

Serie editoriale:
**CLINICAL
CASE
MANAGEMENT**

Aggiornamento
periodico:
OTONEUROLOGIA 2000
Settembre 2002 / n. 11

Coordinamento
Scientifico:

Dr. Giorgio Guidetti
Dipartimento di Patologia
Neuropsicosensoriale
dell'Università di Modena e
Reggio Emilia
Sezione di Clinica
Otorinolaringoiatrica
Modulo di Vestibologia e
Rieducazione vestibolare
Policlinico di Modena
e-mail:
guidetti.g@policlinico.mo.it

Coordinamento
editoriale:
Mediserve

© 2002 **MEDISERVE**
Milano - Firenze - Napoli



OTONEUROLOGIA 2000

-  **1. La Working Memory e l'orientamento spaziale**
D. Marchioni, G. Guidetti 3
-  **2. Un sacco musicale**
A. Messina, A. Carré 9
-  **3. Le alterazioni dell'emostasi nei pazienti affetti da vestibulopatia acuta periferica unilaterale**
B. Fattori, F. Ursino, F. Matteucci, A. Nacci 17



LA WORKING MEMORY E L'ORIENTAMENTO SPAZIALE

DANIELE MARCHIONI, GIORGIO GUIDETTI

*Servizio di Vestibologia e Rieducazione vestibolare
Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia – Azienda Policlinico di Modena
E-mail: marchionidaniele@yahoo.it
guidetti.g@policlinico.mo.it*

Durante la marcia, il concatenarsi degli atti motori che determinano l'equilibrio dinamico necessita di processi cognitivi specifici che integrino le esperienze passate con l'attuale stato dinamico, capaci di generare delle variazioni durante lo svolgersi del programma motorio istante per istante.

Ogni individuo è dotato di un orientamento spazio-temporale che permette al soggetto di posizionarsi in un ambiente e di relazionarsi ad esso.

L'orientamento spaziale è un processo cognitivo che permette di allinearsi o posizionarsi in uno spazio tridimensionale, in base ad una direzione specifica o ad un sistema che prenda come riferimento noi stessi (egocentrico) o gli oggetti vicini (esocentrico o allocentrico).

L'orientamento temporale è la capacità di valutare la durata di un lasso di tempo e di situare in esso eventi relativamente brevi, senza l'ausilio di strumenti particolari e senza stimoli che vadano a sollecitare recettori temporali. Probabilmente, il passaggio temporale fra eventi consecutivi potrebbe essere organizzato dalla stessa memoria, che determinerebbe i legami per cui un evento attuale dipende da uno memorizzato in precedenza.

L'orientamento spazio-temporale richiede: (1-7)

1. Un sistema di riferimento.
2. Un continuo updating on-line sensoriale proprio ed esteroceettivo.
3. Un network neuronale in grado di immagazzinare gli input sensoriali, di mantenere on-line gli stimoli immagazzinati per poi "guidare" in tempi brevi (memoria "cache") il movimento anche in loro assenza (8-10).
4. Un sistema cognitivo che confronti i dati acquisiti con le esperienze passate, in grado di sviluppare strategie adattative di orientamento spaziale (11,12) e creare i programmi motori adatti alla situazione ambientale.

Il sistema cognitivo indispensabile per l'orientamento spazio-temporale dovrebbe permettere:

- di posizionarsi in uno spazio tridimensionale in base ad una direzione specifica o ad un sistema che prenda come riferimento noi stessi (egocentrico) o gli oggetti vicini (esocentrico o allocentrico);
- di valutare la durata di un lasso di tempo e di situare in esso eventi relativamente brevi, anche senza l'ausilio di recettori temporali, che non esistono in natura.

Probabilmente il rapporto temporale fra vari eventi è organizzato dalla stessa memoria, che determina le relazioni tra le esperienze vissute.

La *working memory* (WM) rappresenta un sistema di memorizzazione delle rappresentazioni cognitive sensoriali, destinate a decadere dopo pochi secondi, facilmente richiamabili all'attenzione e utilizzate per la formazione di un programma motorio a breve termine. La WM assume informazioni dall'esterno o da un sistema mnemonico principale, ma non può mantenere per molto tempo troppe informazioni.

Il modello di WM di Baddeley (7) (Fig. 1) probabilmente è quello più articolato e prevede due sistemi di *storage*, separati e indipendenti, uno per le informazioni fonetiche e l'altro per quelle visuo-spaziali. I due sistemi sono stati denominati rispettivamente "*phonological loop*" e "*visuo-spatial sketchpad*".

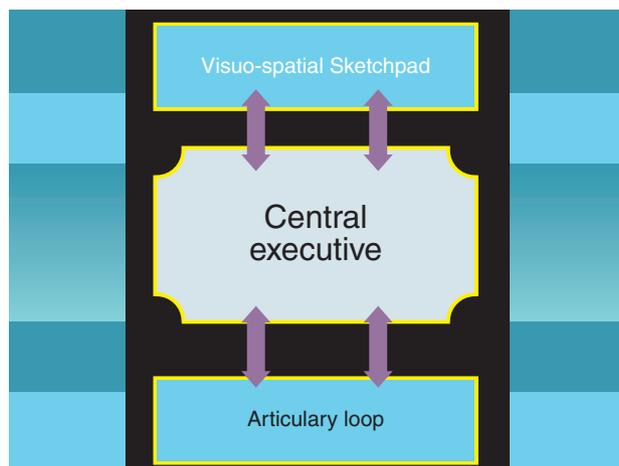


Fig. 1 – Il modello di WM secondo Baddeley.

Se leggiamo o ascoltiamo una lista breve di parole o numeri, come un numero telefonico da comporre o una sequenza di parole da ripetere o scrivere, le informazioni immagazzinate vengono raggruppate in un archivio denominato *phonological loop*, con una capacità mnemonica limitata a 7-8 caratteri. Le parole immagazzinate nel *phonological loop* vengono perse entro pochi secondi se non ripetute o in qualche modo non richiamate alla memoria. Il *phonological loop* contiene pressappoco quello che è pronunciato in 1.5 secondi. Ovviamente, le parole con

molte sillabe saturano (*overload*) in breve tempo il cassetto mnemonico prima di quelle brevi.

Il *visuo-spatial sketchpad* contiene le informazioni riguardo alla forma degli oggetti e alla loro localizzazione. Viene utilizzato per esempio per compiti quali guidare un'automobile o camminare in una via gremita. Le forme degli oggetti immagazzinate nel *visuo-spatial sketchpad* possono essere ruotate e confrontate (funzione di *imaginary* visuospatiale). Al di sopra di questi due sottosistemi cognitivi, esisterebbe una componente centrale che controlla e coordina, il "*central executive*", ultimo componente della WM secondo Baddeley.

La definizione utilizzata da Cowan per la WM è "la collezione di processi mentali che permettono di mantenere temporaneamente un'informazione, in maniera accessibile, al servizio di alcuni compiti mentali".

La conferma dell'esistenza di quest'articolato sistema di memorizzazione è stato verificato attraverso evidenze psiconeurologiche che dimostrano l'attivazione di sistemi neuroanatomici e funzionali diversi, durante l'esecuzione di alcuni test specifici sulle caratteristiche degli oggetti, quali la forma e il colore, e sulle proprietà spaziali (la localizzazione e la velocità).

Durante il movimento nello spazio, i mammiferi aggiornano la loro posizione informandosi su un punto di riferimento (*sistema egocentrico*), per esempio il loro punto di partenza, attraverso l'elaborazione di dati sensoriali acquisiti, *feedback* propriocettivi e comandi motori memorizzati generati durante la locomozione. Il sistema di integrazione permette di ritornare al punto di partenza o familiare quando i punti di riferimento esterni sono assenti o nuovi. Senza l'utilizzo dei punti di riferimento esterni, i processi di integrazione portano ad un rapido accumulo di errori che compromettono sia la direzione che la distanza della meta.

Il SNC ha acquisito la capacità di ignorare alcune informazioni dai sistemi sensoriali

per permettere un movimento efficace e sicuro; ad esempio, l'addestramento dei piloti di caccia permette di mantenere un volo livellato anche in assenza di buoni riferimenti visivi, dopo manovre che comportano stimolazioni sensoriali discordanti. Gli studi sui soggetti cerebrolesi hanno mostrato che i danni della corteccia parietale comportano disturbi della percezione spaziale e del comportamento motorio, e che i deficit dell'orientamento spaziale sono più frequenti, gravi e duraturi dopo lesioni (patologiche o chirurgiche) che interessano l'emisfero destro rispetto al sinistro, senza escludere la possibilità che pazienti con danni emisferici sinistri possano avere gli stessi disturbi (13).

Tecniche di *neuroimaging*, quali la *functional* RMN (fRMN) e la PET (Fig. 2) asso-

ciate a test neuropsicologici, hanno dimostrato che i processi cognitivi spazio-temporali nel loro insieme possono attivare numerose aree corticali, la corteccia cerebrale fronto-parieto-occipito-temporale, e alcune regioni subcorticali (14-25).

I criteri per determinare se un'area cerebrale sia specializzata nella *spatial* WM (SWM) sono (26):

1. L'area di attivazione deve mostrare un'intensa attività durante attività specifiche di SWM.
2. L'attività deve essere correlata alla sola WM spaziale, e non ad altri tipi.
3. L'attivazione non deve essere correlabile alla preparazione della risposta motoria.
4. L'area deve essere distinta dalla *Frontal Eye Field*.

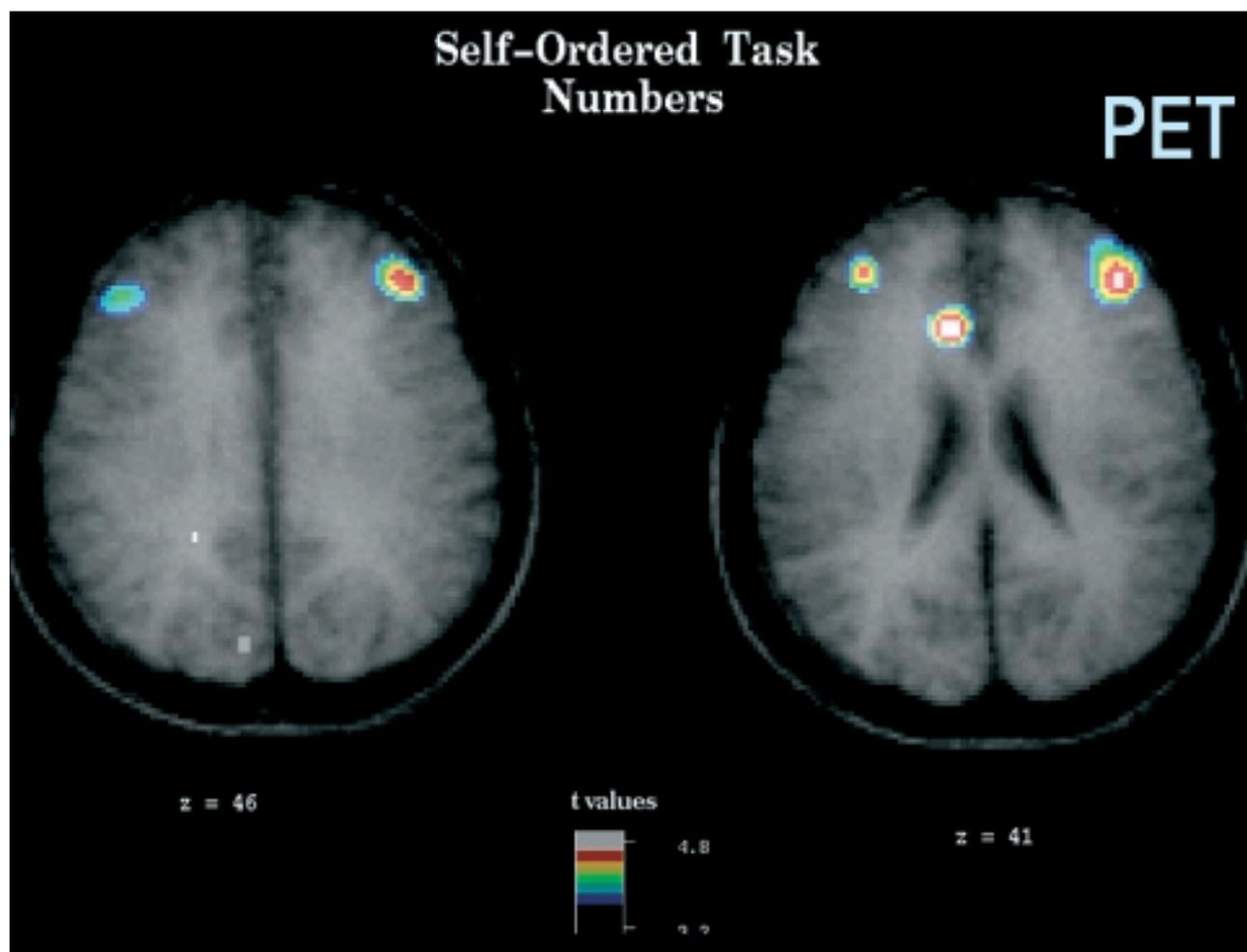


Fig. 2 – Aree cerebrali stimulate dai processi cognitivi spazio-temporali durante tecniche di neuroimaging (PET).

La corteccia parietale e l'ippocampo sono interessati in particolare negli aspetti dinamici della memoria spaziale, la "*topokinetic memory*" (27,28), e quella parietale posteriore è fondamentale per il controllo dei comportamenti visuo-guidati, mentre un flusso neurale dalla corteccia visiva al lobo temporale controlla le azioni eseguite in assenza di visione (16).

Il solco intraparietale destro pare avere un ruolo importante nell'analisi visuo-spaziale degli oggetti (23). Inoltre, se la corteccia parietale postero-superiore è interessata solo per i processi di attenzione spaziali, il solco intraparietale lo è anche per i processi non spaziali (6,19,25).

La rappresentazione spaziale neurale nel lobulo parietale inferiore sembrerebbe servire da matrice non solo per i processi visuo-motori coinvolti nel raggiungere un oggetto, ma anche per l'esplorazione spaziale e per l'orientamento nello spazio (22).

Sembrerebbe poi che la corteccia prefrontale (*prefrontal cortex*: PFC) sia il substrato di molte funzioni cognitive superiori quali la WM (26), la programmazione e la capacità di risolvere dei compiti in situazioni nuove. La maggior parte degli studi funzionali di *neuroimaging* sulla WM nell'uomo si sono focalizzate sull'area 46 di Brodmann (BA 46) (26). Le aree frontali che sono attivate dall'attività della WM sono la 6 (29-32) e le aree superiori 6 e 8 (33-36).

Secondo alcuni autori, in base agli studi di neuropsicologia e di *neuroimaging*, la WM visuo-spaziale pare attivare soprattutto la corteccia prefrontale dorso-laterale (DLPFC) (37); secondo altri, la PFC ventrolaterale (VLPFC) è importante per l'immagazzinamento on line delle informazioni nella WM, mentre la PFC dorso-laterale è reclutata per facilitare la manipolazione di queste informazioni (38-40). Numerosi studi, in pazienti affetti da lesioni focali in regione frontale, hanno confermato l'evidenza che la PFC gioca un ruolo nella programmazione motoria.

Alcuni studi hanno confermato l'attività a livello della corteccia prefrontale, parie-

tale posteriore e cingolato anteriore nella WM spaziale anche nei bambini (17). Lo studio dei fenomeni legati alla WM è ancora oggi agli albori, ma a nostro parere di fondamentale importanza per apprendere e completare l'analisi dei pazienti con disturbi dell'equilibrio, in quanto questi processi cognitivi giocano un ruolo fondamentale nella programmazione motoria e nella strategia dell'equilibrio dinamico.

Bibliografia

1. Ivanenko Y, Grasso R, Israel I, Berthoz A. Spatial orientation in humans: perception of angular whole-body displacements in two-dimensional trajectories. *Exp Brain Res* 1997; 117:419-27.
2. Vitte E, Derosier C, Caritu Y, Berthoz A, Hasboun D, Soulie D. Activation of the hippocampal formation by vestibular stimulation: a functional magnetic resonance imaging study. *Exp Brain Res* 1996; 112:523-6.
3. Berthoz A, Israel I, Georges Francois P, Grasso R, Tsuzuku T. Spatial memory of body linear displacement: what is being stored? *Science* 1995; 269:95-8.
4. Cohen HS. Vestibular disorders and impaired path integration along a linear trajectory. *J Vest Res* 2000; 10:7-15.
5. Israel I, Ventre-Dominey J, Denise P. Vestibular information contributes to updates retinotopic maps. *Neuroreport* 1999; 10:3479-83.
6. Vallar G, Bottini G, Rusconi ML, Sterzi R. Exploring somatosensory hemineglect by vestibular stimulation. *Brain* 1993; 116:71-86.
7. Baddeley AD. *Working Memory*. Oxford University Press, New York 1986.
8. Stein BE. Neural mechanism for synthesizing sensory information and producing adaptive behaviors. *Exp Brain Res* 1998; 123:124-35.
9. Fuster JM. *The prefrontal cortex: anatomy, physiology and neuropsychology of the frontal lobe*. Lippincott-Raven, Philadelphia 1997.
10. Goldman-Rakic PS. The prefrontal landscape: implication of functional architecture for understanding human mentation and the central executive. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1996; 351:1445-53.
11. Colby CL, Goldberg ME. Space and attention in parietal cortex. *Ann Rev Neuroscience* 1999; 22:319-49.
12. Berthoz A. Parietal and hippocampal contri-

- tribution to topokinetic and topographic memory. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1997; 352:1437-48.
13. Crist RE, Kapadia MK, Westheimer G, Gilbert CD. Perceptual learning of spatial localization: specificity for orientation, position and context. *J Neurophysiol* 1997; 78:2889-94.
 14. Stein JF. The representation of egocentric space in posterior parietal cortex. *Behav and Brain Sci* 1992; 15:691-700.
 15. Cabeza R, Nyberg L. Imaging cognition II: an empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J Cogn Neurosci* 2000; 12:1-47.
 16. Philbeck JW, Behrmann M, Black SE, Ebert P. Intact spatial updating during locomotion after right posterior parietal lesion. *Neuropsychol* 2000; 28:950-63.
 17. Nelson CA, Monk CS, Lin J, Carver LJ, Thomas KM, Truwit CL. Functional neuroanatomy of spatial working memory in children. *Dev Psychol* 2000; 36:109-16.
 18. Andersen RA, Shenoy KV, Snyder LH, Bradley DC, Crowell JA. The contributions of vestibular signals to the representations of space in the posterior parietal cortex. *Ann NY Acad Sci* 1999; 871:282-92.
 19. Duff SC, Logie RH. Storage and processing in visuo-spatial working memory. *Scand J Psychol* 1999; 40:251-9.
 20. Kerkhoff G. Multimodal spatial orientation deficits in left-sided visual neglect. *Neuropsychol* 1999; 37:1387-1405.
 21. Alivisatos B, Petrides M. Functional activation of the human brain during mental rotation. *Neuropsychol* 1997; 35:111-8.
 22. Faillenot I, Decety J, Jeannerod M. Human brain activity to the perception of spatial features of objects. *Neuroimage* 1999; 10:114-24.
 23. Farrell MJ, Thomson JA. On-line updating of spatial information during locomotion without vision. *J Motor Behav* 1999; 31:39-53.
 24. Karnath HO. Spatial orientation and the representation of space with parietal lobe lesion. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1997; 352:1411-9.
 25. Vallar G, Papagno C, Rusconi ML, Bisiach E. Vestibular stimulation, spatial hemineglect and dysphasia, selective effects? *Cortex* 1995; 31:589-93.
 26. Courtney SM, Petit L, Maisog J M, Ungerleider LG, Haxby JV. An area specialized for spatial working memory in human frontal cortex. *Science* 1998; 279:1347-51.
 27. PozzoT, Levik Y, Berthoz A. Head and trunk movements in the frontal plane during complex dynamic equilibrium tasks in humans. *Exp Brain Res* 1995; 106:327-38.
 28. Cornette L, Dupont P, Rosier A, Sunaert S, Van Hecke P, Michiels J, Mortelmans L, Orban GA. Human brain region involved in direction discrimination. *J Neurophysiol* 1998; 79:2749-65.
 29. Postle BR, Stern CE, Rosen BR, Corkin S. An fMRI investigation of cortical contributions to spatial and nonspatial visual working memory. *Neuroimage* 2000; 11:409-423.
 30. Awh E, Jonides J, Smith EE, Schumacher E H, Koeppel RA, Kats S. Dissociation of storage and rehearsal in verbal working memory: Evidence from positron emission tomography. *Psychological Science* 1996; 7:25-31.
 31. Baker SC, Frith CD, Frackowiak RSJ, Dolan RJ. Active representation of shape and spatial location in man. *Cerebral Cortex* 1996; 6:612-9.
 32. Jonides J, Smith E, Koeppel R, Awh E, Minoshima S, Mintum M. Spatial working memory in humans as revealed by PET. *Nature* 1993; 363:623-5.
 33. Postle BR, Berger JS, Tauch AM, D'Esposito M. Activity in human frontal cortex associated with spatial working memory and saccadic behavior. *J Cognitive Neuroscience* 2000; 12:2-14.
 34. Mellet E, Tzourio N, Crivello F, Joliot M, Denis M, Mazoyer B. Functional anatomy of spatial mental imagery generated from verbal instructions. *J Neurosci* 1996; 16:6504-12.
 35. Smith EE, Jonides J, Koppe RA. Dissociating verbal and spatial working memory using PET. *Cerebral Cortex* 1996; 6:11-20.
 36. Sweeney JA, Mintum MA, Kwee S, Wiseman MB, Brown DL, Rosenberg DR, Carl JR. Positron emission tomography study of voluntary saccadic eye movements and spatial working memory. *J. Neurophysiol* 1996; 75:454-68.
 37. Diwadkar VA, Carpenter PA, Just MA. Collaborative activity between in dynamic spatial working memory revealed by fMRI. *Neuroimage* 2000; 12:85-99.
 38. Owen AM, Evans AC, Pedrites M. Evidence for a two-stage model of spatial working memory processing within the lateral frontal cortex: A positron emission tomography study. *Cerebral Cortex* 1996; 6:31-8.
 39. Owen AM, Herrod NJ, Menon DK, Clark JC, Downey SPMJ, Carpenter TA, Minhas PS, Turkhaimer FE, Williams EJ, Robbins TW, Sahakian BJ, Pedrites M, Pickard JD. Redefining the functional organization of working memory processes within human lateral prefrontal cortex. *Eur J Neurosci* 1999; 11:567-74.
 40. Postle BR, D'Esposito M. Evaluating models of the topographical organization of working memory function in frontal cortex with event-related fMRI. *Psychobiol* 2000; 28:132-45.

UN SACCOLO MUSICALE

ALDO MESSINA*, ALAIN CARRÉ**

* *Responsabile Ambulatorio Otoneurologia – Cattedra di Audiologica A.U. Policlinico, Palermo*
E-mail: aldo_odecon@libero.it

** *Docente di Psicologia dell'Ascolto, Università Parigi 5, France*
Psicopedagogista, musicista, Chambéry, France
E-mail: alain.carre@wanadoo.fr

Le moderne acquisizioni dell'otoneurologia sono destinate ad incidere anche sui programmi d'intervento riabilitativo, psicomotorio e logopedico del bambino con sordità preverbale e gettano le basi per una innovativa metodica audiologica: l'audiometria musicale.

Tali studi hanno il fine di evitare che questi bambini presentino disturbi nel versante prosodico del linguaggio (nel ritmo della dizione a volte lento a volte rapido, nel ritmo dell'eloquio che può essere modificato dalla disposizione delle pause, dalla scarsa intonazione e nella cattiva ripartizione degli accenti) e dimostrano l'utilità, in fase diagnostica e riabilitativa, a completamento del programma audio-protesico-logopedico "classico", del coinvolgimento dell'area ritmico-musicale e, ove occorra, degli esercizi di riabilitazione posturale.

Per comprendere al meglio sarà necessario, in premessa, differenziare la "capacità uditiva" dalla "funzione uditiva".

L'audiometria tonale liminare, usata oggi quale test clinico per documentare le sordità, si è dimostrata essere uno strumento sensibile, specifico e di basso costo ma presenta un limite in quanto, impiegando per la stimolazione toni puri che, ad eccezione degli "echi cocleari", non sono presenti in natura, misura esclusivamente la

risposta dell'apparato sensoriale alla pressione sonora: *capacità uditiva*.

Per questo motivo l'esame audiometrico non si è dimostrato efficace nell'indicare le possibilità comunicative verbali del bambino sordo ed è frequente che bambini, a parità di perdita uditiva in dB, di protesi applicata e di approccio logopedico, rispondano con risultati diversi alla terapia logopedica (Gitti).

Per valutare la prognosi logopedica sarebbe più idoneo l'uso di test audiometrici in grado di valutare non la capacità ma la funzione uditiva. O. Schindler ritiene che, per determinare la *funzione uditiva*, l'esame dovrebbe prevedere l'analisi, oltre che della capacità uditiva con toni puri, di altre attività neurologiche connesse all'evento sonoro: la coordinazione uditivo-motoria, la separazione figura-sfondo, la costanza timbrica, la separazione silenzio-sonorità, la discriminazione suono-rumore, la distinzione tra fenomeni periodici e aperiodici, la discriminazione tra la sonorità continua e impulsiva, la discriminazione tra sonorità continue e periodicamente interrotte, la percezione della dinamica melodica e infine la percezione della dinamica prosodica (Fig. 1 e 2).

Lo studio della funzione uditiva è pertanto preliminarmente condizionato dall'analisi della "coordinazione uditivo-motoria", cioè



Fig. 1 – Capacità uditiva.

delle reazioni motorie del nostro corpo alla stimolazione sonora.

Dover valutare la correlazione tra suono e movimento rimette subito in gioco, nella percezione acustica, il sistema dell'equilibrio, non essendo possibile ipotizzare un movimento coordinato senza la sua "collaborazione". A questo punto tornano in mente gli studi di A. Azzi, il quale ha descritto l'orecchio interno, nella sua globalità uditiva e vestibolare, come il recettore dell'accelerazione e del movimento. Secondo l'ipotesi, le accelerazioni angolari attivano i canali semicircolari; le accelerazioni lineari, se a frequenza infracustica, attivano il sacculo endolinfatico, se a frequenza acustica (campo uditivo), attivano la coclea (Fig. 3).

A conferma di un'erronea demarcazione (se intesa in senso radicale) tra sensazione uditiva e vestibolare, riferiamo gli studi di Y. Cazals. L'autore ha descritto un'esperienza secondo la quale, dopo la

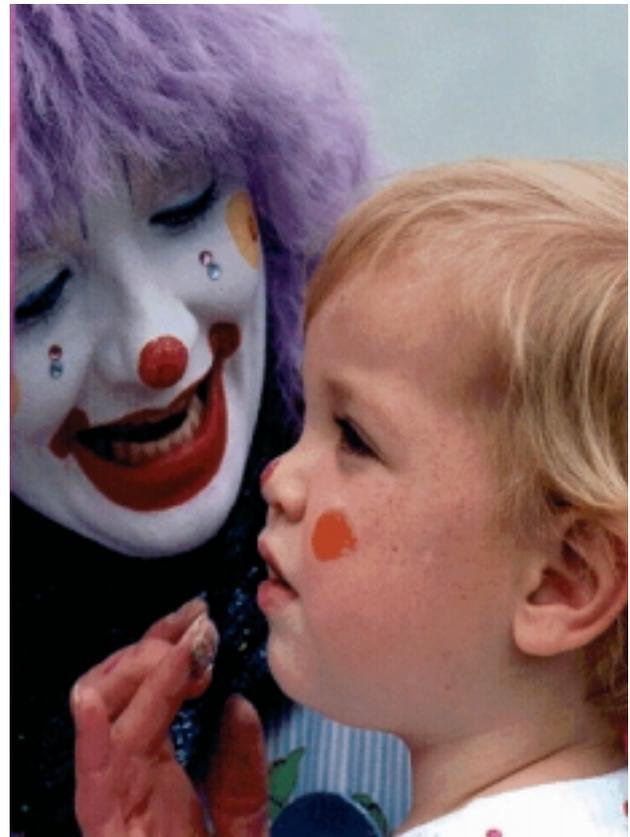


Fig. 2 – Funzione uditiva.

somministrazione di 450 mg/kg/die di un farmaco ototossico, l'amikacina, ad un gruppo di cavie, queste non presentavano alcuna patologia vestibolare ma soltanto una sordità confermata dalla quasi totale distruzione delle cellule cocleari. L'autore ha dimostrato che in questi animali da esperimento le risposte elettrofisiologiche uditive, evocate alla finestra rotonda e alla corteccia uditiva, potevano ancora essere attivate utilizzando uno stimolo acustico di 70 dB HL. Lo studio dei potenziali evocati, esaminati nei parametri di latenza, adattamento e range frequenziale, ha evidenziato, infatti, che si trattava di risposte compatibili con la normalità. Diversi studi sono stati condotti in seguito per comprendere il motivo per il quale le risposte uditive fossero presenti nonostante l'estesa lesione cocleare. Utilizzando metodiche di distruzione cocleare selettiva, mediante iniezione dalla finestra rotonda di farmaci ototossici, si è giunti alla con-

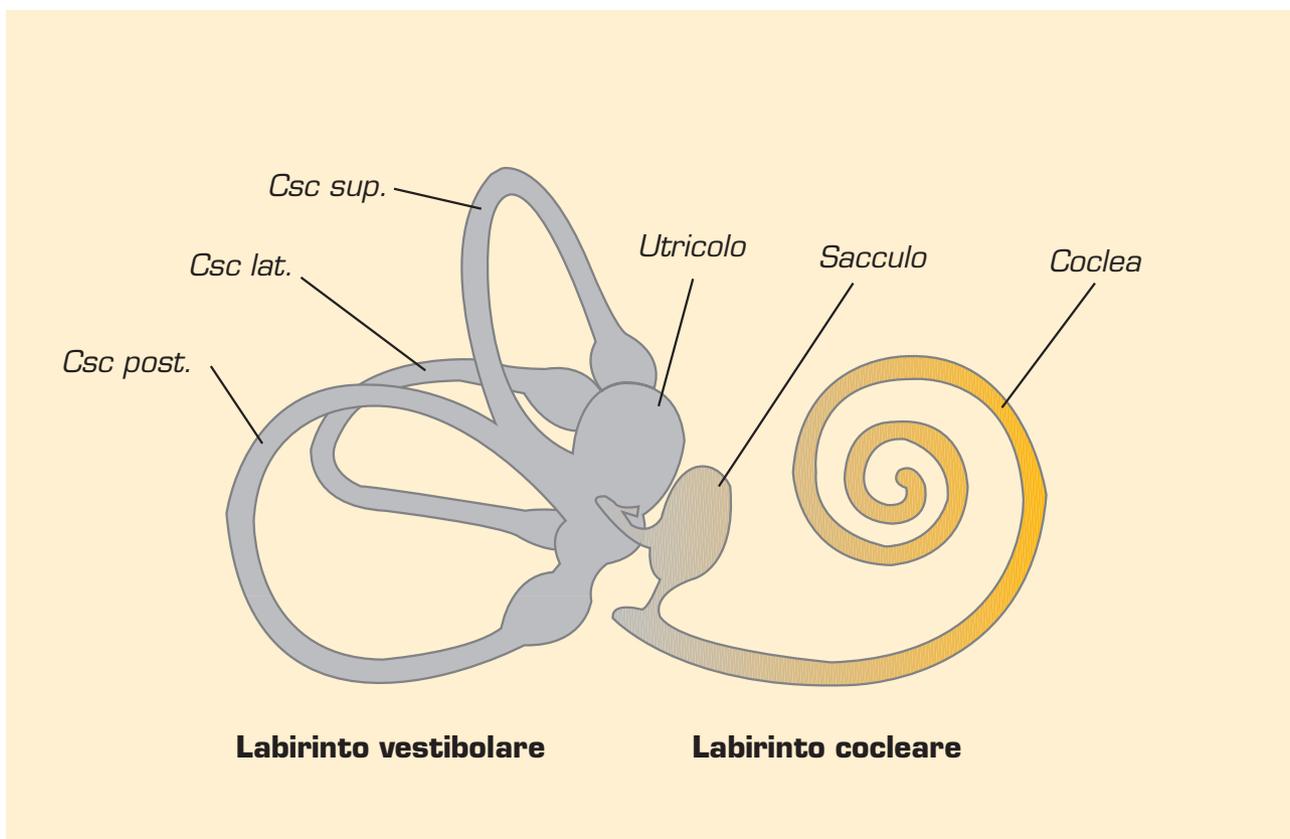


Fig. 3 – La doppia colorazione evidenzia la doppia funzione del sacco: tra udito ed equilibrio. Disegno di C. Cati.

clusione che la risposta acustica evidenziata proveniva dall'organo vestibolare e in particolare dal sacco.

Ricerche in questa direzione erano state condotte da Bekesi, Blecker, Ashroft e Halpicke. Bocca nel 1953 ha documentato la presenza nei ratti di fibre vestibolari che penetravano nel nervo cocleare dall'espansione modiolare del ganglio vestibolare. Per non dimenticare l'effetto Tullio (Fig. 4).

Dimostreremo in seguito che anche l'esperienza clinica avvalorava l'importanza di studiare la coordinazione uditivo-motoria dei sordi preverbal, anche con l'impiego di test stabilometrici.

L'analisi della funzione uditiva, esaurita la precedente esperienza, deve anche prevedere test idonei a valutare la separazione figura-sfondo, la costanza timbrica, la separazione silenzio-sonorità, la discriminazione suono-rumore, la distinzione tra fenomeni periodici e aperiodici, la discri-

minazione tra la sonorità continua e impulsiva, la discriminazione tra sonorità continue e periodicamente interrotte, la percezione della dinamica melodica e infine la percezione della dinamica prosodica. Tutti parametri che potremmo ottenere se utilizzassimo in audiometria stimoli rappresentati da toni musicali, pertanto armonici.

Il timbro è uno dei parametri fondamentali dello stimolo sonoro (unitamente alla frequenza e all'intensità), fisicamente identificabile dal numero d'armoniche prodotte rispetto alla frequenza fondamentale. Il timbro, la qualità del suono, fa la differenza tra un violino di Stradivari e quello di scarso valore. In nessun caso questo parametro è esaminato dall'audiometria tonale liminare.

Riferendoci all'importanza del timbro nella percezione uditiva, uno di noi, A. Carré, ha osservato che, proponendo a bambini con sordità preverbale ad esempio il tono



Fig. 4 – Il silenzio migliora le performances dell'organo dell'equilibrio (effetto Tullio).

“La 4” prodotto da un pianoforte e quello emesso da violino, pur essendo i due suoni di identica frequenza (La 4), durata, intensità (misurata con fonometro), sia nelle condizioni di orecchio nudo che con protesi e cuffie, il bambino talvolta percepiva, addirittura con fastidio, il violino ma non percepiva neanche minimamente il suono del pianoforte. Se ne deve dedurre che il solo timbro può modificare la percezione di un suono, ma soprattutto che ognuno di noi costruisce un proprio modo di “udire” legato anche al timbro ottimale.

Si conferma l'ipotesi secondo la quale, per valutare la funzione uditiva, sarebbe meglio utilizzare le armoniche musicali e non i toni puri come nell'audiometria tonale liminare (Fig. 5).

Va anche detto che, se per misurare la capacità uditiva è utile che l'esame venga eseguito in ambiente silente (cabina), que-

sto non è più necessario per la funzione uditiva, essendo invece in questo caso indicato esaminare la separazione figura-sfondo, e quindi la capacità di estrapolare il segnale dal rumore, il silenzio dalla sonorità.

Un primo approccio risolutivo al problema si deve a P. Guberina e alla sua audiometria verbo-tonale. Il messaggio acustico viene, in questa metodica, filtrato per bande d'ottava, alla ricerca del livello fonetico meglio impiegato da quel bambino per la percezione. Si cercherà così di identificare, singolarmente, nell'ambito dello spettrogramma sonoro, il tipo di armoniche che giocano il ruolo più importante nella percezione della parola. Ad esempio, la vocale “i” ha la frequenza fondamentale sui 160 Hz e varie armoniche su altre frequenze. Posto che molte di queste, a causa della sordità, non saranno percepite, si cercherà di identificare, tra tutte le armoniche della “i”, quelle utilizzate per la decodificazione.

Uguale il fine, ma non il mezzo, dell'audiometria strumentale proposta e brevettata da uno di noi (A. Carré). Essa si è avvalsa inizialmente, per evitare alterazioni del timbro sonoro determinate sia dallo strumento sia dallo strumentista, di suoni registrati su un compact disc (CD). Quasi si trattasse di un'audiometria vocale ove al posto delle parole o frasi veniva proposto il suono di uno strumento. Si è però subito evidenziata una differenza in frequenza tra questi toni e quelli impiegati in audiometria. Ad esempio, se la nota Si 1 del pianoforte è pari a 123,5 Hz, l'audiometro propone 125 Hz. Analogamente, se il violino emette un Si 5 pari a 1976 Hz, l'audiometro utilizza 2000 Hz. Per escludere che fosse questa la causa delle diverse risposte dei soggetti esaminati con l'audiometria strumentale e con la tonale, si è proposta una nuova metodica che si avalesse di strumenti musicali elettronici, il cui suono potesse pertanto essere “tarato” in analogia alle frequenze audiometriche. Il test di audiometria strumen-



Fig. 5 – Aula Magna del Rettorato dell'Università degli Studi di Palermo: "Fanciulle suonatrici".

tale di Alain Carré si avvale di tre serie di suoni diversi, la prima composta da suoni di strumenti musicali a corda e a fiato, la seconda da strumenti musicali a corda e la terza da strumenti musicali a fiato. Ogni suono ha la durata di 10" con un intervallo di 10" tra uno e l'altro. Si è escluso l'impiego degli strumenti a percussione, per evitare che le risposte fossero determinate dall'onda d'urto, e anche perché per questi strumenti la frequenza e l'intensità non possono essere standardizzate.

Volendosi trasformare quest'esperienza in una metodica audiometrica medico-clinica, entrambi gli autori di quest'articolo hanno elaborato un progetto per realizzare un vero e proprio audiometro musicale, chiamato "Armonium". Sfruttando particolari chips, lo strumento è in grado di produrre sino ad 11 frequenze complementari ad una nota. Pertanto l'esa-

minatore, azionando dei cursori, potrà variare non solo l'intensità e la frequenza del tono, ma anche la quantità delle corrispondenti armoniche sino ad un massimo di 11. Un display segnalerà a quale strumento corrisponde, se reale, quella combinazione armonica (Fig. 6).

L'obiettivo è di studiare la capacità del soggetto di combinare tra loro e di estrapolare le armoniche dai rumori di fondo, fornire un giudizio sull'analisi spazio-temporale, in definitiva, al fine di stabilire il timbro ottimale di ogni singolo bambino.

Ritorna "a farsi sentire" il sacculo endolinfatico.

M. Pansini e coll. hanno osservato un gruppo di 120 bambini affetti da sordità preverbale con una perdita uditiva intorno agli 80 dB per le frequenze da 250 ai 4.000 Hz. Questi soggetti furono classificati sulla base del livello di recupero lin-

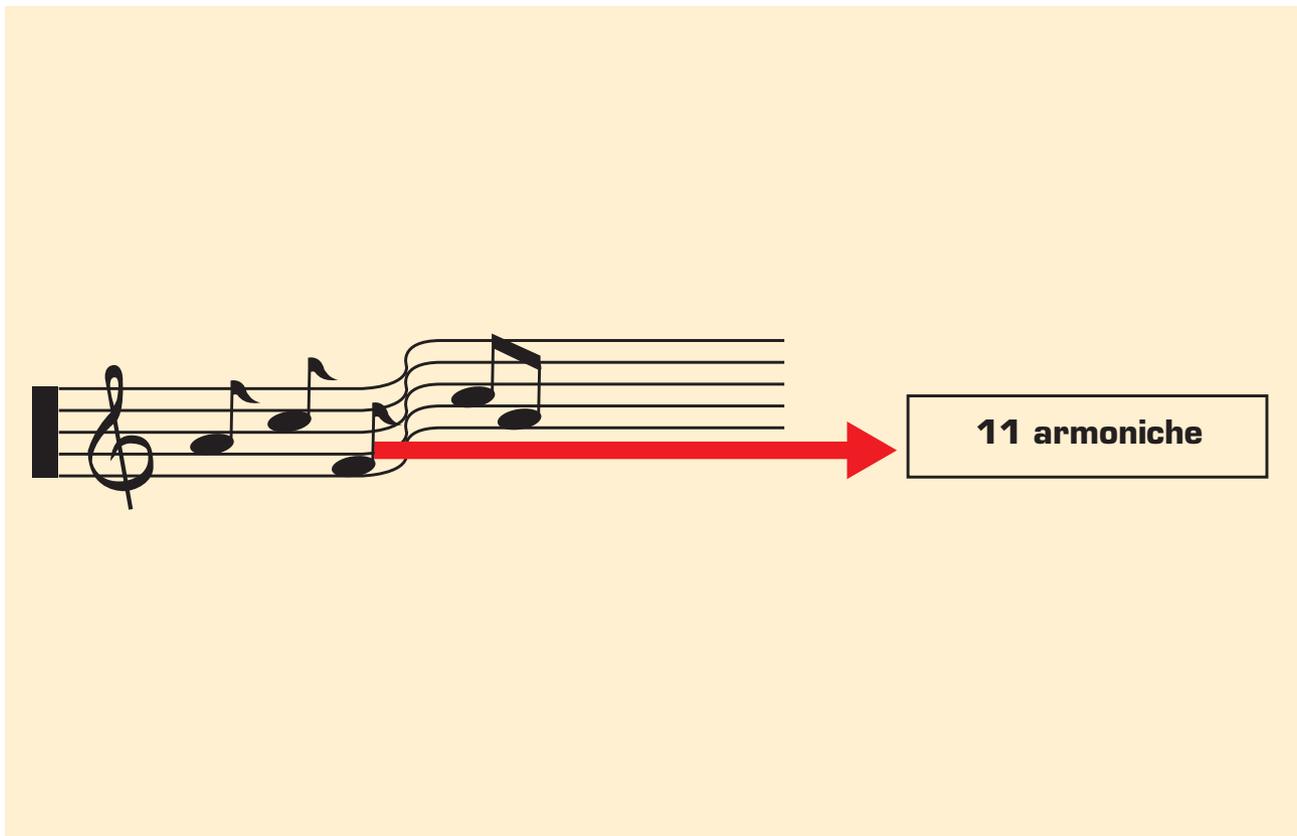


Fig. 6 – “Armonium” è in grado di riprodurre sino ad 11 frequenze complementari alla nota fondamentale.

guistico raggiunto, della via di stimolazione acustica impiegata (aerea, ossea, mista), dello stato di tensione della voce (tesa, lassa, normale), dello spettro vocale (alto, basso, bitonale, normale) e dello spettro di articolazione (completo, incompleto, insufficiente), dell'intonazione, della relazione tra ritmo, movimento e parola (coordinata, incoordinata), della quantità di struttura musicale acquisita (buona, insufficiente) e infine, dell'abilità ad imitare il ritmo musicale. I bambini sono stati studiati e classificati anche per quanto concerneva la loro funzionalità vestibolare. Fu subito rilevato che i livelli riabilitativi raggiunti erano migliori nei bambini sordi che presentavano una buona funzionalità vestibolare. D'altronde sono gli infrasuoni, quasi fungessero da pace maker, a permetterci la percezione del ritmo sonoro, dell'intonazione e della melodia e tale sensazione,

si è detto, è mediata dal sacco endolinfatico.

In conclusione la fase diagnostica della sordità preverbale non dovrà limitarsi ad una diagnosi audiometrica, ma dovrà proporre una seconda fase che, con l'ausilio dell'audiometria musicale e dell'esame otoneurologico, ci permetta di essere nelle condizioni di personalizzare per ogni bambino un iter riabilitativo logopedico coadiuvato da stimolazioni ritmico-musicali legate al timbro ottimale individuale ed eventualmente, da esercizi posturali.

La base organica delle nostre rappresentazioni dello spazio e del tempo è condizionata dai rapporti esistenti tra l'udito, le sensibilità visiva e tattile, mediati dal labirinto posteriore. Grazie alla ricerca otoneurologica e al coinvolgimento di esperti pedagogisti musicali sarà possibile attuare un percorso riabilitativo che dal corpo

giunga al movimento, migliori la propriocezione e l'equilibrio, stimoli la funzione (e non la capacità) uditiva per giungere, infine, ad un linguaggio ricco di prosodia e pertanto "musicale".

Parafrasando un noto film di Carlo Verdone, dovremmo affermare "un sacco bello".

Bibliografia

Arluno G, Schindler O. Il bambino sordo nella scuola di tutti. Omega, Torino 1981.

ATTI III Conferenza Nazionale della S.I.A. "Standardizzazione delle metodiche diagnostiche in Audiologia". Riva dei Tessali, 1990.

ATTI del Seminario Internazionale "Farmaci e Apparato vestibolare" (Del Bo M, Arpini A). CRS Amplifon, 1983.

Azzi A. Il sacco endolinfatico e le macule otolitiche. A.I.N.E., n.1, anno 2, pag 6.

Bang C, Schindler O. Seminario di musicoterapica. Copisteria Universitaria, Torino 1978.

Carré A, Messina A. "Audiometria Musicale". Workshop su Audiologia e Musica, Palermo 2002.

Carré A. L'enfant sourd et la musique. Bulletin de Liaison des Praticiens de la Méthode Verbo-tonale 1982; 10:4-15.

Carré A. "Musique et Langage". Conférence, Congrès Mondial de Musicothérapie, Paris, 27 Mars 1983.

Carré A. "Analyse des productions phoniques d'une jeune de 12 ans sourde profonde". Maîtrise de Linguistique, Université de Rennes 2, Mai 1984.

Carré A. "Elaboration d'une méthode pour analyser la saisie du langage dans des conditions d'écoute perturbée". D.E.A. de Linguistique, Université de Rennes 2, Mai 1985.

Carré A. "Les sourds ont la parole". Cahiers du CENAM, Musique et perspectives de soins, 1986, p. 34-36.

Carré A. "Et les sourds entendront". Nouvel Observateur, Février 1986.

Carré A. "Les sourds se jouent Beethoven". Libération, Juillet 1986.

Carré A. "Musique et instruments musicaux dans la rééducation verbo-tonale". In : Alain Carré et Aldo Gladic, Janvier 1989 - 10 Moduli di lavoro

"Musica e strumenti Musicali della rééducation verbo-tonale". Edition CIRMAC, Février 1993.

Carré A. Metodologie e strategie del risveglio musicale. Préface du Prof. Schindler. Omega Torino 1993.

Carré A. L'audiométrie instrumentale. Journées d'information de l'ISME France, Paris, Décembre 1996.

Carré A. Quando la musica parla al silenzio. Éditions Scientifiques Magi, Roma 1997.

Carré A. Musique et Médecine. L'Éducation Musicale, n° 446, Mars 1998, p. 10-13.

Carré A. Le paradoxe de la musicalité de l'enfant sourd. Médecine des arts, n°29, Septembre 1999, p. 38-40.

Cassandro E. "Stress acustico e interferenze vestibolari". Workshop su Audiologia e Musica, Palermo 2002.

Cazals Y. "Aspetti sperimentali di ototossicità sull'apparato vestibolare". Farmaci ed apparato vestibolare. CRS, 1983

De Filippis A, Ambrosetti U. La protesizzazione basata sulla percezione vibrotattile. I CARE, anno 15 n. 4.

Guarino C. "Il ruolo della musica nello sviluppo del bambino sordo". Tesi di specializzazione, DPR 970/75.

Guarino C, et al. "L'acquisizione delle abilità musicali nel bambino non-udente e nel bambino audioleso". Workshop su Audiologia e Musica, Palermo 2002.

Guberina P. Methodologia verbotonlog sistema gavor. God.1 ,broj.i. Zagreb 1967.

Guidetti G. Diagnosi e terapia dei disturbi dell'equilibrio. Maparrese, Roma 1997.

Gurrier Y, Uziel A. Fisiologia neurosensoriale in ORL. Masson, Milano 1986.

Hemsey De Gainza V. La musica del bambino. Ricordi, Milano 1987.

Lenneberg E. Fondamenti biologici del linguaggio. Boringhieri, Torino 1982.

MacDonald Critchley E, Henson RA. La musica e il cervello. Piccin, Padova 1987.

Maffei L, Fiorentini A. Arte e cervello. Zanichelli, Bologna 1995.

Messina A, Rizzo C, Martines E. I test vocali nella diagnosi di sordità infantile. Clinica ORL 1982; XLIV: 89.

Messina A et al. Indagine socio sanitaria su un gruppo di giovani soggetti audiolesi. Audiologia Italiana 1988; 5:50-57.

Messina A. "Suono e Movimento". Journées Nationales Musique et Handicap. Paris, mars 2002.

Messina A, Ferrari P. Guida diagnostico-terapeutica della vertigine posizionale da causa vascolare. CASMA Editore, Bologna 2002.

PANSINI M. La spatioception, organe vestibulaire et la rééducation de l'audition et de la parole. Bulletin de l'Association des Praticiens de la Methode Verbo Tonale, n. 6 1997, Paris.

Rasano C. Musicoterapia: teoria e pratica. Giunti, Firenze 1982.

Scaccia V. "Il ritmo? Un numero in più per il bambino audioleso". Tesi di specializzazione, DPR 970/75, 1995.

Schindler O e AA.VV. "Musicoterapica: realtà e futuro". Atti del V Congresso Internazionale. Omega, Torino 1985.

Schindler O. "Biologia della musica". Workshop su Audiologia e Musica, Palermo 2002.

Stensland Junker K. Attenzione selettiva del bambino nella prima infanzia: premessa per la futura comunicazione. CRS, 1972.

Tomatis A., Vertiges. Ergo Press, 1989.

Tran Ba Hui P, Bastian D, Oheresser M. Anatomie de l'oreille interne. Enciclopedia Medico-Chirurgicale, 2002 A10, Paris.

Zucchini GL. Musica ed Handicap. Zanichelli, Bologna 1989.

LE ALTERAZIONI DELL'EMOSTASI NEI PAZIENTI AFFETTI DA VESTIBOLOPATIA ACUTA PERIFERICA UNILATERALE

BRUNO FATTORI, FRANCESCO URSINO, FABIO MATTEUCCI, ANDREA NACCI

Dipartimento di Neuroscienze, Università di Pisa
U.O. Otorinolaringoiatria 3° - Ospedale "S. Chiara", Pisa
E-mail: b.fattori@entmed.unipi.it

Introduzione

La vestibolopatia acuta unilaterale periferica (*Acute Unilateral Peripheral Vestibular dysfunction: APV*) è una tra le cause più frequenti di vertigine acuta a sede periferica. Questa patologia è conosciuta più comunemente con il termine di neuronite vestibolare [1].

L'etiopatogenesi dell'APV non è ancora ben definita [2]. La causa che più frequentemente viene considerata è quella virale (adenovirus, citomegalovirus, virus erpetico, rosolia, etc.) [3,4]. Nei casi in cui i dati anamnestici e/o gli esami di laboratorio mirati a rilevare la presenza di anticorpi anti-virus risultino negativi, si ritiene che un ruolo etiopatogenetico importante possa essere rivestito da una sofferenza microcircolatoria del distretto labirintico, sostenuta da alterazioni dell'emostasi, in grado di danneggiare le cellule recettoriali delle creste ampollari e/o delle macule [1,5,6]. In un numero minore di pazienti è possibile dimostrare un'etiologia traumatica (trauma cranico) o tossica (correlata all'assunzione di farmaci ototossici come antibiotici aminoglicosidi, anidride solforosa o monossido di carbonio) [1].

Il quadro clinico dell'APV è caratterizzato da un'intensa vertigine rotatoria oggettiva della durata superiore alle 24 h, con mar-

cati sintomi neurovegetativi, nistagmo spontaneo orizzontale-rotatorio a direzione fissa, assenza di segni di impegno cocleare. Il paziente presenta marcata atassia e al test di Romberg si osserva lateropulsione verso il lato lesa. La visita neurologica esclude segni di impegno centrale e la valutazione vestibolare rileva al test calorico una paresi canalare; l'esame audiometrico tonale liminare è normale o invariato rispetto alle fasi che precedono la crisi vertiginosa [1,2].

La possibile origine vascolare dell'APV è da correlarsi con le caratteristiche della vascolarizzazione del labirinto, che è molto povera di circoli anastomotici e pertanto estremamente sensibile ad eventi tromboembolici. Il danno vascolare quindi potrebbe essere espressione sia di un deficit della circolazione vertebro-basilare sia, in maniera più selettiva, di un'alterazione del microcircolo labirintico, con conseguente lesione ischemica del recettore periferico [1,5,6].

Negli ultimi anni sono stati introdotti nella pratica clinica una serie di test ematologici per evidenziare eventuali alterazioni emostatiche presenti in alcuni disordini vascolari sia di pertinenza neurologica, come il TIA o lo Stroke, sia internistica, come l'embolia polmonare o l'infarto del miocardio [7].

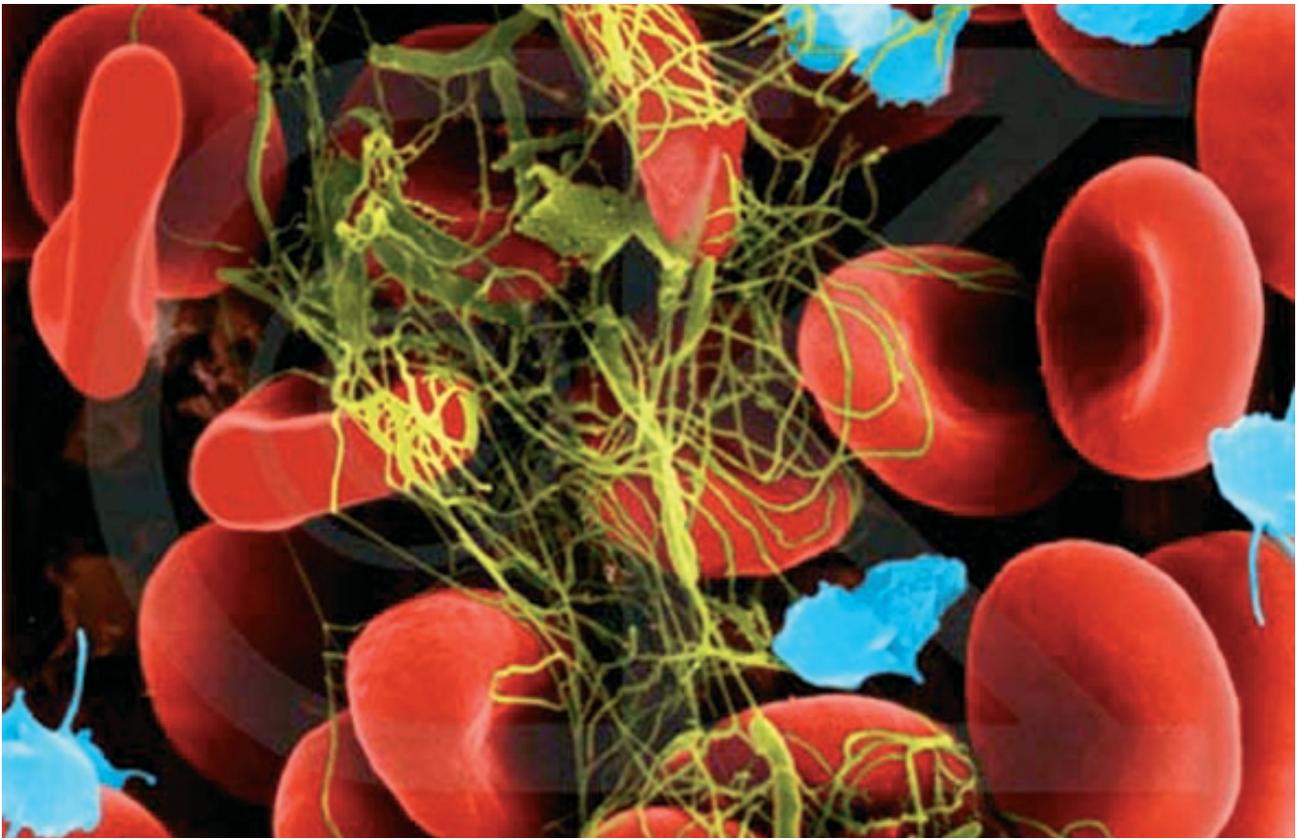


Fig. 1 – Aggregazione piastrinica e filamenti di fibrina.

Allo stesso modo sono utilizzati test ematici in grado di individuare condizioni trombo-emboliche acquisite o ereditarie che possono rappresentare un fattore favorente un maggiore rischio di eventi tromboembolici (Fig. 1).

Gli esami ematochimici più significativi sono rappresentati dall'esame emocromocitometrico comprensivo di volume piastrinico medio e di formula leucocitaria, in quanto un aumento dell'ematocrito, delle piastrine, del numero di leucociti o del valore del volume piastrinico medio comportano un netto aumento della viscosità ematica. L'antitrombina III, la proteina C e la proteina S, sono proteine normalmente circolanti nel plasma e hanno un ruolo di fisiologici inibitori della coagulazione ematica. È ben dimostrato come soggetti che hanno difetti congeniti o acquisiti di questi anticoagulanti naturali, così come difetti della resistenza alla proteina C attivata (APC

resistance) per un difetto genetico del fattore V di Leiden, sono maggiormente predisposti a fenomeni tromboembolici (8,9). Il fibrinogeno, molecola finale della cascata della coagulazione prima della deposizione della fibrina, è una molecola considerata come un fattore di rischio primario per le malattie trombotiche. Negli ultimi decenni è stato dimostrato che elevati livelli di fibrinogeno aumentano il rischio di eventi trombotici (10-12). Il D-dimero è il prodotto di degradazione stabile dei legami "cross-linked" della fibrina che aumenta nel sangue sia nelle condizioni di ipercoagulabilità, sia negli eventi trombotici acuti (embolia polmonare, trombosi venosa profonda, etc.) (13). La lipoproteina(a), una lipoproteina ricca di colesterolo che contiene apoproteina(a), è considerata un fattore di rischio secondario per malattie ischemiche e in particolar modo per l'infarto miocardico e cerebrale (*stroke*) (14).

Nel nostro studio abbiamo inoltre valutato altri parametri del metabolismo lipidico quali: colesterolo totale, colesterolo HDL, trigliceridi, apo-A1 e apo-B.

Oltre ai parametri sopra indicati, è stata considerata anche la concentrazione plasmatica dell'omocisteina, una proteina che viene oggi considerata come un fattore di rischio primario per le malattie ischemiche (per esempio cardiache), più significativo dell'ipercolesterolemia (12,14).

Lo studio della coagulazione ematica è stato completato dai valori del tempo di protrombina (PT) e del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT).

Infine abbiamo ricercato la presenza di anticorpi anticardiolipina (ACLA) IgG e IgM. Anche se in letteratura numerosi sono gli studi che valutano questi parametri ematici come fattori predittivi di rischio tromboembolico in ambito neurologico e internistico, pressoché assenti sono le ricerche mirate in ambito ORL, a ricercare alterazioni di questi test nelle patologie ischemiche dell'orecchio interno.

In questo studio abbiamo ricercato la presenza di alterazioni del sistema emostatico, in pazienti giunti presso il nostro Dipartimento per APV, mentre il gruppo di controllo era costituito da pazienti affetti da Malattia di Menière in fase di riacutizzazione della malattia. In questi ultimi il quadro clinico, caratterizzato da intensa vertigine rotatoria per coinvolgimento del sistema vestibolare periferico, è sovrapponibile a quello dei pazienti con APV, ma il meccanismo patogenetico è ben conosciuto ed è rappresentato da un idrope endolinfatico.

Materiali e metodi

Lo studio è stato condotto su 45 pazienti, (21 maschi e 24 femmine) di età compresa tra 23 e 72 anni (media $56,2 \pm 15,8$ SD) affetti da APV, giunti consecutivamente alla nostra osservazione in fase acuta (com-

parsa dei sintomi da 1 a 6 ore) e ricoverati presso la III Clinica Otorinolaringoiatrica dell'Università di Pisa per l'intensità della sintomatologia vertiginosa e neurovegetativa. Il quadro clinico era caratterizzato da vertigine acuta oggettiva con nausea e/o vomito spontaneo, atteggiamento posturale atassico e nistagmo spontaneo orizzontale a direzione fissa, persistente. L'otoscopia era nella norma, non erano presenti altri segni o sintomi neurologici.

Sono stati esclusi pazienti con un'anamnesi patologica prossima positiva per trauma cranico e/o indagini di laboratorio positive (titolo di anticorpi antivirus) per infezioni da adenovirus, citomegalovirus, herpes simplex, Epstein-Barr virus, virus influenzali e rosolia.

Il gruppo di controllo era costituito da 25 pazienti (11 maschi e 14 femmine) di età compresa tra 22 e 70 anni (media $55,8 \pm 14,6$ SD) affetti da Malattia di Menière monolaterale, già in precedenza diagnosticata in accordo con i criteri proposti dal *Committee on Hearing and Equilibrium Guidelines* (1995) (15), in cura presso la nostra Clinica e giunti nuovamente alla nostra osservazione per crisi di vertigine acuta in atto.

Tutti i pazienti venivano sottoposti entro tre giorni dall'insorgenza della sintomatologia ad esame otoneurologico, comprendente lo studio del riflesso vestibolo-oculomotore (VOR) con sistema Videonistagmografico Ulmer 1.3 e studio del riflesso vestibolo-spinale (VSR) con Posturografia statica (S.Ve.P.2.5 Amplifon). Sono stati inoltre eseguiti audiometria tonale liminare e Potenziali Evocati Uditivi.

Veniva effettuata anche visita neurologica, visita oculistica ed esami ematochimici sia di routine, sia mirati a valutare il quadro emostatico dei pazienti (Tab. 1).

Non appena le condizioni generali dei pazienti lo permettevano, abbiamo eseguito Eco-Doppler dei vasi cerebro-afferenti e indagini neuroradiologiche (CT e/o MR encefalo). I pazienti del gruppo di studio e quelli del gruppo di controllo, hanno ripetuto l'esame otoneurologico, l'esame

Tab. 1 - Risultato dei test ematici (media \pm SD) nei pazienti con APV e nei pazienti con Malattia di Menière, in fase acuta e al follow-up, e valori normali.

Test ematici	FASE ACUTA		FOLLOW-UP		Valori normali
	APV	Malattia di Menière	APV	Malattia di Menière	
Fibrinogeno (mg/dl)	338.3 \pm 135.9	271.3 \pm 69.8	318.8 \pm 80.9	313.7 \pm 83.9	285 \pm 57
Lipoproteina (a) (mg/dl)	41.4 \pm 38.6	16 \pm 18.2	35.7 \pm 29.6	16.1 \pm 15.9	15.2 \pm 13.1
D-Dimero (ng/dl)	320 \pm 207.8	226.7 \pm 138.7	352.1 \pm 274.5	222.7 \pm 133	120.7 \pm 59.2
Apo-A1 (mg/dl)	151 \pm 43.8	157.2 \pm 12.8	159.6 \pm 29.4	164.1 \pm 18.2	156.3 \pm 13.5
Apo-B (mg/dl)	111.8 \pm 37.5	105.3 \pm 35.4	108.9 \pm 30.4	101.2 \pm 33.0	95 \pm 30
Colesterolo Totale(mg/dl)	218.5 \pm 51.3	211.1 \pm 32.3	215.2 \pm 33.4	203.9 \pm 30.3	190 \pm 30
Colesterolo HDL(mg/dl)	49.3 \pm 15.9	44.2 \pm 5.2	49.3 \pm 17.5	46.7 \pm 7.9	45.2 \pm 6.9
Trigliceridi (mg/dl)	150 \pm 77.6	134.9 \pm 44.5	148.4 \pm 77.8	128.2 \pm 43.5	123 \pm 37.2
Folati (ng/mL)	5.3 \pm 1.8	7.1 \pm 2.7	5.1 \pm 1.4	6.2 \pm 2.2	7.2 \pm 2.1
Antitrombina III (%)	104 \pm 12.1	106 \pm 12.6	109 \pm 13	103 \pm 14.1	104.6 \pm 13.4
ACP resistance (sec)	133 \pm 45.8	136.5 \pm 23.7	146.6 \pm 38.6	130.5 \pm 27.4	130 \pm 25
ACP/apt	4.4 \pm 1.5	4.6 \pm 1.1	4.8 \pm 1.4	4.2 \pm 1.3	4.3 \pm 1.2
PT (ratio)	0.85 \pm 0.22	0.93 \pm 0.08	0.9 \pm 0.15	0.96 \pm 0.09	1.02 \pm 0.07
APTT (sec)	31.1 \pm 8.8	29.9 \pm 2.8	30.7 \pm 4.4	28.9 \pm 2.1	29.8 \pm 2.3
Conta Leucociti (x10 ³ /mL)	9.1 \pm 2.7	6.5 \pm 1.27	7.2 \pm 1.87	6.5 \pm 1.27	6.6 \pm 1.34
Ematocrito (%)	42.8 \pm 3.7	41.6 \pm 3.4	43.3 \pm 3.7	42.3 \pm 2.9	41.5 \pm 2.9
Conta Piastrine (x10 ³ /mL)	228.2 \pm 45.1	221.3 \pm 45.5	238 \pm 41.9	222.9 \pm 47.5	220 \pm 40
Vol Piastrinico Medio(mic)	9 \pm 0.9	9 \pm 0.7	8.9 \pm 0.7	9 \pm 0.7	9 \pm 0.7
Omocisteina (mM/dl)	5.8 \pm 1.2	6.7 \pm 1.7	6 \pm 1.2	6.4 \pm 1.4	6.5 \pm 1.3
Proteina C (%)	110 \pm 21.1	111.4 \pm 10	106.9 \pm 24.1	110.8 \pm 16.7	105 \pm 12
Proteina S (%)	95.5 \pm 17.9	97 \pm 12.1	90.5 \pm 16.3	101.3 \pm 18.1	98 \pm 14
ACLA IgM	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
ACLA IgG	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo

audiometrico tonale liminare e gli esami ematochimici per la valutazione dell'emo-stasi, dopo 4-6 settimane di wash-out farmacologico.

Risultati

I risultati dei test ematici sono riportati nella Tab. 1. Il quadro otoneurologico era sovrapponibile nei due gruppi sia in fase acuta sia al follow-up, mentre gli esami ematochimici davano i seguenti risultati: in fase acuta i pazienti con APV presentavano livelli di **fibrinogeno** più elevati in maniera statisticamente significativa rispetto al gruppo di controllo (338,3 \pm 135,9 versus 271,3 \pm 69,8SD mg/dl; p< 0,05). Anche il **D-dimero** era signifi-

cativamente più alto nei pazienti APV (301 \pm 161 versus 202 \pm 113SD ng/mL; p<0,008), così come la **lipoproteina(a)** (41,4 \pm 38,6 versus 16 \pm 18,2SD mg/dl; p<0,02). Inoltre i **leucociti** e in particolare i neutrofili, erano aumentati per numero nei pazienti affetti da APV rispetto al gruppo di controllo, con una differenza statisticamente significativa (9,1 \pm 2,7 versus 6,5 \pm 1,3SD x 10³/mL; p< 0,006). La concentrazione dei **folati** era significativamente più bassa nei pazienti con APV, se comparata con il gruppo di controllo (5,3 \pm 1,8 versus 7,1 \pm 2,7SD nG/mL; p<0,04). Inoltre, sempre in fase acuta, la media dei valori di **PT** era statisticamente più bassa nei pazienti con APV (84,6 \pm 21,5 versus 93 \pm 8SD p<0,01). Per quanto riguarda gli altri esami ematochimici, non esisteva una differenza sta-

tisticamente significativa, in fase acuta, nei due gruppi (Fig. 2 e 3). Dopo un periodo di 4-6 settimane di wash-out farmacologico, la differenza tra gruppo

di studio e gruppo di controllo rimaneva significativa per: **fibrinogeno**, **D-dimero**, **lipoproteina(a)** e **folati**, mentre il numero dei **leucociti** e il **PT** rientravano nei range

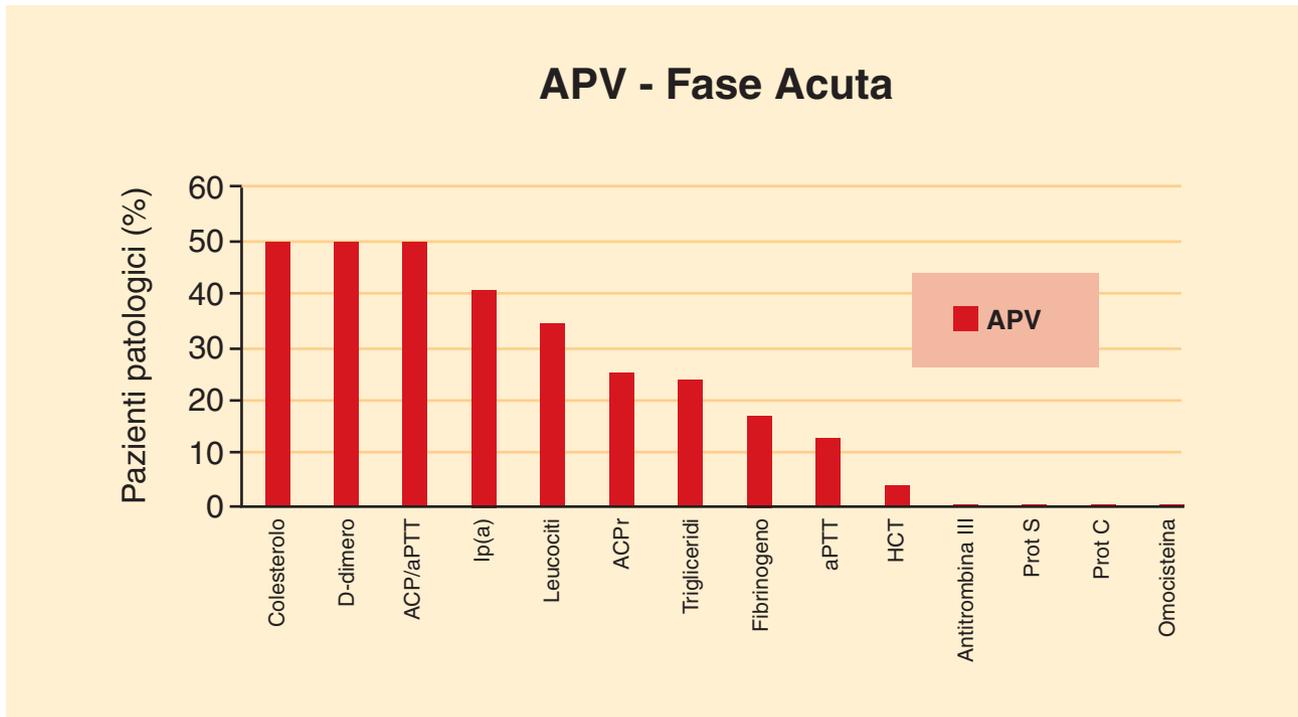


Fig. 2 – Percentuale dei pazienti APV con valori ematici patologici in fase acuta.

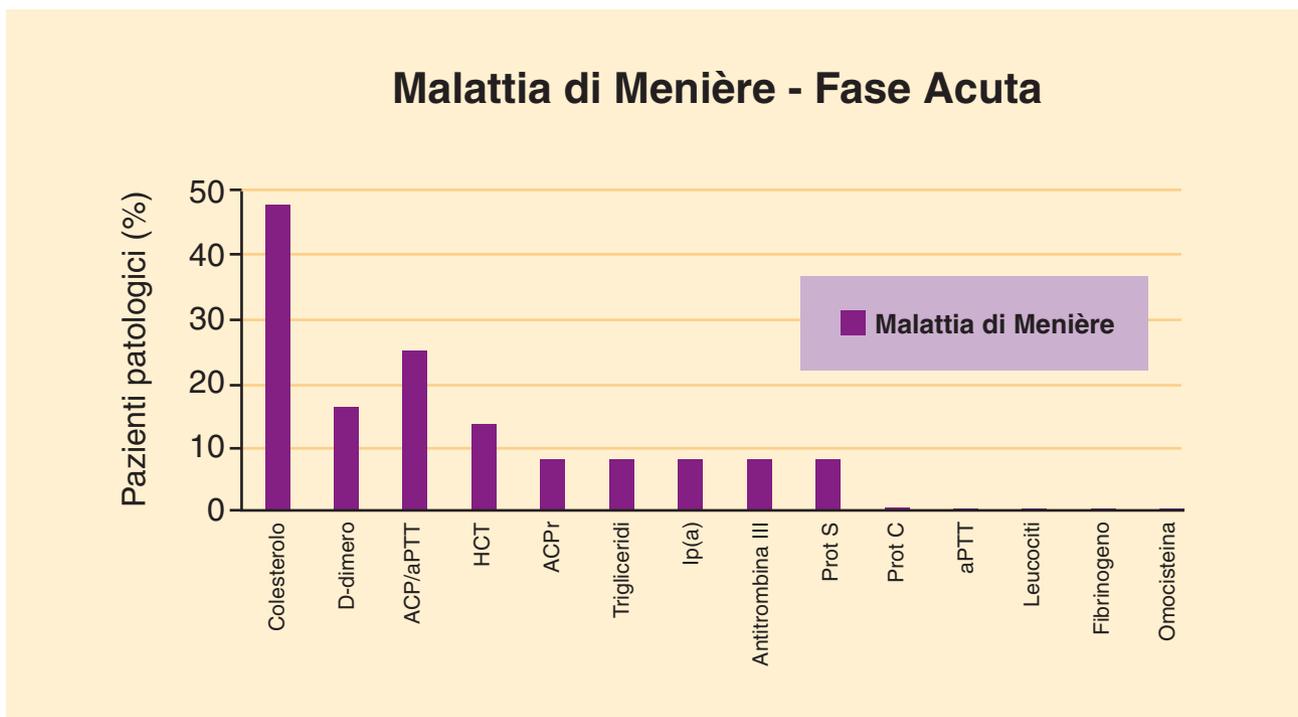


Fig. 3 – Percentuale dei pazienti affetti da Malattia di Menière con valori ematici patologici in fase acuta.

di normalità nei due gruppi. Non esistevano differenze significative per gli altri test effettuati. Da segnalare inoltre che comparando nel gruppo di studio l'**APC**

resistance in fase acuta e al follow-up, questa risultava essere più alta in fase acuta in maniera statisticamente significativa (Fig. 4 e 5).

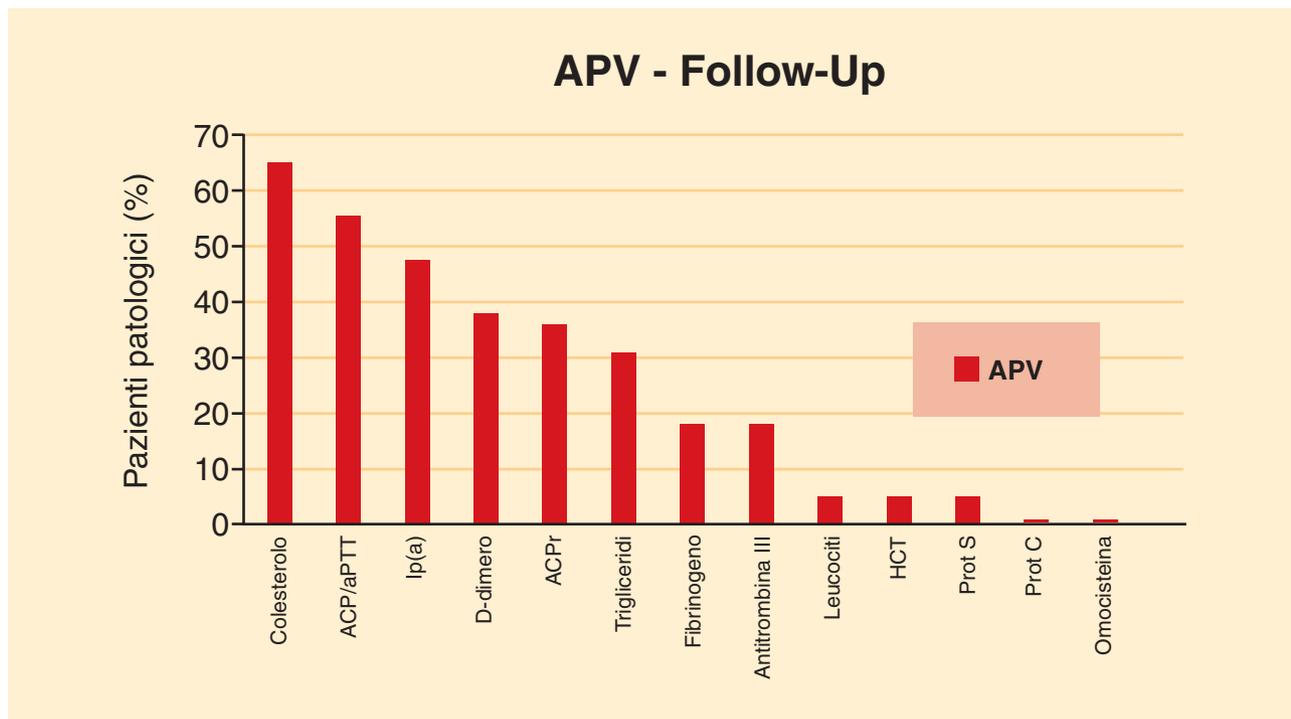


Fig. 4 – Percentuale dei pazienti APV con valori ematici patologici al follow-up.

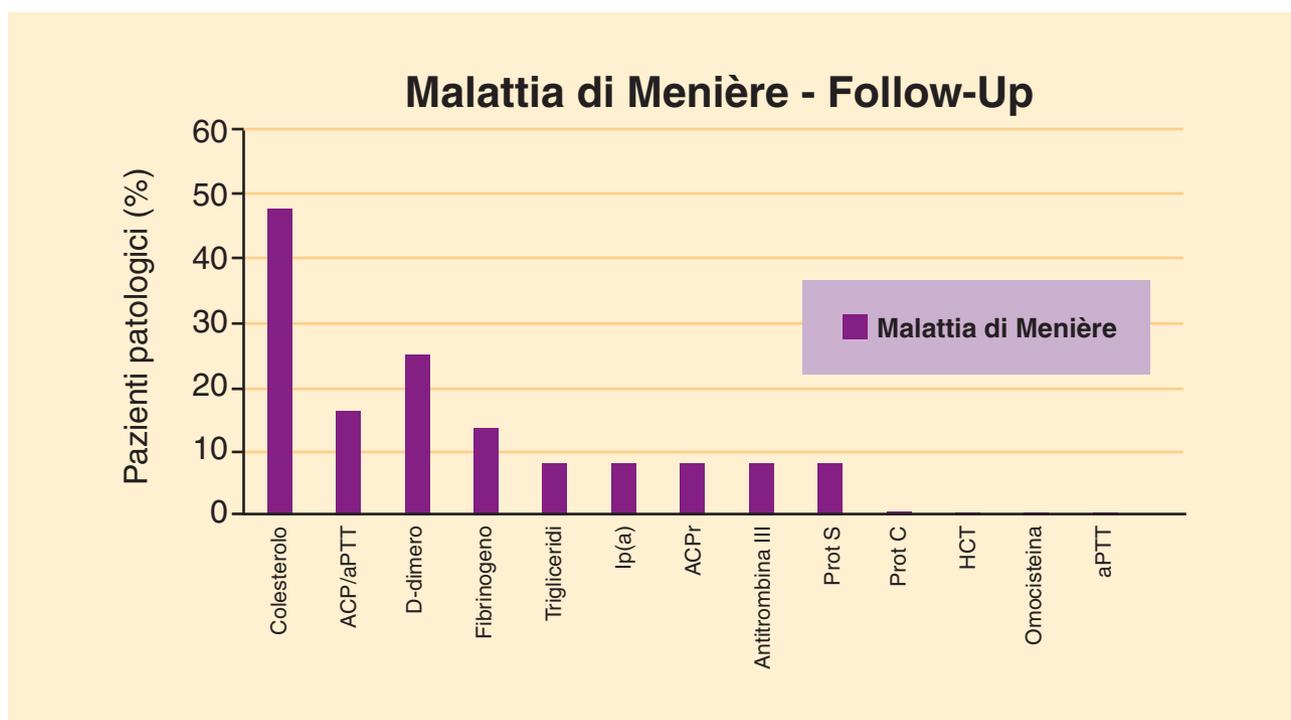


Fig. 5 – Percentuale dei pazienti affetti da Malattia di Menière con valori ematici patologici al follow-up.

Discussione

L'etiologia dell'APV è ancora notevolmente dibattuta. La causa principale è sicuramente l'infezione virale capace di danneggiare il neuroepitelio o i gangli genicolati e vestibolari (3,4).

Alcuni Autori suggeriscono che l'ischemia labirintica possa rivestire un ruolo patogenetico importante nei pazienti affetti da iperviscosità ematica (come nei casi di policitemia primaria e secondaria), in altre malattie mieloproliferative, quali la macroglobulinemia o l'ipergammaglobulinemia (16-18), oppure nel corso di malattie metaboliche (19-20). In questi pazienti l'ischemia labirintica potrebbe essere solo un segno di una più ampia insufficienza vertebro-basilare, però in questo caso saranno presenti anche altri segni neurologici espressione del coinvolgimento della fossa cranica posteriore, oppure potrebbe essere un'ischemia selettiva con interessamento del solo labirinto (5,6).

A tutt'oggi non si rilevano dati in letteratura che dimostrassero la presenza di alterazioni dell'emostasi di natura genetica o acquisita, in grado di supportare l'ipotesi ischemica nei pazienti affetti da APV; nella maggior parte dei casi infatti la diagnosi era di tipo presuntivo.

In questo studio abbiamo riscontrato multiple e importanti alterazioni dell'emostasi in una percentuale elevata di pazienti APV (54%) rispetto al gruppo di controllo (26%) e, dato che entrambe le popolazioni studiate presentavano una crisi vertiginosa acuta con intensa sintomatologia neurovegetativa, tali alterazioni non si potevano considerare come una conseguenza dell'attacco vertiginoso.

L'analisi dei risultati ematochimici da noi ottenuti ci fa ritenere che la riduzione del tempo di protrombina (**PT**) nei pazienti con APV in fase acuta, sia spiegabile in base ad un'accelerazione della via estrinseca della coagulazione, probabilmente correlata ad un incremento della concentrazione plasmatica dei fattori VII, II e/o X.

Il significativo incremento nei pazienti APV della resistenza alla proteina C attivata (**APC resistance**) nel corso della crisi vertiginosa, rispetto al follow-up, è indicativo di un incremento dei livelli plasmatici del fattore II e/o VIII, espressione di uno stato di ipercoagulazione.

Anche una più elevata concentrazione plasmatica di **fibrinogeno** in questi pazienti, sia in fase acuta sia al follow-up, sottolinea una condizione pro-trombotica di base. Il fibrinogeno infatti viene ormai da tempo considerato un fattore di rischio indipendente per le malattie cardiovascolari.

In una significativa percentuale di pazienti APV (47,8%) abbiamo osservato elevati livelli plasmatici di **D-dimero** non solo durante la fase acuta, ma anche al controllo, evidenziando un persistere nel tempo di uno stato di ipercoagulazione. Nel gruppo di controllo costituito da pazienti con Malattia di Menière i livelli di D-dimero erano superiori ai livelli di normalità (300 nanogrammi/ml) solo nel 33% dei casi in fase acuta e nel 13% al follow-up.

Nel corso della crisi vertiginosa abbiamo rilevato inoltre un transitorio aumento del numero dei **leucociti** nei pazienti APV, spiegabile sulla base di una mobilitazione delle cellule bianche marginate, in particolare modo dei neutrofili. Come conseguenza si determina un aumento della viscosità ematica, in quanto la viscosità intrinseca di una cellula bianca è 1000 volte maggiore rispetto a quella degli eritrociti.

Sulla base dei risultati da noi ottenuti, riteniamo che le alterazioni del sistema emostatico possano giocare un ruolo importante nella patogenesi della vestibolopatia acuta periferica unilaterale. Queste osservazioni suggeriscono di sottoporre i pazienti affetti da APV ad un'accurata analisi dello stato emostatico per verificare una possibile origine vascolare della patologia, con importanti risvolti terapeutici sia per il trattamento della fase acuta, sia per programmare un'adeguata prevenzione mirata ad evitare recidive nel tempo.

Studi prospettici saranno utili per capire se le alterazioni dei parametri emostatici da noi studiati possano predire la labirintopatia acuta unilaterale e le forme ricorrenti di APV.

Bibliografia

1. Böhmer A. Acute unilateral peripheral vestibulopathy. In: Baloh RV, Halmagyi GM, editors. Disorders of the vestibular system. Oxford University Press 1996, p.318-27.
2. Bamiau RA, Davies RA, McKee M, et al. The effect of severity of unilateral vestibular dysfunction on symptoms, disabilities and handicap in vertiginous patients. Clin Otolaryngol 1999; 24:31-8.
3. Arbusow V, Schulz P, Strupp M, et al. Distribution of herpes simplex virus type 1 in human geniculate and vestibular ganglia: implications for vestibular neuritis. Ann Neurol 1999; 46:416-9.
4. Baloh RW. Vertigo. Lancet 1998; 352:1841-6.
5. Grad A, Baloh RW. Vertigo of vascular origin. Clinical and electronystagmographic features in 84 cases. Arch Neurol 1989; 46:281-4.
6. Gomez CR, Cruz-Flores S, Malkoff MD, et al. Isolated vertigo as a manifestation of vertebrobasilar ischemia. Neurology 1996; 47:94-7.
7. The British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the investigation and management of thrombophilia. J Clin Pathol 1990; 43:703-9.
8. van der Bom JG, Bots ML, van Vliet H, et al. Antithrombin and atherosclerosis in the Rotterdam Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1996; 16:864-7.
9. Sagripanti A, Carpi A. Natural anticoagulants, aging, and thromboembolism. Experimental Gerontology 1998; 33:891-6.
10. Meade TW, Chakrabarti R, Haines AP, et al. Haemostatic function and cardiovascular death: Early results of a prospective study. Lancet 1980; 1050-5.
11. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, et al. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. JAMA 1987; 258:1183-6.
12. Lowe GD, Rumley A, Woodward M, et al. Epidemiology of coagulation factors, inhibitors and activation markers: The Third Glasgow MONICA Survey. I Br J Haematol 1997; 97:775-84.
13. Rylatt DB, Blake AS, Cottis LE. An immunoassay for human D-dimer using monoclonal antibodies. Thromb Res 1983; 31:767-78.
14. Cressman MD, Heyka RJ, Paganini EP, et al. Lipoprotein (a) is an independent risk factor for cardiovascular disease in hemodialysis patients. Circulation 1992; 86:475-82.
15. Committee on Hearing and Equilibrium: Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Ménière's disease. Otolaryngol Head Neck Surg 1995; 113:181-5.
16. Andrews JC, Hoover LC, Lee RS, et al. Vertigo in the hyperviscosity syndrome. Otolaryngol Head Neck Surg 1988; 98:144-9.
17. Asakura M, Kato I, Takahashi K, et al. Increased platelet aggregability in patients with vertigo, sudden deafness and facial palsy. Acta Otolaryngol (Stock) Suppl 1995; 520:399-400.
18. De Ciccio M, Fattori B, Carpi A, et al. Vestibular disorders in primary thrombocytosis. J Otolaryngol 1999; 28:318-24.
19. Lehrer JF, Poole DC, Seaman M, et al. Identification and treatment of metabolic abnormalities in patients with vertigo. Arch Intern Med 1986; 146:1497-500.
20. Rybak LP. Metabolic disorders of the vestibular system. Otolaryngol Head Neck Surg 1995; 112: 128-32.

