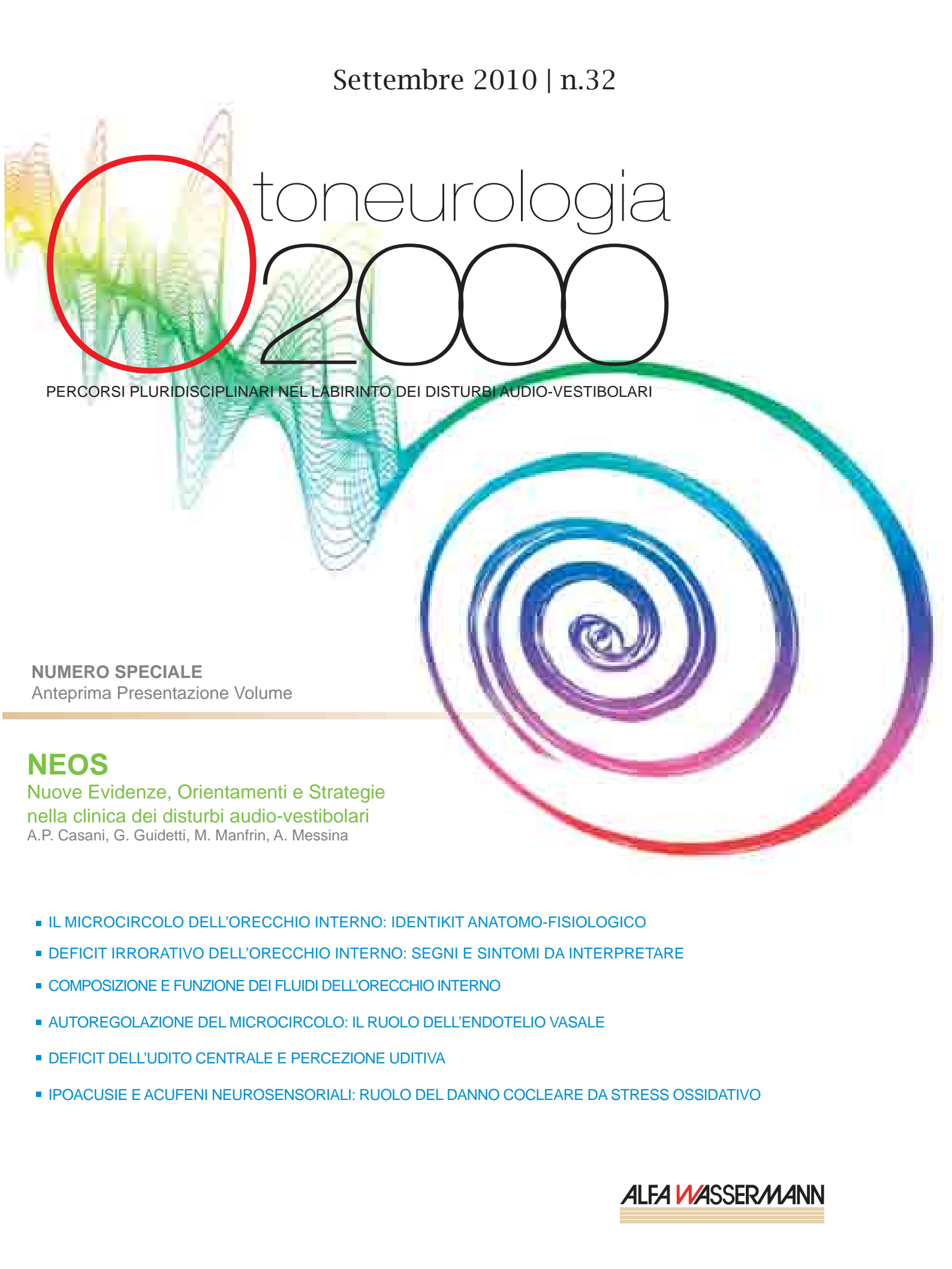


Settembre 2010 | n.32



otoneurologia 2000

PERCORSI PLURIDISCIPLINARI NEL LABIRINTO DEI DISTURBI AUDIO-VESTIBOLARI

NUMERO SPECIALE

Anteprima Presentazione Volume

NEOS

Nuove Evidenze, Orientamenti e Strategie
nella clinica dei disturbi audio-vestibolari

A.P. Casani, G. Guidetti, M. Manfrin, A. Messina

- IL MICROCIRCOLO DELL'ORECCHIO INTERNO: IDENTIKIT ANATOMO-FISIOLOGICO
- DEFICIT IRRORATIVO DELL'ORECCHIO INTERNO: SEGNI E SINTOMI DA INTERPRETARE
- COMPOSIZIONE E FUNZIONE DEI FLUIDI DELL'ORECCHIO INTERNO
- AUTOREGOLAZIONE DEL MICROCIRCOLO: IL RUOLO DELL'ENDOTELIO VASALE
- DEFICIT DELL'UDITO CENTRALE E PERCEZIONE UDITIVA
- IPOACUSIE E ACUFENI NEUROSENSORIALI: RUOLO DEL DANNO COCLEARE DA STRESS OSSIDATIVO

ALFA WASSERMANN

Otoneurologia 2000

PERCORSI PLURIDISCIPLINARI
NEL LABIRINTO DEI DISTURBI AUDIO-VESTIBOLARI

Serie editoriale:

CLINICAL CASE MANAGEMENT

Aggiornamento periodico:

OTONEUROLOGIA 2000

Settembre 2010 / n.32

Comitato Scientifico:

Giorgio Guidetti

Responsabile del Servizio di Audio-Vestibologia e Rieducazione Vestibolare
Pollambulatorio 2, Ospedale Ramazzini di Carpi (MO)
e-mail: g.guidetti@ausl.mo.it

Augusto Pietro Casani

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

Marco Manfrin

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

Aldo Messina

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

Redazione: *Adriana Russo*

Coordinamento editoriale

Grafica e Prestampa:

Mediserve Editoria & Formazione



MEDISERVE
EDITORIA & FORMAZIONE

© 1999-2010 MEDISERVE S.r.l

Milano - Napoli

NUMERO SPECIALE

Anteprima Presentazione Volume

NEOS

Nuove Evidenze, Orientamenti e Strategie nella clinica dei disturbi audio-vestibolari

A.P. Casani, G. Guidetti, M. Manfrin, A. Messina



NEOS – Indice del volume

Capitolo 1. Anatomia del circolo posteriore e correlazioni con il circolo anteriore

Antonio Paparelli, Paola Lenzi, Niccolò Cerchiai, Augusto Pietro Casani

Capitolo 2. La semeiotica del deficit labirintico su base vascolare

Marco Manfrin

Capitolo 3. La barriera emato-labirintica

Marco Manfrin

Capitolo 4. Fisiologia del microcircolo e dell'endotelio: una nuova finestra sulla patologia vestibolare

Augusto Pietro Casani

Capitolo 5. La sordità centrale: tra Gestalt e Working Memory

Aldo Messina

Capitolo 6. Evidenze in clinica su ipoacusie, acufeni e ototossicità da farmaci

Giorgio Guidetti

Questo fascicolo di Otoneurologia 2000 è dedicato alla presentazione del volume di prossima pubblicazione "NEOS. Nuove Evidenze, Orientamenti e Strategie nella clinica dei disturbi audio- vestibolari", che raccoglie contributi di autorevoli esperti del settore, che sono anche membri del board della rivista, dalle cui pagine da molti anni contribuiscono al dibattito culturale e scientifico sui temi emergenti nell'ambito della ricerca e della clinica vestibologica.

Ciascun articolo di questo Speciale Otoneurologia 2000 propone una sintesi redazionale degli argomenti trattati nel rispettivo capitolo del volume, anticipata da un breve inquadramento introduttivo delle tematiche. Particolare attenzione viene dedicata al tema dell'equilibrio vascolare nel microcircolo dell'orecchio interno, con uno sguardo alle possibili cause di alterazione del fisiologico funzionamento del glicocalice endoteliale nel meccanismo sistemico della barriera emato- labirintica: dal deficit irrorativo cocleo-vestibolare ai danni cocleari da stress ossidativo.

SOMMARIO

Il microcircolo dell'orecchio interno: identikit anatomo-fisiologico	3
Introduzione alla sintesi del capitolo:	
Anatomia del circolo posteriore e correlazioni con il circolo anteriore - Antonio Paparelli, Paola Lenzi, Niccolò Cerchiai, Augusto Pietro Casani	
Deficit irrorativo dell'orecchio interno: segni e sintomi da interpretare	10
Introduzione alla sintesi del capitolo:	
La semeiotica del deficit labirintico su base vascolare - Marco Manfrin	
Composizione e funzione dei fluidi dell'orecchio interno	15
Introduzione alla sintesi del capitolo:	
La barriera emato-labirintica - Marco Manfrin	
Autoregolazione del microcircolo: il ruolo dell'endotelio vasale	20
Introduzione alla sintesi del capitolo:	
Fisiologia del microcircolo e dell'endotelio: una nuova finestra sulla patologia vestibolare - Augusto Pietro Casani	
Deficit dell'udito centrale e percezione uditiva	26
Introduzione alla sintesi del capitolo:	
La sordità centrale: tra Gestalt e Working Memory - Aldo Messina	
Ipoacusie e acufeni neurosensoriali: ruolo del danno cocleare da stress ossidativo	29
Introduzione alla sintesi del capitolo:	
Evidenze in clinica su ipoacusie, acufeni e ototossicità da farmaci - Giorgio Guidetti	

ERRATA CORRIGE : Otoneurologia 2000 Giugno 2010 n. 31

Segnaliamo di seguito due rettifiche, scusandoci per le inesattezze con i diretti interessati e con i lettori.

Pag. 1:

Comitato Scientifico:

Giorgio Guidetti, Direttore del Servizio di Audio-Vestibologia e Rieducazione Vestibolare, Azienda Unitaria Sanitaria Locale di Modena;
e-mail: g.guidetti@ausl.mo.it

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

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

Aldo Messina, Responsabile Ambulatorio Otoneurologia della Cattedra di Audiologia, Azienda Universitaria Policlinico "P. Giaccone" di Palermo - e-mail: aldo_odecon@libero.it

Pag. 12:

Corrispondenza:

Dott. Giorgio Guidetti, Direttore del Servizio di Audio-Vestibologia e Rieducazione Vestibolare, Azienda Unitaria Sanitaria Locale di Modena - Poliambulatorio del Policlinico di Modena - via del Pozzo, 71 41100 Modena; e-mail: g.guidetti@ausl.mo.i

Il microcircolo dell'orecchio interno: identikit anatomico-fisiologico

Microcircolo cocleo-vestibolare e omeostasi dell'orecchio interno

L'inquadramento delle caratteristiche anatomiche del microcircolo dell'orecchio interno è rilevante, ai fini dell'approccio otoneurologico alle patologie audio-vestibolari su base vascolare (vertigine, ipoacusia o sordità improvvisa e acufeni) che in gran parte riguar-

dano disturbi del circolo posteriore mal compensati dal circolo di Willis e che ricadono sul microcircolo cocleo-vestibolare, per sua definizione (termino-terminale) privo di un sistema compensatorio sufficiente. Per la sua natura fisiologica e strutturale, il microcircolo cocleo-vestibolare può facilmente risentire delle turbe ischemiche del circolo vertebro-basilare, con disturbi di matrice otoneurologica e cocleare. Dunque, la fisiopatologia di questa porzione del

sistema vascolare che, attraverso l'endotelio, finalizza il trasporto del sangue ai tessuti delle strutture deputate alle funzioni dell'udito e dell'equilibrio ha evidentemente un ruolo centrale, nei disturbi audio-vestibolari di pazienti con storia di stroke, TIA, deficit neurologico ischemico reversibile, ma anche di soggetti affetti da malattie sistemiche quali patologia carotidea, vasculopatia cerebrale, cardiomiopatia. Inoltre, diverse cause possono influenzare, a livello di coclea e vestibolo, la fisiologia del flusso ematico dell'orecchio interno che è condizionata da una stretta interazione tra effetti locali e sistemici: regolazione metabolica locale, controllo neurogeno, controllo umorale. Situazioni cliniche specifiche o aspecifiche, quali sordità improvvisa o vertigini, possono essere riconducibili ad una lesione che sia intervenuta in uno dei compartimenti di competenza anatomica della circolazione arteriosa dell'orecchio interno, con danno selettivo o totale delle aree recettoriali.

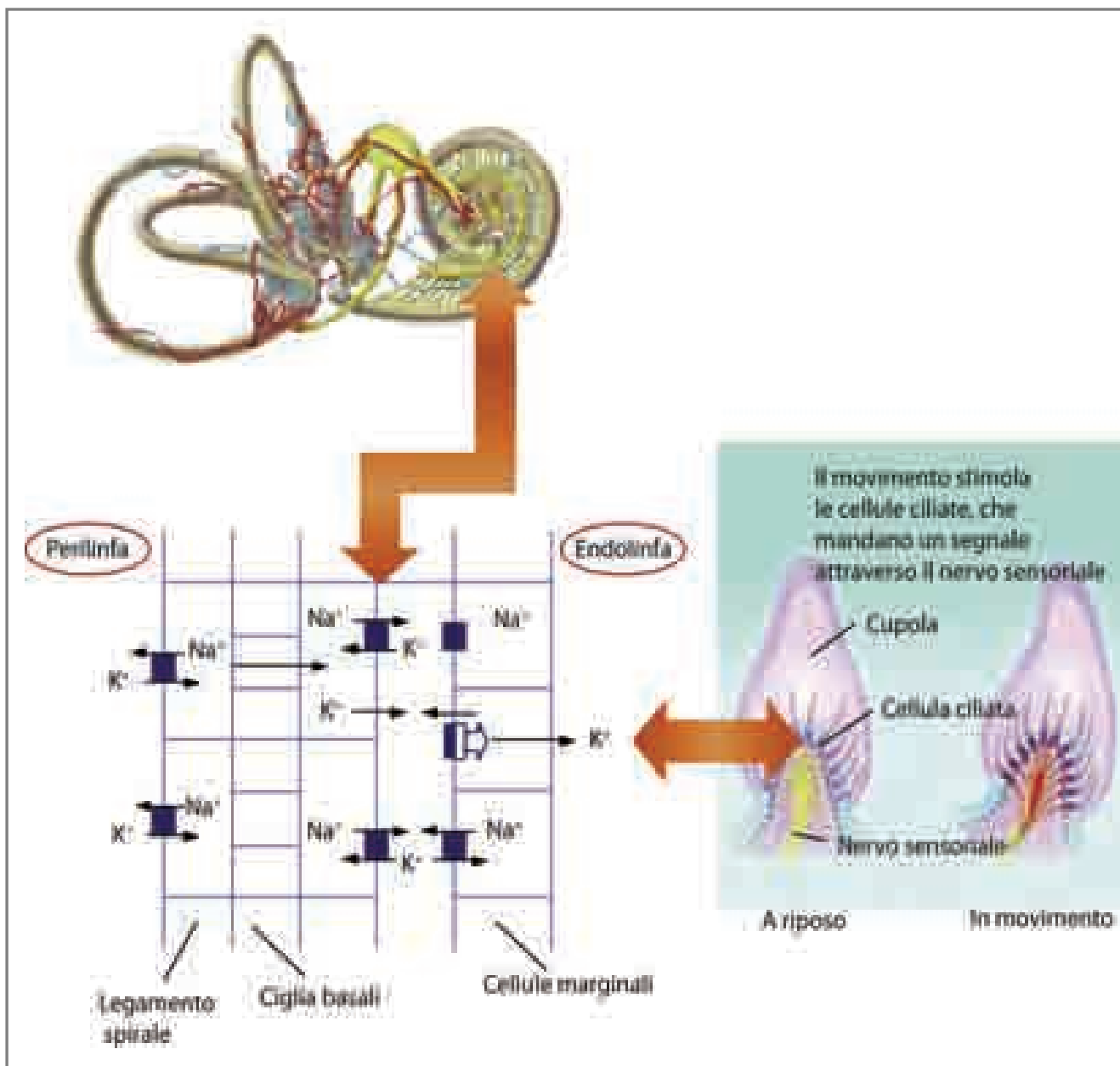
Le funzioni fisiologiche vesti-



Ricostruzione grafica della struttura vascolare della coclea.

bolari (equilibrio) e cocleari (udito) sono assicurate da un peculiare doppio equilibrio omeostatico di perilinfia ed endolinfia fra loro e con la rete di capillari terminali del microcircolo cocleo-vestibolare. Qualunque alterazione di questi meccanismi regola-

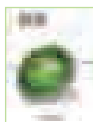
tori comporta l'interruzione dell'omeostasi, espressa da uno squilibrio ionico, osmotico o metabolico tra i fluidi dell'orecchio interno, tali da condurre a perdita della capacità uditiva neuro-sensoriale, acufeni e vertigini.



L'omeostasi dell'orecchio interno è regolata da un peculiare doppio equilibrio di perilinfia ed endolinfia fra loro e con la rete di capillari terminali del microcircolo cocleo-vestibolare.

In qualsiasi distretto microcircolatorio, il danno dell'endotelio vasale – associato alla rimozione/degradazione del glicocalice di glicosaminoglicani (GAGs) dalla faccia endoluminale dei vasi – costituisce lo stimolo di processi infiammatori caratterizzati dall'adesione di leucociti e piastrine, che promuovono una cascata di citochine, l'espressione genica di fattori di crescita e il rilascio di fattori pro-trombotici. La concomitante alterazione della permeabilità vascolare che ne

deriva provoca una modifica della perfusione di ossigeno ai tessuti, dei parametri emoreologici e del tono vascolare (legato alla produzione NO) e, quindi, della emodinamica del distretto interessato. Nel caso del distretto cocleo-vestibolare, tali condizioni possono compromettere il funzionamento delle strutture recettoriali (cellule ciliate) e/o l'equilibrio del potenziale Na⁺/K⁺ fra perilinfia ed endolinfia che garantisce la corretta trasmissione dei segnali.



Sintesi del capitolo:

Anatomia del circolo posteriore e correlazioni con il circolo anteriore

Antonio Paparelli, Paola Lenzi, Niccolò Cerchiai, Augusto Pietro Casani

Circolo cerebrale arterioso e autoregolazione del flusso ematico

La circolazione cerebrale è definibile come una rete vascolare terminale multianastomotica, la cui regolazione è assicurata da vari meccanismi fisiologici che tendono a mantenere costante il

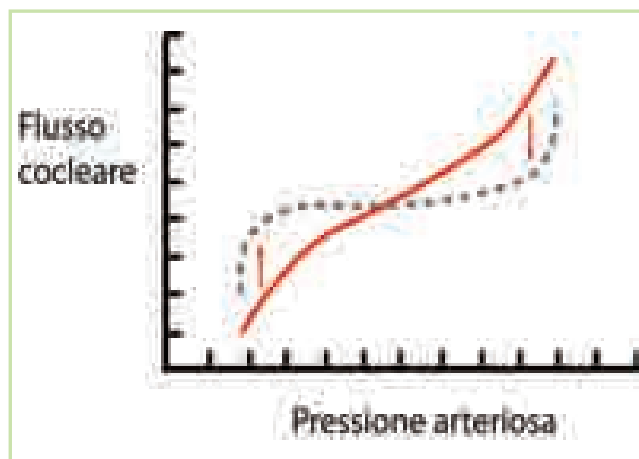


Figura 1. Regolazione del flusso ematico nell'orecchio interno.

Attraverso il circolo cerebrale arterioso, l'encefalo assorbe il 15% del sangue circolante nel corpo. Il rifornimento ematico del cervello può essere diviso in due territori arteriosi, in quanto il sistema nervoso centrale riceve sangue arterioso da due circoli relativamente indipendenti: un **circolo anteriore**, che fa capo alle *arterie carotidi interne* e che apporta circa il 70% del sangue e un **circolo posteriore**, che fa capo al sistema delle *arterie vertebrali* e che apporta circa il 30% del sangue. Circolo anteriore e posteriore sono collegati tra loro dal **poligono di Willis**, che rappresenta una sorta di camera di compensazione per il circolo cerebrale.

Il ruolo compensatorio del circolo di Willis

Circolo anteriore (territorio arterioso della carotide). È garantito dalle due *arterie carotidi interne* (rami delle arterie carotidi comuni che originano dall'arco aortico; ciascuna delle quali decorre nel seno cavernoso della dura madre. Fuoriuscita dal seno cavernoso, ogni arteria dà luogo a due importanti rami che non entrano a far parte del poligono di Willis: l'*arteria oftalmica*, che si porta all'occhio e l'*arteria cerebrale media o silviana*. Quando l'arteria carotide interna giunge al poligono, dà luogo alle *arterie cere-*

flusso ematico nei diversi distretti; ciò vale soprattutto per quanto riguarda il circolo posteriore, che irrorla la maggior parte delle strutture neurali coinvolte nella funzione dell'equilibrio statico e dinamico. La caratteristica emodinamica peculiare della microcircolazione cerebrale è l'autoregolazione del flusso, che si traduce nel controllo delle resistenze vascolari intracraniche (Figura 1).

REGOLAZIONE DEL FLUSSO EMATICO NELL'ORECCHIO INTERNO

COCLEA	VESTIBOLO
Regolazione Metabolica Locale <ul style="list-style-type: none"> • NO • Nucleotidi (ATP, adenosina, UTP) • PGI₂ • Endotelina 	Regolazione Metabolica Locale <ul style="list-style-type: none"> • NO • Nucleotidi (ATP, adenosina, UTP)
Controllo Neurogeno <ul style="list-style-type: none"> • Fibre del simpatico cervicale (Adrenalina, Noradrenalina, Neuropeptide Y) • Fibre trigeminali (Sostanza P, CGRP) 	Controllo Neurogeno <ul style="list-style-type: none"> • Fibre del simpatico cervicale (Adrenalina, Noradrenalina, Neuropeptide Y) • Fibre trigeminali (Sostanza P, CGRP, VIP)
Controllo Umorale <ul style="list-style-type: none"> • Peptide Natriuretico (atriale)? • Angiotensina 	Controllo Umorale <ul style="list-style-type: none"> • Peptide Natriuretico (atriale)? • Angiotensina

brali anteriori destra e sinistra, che si uniscono tramite l'*arteria comunicante anteriore* e alle *arterie comunicanti posteriori*.

Circolo posteriore (territorio arterioso vertebro-basilare).

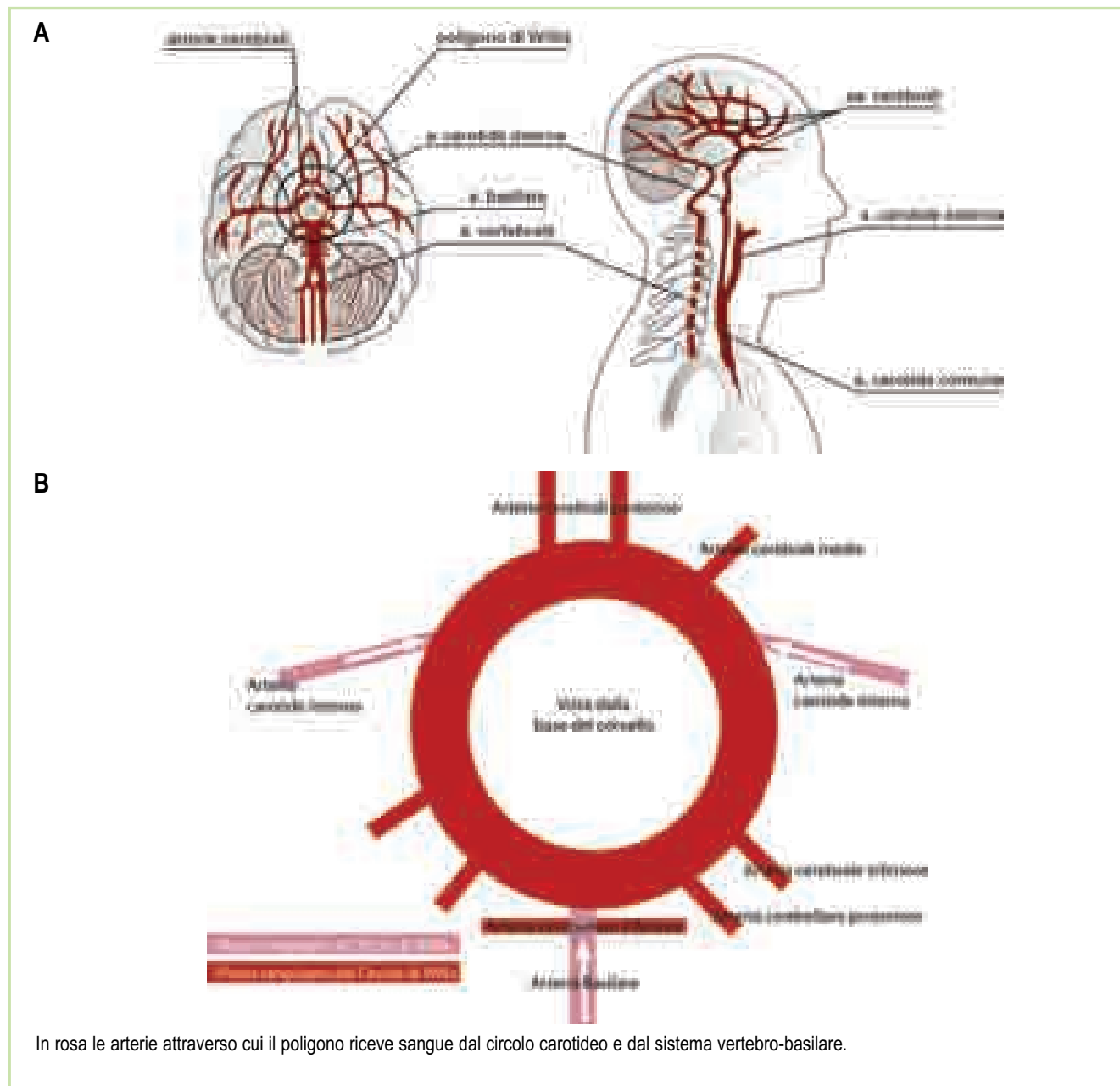
L'*arteria vertebrale*, ramo dell'arteria succlavia, decorrendo verso l'alto e medialmente passa sulla faccia anteriore del midollo allungato, raggiunto il solco bulbo-pontino si unisce con quella eterolaterale formando l'*arteria basilare*. Dall'arteria vertebrale emerge l'*arteria cerebellare infero-posteriore*. L'*arteria basilare* è impari e mediana, sale verso l'alto sulla faccia anteriore del ponte accolta nel solco basilare; giunta al solco prepontino si biforca nelle due arterie cerebrali posteriori, che piegano lateralmente circondando ciascuna il corrispondente peduncolo cerebrale del mesencefalo. Dall'arteria basilare emergono l'*arteria cerebellare infero-anteriore* e superiore e diverse *arterie pontine*, tra cui quella per il labirinto dell'orecchio interno; l'*arteria uditiva interna* o *arteria labirintica*.

Poligono di Willis. È il principale circolo anastomotico arterioso cerebrale, localizzato nella faccia inferiore del cervello, in rapporto con la *sostanza perforata anteriore*, di lato al chiasma ottico e con la *sostanza perforata posteriore*, dietro ai corpi mammillari. Grazie all'esistenza di arterie cosiddette comunicanti, il poligono di

Willis realizza un sistema anastomotico tra i due circoli carotidi (attraverso la comunicante anteriore) e tra il circolo carotideo e quello vertebro-basilare (attraverso la comunicante posteriore), con il compito di rendere maggiormente uniforme la distribuzione del sangue all'encefalo (Figura 2).

È formato da: **arterie cerebrali anteriori, arteria comunicante**

anteriore, arterie comunicanti, arterie cerebrali posteriori. Non fanno parte del poligono: arteria carotide interna, arteria cerebrale media, arteria corioidea anteriore. Dal poligono di Willis originano le arterie destinate ad irrorare il cervello. Non tutti gli esseri umani hanno un circolo di Willis completo, anzi, anomalie del circolo di Willis sono abbastanza frequenti.



In rosa le arterie attraverso cui il poligono riceve sangue dal circolo carotideo e dal sistema vertebro-basilare.

Figura 2. A. Poligono di Willis - B. Schema sagittale dei flussi ematici nel Poligono di Willis; in rosso le arterie di rifornimento ematico dal poligono di Willis al cervello.

Vascularizzazione dell'orecchio interno

L'orecchio interno è inserito profondamente nell'osso temporale. È costituito da un *labirinto osseo* che protegge un *labirinto membranoso*, lungo tubo epiteliale differenziato da zone a strutture senso-

riali: il canale cocleare, deputato alla funzione acustica e l'organo vestibolare formato da *sacculo*, *utricolo* e *canali semicirculari* che controllano l'equilibrio. Immerso nella perilinfia, il labirinto membranoso contiene a sua volta l'endolinfa. Questa area, che comprende

la maggior parte delle strutture neurali coinvolte nel mantenimento dell'equilibrio, è un distretto anatomico scarsamente irrorato,

che necessita di una grande quantità di metaboliti ed è quindi particolarmente sensibile alle diminuzioni di flusso ematico (Figura 3).

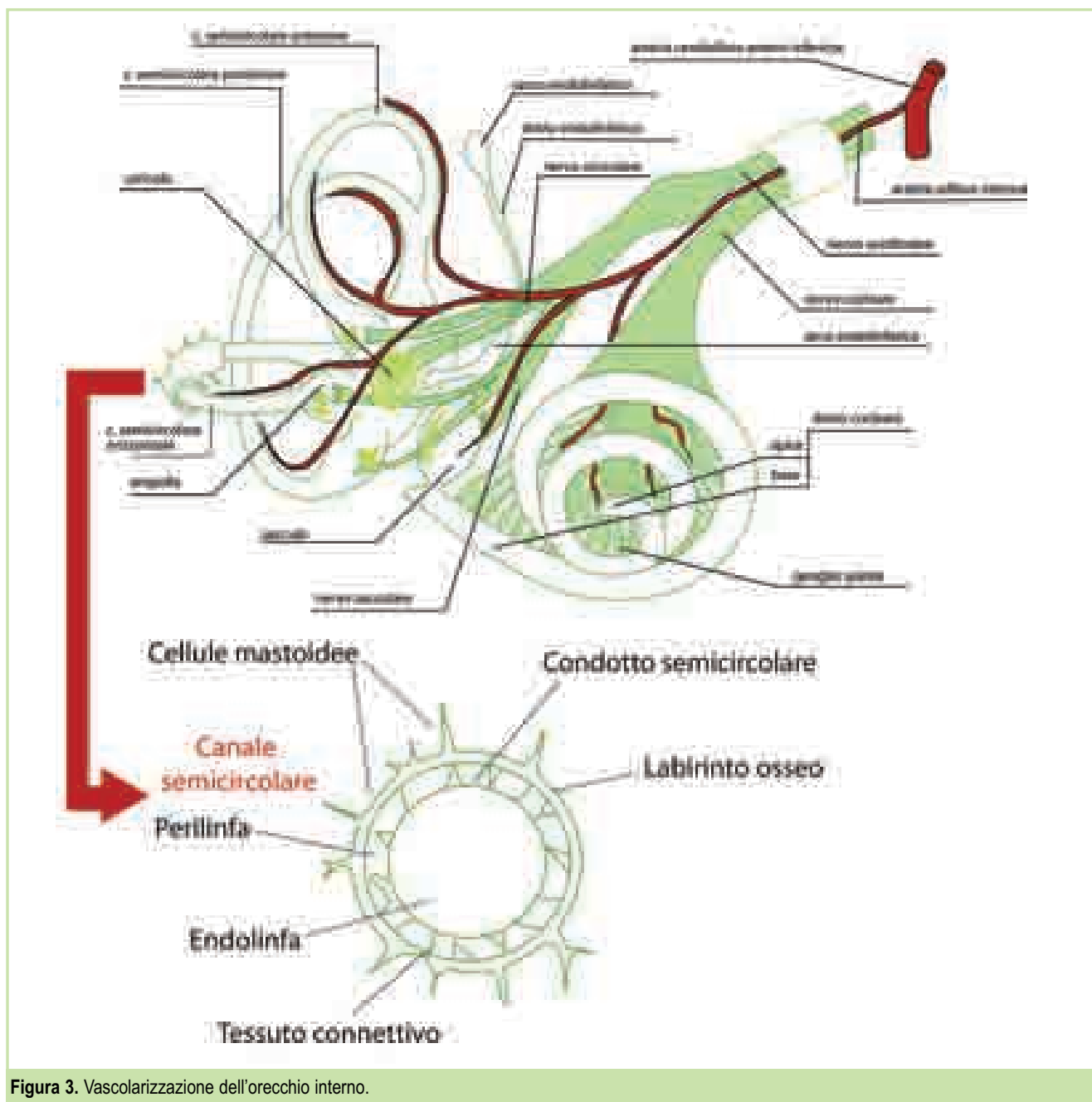


Figura 3. Vascolarizzazione dell'orecchio interno.

Il microcircolo labirintico è all'origine dei fluidi dell'orecchio interno. Le reti capillari sono fitte, in particolare a livello della *stria vascolare*. Esse originano dalla branca labirintica dell'**arteria cerebellare antero-inferiore**. L'**arteria cocleare** alimenta molteplici reticoli specifici per ciascuna struttura cocleare. **Il microcircolo vestibolare è meno complesso e segue i nervi destinati ad ogni struttura vestibolare.** Di tipo terminale, la vascolarizzazione labirintica, la cui fisiologia è ancora poco conosciuta, non interessa direttamente le cellule sensoriali. Queste ultime sono infatti in gran parte tributarie

dell'equilibrio idroelettrolitico dei fluidi del labirinto.

L'apporto vascolare al labirinto e alle strutture vestibolari centrali è di competenza del circolo posteriore vertebro-basilare. Le *arterie vertebrali* sinistra e destra originano dalle arterie succlavie ed entrano nel cranio attraverso il forame magno. Ognuna dà origine all'*arteria spinale anteriore* e all'*arteria cerebellare postero-inferiore*. Le arterie vertebrali si uniscono a livello della giunzione tra ponte e midollo per formare l'**arteria basilare** che, a livello del ponte, dà origine all'*arteria cerebellare antero-*

inferiore e all'arteria uditiva interna e, a livello del mesencefalo, all'arteria cerebellare superiore. L'arteria basilare si divide quindi nelle due arterie cerebrali posteriori, che riforniscono i lobi temporale inferiore e occipitale mesiale e il corpo calloso posteriore. Subito dopo aver dato vita alla collaterale arteria subarcuata, l'arteria uditiva si sdoppia in arteria cocleare comune e arteria vestibolare anteriore. La cocleare comune si sdoppia in arteria cocleare propria e arteria cocleo-vestibolare, quest'ultima, sotto al modiollo, in branca vestibolare e branca cocleare.

Descrizione schematica dell'irrorazione del sistema cocleo-vestibolare:

- **Macula dell'utricolo:** rifornimento ematico dai rami dell'arteria vestibolare anteriore.
- **Macula del sacco:** rifornimento ematico prevalentemente da rami dell'arteria vestibolare posteriore ed in minor parte da rami dell'arteria vestibolare anteriore.
- **CSC posteriore:** è irrorato dalla branca cocleo-vestibolare.
- **CSC superiore e laterale:** sono irrorati dalla vestibolare anteriore.
- **Coclea nel giro apicale** (percezione dei toni gravi) **ed in quello medio:** rifornimento ematico dalla cocleare propria.
- **Coclea nel giro cocleare basale** (percezione dei toni acuti): è irrorata dall'arteria cocleo-vestibolare.

Suscettibilità del circolo posteriore al danno ischemico

Un aspetto significativo dell'anatomia del distretto vertebro-basilare è che, a differenza del circolo anteriore, quello posteriore è caratterizzato da un'elevatissima incidenza di variazioni anatomiche. Ad esempio, molto spesso il calibro delle due arterie vertebrali inferiori – arteria postero-inferiore (PICA) e arteria antero-inferiore (AICA) – è molto differente; è frequente inoltre la ipoagenesia o addirittura la completa agenesia di un'arteria vertebrale. Le numerose variabili del circolo posteriore potrebbero di per sé giustificare una particolare suscettibilità al danno ischemico, sia trombo-embolico che emodinamico, delle strutture del distretto vertebro-basilare in cui è compreso l'orecchio interno e cioè il labirinto auricolare che si compone di coclea (organo dell'udito) e di apparato vestibolare (organo dell'equilibrio), e che è vascolarizzato dall'arteria uditiva interna (o arteria labirintica), priva di reti anastomotiche rilevanti, essendo un ramo puramente terminale. È quindi chiaro che questi distretti sono i più suscettibili e che, all'interno di queste aree, la zona posta sotto il controllo dell'arteria vestibolare anteriore (calibro più piccolo rispetto agli altri), è ulteriormente esposta ai possibili danni ischemici (Figura 4).

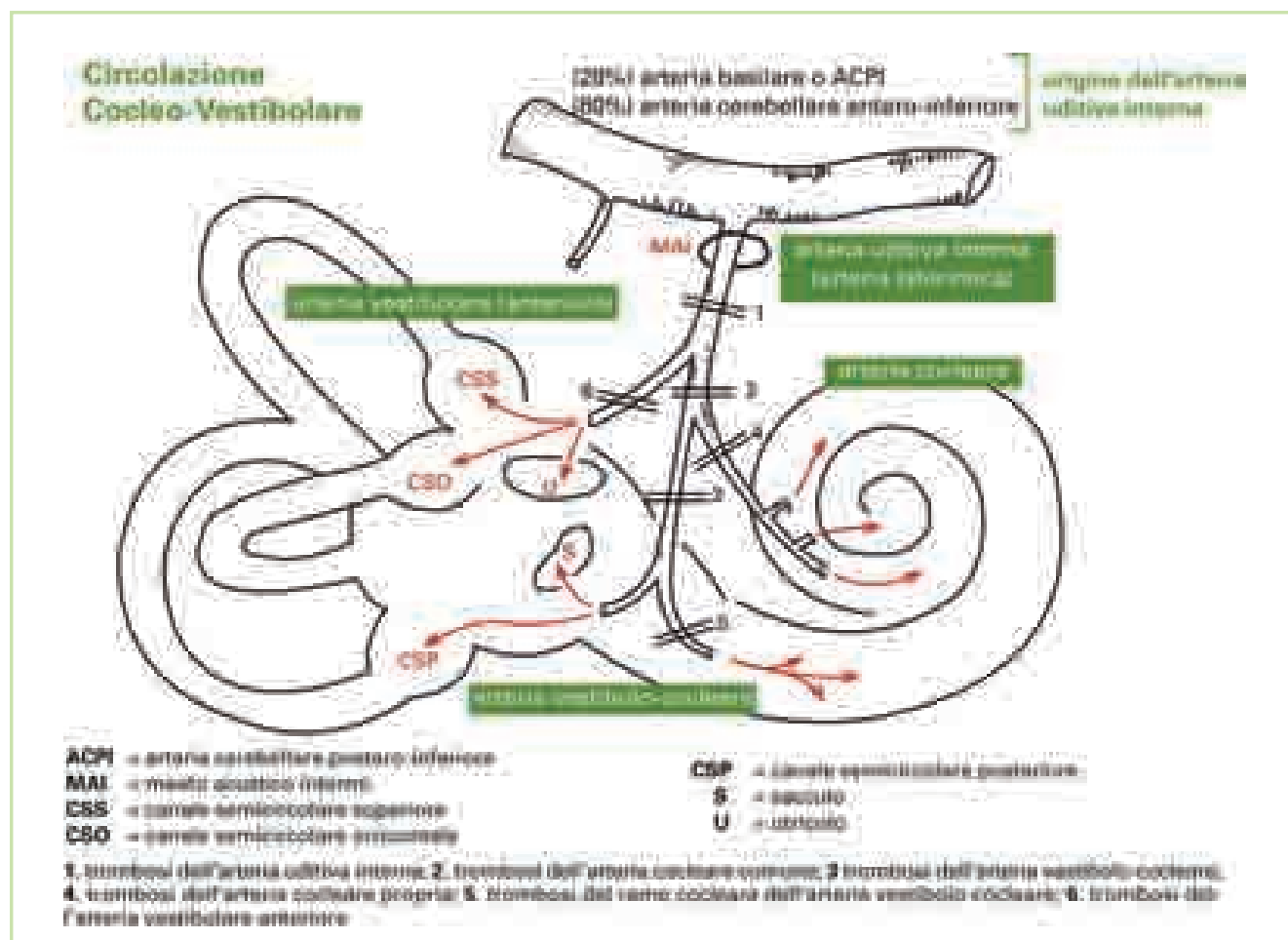


Figura 4. Differenti sedi di occlusione della perfusione cocleo-vestibolare.

Di particolare interesse è la rete capillare intraepiteliale della stria vascolare, in quanto la circolazione del sangue in questo plesso consente un adeguato livello di ossigenazione delle cellule della stria vascolare, permettendo il mantenimento dell'elevato potenziale elettrico positivo endococleare.

I capillari a livello delle varie parti del vestibolo, in particolare quelle caratterizzate dalla presenza di cellule scure, che circondano l'area sensoriale epiteliale, risultano interessanti per le interazioni che contraggono con le cellule circostanti. Questi capillari hanno un diametro approssimativamente di 8 nm e sono capillari continui con pochi periciti. Le cellule endoteliali, unite tra di loro da complessi giunzionali, presentano sulla superficie luminale dei microvilli e molte vescicole di pinocitosi, suggerendo un attivo passaggio di materiale. In prossimità di questi capillari si trovano melanofagi o loro processi citoplasmatici e melanociti; inoltre, è stata descritta anche la presenza di linfociti T i quali, attivati dalla presentazione dell'antigene da parte dei melanofagi, fornirebbero un possibile sistema di sorveglianza immunitaria per l'orecchio interno. I periciti sembrano svolgere un ruolo importante nella formazione della rete vascolare e nella regolazione del flusso sanguigno in molti organi.

Le arterie intracraniche possiedono una membrana interna elastica ben sviluppata, mentre la tonaca media di queste arterie è più sottile di quella delle arterie extracraniche dello stesso calibro ed è priva di fibre elastiche. La tonaca media delle arterie intracraniche presenta soltanto cellule muscolari con numerose *gap junction* tra di loro per facilitare la propagazione degli impulsi di contrazione. Una delle caratteristiche funzioni delle arterie intracraniche è l'autoregolazione del flusso sanguigno, che è definita come mantenimento del flusso costante con variazioni nella pressione arteriosa media su un ampio range fisiologico. Questo meccanismo protettivo fa affidamento sul pH locale, sulla pCO₂ e sull'innervazione autonoma delle arterie. Numerosi studi hanno documentato come il flusso sanguigno cocleare sia sotto il controllo del sistema

nervoso autonomo; in particolare, terminazioni nervose del simpatico sono state dimostrate lungo l'arteria basilare, l'AICA e l'arteria cocleare maggiore. Studi su modelli animali hanno dimostrato come la stimolazione dei gangli del simpatico, del ganglio stellato e della catena cervicale sia in grado di alterare il flusso sanguigno cocleare *in situ*. I vasi che forniscono sangue all'orecchio interno hanno autoregolazione, ma non quelli dei nervi periferici spinali. Le arterie uditive interne e i loro rami principali presentano le stesse caratteristiche ultrastrutturali delle arterie intracraniche ed è noto che queste arterie sono innervate da fibre adrenergiche e colinergiche. Quindi il flusso sanguigno attraverso l'arteria uditiva interna e i suoi rami principali può essere soggetto ad autoregolazione nella stessa maniera di quello che passa nelle altre arterie intracraniche.

Studi recenti *in vitro* hanno dimostrato la presenza di recettori alfa1-adrenergici a livello dell'arteria cocleare maggiore, responsabili di una vasocostrizione norepinefrina-mediata. La risposta vasodilatatoria sarebbe invece, almeno secondo quanto riscontrato in modelli animali, imputabile ad un'innervazione contenente CGRP, sostanza P o VIP.

Nell'arteria uditiva interna e nei suoi rami principali sono state trovate occasionalmente cellule muscolari lisce nello spazio sottodoteliale o tra le membrane elastiche interne. Nei campioni di pazienti anziani, è stata osservata la presenza di materiale elettrodenso nella membrana elastica interna. Queste caratteristiche morfologiche sono compatibili con cambiamenti regressivi associati con l'età e non possono essere chiaramente differenziate con l'inizio dell'aterosclerosi, che è caratterizzata da una tonaca intima dallo spessore frammentato ed irregolare con accumulo di cellule muscolari lisce e depositi di lipidi intracellulari ed extracellulari. Poiché l'aterosclerosi è una delle principali cause di infarto miocardico e di trombosi cerebrale, questi cambiamenti morfologici della tonaca intima dell'arteria uditiva interna e dei suoi principali rami possono essere messi in relazione ai disturbi dell'orecchio interno negli anziani.

NUMERO SPECIALE ANTEPRIMA PRESENTAZIONE VOLUME NEOS

Deficit irrorativo dell'orecchio interno: segni e sintomi da interpretare

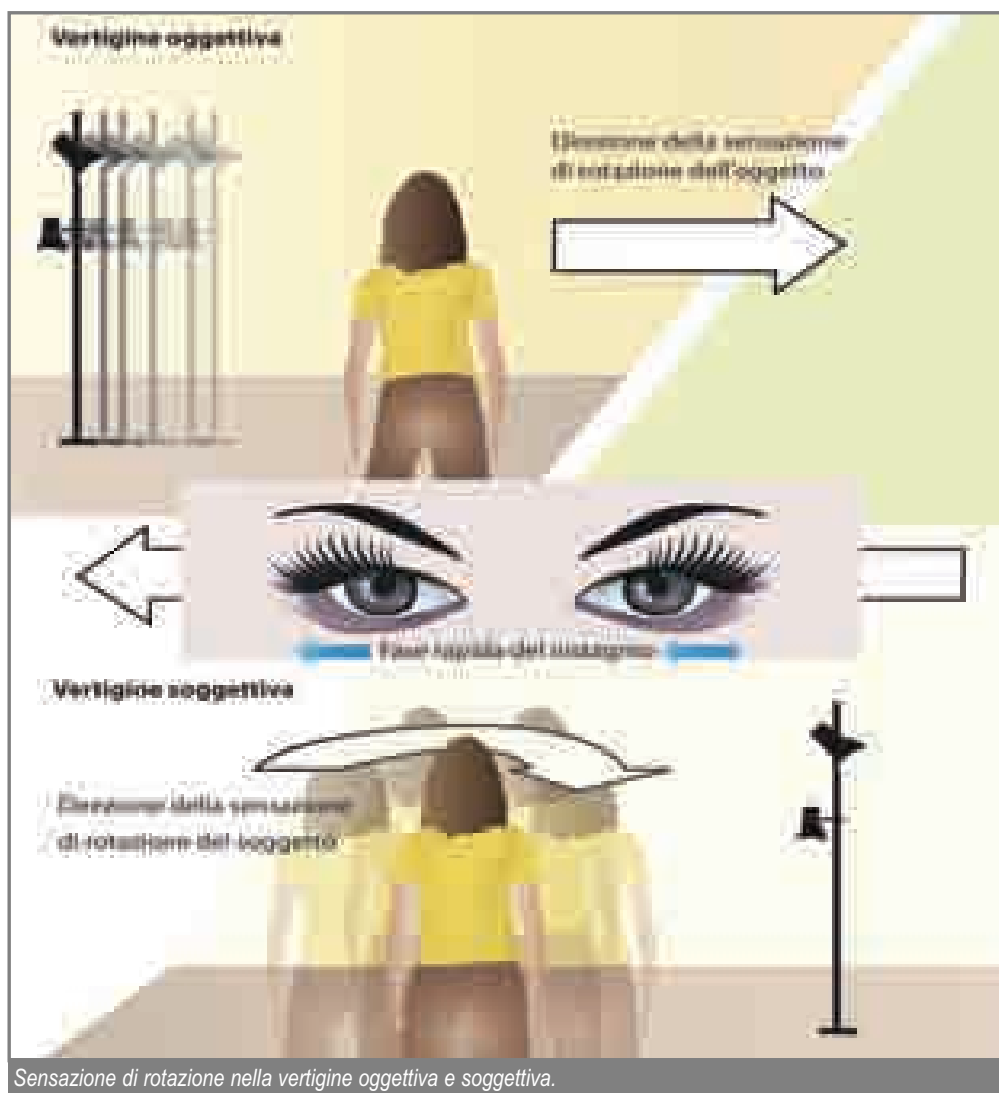
Razionale dell'inquadramento dei disturbi dell'orecchio interno di origine vascolare

Qualunque causa che interessi la funzionalità dell'orecchio interno, o delle sue connessioni centrali, può causare vertigine, ipo-

acusia ed acufeni, sintomi che possono presentarsi singolarmente o combinati.

La sindrome vertiginosa di origine otologica può derivare da alterazioni della circolazione o della pressione dei liquidi che bagnano le delicate strutture nervose contenute nelle cavità ossee dell'orecchio interno, sia nella porzione finalizzata all'udito (coclea), sia nella

porzione finalizzata all'equilibrio (vestibolo e canali semicircolari). I nervi deputati alla trasmissione degli impulsi provenienti dall'orecchio interno decorrono, insieme al nervo facciale, nel condotto uditivo interno, piccolo canale osseo attraverso il quale tali nervi raggiungono gli spazi endocranici, e quindi il tronco cerebrale. Qualunque alterazione della pressione, della consistenza, o della circolazione dei liquidi dell'orecchio interno può provocare una vertigine acuta, cronica o ricorrente, con o senza ipoacusia o sensazione soggettiva di rumori nell'orecchio (acufeni). Allo stesso modo, qualunque disturbo del microcircolo che determini un deficit irrorativo in tale zona può provocare sintomi simili. Nell'area vertebro-basilarè l'insufficienza circolatoria si esprime più precocemente a carico dei distretti irrorati dall'arteria uditiva interna, poiché il labirinto ha scarse capacità di adattamento. Non di rado comunque sono interessati anche, o solamente, dei circuiti neurali centrali, in particolare tronco-encefalici o cerebellari. In



Sensazione di rotazione nella vertigine oggettiva e soggettiva.

questi casi una ischemia modesta può provocare la perdita del compenso di un vecchio deficit vestibolare periferico, spesso anche di natura diversa da quella vascolare.

Il concetto attuale di insufficienza vertebro-basilare (IVB), svincolato dalla patologia delle sole arterie vertebrali, fa riferimento ad una condizione di ridotta funzionalità dei territori anatomici la cui perfusione ematica dipende dal circolo vertebro-basilare: tronco dell'encefalo, cervelletto, lobi occipitali della corteccia cerebrale, orecchio interno. In altri termini, una patologia occlusiva delle arterie vertebrali non necessariamente è causa di IVB, perché il circolo carotideo può attuare un compenso pressoché completo anche in caso di grave riduzione di flusso nelle vertebrali.

Viceversa, l'IVB intesa come deficit di irrorazione di un territorio arterioso da parte del circolo posteriore, oltre a rappresentare una delle cause più frequenti di attacchi ischemici transitori o protratti, determina la comparsa, in circa il 70-90% dei casi, di turbe dell'equilibrio i cui connotati clinici sono caratterizzati da spiccato polimorfismo.

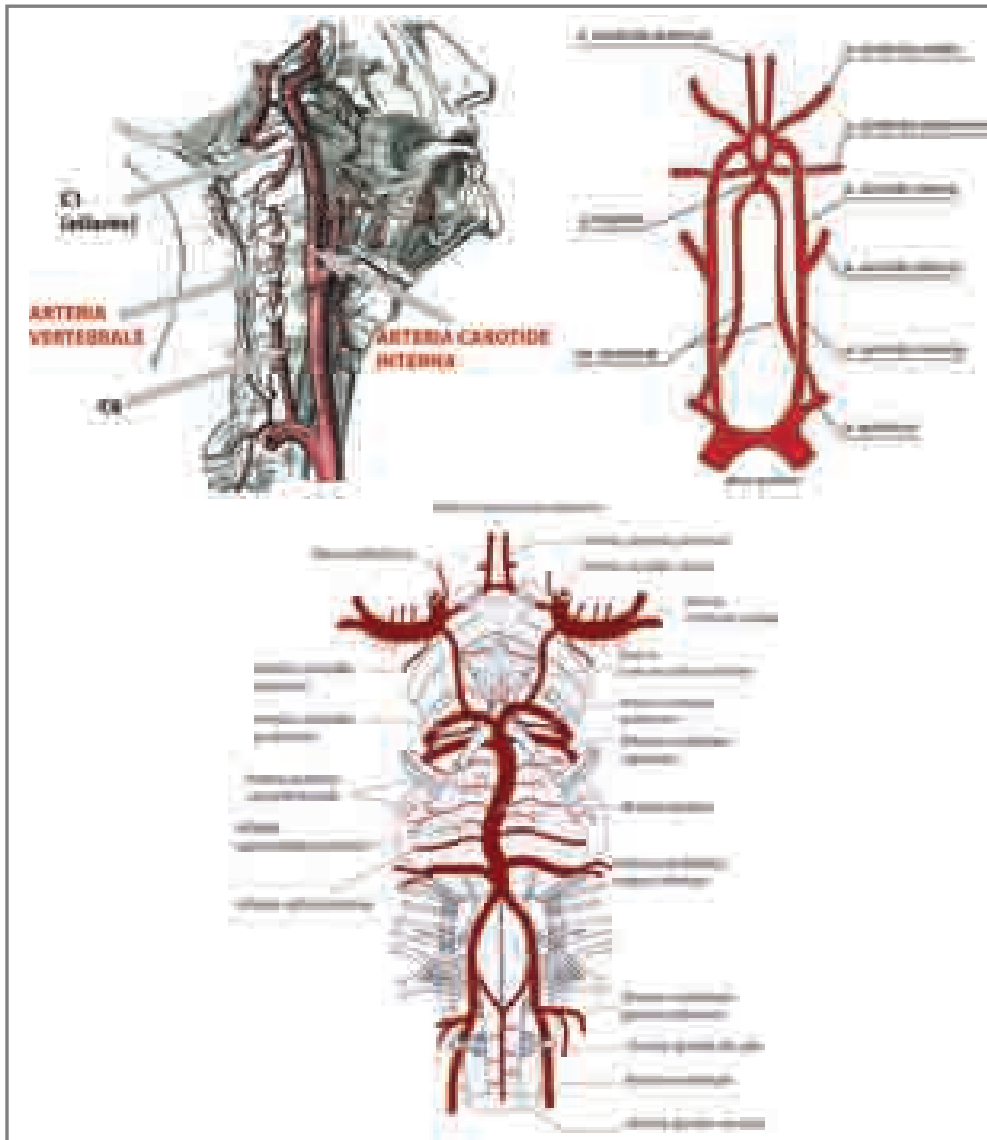
L'elevata prevalenza di turbe otoneurologiche nei soggetti affetti da IVB dipende sostanzialmente dalla stretta dipendenza delle varie componenti del sistema dell'equilibrio dall'emodinamica del circolo vertebro-basilare, nella natura di tipo terminale del microcircolo labirintico, nell'estrema sensibilità delle cellule sensoriali del labirinto e dei nuclei vestibolari anche a lievi condizioni di ipossia. Il polimorfismo della sintomatologia, invece, dipende dal fatto che i vasi del circolo vertebro-basilare vascolarizzano sia le strutture vestibolari periferiche che quelle centrali. Pertanto, in base alla sede e all'entità della lesione vascolare, lo stato di disequilibrio del paziente può consistere in una condizione di modica instabilità posturale ("dizziness"), in sensazioni soggettive di deviazione della marcia o in vertigini propriamente dette, le quali possono palesarsi come posizionali, periferiche, centrali o miste. Talvolta (circa nel 30% dei casi) i disturbi otoneurologici possono addirittura manifestarsi in assenza di segni di compromissione del circolo posteriore, probabilmente per via di deficit irrorativi

selettivi dei vasi destinati al labirinto membranoso.

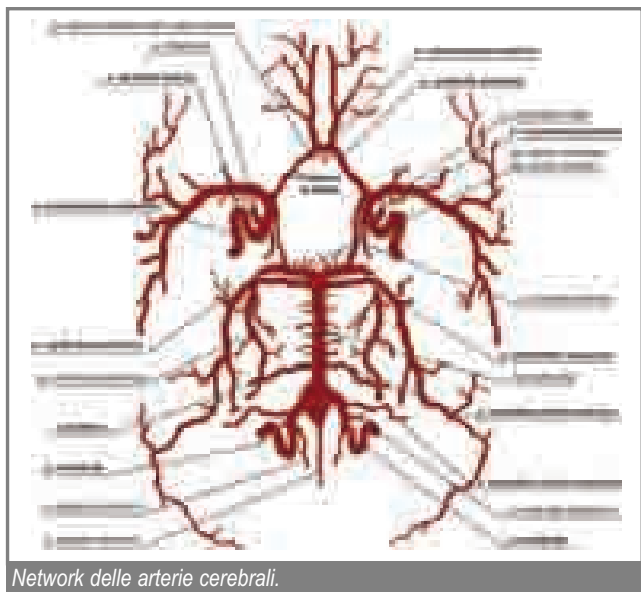
L'assenza di ulteriori segni neurologici, comunque, non è indice di minore gravità della patologia in atto o di prognosi favorevole, in quanto è stato riscontrato che spesso le vertigini isolate precedono l'insorgenza di accidenti vascolari ben più gravi, quali ictus completi o progressivi.

Appare quindi evidente l'importanza di una individuazione tempestiva della natura patogenetica dei disturbi audio-vestibolari per instaurare il più precocemente possibile un trattamento terapeutico adeguato, allo scopo non solo di conseguire la remissione parziale o totale dei sintomi lamentati dal paziente, ma anche di prevenire il sopraggiungere di eventi patologici neurovascolari potenzialmente gravi e invalidanti.

Per identificare il meccanismo eziopatogenetico specifico dei disturbi del circolo posteriore occorre utilizzare tutte le armi a disposizione, indagando i più importanti fattori di rischio cardiovascolare mediante l'anamnesi, ed eventualmente confermandoli mediante i relativi markers clinici, biumorali e strumentali.



Arterie dell'encefalo.



Network delle arterie cerebrali.



Microcircolo cocleo-vestibolare.

Spesso, infatti, i sintomi clinici non hanno un contenuto semantico tale da poter stabilire un rapporto biunivoco con l'alterazione metabolica cocleo-vestibolare; tuttavia, la distribuzione distrettuale della circolazione arteriosa dell'orecchio interno offre una base razionale per l'interpretazione e l'inquadramento di alcuni deficit della funzione audio-vestibolare che riconosco-

no un'eziopatogenesi vascolare. Situazioni cliniche specifiche o aspecifiche, quali **ipoacusia improvvisa** o **vertigini**, possono essere riconducibili ad una lesione che sia intervenuta in uno dei compartimenti di competenza anatomica del microcircolo cocleo-vestibolare, con danno selettivo o totale delle aree recettoriali.



Sintesi del capitolo:

La semeiotica del deficit labirintico su base vascolare

Marco Manfrin

Clinica otoneurologica del deficit labirintico

Un difetto di vascolarizzazione nelle strutture dell'orecchio interno è ritenuto responsabile di numerosi quadri clinici che differiscono a seconda delle modalità d'insorgenza (*deficit acuto o cronico*) e delle diverse sedi coinvolte. La distribuzione distrettuale della circolazione arteriosa nell'orecchio interno rappresenta il razionale interpretativo di sintomi e segni clinici, con rare eccezioni. Vi sono dei limiti nello stabilire la genesi vascolare di un disturbo cocleo-vestibolare, poiché le strutture recettoriali sono avvolte da uno spesso involucro osseo che ne impedisce l'osservazione diretta o indiretta, anche se in qualche caso l'indagine intensimetrica consente la diagnosi di emorragia intralabirintica o, in caso di "stroke" con sintomi uditivi, di identificare la sede dell'alterato flusso ematico. La comparsa di disturbi cocleo-vestibolari in soggetti definibili "a rischio vascolare" per presenza di fattori generali specifici rappresenta, a tutt'oggi, il criterio clinico maggiormente in uso.

Gli effetti dell'occlusione arteriosa sull'orecchio interno sono tanto maggiori quanto più vicino al meato acustico interno si trova il punto di compressione, dato supportato anche dal fatto che, pur considerando l'arteria uditiva interna un ramo terminale dell'arteria cerebellare anteroinferiore (AICA), sono state descritte molte anastomosi tra l'AICA stessa e alcuni rami pontini dell'arteria basilare, in grado di sopperire al flusso ematico cocleo-vestibolare per occlusioni più prossimali dell'AICA (Figura 1).

- Ipoacusia improvvisa o vertigini possono essere riconducibili ad un deficit irrorativo dell'orecchio interno.
- Nella ischemia del ramo vestibolare propriamente detto la sintomatologia uditiva è assente, mentre è importante il quadro vestibologico.
- Un'ischemia del ramo cocleare propriamente detto determina esclusivamente sintomi uditivi improvvisi, senza fluttuazione.
- Un deficit labirintico acuto ha manifestazioni cliniche prevalentemente monolaterali. La manifestazione cronica di deficit

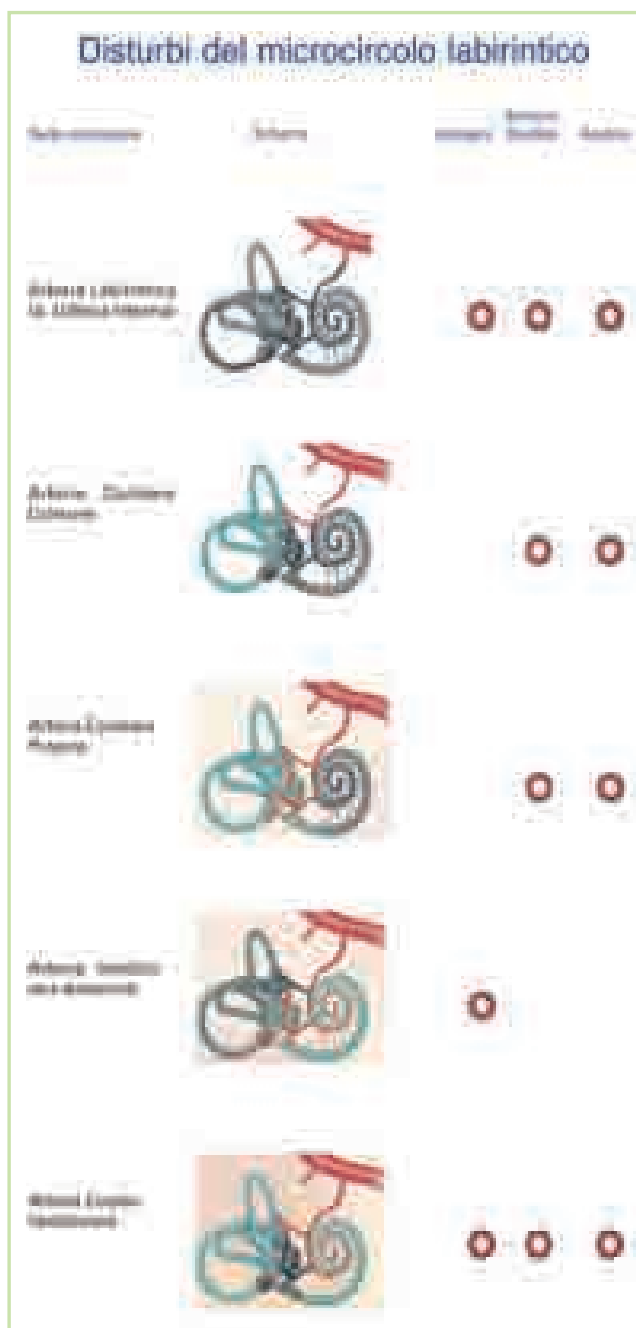


Figura 1. Differenti sedi di occlusione della perfusione cocleo-vestibolare.

vascolare labirintico è sempre bilaterale anche se talvolta asimmetrica.

- I pazienti con presentazione di sordità improvvisa monolaterale e vertigine da deficit acuto dell'arteria uditiva interna, vanno monitorati attentamente, per una possibile evoluzione sul piano neurologico.
- L'assenza di movimento saccadico correttivo, in presenza di una grande crisi vertiginosa, orienta verso un possibile danno cerebellare.
- Un deficit acuto del ramo cocleo-vestibolare si associa a instabilità posturale intensa, spesso anche a nistagmo verticale-

rotatorio verso il basso, ipoacusia sulle frequenze acute e acufeni. Di riscontro l'assenza dei VEMPs.

- Il deficit cronico dell'arteria uditiva interna può presentare ipoacusia percettiva "in discesa" associata a instabilità e iporeflettività vestibolare.

Clinica del deficit labirintico acuto e diagnosi differenziale

Il deficit labirintico acuto. L'esordio improvviso e acuto di un deficit vascolare dell'orecchio interno in genere è monolaterale e può riguardare tutto l'orecchio interno o solo parte di esso. Può essere di natura emorragica o infartuale e, in questo caso, può essere sostenuta da compressioni estrinseche dell'arteria o per patologia intrinseca, come quella tromboembolica. La premessa anatomica, tuttavia, indica che l'emergenza dell'arteria uditiva interna si pone ad angolo retto rispetto al decorso dell'AICA, in tal modo garantendone una sorta di protezione dall'ingresso di materiale embolico, ma esponendola invece più facilmente alle lesioni intimali, che possono verificarsi per aumenti pressori endoarteriosi improvvisi (punto di turbolenza): tale aspetto rende più frequente il meccanismo trombotico rispetto a quello embolico. Si tratta di una situazione clinica d'emergenza/urgenza che richiede un'attenta valutazione semeiologica fisica e, spesso, un ausilio radiodiagnostico.

In caso di perdita improvvisa della funzione cocleo-vestibolare, l'indagine RMN è in grado di svelare anomalie in circa il 35% dei casi, di cui solo l'1,1% a carico dell'orecchio interno, il 6,5% nel condotto uditivo interno/angolo ponto-cerebellare, il 3,4% a carico delle vie uditive localizzate nel tronco dell'encefalo e il 22% con positività indiretta per evidenza di lesioni microangiopatiche diffuse nell'encefalo. Il sintomo più frequente di carattere vestibolare è la vertigine o, meglio, la grande crisi vertiginosa, anche se è possibile la comparsa di un'instabilità improvvisa, ai limiti dell'atassia. Acufeni e ipoacusia, sino all'anacusia, corrispondono al danno cocleare con le caratteristiche proprie delle ipoacusie, parziali o panfrequenziali, a sede recettoriale. Per definizione, si definisce come ipoacusia improvvisa la perdita di almeno 20 dB, di tipo neurosensoriale, che si sviluppa in un periodo di tempo che va da qualche minuto a ore.

Diagnosi differenziale. L'evento clinico più comune da distinguere è la perdita improvvisa della funzione cocleo-vestibolare da causa infettiva (virale).

Neurite dell'VIII nervo cranico: si differenzia sulla base di: *criteri epidemiologici* (soggetti giovani, assenza di fattori di rischio cardiovascolare, andamento epidemico); *criteri eziologici* (nella forma più frequente, l'infezione da herpes simplex è quella con maggiore evidenza di dati laboratoristici); *criteri clinici* (insorgenza tardiva di una vertigine parossistica posizionale da labirintoliti del CSP ipsilaterale al lato sede della neurite); *criteri audiologici* (pattern audiologico di ipoacusia neurosensoriale di grado elevato/profondo – oltre i 90 dB – con amputazione del tracciato a livello delle frequenze medie e acute e presenza di residui uditivi dai 250 ai 1000 Hz); *criteri terapeutici* (efficacia di una terapia antinfiammatoria steroidea in associazione a farmaci antivirali in caso di neurite vestibolare, schema terapeutico inefficace in caso di natura vascolare dell'evento acuto).

Malattia di Menière: la diagnosi di un primo attacco della sindrome può essere orientata da: *durata minore della crisi vertiginosa* (da parecchi minuti a qualche ora) e *ipoacusia da idrope cocleare* che colpisce le frequenze gravi-medie, difficilmente superando i 60 dB. **Infarto isolato nel territorio irrorato dall'AICA:** un'ipoacusia improvvisa associata a vertigine, della durata di parecchi giorni, può essere sostenuta da un livello del tegmen pontino inferolaterale, in assenza di altri sintomi di carattere neurologico da interessamento del tronco encefalico e del cervelletto. Se l'area infartua-

le è maggiore, si possono associare paralisi facciale, atassia, disartria, ipoestesia agli arti, diplopia e sindrome di Horner (sindrome di Wallemberg).

Emorragia del lobo cerebellare (in genere nel territorio del ramo mediale della PICA, arteriacerebellare postero-inferiore): può causare una crisi vertiginosa acuta importante, senza sintomi o segni uditivi. La semeiotica nistagmica consente agevolmente di differenziare un evento vascolare acuto a carico del cervelletto dalla perdita improvvisa della funzione vestibolare.

DATI DELLA SEMEIOTICA RELATIVA AL DEFICIT ACUTO SU BASE VASCOLARE

Arteria	Territorio	Semeiotica canalare	Semeiotica otolitica	Semeiotica cocleare
Uditiva interna	Orecchio interno	Ny spontaneo orizzontale-rotatorio, persistente, stazionario monodirezionale, pluriposizionale diretto verso il lato sano	Ocular tilt reaction verso il lato lesio Verticale visiva soggettiva inclinata verso il lato lesio VEMPs assenti	Anacusia, acufeni
Vestibolare anteriore o superiore	Utricolo CSL CSS	Idem	OTR sfumata VVS patologica VEMPs presenti	Normoacusia
Vestibolococleare	Sacculo CSI Giro basale della coclea	Ny spontaneo verticale-rotatorio verso il basso	OTR sfumata VVS normale VEMPs assenti	Ipoacusia neurosensoriale in discesa sugli acuti, acufeni
Cocleare propria	Giro intermedio Giro apicale della coclea	Assente	Normale	Ipoacusia neurosensoriale in salita sui gravi e sui medi, acufeni

Clinica del deficit labirintico cronico. Non esiste un quadro clinico patognomnico di un deficit vascolare cronico a carico dell'orecchio interno. Le modalità di espressione sul piano semeiologico sono aspecifiche e possono essere condivise con altre alterazioni che riconoscono meccanismi eziopatogenetici diversi da quello vascolare. Sul piano clinico, le modalità di combinazione sono diverse e condizionate, specialmente per l'analisi dei riflessi vesti-

bolari, dal concomitante interessamento delle strutture troncocerebellari, così come per la funzione uditiva, dalla maggiore o minore partecipazione delle vie retrococleari all'espressione sintomatica (acufeni, ipoacusia). La comorbidità, oltre alle malattie sistemiche a coinvolgimento vascolare, associata ad un'alterazione permanente del flusso ematico cocleo-vestibolare annovera anche l'ipoacusia da rumore, la presbiacusia e l'idrope endolinfatica.

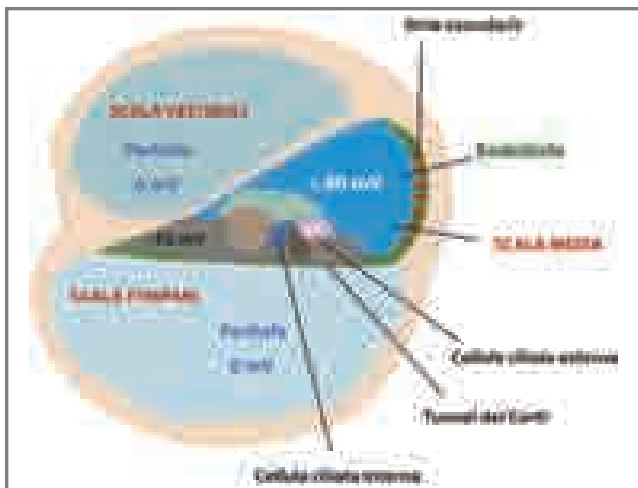
CARATTERISTICHE SEMEIOLOGICHE COCLEO-VESTIBOLARI DEL DEFICIT VASCOLARE CRONICO

Sede	Sintomi	Semeiotica fisica	Semeiotica strumentale
Coclea	Ipoacusia (bilaterale) Acufeni (+/-)	Negativa	Ipoacusia neurosensoriale (< 60 dB) con morfologia variabile (piatta, in discesa, in salita); recruitment (+/-)
Labirinto Posteriore	Instabilità	Negativa NyPP da CSP o CSL	Iporeflettività bilaterale VEMPs (+/-)

Composizione e funzione dei fluidi dell'orecchio interno

Microcircolo cocleo-vestibolare e omeostasi dell'orecchio interno

Il microcircolo cerebrale possiede unità anatomico-funzionali, le cosiddette barriere emato-neurali che, grazie a particolari caratteristiche delle cellule endoteliali che compongono i vasi del Sistema Nervoso Centrale, svolgono principalmente una funzione di protezione dei tessuti cerebrali dagli elementi nocivi presenti nel flusso ematico, permettendo invece il passaggio delle sostanze necessarie alle funzioni metaboliche. Esistono diverse barriere specializzate a livello cerebrale, del midollo spinale, del liquido cerebrospinale, della retina e dell'orecchio interno. Come in altri sistemi di barriera, le giunzioni serrate (*tight junctions*) tra capillari (del legamento spirale, nel caso della coclea) formano il sito morfologico della barriera emato-labirintica e prevengono il passaggio di sostanze ematiche nei fluidi dell'orecchio interno. L'orecchio interno, così come le altre strutture cerebrali, è un organo altamente specializzato, caratterizzato da un metabolismo ad elevato consumo energetico che necessita di una fine regolazione del flusso cerebro-vascolare, per garantire l'apporto di ossigeno richiesto. In condizioni fisiologiche, l'integrità funzionale dei compar-



Il potenziale d'azione su cui poggia la trasduzione del segnale acustico in segnale uditivo da parte delle cellule ciliate è assicurato dall'omeostasi dei fluidi extracellulari nella coclea: endolinfa (scala media), perilinfa (scala vestiboli e scala tympani) e fluido intrastriale (piccoli spazi extracellulari all'interno della stria vascularis)

ti fluidi dell'orecchio interno è mantenuta da meccanismi regolatori dell'omeostasi piuttosto stabili: il sistema di trasporto ionico, la barriera emato-labirintica, il rifornimento ematico costante. Perilinfia ed endolinfa dell'orecchio interno, che hanno composizione ionica e carica elettrica distinte, sono separate dal flusso sanguigno dalla barriera emato-labirintica e dalla membrana di Reissner.

Grazie alla barriera emato-labirintica, il labirinto mantiene una omeostasi stabile che garantisce la regolazione del trasporto di ioni e un costante apporto di sangue. Le proteine di giunzione della membrana di Reissner, le cellule endoteliali, le cellule basali e quelle marginali contribuiscono alla compartimentazione nell'orecchio interno e soprattutto regolano i movimenti degli ioni, funzione necessaria per mantenere i potenziali che garantiscono la funzione delle cellule ciliate della coclea.

I fluidi dell'orecchio interno svolgono molte funzioni importanti nel sistema uditivo, assicurando un ambiente ionico adeguato alla generazione ottimale dei potenziali di membrana necessari alla funzionalità dell'orecchio interno. Il mantenimento dell'omeostasi ionica del comparto fluido è essenziale per il segnale di trasduzione e per il corretto funzionamento dell'orecchio interno. Il flusso ionico "dentro-fuori" è finemente regolato in modo da assicurare il mantenimento delle dinamiche fluide dell'orecchio interno necessarie per la funzione della trasduzione uditiva.

Qualsiasi disfunzione della barriera emato-labirintica è strettamente connessa con squilibri della circolazione degli ioni e della osmosi tra i compartimenti dell'orecchio interno.

Esistono tre fluidi extracellulari nella coclea: endolinfa, perilinfa e fluido intrastriale, ognuno caratterizzato da una composizione peculiare e che, nell'insieme, producono il potenziale su cui poggia la trasduzione del segnale acustico in segnale uditivo da parte delle cellule ciliate. L'endolinfa riempie la scala media della coclea, mentre la perilinfa riempie la scala vestibolare e il fluido intrastriale riempie tutti i piccoli spazi extracellulari all'interno della fitta rete di capillari sanguigni della *stria vascularis*.

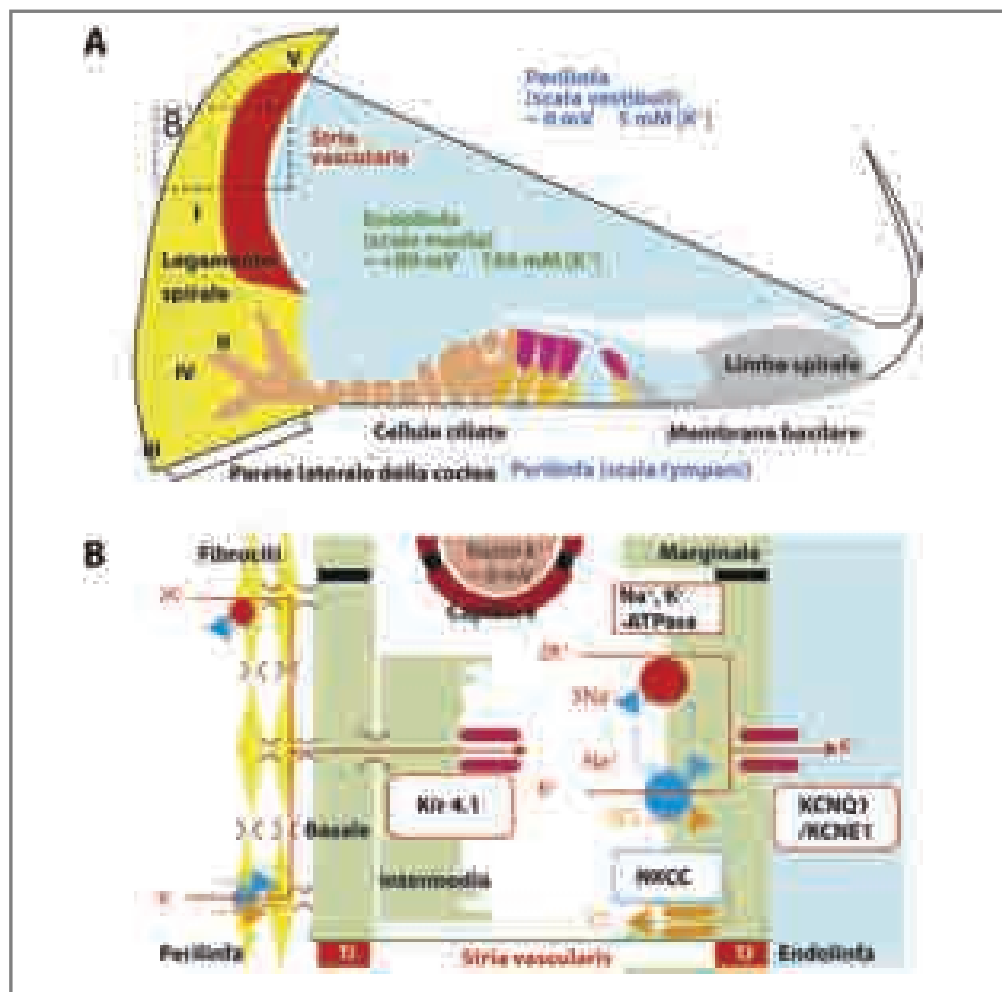
Nella coclea diverse strutture sono coinvolte nel sistema omeostatico che dal flusso sanguigno nei capillari della *stria vascularis* arriva alle cellule ciliate, attraverso una serie di membrane semi-permeabili a regolazione passiva (osmosi) e attiva (canali ionici) che muovono la circolazione degli ioni K^+ , principale vettore responsabile della trasduzione sensoriale e del mantenimento del potenziale endococleare.

Nell'endolinfa gli ioni K^+ sono guidati dal potenziale endococleare verso l'apice delle cellule ciliate sensoriali dove stimolano la trasduzione del segnale, quindi vengono fatti uscire nella perilinfa, attraverso i canali baso-laterali arrivando alla *stria vascularis* dove inizia

un nuovo ciclo dello ione K^+ ; flusso e intensità della corrente vengono regolate dagli impulsi sonori che arrivano dall'orecchio medio. I meccanismi di riassorbimento degli ioni K^+ dall'endolinfa sono molteplici, per garantire meccanismi di compensazione in caso di alterazione del flusso di corrente di ioni principale, e coinvolgono il riassorbimento attraverso le cellule ciliate, il solco esterno striale, la membrana di Reissner ed altri ancora.

Sia i meccanismi di secrezione che quelli di riassorbimento devono essere ben equilibrati per mantenere un volume costante del fluido. Un fallimento di questo bilanciamento produce un aumento di volume del compartimento endolinfatico, come accade nella Malattia di Menière, con un crollo della sensibilità nella scala media. D'altra parte, il mancato rilascio di ioni di cellule transepiteliali della *stria vascularis* nell'endolinfa può portare ad un accumulo di K^+ nel fluido intrastriale, con l'abolizione del potenziale endococleare. Per questo esistono meccanismi compensatori di controllo modulati da cellule marginali e dalle *dark cells* che fungono sia da sensori che da effettori nel controllo della concentrazione di K^+ .

Il ciclo e il potenziale K^+ può essere alterato da stimoli acustici eccessivi, con conseguente fluttuazione della soglia di stimolazione delle cellule ciliate.



Formazione del potenziale K^+ nell'endolinfa della scala media. A. Composizione ionica e potenziale dell'endolinfa sono mantenuti dalle cellule della parete laterale della coclea. B. Meccanismi del trasporto ionico coinvolti nella formazione del potenziale endococleare. mTJ = tight junctions (giunzioni serrate).



Sintesi del capitolo:

La barriera emato-labirintica

Marco Manfrin

Omeostasi dei fluidi labirintici e barriera emato-labirintica

Il mantenimento dell'omeostasi idroelettrolitica dei liquidi labirintici, condizione necessaria per il corretto funzionamento dell'epitelio sensoriale, dipende da particolari meccanismi

che garantiscono differenti concentrazioni del potassio (K^+) nell'endolinfa e del sodio (Na^+) nella perilinfa. I processi coinvolti sono caratteristici dell'orecchio interno, legati alla originale configurazione di alcune cellule ben differenziate, presenti sia nel distretto cocleare che in quello labirintico posteriore (Figura 1).

Barriera emato-labirintica. È il meccanismo di trasporto selettivo di molecole e ioni che garantiscono il mantenimento dei gradienti chimici di concentrazione a livello ematico, perilinfatico ed endolinfatico. La funzione della barriera è facilitata dalla presenza di giunzioni cellulari serrate, dalla scarsità di vescicole pinocitotiche a livello delle cellule endoteliali e dalla formazione di un sottile strato, caricato negativamente, sulla superficie delle cellule endoteliali a livello dei capillari. La *selettività funzionale della barriera emato-labirintica* condiziona il passaggio solo di alcune molecole e non quello di altre; si sviluppa durante la vita embrionaria e può modificarsi nel corso della vita per opera di



Figura 1. Nell'endolinfa della scala media avviene il riciclaggio del potassio (K^+), modulato da complessi meccanismi di secrezione e di riassorbimento, il cui equilibrio mantiene costante il volume del fluido.

svariati meccanismi patogenetici (farmaci, rumore, alterazioni del metabolismo) (Figura 2).

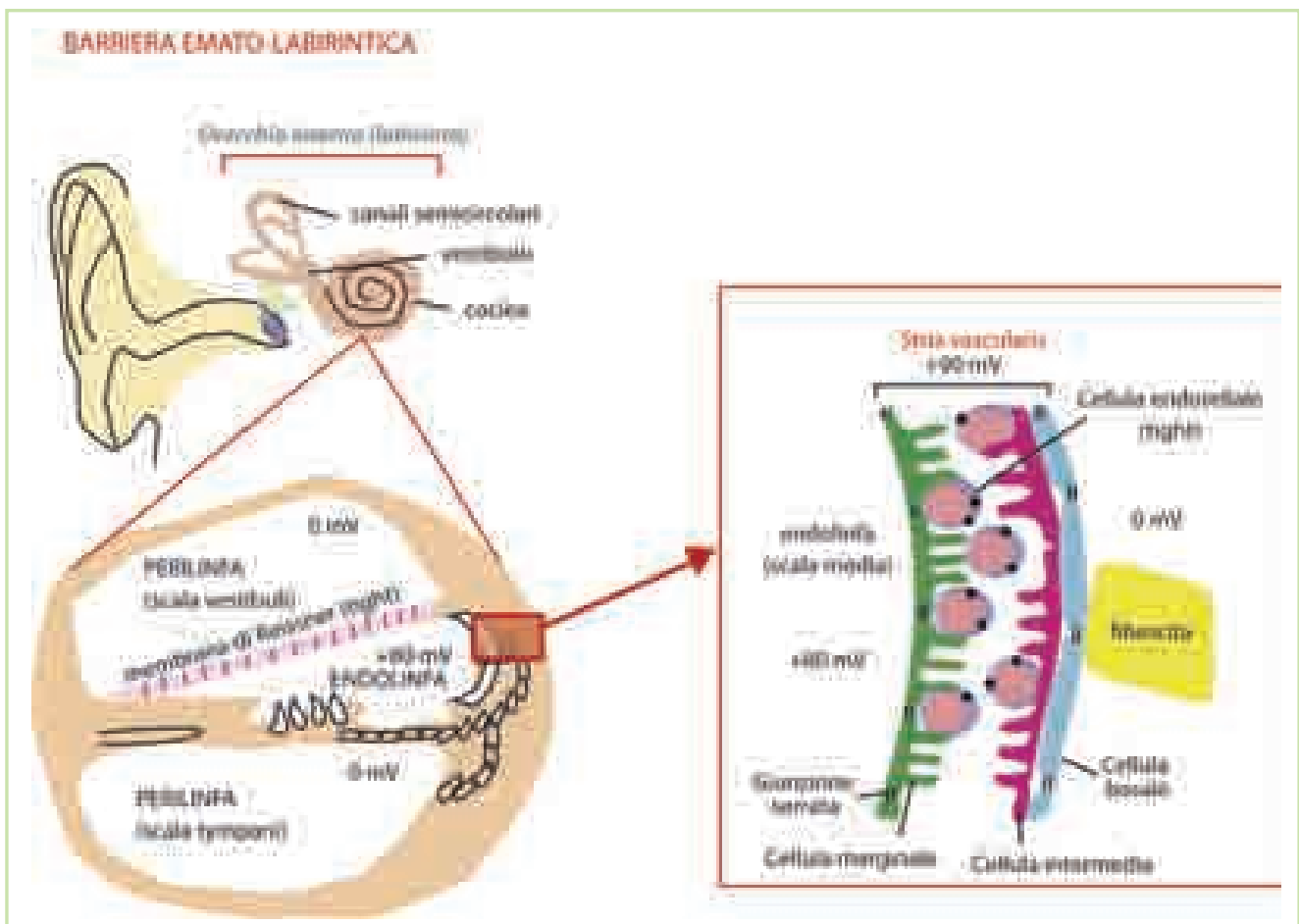


Figura 2. L'endolinfa è secreta dalle cellule marginali, intermedie e basali della *stria vascolare*. La barriera emato-labirintica, mediante un meccanismo di trasporto selettivo di molecole e ioni mantiene costante la concentrazione dei gradienti chimici a livello ematico, perilinfatico ed endolinfatico.

I liquidi labirintici possiedono un duplice ruolo fisiologico: 1. concorrere ad attivare le cellule ciliate cocleo-vestibolari mediante la trasmissione del segnale meccanico; 2. partecipare al fenomeno della trasduzione mecano-elettrica, vale a dire alla trasformazione dello stimolo meccanico in segnale elettrico (potenziali d'azione) lungo la via afferente.

- Lo spazio compreso tra il labirinto membranoso e la capsula otica è occupato dalla **perilinf**a, liquido extracellulare il cui catione principale è il Na^+ (140 mM) e l'anione è il Cl^- (120 mM). Vi sono alcune differenze tra la perilinf della scala vestibolare rispetto a quella della scala timpanica, in cui proteine, glucosio e K^+ presentano concentrazioni inferiori.
- Gli spazi contenuti all'interno del **labirinto membranoso** sono occupati dal **liquido endolinfatico** che si caratterizza per elevata concentrazione di K^+ , bassa concentrazione di Na^+ , pari a circa 1 mmol/l.
- Le caratteristiche chimiche giustificano la presenza di *potenziali endolinfatici di riposo* che, analogamente alle concentrazioni ioniche, non sono uniformi nelle diverse parti dell'orecchio interno. Infatti, la concentrazione endolinfatica di K^+ diminuisce dalla base verso l'apice della coclea; il potenziale endolinfatico di riposo è maggiore nella coclea rispetto al labirinto posteriore. Tutto ciò esprime meccanismi metabolici diversi nelle differenti sottosedi del labirinto membranoso.
- Si differenzia da queste sedi il **sacco endolinfatico**, dotato di caratteristiche diverse per ciò che concerne la composizione elettrolitica.
- **A livello cocleare**, è possibile individuare due altri tipi di liquido: la *cortilinf*a (nell'organo del Corti) con composizione chimi-

ca simile alla perilinf; e la *linf*a sottotectoriale con composizione del tutto simile all'endolinf.

La microcircolazione dell'orecchio interno. Le fini diramazioni distali infralabirintiche dei diversi rami dell'*arteria uditiva interna*, si compendiano in diverse reti di arteriole, quali l'arteria modiolare spirale nella coclea e le arteriole delle creste ampollari e delle macule nel labirinto posteriore. Analogamente ai capillari cerebrali, i *capillari cocleari* hanno un *rivestimento endoteliale continuo*, formato da cellule unite in maniera serrata da giunzioni molto chiuse. Solo nel modiollo i capillari presentano un rivestimento fenestrato, anche se sono avvolti da uno strato di cellule connettivali unite da giunzioni serrate; in analogia ai plessi corioidei, si definisce questa regione del modiollo come *plesso cocleare*.

La produzione di endolinf e la barriera emato-labirintica. Il precursore dell'endolinf è quasi certamente la perilinf e non il plasma. Il trasporto degli ioni nei due compartimenti avviene per meccanismo attivo, poiché l'equilibrio elettrochimico viene mantenuto costante, nonostante la disparità di concentrazione del K^+ e del Na^+ . Il trasporto del K^+ nell'endolinf, attraverso gli epitelii, è un meccanismo attivo ad alto dispendio energetico che garantisce il *potenziale endolinfatico* (endococleare ed endolabirintico), il cui valore finale è dato dalla somma algebrica di due potenziali: uno di +120 mV generato dal trasporto attivo del K^+ contro il gradiente elettrochimico, generato dalla Na^+/K^+ -ATPasi localizzata prevalentemente nelle cellule marginali della stria vascolare della coclea e dalle cellule scure perimaculari del labirinto posteri; l'altro di -40 mV dovuto al trasporto passivo del K^+ che tende a fuoriuscire dall'endolinf, in cui gioca un ruolo determinante la permeabilità dell'organo del Corti alla diffusione passiva dello ione (Figura 3).

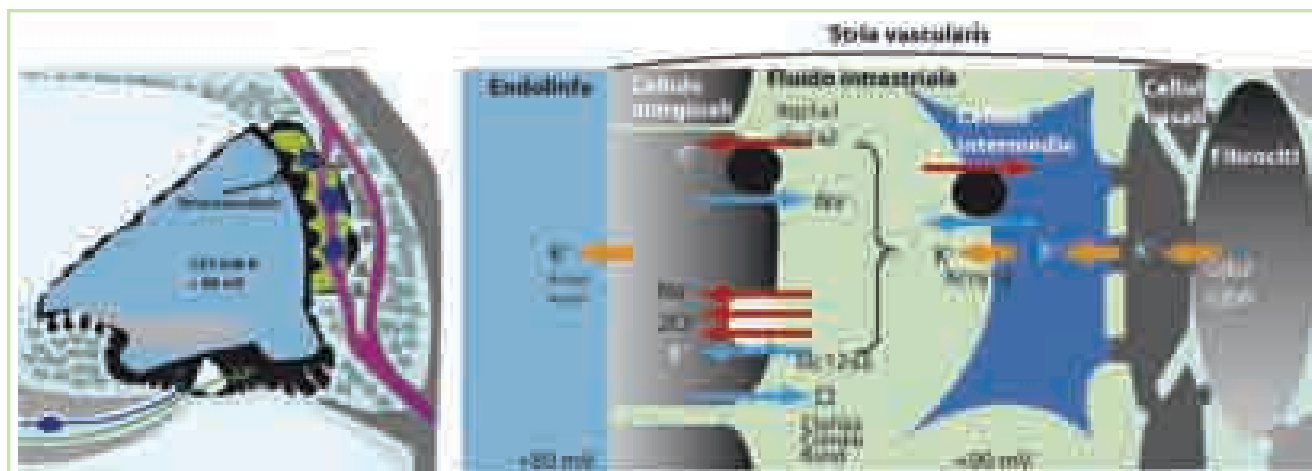


Figura 3. Produzione del potenziale endolinfatico e barriera emato-labirintica. La barriera tra endolinf e fluido striale è costituita dalle cellule marginali e basali della stria vascularis. Il potenziale endococleare viene generato attraverso la barriera delle cellule basali.

Nella coclea, l'attività della Na^+/K^+ -ATPasi decresce dalla base all'apice, parallelamente al gradiente elettrochimico. La Na^+/K^+ -ATPasi rende ragione dell'ingresso del K^+ dalla perilinf nelle cellule marginali o scure e della fuoriuscita del Na^+ dalle cellule alla perilinf; esistono poi altri due meccanismi responsabili rispettivamente del passaggio del K^+ dalla cellula all'endolinf e

del Na^+ dalla cellula alla perilinf e dell'accoppiamento del movimento di ioni Na^+ e K^+ con il Cl^- .

Esiste una diversità anatomo-funzionale all'interno delle singole sottosedi del labirinto membranoso: alcune parti sono coinvolte nella produzione dell'endolinf (stria vascolare, regione perimaculare e parte prossima alla cresta ampollare di ciascun

canale); altre che sono interessate dal riassorbimento dell'endolinfa (sacco endolinfatico) e altre che, infine, sembrano essere inerti dal punto di vista dell'omeostasi dei liquidi dell'orecchio interno (braccio non ampollare dei canali semicircolari, buona parte dell'utricolo e del sacco).

Barriera emato-perilinfatica. La lentezza del passaggio di alcune sostanze tra il plasma e la perilinfa ha fatto ipotizzare la presenza di un sistema di barriera che ha sede nei *capillari perilinfatici*, dotati di un rivestimento endoteliale continuo, mantenuto da giunzioni cellulari molto serrate e con scarsità di vescicole pinocitotiche. La configurazione capillare ne giustifica le caratteristiche principali: impermeabilità alle macromolecole; selettività nel trasporto degli elettroliti e di molecole idrosolubili in funzione del loro peso molecolare; presenza di un trasporto facilitato per il D-glucosio. In ordine progressivo di maggior permeabilità alle diverse sostanze (ioni, molecole), si può stabilire un scala di priorità nel passaggio tra sangue e perilinfa così schematizzata: $Na^+ = K^+ = Cl^- = D\text{-glucosio} > urea > L\text{-glucosio} = mannitolo = saccarosio$.

Barriera emato-endolinfatica. Più che un'entità specifica anatomica, rappresenta un meccanismo funzionale che permette il mantenimento dell'omeostasi dell'endolinfa e ne impedisce l'ingresso di macromolecole. Tale proprietà si acquisisce durante la vita embrionaria e la funzione di selettività nel passaggio di molecole all'endolinfa è meno efficace nei neonati che negli adulti.

La regolazione dei trasporti idroelettrici nell'orecchio interno

Regolazione della concentrazione del K^+ nell'endolinfa. Le strutture anatomiche sede del meccanismo di regolazione si identificano nella composizione cellulare della membrana di Reissner,

della stria vascolare, dell'organo del Corti e nelle "dark cells" variamente distribuite nel labirinto posteriore.

Al turnover del K^+ partecipano le giunzioni comunicanti intercellulari: particolarmente evidenti a livello cocleare, formano dei veri e propri canali intercellulari, consentendo la diffusione di piccole molecole (<1000 Da), di sostanze nutritive, di messaggeri chimici e di ioni. Sono formate da due emicanali uniti (*connessioni*), costituiti da proteine (*connesine*) determinate geneticamente. Il K^+ viene rilasciato dal polo basolaterale delle cellule ciliate, dopo esservi penetrato in risposta alla corrente di depolarizzazione cellulare per l'accoppiamento mecano-elettrico; viene captato da cellule extrasensoriali, come quelle localizzate nel solco esterno, ma può anche essere trasportato attraverso la rete delle "gap junctions" agli spazi perilinfatici del lembo spirale e del legamento spirale. Il K^+ raggiungerebbe, quindi, gli spazi endolinfatici tramite la rete connettiva e le giunzioni comunicanti, sia attraverso il legamento spirale e la stria vascolare, sia attraverso le cellule interdentali del lembo spirale.

Meccanismi di carattere endocrinologico implicati nel controllo dell'omeostasi idrosalina dei liquidi dell'orecchio interno. L'enzima Na^+/K^+ -ATPasi, fondamentale nella secrezione dell'endolinfa, viene attivato dai mineralcorticoidi, i cui recettori sono molto rappresentati nelle cellule marginali. Volume e osmolarità dell'endolinfa sono inoltre determinati dal sistema ADH/Adenilciclasa/AQP-2 grazie al quale, in seguito a variazioni dell'osmolarità plasmatica o ad una variazione di volume di essa, l'ormone antidiuretico è in grado di attivare l'adenilciclasa che, a sua volta, attiva la codificazione delle acquaporine (2 soprattutto), consentendo l'assorbimento di acqua secondo un gradiente osmotico. Altri mediatori sembrano implicati nella regolazione dei liquidi dell'orecchio interno, tra i quali le prostaglandine, il fattore natriuretico, il fattore attivante le piastrine, gli estrogeni (17β -estradiolo).

Autoregolazione del microcircolo: il ruolo dell'endotelio vasale

Funzioni dell'endotelio e fisiopatologia del microcircolo dell'orecchio interno

La caratteristica emodinamica peculiare della microcircolazione cerebrale è l'autoregolazione del flusso che, in base a due principali componenti (una statica e l'altra dinamica), si traduce nel controllo delle resistenze vascolari intracraniche. Anche il flusso ematico dell'orecchio interno mostra gli stessi meccanismi di autoregolazione, indispensabili per il mantenimento di una corretta omeostasi dell'endolinfa.

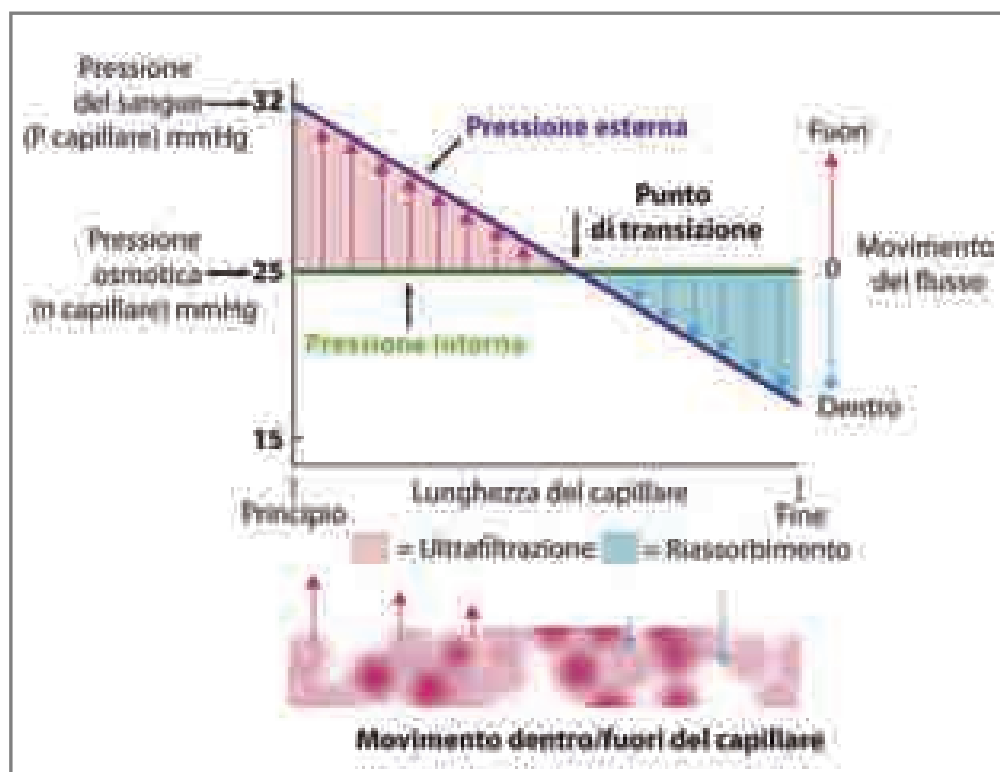
Un elemento fondamentale nell'autoregolazione del microcircolo è rappresentato dalla parete vascolare e, in particolare, dall'endotelio, che si presenta come un singolo strato di cellule di rivestimento della superficie luminale della parete vasale, costi-

tuita da cellule muscolari lisce, fibroblasti e fibre collagene ed elastiche.

Il ruolo dell'endotelio non è relegabile a quello di interfaccia passiva tra contenente (parete vasale) e contenuto (sangue), poiché le cellule endoteliali esplicano molteplici e complesse funzioni che giustificano la definizione di "organo endoteliale" o "laboratorio endoteliale" per questa struttura. L'endotelio, infatti, rende la superficie endoluminale atrombogenica (non attiva la coagulazione; non consente l'adesione delle piastrine); svolge attività anti-trombotica, fibrinolitica, antinfiammatoria, vasomotoria; modula la regolazione piastrinica e gli scambi sangue-tessuti nel microcircolo. L'endotelio riveste un ruolo centrale in processi biologici essenziali, quali aggregazione piastrinica, coagulazione, attivazione leucocitaria (quindi **interazione con i meccanismi che regolano la**

flogosi), e microregolazione del flusso ematico. In condizioni di danno dell'endotelio, i leucociti aderiscono alla parete, provocando lesioni che vanno dall'aumento della permeabilità alla morte cellulare con esposizione del subendotelio.

Sistema capillare, tessuto pericapillare, arteriole e venule costituiscono il microcircolo. La maggior parte delle cellule endoteliali si trovano nei capillari, vasi formati da uno strato di cellule endoteliali allungate secondo l'asse longitudinale del vaso, unite tra loro da una sostanza cementante di tipo reticolare. L'endotelio poggia su una membrana basale con l'interposizione di fibre collagene. La superficie endoluminale è tappezzata da un rivestimento molecolare a diretto contatto con le cellule endoteliali, definito film endoteliale, in cui sono presenti glicosaminoglicani

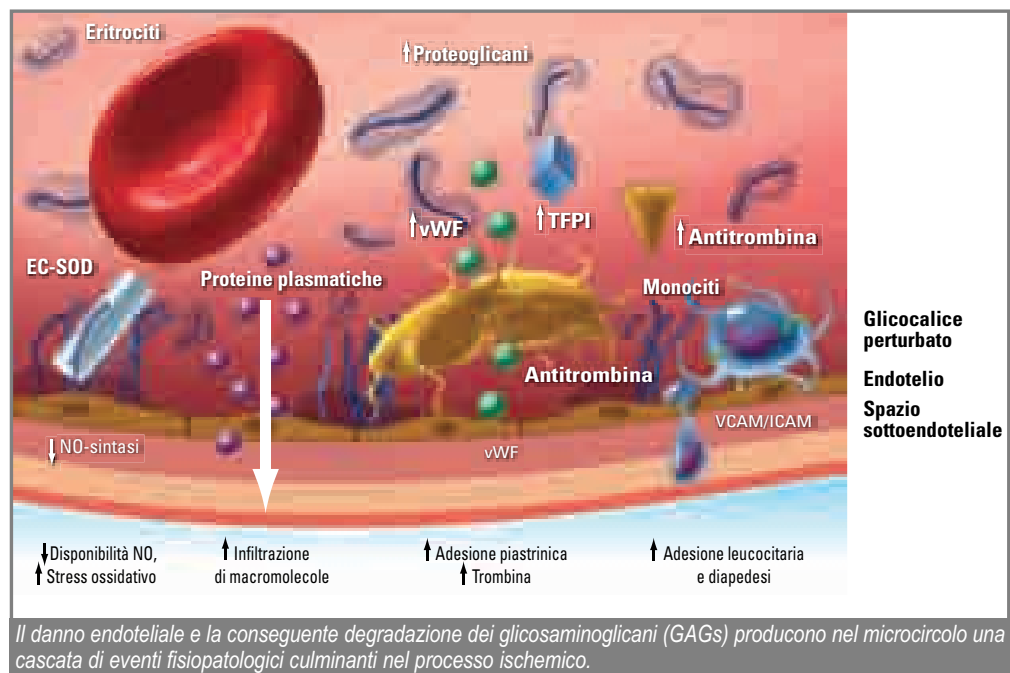
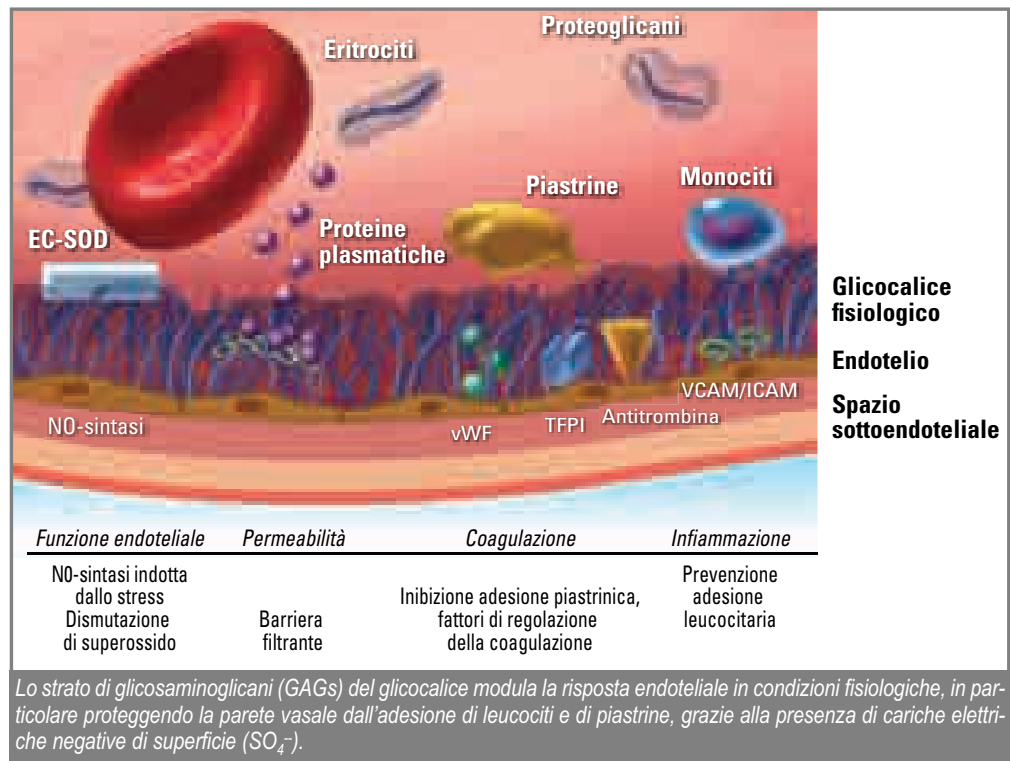


I meccanismi di autoregolazione nel flusso ematico nei capillari del microcircolo dell'orecchio interno sono indispensabili per il mantenimento di una corretta omeostasi dell'endolinfa.

(GAGs) – polisaccaridi naturali presenti nei vasi nel *coat* endoteliale, nelle membrane basali e nella sostanza interstiziale e che contribuiscono all'atrombogenicità dell'endotelio – e monomeri di fibrina in continuo rinnovamento, grazie ad un equilibrio costante tra fibriniformazione e fibrinolisi.

La capacità autoregolatoria del microcircolo è compromessa dai meccanismi di risposta al danno dell'endotelio, sensibile (soprattutto nei distretti microcircolatori) agli stimoli ischemici di carattere aterotrombotico e/o emodinamico che degradano lo strato di GAGs del glicocalice della parete vasale, con conseguenze tissutali ed emoreologiche.

Il film endoteliale svolge diverse funzioni: garantisce la coesione tra le cellule endoteliali, influenza la permeabilità capillare e la viscosità ematica, interferisce nei processi coagulativi e flogistici. La membrana basale in alcuni punti si sdoppia per avvolgere una cellula contrattile, pericita o miocita. La parete del capillare manca di una struttura contrattile vera e propria, ma il pericita, cellula contrattile occasionale, per effetto della liberazione di mediatori chimici ad azione locale, consente al capillare una certa vasomotricità. Il miocita è una cellula muscolare che si trova in uno stato di contrazione tonica e possiede una capacità contrattile spontanea, ciclica, che realizza una continua alternanza tra vasodilatazione e vasocostrizione, definita come *vasomotion* e, la sua conseguenza emodinamica, come *flow-motion*. Questo meccanismo induce le ritmiche variazioni pressorie che costituiscono la principale fonte di energia cinetica, necessaria per vincere la viscosità del sangue capillare e favorire il suo scorrimento. L'endotelio cerebrale presenta aspetti peculiari che definiscono la barriera emato-encefalica. La mancanza di fenestrazioni e la presenza di giunzioni serrate tra le cellule limita marcatamente i passaggi passivi tra sangue e sottoendotelio; il

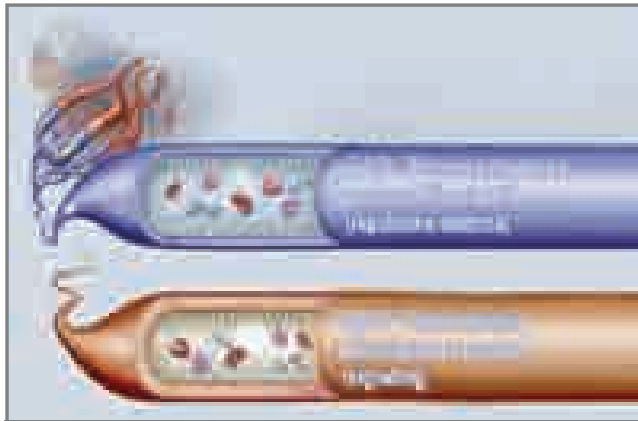


passaggio delle sostanze a livello endoteliale, infatti, è regolato da meccanismi di trasporto attivo, che sono alla base della permeabilità selettiva del microcircolo cerebrale.

La complessa organizzazione di elementi di emodinamica, di gradienti di concentrazione, elettrochimici e di pressione oncologica, che caratterizza la circolazione nei capillari, è in funzione del reale bisogno di scambi gassosi e nutritivi tra sangue e tessuti. Il flusso sanguigno è più lento, quanto più ci si avvicina alla parete vasale

e risulta quasi immobile a contatto con lo strato endoteliale (flusso laminare). Il film endoteliale rappresenta dunque un'interfaccia tra la zona quasi immobile del flusso sanguigno e l'endotelio.

Il glicocalice di GAGs riesce a modulare la risposta della parete vasale con un meccanismo detto "signaling", con lo scambio di informazioni flusso-parete.



Attività di barriera e meccanismo di signaling sono funzioni del glicocalice di GAGs che ne identificano il ruolo di interfaccia attiva tra endotelio del microcircolo dell'orecchio interno e flusso ematico.



Sintesi del capitolo:

Fisiologia del microcircolo e dell'endotelio: una nuova finestra sulla patologia vestibolare

Augusto Pietro Casani

Meccanismo di signaling del glicocalice e risposta della parete vasale

Autoregolazione del microcircolo e risposta al danno endoteliale. Nel film endoteliale che costituisce il rivestimento molecolare della superficie endoluminale dei capillari sono presenti monomeri di fibrina e sostanze atrombogene, componenti in perenne rinnovamento grazie ad un perfetto e costante equilibrio tra formazione di fibrina e fibrinolisi. Tra queste sostanze, di fondamentale importanza sono i glicosaminoglicani (GAGs) del glicocalice, la cui caratteristica fondamentale è quella di possedere cariche elettriche negative (gruppi SO_4^-) che proteggono la superficie endoteliale dall'adesione di leucociti e piastrine.

Il glicocalice è l'interfaccia attiva fra endotelio e flusso ematico che, modulando la risposta della parete vasale con un meccanismo di "signaling", rappresenta un elemento centrale nella stabilità fisiologica del microcircolo: tono vascolare, permeabilità e bilancia emostatica vengono regolati dai GAGs a seconda degli stimoli. L'integrità di questa barriera assicura, in condizioni fisiologiche,

Si tratta di un elemento centrale nella stabilità fisiologica del microcircolo: tono vascolare, permeabilità e bilancia emostatica vengono regolati dai GAGs a seconda degli stimoli (ad es. pressori).

Il ruolo chiave del glicocalice nei processi fisiopatologici dei distretti microcircolatori si può riassumere considerando che ogni alterazione circolatoria, quale ipertensione, ipotensione, diabete, processi aterotrombotici, conducono ad una scorretta risposta endoteliale che, in ultima analisi, si traduce in un processo ischemico a carico delle strutture cocleo-vestibolari. Un aspetto particolare delle patologie vestibolari di origine vascolare è quello della ipotensione, che può essere legata alla stasi, dunque ad un problema del circolo venoso, che come l'iperviscosità e l'iperlipemia creano alterazioni del glicocalice, delle cellule endoteliali e a cascata: un aumento della adesione piastrinica e dei leucociti alla parete vascolare, alterazioni di permeabilità e microtrombi che hanno come esito finale il processo ischemico. Un aspetto fondamentale del funzionamento del glicocalice di GAGs è rappresentato dalla carica negativa, cioè dai gruppi solfato (SO_4^-), che respingono le piastrine e i leucociti e inibiscono l'adesione di questi mediatori infiammatori e trombotogenici, garantendo le condizioni fisiologiche della parete vascolare.

una risposta endoteliale equilibrata attraverso il processo di "signaling", definibile come una mediazione esercitata dall'organo endoteliale relativamente alla risposta della parete vasale a tutti i segnali pressori, chimici ed enzimatici del flusso sanguigno.

Il film endoteliale ha uno spessore variabile da un minimo di 0.5 mm dei capillari ai 4.5 μm della carotide e i GAGs più rappresentati sono eparina/eparansolfato, dermatansolfato e condroitinsolfato. Il dermatansolfato in particolare inattiva la trombina tramite il Cofattore Eparinico II che possiede potente azione antitrombotica. Il glicocalice contiene anche Glicoproteine (Selectine ed Integrine) che lo legano alla cellule endoteliali.

In ogni distretto il glicocalice di GAGs regola l'equilibrio dinamico tra gli stimoli meccanici (es. pressori), chimici (es. glicemia) e biologici (es. ormoni) del flusso controllando in ultima analisi la risposta vascolare comportandosi come un vero e proprio sensore endoteliale.

Il glicocalice di GAGs è indubbiamente il primo bersaglio degli insulti derivanti da alcune condizioni patologiche quali ipertensione, diabete, iperlipemia, iperviscosità, stasi e, in generale, tutte le

condizioni che rientrano nei fattori di rischio CV. Queste condizioni patologiche determinano un'alterazione della composizione del glicocalice prevalentemente – e più precocemente – a livello dei piccoli vasi, in quanto la struttura più resistente delle arterie (laddove il glicocalice ha uno spessore maggiore) rende il processo di danneggiamento più lungo.

Pertanto, sotto la spinta dei fattori di rischio CV, la degradazione fino alla rimozione dei GAGs della faccia endoluminale può innescare l'attivazione della flogosi endoteliale nell'ambito non solo dei vasi cerebrali di maggior calibro, ma anche nel microcircolo, compreso quello cocleo-vestibolare.

La perdita dei GAGs determina la flogosi endoteliale esponendo direttamente le cellule endoteliali al flusso ematico, da cui deriva (anche in virtù dell'esposizione di proteine come Selectine e Integrine) l'adesione delle piastrine, il rilascio di fattori trombogenetici e la riduzione dell'attività fibrinolitica. L'adesione viene poi esaltata dalla presenza di molecole quali VCAM-1 (*Vascular Cell Adhesion Molecole-1*, prodotte sia da leucociti che fibroblasti), ICAM-1 (*Intercellular Adhesion Molecole-1*, prodotti dalle cellule endoteliali) e ALCAM (*Activated Leukocytes Cell Adhesion Molecole*). Queste ultime sono esclusivamente presenti nell'endo-

teliocerebrale, laddove interagiscono con le integrine a livello della superficie cellulare.

In tutto questo processo si verifica una significativa perdita delle cariche negative che caratterizzano la superficie dell'endotelio e che impediscono l'adesione degli elementi cellulari del sangue circolante sull'endotelio stesso: questo fenomeno permette il rolling dei leucociti sulle pareti vasali con adesione all'endotelio anche in ragione della brusca riduzione dei valori pressori tra area arteriolare e venulare, indotta dall'incremento della permeabilità vasale.

Si vengono così a determinare le condizioni favorevoli ad un evento trombotico e all'alterazione della permeabilità vasale, entrambi possibili responsabili di un fenomeno ischemico. In particolare l'adesione di leucociti piastrine promuove la cascata di citochine, l'espressione genica di fattori di crescita (ad es. VEGF, TGF, HGF) e il rilascio di fattori pro-trombotici. La concomitante alterazione della permeabilità vasale provoca una riduzione del passaggio di ossigeno ai tessuti da cui derivano fenomeni di sofferenza ischemica cellulare che causa l'alterazione della bilancia NOx/ROS.

Il danno endoteliale e la degradazione dello strato di GAGs ha conseguenze tissutali e conseguenze emoreologiche.

DANNO ENDOTELIALE E DEGRADAZIONE DELLO STRATO DI GAGs

CONSEGUENZE TISSUTALI:

- Iperpermeabilità di parete ed infiltrati leucocitari da cui deriva una diminuzione della perfusione di O₂.
- Diminuzione dell'attività contrattile e proliferazione dei periciti per produzione di VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) con ispessimento della membrana basale
- Degradazione della matrice extracellulare per aumento di metalloproteasi (MMP) che si accumula negli spazi extracellulari.

CONSEGUENZE EMOREOLOGICHE:

- Adesione di piastrine e leucociti e formazione di aggregati prodromici di fenomeni microtrombotici
- Rilascio di fattori protrombotici (Tissue Factor) e riduzione di fattori inibenti l'attività della trombina a causa del depauperamento di dermatansolfato sulla superficie endoteliale che funge da attivatore del cofattore eparinico II.
- Ridotta attività fibrinolitica e iperviscosità con conseguenti disordini emoreologici.
- Ridotto flusso ematico (stasi) per inibizione alla produzione di NOx e prevalenza dei radicali liberi di ossigeno (*Alterazione della bilancia NOx/ROS*).

I ROS, sostanze ossidanti definite anche comunemente radicali liberi, sono gruppi di molecole prodotte a partire dall'ossigeno molecolare e sono caratterizzati dalla presenza di elettroni spaiati altamente reattivi in grado di danneggiare le strutture cellulari e la struttura di GAGs che protegge il lume endoteliale. La presenza di un elevato livello di ROS, come accade in corso di vasculopatia, provoca numerose conseguenze patologiche, tra cui: apoptosi, proteolisi incontrollata, azione mutagena sul DNA e perossidazione lipidica.

Il glicocalice di GAGs sulla parete vasale è oggi considerato una barriera fra la condizione vascolare fisiologica e quella patologica, tanto che l'integrazione dei GAGs di parete ripristina il tono vascolare attraverso la correzione della bilancia NOx/ROS che risulta invertita a favore dei ROS nei processi di danno endoteliale.

Lo schema di *risposta al danno* su base flogistica endoteliale apre a nuove soluzioni terapeutiche che integrano i classici schemi terapeutici orientati alla correzione dei fattori di rischio CV e alle singole disfunzioni tissutali (ad es. ischemia) ed emoreologiche

(ad es. trombosi), ponendo la reintegrazione dei GAGs di parete (glicocalice) come barriera ai processi flogistici endoteliali che sostengono la disfunzione endoteliale e i processi ischemici e trombotici connessi, caratterizzati come qualsiasi processo infiammatorio dalla capacità di autoalimentarsi al di là della correzione dei fattori di rischio CV che li hanno innescati.

Numerose sono le conferme sperimentali relative al ruolo dei GAGs nei fenomeni di stress ossidativo: è stata dimostrata la capacità del glicocalice di mobilitare dalla matrice endoteliale alcuni enzimi quali la mieloperossidasi, prodotti dai processi flogistici dell'endotelio che riducono la biodisponibilità di NO. È stata inoltre documentata una correlazione diretta tra l'iperfibrinogenemia e disfunzione endoteliale in soggetti sottoposti ad endoarteriectomia per patologia ischemica CV. L'ipotesi della ricostituzione del glicocalice come target terapeutico nelle patologie ischemiche CV viene confermata anche dal riscontro che il Cofattore Eparinico II legandosi al suo precursore, il dermatansolfato, in corrispondenza di lesioni vasali quali la rottura di una placca aterosclerotica induce il

rallentamento fino al blocco del processo aterotrombotico. I fenomeni descritti comportano in ultima analisi un insulto ischemico di una porzione variabile di tessuto cerebrale da cui deriva la perdita distrettuale dei meccanismi di autoregolazione.

I fattori di rischio cardiovascolare e i biomarkers. Partendo dal presupposto che è impossibile avere una diagnosi di vertigine vascolare su base strumentale, poiché i referti descrivono variazioni anatomiche del circolo vertebro-basilare mal correlate con il dato clinico, è utile considerare i dati clinico-anamnestici e soprattutto i fattori di rischio cardiovascolari, sulla base di una ipotesi microcircolatoria ricca di riferimenti clinici in altri distretti e di riscontri sperimentali nel distretto anatomico proprio, quello cocleo-vestibolare. Tali elementi pongono il danno microcircolatorio quale fattore causale rilevante delle forme vertiginose acute su base vascolare: è fondamentale, quindi valutare i markers, cioè gli indici flogistici ed emoreologici che possono rappresentare l'alterazione del glicocalice e quindi della funzionalità endoteliale, dove i farmaci di parete possono avere un ruolo significativo.

L'attivazione della flogosi endoteliale sia nei vasi cerebrali di maggior calibro che a livello del microcircolo è strettamente correlabile con i fattori di rischio CV. Pertanto lo studio della loro presenza nel

soggetto con patologia vertiginosa rappresenta un momento di fondamentale importanza non solo ai fini diagnostici ma soprattutto in termini di approccio terapeutico. Analogamente, l'individuazione di biomarkers specifici indicativi sia del rischio vascolare generico che, più specificatamente, di flogosi endoteliale può essere l'elemento chiave al fine di poter ipotizzare un fattore eziologico specifico nella genesi di molti disturbi vertiginosi. Ad esempio, le alterazioni di alcuni biomarkers emato-chimici (D-dimero, fibrinogeno, lipoproteine) danno una indicazione eziopatogenetica, nella diagnostica della vertigine vascolare.

Accanto ai ben noti fattori di rischio (età, ipertensione, fumo, diabete, iperlipemia) dobbiamo anche prendere in considerazione la presenza di patologia cardiaca, in particolare i disturbi del ritmo (fibrillazione atriale) e alcune patologie congenite (pervietà del forame ovale) che determinano un rilevante rischio trombo-embolico a carico dei distretti V-B.

Negli ultimi decenni abbiamo assistito alla introduzione di un sempre maggior numero di fattori di rischio misurabili con metodi di laboratorio, la cui effettiva validità ai fini della prevenzione primaria e secondaria della patologia cerebro-vascolare su base prevalentemente aterosclerotica necessita in molti casi di una validazione clinica.

I FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE

CLASSICI FATTORI DI RISCHIO (BEN DIMOSTRATI)

- Età
- Sesso
- Storia familiare positiva per malattie cardiovascolari
- Ipertensione arteriosa sistemica
- Abitudine al fumo
- Dislipemia
- Inattività fisica
- Obesità
- Diabete
- Stati prolungati di stress psico-fisico e/o particolari tipologie psicologiche
- Condizioni economiche disagiate
- Stato ormonale estrogenico

NUOVI FATTORI DI RISCHIO (RECENTEMENTE PROPOSTI)

- Omocisteinemia
- Fibrinogenemia
- Lipoproteina(a)
- Microalbuminuria
- Enzima γ -glutamyl transferasi (γ -GT)
- Angiotensina II
- Uricemia
- Marcatori della funzione coagulativa e fibrinolitica (come: d-Dimero e fattore V Leiden)
- Marcatori di infiammazione, come: proteina C reattiva (CRP), molecole di adesione (VCAMs) e citochine pro-infiammatorie (come: IL-6 e TNF)
- Agenti infettivi (Citomegalovirus, Herpes simplex virus, Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori)

Per valutare gli specifici fattori di rischio ci affidiamo alla valutazione di *biomarkers*, cioè di qualsiasi caratteristica che si possa oggettivamente misurare e quantificare come un indicatore di un processo normale o patologico o anche di una risposta farmacologica ad un intervento terapeutico. Pertanto il termine biomarker

può essere riferito sia ad un'indagine di laboratorio, sia ad un test funzionale (ad es. la misurazione della PA) che a tecniche di imaging (ad es. Doppler dei vasi cerebro afferenti). Nella pratica clinica, più biomarkers vengono utilizzati insieme: sorge allora il problema di stabilire se essi siano complementari o se invece aggiun-

gano indipendentemente informazione diagnostica e prognostica, migliorando in tal modo il controllo terapeutico del paziente. Per questo motivo si tende a privilegiare un modello di rischio globale (*Multi-Marker*) che comprende un insieme di biomarcatori, il cui valore globale può rappresentare una corretta stima per la predizione di rischio CV.

I biomarkers indicativi di rischio CV rappresentano un gruppo molto eterogeneo che comprende elementi rilevanti non solo ai fini diagnostici, ma anche ai fini di prevenzione primaria e secondaria delle malattie circolatorie in genere.

MARKERS DEL DANNO ENDOTELIALE DEL MICROCIRCOLO LABIRINTICO

- D-dimero (Alterazione del sistema emostatico)
- Lipoproteine (Diminuzione livello ematico durante forma vertiginosa acuta)
- Proteina C-reattiva (Marker dei processi arteriopatici)
- Fibrinogeno, citochine (Aumento dei comuni indici di flogosi)

Nonostante il gran numero di “nuovi” biomarkers suggeriti, lo studio del *profilo lipidico* rappresenta l'indicatore raccomandato anche dalle recenti linee guida per una valutazione routinaria del

rischio CV. La riduzione del valore ematico delle lipoproteine a bassa densità (LDL) comporta una marcata riduzione dell'incidenza di eventi clinici correlati a malattie delle arterie coronariche e cerebrali.

Anche la *proteina C reattiva* (CRP) rappresenta a questo scopo un buon marker di rischio CV; la sua azione sembra riconducibile all'attivazione del complemento. Possiamo allora ipotizzare che CRP, marker dei processi arteriopatici su base infiammatoria, possa rappresentare, assieme ai valori ematici dei lipidi, un buon indicatore nelle patologie a carico dei piccoli vasi anche a livello cocleo-vestibolare. Su queste basi, LDL, valori di PA ed emoglobina glicosilata sono considerati validi marker di rischio CV dall'Agenzia Europea del farmaco.

Anche il *diabete* rappresenta un rilevante fattore di danno circolatorio a livello dell'orecchio interno: in rocche petrose di soggetti diabetici insulino-dipendenti, è stata ritrovata una marcata atrofia della stria vascolare, una riduzione delle cellule ciliate esterne ed un ispessimento delle parete vasali delle arteriole della membrana basilare e della stria vascolare.

Anche l'*emicrania*, di cui sono oramai ben noti i rapporti con patologia vestibolare, può essere inserita nel novero dei biomarkers indicativi di rischio CV.

Deficit dell'udito centrale e percezione uditiva

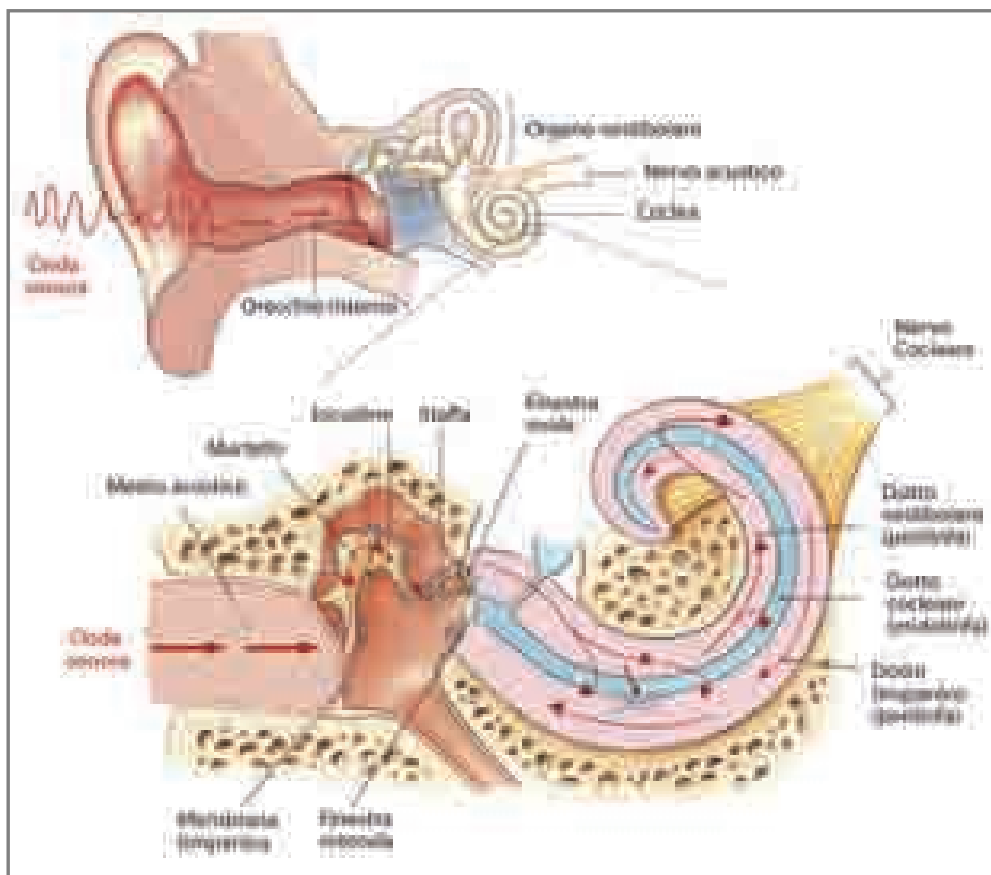
Complessità del sistema uditivo

Il paziente che riferisce di sentire senza riuscire a comprendere le parole, specialmente se parlano più persone contemporaneamente, sta fornendo chiaro riferimento anamnestico per far sorgere il sospetto diagnostico di avere individuato una *sordità centrale*, particolare quadro patologico conseguente ad una lesione delle vie uditive nervose centrali poste a valle della zona nucleare bulbo-protuberenziale ed estese fino alle aree uditive corticali. In realtà, non tutti gli studiosi concordano su cosa si debba intendere anatomicamente per "udito centrale".

Il sistema uditivo, più complesso rispetto ad altri sistemi sensoriali, è caratterizzato da una ridondanza di collegamenti, di circuiti a *feed-back* e di connessioni tra i due lati. L'integrazione dell'informazione uditiva non è un compito strettamente corticale, ma processi di analisi, codificazione e decodificazione dei segnali vengono svolti in serie o in parallelo già nel tronco encefalico da centri diversi. Questa caratteristica, che rende il sistema uditivo più efficiente e meno sensibile a lesioni limitate, spiega la complessità delle ricerche in campo anatomico-fisiologico e la difficoltà della diagnosi audiologica nelle patologie uditive centrali.

In anni recenti lo studio delle vie uditive centrali, avvalendosi di metodiche neurobiologiche e di elettrofisiologia intra ed extra-cellulare, in appoggio alle ricerche istologiche e morfologiche dirette, ha consentito notevoli progressi nella conoscenza del sistema uditivo, anche se non tutte le vie uditive sono ancora chiaramente definite.

Questo capitolo sulla sordità centrale si propone non solo di fornire gli elementi di anatomia e fisiologia del sistema uditivo centrale utili alla valutazione dei quadri clinici di deficit uditivo centrale, ma anche di proporre una lettura più ampia di questo disturbo sensoriale, accogliendo input interessanti di approfondimento dal modello gestaltico di interpretazione della globalità della percezione. In questa dimensione, trovano un razionale inquadramento tutti gli elementi che influenzano la percezione uditiva, dall'attenzione selettiva, all'elaborazione della memoria, alle



Diversi elementi influenzano la percezione uditiva, dall'attenzione selettiva, all'elaborazione della memoria, alle componenti percettive e mnestiche dell'ascolto.

componenti percettive e mnestiche dell'ascolto. L'applicazione della teoria gestaltica alla fisiologia del sistema nervoso centrale uditivo può essere d'aiuto anche per comprendere meglio il fenomeno degli *acufeni*, conseguenza di una riorganizzazione plastica indotta da un deficit periferico: quando un danno cocleare scatena l'invio di informazioni discontinue alle vie uditive centrali e, in par-

ticolare, alle vie lemniscali, la riorganizzazione precoce dell'assetto neurale corticale, dovuta al disturbato input periferico, scatenerebbe una ricostruzione dell'informazione che attua una integrazione tra processi percettivi e mnestici del precedente vissuto sonoro. In definitiva, le aree corticali uditive compenserebbero il deficit immaginando un suono fantasma: l'*acufene*.



Sintesi del capitolo:

La sordità centrale: tra Gestalt e Working Memory

Aldo Messina

Quadri clinici di sordità centrale

Le sordità centrali raggruppano diversi quadri clinici, quali la *sordità corticale*, clinicamente descritta per la prima volta da Wernicke e Friedlander nel 1883, la *sordità verbale*, Kussmaul nel 1887 e l'*amusia*, descritta da Bernard nel 1889. Tratto comune ai diversi quadri è rappresentato dalla *scarsa discriminazione e inattendibilità alle risposte a stimoli uditivi*, in presenza di un *deficit uditivo tonale liminare*, sempre meno conclamato, man mano che la sede del danno sia più alta, verso le aree corticali. I quadri clinici più noti sono:

- **Sordità corticale.** Prevalentemente transitoria, si caratterizza per un *deficit di discriminazione degli stimoli sonori*, in presenza di deficit uditivo. Si ritiene essere conseguenza di inibizione transitoria dei corpi genicolati mediani dal lato lesio.
- **Agnosia uditiva.** *Incapacità ad identificare e riconoscere il suono* verbale, musicale e rumori familiari, conseguente a lesione cerebrale. A differenza della sordità corticale, non vi è ipoacusia. Si sospetta essere conseguenza di una lesione delle aree temporali bilateralmente.
- **Sordità verbale.** Si usa questo termine allorché *la comprensione verbale è compromessa* in modo evidentemente più conclamato rispetto alle altre funzioni uditive. Le parole vengono percepite come rumori, non identificate come lingua originale. È conseguente ad una lesione dell'area cerebrale di Wernicke.
- **Emianacusia.** Dovuta a compromissione monolaterale dell'area uditiva primaria, determina un *deficit della comprensione contralateralmente al lato sede di lesione*. Pertanto, se la sede è nella corteccia temporale di destra, si determinerà emianacusia sinistra e sarà presente anche un disturbo del linguaggio. Qualora quest'ultimo venisse recuperato persisterebbe l'emianacusia.
- **Amusia.** Forma di *agnosia uditiva per i suoni musicali*. In realtà il tema delle aree corticali deputate alla percezione musicale è molto complesso. Sappiamo che entrano in gioco entrambi gli emisferi, ma restano da definire ancora le rispettive competenze che peraltro potrebbero essere differenti, a seconda che il soggetto esaminato sia musicofilo o profano.

L'**eziologia delle sordità centrali** è prevalentemente di tipo vascolare, anche se sono descritti casi conseguenti a meningite, traumi, neoplasie, farmaci (litio), chirurgia e malattia demielinizante. La sordità centrale può essere conseguenza di una vecchia patologia periferica, anche da tecnopatia o da farmaci ototossici, che determina una degenerazione delle fibre uditive centrali, quale conseguenza della mancata stimolazione nervosa; Musiek ha dimostrato come nel neurinoma dell'VIII n.c. si determinino disturbi uditivi di tipo centrale.

Analogamente, le più recenti teorie sulla patogenesi degli acufeni ipotizzano che il disturbo sia conseguenza della risposta del Sistema Uditivo Centrale alla patologia periferica, una sorta di *riorganizzazione plastica*. L'ipotesi sembra essere confermata dalla persistenza di acufeni dopo neurectomia. Hinchcliffe (1962) ha evidenziato che la presbiacusia coinvolge sia il sistema uditivo periferico che quello centrale.

Relativamente all'**ipotesi vascolare**, dobbiamo evidenziare che il danno al microcircolo dell'orecchio interno spesso non è indagato dal medico. Ad esempio, nella fisiopatologia e nel trattamento delle complicanze del diabete mellito, relativamente ai danni endoteliali da microangiopatia, si fa per lo più riferimento alla cardiopatia, alla neuropatia, alla retinopatia, ma raramente alla labirintopatia.

La microangiopatia è una patologia caratterizzata da alterazioni a carico dei vasi sanguigni più piccoli, arteriole e capillari, con conseguente malfunzionamento del microcircolo e sofferenza tissutale che, nel tempo, si esprime con un deficit di funzione. Si conoscono due forme di microangiopatia: la trombotica e la diabetica.

La *microangiopatia trombotica*, si localizza prevalentemente nel distretto renale e cerebrale, con formazione di piccoli trombi.

La *microangiopatia diabetica* si manifesta invece frequentemente nel soggetto diabetico di vecchia data. Le pareti dei vasi, ispessite e indebolite a causa del danno endoteliale da iperglicemia, determinano un rallentamento del flusso di sangue con conseguente danno cellulare a livello prevalentemente del miocardio, dei reni, della retina e, presumibilmente (si è già detto che gli studi in proposito non sono molti), anche dell'orecchio interno. Le dege-

nerazioni dei tessuti di questi organi bersaglio sono tutte riconducibili alle reazioni di glicosilazione, provocate dall'elevata quantità di glucosio in circolo, tipiche del diabete non curato o non compensato. L'endotelio dei vasi, prevalentemente retinici (per gravità e frequenza), viene danneggiato dalla iperglicemia, perdendo la sua permeabilità selettiva e la capacità di autoregolazione. Ne derivano aumento della fragilità capillare, dilatazione e microaneurismi.

La sintomatologia della sordità centrale è ben descritta da Musiek:

- Acufeni, spesso localizzati nella linea mediana del capo.
- Allucinazioni uditive e/o insolite sensazioni uditive.
- Estrema difficoltà a seguire il discorso in ambiente riverberante o con rumore di fondo.
- Difficoltà a seguire comandi uditivi complessi.
- Difficoltà a localizzare il suono nello spazio.
- Marcata diminuzione nell'apprezzamento della musica.

L'anamnesi non ha perso il proprio valore. Si consideri che proprio questi sintomi sono quelli riferiti dai pazienti al medico audiologo che è spesso il primo specialista ad essere consultato. Inoltre, poiché non sempre i disturbi centrali sono conseguenza di lesioni evidenti alla neuroradiologia (si pensi ai disturbi biochimici o alle lesioni minime), il ruolo del medico audiologo è di primaria importanza nella diagnostica dei deficit centrali e nella eventuale prevenzione delle sue complicanze.

I quadri clinici di più frequente riscontro sono rappresentati a livello del tronco encefalico dalla sclerosi multipla, dalle lesioni vascolari, dai tumori e dagli stati comatosi.

- Nella *sclerosi multipla* la sordità non è frequente a meno di una localizzazione a livello dei nuclei cocleari, corpi trapezoidi o del lemisco laterale; viceversa, massima attenzione va posta ai disturbi dell'equilibrio. Talvolta si evidenzia sordità improvvisa, spesso reversibile, con acufeni e vertigini. La malattia deve essere sospettata nei soggetti giovani. Sono di ausilio diagnostico sia i potenziali evocati che l'esame otoneurologico.
- Analogamente, le *lesioni vascolari e neoplastiche* determinano sordità solo se localizzate a livello dei nuclei cocleari. I test clinici documentano diplacusia, fatica uditiva. Anche in questo caso risulta utile la batteria diagnostica otoneurologica.
- I potenziali evocati sono anche utilizzati per seguire le diverse fasi dello *stato comatoso*.
- Nelle *patologie cortico-sottocorticali* è ancora più rara la sordità (se sussiste è bilaterale). Si documenta sordità verbale e difficoltà nell'esecuzione dei test verbali; i test dicotici sono patologici controlateralmente; non sempre indicativi i potenziali evocati uditivi precoci.
- Documentata l'alterazione dei potenziali evocati cognitivi in quadri clinici di *demenza, autismo e schizofrenia*.
- Grimes e coll. (1985) hanno proposto di utilizzare i test d'ascolto dicotico quale indice della progressione della *malattia di Alzheimer*, allorché coinvolga il lobo temporale.

Test clinici di ausilio diagnostico.

Valutazione audiometrica tonale e vocale. Non è completamen-

te vero che i test tonali non sono utili a svelare deficit centrali. Basti pensare al *test MLD (Masking Level Difference)*. La metodica prevede l'invio in cuffia, bilateralmente, di due frequenze gravi cui si aggiunge, sempre bilateralmente, un rumore di minima intensità tale da mascherare i precedenti. Il fine è quello di evidenziare un disturbo nella percezione della differenza di fase.

Sempre con l'audiometro è possibile eseguire *test di adattamento, di percezione di loudness e di durata*, ed è possibile studiare il *pitch* e i *battimenti*.

Relativamente alla ricerca audiometrica della **diploacusia** (distorsione della percezione della frequenza sonora), Ghosh (1990) ha descritto un caso di diploacusia controlateralmente alla sede della lesione che è stata dimostrata nel talamo posteriore.

Potremmo eseguire *test di facilitazione* che consistono nel dimostrare un miglioramento della capacità uditiva dopo presentazione di uno stimolo test. Tale fenomeno normalmente presente non potrà essere dimostrato in condizione di sordità centrale.

Anche il fenomeno della sommazione temporale e relativa funzione di integrazione tempo/intensità evidenziabile con l'*audiometria pulsata a toni brevi* (quanti ricordano l'audiometria automatica?) risulta alterata in presenza di una sordità centrale.

Test tonali (mono- e binaurali). Il *test d'integrazione binaurale* (Chocholle) si basa sull'osservazione che la soglia differenziale d'intensità aumenta di circa 1,5 dB, se si presenta controlateralmente un tono costante e di frequenza identica al tono test (5 dB sopra la soglia); viceversa, diminuisce di circa 0,7 dB se controlateralmente si somministra un tono di differente frequenza. L'assenza di variazioni è indice di deficit d'integrazione binaurale. La perdita di effetto mascherante (MLD) a seguito di *stimolazione binaurale con rumore mascherante* omolateralmente (mascheramento massimo) al tono test e controlateralmente (mascheramento minimo).

Il *test di reazione* valuta invece l'intervallo di tempo tra stimolazione sonora e risposta volontaria di riconoscimento (test monoaurale di Chocholle).

Test temporo-direzionali (Bosatra e Russolo): con le *prove di udito direzionale* (in cuffia, test di Matzker e in campo libero, test di Nordlund) per l'*esame della zona bassa del tronco, di ordine temporale* (identifica l'ordine di successione degli stimoli) per lo studio delle zone alte collicolo- e sottotalamiche, di discriminazione dei pattern uditivi, per lesioni corticali e sottocorticali.

Test impedenzometrici. Per alcuni anni, si è utilizzato lo studio dei *parametri dinamici* (latenza, ampiezza, velocità di contrazione iniziale) del riflesso stapediale impedenzometrico, alla ricerca di lesioni della zona bulbo-protuberenziale.

Otoemissioni acustiche. Forniscono poche indicazioni sul deficit centrale; Collet sta valutando l'ipotesi che le otoemissioni possano essere messe in relazione alla funzionalità delle vie discendenti. Utile lo studio dei *potenziali evocati uditivi*, soprattutto per lo studio delle lesioni retrococleari e troncoencefaliche. L'impiego dell'*ABR*, metodica audiologica maggiormente obiettiva, ha clinicamente limitato l'uso delle tecniche di audiometria vocale, che mantengono però l'utilità di dimostrare una carenza di funzione più che una sede di lesione.

Ipoacusie e acufeni neurosensoriali: ruolo del danno cocleare da stress ossidativo

Il deficit uditivo neurosensoriale

Si considerano **ipoacusie neurosensoriali** (*Sudden Sensori Neural Hearing Loss*) quei quadri patologici di deficit uditivo caratterizzati da una perdita repentina della funzione uditiva, di tipo neurosensoriale, solitamente localizzata ad un solo orecchio e dall'evoluzione variabile. Infatti, la perdita uditiva si manifesta nel volgere di qualche secondo fino ad alcune ore, o al massimo tre giorni.

L'INQUADRAMENTO CLINICO. Si basa innanzitutto sui dati anamnestici forniti dal paziente sulla comparsa di una ipoacusia unilaterale manifestatasi nel volgere di minuti o di poche ore, al massimo tre giorni. L'ipoacusia può essere accompagnata da altri segni di sofferenza cocleo-vestibolare, associandosi spesso ad acufeni, fullness, vertigine o instabilità.

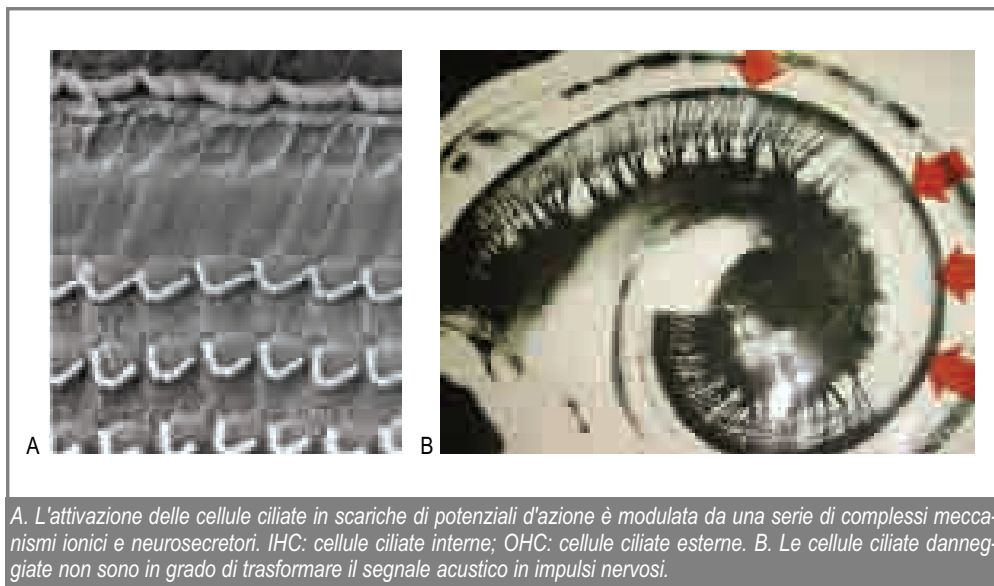
All'origine del deficit uditivo neurosensoriale c'è, infatti, un malfunzionamento della coclea, dovuto al danneggiamento di alcune o della maggior parte delle cellule ciliate uditive posizionate all'interno del organo di Corti, oppure ad un danno del nervo uditivo o delle vie nervose. Le cellule ciliate danneggiate non sono in grado di trasformare il segnale acustico in impulsi nervosi. Più cellule sono danneggiate, più grave sarà la sordità.

Sulla base della entità della perdita uditiva, le ipoacusie neurosensoriali si definiscono di grado lieve (perdita uditiva da 20 a 40 dB), medio (da 41 a 70 dB), grave (da 71 a 90 dB), profondo (>90 dB). L'entità del danno può delinearci immediatamente nella sua massima entità, oppure manifestarsi come un peggioramento progressivo. La più frequente tra le ipoacusie neurosensoriali è la presbiacusia, nella quale il deficit uditivo è dovuto all'invecchiamento e progressiva diminuzione delle cellule uditive. Il trauma acustico cronico e l'uso di farmaci tossici per le cellule uditive sono altre due cause frequenti.

L'evoluzione naturale della patologia è variabile, perché il deficit può rimanere inalterato oppure può verificarsi una remissione spontanea, parziale o (più raramente) completa. Il recupero totale della funzione uditiva viene segnalato in circa il 25% dei casi; in un 50% dei casi si ha un parziale recupero e nel restante 25% il danno invece è permanente.

PRINCIPALI CAUSE INDAGATE DI SORDITÀ NEUROSENSORIALE. Sono: ereditarie, degenerative (diabete, vasculopatie, invecchiamento), traumatiche, da stress per esposizione eccessiva a rumori, uso di farmaci ototossici, infettive. Cause possibili di ipoacusie neurosensoriali da danno delle vie nervose sono la sclerosi multipla e la neurofibromatosi di tipo II. Fra le cause di ipoacusia neuro-

sensoriale puramente monolaterale non vanno dimenticate: la sordità da infezione virale complicata della parotite epidemica e il neurinoma del nervo acustico che, seppure poco frequente (circa 1 ogni 100.000 abitanti), deve essere escluso in ogni asimmetria uditiva neurosensoriale. Le *ipoacusie improvvise* corrispondono probabilmente a distinte entità cliniche – come suggerisce lo studio dei quadri audiometrici – riconoscendo momenti patogenetici diversi (vascolare, virale, immunologico, metabolico) che possono sfociare in un danno cocleare reversibile o permanente.



A. L'attivazione delle cellule ciliate in scariche di potenziali d'azione è modulata da una serie di complessi meccanismi ionici e neurosecretori. IHC: cellule ciliate interne; OHC: cellule ciliate esterne. B. Le cellule ciliate danneggiate non sono in grado di trasformare il segnale acustico in impulsi nervosi.

L'acufene neurosensoriale

L'acufene o tinnito, caratterizzato dalla percezione di suono in assenza di stimoli esterni, è stato riscontrato in circa il 10% della popolazione almeno in un momento della loro vita. Esso può essere temporaneo o di lunga durata; approssimativamente il 5% degli adulti è colpito da acufene grave e persistente, tanto da condizionare lo stile di vita. Infatti, sebbene molti riescano ad adattarsi positivamente a questa situazione neurosensoriale, altri vivono questa esperienza come una condizione invalidante. La prevalenza del tinnito aumenta con l'età e vi è un'alta incidenza associata a perdita dell'udito sia indotta da rumore sia correlata all'età.

Nonostante vi siano molte teorie che riguardano la fisiopatologia dell'acufene, il meccanismo preciso resta ancora da spiegare. La più consistente di queste è l'ipotesi che il tinnito si presenti come risultato di un'attività neurale aberrante in qualche sede lungo l'asse uditivo e di abnormi meccanismi centrali di risposta a questa condizione, con coinvolgimento anche di network limbici ed emozionali. La terapia standard degli acufeni rimane incerta, nonostante il gran numero di interventi terapeutici e studi che vengono proposti come efficaci.

Recenti evidenze del coinvolgimento dei radicali liberi dell'ossigeno (ROS) nelle patologie dell'orecchio interno e delle vie periferiche e centrali costituiscono il razionale per un approccio terapeutico all'acufene con agenti antiossidanti.

Danno cocleare da stress ossidativo

I ROS (*Reacting Oxygen Species*) o specie reattive dell'ossigeno sono radicali liberi che vengono prodotti dall'organismo in condizioni fisiologiche e patologiche. Normalmente la loro presenza è controllata da meccanismi intercellulari attraverso enzimi endoge-

ni antiossidanti come la Superossidodismutasi (SOD). Uno squilibrio causato da sovrapproduzione di ROS o deplezione di antiossidanti provoca un'azione citotossica sulle cellule. Nell'orecchio interno è stata ampiamente documentata l'ipotesi che i processi di necrosi e apoptosi delle cellule ciliate nelle ipoacusie siano ROS-mediati.

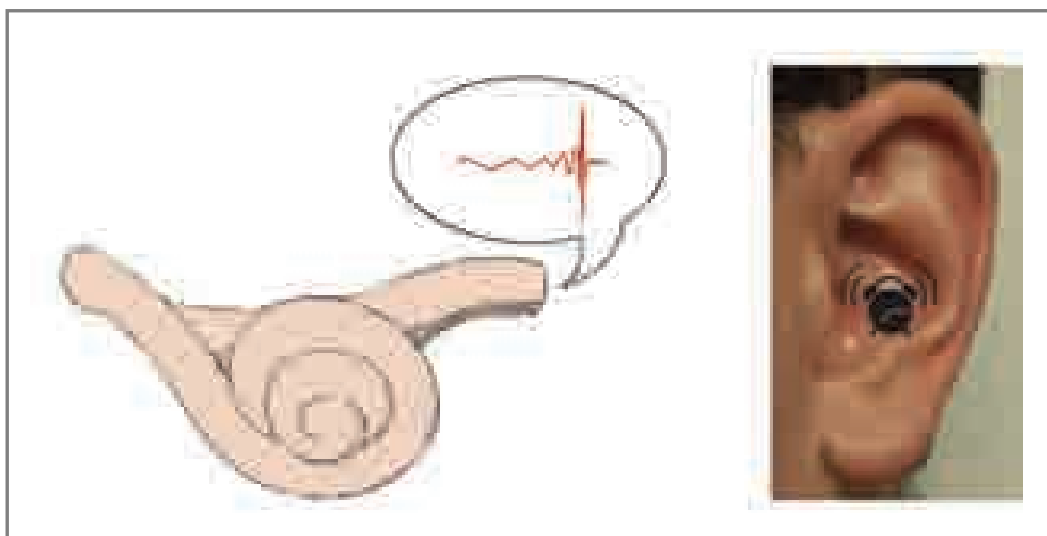
Tale ipotesi si basa su prove sperimentali su animali e prende origine da due considerazioni: i ROS vengono prodotti soprattutto nelle catene mitocondriali che forniscono energia alle cellule e le cellule ciliate (*hair cells*) della coclea sono note per essere un sistema esigente per il consumo di energia e ossigeno. I ROS possono attivare i processi di necrosi e/o apoptosi cellulare danneggiando la membrana lipidica, le proteine ed il DNA cellulare. Nei modelli animali sono stati descritti diversi casi di danno cocleare, tra cui quello legato alla esposizione al rumore e ai farmaci ototossici (ad es. aminoglicosidi e cisplatino).

Gli effetti degli aminoglicosidi (ad es. gentamicina) nell'orecchio interno comprendono il blocco dei canali di: calcio, magnesio, potassio e sodio; inoltre gli aminoglicosidi permeano nell'endolinfa interferendo con i canali non selettivi delle cellule ciliate. Questi effetti provocano un aumento dei livelli di calcio intracellulare e la produzione di livelli tossici di ROS che conducono a diversi gradi di apoptosi delle *hair cells*, a seconda del tipo di esposizione, acuta o cronica, con bassi o elevati dosaggi. Questi processi apoptotici possono perdurare fino a 4 settimane dopo la cessazione della somministrazione del farmaco.

In clinica i ROS sembrano coinvolti nei casi di perdita uditiva genetica (es. Sindrome di Pendred), nella presbiacusia e nella sindrome di Menière.

L'attuale approccio otoneurologico al problema delle sordità neurosensoriali tende a superare il limite delle ipotesi eziologiche, dal momento che l'evento finale scatenante il danno cocleare è sempre e comunque l'ipossia, responsabile della sofferenza cellulare da stress ischemico/ossidativo.

Le più recenti evidenze cliniche e della ricerca di base disponibili orientano il razionale delle opzioni terapeutiche, mirate alla **riparazione del danno endoteliale** del microcircolo dell'orecchio interno (mediante l'impiego di farmaci vasoattivi: in particolare di farmaci di parete) e alla **inibizione dei radicali liberi**, scorie del metabolismo mitocondriale (mediante agenti antiossidanti), per ridurre quanto più possibile il danno cellulare.



Nel 78% delle persone che soffrono di acufene l'intensità del "suono fantasma" (evocato dall'attività elettrica di base delle cellule nervose del sistema uditivo) è minore o uguale a 10dB, mentre nel 44,5% dei casi è compreso tra 1 e 5 dB. Ma la reazione organica che un medesimo tipo di acufene produce tramite il sistema limbico e il sistema nervoso autonomo (fastidio o senso di allarme vs. adattamento) è strettamente soggettiva.



Sintesi del capitolo:

Evidenze in clinica su ipoacusie, acufeni e ototossicità da farmaci

Giorgio Guidetti

Ruolo in clinica del radicale Superossido (O_2^-) nelle ipoacusie neurosensoriali

Un nuovo studio appena pubblicato dalla Scuola di Ferrara ha fornito la prima prova della produzione di superossido, una specie reattiva dell'ossigeno (ROS) in pazienti con ipoacusia neurosensoriale profonda (60-80 db). Sono stati studiati 142 pazienti ipoacusici (65 maschi e 77 femmine – età compresa fra 2 mesi e 70 anni), dai quali sono stati raccolti 98 campioni validi di perilinfina da pazienti sottoposti ad inserimento di un impianto cocleare, osservando come controllo 7 campioni ottenuti da pazienti affetti da otosclerosi, con leakage spontaneo post-stapedotomia (Figura 1). In tutti i pazienti esaminati, a prescindere dall'età e dal grado di ipoacusia, si sono riscontrati livelli di superossido da 50 a 200 volte superiori ai campioni del gruppo di controllo (Tabella 1).

OTOTOSSICITÀ DA SALICILATI E FANS

Un importante filone della ricerca di base ha indagato gli effetti ototossici dei salicilati a dosi elevate, documentando una relazione certa con ipoacusia reversibile e acufeni. Una recente review (Curhan et al. 2010) riportando i principali risultati di uno studio clinico osservazionale condotto su quasi 27.000 pazienti, conferma in modo impattante come l'uso regolare di acido acetilsalicilico (ASA, comunemente noto con il nome commerciale di aspirina), paracetamolo e in generale farmaci antinfiammatori non steroidei (Fans) possa essere associato ad un aumentato rischio di ipoacusia, che tende ad essere maggiore addirittura negli uomini più giovani.

Nei modelli animali, la somministrazione di salicilato ha come risultato anomalie della funzione delle cellule ciliate esterne e riduzione della perfusione ematica cocleare. I salicilati inducono modificazioni biochimiche ed elettrofisiologiche che alterano la conduttanza della membrana delle cellule ciliate esterne e provocano vasocostrizione nel microcircolo dell'orecchio interno, probabilmente mediato dall'attività antiprostaglandina. A queste note evidenze si aggiungono recenti studi su modelli animali e *in vitro* che fanno pensare che l'acido acetilsalicilico possa agire creando danni permanenti a livello neurofisiologico.

Anche dosi elevate di Fans sono risultate tossiche sia in studi su animali sia in casi clinici umani. Analogamente ai salicilati, i Fans inibiscono la ciclo-ossigenasi e diminuiscono l'attività della prostaglandina, riducendo potenzialmente il flusso ematico cocleare. Studi istopatologici effettuati su osso temporale umano e studi animali dimostrano come l'impiego di salicilato o Fans provochi una degenerazione della stria vascolare con danno vascolare.

La degenerazione di questa regione della coclea altamente vascolarizzata e metabolicamente attiva, rappresenta una notevole alterazione fisiopatologica che può ridurre il potenziale endolinfatico e la funzione di amplificatore della coclea. Nel dotto cocleare, infatti, l'endolinfa è secreta principalmente dalle cellule marginali della stria vascolare.

Tattamento antiossidante dei disturbi dell'orecchio interno

La terapia orale antiossidante in pazienti con acufene idiopatico sembra ridurre il disagio soggettivo e l'intensità del tinnito e può essere considerata come una modalità di trattamento supple-

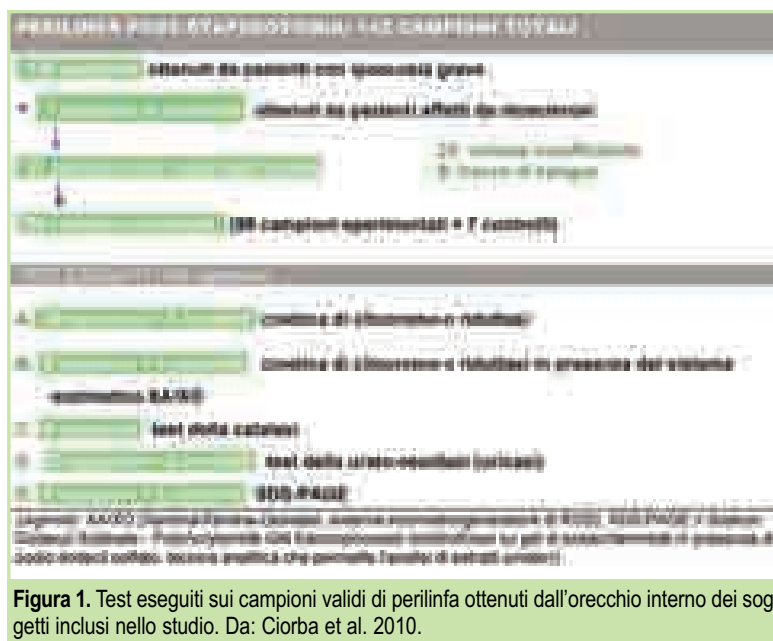


Figura 1. Test eseguiti sui campioni validi di perilinfina ottenuti dall'orecchio interno dei soggetti inclusi nello studio. Da: Ciorba et al. 2010.

Età (anni)	Superossido (mm/mg proteina)
0-10	15.87 ± 7.96
11-30	60.67 ± 27.92
>30	21.06 ± 14.67
Controlli	0.36 ± 0.13

TABELLA 1 – Produzione di radicali superossido misurati come livello di citocromo-riduttasi nella perilinfia di orecchio interno umano. Da: Ciorba et al. 2010.

mentare. Sulla base dei dati in letteratura, presso la Clinica Otorinolaringoiatrica di Padova è stato condotto uno studio clinico in cui sono stati esaminati 31 pazienti con acufene unilaterale idiopatico trattati con antiossidanti per 18 settimane. Si sono valutati i disturbi soggettivi con scala analogica visiva (VAS) ed il dosaggio dei ROS nel siero 48 ore prima e dopo il trattamento medico (Savastano et al. 2007). Il cocktail antiossidante impiegato prevedeva un mix di fosfolipidi e vitamine (Vit. C, Vit. E). Il trattamento ha mostrato un abbattimento dei livelli di ROS corrispondente ad un miglioramento del tinnito.

Nella ipoacusia da trauma acustico, secondo evidenze emergenti dalla ricerca più recente, un ruolo essenziale è volto dalla riduzione del flusso sanguigno e dalla formazione di radicali liberi dell'ossigeno (ROS) nella coclea. Quantità, distribuzione e tempi di formazione dei radicali liberi sono stati definiti, incluso uno sviluppo clinicamente significativo a distanza di 7-10 giorni dall'esposizione al rumore. Queste novità sono interessanti per i possibili sviluppi clinici di approccio terapeutico alternativo al trattamento standard, i cui risultati sono spesso insoddisfacenti. In particolare le indagini sullo stress ossidativo si sono concentrate sul ruolo dei ROS nelle forme reversibili, irreversibili ed in quelle croniche progressive delle ipoacusie, raccogliendo evidenze sempre più importanti del peso che la perossidazione lipidica e l'apoptosi cellulare hanno nel danno funzionale dell'organo cocleo-vestibolare. Due markers dello stress ossidativo e della perossidazione lipidica cellulare, rispettivamente i *coniugati glutatione-proteine* e l'*8-isoprostano*, sono stati studiati in associazione al danno prodotto in diverse aree dell'orecchio interno (perdita di *hair cells*), dopo esposizione a trauma acustico o in condizioni di deterioramento cronico fisiologico. Una review di evidenze su questo tema (Henderson et al. 2006) mostra come l'esposizione al rumore ind-

uca stress ossidativo, riduzione del flusso sanguigno cocleare, rigonfiamento neuronale, necrosi e apoptosi cellulare nell'organo del Corti.

I lipidi sono uno dei principali componenti delle membrane biologiche; la perossidazione lipidica comporta deterioramento ossidativo dei lipidi e danni per le proteine incorporate nelle membrane cellulari. La perossidazione lipidica è avviata dai radicali OH, e una singola reazione iniziale è in grado di innescare una reazione a catena che genera molteplici perossidi radicali.

Alcuni studi indicano come lo stress ossidativo aumenti considerevolmente con l'età, mentre le difese antiossidanti (AIF e SOD2) si abbassano. Si è potuto appurare sia negli studi clinici, che in quelli sperimentali, che la perdita di funzionalità uditiva legata all'età è correlata alla perdita di *hair cells*. L'area più sensibile allo stress ossidativo pare essere l'organo del Corti, con alterazioni anche irreversibili, mentre la *stria vascularis* risulterebbe più resistente con alterazioni spesso reversibili.

È stato inoltre documentato il valore potenziale degli antiossidanti (i cosiddetti "spazzini" dei radicali liberi), somministrati entro tre giorni dall'esposizione al rumore, nella ridurre la formazione di radicali liberi e l'apoptosi delle cellule sensoriali. Queste evidenze hanno suggerito di testare trattamenti in grado di contrastare lo stress ossidativo e le sue conseguenze cliniche sugli apparati dell'orecchio interno. Attualmente sono in fase di studio numerose molecole otoprotettive con attività antiossidanti, fra le quali l'Acido Alfa Lipoico (ALA) e la Superossidodismutasi (SOD) hanno già dimostrato efficacia clinica a livello microcircolatorio sullo stress ossidativo dei pazienti diabetici.

Studi sperimentali hanno dimostrato che un deficit di SOD amplifica il depauperamento fisiologico delle *hair cells* e il danno alla coclea, che si mostra particolarmente vulnerabile in queste condizioni. Le strategie di *up-regulation* della SOD hanno già mostrato effetti positivi nel limitare il danno cellulare e la perdita uditiva in condizioni di danneggiamento cellulare da ischemia, trauma acustico e sostanze ototossiche. La combinazione di enzimi sinergici nel neutralizzare lo stress ossidativo prodotto in seguito ad un trauma acustico potrebbe essere una strada molto promettente per ottenere risultati di valore clinico, come nel caso della superossidodismutasi insieme al Glutatione (GSH) catalizzato dall'acido alfa lipoico (ALA), dove l'enzima SOD converte i radicali dell'ossigeno (ROS) in idrogeno perossido (H₂O₂) e il glutatione converte quest'ultimo in acqua disponibile per la cellula, neutralizzando così il potenziale patogenetico dello stress ossidativo.

Riferimenti bibliografici

- Ciorba A, et al. Acta Oto-Laryngologica. Reactive oxygen species in human inner ear perilymph 2010; 130: 240–246
- Curhan SG, Eavey R, Shargorodsky J, Curhan GC. Analgesic use and the risk of hearing loss in men. Am J Med 2010;123:231-7.
- Henderson D, Bielefeld EC, Harris KC, Hu BH. The role of oxidative stress in noise-induced hearing loss. Ear Hear 2006;27:1–19
- Savastano M, Brescia G, Marioni G. Antioxidant therapy in idiopathic tinnitus: preliminary outcomes. Arch Med Res 2007;38:456-9.

ALASOD

ALA₆₀₀ SOD È UN COMPLEMENTO ALIMENTARE A BASE DI ACIDO ALFA LIPOICO (ALA) E SUPEROSSIDODISMUTASI (SOD)



Neutralizza l'azione
dei radicali liberi



Previene la formazione
dei radicali liberi
derivante dalle specie
reattive dell'ossigeno (ROS)

L'Acido alfa Lipico (ALA), è una sostanza prodotta dall'organismo umano e assimilabile attraverso la dieta.

Conosciuto per la sua documentata attività di coenzima del metabolismo cellulare, interviene e promuove importanti cicli metabolici finalizzati alla produzione di ATP.

È tra i più potenti antiossidanti fisiologici, svolgendo un'azione antiossidante protettiva sulle membrane cellulari, mitocondriali e su proteine e DNA. Neutralizza l'azione dei radicali liberi, responsabili dei processi di invecchiamento e diminuzione della funzionalità dei tessuti. Promuove la rigenerazione di altri antiossidanti endogeni come Vitamina E, Vitamina C e Glutazione.

logici, svolgendo un'azione antiossidante protettiva sulle membrane cellulari, mitocondriali e su proteine e DNA. Neutralizza l'azione dei radicali liberi, responsabili dei processi di invecchiamento e diminuzione della funzionalità dei tessuti.

Promuove la rigenerazione di altri antiossidanti endogeni come Vitamina E, Vitamina C e Glutazione.

La Superoossidodismutasi (SOD) ha un ruolo centrale nei processi antiossidanti.

Previene la formazione dei radicali liberi soprattutto delle specie reattive dell'ossigeno (ROS).

La SOD è il primo sistema di difesa contro i danni causati dai ROS la cui pericolosità consiste nel danneggiare importanti componenti cellulari (lipidi, proteine, DNA).

La presenza contemporanea di Acido alfa-Lipoico (ALA) e Superoossidodismutasi (SOD) permette una duplice azione nei meccanismi antiossidanti dell'organismo: SOD previene la formazione dei radicali liberi e ALA favorisce la rimozione dei radicali formati.

do alfa-Lipoico (ALA) e Superoossidodismutasi (SOD) permette una duplice azione nei meccanismi antiossidanti dell'organismo: SOD previene la formazione dei radicali liberi e ALA favorisce la rimozione dei radicali formati.

Tutti i componenti di ALA₆₀₀ SOD concorrono nel costituire un prodotto con spiccate caratteristiche antiossidanti, importanti nelle conseguenze dello stress ossidativo.

IMPIEGO ALA₆₀₀ SOD

Si propone come coadiuvante nelle situazioni di stress ossidativo dovute ad un aumento dei radicali liberi.

MODO D'USO

Si consiglia una compressa al giorno preferibilmente durante il pasto.

TOLLERABILITÀ E SICUREZZA D'IMPIEGO

Sono possibili reazioni di ipersensibilità verso i componenti del complemento alimentare.

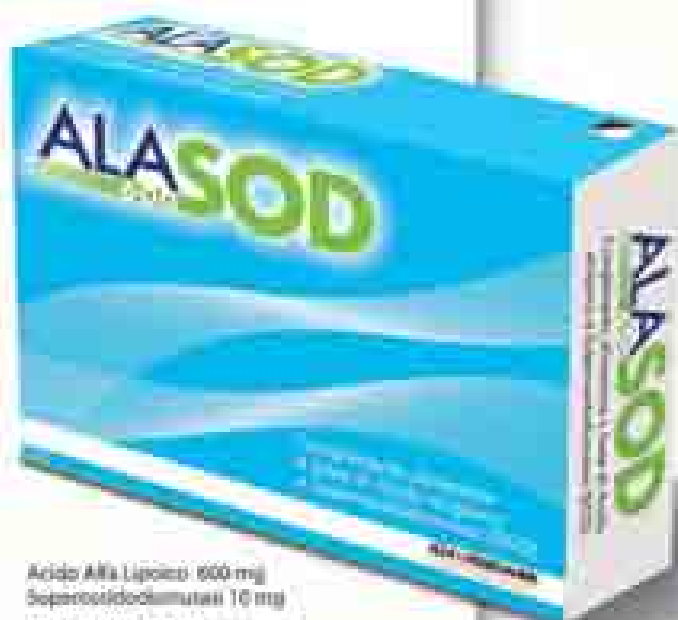
AVVERTENZE

Conservare in luogo fresco ed asciutto ed al riparo dalla luce.

Tenere fuori dalla portata dei bambini al di sotto dei tre anni di età.

Non eccedere le dosi raccomandate per l'assunzione giornaliera.

I complementi alimentari non sono da intendere come sostituti di una dieta variata.



Acido Alfa Lipico: 600 mg
Superoossidodismutasi 10 mg

**CONFEZIONE: 30 compresse
1 CPR/DIE per due mesi**

ALASOD

**DOLORE
NEURIPATICO
ESTRASSO
OSSIGENATO**

**NUOVO STANDARD
PER IL TRATTAMENTO
DELLE NEUROPATIE**

1
ELIMINA
i radicali liberi
in circolo (OH^*)

2
PREVIENE
la formazione
di nuovi radicali liberi (O_2^*)

In esclusiva da
ALFA WASSERMANN

1 CPR/DIE
per 2 mesi

