



**REGIONE PUGLIA**

**Assessorato alle Politiche della Salute**

**CORSO DI FORMAZIONE SPECIFICA IN MEDICINA GENERALE  
ORDINE DEI MEDICI CHIRURGHI E DEGLI ODONTOIATRI DI BARI**

---

**TESI DI SPECIALIZZAZIONE IN MEDICINA GENERALE**

**LA VALUTAZIONE CLINICO - SEMEIOLOGICA DEL NISTAGMO NEL  
PAZIENTE CON VERTIGINE ACUTA NELL'AMBULATORIO DI  
MEDICINA GENERALE: UTILITA' DELL' HEAD PITCH TEST.**

**Relatore:**

**Medico in Formazione:**

**Dott. Francesco Avitto**

**Dott. ssa Vittoria Fausta Daniela Borraccia**

**TRIENNIO 2014 - 2017**

---

**(D.G.R. N. 560 DEL 02/04/2014)**

## SOMMARIO

1. Anatomia dell' orecchio.....	pag. 3
2. Fisiologia dell'apparato vestibolare.....	“ 9
3. La vertigine acuta.....	“ 20
4. Valore diagnostico della valutazione bedside della vertigine acuta.....	“ 34
5. Il nostro studio .....	“ 38
6. Bibliografia .....	“ 50

## **CAPITOLO I ANATOMIA DELL'ORECCHIO**

L'Orecchio, è costituito da organi in gran parte contenuti nello spessore dell'osso temporale, la cui funzione è quella di assicurare la percezione di stimoli sonori, gravitari e di accelerazione.

Di solito viene topograficamente suddiviso in tre parti: orecchio esterno, orecchio medio e orecchio interno. I primi due sono di esclusiva pertinenza della sensibilità uditiva mentre nell'orecchio interno si distingue una parte nella quale si ritrovano i recettori acustici: il condotto cocleare, e una parte nella quale si ritrovano quelli statocinetici: gli organi vestibolari e i canali semicircolari membranosi.

Di seguito sarà presa in considerazione la parte topografica di interesse: orecchio interno.

### **1.1 ORECCHIO INTERNO**

L' orecchio interno è costituito dal labirinto osseo, sistema di cavità scavate nello spessore della piramide del temporale, e dal labirinto membranoso, insieme di organi cavi delimitati da pareti connettivali e rivestiti internamente da epitelio, contenuti per l'appunto nelle cavità del labirinto osseo. I due labirinti sono separati tra loro dallo spazio perilinfatico nel quale è contenuta la perilinfa.

Il labirinto osseo può essere suddiviso in una parte posteriore o vestibolare (vestibolo, canali semicircolari ossei e l'acquedotto del vestibolo), ed una anteriore o acustica (chiocciola o coclea ossea ed acquedotto della chiocciola).

Il vestibolo è la parte centrale del labirinto osseo: si presenta come una piccola cavità di forma ovoidale, posta fra il cavo del timpano e il meato acustico interno, nella quale si aprono i canali semicircolari ossei, la finestra ovale, la chiocciola ossea e l'acquedotto del vestibolo.

Vi si descrivono sei pareti: laterale, mediale, superiore, inferiore, anteriore, posteriore.

Nella parete laterale, verso il cavo del timpano, si apre la finestra ovale.

Nella parete superiore si aprono quattro orifizi, due mediali e due laterali: lo sbocco del braccio ampollare del canale semicircolare laterale, lo sbocco del canale semplice dello stesso canale, lo sbocco del braccio ampollare del canale semicircolare superiore e lo sbocco del braccio comune dei canali semicircolari posteriore e superiore.

Nella parete mediale si descrivono il recesso ellittico, nel cui fondo si riconosce la macula cribrosa utricolare, ed il recesso sferico, posto al di sotto di quest'ultimo, nel cui fondo si riconosce la macula cribrosa sacculare. Questi due recessi sono separati dalla cresta del vestibolo. Dietro il recesso sferico si trova il recesso

cocleare, che accoglie la parte iniziale della chiocciola membranosa, e l'orifizio interno dell'acquedotto del vestibolo.

La parete posteriore presenta l'orifizio di sbocco del braccio ampollare del canale semicircolare posteriore.

La parete anteriore è quasi tutta occupata da un foro a forma ellittica che conduce nella scala vestibolare della chiocciola.

La parete inferiore, o pavimento, è percorsa da una fessura longitudinale, la fessura vestibolotimpanica che conduce in una piccola cavità sottostante al vestibolo (cavità sottovestibolare), la quale continua in avanti con la scala timpanica della chiocciola. Nel vivente, la fessura vestibolotimpanica è chiusa dal tratto iniziale del condotto cocleare (cieco vestibolare) determinandosi perciò in una completa separazione delle due cavità, vestibolare e sottovestibolare. La cavità sottovestibolare comunica con l'orecchio medio attraverso la finestra rotonda chiusa dalla membrana timpanica secondaria.

I canali semicircolari ossei (canale semicircolare, c.s.) sono in numero di tre (laterale, superiore e posteriore), hanno la forma di condotti ricurvi in ciascuno dei quali si distinguono un braccio semplice e un braccio ampollare, detto così in quanto presenta alla sua estremità una dilatazione, ampolla ossea. I bracci ampollari si aprono isolatamente nel vestibolo, mentre i semplici del canale semicircolare superiore e posteriore si fondono a formare un unico braccio (braccio comune).

I canali semicircolari sono orientati nei tre piani dello spazio e questo fatto è di notevole importanza per le modalità di stimolazione dei recettori ampollari: il c.s. laterale decorre nello spazio orizzontale; il superiore decorre in un piano verticale, perpendicolare all'asse della piramide del temporale; il posteriore decorre pure in un piano verticale, però parallelo all'asse della piramide. [vedi successivo paragrafo fisiologia]

L'acquedotto del vestibolo è uno stretto canale che mette in comunicazione la cavità del vestibolo con la cavità cranica. Ha inizio dalla parete mediale del vestibolo e sbocca a livello della faccia posteromediale della piramide del temporale.

La chiocciola ossea deve il nome alla sua caratteristica forma e risulta essenzialmente costituita da un canale osseo, canale spirale, avvolto attorno a un nucleo osseo di forma conica, il modiolo o columella. Medialmente, la chiocciola corrisponde al fondo del meato acustico interno; lateralmente è in rapporto con la parete mediale del cavo del timpano.

Il modiolo appare come un cono ad apice tronco la cui base corrisponde all'area cocleare del fondo del meato acustico interno. Nello spessore del modiolo sono scavati numerosi canali longitudinali, percorsi dai filamenti del nervo cocleare.

Attorno al modiolo si avvolge il canale spirale che descrive una serie di spire di calibro progressivamente decrescente: esso compie infatti un giro basale, un giro

medio e un giro apicale che è incompleto (corrispondendo circa alla metà di una circonferenza) e termina a fondo cieco.

Il canale spirale viene suddiviso in una scala timpanica e una scala vestibolare, per la presenza della lamina spirale ossea, questa lamina segue l'andamento del canale cocleare, aderendo con un suo margine al modiolo e terminando libera con l'altro prima di raggiungere la superficie opposta del canale.

Nel margine che aderisce al modiolo è scavato un canalino (canale spirale del modiolo), nel quale è contenuto il ganglio del nervo cocleare; questo ganglio ripete la stessa forma del canale e ha la stessa lunghezza (ganglio spirale del Corti).

L'intervallo fra il margine libero della lamina spirale e la superficie interna del canale cocleare osseo è colmato dalla membrana basilare della chiocciola membranosa, la quale in tal modo completa anche la separazione tra scala vestibolare e scala timpanica.

Le due scale comunicano tra di loro per mezzo di un foro, l'elicotrema, che precede immediatamente il fondo cieco terminale della chiocciola: tale foro si viene a creare perché la lamina spirale ossea e la membrana basilare si arrestano poco prima di raggiungere l'estremità apicale del condotto.

La scala vestibolare e la scala timpanica hanno dunque sezione semicilindrica e presentano un'ampiezza diversa a seconda dei giri. Nel giro basale è più ampia la scala timpanica, mentre nel giro intermedio e in quello superiore è più ampia la scala vestibolare.

L'acquedotto della chiocciola è un esile canalino osseo che mette in comunicazione lo spazio perilinfatico della chiocciola con lo spazio subaracnoideale della fossa cerebellare permettendo così il deflusso della perilinfa; esso prende inizio dalla parte iniziale della rampa timpanica e termina sulla faccia inferiore della piramide del temporale nella fossetta piramidale.

Il labirinto membranoso è formato dai tre canali semicircolari membranosi, dall'utricolo, dal sacculo, dal condotto endolinfatico (che formano il labirinto posteriore adibito alla propriocezione statocinetica) e dal condotto cocleare (che forma il labirinto anteriore adibito alla recezione ed alla trasmissione dei messaggi sonori); questi organi cavi risultano essere tra loro comunicanti e contengono un liquido detto endolinfa.

La superficie interna della parete membranosa offre a considerare zone di epitelio specializzato in cui si differenziano i ricettori acustici e recettori statocinetici.

Il labirinto membranoso è contenuto all'interno del labirinto osseo ed è separato da quest'ultimo tramite uno spazio detto perilinfatico in cui è contenuto la perilinfa.

I canali semicircolari sono tre, superiore, posteriore e laterale, occupano 1/6 dello spazio delle corrispondenti cavità dei canali ossei e vanno ad aprirsi nella cavità dell'utricolo mediante cinque orifizi. Nella zona più prossima all'utricolo,

l'ampolla, l'epitelio si rileva nella cresta ampollare formata da cellule di sostegno e cellule cigliate di tipo 1 (a forma di fiasco e con funzione afferente) e di tipo 2 (cilindriche con funzione afferente ed efferente), quest'ultime hanno sulla loro estremità distale un pelo acustico che risulta dalla conglutinazione di varie stereociglia e di un kinociglio. [vedi paragrafo cellule sensoriali] Le ciglia penetrano in una sostanza gelatinosa foggiate a cupola, detta per l'appunto cupola ampollare che durante i movimenti rotatori sarà spostata dalle correnti del liquido endolinfatico e tali spostamenti si trasmetteranno alle ciglia dei recettori con conseguente stimolazione di questi.

L'utricolo riceve i cinque sbocchi dei canai semicircolari e medialmente presenta l'orifizio di imbocco del ramo utricolare del dotto endolinfatico.

I recettori neurosensoriali si trovano nella macula dell'utricolo situata nella parete mediale dell'organo anche qui strutturati in cellule di sostegno e in cellule cigliate.

Il sacculo, situato al di sotto dell'utricolo, presenta medialmente l'orifizio di imbocco del ramo sacculare del dotto endolinfatico e inferiormente l'orifizio del canale reuniente, inoltre sulla sua superficie interna si localizza la macula sacculare che ha la solita struttura a cellule di sostegno e cellule cigliate. Bisogna tuttavia specificare che nelle macule i peli acustici risultano essere più corti di quelli delle creste ampollari ed inoltre quest'ultimi si approfondiscono nello spessore della membrana otolitica che sormonta ciascuna delle due macule e che sulla sua superficie presenta piccoli cristalli di carbonato di calcio detti otoliti.

L'orientamento dei peli acustici nelle macule dell'utricolo e del sacculo e nelle creste ampollari è tale da poter essere messo in rapporto con le caratteristiche fisiologiche della risposta vestibolare ai vari tipi di stimolazione; una deflessione del pelo acustico in seguito ad impulsi gravitari e accelerativi determina l'insorgenza di riflessi tonici che regolano la posizione degli occhi e degli arti in rapporto alla posizione della testa.

Il condotto endolinfatico risulta costituito dalla riunione dei rami sacculare ed utricolare, quest'ultimo essendo più sottile presenta nella sua parte iniziale la valvola utricolo-endolinfatica che ha funzione di escludere i recettori utricolari da vibrazioni endolinfatiche provenienti dalla coclea. Esso percorre l'acquedotto del vestibolo e termina nel sacco linfatico che si alloggia nella fossetta ungueale essendo in tal modo considerabile un prolungamento intracranico del labirinto membranoso. Il sacco linfatico svolge funzione di riassorbimento nei riguardi dell'endolinfa prodotta dalla stria vascolare della chiocciola membranosa.

Il condotto cocleare è contenuto per la massima parte nella scala vestibolare, infatti solo la sua parte iniziale detta cieco vestibolare è contenuta nel vestibolo, successivamente guadagna il canale spirale in cui occupa una posizione eccentrica interponendo dosi fra il margine libero della lamina spirale ossea e la parete laterale

del canale spirale. Il condotto cocleare ha la forma di un prisma triangolare offrendo quindi a considerare tre pareti:

La parete esterna formata dal legamento spirale che si solleva alle sue estremità in due creste per l'inserzione per la membrana basilare e quella del Reissner, risulta essere irrorata dai rami anteriori dell'arteria cocleare che sboccano poi direttamente nel sistema venulare della rampa timpanica; in questo modo si viene così a creare una circolazione il più esente possibile da modificazioni pressorie.

La parete vestibolare, (o membrana del Reissner) è molto sottile e sembra essere implicata nell'azione di scambio tra perilinfa ed endolinfa, mentre la differente concentrazione ionica dei due fluidi è invece il risultato dell'attività della stria vascolare.

La parete timpanica è formata in gran parte dalla membrana basilare che risulta avere una struttura connettivale complessa specialmente nella zona dove poggia l'organo del Corti (zona tecta), infatti qui si susseguono vari strati: strato limitante, con aspetto da membrana basale, strato intermedio costituito dalle corde acustiche e lo strato timpanico formato da connettivo lasso.

L'organo del Corti esplica la sua funzione nell'analisi dei suoni che a livello della chiocciola vengono trasformati in vibrazioni della perilinfa e dell'endolinfa. Esso risulta essere costituito da cellule di sostegno e da recettori; i primi sono:

I Pilastri del Corti, cellule alte, rigide e impiantate sulla zona tecta, disposte in due file distanti che si toccano all'estremità superiore venendo così a creare la galleria del Corti;

Le cellule di Deiters con aspetto fusiforme e terminazione apicale appiattita (falange) che presenta ai lati un incavo per accogliere le cellule acustiche esterne in modo tale da creare, in serie, un aspetto reticolare per cui si è coniato il termine di membrana reticolare;

Le cellule dell'Hensen poste più esternamente a quelle del Deiters e che a loro volta contraggono rapporto esternamente con le cellule del Claudius.

Mentre i recettori sono costituiti dalle:

cellule acustiche interne (circa 3500) poste medialmente ai pilastri interni, si dispongono in una fila e presentano nella loro parte apicale una serie di circa 20 ciglia; cellule acustiche esterne (circa 13000) poste lateralmente alla galleria del Corti, si dispongono in più file e presentano sempre nella loro parte apicale una serie di 60-100 ciglia. Al di sopra della membrana reticolare c'è la membrana tectoria, formazione cuticolare che si diparte dal lembo spirale; essa è costituita da fibrille aventi direzione radiale tenute assieme da una sostanza gelatinosa ricca in mucopolisaccaridi. Il contatto tra membrana tectoria e le ciglia delle cellule acustiche ha una grande importanza per la stimolazione dei recettori acustici. È importante rilevare che la composizione chimica dell'endolinfa che si trova al di sopra della membrana tectoria (prevalenza di potassio) ha una composizione ionica diversa da quella contenuta negli spazi sottostanti la membrana (prevalenza

di sodio). La vascolarizzazione arteriosa del labirinto membranoso è data dall'arteria uditiva interna che poi si divide in tre rami terminali: vestibolare, vestibolo-cocleare e cocleare. Tale circolo arterioso ha comunque le caratteristiche di un circolo terminale. Il sangue venoso del labirinto membranoso segue tre vie: vena uditiva interna, vena dell'acquedotto della chiocciola e vena dell'acquedotto del vestibolo.

Il labirinto membranoso è innervato dal nervo acustico il quale risulta costituito da un tronco destinato al labirinto anteriore (nervo cocleare) ed uno al labirinto posteriore (nervo vestibolare).

Il nervo cocleare prende origine dalle cellule del ganglio spirale del Corti, situato nel canale spirale del modiolo; i neuriti centripeti diretti al sistema nervoso centrale, penetrano dal canale spirale nei canalicoli ossei del modiolo e li percorrono, riunendosi in fascetti, fino a raggiungere il tractus spiralis foraminosus nel fondo del meato acustico interno dove i fascetti formano il vero tronco del nervo cocleare il quale raggiunge poi la fossetta sopraolivare e penetra nel ponte, dove raggiunge i suoi nuclei di terminazione.

I neuriti periferici invece decorrono radialmente nello spessore della lamina spirale ossea e raggiungono i *foramina nervina* dai quali si distribuiscono poi alle cellule acustiche dell'organo del Corti.

Il nervo vestibolare prende origine dalle cellule bipolari oppositopolari del ganglio vestibolare (dello Scarpa) situato in prossimità del fondo del meato acustico interno.

Le fibre centripete si portano alla fossetta sopraolivare, assieme al nervo cocleare, e raggiungono i nuclei vestibolari situati nel bulbo.

Le fibre periferiche invece, presso il fondo del meato acustico interno, si raggruppano a formare i due rami di divisione del nervo vestibolare:

Il ramo superiore dà origine ai nervi utricolare, ampollare superiore e ampollare laterale destinati alla macula utricolare e alle creste ampollari dei canali semicircolari superiore e laterale;

il ramo inferiore dà origine al nervo sacculare, destinato alla macula del sacculo, e al nervo ampollare posteriore che raggiunge, attraverso il foramen singulare, la cresta ampollare del canale semicircolare posteriore [1].

## **CAPITOLO II FISIOLOGIA DELL'APPARATO VESTIBOLARE**

Il ruolo del sistema vestibolare è fondamentalmente quello di raccogliere le informazioni relative alla posizione e movimento del capo e di integrarle a livello centrale con i segnali visivi e propriocettivi, al fine di produrre riflessi per una corretta visione durante i movimenti del capo, per l'equilibrio statico e dinamico e di fornire una corretta percezione cosciente del movimento e dell'orientamento della testa nello spazio. Tre sono le componenti del sistema vestibolare: un apparato sensitivo periferico, un sistema centrale di elaborazione dei segnali sensitivi, e un meccanismo per l'uscita motoria. L'apparato periferico è formato da un set di sensori labirintici che registrano le informazioni circa la velocità angolare, l'accelerazione lineare e la posizione della testa rispetto all'asse gravitazionale, e le inviano al sistema nervoso centrale, specificamente al complesso dei nuclei vestibolari nel tronco encefalico e al cervelletto. A livello del sistema nervoso centrale tali segnali sono integrati con altri segnali di origine visiva e propriocettiva [2]. I segnali in uscita dal sistema nervoso centrale viaggiano quindi ai muscoli oculari e al midollo spinale a costituire due importanti riflessi, ossia il riflesso vestibolo-oculomotore (VOR) e il riflesso vestibolo-spinale (VSR). Il VOR genera movimenti oculari che garantiscono una visione chiara nel corso dei movimenti del capo; il VSR genera movimenti compensatori corporei che garantiscono la stabilità posturale. Altri segnali raggiungono per vie polisinaptiche la corteccia cerebrale e contribuiscono a generare la percezione cosciente del nostro orientamento spaziale. La funzionalità del VOR e del VSR sono monitorate dal sistema nervoso centrale e aggiustate secondo il bisogno da processi di adattamento [3].

### **2.1.1. Le cellule sensoriali**

L'elemento basilare del sistema vestibolare responsabile della trasduzione del segnale meccanico associato alle accelerazioni del capo in potenziali di azione neurali è la cellula cigliata, di cui esistono due varianti, le cellule di I tipo e le cellule di II tipo. Le cellule di II tipo sono di forma cilindrica, e hanno multiple terminazioni nervose bottoniformi alla loro base, sia afferenti che efferenti. Le cellule di I tipo invece, di forma globulare o a fiasco, sono connesse a un'unica terminazione nervosa afferente, caliciforme, che circonda quasi - interamente la cellula stessa. All'apice di ciascuna cellula protrudono numerose stereociglia (60-100 per cellula in filari regolari) la cui altezza aumenta progressivamente da un bordo all'altro verso il chinociglio, il quale appunto è piazzato eccentricamente e rappresenta il ciglio più lungo e spesso [4]. Sembra che ogni cellula cigliata possieda all'incirca 100 canali di trasduzione. L'accesso ai questi canali ionici, determinando il processo di trasduzione, è regolato da strutture elastiche (tip-links) presenti sul fascetto di ciglia e che collegano due stereociglia adiacenti, una

sorta di connessione interstereocigliare. . Il passaggio degli ioni  $k^+$  è infatti reso possibile da una porta d'accesso molecolare, la cui apertura e chiusura viene controllata dalla tensione che varia con la deflessione del pacchetto di ciglia. Le cellule cigliate sono attivate efficacemente da uno stimolo che agisce in direzione tangenziale alla superficie dell'apice cellulare, risultando nel piegamento delle ciglia. La stimolazione è massima quando la forza è diretta lungo un asse che biseca il fascio di stereociglia e passa attraverso il chinociglio. La deflessione delle stereociglia verso il chinociglio produce una diminuzione del potenziale di membrana a riposo (depolarizzazione) con stiramento del tip-link, mentre una deflessione delle stereociglia in senso opposto produce una iperpolarizzazione del potenziale di membrana con lisciamento del tip-link. Più precisamente, è noto che le fibre nervose afferenti dalle cellule recettoriali vestibolari generano una attività spontanea continua. Sebbene i meccanismi responsabili di tale scarica spontanea di potenziali d'azione non siano stati identificati, è chiaro invece che i fenomeni di depolarizzazione e iperpolarizzazione dei potenziali di membrana delle cellule cigliate risultano in una modulazione di questa stessa attività spontanea. Pertanto la deflessione delle ciglia verso il chinociglio provoca un aumento della frequenza spontanea di scarica, mentre la deflessione in senso inverso ne risulta in un decremento [5]. In aggiunta, le cellule cigliate partecipano attivamente al processo di traduzione del segnale: le stereociglia infatti contengono proteine contrattili e possono pertanto variare la loro lunghezza e rigidità sotto stimolazione elettrica diretta. In conclusione quindi le proprietà meccaniche delle cellule cigliate possono essere influenzate dalle correnti elettriche delle cellule circostanti attivate fisiologicamente e dai potenziali postsinaptici dai neuroni efferenti. Nel labirinto vestibolare membranoso le cellule cigliate sono situate rispettivamente nelle macule dell'utricolo e sacculo e nelle creste ampollari dei canali semicircolari. Le modalità di funzionamento nei due tipi di strutture è il medesimo, ma il segnale biologico derivante presenta delle fondamentali differenze, dovute alle proprietà meccaniche delle strutture di supporto stesse [6].

### **2.1.2 Gli Organi Otolitici**

Come già detto l'utricolo e il sacculo rappresentano gli organi otolitici del labirinto membranoso. Ciascun organo otolitico presenta una macula, composta da cellule sensoriali e cellule di sostegno. Nell'utricolo, la macula, di forma di un guscio, giace in un recesso nella parte anteriore, in prossimità della apertura anteriore del canale semicircolare laterale. Nel sacculo la macula, di forma a L, è posizionata nel recesso sferico mediale sul piano sagittale. Le due macule giacciono pertanto su piani perpendicolari tra loro. La superficie delle macule è ricoperta dalla membrana otolitica, struttura formata da un letto profondo di fibre disposte a rete e uno strato superficiale con cristalli di carbonato di calcio, detti otoconi, immersi in una sostanza gelatinosa proteica. Gli otoconi sono prodotti

dalle cellule di sostegno maculari e sono riassorbiti a livello di cellule perimaculari dette cellule scure. La membrana otolitica delimita degli alveoli che accolgono le stereociglia delle cellule maculari. Ciascuna macula è configurata geometricamente in base a una distinta zona curvilinea che decorre nel suo centro, detta striola, dividendo la macula in due porzioni di ugual superficie. Le cellule cigliate su ciascun lato della striola sono orientate in modo tale che le loro chinociglia guardano in direzione opposta: nella macula utricolare le chinociglia sono rivolte verso la striola, mentre nella macula saccolare esse sono rivolte lateralmente [7]. Una tale disposizione delle cellule cigliate maculari produce delle risposte inverse in ciascuna metà della striola per un medesimo stimolo. Questi ultimi sono rappresentati principalmente dalle accelerazioni lineari orizzontali per i recettori utricolari e dalle accelerazioni lineari verticali per i recettori saccolari. Tuttavia, essendo la striola incurvata e avendo pertanto le cellule cigliate un orientamento secondo angoli differenti, le macule hanno una sensibilità multidirezionale. Nel corso delle accelerazioni lineari l'attivazione dei recettori sensoriali maculari è provocata dallo scivolamento della membrana otolitica sulla guarnitura ciliare delle cellule stesse, con la creazione di shearing forces grazie alla maggiore densità della membrana otolitica per il suo carico di otoconi. Se lo stimolo è orientato verso l'asse del chinociglio, si avrà una eccitazione; viceversa si avrà una inibizione. Quando è raggiunta una velocità costante, la membrana otolitica riprende la sua posizione iniziale a riposo grazie alla risposta elastica delle ciglia, e la forza tangenziale di stimolazione decade. L'accelerazione gravitazionale, che rappresenta un tipo di accelerazione lineare rivolta verso la terra, agisce in permanenza sui recettori maculari, ma contribuisce all'attivazione delle cellule cigliate quando produce un angolo di deflessione delle ciglia, ossia in occasione di inclinazioni del capo (tilt). Per tale organizzazione, la percezione della direzione dei movimenti verticali è delicata poiché alla stimolazione dinamica si aggiunge il contributo dell'accelerazione gravitazionale statica [8].

### **2.1.3 I canali semicircolari**

Abbiamo già descritto nel paragrafo precedente le peculiarità anatomiche dei tre canali semicircolari. [vedi anatomia]. Per quanto riguarda il ruolo funzionale dei canali semicircolari è stato evidenziato da Ewald nel 1892, tramite esperimenti di produzione di correnti endolinfatichette nelle membrane labirintiche esposte chirurgicamente di piccione, giungendo alla formulazione di due leggi:

1. le manifestazioni toniche (fase lenta del nistagmo e deviazioni segmentarie e assiali) sono dirette nel senso della corrente endolinfatica;
2. nei canali semicircolari orizzontali, l'eccitazione ampullipeta è superiore a quella ampullifuga. Il contrario avviene nei canali semicircolari verticali.

Da tali leggi di Ewald si deduce che esiste una polarizzazione dei canali semicircolari. Tale polarizzazione è dovuta all'organizzazione ciliare delle cellule sensoriali. All'interno di ciascuna cresta le cellule sono orientate con il loro chinociglio nella medesima direzione. Tuttavia, nel canale semicircolare orizzontale o laterale, le chinociglia sono orientate verso il lato utricolare dell'ampolla, mentre nei canali verticali le chinociglia sono orientate verso il lato scanalare dell'ampolla. Questa differenza nella polarizzazione morfologica spiega la differenza nella sensibilità direzionale tra i canali orizzontale e verticali. Lo stimolo canale è costituito dalle accelerazioni angolari. L'orientamento delle correnti endolinfatice endocanalari in rapporto a tale asse di polarizzazione determinerà il livello di attività raccolto a livello delle afferenze vestibolari: le fibre nervose afferenti dei canali semicircolari orizzontali aumentano la loro frequenza di scarica quando l'endolinfa si muove verso l'utricolo o l'ampolla (flusso ampullipeto), mentre nei canali semicircolari verticali ciò avviene quando l'endolinfa muove nella direzione opposta (flusso ampullifugo). Tale trasduzione mecano-neurale è possibile grazie all'esistenza del diaframma ampollare, totalmente ermetico, costituito da cresta e cupola. La cupola si comporta quindi come accoppiatore tra la forza dovuta all'accelerazione angolare della testa e le cellule sensoriali. Il movimento della cupola può essere paragonato a quello di un pendolo sovraammortizzato in un mezzo viscoso: un improvviso dislocamento della cupola dovuto a un'accelerazione angolare del capo è seguito da un ritorno alla sua posizione a riposo graduale, secondo un movimento esponenziale, correlato alla viscosità del liquido endolinfatico e all'elasticità della cupola. Il sistema nel complesso permette di rispondere con una grande sensibilità a delle stimolazioni anche di brevissima durata. La disposizione spaziale dei canali semicircolari si riassume in tre punti principali, fondamentali dal punto di vista fisiologico:

- 1) ciascun piano canalare entro un labirinto è perpendicolare agli altri piani canalari;
- 2) i piani dei canali semicircolari si conformano in modo tale da individuare tra i due labirinti tre paia di piani complanari: il primo paio formato dai canali laterali destro e sinistro, il secondo paio dai canali posteriore destro e superiore sinistro, il terzo paio dai canali posteriore sinistro e superiore destro;
- 3) i piani dei canali semicircolari sono analoghi ai piani dei muscoli extraoculari, il che permette delle connessioni relativamente semplici tra i neuroni sensitivi legati ai singoli canali, e i neuroni di uscita motoria, legati ai singoli muscoli oculari.

Grazie alla disposizione appaiata in canali complanari il sistema opera in maniera coordinata durante i movimenti del capo con un meccanismo di **push-pull**: quando si ha un'accelerazione angolare del capo secondo il piano condiviso, l'endolinfa nel paio di canali complanari è mossa in direzioni opposte, rispetto

alle relative ampolle, e la scarica neurale aumenta nel nervo vestibolare di un lato e diminuisce nel lato opposto. Due sono i vantaggi forniti dal meccanismo push-pull fornito dall'appaiamento dei canali complanari. In primo luogo, esso fornisce una ridondanza sensoria: in caso di difetto del segnale sensorio da un membro del paio, il sistema nervoso centrale riceverà comunque l'informazione circa il movimento della testa nel tale piano dal membro controlaterale del paio. In secondo luogo, l'appaiamento consente al sistema nervoso centrale di ignorare la scarica neurale che occorre simultaneamente da entrambi i lati, non correlabile a movimenti della testa, come nel caso di cambiamenti della temperatura corporea [9].

#### 2.1.4 Il Nervo Vestibolare

Il segnale originante dalle cellule cigliate vestibolari passa nei dendriti dei neuroni bipolari a loro contatto. I corpi cellulari di questi ultimi sono collocati nel ganglio di Scarpa, mentre i loro assoni viaggiano nel nervo vestibolare, attraverso il condotto uditivo interno. Il nervo vestibolare occupa di quest'ultimo i quadranti posteriori a livello della lamina cribrosa. Più precisamente, nel nervo vestibolare si distingue una branca superiore, che passa attraverso la fossa postero-superiore della lamina cribrosa e si distribuisce alle creste dei canali superiore e laterale, alla macula dell'utricolo e alla parte antero-superiore della macula del sacculo, e una branca inferiore. Quest'ultima passa attraverso la fossa postero-inferiore della lamina cribrosa e si distribuisce alla cresta ampollare del canale posteriore e alla parte restante della macula del sacculo. Il nervo vestibolare sbocca dal CUI a livello dell'angolo ponto-cerebellare, dove penetra nel tronco e raggiunge i nuclei vestibolari; parte delle sue fibre invece si dirigono direttamente al cervelletto. Le fibre afferenti vestibolari sono caratterizzate dalla loro attività spontanea, distinguendosi in due gruppi principali:

- le **unità a scarica regolare tonica**, provenienti dalle cellule cigliate di II tipo, assicuranti la funzione statica del labirinto;
- le **unità a scarica irregolare fasica**, provenienti dalle cellule cigliate di I tipo, legate alla funzione cinetica del labirinto.

La variabilità di risposta dei diversi gruppi di neuroni afferenti ha come conseguenza una modulazione dell'attività spontanea, indispensabile per l'apprezzamento della bidirezionalità degli stimoli. Si riconoscono inoltre delle fibre efferenti le cui terminazioni effettuano delle sinapsi con le membrane delle cellule di II tipo o con i calici nervosi delle cellule di I tipo. Ciascun labirinto riceve delle fibre provenienti dai nuclei efferenti omo e controlaterali situati, nei primati, tra il nucleo abducente e il nucleo vestibolare superiore. Le fibre efferenti sono implicate nella modulazione delle informazioni vestibolari trasmesse al SNC, con meccanismi ancora non chiariti [10].

## **2.2 II SISTEMA VESTIBOLARE CENTRALE**

### **2.2.1. I nuclei vestibolari**

Le afferenze labirintiche tramite il nervo vestibolare penetrano nel tronco encefalico a livello della fossetta laterale del bulbo, dividendosi quindi in due contingenti di cui uno si proietta direttamente al cervelletto, mentre l'altro, tramite una branca ascendente e una discendente, si distribuisce al complesso dei nuclei vestibolari. Questo è formato da quattro nuclei principali (superiore, mediale, laterale, discendente), ed è collocato sotto il pavimento del quarto ventricolo.

- Il nucleo vestibolare superiore riceve prevalentemente afferenze ampollari e cerebellari. Le fibre efferenti viaggiano nel fascicolo longitudinale mediale omolaterale ascendente e sono destinate ai nuclei oculomotori.

- Il nucleo vestibolare mediale riceve afferenze prevalentemente ampollari ma anche in minor misura utricolari. Le afferenze ascendenti si proiettano da una parte verso i nuclei oculomotori imboccando il fascicolo longitudinale mediale controlaterale e dall'altra parte al cervelletto. Dalle efferenti discendenti formano il fascicolo vestibolospinale mediale.

- Il nucleo vestibolare laterale riceve afferenze prevalentemente maculari, quindi ampollari, dal cervelletto e midollo spinale. Di qui nasce il -fascicolo vestibolospinale laterale, con una proiezione ventrorostrale sul midollo cervicale e toracico, e una proiezione dorsocaudale sul midollo lombare.

- Il nucleo vestibolare discendente riceve delle afferenze labirintiche maculari e ampollari, cerebellari e dal midollo lombare. Le fibre efferenti si dirigono al lobo cerebellare flocculonodulare, al nucleo fastigiale e, bilateralmente, al midollo spinale, tramite il fascicolo vestibolospinale mediale.

Complessivamente, i nuclei superiore e mediale sono i nuclei responsabili del VOR. Il nucleo mediale è anche coinvolto nei riflessi vestibolospinali, coordinando i movimenti contemporanei di occhi e capo. Il nucleo laterale è il nucleo principale per il riflesso vestibolospinale. Il nucleo discendente è connesso a tutti gli altri nuclei ma non ha nessuna uscita primaria privilegiata. I nuclei vestibolari sono tutti interconnessi tramite fibre commisurali, che per la maggior parte sono mutuamente inibitorie. Le connessioni commisurali permettono lo scambio di informazioni tra i due lati del tronco cerebrale e adempiono i meccanismi di accoppiamento push-pull descritti in precedenza. In conclusione, i nuclei vestibolari integrano le afferenze vestibolari con quelle propriocettive, corticali, cerebellari e dai nuclei vestibolari controlaterali, al fine di controllare le uscite motorie complesse sia involontarie riflesse che volontarie [11].

### **2.2.2. Il Riflesso Vestibolo-Oculomotore (VOR)**

Il sistema vestibolare e il sistema oculomotore operano in comune nella stabilizzazione dell'immagine retinica al fine di permettere una visione chiara, se

possibile in tutte le circostanze. La connessione tra i nuclei vestibolari e i neuroni oculomotori decorrono in due vie separate: una è una connessione diretta dei neuroni vestibolari secondari con i neuroni oculomotori, l'altra è una connessione indiretta che attraversa la sostanza reticolare del tronco encefalico. La maggioranza delle connessioni dirette tra i nuclei vestibolari e i nuclei oculomotori sono parte del fascicolo longitudinale mediale. Quest'ultimo ha la funzione di mettere in comunicazione l'insieme dei nervi cranici che intervengono nella motilità della testa e degli occhi. Esso è situato da una parte e l'altra della linea mediana, nella porzione posteriore del tronco encefalico, e si estende dal mesencefalo, in prossimità del nucleo del III nervo cranico, fino al bulbo, a contatto del nucleo del XI nervo cranico. Tra i contingenti di fibre che lo compongono, i più importanti sono le efferenti vestibolari, e gli interneuroni di connessione tra i nuclei del III e VI nervi cranici. La via di connessione indiretta tra i nuclei oculomotori e i nuclei vestibolari è invece multisinaptica, con interessamento di interconnessioni sia lunghe assonali che brevi entro la sostanza reticolare. Un controllo preciso vestibolooculare richiede l'attività combinata di entrambe le vie: la via diretta offre un canale rapido di comunicazione, mentre la via indiretta agisce da fine modulatore dei movimenti oculari indotti dalle stimolazioni vestibolari. Attraverso circuiti riverberanti, la via indiretta mantiene un tono di attivazione spontaneo basale, e integra le informazioni da numerosi centri neurali: il velocity-storage mechanism. Essa opera una sommazione dei segnali dai sistemi visivo, propriocettivo e vestibolare al fine di produrre dei movimenti compensatori oculari accurati [12].

### **2.2.3. Le Connessioni Canalo-Oculari**

Nelle attività della vita corrente si possono presentare due situazioni in cui è messa in gioco una attività riflessa oculomotrice: un soggetto in movimento tenta di stabilizzare lo sguardo su di un oggetto fisso, oppure un soggetto immobile tenta di seguire con gli occhi un oggetto in movimento.

I riflessi che contribuiscono a garantire la stabilità dello sguardo nei due casi sono rispettivamente il riflesso vestibolo-oculomotore (VOR) e il riflesso otticocinetico, di cui non si tratterà in tale sede. Il VOR risulta dall'attivazione di un arco riflesso a tre neuroni comprendente le afferenze vestibolari primarie, i neuroni secondari dei nuclei vestibolari, e i motoneuroni innervanti i muscoli extraoculari. Il riflesso mira a generare dei movimenti oculari che compensino lo spostamento della testa. I movimenti si producono quindi nel medesimo piano del canale semicircolare eccitato e sono idealmente equivalenti in velocità ma con direzione opposta alla rotazione della testa (VOR CANALARE). Inoltre essendo la testa sottoposta anche ad accelerazioni lineari, in questo caso viene elicitato il VOR maculare che pone in connessione le macule con i muscoli estrinseci dell'occhio dando luogo a movimenti oculari rotatori o verticali – rotatori (VOR

MACULARE). Come esempio, la via diretta dai canali semicircolari orizzontali ai muscoli extraoculari orizzontali merita una particolare attenzione perché su di essa si basano molti test clinici vestibolari. I neuroni vestibolari primari convogliano le informazioni di origine ampollare a livello dei neuroni vestibolari secondari del nucleo vestibolare mediale. Da quest'ultimo partono due connessioni dirette monosinaptiche verso i nuclei oculomotori. La prima connessione si proietta al nucleo ipsilaterale del III nervo cranico passando attraverso il tratto ascendente di Deiters. La seconda connessione attraversa la linea mediana e raggiunge il nucleo del VI nervo cranico attraverso il FLM. In tale modo, in caso di rotazione della testa verso destra, saranno attivati i neuroni oculomotori dei muscoli retto esterno sinistro e retto interno destro. Neuroni secondari inibitori dal livello del nucleo vestibolare mediale prendono inoltre contatto diretto col nucleo del VI nervo cranico omolaterale.

Si aggiungono delle connessioni multisinaptiche tra i neuroni vestibolari secondari e i neuroni oculomotori attraverso la sostanza reticolare. E ancora, delle connessioni commisurali tra i due nuclei vestibolari contribuiscono al controllo del riflesso vestibolo-oculomotore: attraverso interneuroni inibitori, i neuroni vestibolari secondari di un lato inibiscono la controparte sul lato opposto. Poiché gli stimoli fisiologici stimolano entrambi i labirinti, il riflesso vestibolooculomotore è controllato dal meccanismo push-pull precedentemente citato. Nell'esempio di prima, il canale semicircolare sul medesimo piano orizzontale del lato controlaterale simultaneamente riduce la sua uscita afferente, disfacilitando il muscolo retto interno sinistro e il retto esterno destro, e disinibendo il retto esterno sinistro. Il risultato finale sarà pertanto una contrazione dei muscoli retti interno sinistro ed esterno destro e un rilassamento dei muscoli retti interno destro ed esterno sinistro. Grazie all'arco elementare trineuronale e alla modulazione troncoencefalica i movimenti oculari generati dal VOR sono compensatori rispetto ai movimenti del capo nell'ambito della gamma frequenziale dei movimenti naturali dello stesso (a frequenza compresa tra circa 1 e 5 Hz). In tal caso il guadagno del riflesso, ossia il rapporto tra la velocità dell'occhio e la velocità della testa, è di 1. Il VOR tuttavia non è in grado di conservare tale performance per movimenti della testa per frequenze più basse. La dinamica del sistema cupulo-endolinfatico dei canali semicircolari infatti prevede una risposta a un movimento sostenuto della testa con un decadimento esponenziale della frequenza di scarica neurale vestibolare. La costante di tempo dell'esponenziale è di circa 7 secondi, il che significa che la frequenza di scarica neurale decade del 37% in 7 secondi. Idealmente la costante di tempo dovrebbe essere infinita, il che garantirebbe un mancato declino della risposta. La rete delle connessioni polisynaptiche sopra citate presenti nel tronco encefalico interviene con una retroazione positiva sul segnale nervoso a livello dei nuclei vestibolari, che va incontro a un'integrazione temporale. In tal modo la costante di tempo del

VOR aumenta fino a 20 secondi, perseverando pertanto la risposta del VOR stesso. Tale rete neuronale riverberante, che sostituisce la costante di tempo periferica con una costante di tempo centrale, è localizzabile verosimilmente a livello di neuroni interconnessi da fibre commissurali nei nuclei vestibolari mediali di entrambi i lati, ed è detta velocity storage mechanism. Il VOR è un sistema di controllo “ad ansa aperta”, in altre parole i recettori labirintici che forniscono l’input del riflesso non ricevono alcuna informazione circa i movimenti oculari, l’output del riflesso. Questo da una parte gli consente un’estrema rapidità di risposta, ma dall’altra lo espone a una maggiore instabilità e veloce perdita della calibrazione. Al contrario, altri sistemi di movimento oculare, quali i sistemi saccadici e di inseguimento lento, sono sistemi “ad ansa chiusa”, a feed-back negativo: in altre parole, il recettore retinico riceve informazioni a feedback riguardo ai movimenti oculari, variando l’input al sistema. Non avendo feedback, il VOR necessita di cambiamenti adattativi a lungo termine per correggere degli errori di calibrazione. A questo punto entrano in gioco gli input visivi, che registrano gli errori stessi e permettono la ricalibrazione del VOR. In ambiente illuminato, in caso di ampia variazione del guadagno del VOR, l’immagine dell’oggetto tende a slittare sulla retina (errore retinico). A questo punto intervengono altri circuiti neuronali che registrano gli errori di velocità degli occhi in rapporto al bersaglio da fissare e mediano l’adattamento del VOR. Sembra che una struttura centrale in tale processo sia il flocculo cerebellare: esso elaborerebbe le informazioni circa l’errore retinico e la velocità degli occhi in una risposta di modulazione dinamica del guadagno del VOR [13].

#### **2.2.4. Le Connessioni Otolito-Oculari**

Il sistema otolitico è un accelerometro lineare biologico. L’attivazione di questo sistema produce dei movimenti compensatori oculari il cui obiettivo è identico a quello del VOR d’origine canalare. Tuttavia i riflessi maculo-oculari sono all’origine di movimenti oculari statici e dinamici, che impiegano vie neuronali polisynaptiche. Tali movimenti hanno un andamento complesso e non del tutto chiarito, anche perché diverse aree della macule vengono selettivamente stimulate o inibite, secondo la varia disposizione delle cellule cigliate. Per quanto riguarda l’accelerazione verticale di gravità, la flessione della testa in avanti provoca movimenti oculari compensatori sul piano verticale, con deviazione coniugata degli occhi verso l’alto. La flessione laterale della testa provoca invece movimenti compensatori degli occhi attorno al loro asse visivo e in direzione opposta al movimento della testa (ocular counterrolling o movimento torsionale degli occhi). Se la testa in posizione primaria è sottoposta a una accelerazione lineare, la stimolazione otolitica provoca ugualmente movimenti oculari compensatori, che però in tal caso sono movimenti verticali di minima ampiezza per una

accelerazione antero-posteriore, e movimenti prevalentemente orizzontali, anziché torsionali, nel caso di una accelerazione trasversale lungo l'asse interaurale. In ogni caso nell'uomo i riflessi otolito-oculomotori sono rudimentali, e il loro guadagno è complessivamente di circa 0.1 [14].

### 2.2.5. I Riflessi Vestibolo-Spinali

I riflessi vestibolo-spinali hanno lo scopo di stabilizzare la testa e il corpo. I neuroni di uscita del VSR sono le cellule delle corna anteriori della materia grigia del midollo spinale, che attivano i muscoli scheletrici antigravitazionali. A differenza del VOR, il VSR non è un singolo riflesso ma un insieme di attività riflesse in relazione a un contesto sensitivo e motorio. I VSR includono il riflesso vestibolo-collico e i riflessi labirintici tonici e fasici. Come esempio di un VSR, si cita la sequenza di eventi coinvolta in un riflesso labirintico tonico:

- quando la testa è inclinata da un lato, sono stimolati sia gli otoliti che i canali semicircolari;
- una volta attivati i nervi vestibolari e i nuclei vestibolari, gli impulsi sono trasmessi al midollo spinale tramite i fascicoli vestibolo-spinali;
- si induce un'attività estensoria dal lato della inclinazione del capo e un'attività flessoria dal lato opposto;
- il mantenimento della posizione degli arti è derivato dagli otoliti.

Rispetto al VOR, è evidente come i VSR operino in una situazione molto più complessa, dovuta alle multiple strategie di mantenimento posturale, coinvolgenti un maggior numero di unità motorie sinergiche. Tale complessità si riflette sulle connessioni tra i nuclei vestibolari e i motoneuroni.

Tre sono le vie principali di collegamento tra di essi.

1. Il **fascicolo vestibolospinale laterale** origina dal nucleo vestibolare laterale ipsilaterale, che riceve a sua volta la maggioranza delle afferenze dagli otoliti e dal cervelletto. Questa via genera un'attività motoria posturale antigravitazionale principalmente nelle estremità inferiori, in risposta alle variazioni di posizione della testa in relazione alla gravità.

2. Il **fascicolo vestibolospinale mediale** origina dai nuclei vestibolari controlaterali mediale, superiore e discendente controlaterali, e media le variazioni posturali in risposta alle afferenze sensitive ampollari. Il fascicolo vestibolospinale mediale discende solo fino a livello del midollo cervicale nel fascicolo longitudinale mediale e attiva la muscolatura assiale cervicale.

3. Il **fascicolo reticolospinale** riceve le afferenze da tutti i nuclei vestibolari, così come da altri sistemi sensoriali e motori coinvolti nel mantenimento dell'equilibrio. Esso è una via polisinaptica, diretta e crociata, che origina da neuroni della formazione reticolare bulbare e si proietta attraverso l'intera estensione del midollo spinale in maniera poco definita. Esso è verosimilmente coinvolto nella maggioranza delle attività riflesse motorie posturali, inclusi gli

aggiustamenti correlati a input sensoriali extravestibolari (stimoli uditivi, visivi, tattili). I riflessi vestibolospinali interagiscono con il riflesso miotattico o riflesso di stiramento, che manca a livello del VOR, e sono modulati da numerosi meccanismi sopraspinali eccitatori (nuclei vestibolari, formazione reticolare craniale) e inibitori (formazione reticolare caudale, cervelletto, gangli della base, corteccia). Il cervelletto in particolare nella sua porzione vermiana e con i suoi nuclei fastigiali è coinvolto nella formazione di reti di connessioni vestibolo-reticolo-cerebellari che sembrano fondamentali per il controllo della postura e della locomozione [15].

#### **2.2.6. Le Proiezioni Vestibolo-Corticali**

Molte osservazioni cliniche supportano l'esistenza di una specifica sensazione vestibolare. Si ricorda ad esempio che delle scariche epilettiche da differenti aree della corteccia possono associarsi a delle illusioni soggettive di movimento, il che implica una rappresentazione cerebrocorticale della sensazione vestibolare stessa. Le proiezioni riconosciute vestibolocorticali originano principalmente dai nuclei vestibolari superiore e laterale e raggiungono, in via diretta e crociata, il nucleo ventrale posterolaterale del talamo. Da qui esse ascendono alla corteccia, in un'area prossima al solco centrale, adiacente alla corteccia motoria, e in una seconda area nel solco intraparietale. Afferenze vestibolari raggiungono anche aree nei lobi temporale, parietale e frontale. La complessità dell'integrazione dei segnali visivi, vestibolari e propriocettivi nella percezione dell'orientamento spaziale e del movimento interessa sia il talamo che le diverse aree corticali, il che è tuttora oggetto di studio continuo [16].

### CAPITOLO III LA VERTIGINE ACUTA

Il termine vertigine [dal lat. *vertigo -gĭnis*, che aveva anche il sign. di «capogiro», spec. nella locuz. *vertigo capĭtis*, parallela all'ital. «giramento di testa»] indica una una distorsione della percezione sensoriale dell'individuo dandogli un'errata percezione del corpo nello spazio di tipo rotatorio, caratterizzata da perdita di equilibrio e accompagnata spesso da sintomatologia neurovegetativa.

Bisogna tener ben presente che la vertigine è un sintomo e non una patologia, il corretto management dipende dalla comprensione di cosa questo sintomo rappresenta. Ad esempio la vertigine deve essere differenziata dalla “dizziness” ossia quella sensazione di instabilità posturale che il paziente può riferire come una sensazione di “capogiro” non meglio specificata (Tabella n.1). La presenza di vertigine o di “dizziness” impone quindi un'accurata diagnosi differenziale tra disturbi di possibile origine otologica, neurologica o di altre cause mediche. Un'accurata anamnesi ed un attento esame obiettivo possono già di per sè fornirci informazioni sufficienti per effettuare una diagnostica differenziale tra le varie patologie causanti vertigini [17].

<b>VERTIGINE</b>	Illusione di movimento ed alterata percezione del corpo nello spazio associata o meno a sintomatologia neurovegetativa
<b>DIZZINESS</b>	Instabilità posturale
<b>OSCILLOPSIA</b>	Disturbo visivo provocato da un cattivo funzionamento del riflesso vestibolo-oculare che dà l'illusione di vedere gli oggetti muoversi, o meglio oscillare, osservandoli fissi durante la deambulazione.

.Tabella 1.

#### Le Cause

Il sintomo vertigine compare quando si verifica un'asimmetria tra i due emisitemi vestibolari che può essere causata da un danno o da una disfunzione del labirinto, del nervo vestibolare o delle strutture vestibolari centrali situate nel tronco encefalico. Tale evenienza si traduce, dal punto di vista sintomatologico, nella presenza di un imponente disturbo vertiginoso-posturale, spesso accompagnato da fenomeni neurovegetative nella evidenza obiettiva di segni maculari e canalari statici e/o dinamici di compromissione del riflesso vestibolo-oculomotore. L' entità, l'andamento nel tempo e la durata dei segni e dei sintomi dipende dalla natura e dalla entità della noxa patogena, dalla monolateralità della lesione, dalla rapidità dei meccanismi patogenetici, dalla capacita di risoluzione spontanea o a

seguito di intervento terapeutico, dalla efficacia dei fenomeni di adattamento e di compenso vestibolare. In condizioni di normalità il sistema nervoso centrale riceve segnali da entrambi i labirinti destro e sinistro e confronta tali segnali tra loro. Quando la testa è ferma, scariche toniche provenienti da entrambe le afferenze vestibolari sono esattamente bilanciate. Durante il movimento, i labirinti destro e sinistro vengono alternativamente eccitati e inibiti, provocando una differenza destra-sinistra a livello dell'ottavo nervo cranico, che è riconosciuto come movimento. Le afferenze asimmetriche sinistra-destra che derivano da un disturbo vestibolare periferico unilaterale acuto sono interpretate dal sistema nervoso centrale come vertigini [17]. La vertigine causata da problemi dell'orecchio interno o del sistema vestibolare, composto da canali semicircolari, otoliti (utricoli e sacculi) e dal nervo vestibolare, è chiamata "periferica", "otologica" o vertigine "vestibolare". Pertanto qualsiasi patologia infiammatoria del vestibolo, l'emicrania vestibolare, traumi cranici (ad esempio una frattura del cranio) o insulti vascolari che coinvolgono l'orecchio interno possono causare una vertigine periferica[18]. La vertigine parossistica posizionale benigna (VPPB), l'emicrania, il deficit vestibolare acuto, la malattia di Menière e la sindrome da deiscenza del canale superiore rappresentano le cause più comuni di vertigine periferica. I pazienti con vertigine periferica tipicamente presentano lieve o moderato disequilibrio, nausea, vomito, ipoacusia, acufeni o otalgia. In aggiunta le lesioni del canale uditivo interno possono anche essere associate a ipoestesia facciale omolaterale. La vertigine centrale è invece determinata da una patologia a carico del sistema nervoso centrale (CNS). Insulti ischemici o emorragici di cervelletto, nuclei vestibolari e di loro connessioni all'interno del tronco cerebrale, tumori del sistema nervoso centrale, infezioni, traumi, e patologie demielinizzanti come la sclerosi multipla possono determinare vertigine [19].

### **3.1 Vertigini Periferiche**

Dal punto di vista strettamente topografico, l'origine periferica di una vertigine acuta consegue ad una asimmetria funzionale tra i gruppi neuronali tronco-encefalici, generata dalla alterazione monolaterale di un input sensoriale afferente a provenienza dai recettori o nervi vestibolari. Nella maggior parte dei casi, le cause di una vertigine acuta periferica rimangono sconosciute, pertanto le principali vestibolopatie come la vertigine posizionale parossistica, la malattia di Meniere ed il deficit vestibolare acuto monolaterale costituiscono forme idiopatiche (tabella 2). Solo in pochi casi, come in occasione di eventi traumatici, allorquando esista un criterio temporale plausibile tra causa ed effetto, è lecito ipotizzare una eziologia certa della sindrome vertiginosa. In mancanza di markers strumentali e laboratoristici specifici, è opportuno considerare pertanto una serie di condizioni, meglio identificabili come eventi precursori, in grado di orientare e di identificare il momento eziologico più probabile della malattia. In questa ottica

appare determinante il ruolo di una anamnesi ben guidata e ragionata del paziente vertiginoso.

<b>BPPV</b>	Idiopatica, post-traumatica, secondaria a vestibolopatia, iatrogena
<b>Deficit vestibolare acuto unilaterale</b>	Idiopatica, virale, vascolare
<b>Labirintopatia Eemicranica</b>	Neuropeptidi, alterazione canali ionici del calcio, vasospasmo
<b>Idrope Endolinfatica</b>	Idiopatica (MM). Acquisita (post-traumatica, post-infettiva, embriopatica, autoimmune, emicrania, CCVI)
<b>Labirintite</b>	Virale (distrettuale o generale), batterica (otite acuta e cronica, chirurgia orecchio)
<b>Labirintopatie tossiche, metaboliche,autoimmune, degenerative</b>	Alcool, disordini metabolici, farmaci, altre cause degenerative (autoimmune)
<b>Trauma</b>	Traumi cranici, barotrauma, colpo di frusta,iatrogeno
<b>Deiscenza della capsula otica</b>	Fattori genetici, trauma, infezioni

Tabella 2. Cause principali di vertigine periferica.

### 3.1.1. Deficit Vestibolare Acuto (DVA)

Tale entità clinica fa parte del numeroso gruppo di sindromi vertiginose idiopatiche, anche se le teorie più accreditate depongono per la esistenza di una noxa infettiva/inflammatoria di tipo virale. Spesso la malattia si presenta in maniera epidemica ed è preceduta, non infrequentemente, da episodi simil-influenzali o di viremia delle prime vie aeree. Studi di tipo anatomo-patologico sembrano supportare tale ipotesi. Il rilievo costante di lesioni degenerative del nervo e del neuro epitelio dei recettori vestibolari, del tutto sovrapponibili alle alterazioni da herpes Zoster Oticus, in ossa temporali di pazienti che avevano sofferto in vita di DVA, rappresenta l' elemento più significativo [20]. Ad ulteriore supporto vi è il riscontro autoptico di DNA del virus HSV-1 in sede ganglionare, in analogia alla identificazione dello stesso DNA nel liquor cefalorachidiano dei soggetti affetti da Paralisi di Bell, configurando il medesimo agente eziologico. L' ipotesi più probabile è che il virus HSV-1 alberghi allo stato latente nei gangli vestibolari e subisca un processo di attivazione per fattori intercorrenti. La replicazione con rispettiva migrazione retrograda ed anterograda

e responsabile dell'infiammazione e dell'edema nelle cellule dei gangli e negli assoni contenuti all'interno dei canali ossei o nei recettori periferici. La predilezione per il nervo vestibolare superiore è riconducibile alla sua maggiore lunghezza rispetto all'inferiore ed al suo decorso all'interno di un canale più stretto. L'edema perineurale avrebbe minor possibilità di espandersi all'interno di uno spazio il cui diametro non appare modificabile, con conseguenti effetti meccanici compressivi e sofferenza delle strutture assonali contigue. Tuttavia, non esistono evidenze conclusive di una eziopatogenesi virale. Le titolazioni anticorpali relative ai virus più frequentemente invocati (herpes simplex, cytomegalovirus, influenza, rosolia, adenovirus) risultano essere rilievi aspecifici, in quanto spesso presenti indipendentemente dal DVA. L'ipotesi vascolare, già prospettata da Lindsay ed Hemenway (1956), rappresenta un modello eziopatogenetico convincente in presenza di un particolare abito (iperglicemia, ipercolesterolemia, cardiopatia ischemica, cerebropatia vascolare), in considerazione del fatto che l'orecchio interno è irrorato da una arteria di tipo terminale. Particolarmente vulnerabile all'ischemia sarebbe il territorio dipendente dalla arteria vestibolare anteriore, che è lo stesso innervato dal nervo vestibolare superiore: utricolo e canali semicircolari laterale e superiore [21].

### **3.1.2. Vertigine Parossistica Posizionale Benigna (BPPV)**

La BPPV può essere definita una maculo-canalopatia, l'origine del quale risiede in una disfunzione otolitica che manifesta i suoi effetti acuti a livello canalare. Per la BPPV, l'unica causa certa è quella traumatica, quando esista un rapporto temporale plausibile tra causa ed effetto che giustifichi il nesso patogenetico. Nella maggior parte dei casi, la BPPV è da classificarsi come idiopatica. L'associazione con determinati eventi che coinvolgono il labirinto, come una neurolabirintite virale, una perdita improvvisa della funzione vestibolare monolaterale da causa vascolare, la Malattia di Menière in fase otolitica, interventi di otochirurgia può indurre a prendere in considerazione, in un numero ristretto di casi, l'ipotesi di BPPV secondarie. Le seguenti condizioni potrebbero infatti determinare un distacco diretto di otoconi dalla macula dell'utricolo o la loro degenerazione o alterare il metabolismo endolinfatico [22].

### **3.1.3. Malattia Di Menière (MM) ed Idrope Endolinfatica**

La MM è una affezione idiopatica dell'orecchio interno, più frequentemente monolaterale, sostenuta da un idrope endolinfatico che comporta una sintomatologia caratterizzata da ipoacusia inizialmente fluttuante, acufeni, sensazione di orecchio pieno (fullness), vertigini rotatorie ricorrenti, spesso accompagnate da intensi fenomeni neurovegetativi che si ripetono in un periodo di tempo variabile (fase florida) della storia naturale della malattia. Dal punto di

vista epidemiologico non c'è e concordanza di vedute tra i diversi contributi segnalati in letteratura. Nella nostra esperienza rappresenta la quarta causa di vestibolopatia dopo la BPPV, la vestibolopatia emicranica e la neurite vestibolare superiore. Dal punto di vista eziologico l'idrope endolinfatico può essere classificato in: acquisito, laddove è identificabile con ragionevole certezza la causa del danno a carico dell'orecchio interno, ad esempio virale (come accade nel Delayed Endolymphatic Hydrops, DEH), batterica o post-traumatica; embriopatico, generalmente secondario alla displasia tipo Mondini; idiopatico (MM) laddove non è riconoscibile un fattore eziopatogenetico noto. Molte ipotesi sono state avanzate, nessuna realmente convincente e provata dal punto di vista scientifico. Una possibile predisposizione genetica è stata ipotizzata sulla base di una documentata familiarità (associazione con HLA-A3, B7, CW7, DR2). Tra le altre ipotesi avanzate per spiegare le forme di MM ad eziologia idiopatica ricordiamo quella immunologica. Essa si fonda sulla base di uno stato di immunocompetenza esplicita dal Sacco Endolinfatico, considerato per questo la vera "tonsilla labirintica". Tale struttura appare in grado di processare antigeni e produrre anticorpi (ab antifosfolipidi, heat shock protein-70) che unitamente ad immunocomplessi circolanti sono in grado di indurre, grazie alla loro azione trombotica, fenomeni trombotici a carico del microcircolo cocleovestibolare da cui scaturirebbe l'idrope endolinfatica. Non essendoci tuttavia dei test specifici utilizzabili, l'unico modo per avvalorare una eziopatogenesi immunitaria e basato sulla verifica di una positività della risposta alla terapia steroidea, risultato peraltro riscontrabile in un ristretto numero di pazienti menierici, soprattutto in forme bilaterali. Il riscontro di una elevata prevalenza di emicrania nei pazienti affetti da MM rispetto ai controlli, pone l'accento sul ruolo di determinati fattori (neuropeptidi, canali ionici del calcio, vasospasmo) implicati in una comune condivisione eziopatogenetica. Recentemente è stato dimostrato una correlazione fra la MM e l'insufficienza venosa cronica cerebrospinale (CCVI), una malattia emodinamica in cui le vene cervicali e toraciche drenano poco efficacemente il sangue dal cervello ed in generale dal SNC. Il disordine vascolare potrebbe spiegare sia la monolateralità dei sintomi della MM, sia il miglioramento dei sintomi a seguito di intervento di PTA [23].

#### **3.1.4. Labirintopatie Infettive-Infiammatorie (Labirintiti)**

Rappresentano cause meno frequenti di vertigine acuta periferica. La maggior parte delle forme infettive che colpiscono l'orecchio interno e di origine virale e si caratterizzano per una combinazione variabile dei sintomi uditivi e vestibolari. Nella maggior parte dei casi non è possibile identificare l'agente eziologico e l'origine virale è sospettata dallo stretto legame temporale tra la manifestazione cocleo-vestibolare acuta e la flogosi a carattere sistemico o distrettuale (es. flogosi

prime vie aeree). Tra le forme identificabili dal punto di vista eziologico, merita sicuramente di essere ricordato l' Herpes Zoster Oticus (Ramsay Hunt), causato dal virus Varicella-Zoster. Altre manifestazioni labirintiche possono essere attribuite al morbillo o alla parotite epidemica. Come ricordato in precedenza, il riscontro più frequente è quello di un coinvolgimento isolato del labirinto (labirintite sierosa) o dell' VIII n.c. (nevrite), in considerazione anche dello spiccato tropismo virale per le strutture neurogene. Le labirintiti batteriche si classificano dal punto di vista clinico ed anatomo-patologiche in sierose e suppurative. La labirintite sierosa è da considerarsi una risposta infiammatoria sterile del labirinto a seguito del passaggio al suo interno di tossine batteriche o altri mediatori dell' infiammazione. Oltre a rappresentare una complicanza di una otite media batterica o cronica riacutizzata, può conseguire alla contaminazione della perilinfa con materiale biologico vario (sangue, tessuti in necrosi) a seguito di procedure chirurgiche dell' orecchio medio. Le tossine batteriche possono pervenire nell' orecchio interno attraverso la finestra rotonda od ovale oppure tramite soluzioni di continuo della parete mediale ossea della cassa timpanica. Il substrato anatomo-patologico della labirintite sierosa è rappresentato dall' idrope endolinfatica. Da considerare, tuttavia, la possibilità che l' idrope endolinfatica può a volte essere una sequela di una labirintite sierosa con conseguente sintomatologia di tipo menierico, qualora il processo flogistico abbia determinato un sovvertimento ultrastrutturale del labirinto. La labirintite suppurativa otogena è causata dal passaggio diretto di batteri nell'orecchio interno in corso di otite media suppurativa acuta o cronica che inevitabilmente conduce alla necrosi del labirinto membranoso. Tale evenienza si è drasticamente ridotta in virtù dell'avvento della terapia antibiotica. Un recupero della funzionalità audio vestibolare è possibile soltanto per le forme sierose, costituendo un elemento di diagnosi differenziale in via retrospettiva [24].

### **3.1.5. Labirintopatie Traumatiche**

Nella valutazione degli effetti del trauma è da considerare l' evenienza in cui subentrano, nelle forme gravi, stati comatosi che ovviamente "mascherano" lo stato vertiginoso. La tipologia di trauma di più frequente riscontro è rappresentato dal trauma cranico, dal barotrauma, dal colpo di frusta e dal trauma iatrogeno. Le sindromi vestibolari periferiche acute più frequenti nella patologia traumatica di interesse otorinolaringoiatrico sono: la labirintolitiasi, la commozione o concussione labirintica, la fistola perilinfatica o labirintica, il DVA. Nell' ambito della vertigine post-traumatica devono essere ricordate anche la vertigine otolitica non da labirintolitiasi, la vertigine alternobarica e gli effetti labirintici tardivi (idrope secondaria ritardata). I meccanismi fisiopatologici incriminati possono

essere diversi, ma in definitiva riconducibili ad un danno sull' orecchio interno e/o sull' VIII n.c. Altro meccanismo che può essere invocato è quello rappresentato da un conflitto tra informazioni multi-sensoriali. In questo caso l' insorgenza di una dizziness, anziché di una franca vertigine acuta, appare l' evenienza più frequente. Nel caso di trauma cranico, il meccanismo lesivo può essere ricondotto ad una frattura del temporale (longitudinale, traversa, oblique o miste). Una conseguenza del trauma e la concussione o la commozione labirintica in cui la sofferenza labirintica (ipoacusia, vertigine), in assenza di segni radiologici di fratture del temporale, non si accompagna a segni otologici e/o di disfunzione tronco-encefalica. Altra conseguenza diretta del trauma è costituita dalla fistola perilinfatica sostenuta da una deiscenza in corrispondenza della finestra ovale o della finestra rotonda. I meccanismi patogenetici invocati nella genesi delle sequele a breve-medio termine (labirintoliti) e tardive (idropie secondaria ritardata) sono le microemorragie endolabirintiche, la fibrosi progressiva e la relativa ossificazione labirintica, la degenerazione otolitica. La dinamica del colpo di frusta, caratterizzato da una prima fase di iperestensione del collo seguita immediatamente da una flessione brusca, può innescare diversi meccanismi di danno: ischemia labirintica transitoria o emorragia labirintica da sofferenza acuta dell' arteria vertebrale, concussione labirintica, distacco otoconiale. Una possibilità patogenetica che conduce ad un quadro clinico apparentemente frequente (instabilità, dizziness), anche se non facilmente quantificabile, è sostenuta da una dismodulazione vestibolare secondario ad una nuova influenza sui nuclei vestibolari da parte di inputs propriocettivi cervicali alterati. Numerosi sono i meccanismi patogenetici che intervengono nel barotrauma: mancata compensazione delle differenze di pressione tra orecchio esterno ed orecchio medio (barotrauma orecchio medio); mancata compensazione delle differenze di pressione tra orecchio medio ed interno (barotrauma orecchio interno); variazioni asimmetriche di pressione nell'orecchio medio, con trasmissione asimmetrica all'orecchio interno (vertigine alternobarica) [25].

### **3.1.6. La Deiscenza Della Capsula Otica**

I recettori labirintici sono indovati all'interno di una struttura ossea rigida dotata di due aperture elastiche (finestra rotonda ed ovale) che garantiscono la dinamica dei movimenti dei liquidi endolabirintici. Una alterazione congenita o acquisita della capsula otica che determina nel suo contesto un'area di deiscenza, configura una sindrome da "terza finestra" caratterizzata da sintomi vestibolari ed uditivi variamente associati. Una delle cause è rappresentata dalla fistola perilinfatica. Consiste nella presenza di una anomala comunicazione tra orecchio medio ed orecchio interno a livello della finestra ovale o rotonda. Analogo significato fisiopatologico riveste la fistola labirintica allorché il difetto è localizzato a

livello della parete mediale ossea della cassa timpanica. La conseguenza di tale difetto è rappresentato da una fuoriuscita di perilinfina che determina una sintomatologia vertiginosa caratteristicamente associata a variazioni pressorie indotte da energia meccanica vibratoria (es. tosse, starnuto, sforzi fisici, stimoli acustici). La fistola perilinfatica può essere idiopatica o secondaria (post-traumatica o iatrogena). Si distinguono forme congenite (isolate o associate ad altre anomalie cranio-facciali) ed acquisite (idiopatica, traumatica, iatrogena, colesteatomatosa, luetica). Di recente descrizione è la deiscenza del canale semicircolare superiore (S. di Minor). In questo caso, l'anomalia riguarda la parete ossea che ricopre il canale e comporta una anomala comunicazione con la fossa cranica media. Dal punto di vista eziologico si tratta di forme congenite/degenerative oppure post-traumatiche. In questo ultimo caso è ipotizzabile che il fattore traumatico possa rendere clinicamente evidente una pre-esistente deiscenza, modificando il "plugging" esercitato dalla dura madre. In alternativa, lo stesso trauma può rendere clinicamente evidente una pre-esistente "near dehiscence" attraverso l'ampliamento della sottile breccia ossea che separa il lume del canale dalla cavità endocranica [26].

### **3.1.7. Labirintopatie Tossiche, Metaboliche, Autoimmunitarie e Degenerative**

Una causa tossica di vertigine acuta periferica e quella alcolica. L' intossicazione acuta da alcool determina una sintomatologia acuta caratterizzata da atassia per coinvolgimento cerebellare e vertigine associata a nistagmo posizionale (Positional alcohol nystagmus, PAN), espressione quest'ultimo di meccanismi patogenetici esclusivamente labirintici. L' ingestione di alcool genera un gradiente di densità tra endolinfa e cupula che rende il recettore sensibile alla gravità. Inizialmente l' alcool diffonde dal versante vascolare (plesso capillare) alla base della cupula che avrà, in questa fase, un minor peso specifico. Per effetto della deflessione ampullipeta si osserverà, in decubito laterale, un nistagmo battente verso l' orecchio posto in basso (geotropo, PAN 1). In una fase successiva, il nistagmo scompare in quanto l' alcool si distribuisce uniformemente tra la cupula e l' endolinfa annullando il gradiente. Infine, a seguito del passaggio dell'alcool nell'endolinfa questa diviene più leggera e la cupula, conseguentemente, risulterà in termini relativi più pesante. In definitiva, si ristabilisce un gradiente di peso specifico tra le due strutture a polarità invertita rispetto alla prima fase, per cui si assisterà ad un nistagmo apogeotropo per deflessione ampullifuga della cupula in decubito laterale (PAN 2). Numerose altre cause possono provocare un danno vestibolare variabile per entità ed associazione con sintomi cocleari. Nella maggior parte dei casi i meccanismi eziopatogenetici

agiscono bilateralmente in maniera simultanea oppure in modo asimmetrico ma con modalità temporali diluiti nel tempo. Conseguentemente i sintomi sono più spesso riferiti come dizziness o instabilità, ad andamento ricorrente o sub-continui cronico. Una franca vertigine acuta si instaura in quei casi in cui l'asimmetria vestibolare risulti essere marcata ed a rapida insorgenza. Tra queste labirintopatie vanno annoverate le forme degenerative su base metabolica sistemica in corso di diabete, malattie renali, ipotiroidismo. Tra le forme degenerative a carattere distrettuale ricordiamo l'otosclerosi e la malattia di Paget, in cui i disturbi dell'equilibrio risultano maggiormente presenti laddove si riscontri una ipoacusia mista o neurosensoriale. Tra le forme degenerative ototossiche meritano di essere menzionate quelle indotte

da farmaci. Numerosi sono quelli implicati tra cui: aminoglicosidi (streptomina, gentamicina), diuretici dell'ansa (furosemide, ac. etacrinico), salicilati, chinino, chemioterapici (cisplatino), metalli pesanti, solventi organici. L'ototossicità da farmaci, soprattutto aminoglicosidi, configura spesso una condizione caratterizzata da grave instabilità ed oscillopsia. Tale quadro clinico è riconducibile ad una vestibolopatia periferica bilaterale, nota anche come Sindrome di Dandy caratterizzata da una perdita progressiva della funzione labirintica bilaterale. Il deficit labirintico bilaterale rende conto di circa il 2% di tutte le vestibolopatie (secondo altri del 4%). Tale entità a genesi multifattoriale riconosce numerose cause: farmaci ototossici, Malattia di Ménière bilaterale, traumi, infezioni, nevrite vestibolare bilaterale sequenziale, neurofibromatosi tipo II, labirintopatia

auto-immune (s. di Cogan, malattia di Behcet, LES, sindrome di Sjogren), atassia cerebellare, sindrome di Usher, displasia di Mondini, sindrome di Alport, sindrome di Wardenburg. Tuttavia, in un considerevole numero di casi l'eziologia rimane incerta con una percentuale di forme che vengono definite idiopatiche variabile dal 20 al 50%. L'evenienza patogenetica più comune è rappresentata dalla perdita progressiva e simultanea della funzione vestibolare bilaterale. Talvolta l'evoluzione sequenziale del deficit o una improvvisa rilevante asimmetria per prevalenza di lato, giustifica una sintomatologia caratterizzata da episodi acuti o subacuti di vere vertigini rotatorie [25,27].

### **3.1.8. Labirintopatia Eemicranica**

I meccanismi patogenetici dell'emigrania possono coinvolgere separatamente le strutture vestibolari centrali e periferiche o entrambi. Allo stesso modo, gli effetti stessi, analogamente alla manifestazione cefalalgica, possono manifestarsi a carico di uno o entrambi gli emisistemi vestibolari. Ciò rende ragione del pleomorfismo sintomatologico e clinico della emigrania vestibolare, a fronte di quadri clinici stereotipati come quelli che si rinvencono in occasione di episodi di

BPPV o DVA. La vertigine emicranica è caratterizzata da attacchi ricorrenti di vertigine associati all'emicrania. È una patologia che colpisce più dell'1% della popolazione generale, circa il 10% dei pazienti che afferiscono nelle unità di otorinolaringoiatria e almeno il 9% di tutti i pazienti che afferiscono ai centri per lo studio delle cefalee. È la più frequente patologia in grado di mimare la sindrome di Menière nelle fasi iniziali e molti studi hanno dimostrato l'elevata prevalenza di emicrania nei pazienti affetti da S. di Menière in una percentuale variabile che va dal 43% al 56% a differenza della popolazione generale in cui l'emicrania è presente nel 10% dei soggetti. Dal punto di vista clinico, la vertigine emicranica può manifestarsi con attacchi di vertigine sia spontanea che posizionale, della durata di secondi o giorni. Gli episodi di vertigine si verificano in circa il 25% dei pazienti e in alcuni può essere l'unica manifestazione clinica (definita in questo caso "equivalente vertiginoso"). I sintomi di accompagnamento dell'emicrania, come il mal di testa, la fonofobia, la fotofobia o l'aura, sono comuni, ma non sempre presenti. Spesso si ha l'associazione con sintomi cocleari, che in genere risultano lievi e non progressivi. Durante la fase acuta dell'attacco di vertigine emicranica è possibile il riscontro di un nistagmo centrale spontaneo o un nistagmo posizionale o, più raramente, un'ipofunzione vestibolare unilaterale [28].

### **3.2 VERTIGINE CENTRALE**

La Vertigine Centrale (VC) è una vertigine dovuta a patologie che originano dal Sistema Nervoso Centrale (figura 1). Di fatto le cause responsabili di un Disordine Vestibolare Centrale sono moltissime e possono includere insulti emorragici o ischemici del cervelletto, dei nuclei vestibolari e loro connessioni con il tronco-encefalo; neoplasie del SNC, infezioni, traumatismi, sclerosi multipla [29,30]. Il danno anatomico - funzionale che ne consegue danneggia gli integratori sensoriali centrali e, sul piano clinico, compare il sintomo vertigine. La vertigine, indipendentemente dal sito anatomico danneggiato, è conseguenza di una improvvisa asimmetria della funzione neurale. L'asimmetria di attività neurale potrebbe essere ovunque, dai labirinti al cervelletto, con inclusione del ponte del tronco encefalico. È altamente improbabile che le lesioni del mesencefalo o superiori possano produrre vera vertigine anche con asimmetrie dx-sx dell'attività neurale. In caso di danno a carico dei centri al di sopra della fossa posteriore il paziente

lamenterebbe sintomi come disequilibrio e dizziness, ma non vere vertigini. Ciò implica che se il paziente riferisce vertigini, la lesione sia molto più

probabilmente limitata al sistema circolatorio centrale posteriore, potendo coinvolgere le arterie vertebrali, basilare e il circolo di Willis. Al contrario, se la lesione coinvolge aree del cervello vascolarizzate dal circolo anteriore e quindi dalle arterie carotidi, il paziente, molto probabilmente, non riferirà di avere vertigini [31]. Proprio a causa dei molti fattori eziopatologici e della variabile estensione della lesione, la VC non può essere esemplificata da un quadro clinico tipico. Le lesioni di origine centrale hanno, in genere, un lento sviluppo. Se i sintomi insorgono improvvisamente e non è presente una causa periferica, di solito vi sono segni di accompagnamento che suggeriscono il coinvolgimento della fossa posteriore. In questi casi si potrebbe osservare un paziente con incapacità a coordinare gli arti inferiori così che non riesce a camminare neppure con assistenza. Tuttavia elementi discriminati possono derivare da una attenta valutazione di fattori di rischio (ipertensione, diabete, dislipidemia, fumo, malattie cardiache), concomitanza di sintomi neurologici, comparsa di severa cefalea, tipo di nistagmo, durata dei sintomi, nessun miglioramento entro 48 ore [32]. Nei casi in cui le condizioni psicologiche, come ansia, sono una parte importante del disturbo, i sintomi possono essere molto vaghi, con il paziente che ha difficoltà a riferirli. In uno studio condotto da Huon LK nel 2012 su pazienti che giungevano in Pronto Soccorso con vertigine, capogiro o disequilibrio, nella maggior parte dei casi venivano evidenziate problematiche neurologiche benigne. Solo nel 5% dei casi veniva posta diagnosi di grave malattia neurologica e nel 75% di questi erano presenti eventi cerebrovascolari.

Le cause di Disordini Vestibolari Centrali possono essere schematizzate come indicato nella tabella 3. Per ciascuna categoria si riportano alcuni esempi ma in ogni categoria ci sono molte altre patologie che ne possono far parte. In questo paragrafo sulla tassonomia delle cause di vertigine centrale si illustra una classificazione gerarchica di concetti che può aiutare sul piano della formulazione di una diagnosi [33].

VASCOLARI	INFIAMMATORIE	NEOPLASTICHE	GIUNZIONE CRANIO - CERVICALE	ATASSIE EREDITARIE	METABOLICHE	ALTRE
Stroke ischemico - TIA	Cerebellite	Tronco Encefalo	Malformazione di Chari	Autosomiche Recessive	Encefalopatia di Wernike	Emicranie
Stroke Emorragico	Sclerosi Multipla	Cervelletto	Invaginazione Basilare	Autosomiche Dominanti	Diabete – Ipoglicemia	Tossiche
	Sindrome di Susac	Quarto ventricolo	Siringoglobulia	Atassie Spino-cerebellari	Ipotiroidismo	Morbo di Parkinson
	Sindrome di Beçet	Sindromi Paraneoplastiche		Atassie Episodiche	Deficit della vitamina B12	Epilessia
	Lupus Eritematoso Sistemico			Atassia di Friedreich	Iperventilazione	Traumatismi
	Sarcoidosi			Malattia di Refsum		Attacchi di Panico

	Complicanze di infezioni intracraniche			Atassie – Tele-angectasie		Vertigine Posturale Fobica
--	--	--	--	---------------------------	--	----------------------------

Tabella 3. Cause vertigine centrale

### **3.2.1. Cause neurologiche**

- 35% stroke e TIA
- 16% emicrania
- Varie atassie
- Sclerosi multipla
- Tumori
- Trauma cranico
- Anomalie di pressione del liquido cefalo-rachidiano.

### **3.2.2. Strokes comuni con vertigini**

- Sindrome laterale del Bulbo (Sindrome di Waallenberg)  
Arteria Posteriore Inferiore Cerebellare (PICA)  
PICA (ischemia bulbare e cervelletto)
- Sindrome Arteria Antero-Inferiore Cervelletto (AICA)  
AICA (ponte e cervelletto)
- Sindrome Arteria Cerebellare Superiore  
SCA
- Sindrome arteria basilare.

### **3.2.3. Carotidi**

Le carotidi provvedono alla circolazione cerebrale anteriore e quindi in caso di loro patologia non causano di fatto vertigine.

### **3.2.4. Emicrania e vertigine**

E una delle cause di vertigine più frequente. Circa il 10% della popolazione lamenta emicrania. Nei soggetti con emicrania, il 35% ha vertigini.

### **3.2.5. Neoplasie e sindromi paraneoplastiche**

- Le sindromi paraneoplastiche si riscontrano in meno dell'1% dei pazienti neoplastici (tumori polmonari, ginecologici, ematologici). Si possono presentare con vari quadri clinici: degenerazione cerebellare subacuta, neuropatia sensitiva paraneoplastica, opsoclono, neuropatia motoria subacuta, mielopatia necrotica subacuta, neuropatia periferica, sindrome miastenica di Eaton-Lambert.

- Tumori cerebrali che causano vertigini: neurinoma dell'acustico, meningioma, astrocitoma cerebellare, emangioblastoma cerebellare, medulloblastoma cerebellare.

### **3.2.6. Sclerosi multipla**

È una malattia cronica demielinizzante del SNC. I sintomi possono variare in relazione della localizzazione delle lesioni.

### **3.2.7. Atassie ereditarie**

Sono un gruppo di disordini genetici caratterizzati da lenta e progressiva incoordinazione della deambulazione spesso associato a scarsa coordinazione delle mani, del linguaggio (disartria) e dei movimenti oculari.

### **3.2.8. Anomalie della giunzione cranio-cervicale**

Sicuramente la più nota è la sindrome di Arnold-Chiari in cui si comprende un gruppo di malformazioni caratterizzate da difetti congeniti per cui si ha un dislocamento caudale del cervelletto e cervello. La più comune è le malformazioni Chiari I, ma vi sono numerose altre varianti.

### **3.2.9. Vertigini psicogene**

Si stima possano rappresentare anche il 20% dei casi. Le cause sono molteplici: ansia, iperventilazione, attacchi di panico, agorafobia, somatizzazione, simulazione.

### **3.2.10. Vertigini internistiche**

- Cardiovascolari (25-40%): ipotensione ortostatica, aritmie
- Stati infettivi
- Iatrogene (uso-abuso di farmaci/sostanze)
- Ipoglicemia.

### **3.2.11. Disturbi da Alcool**

Una vertigine acuta può manifestarsi dopo assunzione acuta di alcool. Infatti quest'ultimo risulta essere più leggero dell'endolinfa, per cui, quando il livello di alcolemia si avvicina ai 40 mg/dl, diffondendo prima nelle cupole ampollari, le rende più leggere dell'endolinfa, trasformando, così, il sistema cupola/endolinfa in un recettore sensibile alla gravità. Per cui circa trenta minuti dopo l'assunzione acuta di alcool, e per le successive tre quattro ore, si evidenzia un nistagmo orizzontale, bidirezionale, biposizionale geotropo (PAN I) che si estrinseca quindi in una vertigine acuta correlata più o meno a sintomatologia neurovegetativa. Dopo un periodo silente variabile dalle 3 alle 5 ore, si assiste ad una inversione

del nistagmo, che diventa apogeotropo (PAN II), a causa della diffusione dell'alcool al di fuori dalla cupola, che diventa temporaneamente più pesante dell'endolinfa, con persistenza della sintomatologia vertiginosa. Solo dopo 8-12 ore dall'assunzione di alcool con un ritorno all'omeostasi endolinfa/cupola di assiste a scomparsa graduale del nistagmo e della sintomatologia vertiginosa [34].

## CAPITOLO IV

### VALORE DIAGNOSTICO DELLA VALUTAZIONE BEDSIDE DELLA VERTIGINE ACUTA

La vertigine acuta risulta essere spesso un problema nella pratica clinica. A volte ai pazienti viene semplicemente consigliato di rimanere a letto somministrando farmaci sedativi. Altre volte, per paura di non diagnosticare una malattia pericolosa, vengono immediatamente sottoposti a TC cerebrale che risulta quasi sempre inutile. In realtà una attenta valutazione clinica, associata alla anamnesi, spesso permette di raggiungere la diagnosi e di intraprendere il trattamento. Questo è possibile perché l' esame vestibolare clinico si basa su solidi principi anatomici e fisiologici e perché le più comuni cause di vertigine sono ben conosciute. L' esame clinico permette di esplorare la funzione vestibolare statica e dinamica ed include l' esame dei movimenti oculari, le manovre di provocazione ed i test vestibolospinali.

In base alla sintomatologia riferita dal paziente e talora necessaria anche una valutazione medica, neurologica generale e degli altri nervi cranici.

#### 4.1. Il Nistagmo spontaneo

Il nistagmo spontaneo è, per definizione, rilevabile a testa eretta. Costituisce il reperto clinico più importante nel paziente con vertigine acuta. È quasi sempre indice di uno squilibrio statico della attività tonica dei riflessi vestibolo-oculari:

- **Il nistagmo spontaneo periferico** è unidirezionale, orizzontale con lieve componente rotatoria, segue la legge di Alexander ed è diminuito o soppresso dalla fissazione visiva. Gli occhiali di Frenzel forniscono una sufficiente possibilità di osservare gli occhi del paziente in assenza di fissazione visiva. Il nistagmo spontaneo periferico è il segno caratteristico di una alterazione acuta ed unilaterale periferica (i.e. neurite vestibolare malattia di Meniere in fase acuta) ma può anche essere dovuto ad affezioni centrali (i.e. infarto cerebellare, vertigine emicranica). Pertanto l' origine periferica di un nistagmo spontaneo deve essere confermata con il test impulsivo (HIT) e/o con il test calorico (vedi dopo). Anche nella VPPB del canale laterale si può osservare un nistagmo "pseudo" spontaneo.
- **Il nistagmo spontaneo centrale** ha molto spesso delle caratteristiche facili da riconoscere. Quando è verticale (downbeat o upbeat), torsionale o a direzione variabile (gaze, rebound, periodico alternante, dissociato, centripeto) e molto probabilmente dovuto ad una lesione del sistema vestibolare centrale. Il nistagmo centrale è spesso poco influenzato dalla fissazione e quindi ben rilevabile con la ispezione diretta degli occhi, senza occhiali di Frenzel.

Molte forme di nistagmo spontaneo o evocato dalla lateralizzazione degli occhi (gaze evoked) hanno anche un importante valore diagnostico sulla sede della lesione. Per esempio, il nistagmo spontaneo *upbeat* riflette una lesione mediana del mesencefalo, un nistagmo *gaze evoked con rimbalzo* indica un'anomalia del flocculo o del paraflocculo cerebellare, il nistagmo periodico alternante è dovuto a disfunzione del nodulo. Il cosiddetto *nistagmo di Brun* viene tipicamente rilevato nei tumori dell'angolo pontocerebellare: nistagmo ampio e lento con lo sguardo diretto verso il lato patologico e nistagmo piccolo con alta frequenza con lo sguardo verso il lato non affetto. Il rilievo di una di queste forme di nistagmo rende probabilmente superflui ulteriori esami strumentali della funzione vestibolare ed è opportuno procedere con le indagini per immagini; in caso di nistagmo gaze-evoked ed instabilità è consigliabile considerare anche la possibilità di una intossicazione cerebellare (anticonvulsivanti, litio, alcool) [35].

#### **4.2. Skew deviation ed Ocular Tilt Reaction**

La risposta oculocefalica conosciuta come Ocular Tilt Reaction (OTR) è principalmente dovuta ad uno sbilanciamento tonico del riflesso otolito-oculare [36]. La skew deviation (SD) può essere evidente (manifesta) o rilevabile con il cover test alternato, effettuabile al letto del paziente. La SD manifesta scompare in pochi giorni nei pazienti periferici. Una SD di ampie dimensioni e persistente, spesso associata a diplopia, indirizza verso un'alterazione del sistema vestibolare centrale.

#### **4.3 Head Impulse Test (Test Impulsivo)**

Il test impulsivo cefalico (Head Impulse Test – HIT), ideato da Halmagy e Curthoys nel 1988, costituisce una vera rivoluzione nell'ambito dell'esame clinico vestibolare. È il metodo migliore per la valutazione bedside del riflesso vestibolo-oculare (RVO) ad alta frequenza. In un paziente con deficit vestibolare sinistro, una rapida rotazione della testa verso l'orecchio sinistro determina una saccade di recupero verso destra, dovuta ad un RVO deficitario del canale laterale affetto. La saccade correttiva costituisce "la firma" di un labirinto deficitario [37]. Il valore diagnostico di un HIT positivo è molto alto nei pazienti con nistagmo spontaneo orizzontale, consentendo la diagnosi di deficit vestibolare periferico e rendendo superflui o rinviabili ulteriori indagini diagnostiche.

Alcune lesioni cerebellari possono anche causare una risposta anomala. Per esempio una risposta incongrua (perverted), cioè una saccade correttiva sul piano verticale in risposta ad una rotazione sul piano orizzontale oppure una saccade correttiva nella stessa direzione della rotazione della testa ("backward") dovuta ad un RVO maggiore di 1 [38].

Oltre al canale laterale, l'HIT può essere applicato ai canali verticali, ma la risposta oculare è più piccola e difficile da valutare in ambito bedside, pertanto è preferibile studiare i canali verticali con il video-HIT.

#### **4.4 Head Heave Test (Test Traslatorio)**

Il test traslatorio è stato ideato per stimolare l'utricolo ed evocare il RVO traslazionale [39]. La risposta è considerata positiva quando una ampia saccade correttiva consegue ad una rapida traslazione della testa verso il lato patologico. Nelle primissime fasi di una paralisi vestibolare il test risulta chiaramente positivo in circa il 70% dei pazienti [24], ma viene rapidamente compensato in pochi giorni-settimane. Talora risulta utile a dirimere diagnosi differenziale quando la risposta all' HIT è dubbia.

#### **4.5. Head Shaking Test**

L'Head Shaking test (HST) sul piano orizzontale è un test molto utile per valutare l'equilibrio dinamico del sistema vestibolare e la integrità del meccanismo di "velocity storage". Il test provoca infatti un evidente incremento del nistagmo spontaneo dovuto a deficit vestibolare periferico, avvalorando così il sospetto diagnostico. In realtà, il test assume un valore diagnostico maggiore quando, in fase acuta, provoca una risposta anomala. In particolare è da sospettare fortemente una lesione cerebellare quando l'HST sul piano orizzontale provoca un nistagmo verticale (perverted) [40,41], quando si realizza una (o più di una) inversione di direzione del nistagmo indotto da HST o quando provoca la inversione di un nistagmo spontaneo preesistente [42].

#### **4.6 Movimenti saccadici**

L'esame delle saccadi provocate visivamente è un altro pilastro dell'esame clinico vestibolare, essendo in grado di fornire importanti informazioni topografiche. Le anomalie da ricercare sono due, entrambe indicative di alterazione centrale: in accuratezza (dismetria) e rallentamento.

- Le *saccadi inaccurate* sono facilmente individuabili senza la necessità di registrare e misurare i movimenti oculari, in quanto due o tre movimenti saccadici correttivi vengono eseguiti dagli occhi per acquisire il bersaglio. Le saccadi ipometriche sono più comuni e possono essere dovute a disfunzione di qualsiasi parte del sistema nervoso centrale. La ipermetria saccadica è invece più specifica di malattie cerebellari;
- Le *saccadi lente*, di normale ampiezza, indicano una lesione troncoencefalica; il rallentamento dei movimenti oculari sul piano orizzontale è di solito dovuto a patologia del ponte, quello sul piano verticale a sofferenza mesencefalica [43].

#### **4.7 Soppressione del RVO**

La capacità di inibire il RVO può essere valutata chiedendo al paziente di fissare un oggetto che oscilla solidalmente con la testa. Nel soggetto normale gli occhi

rimangono fermi sul target e non si osservano movimenti saccadici. Nelle malattie cerebellari si realizza una alterazione della capacità di inibire il RVO che si manifesta con una serie di fasi rapide nella stessa direzione della rotazione della testa [44].

#### 4.8 Riflessi vestibolo-spinali

L'esame della postura e della deambulazione viene talora trascurato nonostante possa fornire importanti informazioni, peraltro meno specifiche rispetto all'esame dei movimenti oculari. Vari test vengono utilizzati per valutare clinicamente il sistema vestibolospinale: Romberg, braccia tese, stepping, tandem. I pazienti con recente perdita vestibolare acuta unilaterale tipicamente deviano o cadono nella stessa direzione della fase lenta del nistagmo, cioè verso il lato patologico. Dovrebbero comunque essere in grado di mantenere la stazione eretta con gli occhi aperti ed i piedi divaricati, anche senza aiuto esterno. I pazienti con vertigine di origine centrale, ad esempio per infarto cerebellare, sono invece di solito incapaci di stare in piedi senza aiuto.

#### 4.9 HINTS

Nei pazienti che presentano la cosiddetta "Sindrome Vestibolare Acuta" è essenziale non lasciarsi sfuggire la diagnosi di infarto cerebellare o tronco encefalico. È stato affermato che un esame vestibolare bedside, focalizzato su questo obiettivo, risulta più sensibile della RM nella individuazione di un recente infarto. Con questo proposito è stato proposto l'algoritmo "HINTS". I pazienti con **Head Impulse (HI)** negativo (normale), o **nistagmo (N)** gaze evoked a direzione variabile o positività del **Test** per la **Skew deviation (TS)**, devono essere attentamente valutati e monitorizzati anche se la RM, effettuata in fase precoce, risulta normale [45]. La presenza di uno di questi segni clinici è considerato come indicatore di una possibile lesione nelle aree cerebellari o troncoencefaliche che ricevono proiezioni dal labirinto (Leigh, 2015). C'è però da annotare che nei primi giorni di una neurite vestibolare è abbastanza spesso osservabile una skew deviation, che scompare precocemente. È pertanto discutibile sospettare una lesione centrale quando nei pazienti con vertigine acuta si rilevano nistagmo orizzontale unidirezionale, l'HIT positivo e Skew Deviation.

#### 4.10 Test Posizionali

I test posizionali hanno un ruolo cruciale per la diagnosi di VPPB, ma dovrebbero essere effettuati in quasi tutti i pazienti con vertigine o dizziness in fase acuta, non solo in quelli con i tipici sintomi della vertigine posizionale. Infatti come vedremo nel capitolo successivo, riservato al nostro studio, la valutazione step by step del nistagmo spontaneo- posizionale considerando tutte le sue caratteristiche qualitative, risulta essere la strategia vincente per dirimere la diagnosi differenziale nel paziente affetto da vertigine acuta.

## CAPITOLO V IL NOSTRO STUDIO

### 5.1 INTRODUZIONE

La ricerca del nistagmo spontaneo/posizionale (NSP) rappresenta un elemento fondamentale della valutazione bedside della vertigine acuta. L'interpretazione del nistagmo NSP non può tuttavia prescindere da un inquadramento complessivo del paziente che tenga conto dell'anamnesi patologica prossima e remota e soprattutto della terapia farmacologica del paziente poiché quest'ultima potrebbe nascondere il vero agente etiologico della vertigine acuta.

I farmaci che possono causare la vera vertigine sono spesso accompagnati da sordità. Essi comprendono:

- Aminoglicosidi
- Altri antinfettivi: acido nalidixico, cicloserina, isoniazide, macrolidi, lincomicina, minociclina, nitrofurantoina, sulfametossazolo, amfotericina B, flucitosina, meflochina, chinino, darunavir, inosina pranobex, oseltamivir, raltegravir;
- Farmaci oncologici: bortezomib, catumaxoban, clormetina, cisplatino, dasatinib, eribulina, fulvestrant, lenalidomide, mifamurtide, mitotano, nilotinib, paclitaxel e cabazitaxel, pomalidomide ed alcaloidi della vinca;
- Inibitori della fosfodiesterasi 5: sildenafil, tadalafil e vardenafil;
- Analgesici: nabilone e oppioidi;
- FANS, inclusi gli inibitori della COX-2;
- Farmaci cardiovascolari: bezafibrato, cibenzolina, idrochinidina, e chinidina, nifedipina, ranolazina e vasopressina;
- Farmaci utilizzati in endocrinologia: cimicifuga, clomifene e ulipristal;
- Farmaci utilizzati in gastroenterologia: omeprazolo e sucralfato;
- Farmaci immunosoppressori: canakinumab e rilonacept;
- Miorilassanti: metocarbamolo e tizanidina;
- Neuropsichiatrici: benzodiazepine come diazepam, lacosamide e levetiracetam; litio, perampanel, fenitoina, pregabalin, rasagilina, riluzolo, rufinamide e selegilina;
- Farmaci utilizzati in reumatologia: allopurinolo, febuxostat, sulfasalazina, bifosfonati, denosumab e teriparatide;
- Farmaci utilizzati in urologia: flavoxato e prazosina. [46]

Inoltre la definizione di nistagmo posizionale e la metodologia con cui testarlo ed analizzarlo sono ancora temi di discussione aperta così come lo è la distinzione fra nistagmo spontaneo e posizionale.

Malgrado esistano innumerevoli classificazioni e descrizioni del nistagmo posizionale suggerite da diversi Autori [47,48,49], traspare chiaramente in ognuna di queste, l'intenzione unanime di voler suggerire una metodologia diagnostica che consenta di mettere in luce l'influenza della gravità sul sistema maculare e/o su un sistema cupola/endolinfa a risposta modificata, a causa di una canalolitiassi (otoliti fluttuanti nel canale semicircolare) o da una cupola sensibile alla gravità

(meccanismo di cupola leggera o pesante), così da identificare dei patterns di risposta nistagmica indotti e/o modificati dal diverso orientamento spaziale del capo, e quindi degli organi vestibolari: macule o cupole ampollari. È stato quindi suggerito di unificare le definizioni di nistagmo spontaneo e di nistagmo posizionale chiamandoli “nistagmo spontaneo-posizionale” [50].

Il limite nell’osservazione del NSP in fase acuta è spesso rappresentato dalla difficoltà eseguire tutti i test posizionali classicamente noti, a causa del corredo neurovegetativo spesso intenso e/o allo stato di ansia che frequentemente limita la collaborazione del paziente.

Abbiamo adottato quindi un modello di approccio clinico – semiologico che tenga conto di una accurata anamnesi e della valutazione del NSP basato sulla valutazione step by step del nistagmo evocato, cercando di minimizzare sia l’intensità della vertigine che la risposta neurovegetativa associata. A tale scopo abbiamo valutato l’utilità dell’Head Pitch Test in posizione seduta (HPTs), al fine di studiare la risposta nistagmica riferita all’orientamento del labirinto nel campo gravitazionale, e di acquisire elementi utili alla diagnosi differenziale di diverse forme di vertigine sia periferica che centrale.

## 5.2 MATERIALI E METODI

Avvalendoci della collaborazione di un collega specialista Otorinolaringoiatra, esperto in Vestibologia che ci ha fornito l'addestramento ed il supporto per la valutazione clinico – semeiologica del nistagmo, abbiamo impostato uno studio longitudinale retrospettivo. Da Maggio 2017 ad Ottobre 2017 sono pervenuti alla nostra osservazione 87 pazienti che manifestavano una vertigine acuta di cui 52 donne e 35 uomini (range 18-81 anni, età media 53,4 anni) suddivisi in 4 gruppi secondo il ritardo (delay) temporale intercorso tra l'ultimo evento vertiginoso acuto e la successiva osservazione clinica. Il primo gruppo, ritardo breve (12-24 ore), era formato da 18 pazienti, il secondo gruppo ritardo medio (24-72 ore) da 29 pazienti, il terzo gruppo, ritardo medio-lungo (1 settimana) composto da 23 pazienti ed il quarto ed ultimo gruppo, ritardo lungo (oltre 1 settimana) da 17 pazienti. Per tutti i pazienti è stato seguito lo stesso protocollo diagnostico comprendente: raccolta dell'anamnesi anche mediante l'ausilio dell'algorithm messo a punto da Micarelli et al [51] (figura 1), integrata con la valutazione bedside mediante occhiali di Frenzel (OF) adottando come primo step della valutazione l'Head Pitch Test da seduto (HPTs) (figura 2) ovvero facendo variare l'angolo di inclinazione del capo (flesso – estensione) in posizione seduta prima in avanti di 60° e poi estendo indietro di 60° (figura 1). L'HPT è considerato positivo quando si elicitava un nistagmo non presente a testa eretta o si modificavano le caratteristiche di un nistagmo spontaneo durante la flesso – estensione del capo. Criteri di esclusione sono stati: deficit cocleari acuti concomitanti, pregressa diagnosi di Sindrome di Menière o Eemicrania.

Figura 1: Algoritmo diagnostico

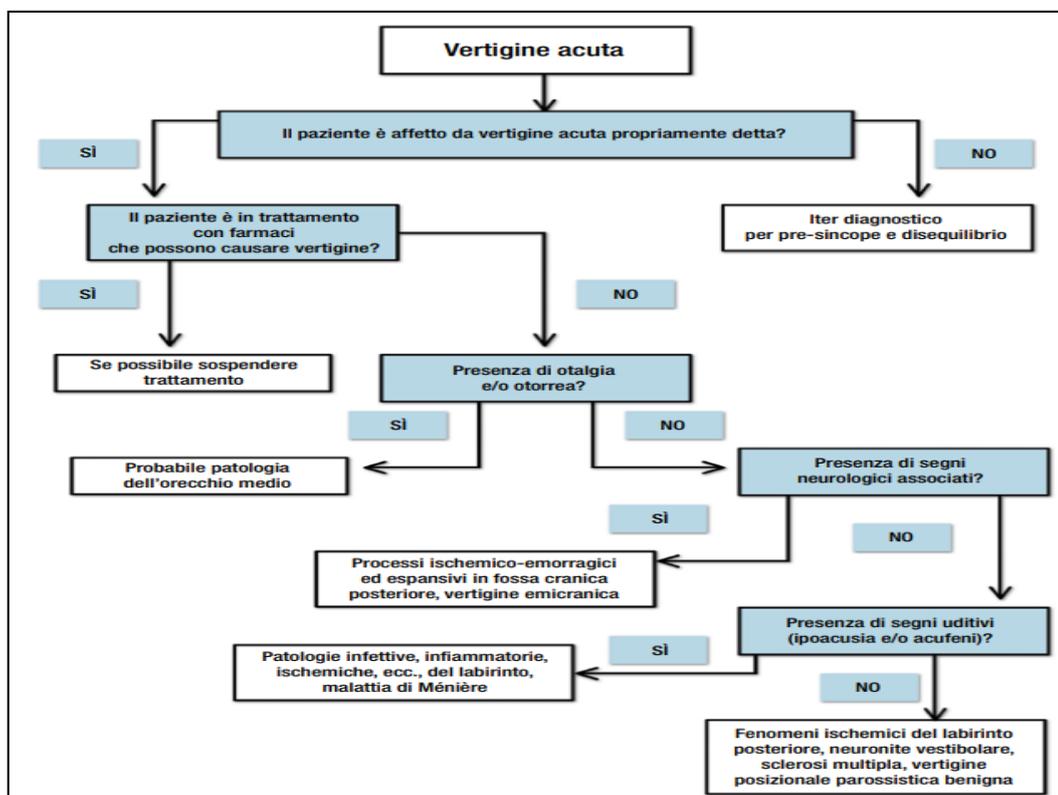




Figura 2: In posizione neutra, a testa flessa di 60° e poi iperestesa di 60°.

### 5.3 RISULTATI

In linea con i dati riportati in letteratura il nostro campione mostrava una prevalenza maggiore nelle donne rispetto agli uomini (Neuhauser et al.2009). Il range di età variava dai 18 agli 81 anni con un'età media di 53,4 anni.

All'anamnesi patologica remota e farmacologica 40 pazienti di cui 19 uomini (54%) e 21 donne (40%) riferivano ipertensione arteriosa in trattamento farmacologico con  $\beta$ -bloccanti in associazione a sartani (24 pazienti) con  $\beta$ -bloccanti + calcio antagonisti (10 pazienti) ed ace-inibitori (6 pazienti). Mentre 5 pazienti di cui 2 uomini (6%) e 3 donne (5%) risultavano affetti da diabete di tipo 2 in trattamento farmacologico con insulina (3 pazienti) ed ipoglicemizzanti orali (2 pazienti). L'anamnesi farmacologica ci permetteva di escludere quindi eventuali effetti collaterali delle terapie croniche in corso nel nostro campione.

Inoltre 54 pazienti di cui 28 uomini (40%) e 26 donne (25%) riferivano per tabagismo (in media 13 sigarette/die) e 40 pazienti di cui 24 uomini (71%) e 16 donne (30%) riferivano per consumo di alcool (in media 1 bicchiere/die).

Tabella 3. Campione, comorbidità e fattori di rischio

	<b>DONNE</b>	<b>UOMINI</b>	<b>TOTALE</b>
<b>PAZIENTI</b>	52	35	87
<b>IPERTENSIONE</b>	21	19	40
<b>DIABETE 2</b>	3	2	5
<b>FUMO</b>	13	14	27
<b>ALCOOL</b>	16	24	40

Proseguendo con il nostro protocollo abbiamo osservato che l'intensità della sintomatologia vertiginosa, associata o meno a corredo neurovegetativo, risultava avere intensità decrescente nei quattro gruppi, ovvero man mano che si allungava il ritardo temporale tra l'osservazione clinica e l'ultimo episodio vertiginoso.

L'esecuzione dell'HPT da seduto come primo step della valutazione bedside in tutti i pazienti affetti da vertigine acuta risultava positivo nel 44.47% (37 pazienti) del campione totale, ossia mostrava una modifica del nistagmo spontaneo a testa flessa ed iperestesa oppure evocava una risposta nistagmica nei pazienti in cui non era evidenziabile alcun nistagmo in posizione neutra (con testa diritta). Tale osservazione è stata rilevata con maggiore frequenza e attendibilità diagnostica nei pazienti osservati dopo un breve ritardo temporale dall'inizio della vertigine acuta, ossia: 65 % (12 pazienti) del 1 gruppo, 60% (13 pazienti) del 2 gruppo,

mentre si attestava al 43% (10 pazienti) del 3 gruppo e 19 % (3 pazienti) del 4 gruppo.

All'osservazione del nistagmo con gli occhiali di Frenzel (OF) abbiamo trovato che 13 pazienti (14,86%) di cui 9 appartenenti al secondo gruppo ed 4 al terzo, presentavano un nistagmo con caratteristiche di centralità (persistente, aritmico, con componenti morfologiche oblique, pluridirezionale senza geotropismo, poco o per nulla inibito dalla fissazione) per cui sono stati inviati ad osservazione specialistica neurologica e/o radiodiagnostica, in regime d'urgenza se coesistevano segni di patologia centrale acuta.

Dei restanti 74 pazienti, 24 (9 pazienti del primo gruppo, 19 del secondo e 5 del terzo) presentavano un nistagmo non modificato dall'HPTs (spontaneo, a direzione fissa, stazionario persistente, inibito dalla fissazione) suggestivo di deficit vestibolare acuto (DVA) periferico unilaterale ( o neuronite o labirintite) con successivo Head Impulse Test (HIT o Test di Halmagyi) positivo a supporto dell'origine periferica.

Per gli altri 50 pazienti l'esecuzione del HPTs ha evidenziato un nistagmo a direzione variabile suggestivo per una VPPB e/o per una cupulopatia acuta. L'esecuzione dei successivi test di posizionamento ha permesso di confermare la diagnosi di: 15 VPPB del CSL (10 geotrope e 5 apogeotrope), 34 VPPB del CSP e 1 cupulopatia del CSL.

Per quel che concerne l'attendibilità diagnostica del HPT nelle VPPB abbiamo osservato che in 22 dei 34 pazienti affetti da VPPB del CSP (64%) l'esecuzione del HPT ha evidenziato un nistagmo con fase rapida con componente rotatoria a destra o sinistra (a seconda del CSP affetto) e componente verticale in alto (up-beating) durante l'iperestensione del capo di 60° e successivamente confermato dalla manovra di Dix - Hallpike.

Stessa cosa accadeva in 9 dei 15 pazienti affetti da VPPB del CSL per i quali l'HPT ha evidenziato un nistagmo a direzione variabile, orizzontale puro, che cambiava direzione alla flessione-estensione del capo e che veniva confermato con la Pagnini - McClure.

Infine la percentuale di attendibilità diagnostica, riferita al delay temporale, fra nistagmo osservato con HPTs e test posizionali: Dix-Hallpike e Pagnini McClure nelle forme da VPPB e/o da cupulopatia era quindi del 100% nel primo gruppo, del 91% nel secondo gruppo, del 63% nel terzo gruppo e del 28% nel 4 gruppo.

### Pazienti con Vertigine Acuta

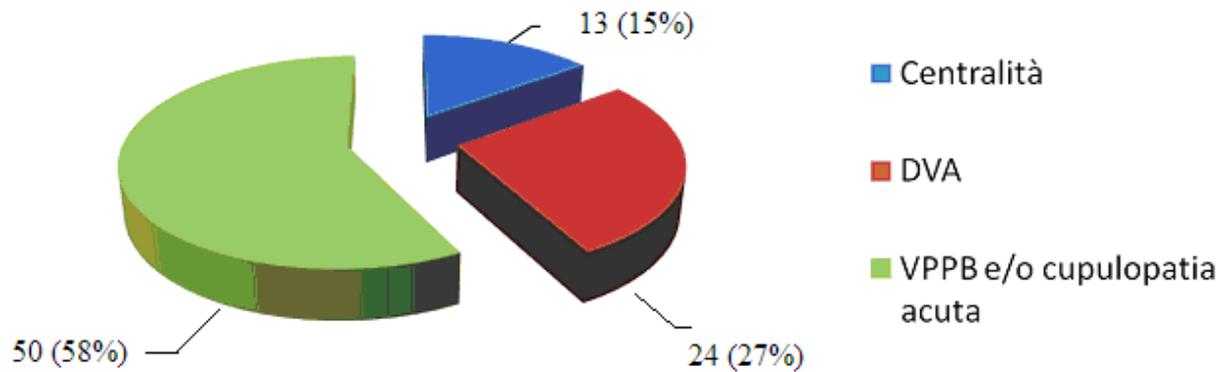


Tabella 4. Risultati del campione suddivisi per gruppo e causa

	I GRUPPO	II GRUPPO	III GRUPPO	IV GRUPPO	TOTALE
<b>Vertigine Centrale</b>	/	9	4	/	<b>13</b>
<b>DVA</b>	9	10	5	/	<b>24</b>
<b>VPPB CSP</b>	5	6	10	13	<b>34</b>
<b>VPPB CSL</b>	3	5	3	4	<b>15</b>
<b>CUPULOPATIA</b>	/	/	/	1	<b>1</b>
<b>TOTALE</b>	<b>17</b>	<b>30</b>	<b>22</b>	<b>18</b>	<b>87</b>

Tabella 5. Positività HPT riferito al delay temporale di VPPB e/o Cupulopatia e congruenza diagnostica tra Ny e Test Posizionali

	HPT + 1 gruppo	HPT + 2 gruppo	HPT + 3 gruppo	HPT + 4 gruppo	HPT + Tot / %	% CONGRUENZA TEST POSIZIONALI
<b>VPPB CSP</b>	5	6	8	3	22 (64%)	22 (100%)
<b>VPPB CSL</b>	3	3	2	1	9 (62%)	9 (100%)
<b>CUPULOPATIA</b>	/	/	/	1	1 (100%)	1 (100%)
<b>TOT/ %</b>	8 (100%)	9 (91%)	10 (63%)	5 (28%)	32 (100%)	

## DISCUSSIONE

La vertigine acuta oltre ad essere un serio problema altamente disabilitante per il paziente che ne è affetto sta rappresentando sempre più un problema di ordine socio-economico e di organizzazione sanitaria. Basti pensare che negli Stati Uniti è responsabile ogni anno di circa 5,6 milioni di visite. È quindi un sintomo estremamente comune che colpisce dal 20% al 30% della popolazione generale [52]. L'incidenza annuale è di circa il 3,1%, mentre la prevalenza è del 22,9% [53]. Rappresenta il 4% dei motivi di accesso in Pronto Soccorso [54], è una causa di assenza dal lavoro per malattia (0,9% nelle donne e 0,7% negli uomini) ed una delle principali cause di pensione di invalidità (23% donne e 24% uomini) [55]. I disturbi periferici sono causa di vertigine nel 24-43% dei pazienti [56,57] e tra i disturbi periferici la causa principale è la vertigine di origine vestibolare [58].

L'approccio clinico alla vertigine acuta è a tutt'oggi molto variegato sul territorio nazionale tra atteggiamenti attendistici, con riposo a letto e concomitante uso di farmaci sedativi, e fenomeni di "over-treatment" del paziente che viene sottoposto ad una miriade di esami diagnostici a volte inutili e anche potenzialmente pericolosi per la salute del paziente stesso.

Fortunatamente sta prendendo sempre più piede il concetto dell'osservazione della risposta nistagmica riferita alla posizione del labirinto anche nel paziente affetto da vertigine acuta. Infatti la ricerca del nistagmo spontaneo/posizionale (NSP) rappresenta a nostro avviso un elemento fondamentale della valutazione bedside della vertigine acuta. Tale osservazione deve essere guidata da due principi fondamentali:

- la valutazione "step by step" delle caratteristiche qualitative e quantitative del nistagmo e la loro eventuale modifica durante ogni singola fase dei test di posizione e/o posizionamento a cui si sottopone il paziente [59];
- la strategia del *minimo stimolo* ossia effettuare le varie posizioni/posizionamenti minimizzando sia la minor intensità della vertigine che la risposta neurovegetativa [60].

Inoltre l'esecuzione della valutazione bedside dovrebbe seguire i principi del metodo scientifico ovvero dovrebbe essere eseguita in condizioni standardizzate (condizioni di luce, di insonorizzazione dell'ambiente, condizioni oculari di osservazione del nistagmo, posizione di osservazione, durata dell'osservazione, protocollo utilizzato, condizioni cliniche di base del paziente, etc.) tale da rendere l'osservazione ripetibile in condizioni analoghe e quindi raffrontabile in ogni altra parte del mondo ed essere successivamente refertato con una terminologia internazionale che descriva in maniera univoca tutte le caratteristiche qualitative e quantitative della valutazione.

Per quel che concerne la nostra esperienza abbiamo visto che il range di età di insorgenza della vertigine acuta del nostro campione (18-81 anni) è grosso modo in linea con quanto riportato dagli altri autori [61] mentre per quanto riguarda la nostra media (53,4anni) risulta essere un po' superiore a quella riportata in letteratura; a nostro avviso questo potrebbe essere spiegato dal fatto che nel nostro

campione sono stati inseriti anche pazienti con età superiore ai 72 anni che sono stati sottoposti a valutazione bedside seppur in presenza di fragilità; ad esempio 6 pazienti anziani con ipofunzionalità del rachide cervicale sono stati valutati con semplici accorgimenti come il posizionamento di un cuscino sotto la zona scapolare in modo da favorire anche il minimo grado possibile di ipertensione del capo oppure non superando l'angolo di 30° nello Head Yaw Test supino o nel Head Shaking test eseguito lentamente [62].

Successivamente valutando le comorbidità dai dati emersi dall'anamnesi patologica remota abbiamo riscontrato che ben 40 pazienti del nostro campione (45%) di cui 19 uomini (54%) e 21 donne (40%) sono affetti da ipertensione arteriosa mentre 5 pazienti di cui 2 uomini (6%) e 3 donne (5%) da diabete di tipo 2. Il ruolo di queste due patologie nel danno endoteliale del microcircolo del labirinto sono ormai ben noti [63] e di conseguenza la disfunzione del microcircolo può alterare i rapporti di densità del sistema cupola – endolinfa [64]. A sostegno di questa teoria eziopatogenetica un gruppo di autori ha recentemente condotto uno studio retrospettivo affermando che, secondo i loro dati, la maggiore prevalenza di vertigine parossistica posizionale benigna nei soggetti con diabete di tipo 2 sia mediata dall'ipertensione [65]. L'associazione di ulteriori fattori di rischio cardiovascolari come il fumo di sigaretta, circa il 30,85% nel nostro campione, e il consumo di alcool, circa il 46,3%, aumenta l'incidenza della vertigine acuta [66,67, 68].

Nell'attuare il protocollo di valutazione bedside del paziente con vertigine acuta abbiamo adottato come primo step l'esecuzione del Head Pitch Test in posizione seduta in quanto quest'ultima è la posizione in cui il paziente si presenta solitamente alla nostra osservazione, ma anche perché la flessione-estensione del capo in questa posizione risulta facilmente eseguibile e ben tollerata dal paziente. Questo ci permette di valutare se la pur minima variazione dell'orientamento spaziale del labirinto nell'ambito del campo gravitazionale possa influire sulla risposta nistagmica del paziente, effettuando così in "piccola scala" quello che normalmente si ottiene con i test di posizionamento classici, ma sottoponendo il paziente al minimo disagio possibile (strategia del minimo stimolo) [69].

Nel nostro campione tale test è risultato positivo con maggiore frequenza e attendibilità diagnostica nei pazienti osservati dopo un breve ritardo temporale dall'inizio della vertigine acuta. Infatti come frequenza abbiamo riscontrato una positività del 65 % nel 1 gruppo, 60% nel 2 gruppo, del 43% nel 3 gruppo e 19 % nel 4 gruppo, mentre come attendibilità diagnostica abbiamo osservato che in 22 dei 34 pazienti affetti da VPPB del CSP (64%) l'esecuzione del HPT ha evidenziato un nistagmo con fase rapida con componente rotatoria a destra o sinistra (a seconda del CSP affetto) e componente verticale in alto (up-beating) con l'iperestensione del capo di 60° successivamente confermato dalla manovra di Dix - Hallpike. Stessa cosa accadeva in 9 dei 15 pazienti affetti da VPPB del CSL per i quali l'HPT ha evidenziato un nistagmo a direzione variabile, orizzontale puro, che cambiava direzione alla flessione-estensione del capo e che veniva confermato con la Pagnini – McClure. A nostro avviso questo è spiegabile col fatto che quanto è più precoce l'osservazione dall'ultimo evento vertiginoso, tanto è meno probabile che si siano attuati meccanismi di compenso vestibolare

che possono modificare le caratteristiche del nistagmo spontaneo/posizionale o evocato.

Analizzando quindi le caratteristiche del nistagmo 13 pazienti del nostro campione (14,86% del totale) di cui 9 appartenenti al secondo gruppo ed 4 al terzo, presentavano un nistagmo con caratteristiche di centralità ossia un nistagmo persistente, aritmico, con componenti morfologiche oblique, pluridirezionale senza geotropismo, poco o per nulla inibito dalla fissazione. Confrontando con i dati presenti in letteratura abbiamo visto che la nostra incidenza di VC è leggermente più bassa, infatti Min Yin et al. in un lavoro retrospettivo del 2009 che coinvolgeva 2169 pazienti, riscontravano una percentuale del 17,2% di VC le cui cause erano in ordine decrescente di frequenza: insufficienza vertebro - basilare, degenerazione spinocerebellare, sindrome di Wallenberg, Neoplasie del Cervello e/o cervelletto, Sindrome dell'AICA, Sindrome di Arnold -Chiari, altre [70].

Inoltre 24 pazienti, 27,42% del campione totale, (9 pazienti del primo gruppo, 10 del secondo e 5 del terzo) presentavano un nistagmo non modificato dall'HPTs che era spontaneo, a direzione fissa, stazionario persistente, inibito dalla fissazione, suggestivo di deficit vestibolare acuto periferico unilaterale, ipotesi avvalorata e suffragata dall'Head Impulse Test (HIT) positivo. In questo caso, confrontando con i dati presenti in letteratura, la nostra percentuale risulta più alta rispetto all'esperienza riportata dagli altri autori [71,72]. A nostro avviso questo risultato è spiegabile proprio grazie al nostro metodo di valutazione step by step delle caratteristiche del nistagmo durante la valutazione bedside ed alla buona tollerabilità dell'Head Pitch Test dal paziente anche in fase di vertigine acuta permettendoci così di identificare quelle forme di deficit vestibolare acuto a volte non diagnosticate. La successiva esecuzione dell'HIT con la presenza di saccadi di recupero, confermava il nostro sospetto diagnostico.

In questi pazienti è stato adottato il seguente protocollo terapeutico:

- Metilprednisolone (Medrol®) 48mg per 3 giorni, poi 32mg per 13 giorni, poi 16mg per altri 3 giorni;
- Esomeoprazolo 20mg/die solo in quei pazienti che avevano fattori di rischio per complicanze gravi del tratto gastrointestinale, età avanzata >65anni, pregresse ulcere o emorragie gastrointestinali (vedi nota 1 e 66 AIFA);
- Sulodexide (Vessel®)250 Uls/die per Os per 20 giorni;
- Betaistina Dicloridrato (Vertiser®) 48mg/die per 20 giorni;
- Acido  $\alpha$ -lipoico + vitamine A,B,D,E (Tiobec®) 800mg/die per 20 giorni.

Alla fine del protocollo terapeutico, nei pazienti con incompleto compenso vestibolare è stata prescritta visita ORL con esame cocleo-vestibolare.

Infine decisivo è stato il ruolo del HPT nel indirizzare il nostro sospetto diagnostico verso una forma parossistica posizionale nei restanti 49 pazienti. Infatti basti considerare che in ben 33 pazienti l'HPT è risultato positivo ossia suggestivo per una VPPB. Infatti in 22 dei 34 pazienti affetti da VPPB del CSP l'esecuzione del HPT, in coerenza con quanto descritto in letteratura [73], ha evidenziato un nistagmo con fase rapida con componente rotatoria geotropa a destra per CSP destro o a sinistra per CSP sinistro, componente verticale: in alto

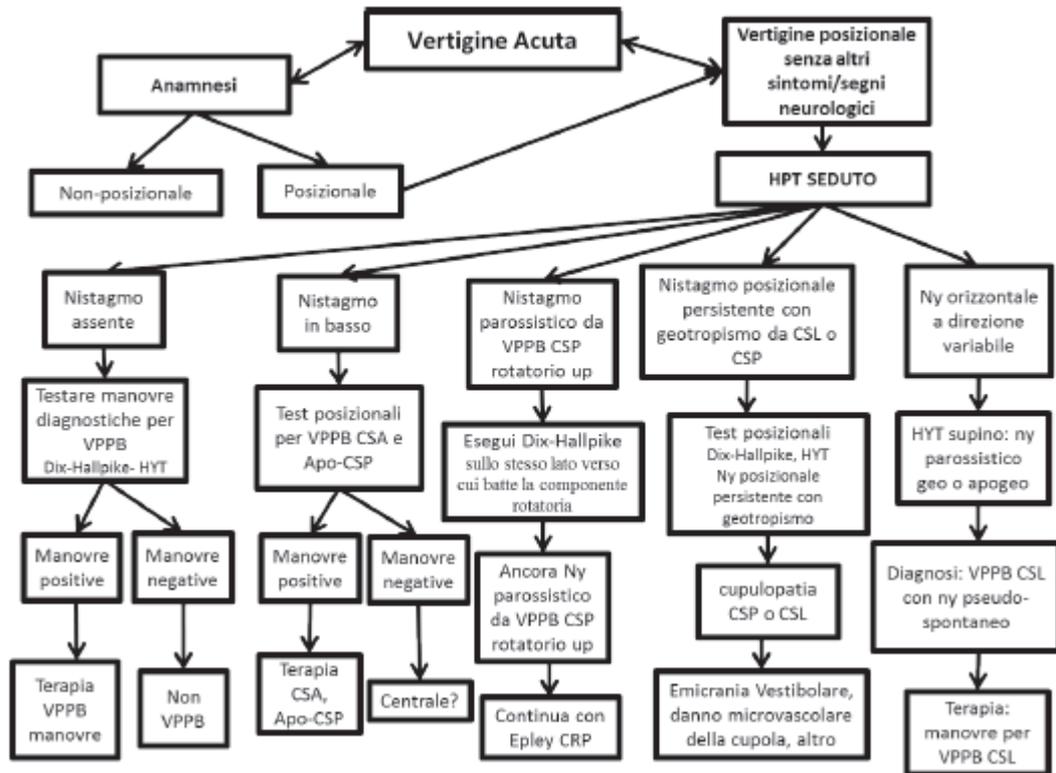
(up-beating). La componente rotatoria è più evidente nell'occhio omolaterale mentre quella verticale è più evidente nell'occhio contro laterale: nistagmo dissociato. Il nistagmo inoltre era parossistico (rapido incremento, fase di plateau, decremento più graduale) di breve durata: 15/60 sec. e con una latenza di 3-15 secondi.

Mentre in 9 dei 15 pazienti affetti da VPPB del CSL l'HPT ha evidenziato un nistagmo a direzione variabile, orizzontale puro, osservato in posizione eretta/seduta, con il capo eretto, che cambia direzione ogni volta che la testa del paziente è flessa o estesa: nistagmo pseudo – spontaneo (NPS). L'HPT mostra un nistagmo pseudo spontaneo che nella VPPB del CSL variante geotropa a testa eretta il nistagmo batte verso il lato sano; a testa flessa il nistagmo batte verso il lato affetto; a testa estesa batte verso il lato sano, ed incrementa di intensità rispetto a quello osservato a testa dritta. Invece nella VPPB del CLS variante apogeotropa a testa eretta il nistagmo batte verso il lato affetto, a testa flessa il nistagmo batte verso il lato sano, a testa estesa batte verso il lato affetto, ed incrementa di intensità rispetto a quello osservato a testa dritta. I successivi test di posizionamento seduto- supino e la manovra di Pagnini McClure ci hanno permesso di confermare la diagnosi di VPPB del CSL [74].

Infine nel singolo paziente affetto da cupulopatia abbiamo osservato un nistagmo, stazionario, persistente, di tipo posizionale a direzione variabile, che batte lungo l'asse orizzontale senza significative componenti torsionali e con geotropismo. È stato ipotizzato che questo fenomeno possa essere causato da un meccanismo transitorio di modificato rapporto di densità relativa fra cupola ampollare di un CSL e l'endolinfa circostante [75]. È stato supposto che la cupola sia più leggera dell'endolinfa circostante (cupola leggera – light cupula) nei pazienti che mostrino un nistagmo (NPSPDVg) geotropo, e che la cupola sia più pesante dell'endolinfa circostante (cupola pesante – heavy cupula) nel caso sia presenta un nistagmo (NPSPDVg) apogeotropo. L'esecuzione del HPT ha evidenziato un nistagmo che inizia gradualmente, persistente quando la posizione è mantenuta, non è affaticabile e non mostra latenza. In posizione seduta: il nistagmo scompare inclinando il capo di 30° in avanti, punto neutrale nel pitch plane, il nistagmo inverte direzione inclinando la testa di 60° in avanti, e batte nuovamente nella direzione precedente ritornando con testa eretta, infine aumenta di intensità estendendo il capo in posizione seduta.

In questo paziente infatti abbiamo osservato un nistagmo posizionale persistente a direzione variabile geotropo ascrivibile ad un meccanismo di cupola leggera in corso di crisi ipertensiva, che persisteva da 24 ore dopo la risoluzione della crisi vertiginosa seppur con caratteristiche di frequenza e ritmo più attenuate e maggior latenza.

Si riporta quindi in quest'ultima flow chart l'algoritmo decisionale da adottare per l'interpretazione dell'HPTs nella diagnosi della vertigine acuta [76].



## CONCLUSIONI

La vertigine acuta rappresenta oggi un problema davvero disabilitante per il paziente che la sperimenta, ed impegnativo per il medico chiamato a diagnosticarla, specie come spesso accade se quest'ultimo è il medico di medicina generale. È un sintomo estremamente comune che colpisce dal 20% al 30% della popolazione generale e questo si traduce in impegno socio-economico essendo causa di assenze da lavoro, accessi al pronto soccorso con richieste di esami inutili ed onerosi ed a volte di ospedalizzazioni improprie.

Alla luce di quanto evidenziato dalla nostra esperienza appare sempre più utile il ruolo che assume l'anamnesi clinica e la valutazione bedside nel paziente con vertigine acuta, ed all'interno di questa, risulta fondamentale l'attenzione a segni clinico-emeiologici come la ricerca del nistagmo spontaneo/posizionale (NSP) e la sua eventuale modifica, utili a orientare in maniera rapida e corretta la diagnosi. L'osservazione del NSP associata ad una accurata anamnesi e agli altri test bedside riveste un enorme valore orientativo nel percorso diagnostico consentendo, di evitare spesso l'esecuzione di molti esami strumentali inutili, dispendiosi, potenzialmente pericolosi e certamente non piacevoli per il paziente, permettendoli così di avere già un ottimo supporto diagnostico terapeutico nell'ambulatorio del medico di medicina generale.

La valutazione del NSP si è arricchita negli ultimi anni di nuovi aspetti clinici e ipotesi fisiopatologiche: nuove varianti della VPPB, aspetti posizionali della crisi di emicrania vestibolare, ipotesi di cupulopatia dei canali semicircolari. Orientarsi nella diagnosi bedside è di grande importanza per poter dirimere la diagnosi e indirizzare correttamente il paziente verso il più appropriato percorso terapeutico.

A tale scopo troviamo utile suggerire una attenta anamnesi patologica prossima e farmacologica e l'utilizzo dell'HPTs, di rapida e semplice esecuzione e ben tollerata dalla quasi totalità dei pazienti. Eseguito come primo step della valutazione bedside della vertigine acuta, consente di acquisire elementi semeiologici preziosi per dirimere la diagnosi nell'ambito di una strategia di approccio basata sull'evocare il minore stimolo vertiginoso al paziente: "strategia del minimo stimolo".

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Balboni et al. Anatomia Umana 3 – terza edizione, Ediermes 2000
- 2) Baloh RW, Kerber KA. Clinical Neurophysiology of the Vestibular Sistem. 4<sup>th</sup> Ed. New York: Oxford University Press;2011
- 3) Sharpe IA, Barber HO. The vestibule-Ocular Reflex and Vertigo. New York: Raven Press;1993
- 4) Dufour A, Mira E, Pignataro O. Otoneurologia clinica, II ed. Centro Ricerche e Studi Amplifon, Milano, 1993.
- 5) Tsuprun V, Goodyear RJ, Richardson GP. The structure of tip links and kinocilial links in avian sensory hair bundles. Biophys J. 2004 Dec;87(6):4106-12. Epub 2004 Sep 17.
- 6) Vollrath MA, Kwan KY, Corey DP. The micromachinery of mechanotransduction in hair cells. Annu Rev Neurosci. 2007;30:339-65.
- 7) Fernández C, Goldberg JM. Physiology of peripheral neurons innervating otolith organs of the squirrel monkey. I. Response to static tilts and to long-duration centrifugal force. J Neurophysiol. 1976 Sep;39(5):970-84.
- 8) Fernandez C, Goldberg JM . Physiology of peripheral neurons innervating semicircular canals of the squirrel monkey. II. Response to sinusoidal stimulation and dynamics of peripheral vestibular system. J Neurophysiol. 1971 Jul;34(4):661-75.
- 9) Van Egmond Aa, Groen Jj, Jongkees Lb. The mechanics of the semicircular canal. J Physiol. 1949 Dec 15;110(1-2):1-17.
- 10) Hain TC, Hillman MA. Anatomy and physiology of the normal vestibular system. In: Herdman SJ. Vestibular rehabilitation. F A. Davis Company, Philadelphia, 1994
- 11) Barmack NH. Central vestibular system: vestibular nuclei and posterior cerebellum. Brain Res Bull. 2003 Jun 15;60(5-6):511-41
- 12) Cohen B. The vestibule – ocular reflex arc. In: Kornhuber HH, ed. Handbook of sensory physiology. The Vestibular System. Vol IV. Part 1. New York: Springer – Verlag; 1974:477-540.

- 13) Ito M. Cerebellar control of the vestibulo-ocular reflex--around the flocculus hypothesis. *Annu Rev Neurosci.* 1982;5:275-96.
- 14) Fluor E, Mellström A. The otolith organs and their influence on oculomotor movements. *Exp Neurol.* 1971 Jan;30(1):139-47
- 15) Fetter M, Dichgans J. How do the vestibule – spinal reflex work? In: Baloh RW, Halmagyi GM, eds. *Disorders of the vestibular system.* Oxford: Oxford University Press; 1996:105-12
- 16) Bronstein AM, Patel M, Arshad Q. A brief review of the clinical anatomy of the vestibular-ocular connections-how much do we know? *Eye (Lond).* 2015 Feb;29(2):163-70. doi: 10.1038/eye.2014.262. Epub 2014 Nov 21.
- 17) Post R , Dickerson L. “ Dizziness: a diagnostic approach” *American Family Physician* Vol 82 n.4 Aug 15.2000
- 18) Chih-Hung Kuo, Pang L, Chang R. Vertigo. Part 2 Clinical practice. Reprinted from *Australian Family Physician.* Vol 37. N. 6. May 2008
- 19) Tusa R. J, Gore R. Dizziness and Vertigo: Emergencies and Management. *Neurol Clin* 30 (2012) 61–74
- 20) Berrettini S, Bianchi MC, Segnini G, et al. Herpes Zoster Oticus: correlations between clinical and MRI findings. *Eur Neurol* 1998;39:26-31.
- 21) Mandala M, Nuti D. Long-term follow-up of vestibular neuritis. *Ann NY Acad Sci* 2009;1164:427-9.
- 22) Pagnini P. Definition, classification and epidemiology of paroxysmal positional vertigo. In: Guidetti G, Pagnini P, eds. *Labyrintholithiasis-related paroxysmal positional vertigo.* Torino: Excerpta Medica 2002;25-34.
- 23) American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery (AAO-HNA). Committee on hearing and equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Menière’ s Disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;113:161-5
- 24) Nuti D, Mandala M, Broman AT, Zee DS. Acute vestibular neuritis: prognosis based upon bedside clinical tests (thrusts and heaves) *Ann NY Acad Sci* 2005;1039:359–67.

- 25) Nuti D, Pagnini P. Valutazione clinica del danno vestibolare. Atti IV Giornata di vestibologia pratica, Pistoia, 31 ottobre 1992.
- 26) Minor LB. Clinical manifestations of superior semicircular canal dehiscence. *Laryngoscope* 2005;115:1717-27.
- 27) Bates DE, Beaumont SJ, Baylis BW. Ototoxicity induced by gentamicin and furosemide. *Ann Pharmacother* 2002;36:446-51.
- 28) Casani AP, Dallan I, Navari E, Sellari Franceschini S, Cerchiai N. Vertigo in childhood: proposal for a diagnostic algorithm based upon clinical experience. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2015 Jun;35(3):180-5.
- 29) Smouha E. Inner ear disorders. *Neuro Rehabilitation* 2013;32(3):455-62.
- 30) Schneider JI, Olshaker JS. Vertigo, vertebrobasilar disease, and posterior circulation ischemic stroke. *Emerg Med Clin North Am* 2012 Aug;30(3):681-93.
- 31) Shepard Neil T, PhD, CCC-A. Mayo Clinic, Rochester MN. This article first appeared in the Vol. 8, No. 1, January/February 2009 issue of ASHA's Access Audiology
- 32) Bisdorff A, Von Brevern M, Lempert T, Newman-Toker D. Classification of vestibular symptoms: towards an international classification of vestibular disorders. *Journal of Vestibular Research* 2009;19:1–13.
- 33) Karatas M. Central vertigo and dizziness: epidemiology, differential diagnosis, and common causes. *Neurologist* 2008;14-6;335-364.
- 34) Fetter M, Haslwanter T, Bork M, Dichgans J. New Insights into positional alcohol nystagmus using three-dimensional eye-movement analysis. *Ann Neurol* 1999 Feb;45(2):216-23
- 35) Leigh RJ, Zee DS. Diagnosis and management of vestibular disorders. In: *The neurology of eye movements. Fifth Edition, 2015 Oxford University Press.*
- 36) Brandt T, Dieterich M. Vestibular syndromes in the roll plane: topographic diagnosis from brain stem to cortex. *Ann Neurol* 1994;36:337–347

- 37) Leigh RJ, Zee DS. Diagnosis and management of vestibular disorders. In: The neurology of eye movements. Fifth Edition, 2015 Oxford University Press
- 38) Walker MF, Zee DS. Cerebellar disease alters the axis of the high-acceleration vestibuloocular reflex. *J Neurophysiol* 2005;94:3417–3429
- 39) Ramat S, Straumann D, Zee DS. Interaural translational VOR: suppression, enhancement, and cognitive control. *J Neurophysiol* 2005;94:2391–2402
- 40) Huh YE, Kim JS. Patterns of spontaneous and head-shaking nystagmus in cerebellar infarction: imaging correlations. *Brain* 2011;134:3662–3671.
- 41) Kim Js, Ahn KW, Moon SY, et al. Isolated perverted head-shaking nystagmus in focal cerebellar infarction. *Neurology* 2005;64:575-576
- 42) Choi KD, Oh SY, Park SH, et al. Head-shaking nystagmus in lateral medullary infarction: patterns and possible mechanisms. *Neurology* 2007;68:1337–1344
- 43) Halmagyi GM, Curthoys IS. A clinical sign of canal paresis. *Arch Neurol* 1988;45:737–739.
- 44) Walker MF, Zee DS. Cerebellar disease alters the axis of the high-acceleration vestibuloocular reflex. *J Neurophysiol* 2005;94:3417–3429.
- 45) Kattah JC, Talkad AV, Wang DZ, et al. HINTS to diagnose stroke in the acute vestibular syndrome: three step bedside oculomotor examination more sensitive than early MRI diffusion-weighted imaging. *Stroke* 2009;40:3504–3510.
- 46) Furman JM et al. Pathophysiology, etiology, and differential diagnosis of vertigo. *UpToDate*, Waltham 2014: 10 pages.
- 47) Vannucchi P, Giannoni B. Interpretazione del nistagmo posizionale. In: L'interpretazione dei sintomi e dei segni vestibolari. VI Giornata di Vestibologia Pratica. 91-99; Formenti, Milano 1996.
- 48) Pagnini P, Giannoni B, Vannucchi P. Il nistagmo spontaneo posizionale. In: Semeiotica otoneurologica. XVII Giornata Italiana di Nistagmografia Clinica; 121-135; Formenti Milano, 1997

- 49) Zee DS, Hain TC. Otolith-Ocular Reflex. In: Sharpe JA, Barber HO Eds. The vestibulo- ocular reflex and vertigo. Raven Press, New-York 1993;6:69-78.
- 50) Pagnini P, Vannucchi P, Nuti D. Il nistagmo spontaneo-posizionale: visione ortodossa o eterodossa? In: 10 anni di E.N.G.: revisione critica. Approccio clinico otoneurologico ieri e oggi. X Giornata Italiana di Nistagmografia Clinica; 39-78; Formenti, Milano, 1990.
- 51) Micarelli et al. La vertigine acuta: gestione da parte del medico di medicina generale e integrazione specialistica. Rivista della Società Italiana di Medicina Generale 04/2012
- 52) Karatamas. Central vertigo and dizziness: epidemiology, differential diagnosis, and common causes. Neurologist, 14 (6): 355-64, 2008 Nov.
- 53) Neuhauser Hk. Burden of dizziness and vertigo in the community. Arch Internal Med 12; 169(1):89, 2009.
- 54) Newman Hk, Toker de, Cannon LM, Stofferahn Me, Rothman re, Hsieh Yz, Zee Ds. Imprecisation in patient reports of dizziness symptom quality: a cross-sectional study conducted in an acute care settings. Mayo Clin. Proc. 2007; 82:1329-40.
- 55) Anne Kari, Sturla Gjesdal, Kjersti Wilhemsen. Occupational disability caused by dizziness and vertigo: a register-based prospective study. British journal of General Practice, 1; 58 (554); 619-623, 2008
- 56) Madlon Kay DJ. Evaluation and outcome of the dizzy patient. J Fam Pract. 1985, 21:109-13
- 57) Herr R D, Zun L, Mathews J J. A directed approach to the dizzy patient. Ann Emerg Med. 1989; 18:664-72
- 58) Neil Bhattacharyya, MD, Reginald F. Baugh, MD, Laura Orvidas, MD, David Barrs, MD, Leo J. Bronston, DC et al. Clinical practice guideline: Benign paroxysmal positional vertigo.
- 59) Asprella-Libonati G, Gagliardi G, et al. "Step by step" treatment of lateral semicircular canal canalolithiasis under videonystagmographic examination. Acta Otorhinolaryngol Ital 2003;23:10-15.
- 60) Asprella-Libonati G, Epley JM. Management of positional vertigo: a nystagmusbased approach. Abstract Book 25° Barany society Meeting. S7-1, p.89, Kyoto Japan March 31-April 3 2008

- 61) Neuhauser HK1, Lempert T. Vertigo: epidemiologic aspects. *Semin Neurol.* 2009 Nov;29(5):473-81. doi: 10.1055/s-0029-1241043. Epub 2009 Oct 15.
- 62) Debeneditis G, De Ceglie V, Barbara F, Barbara M, Asprella Libonati G. La valutazione bedside dell'anziano con vertigine acuta. *Quaderno Monografico AOOI – 2016 La diagnosi bedside della vertigine acuta.*
- 63) De Stefano A, Dispenza F, Suarez H, Perez-Fernandez N, Manrique-Huarte R, Ban JH, Kim MB, Strupp M, Feil K, Oliveira CA, Sampaio AL, Araujo MF, Bahmad F Jr, Ganança MM, Ganança FF, Dorigueto R, Lee H, Kulamarva G, Mathur N, Di Giovanni P, Petrucci AG, Staniscia T, Citraro L, Croce A. A multicenter observational study on the role of comorbidities in the recurrent episodes of benign paroxysmal positional vertigo. *Auris Nasus Larynx.* 2014 Feb;41(1):31-6. doi: 10.1016/j.anl.2013.07.007. Epub 2013 Aug 6.
- 64) Epley JM, Asprella Libonati G. Endolymphatic density changing positional nystagmus. *Abstract Book 25° Barany society Meeting.* O2-6, p.140, Kyoto Japan March 31-April 3 2008.
- 65) D'Silva LJ, Staecker H, Lin J, Sykes KJ, Phadnis MA, McMahon TM, Connolly D, Sabus CH, Whitney SL, Kluding PM. Retrospective data suggests that the higher prevalence of benign paroxysmal positional vertigo in individuals with type 2 diabetes is mediated by hypertension. *J Vestib Res.* 2016 Jan 28;25(5-6):233-9.
- 66) Lin CY, Young YH. Effect of smoking on the treatment of vertigo *Otol Neurotol.* 2001 May;22(3):369-72.
- 67) Gaur K, Kasliwal N, Gupta R. Association of smoking or tobacco use with ear diseases among men: a retrospective study. *Tob Induc Dis.* 2012 Apr 3;10(1):4.
- 68) Bellé M, Sartori Sdo A, Rossi AG. Alcoholism: effects on the cochleo-vestibular apparatus. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2007 Jan-Feb;73(1):110-6.

- 69) Yin M1, Ishikawa K, Wong WH, Shibata Y. A clinical epidemiological study in 2169 patients with vertigo. *Auris Nasus Larynx*. 2009 Feb;36(1):30-5.
- 70) Imate Y, Sekitani T. Vestibular compensation in vestibular neuronitis. Long-term follow-up evaluation. *Acta Otolaryngol*. 1993 Jul;113(4):463-5.
- 71) Mandala M, Nuti D, Broman AT, Zee DS. Effectiveness of careful bedside examination in assessment, diagnosis, and prognosis of vestibular neuritis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008 Feb;134(2):164-9.
- 72) Asprella-Libonati G. Gravity sensitive cupula of posterior semicircular canal. In online supplementary information (pp. 188-199) of the *Basic and Clinical Ocular Motor and Vestibular Research: a tribute to John Leigh*, edited by J. Rucker and D.S. Zee, NYAS, New York, Ann NY Acad Sci Vol 1233, Sept 2011.
- 73) Asprella-Libonati G. Pseudo-spontaneous nystagmus: a new clinical sign to diagnose the affected side in lateral semicircular canal benign paroxysmal positional vertigo. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2008;28:73-78.
- 74) Bergenius J, Tomanovic T. Persistent geotropic nystagmus – a different kind of copular pathology and its localizing signs. *Acta Otolaryngol*. 2006 Jul;126(7):698-704.
- 75) Asprella-Libonati G. Gravity sensitive cupula: light/heavy cupula of lateral semicircular canal (LSC). *J Vest Res* 2010;20:208-209.
- 76) Asprella Libonati G. , La valutazione bedside del nistagmo spontaneo posizionale (NSP), Quaderno monografico AOOI 2016 – La diagnosi bedside della vertigine Acuta