatorio superiore ed il nucleo nasolacrimal del faciale, il nucleo salivatorio inferiore del glossofaringeo ed il nucleo motore dorsale del vago, restano disponibili a ricevere lo stimolo solo i nuclei sacrali parasimpatici, specialmente quelli della vescica urinaria. Ecco perché se proprio lo stimolo divertente persiste, rilasciamo per il gran ridere la vescica urinaria con intuitive ed imbarazzanti conseguenze.

Maciej Buchowski della Vanderbilt University di Nashville hanno calcolato il dispendio energetico causato dal gran ridere. Le persone che ridono abitualmente almeno quindici minuti al giorno, possono perdere in un anno anche due chili di peso.

Secondo la ricercatrice Helen Pilcher la risata produce nel nostro organismo gli stessi benefici effetti di un esercizio aerobico: aumento del battito cardiaco e del flusso sanguigno, attivazione dei muscoli addominali, aumento della luminosità del viso grazie all'esercizio dei muscoli mimici. Si potrebbe obiettare che anche il pianto dovrebbe produrre gli stessi effetti.

Paul Ekman ha dimostrato che se si assume un atteggiamento, una mimica, felice si può condizionare il nostro umore e se ci si comporta come una persona felice alla lunga si è felici. Da qui l'importanza dei centri di clown terapia negli ospedali specie pediatrici.

Le nuove acquisizioni sui neuroni specchio (Rizzolatti) ci hanno fatto comprendere che osservare l'espressione altrui fa sì che ne condividiamo l'emozione. L'espressione seriosa e distaccata di molti medici non fa altro che aumentare il senso di solitudine del paziente e condurlo verso la paura della non guarigione.

## Vertigine da bacio

Anche il bacio scatena sintomatologia otoneurologica, tanto da indurmi a classificare la vertigine da bacio.

In realtà più che di vertigine dovremmo fare riferimento ad una condizione tra il disequilibrio ed il disorientamento spaziale. La percezione di ferormoni, l'increzione di endorfine e la stimolazione delle vie dopaminergiche limbiche, adrenergiche e, nella donna di ossitocina, creano una tempesta neurovegetativa che si manifesta con il ben noto corteo sintomatologico.

Peraltro nel serpente la lingua svolge funzioni di orientamento. Questo rettile apode, presenta un blocco giovanile nello sviluppo dell'orecchio medio (pedomorfosi) e pertanto solleva il capo ed esce la lingua per orientarsi.

## Otoneurologia e "fenomeni paranormali". Allucinosi autoscopica, autoscopia e sdoppiamento

Il sistema vestibolare è coinvolto nella percezione che abbiamo del nostro corpo. Nel 2008 O. Blanke e T. Metzinger pubblicano (trends cogn. Sci. Jan 13(1)7-13) l'articolo "Full-body illusions and minimal phenomenal selfhood". Gli autori Quali si chiedono quali siano le condizioni minimamente sufficienti per l'apparizione di un sé fenomenale, cioè l'esperienza cosciente fondamentale di essere qualcuno. Quali siano le condizioni necessarie per l'autocoscienza in ogni tipo di sistema.

Nel 2012 JE Aspell et Al. in "Multisensory perception and bodily self-consciousness: from out-of body to inside-body experience"

(In: Murray MM, Wallace MT, editors. *SourceThe Neural Bases of Multisensory Processes*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2012. Chapter 24 *Frontiers in Neuroscience*) ribadiscono che studi sperimentali su soggetti sani sono stati ispirati da un insieme insolito e rivelatori di fenomeni neurologici - fenomeni autoscopici - in cui il senso del corpo nel suo complesso viene interrotto in modi diversi e che possono essere causati da un'anomalia sottostante nell'integrazione multisensoriale di input fisici globali (Blanke e Mohr 2005). Gli autori esaminano innanzitutto come la comprensione scientifica dell'autocoscienza corporea e dei suoi meccanismi multisensoriali possa trovare vantaggio dallo studio dei fenomeni autoscopici.

Ecco che fenomeni come l'allucinosi autoscopica "Ti vedo uguale a me ma so che non sei me", l'autoscopia nella quale il soggetto non riesce più a differenziare il sé reale dall' "altro", e lo sdoppiamento extracorporeo, possono trovare giustificazioni in patologie, anche transitorie, dei circuiti dell'equilibrio.

L'autoscopia è frequente nei soggetti con lesioni della giunzione temporo parietale che è una delle aree di proiezione corticale delle vie vestibolari.

Di analogo indirizzo C. Lopez che nel 2013 pubblica "A neuroscientific account of how vestibular disorders impair bodily self consciousness" (*frontiers in integrative neuroscience*). si afferma che i disordini vestibolari sono stati correlati ai deficit cognitivi nella navigazione spaziale e nei compiti di memoria. Meno frequentemente, percezioni corporali anormali sono state descritte in pazienti con disturbi vestibolari. Le forme alterate di autocoscienza corporea includono, secondo gli autori, l'immagine corporea distorta e lo schema corporeo, l'ubicazione disincarnata (esperienza extracorporea), il senso alterato dell'agire, nonché esperienze più complesse di dissociazione e distacco dal sé (depersonalizzazione). In questo articolo, si ipotizza che i disordini vestibolari creano conflitti sensoriali o discrepanza nelle regioni cerebrali multisensoriali, producendo incoerenza percettiva e anomalie del corpo e dell'auto percezione.

Pfeiffer e Blanke ne "Multisensory origin of the subjective first-person perspective: visual, tactile, and vestibular mechanisms" (*PLoS One*. 2013 Apr 22;8(4):e61751. doi: 10.1371/journal.pone.0061751. Print 2013) giungono agli stessi risultati con una ricerca sperimentale. In tre esperimenti hanno studiato gli effetti del conflitto visuo-tattile e visuo-vestibolare sulla percezione della gravità in tre aspetti dell'autocoscienza corporea: autoidentificazione, auto-ubicazione e direzione esperta della prospettiva in prima persona. La stimolazione robotica visuo-tattile è stata somministrata a 78 partecipanti in tre esperimenti. Inoltre, abbiamo presentato ai partecipanti un corpo virtuale visto da una prospettiva elevata e diretta verso il basso mentre giacevano supini e stavano quindi ricevendo spunti vestibolari e posturali su una prospettiva diretta verso l'alto. In queste condizioni, hanno studiato gli effetti di diversi gradi di conflitto

visuo-vestibolare, misurazioni ripetute durante l'induzione di illusione e la relazione con una misura classica dell'integrazione visuo-vestibolare. Estendendo precedenti scoperte sui cambiamenti indotti sperimentalmente nell'autocoscienza corporea, mostriamo che l'autoidentificazione non dipende dalla direzione esperta della prospettiva in prima persona, mentre l'auto-ubicazione lo è. I cambiamenti nell'autocoscienza corporea dipendono dai segnali gravitazionali visivi. Le differenze individuali nella direzione della prospettiva in prima persona sono correlate alle differenze individuali nell'integrazione visuo-vestibolare. I dati rivelano importanti contributi dei segnali gravitazionali visuo-vestibolari all'autocoscienza corporea. In particolare, mostriamo che la direzione esperta della prospettiva in prima persona dipende dall'integrazione dei segnali visivi, vestibolari e tattili, nonché dalle differenze individuali nelle strategie visuo-vestibolari idiosincratice.

## Joseph Breuer

Probabilmente è personaggio noto a molti neuropsicologi meno probabilmente lo è per altrettanti otoneurologi dediti ai loro studi sul sistema vestibolare e sulla percezione uditiva.

Vissuto tra il 1842 ed il 1925 era un medico psichiatra austriaco considerato addirittura l'antesignano di Freud, essendo il precursore delle sue teorie sui fenomeni psicodinamici. Il celebre caso di Anna O. (Berta Pappenheim), descritto dal più noto Sigmond, fu inizialmente trattato con ipnosi da Breuer. Lo stesso divenne presto amico, oltre che di Freud, anche di Nietzsche (che in realtà si servì delle sue cure) ed il loro rapporto fu addirittura citato da Irvin Yalom nel volume "Le lacrime di Nietzsche".

Ma questa è storia nota. Perché citarla in un capitolo dedicato ad "Otoneurologia e psiche?".

Breuer, e questo probabilmente è meno noto, se da un lato intuì i rapporti tra nervo vago e fenomeni respiratori (onde il noto riflesso di Hering Breuer) contemporaneamente ma indipendentemente al fisico e matematico Ernst Mach (ricordate il "muro del suono?") è stato in assoluto il primo a descrivere nel 1873 il senso dell'equilibrio, il ruolo dei fluidi di bilanciamento dei canali semicirculari, superando il fisiologo Friedrich Goltz che nel 1870 aveva descritto il ruolo, singolo, dei canali semicirculari (*Über Bogengänge des Labyrinths in: Allg. Wien med Ztg*, 18 (1873), S. 598,606).

Breuer è stato il primo ricercatore che ha "riunito" in sé Otoneurologia e psiche.

Quando ho conosciuto la storia dell'infanzia di Giacomo Leopardi, ho provato una certa compassione per questo bambino al quale i genitori, Monaldo e Adelaide, impedivano, come ai fratelli Paolina e Carlo, qualsiasi attività ludica e proponevano

prevalentemente quella specificatamente cognitiva. Eppure il gioco infantile è presupposto per un corretto sviluppo anche mentale.

Osserviamo alcuni bambini che giocano e capiamo che, confrontandosi, essi stimolano la propria neurogenesi e neuroplasticità sia somatica che cognitiva. Gridano, fanno piroette, corrono e si rincorrono, cercano di capire chi resiste di più girando su se stesso. L'attività ludico, il reciproco "duello" infantile, non si basa quindi sul confronto di abilità cognitive (ad esempio ripetere poesie) ma prevalentemente sul mettere a dura prova le rispettive strutture otoneurologiche.

D'altronde l'archicerebellum, la parte più antica del cervelletto, nodulo e flocculo, funzionalmente è costituito esclusivamente dal vestibolocerebello a sua volta connesso ai nuclei vestibolari ed è pertanto coinvolto nel mantenimento e ripristino dell'equilibrio per la stazione eretta e la deambulazione nonché per gli atti di coordinamento tra i movimenti della testa e degli occhi che riconoscono nei canali semicircolari, nell'utricolo e nel sacculo i principali recettori. Per l'animale uomo è di primaria, vitale, importanza non solo il mettersi in piedi ma anche l'eventuale azione di fuga rispetto ad uno stimolo, spesso uditivo, potenzialmente pericoloso.

Non deve pertanto sorprendere se le funzioni otoneurologiche e cerebellari si pongano spesso al confine tra la componente più specificatamente somatica e quella psichica. Ed a ben guardare la vertigine è un'allucinoso spaziale e l'acufene un'allucinoso uditiva. Ci prefiggiamo il compito di introdurre l'analisi della sintomatologia otoneurologica (sordità, vertigine e/o disequilibrio ed acufeni) dal punto di vista psichico. Un'impostazione che deve essere comunque complementare e che ovviamente, ma credo risulti ben chiaro dalla premessa, non esclude che il suddetto corteo sintomatologico riconosca anche una natura somatica.

Useremo il "grimaldello" otoneurologico per cercare di comprendere, in senso lato, il legame tra l'ambito esteriore delle cose, come le patologie organiche, in quanto tali misurabili e quello interiore delle emozioni psichiche, al momento esclusivamente esperibili.

Come è possibile che la stessa sensazione (vertigine, sordità ed acufene), seppur in contesti differenti, possa essere percepita dallo stesso soggetto con una valenza positiva e con relativo senso di benessere e negativa con conseguente stato di sofferenza e prostrazione?

## Cui prodest? Il connettoma

Potrebbero essere naturali delle obiezioni.

La prima ad esempio è quella che indurrebbe ad affermare che essendo lo scrivente un otoneurologo, possa essere indotto ad

affermare che tutte le patologie sono vestibolari. Un po' come dire che "si vende ciò che si ha".

Errore.

Premesso che per brevità non abbiamo trattato tutte le esperienze di D. Zee (the neurology of eye movements(Oxford university press, 2015) sui disturbi oculomotori nelle lesioni cerebrali, nell'aprassia, nella demenza e nelle patologie psichiatriche. La via oculomotoria è via d'uscita del sistema vestibulo oculomotore . tutti i movimenti, tranne i saccadci sono sotto il controllo del sistema dell'equilibrio.

Sarebbe stato interessante affrontare, come Gurvich et al ne "Vestibular insights into

Analogamente lo scrivente sta eseguendo studi sperimentali per valutare i disturbi oculomotori nei soggetti dislessici.

In nessuna delle condizioni precedenti come peraltro nel corso di questa disamina, si è affermato che ad esempio l'emineglect o le suddette patologie psichiatriche siano di natura otoneurologica. Si desidera affermare invece che possedendo, per la sua finalità il sistema dell'equilibrio, ubiquitario ogni sistema determina ripercussioni sul suo funzionamento.

Dello stesso avviso C. Gurvich et al in "Vestibular insights into cognition and psychiatry (Brain Res. 2013 Nov 6;1537:244-59. doi: 10.1016/j.brainres.2013.08.058. Epub 2013 Sep 6). Il sistema vestibolare, se affermano gli autori, è stato tradizionalmente pensato come un apparato di equilibrio; tuttavia, l'accumulo di ricerche suggerisce un'associazione tra funzione vestibolare e sintomi psichiatrici e cognitivi, anche quando non è evidente una patologia vestibolare. Ci sono diverse regioni del cervello che sono implicate sia nella ricezione di input vestibolari che in disturbi psichiatrici. Nonostante la mancanza di prove dirette che documenti la presenza di patologia vestibolare nei principali disturbi psichiatrici descritti dagli autori, la letteratura sembra coinvolgere il sistema vestibolare in ciascuno dei disturbi psichiatrici selezionati. Sono gli autori a concludere la ricerca emergente suggerisce che il sistema vestibolare può essere considerato una potenziale finestra per esplorare la funzione cerebrale oltre a quella già nota per valutare il mantenimento dell'equilibrio.

M.Dieterich che, con H.O. Kanath, scrive "Spatial neglect: a vestibular disorder"( Brain. 2006 Feb;129(Pt 2):293-305. Epub 2005 Dec 21). Gli autori riprendono gli studi già da noi descritti sui possibili rapporti tra emineglect e sistema dell'equilibrio. Evidenziano che sia la negligenza spaziale che l'elaborazione vestibolare a livello corticale mostrano una predominanza nell'emisfero destro e si proiettano in aree corticali comuni. In entrambi i casi sembrano maggiormente coinvolte la corteccia temporale superiore, l'insula e la giunzione temporo-parietale. Gli autori affermano che queste strutture non sono strettamente "vestibolari", ma piuttosto hanno un carattere multimodale che rappresenta un sito significativo per la trasformazione neurale

delle informazioni vestibolari, uditive, propriocettive e visive. Qui le informazioni vengono processate in rappresentazioni spaziali di ordine superiore. I neuroni di queste regioni ci forniscono informazioni ridondanti sulla posizione e il movimento del nostro corpo nello spazio. Sembrano giocare un ruolo essenziale nella regolazione della posizione del corpo rispetto allo spazio esterno. Sono gli stessi autori a concludere che questo punto di vista può avviare un ulteriore sviluppo di quelle strategie per trattare la negligenza spaziale che utilizzano percorsi di riabilitazione basati su specifiche manipolazioni di input sensoriali che alimentano questo sistema. Tra questi quello vestibolare.

La seconda considerazione risponde al cui prodest dal punto di vista del paziente.

“La vertigine passa. Non le conseguenze sul sistema equilibrio-cognitivo”.

Ora che conosciamo l'argomento non saremo portati a valutare la condizione di disequilibrio costante, l'ansia, la PPPD o quadri come questo descritti da una paziente:

*<<Buonasera dottore, sono [...] la ragazza dell'incidente [...]. Io la cura ovvero [...] la sto continuando pur avendo finito il mese che mi aveva consigliato lei, i fastidi ovvero sensazione di confusione e non percezione a volte delle distanze e mezza a fuoco della vista sono ancora presenti ma gestibili così, non so mi dica lei se è il caso anche di rivedere con i suoi test e capire se miglioro comunque. Un controllo da lei, tanto dovevamo rivederci... mi fa sapere quando posso venire eventualmente. Cordiali saluti.>>*

Non sono frutto di patologia psicosomatica ma sono la diretta conseguenza dell'insulto vestibolare.

Conoscere per impostare una terapia medica step by step e per iniziare un percorso di rieducazione vestibolare idoneo e personalizzato che segua le tappe del compenso, dell'adattamento e della proceduralizzazione.

Il cervello in sé non ha logica, la possiede connesso alle altre strutture del Sistema Nervoso Centrale. E non solo a quelle. Il cervello è un connettoma.

E la otoneurologia incontra la scienza delle emozioni, la timologia.

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Jares 16 mg compresse

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Una compressa di Jares 16 mg contiene 16 mg di betaistina dicloridrato.

Eccipiente con effetti noti:

Una compressa di Jares 16 mg contiene 140 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa.

Compressa di forma rotonda, di colore bianco o biancastro. Recante la sigla B16 impressa su un lato e una linea di frattura sull'altro lato. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

La betaistina è indicata per il trattamento della sindrome di Ménière, i cui sintomi possono includere vertigini, tinnito, perdita dell'udito e nausea.

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

*Posologia*

Adulti (inclusi gli anziani):

Il trattamento orale iniziale prevede l'assunzione di 8-16 mg tre volte al giorno, durante i pasti.

La dose di mantenimento solitamente è compresa fra 24 e 48 mg al giorno. La dose può essere adeguata in base alle esigenze del singolo paziente. A volte è possibile osservare miglioramenti solo dopo un paio di settimane di trattamento.

Popolazione pediatrica:

Nei bambini al di sotto dei 18 anni di età l'uso di Jares non è raccomandato, a causa di dati insufficienti sulla sicurezza ed efficacia.

#### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Feocromocitoma. Dato che la betaistina è un analogo sintetico dell'istamina, può indurre il rilascio delle catecolamine dal tumore, provocando una ipertensione grave.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Si raccomanda cautela nel trattamento dei pazienti con ulcera peptica o con anamnesi di ulcerazione peptica, a causa della dispepsia occasionale rilevata nei pazienti trattati con la betaistina.

I pazienti affetti da asma bronchiale e con anamnesi di ulcera peptica devono essere attentamente monitorati durante la terapia.

Si raccomanda cautela nel prescrivere la betaistina ai pazienti con orticaria, eruzione cutanea o rinite allergica, a causa della possibilità di peggioramento di tali sintomi.

Si raccomanda cautela nei pazienti con ipotensione grave.

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non esistono casi accertati di interazioni pericolose.

Esiste una segnalazione di un'interazione con etanolo e con un composto contenente pirimetamina e dapsone e un'altra di potenziamento degli effetti della betaistina con salbutamolo.

Non sono stati effettuati studi d'interazione *in vivo*. Sulla base dei dati *in vitro* non si prevede, *in vivo*, un'inibizione degli enzimi del Citocromo P450.

I dati *in vitro* indicano un'inibizione del metabolismo di betaistina da parte di farmaci che inibiscono le monoamino-ossidasi (MAO), incluse il sottotipo MAO-B (es. selegilina). Si raccomanda cautela quando si utilizzano contemporaneamente betaistina e inibitori delle MAO (inclusi gli inibitori selettivi MAO-B).

Dato che la betaistina è un analogo dell'istamina, l'interazione di Jares con gli antistaminici può in teoria influenzare l'efficacia di uno di questi medicinali.

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

Gravidanza:

Non sono disponibili dati adeguati relativi all'uso di betaistina in gravidanza.

Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare effetti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto e sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3). Non è noto il rischio potenziale per l'uomo. Jares non deve essere usato durante la gravidanza a meno che non sia chiaramente necessario.

Allattamento:

Non è noto se betaistina sia escreta nel latte materno. Non ci sono studi su animali relativi alla escrezione nel latte della betaistina. L'importanza del farmaco per la madre deve essere valutata in rapporto ai benefici dell'allattamento ed ai rischi potenziali per il bambino.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Betaistina è indicata per il morbo di Ménière e per la vertigine sintomatica. Entrambe le malattie possono influire negativamente sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Negli studi clinici specificamente condotti per investigare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari betaistina non ha avuto alcun effetto o ha avuto un effetto trascurabile.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati con le frequenze sotto riportate nei pazienti trattati con betaistina durante studi clinici controllati verso placebo [molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ )].

##### Patologie gastrointestinali

Comune: nausea e dispepsia

##### Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea

Oltre agli eventi segnalati negli studi clinici, i seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati spontaneamente durante la commercializzazione e in letteratura. Dai dati disponibili non si può stimare una frequenza precisa che perciò è classificata come "non nota".

##### Disturbi del sistema immunitario

Reazioni di ipersensibilità come ad esempio l'anafilassi.

##### Patologie gastrointestinali

Sono stati riportati disturbi gastrointestinali.

Lievi disturbi gastrici (ad esempio vomito, dolore gastrointestinale, distensione addominale e gonfiore). Questi possono generalmente essere risolti con l'assunzione del farmaco durante i pasti o con la riduzione del dosaggio.

##### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Reazioni di ipersensibilità cutanea e sottocutanea, in particolare edema angioneurotico, orticaria, eruzione cutanea e prurito.

##### Patologie del sistema nervoso

È stata riportata sonnolenza.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

#### 4.9 Sovradosaggio

Sono stati riportati pochi casi di sovradosaggio. Alcuni pazienti hanno manifestato con dosi fino a 640 mg sintomi di intensità da lieve a moderata (ad esempio nausea, sonnolenza, dolore addominale). Complicazioni più gravi (ad esempio convulsioni, complicazioni polmonari o cardiache) sono state riportate in casi di sovradosaggio intenzionale di betaistina specialmente in combinazione con altri farmaci sovradosati. Il trattamento del sovradosaggio deve includere misure di supporto standard.

### 5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: preparati antivertigine, codice ATC: N07C A01

L'attività H<sub>1</sub>-agonista della betaistina sui recettori istaminergici dei vasi sanguigni periferici è stata dimostrata nell'uomo dall'inibizione della vasodilatazione indotta dalla betaistina mediante l'antagonista dell'istamina difenidramina. La betaistina ha effetti minimi sulla secrezione acida gastrica (una risposta mediata dal recettore H<sub>2</sub>).

Non è chiaro il meccanismo d'azione della betaistina nella sindrome di Ménière. L'efficacia della betaistina nel trattamento delle vertigini può essere dovuta alla sua capacità di modificare la circolazione nell'orecchio interno o a un effetto diretto sui neuroni dei nuclei vestibolari.

Dosi orali singole di betaistina, fino a 32 mg in soggetti normali, hanno determinato la massima soppressione del nistagmo vestibolare indotto da 3 a 4 ore dopo l'assunzione della dose; le dosi più elevate si sono dimostrate più efficaci nel ridurre la durata del nistagmo.

La permeabilità dell'epitelio polmonare nell'uomo è aumentata dalla betaistina. Ciò è derivato da una riduzione del tempo di clearance di un marker radioattivo dal polmone al sangue. Questa azione è prevenuta mediante un pre-trattamento orale con la terfenadina, un noto bloccante del recettore H<sub>1</sub>.

Mentre l'istamina ha effetti inotropi positivi sul cuore, non è noto se la betaistina aumenti la gittata cardiaca e il suo effetto vasodilatatore può provocare un lieve abbassamento della pressione arteriosa in alcuni pazienti.

La betaistina ha poco effetto sulle ghiandole esocrine nell'uomo.

#### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La betaistina è assorbita completamente dopo somministrazione orale e le concentrazioni plasmatiche massime della <sup>14</sup>C-betaistina marcata si raggiungono nei soggetti a digiuno dopo circa 1 ora dall'assunzione orale.

Eliminazione

L'eliminazione della betaistina avviene principalmente per via metabolica e i metaboliti sono successivamente eliminati principalmente per escrezione renale. L'85-90% della radioattività di una dose di 8 mg appare nell'urina nell'arco di 56 ore, con una escrezione massima che è raggiunta entro 2 ore dall'assunzione. Dopo la somministrazione orale di betaistina, i suoi livelli plasmatici sono molto bassi. Quindi, la valutazione dei parametri farmacocinetici della betaistina si basa sui dati relativi alla concentrazione plasmatica del solo metabolita acido 2-piridilacetico.

Biotrasformazione

Non esiste evidenza di metabolismo presistemico e non si ritiene che l'escrezione biliare sia un'importante via di eliminazione del farmaco o di uno dei suoi metaboliti. Non c'è legame o quasi con le proteine plasmatiche umane; comunque, la betaistina è soggetta a metabolismo nel fegato. Circa l'80-90% della dose assunta è escreto nelle urine.

#### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità a dosi ripetute della durata di 6 mesi condotti sui cani e della durata di 18 mesi condotti su ratti albin non hanno rilevato effetti nocivi clinicamente rilevanti a dosi comprese fra 2,5 e 120 mg/kg. La betaistina non possiede alcun potenziale mutageno e non ci sono evidenze di carcinogenicità nei ratti. I test condotti su coniglie gravide non hanno rilevato evidenza di effetti teratogeni.

### 6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

#### 6.1 Elenco degli eccipienti

Povidone K90, cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, silice colloidale anidra, crospovidone e acido stearico.

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nella confezione originale.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in alluminio/PVC/PVDC. Disponibile in confezioni da 20, 30, 42, 50, 60 e 84 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Alfasigma S.p.A. – Via Ragazzi del '99, n. 5 - 40133 Bologna (BO)

## **8 NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

16 mg compresse 20 compresse in blister AL/PVC/PVDC – AIC 038840056

16 mg compresse 30 compresse in blister AL/PVC/PVDC – AIC 038840068

16 mg compresse 42 compresse in blister AL/PVC/PVDC – AIC 038840070

16 mg compresse 50 compresse in blister AL/PVC/PVDC – AIC 038840082

16 mg compresse 60 compresse in blister AL/PVC/PVDC – AIC 038840094

16 mg compresse 84 compresse in blister AL/PVC/PVDC – AIC 038840106

## **9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 10 aprile 2009

Data del rinnovo più recente: 8 agosto 2012

## **10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

15 maggio 2018

Medicinale soggetto a prescrizione medica. Classe C

Jares 16 mg Compresse, 20 compresse € 10,30

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Jares 8 mg compresse

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Una compressa di Jares 8 mg contiene 8 mg di betaistina dicloridrato.

Eccipiente con effetti noti:

Una compressa di Jares 8 mg contiene 70 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa.

Compressa di forma rotonda, di colore bianco o biancastro. Recante la sigla B8 impressa su un lato.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

La betaistina è indicata per il trattamento della sindrome di Ménière, i cui sintomi possono includere vertigini, tinnito, perdita dell'udito e nausea.

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

*Posologia*

Adulti (inclusi gli anziani):

Il trattamento orale iniziale prevede l'assunzione di 8-16 mg tre volte al giorno, durante i pasti.

La dose di mantenimento solitamente è compresa fra 24 e 48 mg al giorno. La dose può essere adeguata in base alle esigenze del singolo paziente. A volte è possibile osservare miglioramenti solo dopo un paio di settimane di trattamento.

Popolazione pediatrica:

Nei bambini al di sotto dei 18 anni di età l'uso di Jares non è raccomandato, a causa di dati insufficienti sulla sicurezza ed efficacia.

#### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Feocromocitoma. Dato che la betaistina è un analogo sintetico dell'istamina, può indurre il rilascio delle catecolamine dal tumore, provocando una ipertensione grave.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Si raccomanda cautela nel trattamento dei pazienti con ulcera peptica o con anamnesi di ulcerazione peptica, a causa della dispepsia occasionale rilevata nei pazienti trattati con la betaistina.

I pazienti affetti da asma bronchiale e con anamnesi di ulcera peptica devono essere attentamente monitorati durante la terapia.

Si raccomanda cautela nel prescrivere la betaistina ai pazienti con orticaria, eruzione cutanea o rinite allergica, a causa della possibilità di peggioramento di tali sintomi.

Si raccomanda cautela nei pazienti con ipotensione grave.

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non esistono casi accertati di interazioni pericolose.

Esiste una segnalazione di un'interazione con etanolo e con un composto contenente pirimetamina e dapsone e un'altra di potenziamento degli effetti della betaistina con salbutamolo.

Non sono stati effettuati studi d'interazione *in vivo*. Sulla base dei dati *in vitro* non si prevede, *in vivo*, un'inibizione degli enzimi del Citocromo P450.

I dati *in vitro* indicano un'inibizione del metabolismo di betaistina da parte di farmaci che inibiscono le monoamino-ossidasi (MAO), incluse il sottotipo MAO-B (es. selegilina). Si raccomanda cautela quando si utilizzano contemporaneamente betaistina e inibitori delle MAO (inclusi gli inibitori selettivi MAO-B).

Dato che la betaistina è un analogo dell'istamina, l'interazione di Jares con gli antistaminici può in teoria influenzare l'efficacia di uno di questi medicinali.

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

Gravidanza:

Non sono disponibili dati adeguati relativi all'uso di betaistina in gravidanza.

Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare effetti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto e sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3). Non è noto il rischio potenziale per l'uomo. Jares non deve essere usato durante la gravidanza a meno che non sia chiaramente necessario.

Allattamento:

Non è noto se betaistina sia escreta nel latte materno. Non ci sono studi su animali relativi alla escrezione nel latte della betaistina. L'importanza del farmaco per la madre deve essere valutata in rapporto ai benefici dell'allattamento ed ai rischi potenziali per il bambino.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Betaistina è indicata per il morbo di Ménière e per la vertigine sintomatica. Entrambe le malattie possono influire negativamente sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Negli studi clinici specificamente condotti per investigare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari betaistina non ha avuto alcun effetto o ha avuto un effetto trascurabile.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati con le frequenze sotto riportate nei pazienti trattati con betaistina durante studi clinici controllati verso placebo [molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ )].

##### Patologie gastrointestinali

Comune: nausea e dispepsia

##### Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea

Oltre agli eventi segnalati negli studi clinici, i seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati spontaneamente durante la commercializzazione e in letteratura. Dai dati disponibili non si può stimare una frequenza precisa che perciò è classificata come "non nota".

##### Disturbi del sistema immunitario

Reazioni di ipersensibilità come ad esempio l'anafilassi.

##### Patologie gastrointestinali

Sono stati riportati disturbi gastrointestinali.

Lievi disturbi gastrici (ad esempio vomito, dolore gastrointestinale, distensione addominale e gonfiore). Questi possono generalmente essere risolti con l'assunzione del farmaco durante i pasti o con la riduzione del dosaggio.

##### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Reazioni di ipersensibilità cutanea e sottocutanea, in particolare edema angioneurotico, orticaria, eruzione cutanea e prurito.

##### Patologie del sistema nervoso

È stata riportata sonnolenza.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

#### 4.9 Sovradosaggio

Sono stati riportati pochi casi di sovradosaggio. Alcuni pazienti hanno manifestato con dosi fino a 640 mg sintomi di intensità da lieve a moderata (ad esempio nausea, sonnolenza, dolore addominale). Complicazioni più gravi (ad esempio convulsioni, complicazioni polmonari o cardiache) sono state riportate in casi di sovradosaggio intenzionale di betaistina specialmente in combinazione con altri farmaci sovradosati. Il trattamento del sovradosaggio deve includere misure di supporto standard.

### 5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: preparati antivertigine, codice ATC: N07C A01

L'attività H<sub>1</sub>-agonista della betaistina sui recettori istaminergici dei vasi sanguigni periferici è stata dimostrata nell'uomo dall'inibizione della vasodilatazione indotta dalla betaistina mediante l'antagonista dell'istamina difenidramina. La betaistina ha effetti minimi sulla secrezione acida gastrica (una risposta mediata dal recettore H<sub>2</sub>).

Non è chiaro il meccanismo d'azione della betaistina nella sindrome di Ménière. L'efficacia della betaistina nel trattamento delle vertigini può essere dovuta alla sua capacità di modificare la circolazione nell'orecchio interno o a un effetto diretto sui neuroni dei nuclei vestibolari.

Dosi orali singole di betaistina, fino a 32 mg in soggetti normali, hanno determinato la massima soppressione del nistagmo vestibolare indotto da 3 a 4 ore dopo l'assunzione della dose; le dosi più elevate si sono dimostrate più efficaci nel ridurre la durata del nistagmo.

La permeabilità dell'epitelio polmonare nell'uomo è aumentata dalla betaistina. Ciò è derivato da una riduzione del tempo di clearance di un marker radioattivo dal polmone al sangue. Questa azione è prevenuta mediante un pre-trattamento orale con la terfenadina, un noto bloccante del recettore H<sub>1</sub>.

Mentre l'istamina ha effetti inotropi positivi sul cuore, non è noto se la betaistina aumenti la gittata cardiaca e il suo effetto vasodilatatore può provocare un lieve abbassamento della pressione arteriosa in alcuni pazienti.

La betaistina ha poco effetto sulle ghiandole esocrine nell'uomo.

#### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La betaistina è assorbita completamente dopo somministrazione orale e le concentrazioni plasmatiche massime della <sup>14</sup>C-betaistina marcata si raggiungono nei soggetti a digiuno dopo circa 1 ora dall'assunzione orale.

Eliminazione

L'eliminazione della betaistina avviene principalmente per via metabolica e i metaboliti sono successivamente eliminati principalmente per escrezione renale. L'85-90% della radioattività di una dose di 8 mg appare nelle urine nell'arco di 56 ore, con una escrezione massima che è raggiunta entro 2 ore dall'assunzione. Dopo la somministrazione orale di betaistina, i suoi livelli plasmatici sono molto bassi. Quindi, la valutazione dei parametri farmacocinetici della betaistina si basa sui dati relativi alla concentrazione plasmatica del solo metabolita acido 2-piridilacetico.

Biotrasformazione

Non esiste evidenza di metabolismo presistemico e non si ritiene che l'escrezione biliare sia un'importante via di eliminazione del farmaco o di uno dei suoi metaboliti. Non c'è legame o quasi con le proteine plasmatiche umane; comunque, la betaistina è soggetta a metabolismo nel fegato. Circa l'80-90% della dose assunta è escreto nelle urine.

#### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità a dosi ripetute della durata di 6 mesi condotti sui cani e della durata di 18 mesi condotti su ratti albi non hanno rilevato effetti nocivi clinicamente rilevanti a dosi comprese fra 2,5 e 120 mg/kg. La betaistina non possiede alcun potenziale mutageno e non ci sono evidenze di carcinogenicità nei ratti. I test condotti su coniglie gravide non hanno rilevato evidenza di effetti teratogeni.

### 6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

#### 6.1 Elenco degli eccipienti

Povidone K90, cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, silice colloidale anidra, crospovidone e acido stearico.

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nella confezione originale.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in alluminio/PVC/PVDC. Disponibile in confezione da 30, 50, 100 e 120 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Alfasigma S.p.A. – Via Ragazzi del '99, n. 5 - 40133 Bologna (BO)

## **8 NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

8 mg compresse 30 compresse in blister AL/PVC/PVDC - 038840017

8 mg compresse 50 compresse in blister AL/PVC/PVDC - 038840029

8 mg compresse 100 compresse in blister AL/PVC/PVDC - 038840031

8 mg compresse 120 compresse in blister AL/PVC/PVDC - 038840043

## **9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 10 aprile 2009

Data del rinnovo più recente: 8 agosto 2012

## **10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

15 maggio 2018

Medicinale soggetto a prescrizione medica. Classe C

Jares 8 mg Compresse, 30 compresse € 9,00

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Jarapp 24 mg compresse

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Una compressa contiene 24 mg di betaistina dicloridrato.

Eccipiente con effetti noti:

Una compressa contiene 210 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa.

Compressa di colore da bianco a biancastro, rotonda, biconvessa, con linea di frattura su un lato.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

La betaistina è indicata per il trattamento della sindrome di Ménière, i cui sintomi possono includere vertigini, tinnito, perdita dell'udito e nausea.

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

*Posologia*

Adulti (inclusi gli anziani):

12-24 mg due volte al giorno, durante i pasti.

La posologia può essere adeguata in base alle esigenze del singolo paziente. A volte è possibile osservare miglioramenti solo dopo un paio di settimane di trattamento.

Popolazione pediatrica:

Nei bambini al di sotto dei 18 anni di età l'uso di Jarapp compresse non è raccomandato, a causa di dati insufficienti sulla sicurezza ed efficacia.

#### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Feocromocitoma. Dato che la betaistina è un analogo sintetico dell'istamina, può indurre il rilascio delle catecolamine dal tumore, provocando una ipertensione grave.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Si raccomanda cautela nel trattamento dei pazienti con ulcera peptica o con anamnesi di ulcerazione peptica, a causa della dispepsia occasionale rilevata nei pazienti trattati con la betaistina.

I pazienti affetti da asma bronchiale e con anamnesi di ulcera peptica devono essere attentamente monitorati durante la terapia.

Si raccomanda cautela nel prescrivere la betaistina ai pazienti con orticaria, eruzione cutanea o rinite allergica, a causa della possibilità di peggioramento di tali sintomi.

Si raccomanda cautela nei pazienti con ipotensione grave.

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non esistono casi accertati di interazioni pericolose.

Esiste una segnalazione di un'interazione con etanolo e con un composto contenente pirimetamina e dapsone e un'altra di potenziamento degli effetti della betaistina con salbutamolo.

Non sono stati effettuati studi d'interazione *in vivo*. Sulla base dei dati *in vitro* non si prevede, *in vivo*, un'inibizione degli enzimi del Citocromo P450.

I dati *in vitro* indicano un'inibizione del metabolismo di betaistina da parte di farmaci che inibiscono le monoamino-ossidasi (MAO), incluse il sottotipo MAO-B (es. selegilina). Si raccomanda cautela quando si utilizzano contemporaneamente betaistina e inibitori delle MAO (inclusi gli inibitori selettivi MAO-B).

Dato che la betaistina è un analogo dell'istamina, l'interazione di Jarapp con gli antistaminici può in teoria influenzare l'efficacia di uno di questi medicinali.

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

Gravidanza:

Non sono disponibili dati adeguati relativi all'uso di betaistina in gravidanza.

Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare effetti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto e sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3). Non è noto il rischio potenziale per l'uomo. Jarapp non deve essere usato durante la gravidanza a meno che non sia chiaramente necessario.

Allattamento:

Non è noto se la betaistina sia escreta nel latte materno. Non ci sono studi su animali relativi alla escrezione nel latte della betaistina. L'importanza del farmaco per la madre deve essere valutata in rapporto ai benefici dell'allattamento ed ai rischi potenziali per il bambino.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Betaistina è indicata per il morbo di Ménière e per la vertigine sintomatica. Entrambe le malattie possono influire negativamente sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Negli studi clinici specificamente condotti per investigare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari betaistina non ha avuto alcun effetto o ha avuto un effetto trascurabile.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati con le frequenze sotto riportate nei pazienti trattati con betaistina durante studi clinici controllati verso placebo [molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ )].

##### Patologie gastrointestinali

Comune: nausea e dispepsia

##### Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea

Oltre agli eventi segnalati negli studi clinici, i seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati spontaneamente durante la commercializzazione e in letteratura. Dai dati disponibili non si può stimare una frequenza precisa che perciò è classificata come "non nota".

##### Disturbi del sistema immunitario

Reazioni di ipersensibilità come ad esempio l'anafilassi.

##### Patologie gastrointestinali

Sono stati riportati disturbi gastrointestinali.

Lievi disturbi gastrici (ad esempio vomito, dolore gastrointestinale, distensione addominale e gonfiore). Questi possono generalmente essere risolti con l'assunzione del farmaco durante i pasti o con la riduzione del dosaggio.

##### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Reazioni di ipersensibilità cutanea e sottocutanea, in particolare edema angioneurotico, orticaria, eruzione cutanea e prurito.

##### Patologie del sistema nervoso

È stata riportata sonnolenza.

##### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

#### 4.9 Sovradosaggio

Sono stati riportati pochi casi di sovradosaggio. Alcuni pazienti hanno manifestato con dosi fino a 640 mg sintomi di intensità da lieve a moderata (ad esempio nausea, sonnolenza, dolore addominale). Complicazioni più gravi (ad esempio convulsioni, complicazioni polmonari o cardiache) sono state riportate in casi di sovradosaggio intenzionale di betaistina specialmente in combinazione con altri farmaci sovradosati. Il trattamento del sovradosaggio deve includere misure di supporto standard.

### 5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: preparati antivertigine, codice ATC: N07C A01

L'attività H<sub>1</sub>-agonista della betaistina sui recettori istaminergici dei vasi sanguigni periferici è stata dimostrata nell'uomo dall'inibizione della vasodilatazione indotta dalla betaistina mediante l'antagonista dell'istamina difenidramina. La betaistina ha effetti minimi sulla secrezione acida gastrica (una risposta mediata dal recettore H<sub>2</sub>).

Non è chiaro il meccanismo d'azione della betaistina nella sindrome di Ménière. L'efficacia della betaistina nel trattamento delle vertigini può essere dovuta alla sua capacità di modificare la circolazione nell'orecchio interno o a un effetto diretto sui neuroni dei nuclei vestibolari.

Dosi orali singole di betaistina, fino a 32 mg in soggetti normali, hanno determinato la massima soppressione del nistagmo vestibolare indotto da 3 a 4 ore dopo l'assunzione della dose; le dosi più elevate si sono dimostrate più efficaci nel ridurre la durata del nistagmo.

La permeabilità dell'epitelio polmonare nell'uomo è aumentata dalla betaistina. Ciò è derivato da una riduzione del tempo di clearance di un marker radioattivo dal polmone al sangue. Questa azione è prevenuta mediante un pre-trattamento orale con la terfenadina, un noto bloccante del recettore H<sub>1</sub>.

Mentre l'istamina ha effetti inotropi positivi sul cuore, non è noto se la betaistina aumenti la gittata cardiaca e il suo effetto vasodilatatore può provocare un lieve abbassamento della pressione arteriosa in alcuni pazienti.

La betaistina ha poco effetto sulle ghiandole esocrine nell'uomo.

#### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La betaistina è assorbita completamente dopo la somministrazione orale e le concentrazioni plasmatiche massime della <sup>14</sup>C-betaistina marcata si raggiungono nei soggetti a digiuno dopo circa 1 ora dall'assunzione orale.

Eliminazione

L'eliminazione della betaistina avviene principalmente per via metabolica e i metaboliti sono successivamente eliminati principalmente per escrezione renale. L'85-90% della radioattività di una dose di 8 mg appare nelle urine nell'arco di 56 ore, con una escrezione massima che è raggiunta entro 2 ore dall'assunzione. Dopo la somministrazione orale di betaistina, i suoi livelli plasmatici sono molto bassi. Quindi, la valutazione dei parametri farmacocinetici della betaistina si basa sui dati relativi alla concentrazione plasmatica del solo metabolita acido 2-piridilacetico.

Biotrasformazione

Non esiste evidenza di metabolismo presistemico e non si ritiene che l'escrezione biliare sia un'importante via di eliminazione del farmaco o di uno dei suoi metaboliti. Non c'è legame o quasi con le proteine plasmatiche umane; comunque, la betaistina è soggetta a metabolismo nel fegato. Circa l'80-90% della dose assunta è escreto nelle urine.

#### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità a dosi ripetute della durata di 6 mesi condotti sui cani e della durata di 18 mesi condotti su ratti albini non hanno rilevato effetti nocivi clinicamente rilevanti a dosi comprese fra 2,5 e 120 mg/kg. La betaistina non possiede alcun potenziale mutageno e non ci sono evidenze di carcinogenicità nei ratti. I test condotti su coniglie gravide non hanno rilevato evidenza di effetti teratogeni.

## **6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Povidone K90,  
Cellulosa microcristallina,  
Lattosio monoidrato,  
Silice colloidale anidra,  
Crospovidone,  
Acido stearico.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a 25°C nella confezione originale.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in Alluminio/PVC/PVDC.  
Disponibile in confezione da 20, 30, 40, 50, 60 e 100 compresse.  
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Alfasigma S.p.A. – Via Ragazzi del '99, n. 5 - 40133 Bologna (BO)

## **8 NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

24 mg compresse 20 compresse in blister PVC/PVDC/AL – AIC 038836019  
24 mg compresse 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL – AIC 038836021  
24 mg compresse 40 compresse in blister PVC/PVDC/AL – AIC 038836033  
24 mg compresse 50 compresse in blister PVC/PVDC/AL – AIC 038836045  
24 mg compresse 60 compresse in blister PVC/PVDC/AL – AIC 038836058  
24 mg compresse 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL – AIC 038836060

## **9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 10 aprile 2009

Data del rinnovo più recente: 31 agosto 2012

## **10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

15 maggio 2018

Medicinale soggetto a prescrizione medica. Classe C

Jarapp 24 mg Compresse, 20 compresse € 13,70