

otoneurologia 2000

PERCORSI PLURIDISCIPLINARI NEL LABIRINTO DEI DISTURBI AUDIO-VESTIBOLARI

Neurobiologia del labirinto ed interazioni sensomotorie: un network complesso

- **IPOACUSIA E ACUFENI: IL CASO DELL'ASPIRINA**
Giorgio Guidetti
- **ACUFENI SOGGETTIVI DI PRESUNTA ORIGINE VASCOLARE:
ESPERIENZA DI TERAPIA CAUSALE CON SULODEXIDE**
Federico Ingria
- **TERAPIA DEGLI ACUFENI NELL'ANZIANO: ESPERIENZA CLINICA CON SULODEXIDE**
Francesco Latorre
- **PARALISI FACCIALE RITARDATA POST TIMPANOPLASTICA CHIUSA: RECUPERO FUNZIONALE CON ACIDO α -LIPOICO (ALA)**
Antonio Frisina
- **SUONO COME DROGA: EFFETTI DELL'ATTIVAZIONE SACCULARE SUL SISTEMA SENSOMOTORIO**
Aldo Messina
- **LA VERTIGINE DAL GRAN RIDERE: POTERE TERAPEUTICO DELLA RISATA**
Aldo Messina

Focus on Ipoacusic Neurosensoriali

PRIME EVIDENZE IN CLINICA SUL DANNO COCLEARE
DA STRESS OSSIDATIVO

Focus on Barriera Emato-Labirintica

GLICOCALICE (GAGs): RUOLO NELLA TRASMISSIONE
DEI SEGNALI ACUSTICI

Otoneurologia 2000

PERCORSI PLURIDISCIPLINARI
NEL LABIRINTO DEI DISTURBI AUDIO-VESTIBOLARI

Serie editoriale:

CLINICAL CASE MANAGEMENT

Aggiornamento periodico:

OTONEUROLOGIA 2000

Giugno 2010 / n. 31

Coordinamento Scientifico:

Dr. Giorgio Guidetti

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

Redazione: *Adriana Russo*

Coordinamento editoriale

Grafica e Prestampa:

Mediserve Editoria & Formazione



MEDISERVE
EDITORIA E FORMAZIONE

© 1999-2010 **MEDISERVE S.r.l**

Milano - Napoli

Neurobiologia del labirinto ed interazioni sensomotorie: un network complesso

Nella review, proposta dal prof. G. Guidetti, delle più recenti evidenze cliniche e della ricerca di base sui meccanismi della ototossicità di salicilati e Fans, viene inquadrato l'aumentato rischio di sviluppare acufeni e ipoacusia non reversibile che si associa all'uso regolare di dosaggi elevati di questi farmaci, e che risulta maggiore negli uomini più giovani.

Due reports (di F. Ingria e F. Latorre) sono dedicati all'esperienza clinica del trattamento dell'acufene (rispettivamente, di presunta origine vascolare e in soggetti anziani) con il "farmaco di parete" Sulodexide (GAGs). L'articolo di A. Frisina documenta un caso clinico di recupero funzionale del nervo facciale, in un paziente con paralisi facciale ritardata post timpanoplastica, trattato con Acido α -Lipoico (ALA).

Infine, con due articoli dedicati al suono come droga e alla vertigine (piacevole) scatenata dal gran ridere, il prof. A. Messina propone un affascinante percorso di esplorazione del complesso network di interazioni neurofisiologiche tra sistema audio-vestibolare e sistema sensomotorio.

Nei Focus, approfondimenti sul danno cocleare da stress ossidativo e sul ruolo del glicocalice di GAGs nella trasmissione dei segnali acustici.

SOMMARIO

Ipoacusia e acufeni: il caso dell'aspirina . . . 3
Giorgio Guidetti

Acufeni soggettivi di presunta origine vascolare: esperienza di terapia causale con Sulodexide 13
Federico Ingria

Terapia degli acufeni nell'anziano: esperienza clinica con Sulodexide 18
Francesco Latorre

Paralisi facciale ritardata post timpanoplastica chiusa: recupero funzionale con Acido α -Lipoico (ALA) 21
Antonio Frisina

Suono come droga: effetti dell'attivazione sacculare sul sistema sensomotorio 24
Aldo Messina

La vertigine dal gran ridere: potere terapeutico della risata 32
Aldo Messina

Focus on Ipoacusie Neurosensoriali
Prime evidenze in clinica sul danno cocleare da stress ossidativo 37

Focus on Barriera Emato-Labirintica
Glicocalice (GAGs): ruolo nella trasmissione dei segnali acustici 39

Ipoacusia e acufeni: il caso dell'aspirina

Nuove evidenze cliniche e della ricerca di base nello studio della ototossicità dei farmaci

Giorgio Guidetti

Servizio di Audio-Vestibologia e Rieducazione Vestibolare, Azienda Unitaria Sanitaria Locale di Modena

Messaggi chiave

1. Gli effetti ototossici dell'acido acetilsalicilico (principio attivo dell'aspirina) associati a dosi elevate del farmaco sono ben noti e si manifestano prevalentemente con acufeni, perdita d'udito e alterazioni dei suoni percepiti.
2. I principali risultati di uno studio clinico osservazionale appena pubblicato, condotto su quasi 27.000 uomini, confermano che l'uso regolare di dosaggi elevati di acido acetilsalicilico, paracetamolo o FANS è associato ad un aumentato rischio di perdita stabile d'udito. Rischio che tende ad essere maggiore negli uomini più giovani.
3. Recenti studi pre-clinici su modelli animali e in vitro, portano nuovi contributi alla comprensione dei possibili meccanismi neurofisiopatologici con cui i salicilati producono i danni delle strutture della via uditiva responsabili di ipoacusia e tinnito.

Ipoacusia e tinnito

L'ipoacusia è uno dei disturbi sensoriali più comuni, da cui sono affetti, ad esempio negli USA, più di 36 milioni di persone. L'American Survey (NHANES) ha dimostrato che l'ipoacusia non solo prevale principalmente tra gli anziani, ma approssimativamente un terzo delle persone dai 40 ai 49 anni già soffre di questo disturbo. Negli adulti di 48 anni e oltre, l'incidenza a 5 anni di sviluppare perdita di udito è del 21%. Perfino una perdita di udito moderata può compromettere la capacità di comprendere un discorso in presenza di rumore di sottofondo o quando parlano più persone contemporaneamente, circostanza che induce isolamento sociale, depressione e qualità della vita più scarsa (1). L'improvvisa perdita d'udito neurosensoriale solitamente è unilaterale e può essere associata a tinnito e vertigini. Nella maggior parte dei casi la causa non è definita e vengono ipotizzate cause infettive, vascolari e immunitarie (2).

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, nonostante molti riescano ad adattarsi positivamente a questa situazione neurosensoriale, altri vivono questa esperienza come una condizione invalidante (3). La prevalenza del tinnito aumenta con l'età e vi è un'alta incidenza associata a ipoacusia sia indotta da rumore sia correlata all'età. Nonostante vi siano molte teorie che riguardano la fisiopatologia

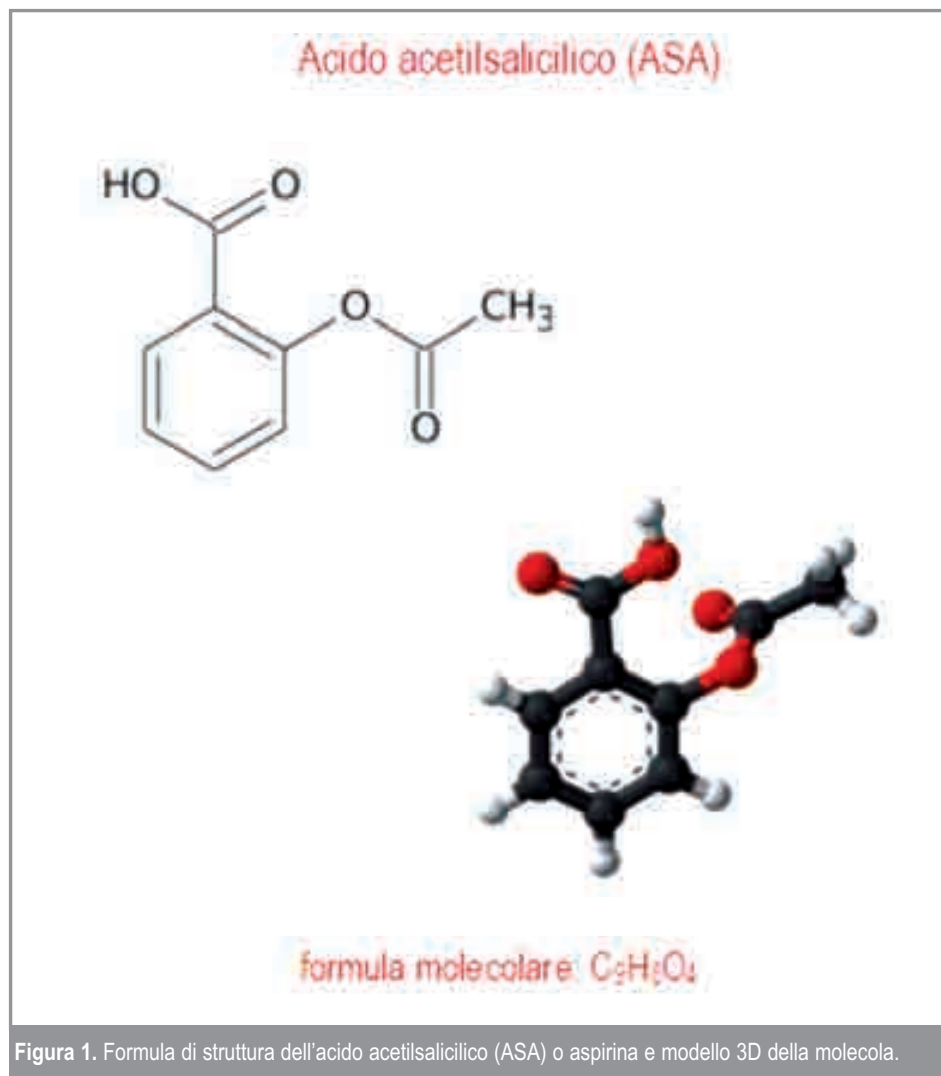
del tinnito, il meccanismo preciso resta ancora da spiegare. La più consistente di queste è l'ipotesi che il tinnito si presenti come risultato di un'attività neurale aberrante in qualche sede lungo l'asse uditivo e di abnormi meccanismi centrali di risposta a questa condizione, con coinvolgimento anche di network limbici ed emozionali. La terapia degli acufeni rimane incerta, nonostante il gran numero di interventi terapeutici e studi che vengono proposti come efficaci (4).

Ototossicità dell'aspirina

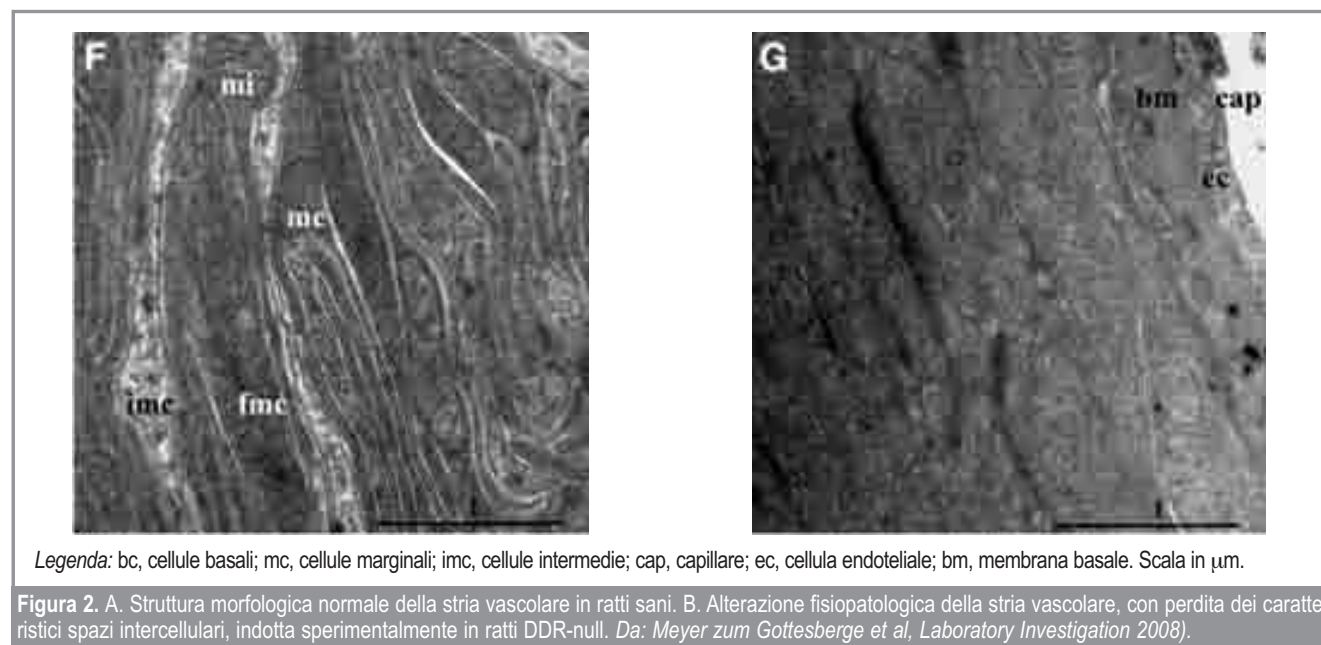
Poco dopo la sintesi della molecola dell'acido acetilsalicilico (ASA) (Figura 1) comunemente noto con il nome commerciale di aspirina, quasi 150 anni fa, furono riferiti i suoi effetti ototossici, associati a dosi elevate del farmaco impiegate nel trattamento di malattie croniche infiammatorie. Tinnito, perdita della sensibilità acustica assoluta e alterazioni dei suoni percepiti sono i tre disturbi uditivi descritti nell'uomo dopo l'assunzione di dosi elevate di salicilato.

Queste alterazioni si sviluppano nei primi giorni del trattamento ma possono poi stabilizzarsi, presentare livelli variabili o diminuire, e sono reversibili nel giro di pochi giorni dalla sospensione del trattamento. Posso presentarsi anche a poche ore dall'assunzione di una dose estremamente elevata. Le reazioni individuali variano notevolmente a seconda della specifica suscettibilità alla ototossicità indotta da salicilato (5).

Gli effetti ototossici dei salicilati a dosi elevate, la perdita d'udito reversibile e l'acufene sono ben documentati. 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 cambiamenti biochimici ed elettrofisiologici che alterano la conduttanza della membrana delle cellule ciliate esterne e provocano vasocostrizione nel microcircolo dell'orecchio interno, probabilmente mediato dall'attività anti-prostaglandina. Anche dosi elevate di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) sono risultate tossiche sia in studi su animali sia in casi clinici umani. Simili ai salicilati, i FANS inibiscono la ciclo-ossigenasi e diminuiscono l'attività della prostaglandina, potenzialmente riducendo 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 (Figura 2). La degenerazione della *stria vascularis*, regione della coclea altamente vascolarizzata e metabolicamente attiva, rappresenta una notevole alterazione fisiologia che può ridurre il potenziale endolinfatico e la funzione di amplificatore della coclea (1) (vedi Box "Ruolo della stria vascolare nella fisiologia dei fluidi endolinfatici").



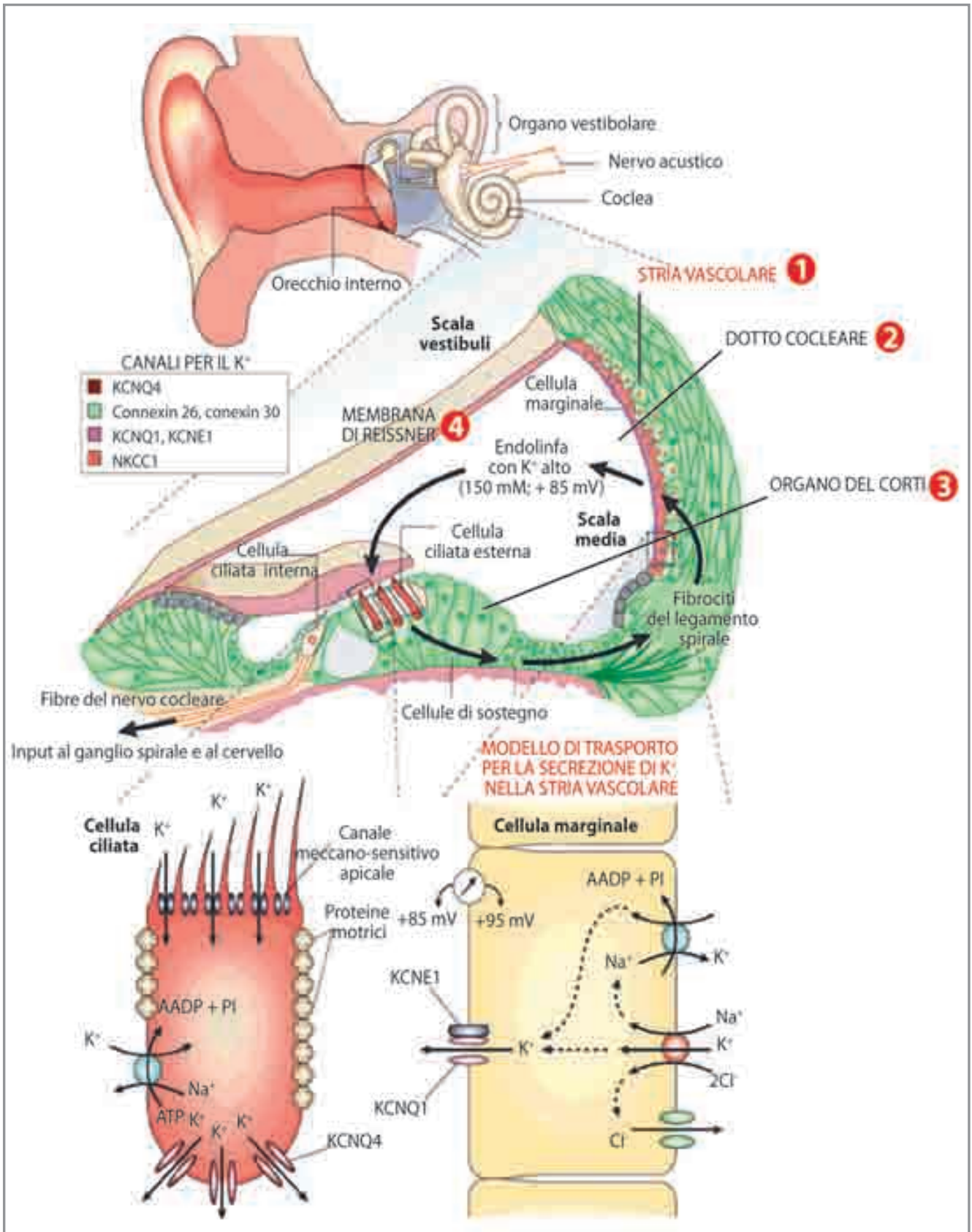


Figura 3. Rappresentazione schematica dei meccanismi di riciclaggio del potassio (K⁺) nella scala media dell'orecchio interno. Da: *Nature Reviews/Neuroscience* (<http://www.nature.com>).

STUDI CLINICI

L'uso regolare dell'aspirina, di FANS o di paracetamolo aumenta il rischio di perdita della capacità uditiva nell'uomo, soprattutto nei soggetti giovani (Curhan et al, Am J Med 2010) (1)

Recentemente è stato pubblicato uno studio osservazionale prospettico che non solo conferma l'ototossicità dell'aspirina in particolare, ma segnala il suo uso come possibile fattore di rischio per l'insorgenza di ipoacusia, soprattutto nelle fasce di età più giovani. Nel dettaglio è stata esaminata l'associazione indipendente tra perdita d'udito e uso regolare di aspirina, FANS e paracetamolo in 26.917 uomini tra i 40-74 anni a partire dal 1986. I partecipanti allo studio hanno completato questionari dettagliati con frequenza biennale. L'analisi di regressione del rischio proporzionale, multivariata di Cox è stata utilizzata per escludere i potenziali fattori che potessero inficiare la validità statistica del risultato dell'indagine. Le covariabili prese in considerazione nell'analisi multivariata hanno incluso: età, razza, indice di massa corporea (BMI), assunzione di alcool o folati, attività fisica, fumo, ipertensione, diabete, malattie cardiovascolari, colesterolo elevato e uso di furosemide. Per esaminare se la relazione tra uso regolare di analgesici e perdita d'udito variava in base all'età, sono state eseguite analisi stratificate per 3 gruppi di età <50 anni, 50-59 anni, 60 anni e oltre. Analisi secondarie hanno esaminato l'associazione tra la durata dell'uso regolare di analgesici e la perdita d'udito. La durata dell'uso regolare di aspirina è stata classificata secondo gli anni di somministrazione regolare (0, 1-4, 5-8, >8).

RISULTATI. Durante i 369.079 anni-persona di follow-up, sono stati riportati 3488 casi accidentali di perdita d'udito. L'uso regolare di ciascun analgesico è stato associato indipendentemente al

rischio aumentato di perdita d'udito. I tassi aggiustati di rischio multivariato di perdita d'udito nei consumatori regolari (2 o più volte alla settimana) rispetto a coloro che assumevano specifici analgesici meno di 2 volte alla settimana erano 1.12 (intervallo di confidenza [IC] 95%, 1.04-1.20) per l'aspirina, 1.21 per i FANS (IC 95%, 1.11-1.33), e 1.22 (IC 95%, 1.07-1.39) per il paracetamolo. Per i FANS e il paracetamolo, il rischio aumenta in funzione di una maggiore durata dell'assunzione regolare. La consistenza dell'associazione è risultata sostanzialmente più elevata negli uomini più giovani. Per gli uomini più giovani di 50 anni, il tasso di rischio di perdita d'udito è infatti 1.33 per l'assunzione regolare di aspirina, 1.61 per i FANS e 1.99 per il paracetamolo.

Generalmente, l'uso concomitante di più di una classe di analgesici sembra associarsi ad un tasso maggiore di perdita d'udito. Per l'assunzione combinata di 2 analgesici, il rischio è risultato più alto per l'uso di FANS e paracetamolo (RR 1.58 [IC 95%, 1.16-2.16]), a confronto con quanti non avevano assunto regolarmente alcun analgesico. Questo rischio è risultato simile a quello dovuto all'impiego regolare di tutti e 3 gli analgesici (RR 1.60 [IC 95%, 1.23-2.09]).

I risultati sono riportati nelle tabelle 1, 2, e 3.

STUDI PRE-CLINICI SUI RATTI

Il salicilato aumenta il "guadagno" del sistema uditivo centrale (Sun et al, Neuroscience 2009) (6)

Una questione stimolante per la ricerca sul tinnito è l'identificazione del generatore neurale del tinnito nella coclea e/o nel sistema uditivo centrale (Central Auditory System o CAS). Sebbene il suono fantasma del tinnito sia indotto abitualmente dall'esposizione al rumore o da farmaci ototossici, evidenze sempre più numerose dimostrano che il danno cocleare indotto da rumore e da farmaci, che riduce la funzione di output della coclea, induce una pleora di cambiamenti funzionali nel CAS. In molti casi di danno cocleare, il CAS sembra aumentare il suo livello di sensibilità per compensare la ridotta funzione di input neurosensoriale dalla coclea. Un aumento eccessivo nel guadagno centrale può innalzare il livello del suono fantasma del tinnito in condizioni di quiete, così come un'intolleranza ai suoni alti (iperacusia).

I meccanismi che generano un aumento nella sensibilità centrale non sono chiari.

RUOLO DELLA STRIA VASCOLARE NELLA FISILOGIA DEI FLUIDI ENDOLINFATICI

La **stria vascolare** (1) è l'epitelio riccamente vascolarizzato che riveste la parete laterale del dotto cocleare (2), delimitato sugli altri due lati dall'organo del Corti (3) (che è immerso nell'endolinfa e, mediante le cellule ciliate, traduce gli stimoli sensoriali meccanici – suono – in segnali elettrici) e dalla membrana di Reissner (4). Queste strutture concorrono in modo indipendente e coordinato all'**omeostasi dell'endolinfa** della scala media, che ha concentrazione alta di K⁺ e potenziale positivo.

L'organizzazione cellulare della stria vascolare, con tre tipi di cellule in serie – basali, intermedie e marginali – potrebbe essere responsabile della genesi del potenziale endococleare. Probabilmente, il **potenziale positivo all'interno della scala media** è generato da un epitelio di cellule basali e intermedie che si trovano al di sotto delle cellule marginali. È stato stabilito con certezza che **la stria vascolare è responsabile della secrezione di K⁺ nell'endolinfa**. Anche i trasportatori implicati nel trasporto di K⁺ sono stati per la maggior parte identificati e localizzati nelle diverse cellule che formano la stria vascolare. **Le cellule marginali**, che ricoprono il bordo del canale endolinfatico, **giocano un ruolo chiave negli scambi ionici e nella formazione del potenziale dell'endolinfa**. Il potassio secreto nell'endolinfa dalla stria vascolare entra nelle cellule ciliate attraverso i canali mecano-sensitivi apicali dello ione K⁺, e lascia probabilmente le cellule ciliate esterne attraverso i canali KCNQ4. Il potassio è poi riutilizzato nella stria vascolare attraverso le cellule di sostegno e i fibrociti del legamento spirale per un altro giro di secrezione.

I progressi compiuti dalla ricerca sperimentale nella caratterizzazione molecolare dei sistemi di trasporto idroelettrolitici implicati nella fisiologia dei fluidi dell'orecchio interno hanno permesso di comprendere meglio alcune patologie, particolarmente nel campo delle sordità genetiche e della malattia di Menière. In futuro, queste conoscenze dovrebbero permettere lo sviluppo di nuovi approcci terapeutici a ipoacusia, vertigini e altre disfunzioni audio-vestibolari legate ad anomalie di questi trasporti.

DURATA DELL'USO (ANNI)	CASI IPOACUSIA	ANNI-PERSONA	RISCHIO RELATIVO ADATTATO PER ETÀ	RISCHIO RELATIVO MULTIVARIATO*
ASPIRINA				
0	1.042	156.188	1,0	1,0
1-4	1.122	108.177	1,35 (1,24-1,46)	1,28 (1,17-1,40)
5-8	687	56.431	1,34 (1,22-1,48)	1,30 (1,17-1,44)
>8	637	48.282	1,26 (1,14-1,40)	1,17 (1,04-1,31)
FANS				
0	2.409	284.706	1,0	1,0
1-4	721	59.774	1,30 (1,20-1,42)	1,23 (1,12-1,34)
>4	358	24.600	1,41 (1,26-1,57)	1,33 (1,18-1,49)
PARACETAMOLO				
0	2.897	320.893	1,0	1,0
1-4	420	36.348	1,23 (1,11-1,36)	1,19 (1,07-1,32)
>4	171	511.838	1,39 (1,19-1,62)	1,33 (1,14-1,56)

FANS = farmaci antinfiammatori non steroidei
*Adattati per età, indice di massa corporea, alcool, attività fisica, folati, fumo, ipertensione, diabete, professione, e razza.

TABELLA 1 – Rischio Relativo (IC 95%) di ipoacusia (adattato per età e multivariato) associato alla durata dell'assunzione dell'analgescico (1).

ANALGESICO	ETÀ <50 ANNI	ETÀ 50-59 ANNI	ETÀ 60+ ANNI
ASPIRINA			
Adattato per età	1,32 (1,02-1,69)	1,36 (1,20-1,54)	1,03 (0,94-1,12)
Multivariato	1,33 (1,03-1,72)	1,33 (1,17-1,50)	1,02 (0,93-1,11)
FANS			
Adattato per età	1,59 (1,14-2,23)	1,35 (1,15-1,58)	1,17 (1,04-1,31)
Multivariato	1,61 (1,15-2,26)	1,32 (1,13-1,55)	1,16 (1,03-1,30)
ACETAMINOFENE			
Adattato per età	1,91 (1,29-2,82)	1,37 (1,09-1,73)	1,17 (0,99-1,37)
Multivariato	1,99 (1,34-2,95)	1,38 (1,09-1,74)	1,16 (0,99-1,37)

FANS = farmaci antinfiammatori non steroidei
*Adattati per età, indice di massa corporea, alcool, attività fisica, folati, fumo, ipertensione, diabete, professione, e razza.

TABELLA 2 – Stratificazione per età del Rischio Relativo (IC 95%) di ipoacusia (adattato per età e multivariato*) associato ad uso di analgesici (1).

ANALGESICI	CASI IPOACUSIA	ANNI-PERSONA	RISCHIO RELATIVO ADATTATO PER ETÀ	RISCHIO RELATIVO MULTIVARIATO*
NESSUNO	1.378	182.380	1,0	1,0
TUTTI E 3 GLI ANALGESICI	60	3.809	1,75 (1,35-2,26)	1,60 (1,23-2,09)
FANS + ACETAMINOFENE	43	3.015	1,72 (1,27-2,32)	1,58 (1,16-2,16)
ASPIRINA + ACETAMINOFENE	97	7.769	1,44 (1,17-1,76)	1,40 (1,13-1,73)
ASPIRINA + FANS	250	19.832	1,37 (1,20-1,57)	1,25 (1,09-1,44)

FANS = farmaci antinfiammatori non steroidei
*Adattati per età, indice di massa corporea, alcool, attività fisica, folati, fumo, ipertensione, diabete, professione, e razza.

TABELLA 3 – Rischio Relativo (IC 95%) di ipoacusia (adattato per età e multivariato) associato ad uso regolare concomitante di più di un tipo di analgesico (1).

È stata teorizzata la gemmazione sinaptica; tuttavia, poiché alcuni mutamenti di sensibilità si presentano entro un'ora dal trauma cocleare, è improbabile che la formazione di nuove sinapsi abbia un ruolo significativo. Un'ipotesi alternativa è che il CAS abbia un circuito neurale intrinseco in grado di modulare rapidamente la quota di attività neurale che dalla coclea si trasferisce alla via uditiva centrale.

I neurotrasmettitori come il GABA e il glutammato e i loro recettori possono rispondere rapidamente agli input mutanti o ai pattern di attività e potrebbero giocare un ruolo maggiore nella modulazione della sensibilità del CAS.

Circa il 50% dei pazienti che assumono regolarmente grandi quantità di aspirina per trattare l'artrite riportano tinnito e perdita d'udito. Dosi elevate di salicilato inducono in modo attendibile tinnito transitorio negli esseri umani e numerosi e differenti modelli comportamentali hanno identificato dosi di salicilato che inducono in modo attendibile il tinnito negli animali.

Studi hanno mostrato che il salicilato riduce la sensibilità della coclea bloccando l'elettromotilità basata sulla prestina delle cellule ciliate esterne, riducendo l'output neurale della coclea. Tuttavia, gli effetti del salicilato non sono confinati alla coclea. Studi su campioni di corteccia uditiva del cervello ha mostrato recentemente che dosi elevate di salicilato possono ridurre notevolmente le correnti inibitorie postsinaptiche, suggerendo un effetto diretto del salicilato nel CAS.

Recentemente, Sun e colleghi (6) hanno gettato ulteriore luce su questo argomento tramite uno studio *in vivo* sui ratti.

RISULTATI. L'iniezione sistemica di 250 mg/kg di salicilato, una dose che in modo attendibile induce il tinnito nei ratti, ha ridotto significativamente la produzione evocata del suono dalla coclea del ratto. Paradossalmente, il salicilato ha notevolmente ampliato il campo del potenziale uditivo evocato uditivo nella corteccia uditiva (AC) dei ratti vigili, ma non nel collicolo inferiore (IC). Nei ratti anestetizzati con isoflurano, che aumenta l'inibizione GABA-mediata, l'incremento di amplificazione dell'AC indotta da salicilato è stata abolita, mentre la ketamina, che blocca i recettori dell'N-metil-D-aspartato, ha ulteriormente incrementato l'amplificazione dell'AC indotta da salicilato. L'applicazione diretta del salicilato alla coclea, tuttavia, ha ridotto l'ampiezza della risposta di coclea, IC e AC, suggerendo che l'incremento di amplificazione dell'AC indotto dall'iniezione sistemica di salicilato non origina dalla coclea. Per identificare un fenomeno correlato comportamentale dell'innalzamento dell'AC indotto da salicilato, il riflesso di "startle" acustico (risposta d'allarme allo stimolo acustico) è stato misurato prima e dopo il trattamento con salicilato. Il salicilato ha notevolmente aumentato l'ampiezza della risposta del riflesso di startle acustico.

Globalmente, questi risultati mostrano che dosi elevate di salicilato aumentano la sensibilità del sistema uditivo centrale, presumibilmente per inibizione della down-regulation GABA-mediata, che conduce ad una abnorme risposta del riflesso di startle acustico. L'eccessivo riflesso di startle acustico può essere il correlato comportamentale dell'iperacusia che spesso accompagna il tinnito e la perdita d'udito.

In figura 4 i risultati dell'aumento della risposta acustica d'allarme indotta dalla somministrazione dei salicilati.

"Troppo di una cosa buona...": il trattamento a lungo termine con salicilato rafforza la funzione delle cellule ciliate esterne ma riduce l'attività neurale uditiva (Chen et al, Hear Res 2010) (7)

Gli esperimenti animali hanno mostrato perdite della sensibilità cocleare fino a 40-50 dB e riduzioni nell'emissione di prodotti di distorsione otoacustici (DPOAE) dopo il trattamento con dosi elevate di salicilato, queste alterazioni indotte dal salicilato sono state recuperate completamente in pochi giorni. In base alla DPOAE e all'analisi della funzione input/output (I/O) dei potenziali d'azione compositi (CAP) della coclea, il salicilato sembra avere come bersaglio specifico il processo attivo cocleare o amplificatore cocleare. Così, la perdita temporanea della sensibilità cocleare indotta da salicilato risulterebbe da una disfunzione reversibile delle cellule ciliate esterne (OHC). Presumibilmente il salicilato si lega competitivamente alla prestina, determinando un'eliminazione reversibile dell'elettromotilità dell'OHC e perdita temporanea della DPOAE e dell'amplificazione cocleare.

In contrasto con la perdita funzionale in acuto, la DPOAE si innalza dopo un trattamento con salicilato cronico a dose elevata. Il miglioramento nell'ampiezza della DPOAE è stato associato ad aumentata elettromotilità dell'OHC e ad elevata espressione della prestina.

Globalmente, i miglioramenti di DPOAE, elettromotilità dell'OHC ed espressione della prestina hanno mostrato che il trattamento a lungo termine con dosi elevate di salicilato potrebbe esercitare effetti diversi sul sistema uditivo, rispetto ai trattamenti acuti.

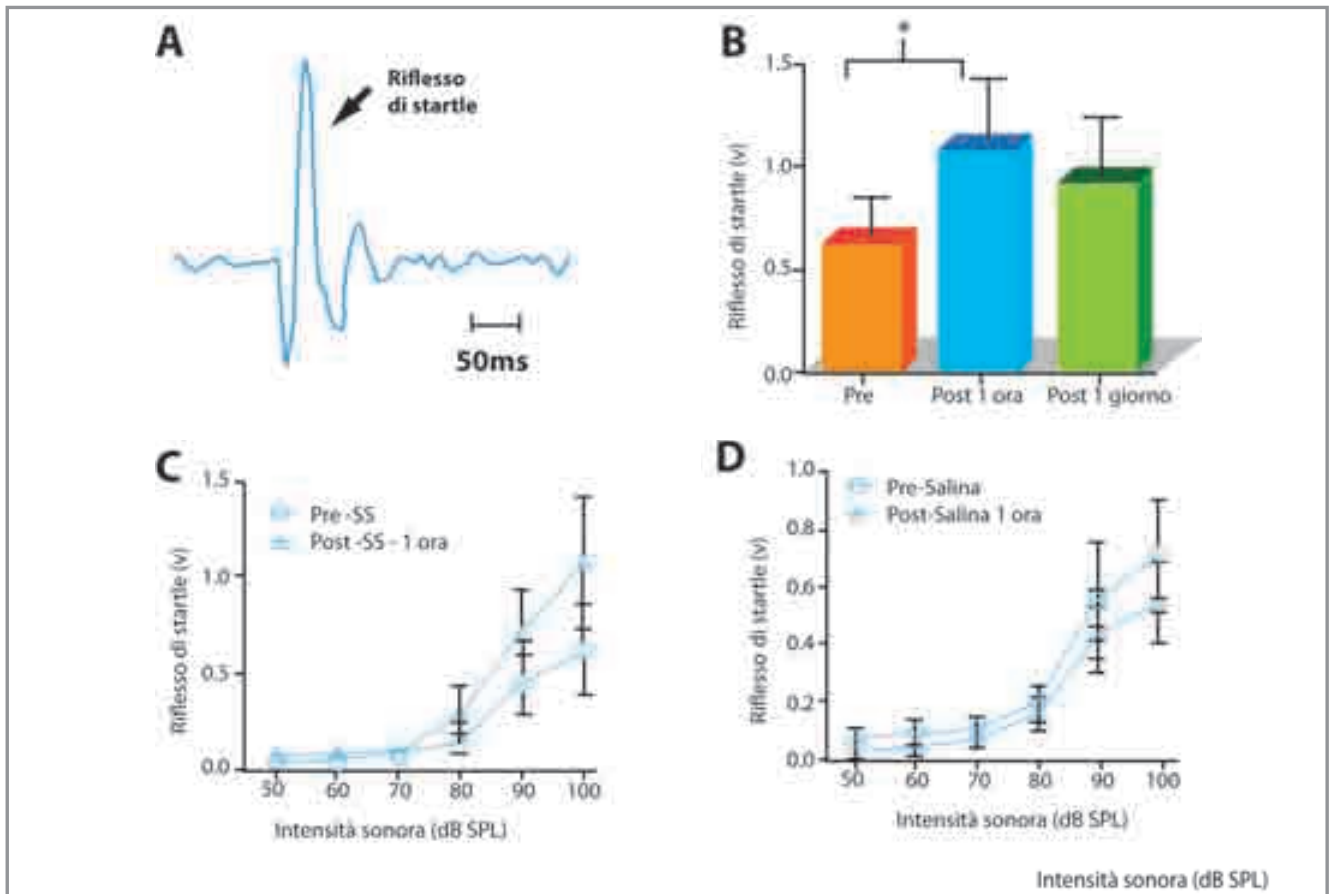
Per monitorare queste osservazioni, Chen e colleghi hanno eseguito due studi: uno disegnato per determinare se il salicilato sia in grado di far regredire la perdita d'udito associata all'età, e un secondo studio non correlato al primo sul tinnito indotto da salicilato; entrambi gli studi hanno analizzato le conseguenze funzionali del trattamento a lungo termine, a dose elevata sulla funzione cocleare e sulla funzione uditiva del tronco cerebrale in due diversi ceppi di ratti. Poiché la perdita d'udito associata all'età sembra essere legata ad una riduzione di prestina nell'OHC, gli autori hanno ipotizzato che il trattamento cronico con salicilato potrebbe aumentare l'espressione di prestina e innalzare la DPOAE, in questo modo restaurando la funzione uditiva nei ratti adulti.

A questi ratti di diversi ceppi ed età è stata somministrata un'iniezione di salicilato ad una dose di 200 mg/kg/die per 5 giorni alla settimana per 3 settimane o a livelli di dose più elevati (250-350 mg/kg/die) per 4 giorni alla settimana per 2 settimane.

RISULTATI. Sebbene la emissione di prodotti di distorsione otoacustici (DPOAE) sia stata generalmente elevata o rimasta a livelli di pre-esposizione dopo il trattamento cronico con salicilato, gli autori hanno osservato inaspettatamente una riduzione permanente nell'ampiezza dei potenziali d'azione compositi (CAP) della coclea. Nel secondo studio non correlato al primo, sul tinnito indotto da salicilato, la risposta uditiva del tronco cerebrale (ABR) è stata misurata nei ratti che avevano ricevuto iniezioni multiple di salicilato per parecchie settimane. Inoltre è stata osservata un'ampia riduzione nell'ampiezza ABR dopo il trattamento a lungo termine con salicilato a dose elevata.

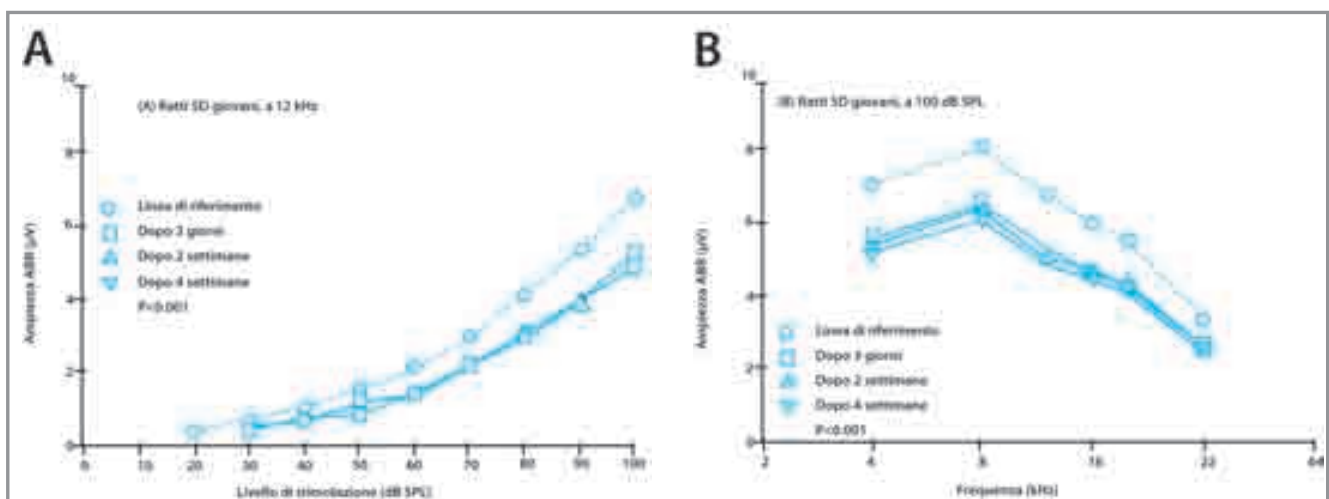
Questi risultati, assolutamente inaspettati, dimostrano che un trattamento prolungato con salicilato a dose elevata può avere come esito danni uditivi neurali permanenti.

In figura 5 la riduzione della risposta uditiva del tronco cerebrale (ABR) a seguito del trattamento cronico con salicilati.



A. È stata registrata una tipica risposta di allarme da un esperimento su un ratto.
 B. L'ampiezza della risposta acustica di allarme indotta da stimoli sonori di 100 dB SPL aumentata in maniera significativa 1 ora dopo l'iniezione di salicilato, è stata parzialmente recuperata il secondo giorno. C. Ampiezza media della risposta d'allarme indotta da stimoli sonori da 50 a 100 dB SPL registrati prima e 1 ora dopo l'iniezione di salicilato. Un'ora dopo l'iniezione di salicilato, l'ampiezza della risposta d'allarme ad alta intensità sonora (70-100 dB SPL) è aumentata significativamente. D. Ampiezza della risposta d'allarme registrata prima e 1 ora dopo l'iniezione salina. L'ampiezza della risposta d'allarme ha mostrato una lieve riduzione 1 ora dopo l'iniezione salina.

Figura 4. Aumento della risposta acustica d'allarme (riflesso di startle) indotta da iniezione di salicilato (250 mg/kg) (6).



A. Ampiezza ABR come funzione di un livello di stimolazione a 12 kHz.
 B. Ampiezza ABR ad un livello di stimolazione di 100 dB (SPL) come funzione di frequenza.

Figura 5. Gli effetti permanenti del trattamento cronico con salicilato sugli ABR in un gruppo di ratti SD giovani adulti (n=6) (7).

Valutazione comportamentale e identificazione di un marker molecolare in un tinnito indotto da salicilato nei ratti (Kizawa et al, Neuroscience 2010) (8)

Uno dei motivi per cui è ancora così difficile per i clinici curare l'acufene intrattabile è che non sono stati ancora stabiliti modelli animali appropriati di acufene.

Per superare questa lacuna, Kizawa e colleghi hanno messo a punto un modello di tinnito sui ratti, utilizzando proprio i salicilati come molecola di riferimento per indurre l'acufene e comprendere meglio uno dei meccanismi alla base di questa patologia farmaco-indotta.

Il salicilato inibisce l'attività della ciclo-ossigenasi e l'inibizione della ciclo-ossigenasi porta all'attivazione *in vitro* del nocicettore del recettore canale cationico TRP (Transient Receptor Potential), che determina variazioni transitorie di potenziale, della superfamiglia V-1 (TRPV1). Il TRPV1 è posizionato nel ganglio dell'orecchio interno del ratto ed è sovra-regolato in vivo dopo esposizione nociva alla kanamicina. Inoltre, l'attività cocleare di fondo viene aumentata dalla perfusione nell'orecchio interno di caspaicina, un agonista del TRPV1, mentre viene soppressa dalla capsazepina, un antagonista specifico del TRPV1. Kizawa e colleghi hanno esaminato cambiamenti dell'espressione del mRNA e dei livelli di proteina del TRPV1 nella via uditiva del ratto trattato con salicilato. Gli autori ritengono che dalla identificazione del meccanismo molecolare del tinnito

indotto da salicilato, sebbene acuto e transitorio, sia possibile dedurre un'ipotesi di modello patogenetico del tinnito cronico non trattabile.

RISULTATI. Gli animali dello studio sono stati addestrati ad una risposta comportamentale acquisita di "fuga attiva": i ratti sono stati condizionati mediante scossa elettrica alle zampe a spostarsi nell'altro lato della gabbia di condizionamento appena percepivano uno stimolo acustico. Gli animali hanno ricevuto una singola iniezione di soluzione salina o salicilato (400 mg/kg) e i falsi positivi sono stati registrati 2 ore dopo l'iniezione come numero di movimenti durante un periodo di silenzio. Il numero di risposte nei ratti trattati con salicilato era più alto quando lo stimolo condizionato era sul livello di pressione sonora (SPL) di 60 dB e 16 kHz. Questo indica che 2 ore dopo l'iniezione di salicilato gli animali erano in grado di avvertire il tinnito, equivalente a quello indotto da 60 dB SPL e 16 kHz. Mediante la PCR real-time e l'analisi Western Blot, l'espressione di TRPV1 è stata notevolmente sovra-regolata nelle cellule del ganglio spirale 2 ore dopo l'iniezione di salicilato e questa sovra-regolazione, così come l'aumento del numero di falsi positivi, sono stati soppressi in modo significativo dalla capsazepina (10 mg/kg), antagonista specifico del TRPV1. Questo dimostra che i salicilati potrebbero indurre il tinnito attraverso l'attivazione del TRPV1 nella via uditiva del ratto.

In figura 6 la cinetica di tinnito indotta dalla somministrazione di salicilato.

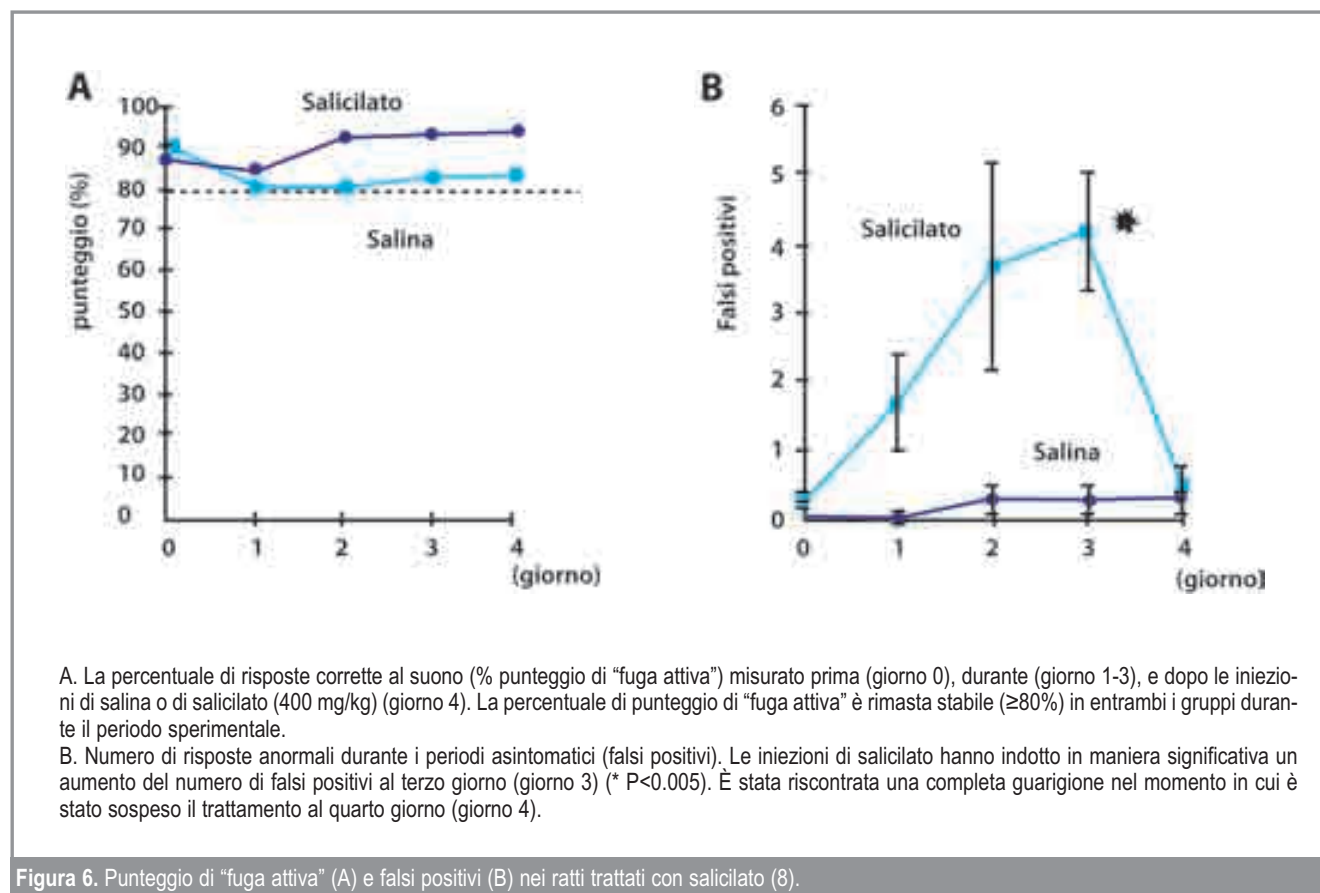


Figura 6. Punteggio di "fuga attiva" (A) e falsi positivi (B) nei ratti trattati con salicilato (8).

STUDI PRE-CLINICI IN VITRO

La degenerazione della coclea indotta da salicilato può essere l'espressione di apoptosi neuronale del ganglio spirale (Wei et al, Neuroscience 2010) (9)

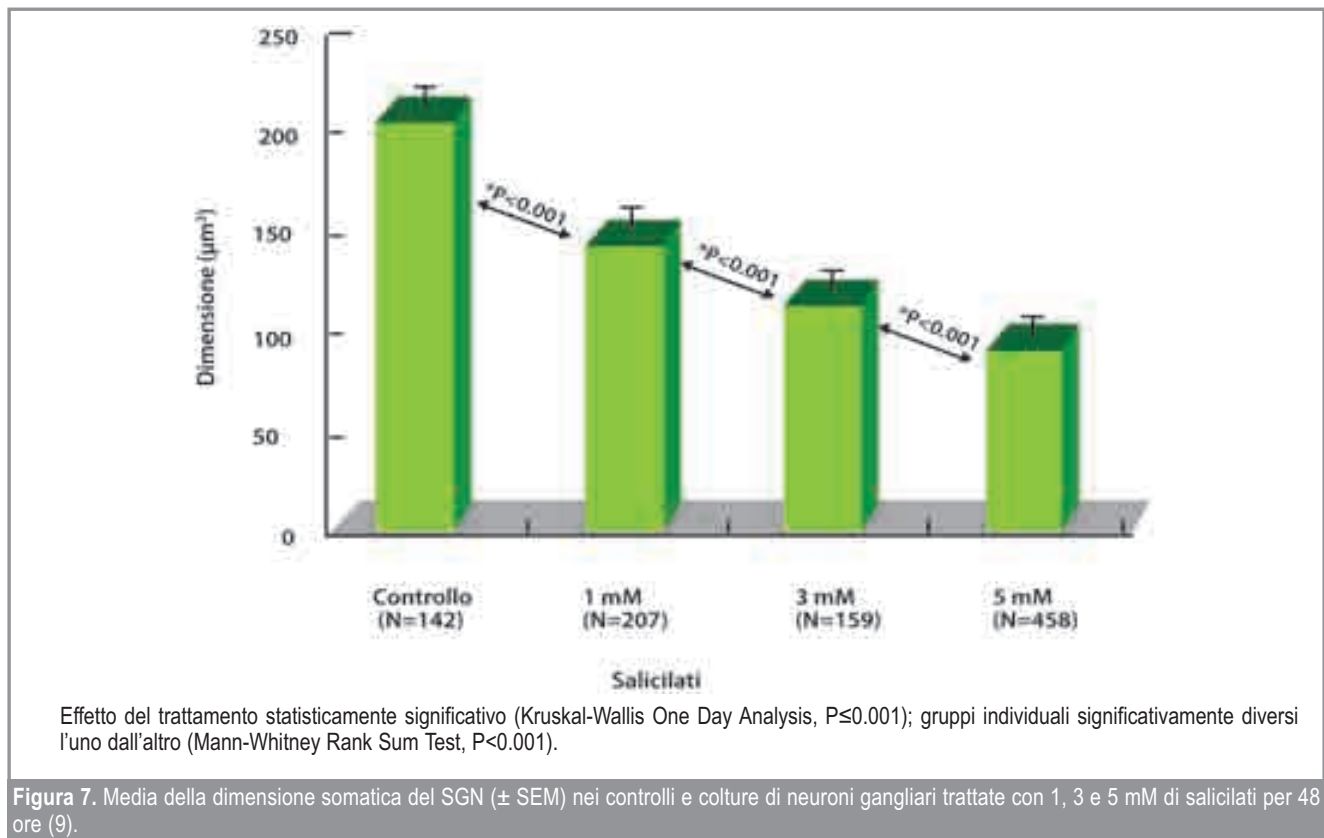
Recenti studi *in vivo* mostrano che il trattamento cronico con livelli elevati di salicilato di sodio (SS), sufficienti ad indurre tinnito e perdita d'udito, riduce in maniera permanente l'output neuronale della coclea. Studi precedenti *in vitro* indicano che il salicilato di sodio può danneggiare le fibre periferiche (neuriti) dei neuroni del ganglio spirale (SGN), sebbene i meccanismi sottostanti a questo effetto neurotossico siano ancora sconosciuti.

Il diffuso impiego dell'aspirina e il suo presunto coinvolgimento nell'encefalopatia che si manifesta nei bambini con sindrome di Reye, giustificano il notevole interesse della ricerca medico-scientifica nel determinare se le dosi elevate di salicilati che inducono tinnito e perdita d'udito, portino anche alla degenerazione dell'SGN. Come avvio delle ricerche in questo ambito Wei et al. hanno applicato salicilati a colture cellulari organotipiche cocleari immature e postnatali e hanno valutato i cambiamenti morfologici cellulari e dell'espressione dei geni coinvolti nell'apoptosi dopo 3, 6 e 12 ore dal trattamento.

RISULTATI. Il salicilato non ha danneggiato le cellule ciliate sensoriali, ma i neuroni gangliari spirali (SGN) e le loro fibre periferiche con effetto dose-dipendente. L'area di sezione trasversale dell'SGN è diminuita da 205 μm^2 nei controlli a 143, 116, e 91 μm^2 rispettivamente nelle colture trattate con salicilato a 1, 3 o 5 mM. I cambiamenti morfologici e la sovra-regolazione della caspasi sono state indicative di un'apoptosi caspasi-mediata.

L'analisi RT-PCR quantitativa di geni legati all'apoptosi ha identificato un sottoinsieme di geni sovra- o sotto-espressi dal salicilato. Otto geni hanno mostrato cambiamenti nella regolazione biologicamente rilevante ($p < 0.05$) dopo 3 ore di trattamento con salicilato; sette geni (Tp53, Birc3, Tnfrsf5, Casp7, Nfkb1, Fas, Lta, Tnfsf10) sono stati sovra-espressi e un gene (Pycard) è stato sotto-espresso. Dopo 6 ore di trattamento, solo un gene (Nol3) è stato sovra-regolato e due geni sono stati sotto-regolati (Cideb e Lhx4), mentre dopo 12 ore di trattamento, 2 geni (Il10, Gadd45a) sono stati sotto-regolati e 4 (Prok2, Card10, Ltbr, Dapk1) sono stati sotto-regolati. Alte dosi di salicilato in un range fisiologicamente rilevante può indurre morte cellulare caspasi-mediata in neuroni del ganglio spirale immaturo; I cambiamenti nell'espressione di geni apoptotici in particolare tra membri della famiglia del Tumor-Necrosis-Factor (TNF) sembrano giocare un ruolo importante in questo tipo di degenerazione.

Poiché la perdita di fibre dell'SGN e il danno al nervo uditivo hanno scarso effetto sulla soglia comportamentale, il danno indotto da salicilato di sodio su queste strutture può non essere rilevato nella valutazione di routine della soglia audiometrica, ma potrebbe portare a riduzioni nell'ampiezza della risposta uditiva del tronco cerebrale (ABR - Auditory Brainstem Response) e anche a cambiamenti nelle funzioni più fini della capacità uditiva, come ad esempio: scarsa percezione di discorsi o minore risoluzione temporale. In figura 7 l'effetto dose-dipendente dei salicilati sulla riduzione della dimensione e quindi della funzionalità di una coltura di neuroni gangliari spirali.



Conclusioni

Gli effetti ototossici dei salicilati a dosi elevate, la perdita d'udito reversibile e il tinnito sono ben documentati. 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:

- aumentando la sensibilità del sistema uditivo centrale, presumibilmente per inibizione della down-regulation GABA-mediata, che conduce ad una abnorme risposta del riflesso di startle acustico;

- riducendo l'ampiezza dei potenziali d'azione composti (CAP) della coclea e la risposta uditiva del tronco cerebrale (ABR);
- attraverso l'attivazione nella via uditiva del TRPV1, il nocicettore del recettore canale cationico posizionato nel ganglio dell'orecchio interno;
- inducendo morte cellulare caspasi-mediata in neuroni del ganglio spirale.

A suffragare l'attualità di questo filone di ricerca di base, arriva la recente pubblicazione di Curhan e colleghi su *The American Journal of Medicine* (2010), in cui gli autori mostrano i principali risultati di uno studio clinico osservazionale condotto su quasi 27.000 pazienti, che conferma in modo impattante come l'uso regolare di acido acetilsalicilico, paracetamolo o FANS possa essere associato ad un aumentato rischio di ipoacusia. Rischio che tende ad essere maggiore addirittura negli uomini più giovani.

Bibliografia

1. 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.
2. Schreiber BE, Agrup C, Haskard DO, Luxon LM. Sudden sensorineural hearing loss. *Lancet* 2010;375:1203-11.
3. Holmes S and Padgham ND. Review paper: more than ringing in the ears: a review of tinnitus and its psychosocial impact. *J Clin Nurs* 2009;18:2927-37.
4. Ahmad N and Seidman M. Tinnitus in the older adult epidemiology, pathophysiology and treatment options. *Drugs Aging* 2004;21:297-305.
5. Cazals Y. Auditory sensori-neural alterations induced by salicylate. *Prog Neurobiol* 2000; 62:583-631.
6. Sun W, Lu J, Stolzberg D, Gray L, Deng A, Lobarinas E, Salvi R. Salicylate increases the gain of the central auditory system. *Neuroscience* 2009; 159:325-34.
7. Chen GD, Kermany MH, D'Elia A, Ralli M, Tanaka C, Bielefeld EC, Ding D, Henderson D, Salvi R. Too much of a good thing: Long-term treatment with salicylate strengthens outer hair cell function but impairs auditory neural activity. *Hear Res* 2010: in press.
8. Kizawa K, Kitahara T, Horii A, Maekawa C, Kuramasu T, Kawashima T, Nishiike S, Doi K, Inohara H. Behavioral assessment and identification of a molecular marker in a salicylate-induced tinnitus in rats. *Neuroscience* 2010;165:1323-32.
9. Wei L, Ding D, Salvi R. Salicylate-induced degeneration of cochlea spiral ganglion neurons-apoptosis signaling. *Neuroscience* 2010: in press.

Corrispondenza:

Dott. Giorgio Guidetti, Clinica ORL – Servizio di Vestibologia, Poliambulatorio del Policlinico – Via del Pozzo, 71 - 41100 Modena
email: g.guidetti@ausl.mo.it

NEUROBIOLOGIA DEL LABIRINTO ED INTERAZIONI SENSORI-MOTORIE: UN NETWORK COMPLESSO

Acufeni soggettivi di presunta origine vascolare: esperienza di terapia causale con Sulodexide

Federico Ingria

Specialista in Otorinolaringoiatria, Palermo

Messaggi chiave

1. La soggettività del sintomo acufene – clinicamente difficile da classificare e da “misurare” con metodiche oggettive – l'eziologia non ben definita, i differenti criteri di campionamento per l'inserimento negli studi clinici giustificano la frequente discrepanza fra i risultati dei diversi approcci proposti per il trattamento.
2. In questo articolo sono presentati i risultati di uno studio osservazionale condotto dal settembre 2007 al settembre 2009 su 72 pazienti di entrambi i sessi (età 41-80 anni), affetti da acufeni soggettivi mono o bilaterali con anamnesi positiva per patologie o fattori di rischio cardiovascolari, trattati con Sulodexide per tre mesi.
3. La terapia causale con Sulodexide ha prodotto risultati soddisfacenti nel 58% dei pazienti con acufene di presunta origine vascolare arruolati nello studio, considerando come risposta positiva al trattamento una riduzione dello score di oltre il 50% al *Tinnitus Questionnaire* post-terapia.

Introduzione

L'acufene è una sensazione uditiva reale la cui origine non ha riscontro in una sorgente sonora nell'ambiente esterno.

Il sintomo è conosciuto fin dall'antichità e descritto sia dagli antichi Egizi, sia nel *Corpus Hippocraticum* del II secolo a.C. in cui l'acufene viene correlato con la sordità e viene classificato in base al tono, al ronzio e al rumore. Pur esistendo una corposa letteratura sull'argomento, la soggettività del sintomo, le sue modalità di definizione, i differenti criteri di campionamento rendono difficile una corretta analisi statistica e giustificano la frequente discrepanza fra i dati forniti dai diversi studi sia in termini di incidenza del sintomo, sia in termini di risultati dei diversi trattamenti proposti.

Dati epidemiologici hanno evidenziato che il 10-25 % della popolazione italiana ha presentato almeno un episodio di acufeni e il 4% (circa 2.400.000 Italiani) presenta un acufene cronico, con maggiore incidenza oltre i 65 anni.

Classificazione. Gli acufeni vengono distinti in **oggettivi** e **soggettivi**, più frequenti (98%) e clinicamente più rilevanti (Tabella 1).

ACUFENI OGGETTIVI. Questa classificazione, relativamente artificiosa, identifica come **acufeni oggettivi** quelli che interessano spesso soggetti normoudenti, hanno carattere pulsatile o vibratorio e sono causati da patologie a carico di strutture auricolari o periauricolari che trasmettono il rumore all'orecchio interno per via ossea o per via aerea. Si possono così distinguere acufeni di natu-

ACUFENI OGGETTIVI	ACUFENI SOGGETTIVI
Origine <ul style="list-style-type: none">• Vascolare• Muscolare• Tubarica• Articolare	Origine <ul style="list-style-type: none">• Congenita• Infettiva• Neoplastica benigna e maligna• Neurologica• Traumatica• Internistica• Vascolare• Altre cause

TABELLA 1 – Eziologia degli acufeni oggettivi e soggettivi.

ra vascolare, di natura muscolare, di origine tubarica, di origine articolare, le cui cause più comuni sono riassunte in tabella 2.

ACUFENI SOGGETTIVI. L'acufene soggettivo è percepito esclusivamente dal paziente. Origina nella via acustica e costituisce una percezione sonora in assenza di stimolazione fisiologica del recettore cocleare.

- È associato nel 65% dei casi ad ipoacusia, nel 25% a normoacusia, nel 10% ad iperacusia.
- È monolaterale nel 54% dei casi, bilaterale nel 33%, centrale nel 13%.
- Per quanto riguarda l'etiopatogenesi, se nel 15% dei casi l'acufene è conseguente ad un trauma acustico, nel 13% si accompagna a presbiacusia, nel 6% ad otosclerosi, nel 2% a malattia

Acufeni oggettivi di natura vascolare
<ul style="list-style-type: none"> • Anomalie congenite quali fistole artero-venose, anomalo decorso dell'arteria occipitale, bulbo della giugulare interna alto. • Lesioni degenerative quali placche aterosclerotiche o aneurismi della carotide interna. • Patologia neoplastica come i tumori glomici timpano-giugulari, neoplasie del basi cranio, lesioni displastiche, paget e displasia osteo-fibrosa del temporale. • Patologie cardio-vascolari sistemiche quali ipertensione arteriosa, anemia, valvulopatie cardiache.
Acufeni oggettivi di natura muscolare
<ul style="list-style-type: none"> • Mioclonie dei muscoli del velo palatino. • Mioclonie del muscolo tensore del martello e dello stapedio.
Acufeni oggettivi di natura tubarica
<ul style="list-style-type: none"> • Sindrome della tuba beante.
Acufeni oggettivi di natura articolare
<ul style="list-style-type: none"> • Disfunzioni dell'articolazione temporo-mandibolare (ATM).
TABELLA 2 – Cause principali degli acufeni oggettivi.

di Menière, in altri casi è riconoscibile una eziopatogenesi infettiva, neoplastica, neurologica, ma in oltre il 45% dei casi non è riconoscibile una chiara eziopatogenesi pur essendo spesso associati dei fattori di rischio vascolari come ipertensione arteriosa, diabete, dislipidemie, ecc...

COMPONENTI UDITIVE ED EMOTIVE. Gli studi neuro-fisiopatologici identificano nella periferia uditiva la sorgente degli acufeni, nei centri uditivi sottocorticali la detezione e l'elaborazione dello stimolo uditivo, nelle aree uditive della corteccia la percezione, la memoria e l'attenzione, mentre attribuiscono al sistema limbico la componente emotiva legata all'acufene, e all'attivazione del sistema nervoso autonomo il disagio ad esso legato.

DIAGNOSI DEGLI ACUFENI. La valutazione diagnostica del paziente con acufeni deve sempre essere completa dei momenti fondamentali di tutte le patologie audio-vestibolari (Tabella 3).

• Anamnesi	• Otoemissioni
• Esame obiettivo	• Doppler
• Audiometria	• Esami radiologici
• ABR	• RMN
• ENG	• Studio psicologico

TABELLA 3 – Valutazione diagnostica del paziente con acufeni.

L'**anamnesi** si basa su un attento colloquio in cui il paziente cercherà di quantificare il disturbo e la disabilità ad esso correlata.

La **valutazione clinica del paziente con acufeni** prevede poi l'esecuzione dell'esame obiettivo, dell'audio-impedenzometria, dei potenziali evocati uditivi, delle otoemissioni acustiche, della valutazione vestibolare, della TAC e della RMN. Importante, in ogni caso, un'attenta valutazione psicologica del paziente.

TERAPIA DEGLI ACUFENI OGGETTIVI. Si basa, quando possibile, sul trattamento causale (Tabella 4).

ACUFENI OGGETTIVI	ACUFENI SOGGETTIVI
<p>Vascolari:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trattamento specifico della patologia <p>Muscolari:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tossina botulinica – Antidepressivi triciclici <p>Tubarici:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chirurgia della tuba <p>Articolari:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Correzione difetti gnatologici - Bite correttivi 	<p>Terapia farmacologica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anestetici locali – Farmaci attivi sul SNC – Prostaglandine sintetiche – Fans – Zinco – Farmaci vasoattivi <p>Terapia chirurgica</p> <p>Altre terapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Agopuntura – Tens – Ultrasuoni – Laser – Ipnosi – Mascheramento – Psicoterapia – Tinnitus Retraining Therapy

TABELLA 4 – Approccio terapeutico agli acufeni oggettivi e soggettivi.

- Nelle forme vascolari si ricorre ai trattamenti medici o chirurgici a seconda della patologia di base (by-pass carotidei, conflitti neuro-vascolari ecc...).
- Nelle forme muscolari sono stati rilevati miglioramenti con l'utilizzo della tossina botulinica a livello palatale o con gli antidepressivi triciclici.
- Alcune forme di origine tubarica si avvalgono della chirurgia della tuba.
- Negli acufeni da patologia dell'ATM si procede all'uso dei bite correttivi o alla correzione dei difetti gnatologici.

TERAPIA DEGLI ACUFENI SOGGETTIVI. Molto più complesso è il trattamento degli acufeni di tipo soggettivo soprattutto per la complessità del meccanismo etiopatogenetico del sintomo. Questo aspetto ha determinato il proliferare di numerosissimi studi in cui è stata saggiata l'efficacia dei più svariati provvedimenti di tipo farmacologico, chirurgico, fisico, psicologico riportati in tabella 4.

Tuttavia i risultati di tutti gli studi fin qui riportati, al di là delle percentuali di successo poco credibili riferite in qualche caso e comunque mai validate in studi successivi, non hanno dimostrato la sicura efficacia di un provvedimento terapeutico rispetto ad altri.

Il nostro studio è volto alla valutazione dell'efficacia del trattamento con Sulodexide degli acufeni soggettivi di verosimile natura vascolare.

Materiali e Metodi

Dal settembre 2007 al settembre 2009 sono stati reclutati 72 pazienti, 30 maschi, 42 femmine di età dai 41 agli 80 anni affetti da acufeni soggettivi mono o bilaterali e in cui si registrava all'anamnesi la presenza di patologie o fattori di rischio cardiovascolari. All'atto del reclutamento, oltre che all'anamnesi generale, il paziente veniva sottoposto all'esame obiettivo Orl, ad esame audio-impedenzometrico e valutazione vestibolare, ad ecodoppler del distretto cervico-cefalico. In alcuni casi, quando ritenuto opportuno, venivano praticati come esami opzionali i potenziali evocati uditivi, la diagnostica per immagini (TAC o RMN), l'esame del fundus oculare e alcuni test ematochimici di laboratorio e, in alcuni casi, la valutazione psicologica.

Al paziente veniva inoltre proposto un questionario articolato in quaranta domande (*Tinnitus Questionnaire* modificato) a risposta multipla (Sì, No, A volte) (Tabella 5), atto a definire quanto l'acufene incidesse sulla quotidianità del paziente dal punto di vista somatico, dei disturbi uditivi, dei disturbi del sonno e, di conseguenza, anche dal punto di vista psicologico sia emozionale che cognitivo-relazionale. Prevalentemente le descrizioni raccolte erano relative a:

- Distress emotivo.
- Distress cognitivo.
- Invadenza del sintomo nella normale vita quotidiana.
- Difficoltà di percezione uditiva.
- Disturbi del sonno.
- Disturbi somatici.

ISTRUZIONI: Scegli per favore la risposta che meglio descrive la sua esperienza con il rumore o acufene.

RISPOSTE: **A:** Sempre / Sono d'accordo **B:** A volte **C:** No / Non sono d'accordo

Questo rumore mi ricorda

1.	Mi capita di non sentire rumori	A	B	C
2.	Mi succede sempre più spesso di svegliarmi di notte a causa del mio problema	A	B	C
3.	Sono cosciente di questi fruscii dal momento in cui mi alzo fino a quando mi addormento	A	B	C
4.	Nella maggior parte dei casi i fruscii sono quasi nulli	A	B	C
5.	Sono preoccupato che il fruscio mi possa dare un esaurimento nervoso	A	B	C
6.	A causa di questo fruscio ho difficoltà a capire da dove vengono i suoni	A	B	C
7.	Mi sento come se non potessi mai liberarmi da questo fruscio	A	B	C
8.	A causa di questo fruscio mi sveglio più presto al mattino	A	B	C
9.	Sono preoccupato di dover aver a che fare con questo problema per sempre	A	B	C
10.	A causa di questi fruscii è più difficile ascoltare molte persone insieme	A	B	C
11.	I fruscii sono rumorosi (ad alto volume) il più delle volte	A	B	C
12.	Sono preoccupato che questi fruscii vengano da qualche serio problema fisico	A	B	C
13.	La mia sicurezza si è ridotta a causa di questi fruscii (mi sento molto meno sicuro)	A	B	C
14.	Vorrei che qualcuno riuscisse a comprendere come questo problema sia difficile	A	B	C
15.	Il fruscio mi distrae da qualsiasi cosa io stia facendo	A	B	C
16.	C'è proprio poco da fare nel convivere con questo problema	A	B	C
17.	Il fruscio a volte mi causa emicrania o dolore all'orecchio	A	B	C
18.	Quando mi sento giù o pessimista il fruscio sembra peggiorare	A	B	C
19.	Sono più irascibile nei rapporti famiglia/amici a causa del fruscio	A	B	C
20.	A causa del fruscio i muscoli della testa e del collo stanno in tensione	A	B	C
21.	A causa del fruscio il suono delle voci altrui mi arriva distorto	A	B	C
22.	Ho la preoccupazione che i fruscii possano danneggiare la mia salute	A	B	C
23.	Questi fruscii sembrano entrarli in testa	A	B	C
24.	Ormai tutti i miei problemi sono causati da questi fruscii	A	B	C
25.	Il mio problema principale è dormire	A	B	C
26.	È il pensiero di questo fruscio – non il fruscio in se stesso – che (ti) fa star male	A	B	C
27.	Mi è più difficile seguire una conversazione a causa dei fruscii	A	B	C
28.	Trovo più difficile rilassarmi a causa dei fruscii	A	B	C
29.	Impiego più tempo ad addormentarmi a causa dei fruscii	A	B	C
30.	Trovo più difficile usare il telefono a causa dei fruscii	A	B	C
31.	Mi riesce di non pensare ai fruscii quando faccio qualcosa di interessante	A	B	C
32.	A causa dei fruscii la vita sembra schiacciarmi (è più pesante)	A	B	C
33.	Penso spesso se mai i fruscii andranno via (o mi libererò dei fruscii – o finiranno)	A	B	C
34.	I fruscii non finiscono mai (il fruscio c'è sempre; è incessante)	A	B	C
35.	Una persona di carattere forte accetterebbe meglio questo problema	A	B	C
36.	I fruscii danneggiano la mia capacità di concentrazione	A	B	C
37.	I fruscii sono uno di quei problemi nella vita con cui si deve convivere	A	B	C
38.	A causa dei fruscii non mi è possibile seguire bene la radio o la televisione	A	B	C
39.	Qualche volta i fruscii mi procurano dolore di testa	A	B	C
40.	Ho sempre avuto il sonno leggero	A	B	C

TABELLA 5 – *Tinnitus Questionnaire* modificato (versione italiana).

PROTOCOLLO DELLO STUDIO. Una sintesi dei criteri di inclusione e di esclusione per il reclutamento dei pazienti nello studio e della terapia praticata è presentata in tabella 6.

- Criterio di inclusione fondamentale era il riscontro di fattori di rischio vascolare.
- Criteri di esclusione erano invece diverse patologie dell'orecchio.
- A tutti i pazienti è stato prescritto un trattamento con Sulodexide capsule 250 ULS: 1 cps x 2 volte al giorno per tre mesi.
- Le risposte al questionario sono state sottoposte ad una analisi computerizzata con adeguato software con il quale si otteneva uno score atto a definire la relativa rilevanza del sintomo acufene per il paziente.
- È stata considerata come risposta positiva al trattamento una riduzione dello score di oltre il 50%.
- Alla fine dello studio i pazienti sono stati sottoposti nuovamente ad attenta anamnesi riguardante soprattutto l'insorgenza di patologie concomitanti, le variazioni delle caratteristiche dell'acufene, l'assunzione di altri farmaci, gli eventuali effetti collaterali della terapia con sulodexide o l'interruzione del trattamento. Inoltre i pazienti sono stati sottoposti nuovamente a visita Orl e ad esame audio-impedenzometrico e infine è stato proposto loro il *Tinnitus Questionnaire* post-terapia.

CRITERI DI INCLUSIONE	CRITERI DI ESCLUSIONE
<p>Patologie e fattori di rischio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cardiopatia ischemica • Arteriopatia periferica • Iperensione arteriosa • Stenosi carotidea • Diabete mellito • Albuminuria • Retinopatia diabetica • Ipercolesterolemia • Ipertrigliceridemia • Iperfibrinogenemia • Fumatore • Abitudine all'alcool 	<p>Patologie dell'orecchio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Perforazione timpanica • Otosclerosi • Malattia di Menière • Patologie neoplastiche dell'orecchio e/o del nervo acustico • Patologie eredo-degenerative dell'orecchio e del SNC • Ipoacusia da trauma cranico
<p>SCHEMA TERAPEUTICO (SULODEXIDE)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sulodexide capsule 250 ULS: 1 cps x 2 volte al giorno per tre mesi. 	

TABELLA 6 – Criteri di arruolamento dei pazienti e schema terapeutico.

Risultati

Dei 72 pazienti, alla fine dello studio ne sono stati esclusi 16, di cui 10 perché non si sono presentati alla valutazione di fine studio, 6 perché ad una più attenta valutazione dei dati anamnestici è stato evidenziato un pregresso trauma acustico che rientrava fra i criteri di esclusione. Dei restanti 56 pazienti, 38 hanno riferito la scomparsa dell'acufene (18) o il miglioramento del sintomo (20), 16 nessuna variazione, 2 un peggioramento (Figura 1). Nessuna variazione significativa è stata evidenziata negli esami audio-impedenzometrici pre e post-terapia. Interessanti e abbastanza corrispondenti ai dati anamnestici sono stati i dati provenienti dall'analisi del *Tinnitus Questionnaire* (TQ) riportati di seguito:

Su 72 pazienti di cui 16 non considerati nei risultati (10 pz per post non noto; 16 pz per pregresso trauma acustico non rilevato al momento dell'arruolamento):

- 24 pz = TQ ridotto oltre il 50%.
- 18 pz = TQ ridotto meno del 50%.
- 2 pz = TQ aumentato.
- 12 pz = TQ invariato.

In nessuno dei 56 pazienti che hanno portato a termine il programma terapeutico si sono osservati effetti collaterali rilevanti al di là dei lievi disturbi gastrici risolti spontaneamente dopo i primi giorni di terapia, riferiti da soli tre pazienti.

Considerazioni

Sebbene i risultati ottenuti riguardino un piccolo numero di pazienti e non possano essere validati da una severa analisi statistica, il Sulodexide può comunque essere considerato un valido presidio terapeutico per il trattamento degli acufeni, sia in termini di efficacia che di tollerabilità, nei pazienti in cui è ipotizzabile una patogenesi vascolare del sintomo.

La risposta alla terapia è sembrata più significativa nei pazienti affetti da dismetabolismi (diabete, dislipidemia) dove, oltre al miglioramento del sintomo, si è osservata anche una migliore gestione dei parametri emato-chimici, come del resto già osservato in precedenti studi in pazienti vertiginosi.

Conclusioni

Nonostante il relativo successo ottenuto con il trattamento con Sulodexide (58% dei pazienti reclutati) gli Autori dello studio sono consapevoli che il problema della terapia dell'acufene è ancora un problema aperto e di difficile soluzione.

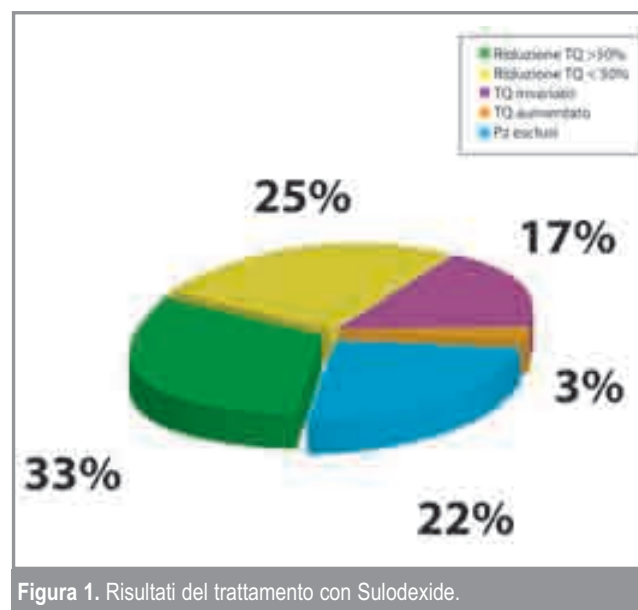


Figura 1. Risultati del trattamento con Sulodexide.

Alcuni concetti espressi da Vesterager sembrano un commento idoneo, a conclusione dello studio effettuato:

“Sebbene a nessun paziente debba essere detto che dovrà sostanzialmente convivere col proprio acufene, questo è tuttora fondamentalmente vero, e di fatto la maggioranza dei pazienti finisce per abituarsi al sintomo”.

“L’effetto terapeutico può essere in sé stesso ottimo per qualunque

trattamento, purché il paziente abbia la sensazione che il medico abbia più di dieci minuti per ascoltarlo e rassicurarlo”.

Quanto più chiaro è l’indirizzo diagnostico, tanto maggiori saranno le possibilità di successo terapeutico.

Infine è importante, a nostro parere, considerare la possibilità di integrare diversi tipi di trattamento (farmacologico, fisico, psicologico, ecc..) in funzione del tipo di paziente.

Bibliografia

1. Arnesen AR, Engdahl B. Tinnitus: etiology, diagnosis and treatment. Tidsskr Nor Laegefoen 1996;116:2009-12.
2. Bertino G, Falco CE. Diagnosi e trattamento degli acufeni. Argomenti di Acta Otorhinolaryngologica Italica 2009;3:6-10.
3. Busis S. Treatment of tinnitus. Questions and answers. JAMA 1992;268:1467.
4. Causse JB, Causse JR, Bel J, Cèzard P, Michaux Y, Canut P, et al. Bilan et traitement des acouphènes dans notre clinique. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac 1984;101:231-5.
5. Cuda D. Acufeni: diagnosi e terapia. Quaderni monografici di aggiornamento AOOI. Galtina: Tor Graf 2004.
6. Goebel G, Hiller W. The Tinnitus Questionnaire. A standard instrument for grading the degree of tinnitus. Result of a multicenter study with the Tinnitus Questionnaire. HNO 1994;42:166-72.
7. Jastreboff PJ, Hazell JWP. A neurophysiological approach to tinnitus: clinical implications. BJ Audiol 1993;27:7-17.
8. Luxon LA. Tinnitus: its causes, diagnosis and treatment. BMJ 1993;306:1490-1.
9. Mcfadden D. Tinnitus: facts, theories and treatments. Washington DC: Nat Acad Press 1982.
10. Motta G, Iengo M, Motta G jr, D’Angelo L, De Maio V, Salzano F. “I farmaci vasoattivi” in: Gli acufeni. Relazione Ufficiale al LXX Congresso Nazionale di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale 1983;277-84.
11. Ottaviani A, Bergomi A. “Patogenesi” in: Gli acufeni. Relazione Ufficiale al LXX Congresso Nazionale di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale 1983;86-106.
12. Ottaviani F, Picciotti P, Di Rienzo L, Exarchacos G, Di Girolamo S. Sulla terapia dell’acufene soggettivo cronico idiopatico. Acta Otorhinolaryngologica Italica 2000;20(2 Suppl.62):1-27.
13. Poch Broto J. Acufenos: estado actual. Anales Real Acad Nac Med 1995;112:61-81.
14. Vesterager V. Tinnitus: investigation and treatment. BMJ 1997;314:728-31.

Corrispondenza:

Dott. Federico Ingrìa, via Velasquez Giuseppe, 38 - 90141 Palermo
email: fingria@libero.it

Terapia degli acufeni nell'anziano: esperienza clinica con Sulodexide

Francesco Latorre

Specialista in Otorinolaringoiatria, Bari

Messaggi chiave

1. Gli acufeni rappresentano un disturbo molto diffuso, ma prevalente nella popolazione anziana di sesso maschile nella fascia d'età tra 65 e 74 anni, che è responsabile di forme di malessere di varia intensità, fino ad un significativo scadimento della qualità della vita.
2. Nonostante le numerose ipotesi allo studio, l'eziologia di questo disturbo non è del tutto chiarita e non esiste quindi ad oggi un protocollo standard per la terapia causale degli acufeni.
3. Tra i numerosi farmaci impiegati per il trattamento degli acufeni, è attualmente oggetto di notevole interesse da parte della ricerca clinica il Sulodexide, glicosaminoglicano composto per l'80% da eparan-solfato e per il 20% da dermatan-solfato.
4. In questo articolo sono presentati i risultati di un piccolo studio condotto su 40 pazienti anziani presbiacusici (età media 74 anni) affetti da acufeni che, trattati con Sulodexide, hanno ottenuto un significativo miglioramento della sintomatologia (72%).
5. Seppur limitati e da confermare con ulteriori trial clinici, questi dati mostrano come il trattamento farmacologico con Sulodexide possa ad oggi rappresentare un utile e sicuro approccio nel paziente anziano.

Introduzione

Gli acufeni sono una patologia caratterizzata dalla percezione da parte del paziente di un suono sordo e continuo che non può essere attribuito a fonte esterna. Tale suono provoca un tale fastidio sia di giorno che di notte, da determinare nel paziente forme di malessere che possono arrivare alla perdita del sonno con conseguente affaticamento, sino a veri e propri stati di ansia e depressione (1). Gli acufeni rappresentano una delle più frequenti cause di consulto specialistico presso un ambulatorio territoriale. Si calcola che solo in Italia oltre 3 milioni di persone soffrano di tale disturbo. Quotidianamente presso una struttura territoriale giungono soggetti di tutte le età che riferiscono tale sintomo, ma in prevalenza è la popolazione anziana che ne soffre più frequentemente. Secondo una statistica americana, la fascia d'età più colpita da tale sintomo si colloca tra 65 e 74 anni, con una prevalenza del sesso maschile. Il trattamento degli acufeni si presenta particolarmente difficoltoso, anche a causa del fatto che a tutt'oggi l'eziologia non è stata ancora del tutto chiarita. Le cause, infatti, possono essere molteplici e non sempre di facile identificazione. Una delle probabili interpretazioni a livello fisiopatologico della genesi degli acufeni è che tale patologia possa avere origine da una disfunzione cocleare che si riflette su una minore sollecitazione del nervo uditivo, con conseguente reazione da parte del sistema limbico, risultante nell'instaurarsi di un suono "virtuale" percepito dal paziente (1).

I meccanismi più probabilmente implicati nella genesi del tinnito e nell'indebolimento dell'udito sono la degenerazione delle cellule ciliate esterne e interne del ganglio a spirale, danno del flusso ematico cocleare, alterazioni meccaniche e ipossia e ischemia (2). Attualmente non esiste un protocollo standard per il trattamento completo di tale patologia, tanto che la terapia è spesso sintomatica, più che causalgica. Ciò detto, numerosi sono i farmaci che sono attualmente impiegati nella terapia degli acufeni. Farmaci che agiscono sul Sistema Nervoso Centrale (SNC) – come anticonvulsivanti, anestetici locali, antidepressivi, ansiolitici/sedativi, caroverina, baclofene – e principi attivi che agiscono in altre sedi e con diversi meccanismi, quali ad esempio: antitrombotici, vasodilatatori, zinco, ginko biloba, flavonoidi, melatonina, vitamina A, C ed E.

Il Sulodexide è un glicosaminoglicano (GAG) naturale che riveste in modo attivo la parete endoteliale vasale ed è impiegato da tempo con efficacia in numerose patologie vascolari sia di natura arteriosa (arteriopatia ostruttiva cronica periferica, *claudicatio intermittens*, nefropatie e retinopatia diabetica) che venosa (disfunzione venosa cronica, ulcere venose, sindrome post-trombotica), grazie alla sua nota azione antitrombotica, profibrinolitica e antinfiammatoria (3,4). Tra i farmaci antitrombotici, il Sulodexide sta acquisendo sempre più credibilità in campo otorino in quanto particolarmente attivo sul microcircolo cocleo-vestibolare. Microcircolo che, per la sua natura fisiologica e strutturale, può

facilmente risentire delle turbe ischemiche del circolo vertebro-basilar con disturbi di matrice otoneurologica e cocleare. A conferma di ciò, il Sulodexide ha mostrato efficacia sia nella gestione delle vertigini vascolari (5-7), che recentemente anche negli acufeni in associazione alla melatonina (1).

A causa della frequente impossibilità di un inquadramento nosologico degli acufeni e della grande difficoltà di impostare un protocollo terapeutico mirato, è stato condotto uno studio clinico in aperto per verificare se su un campione selezionato di pazienti anziani, il trattamento con solo Sulodexide potesse servire ad individuare e curare soggetti con acufeni di origine vascolare.

Materiali e metodi

Sono stati trattati con Sulodexide 40 soggetti anziani presbiacusici di età compresa tra i 60 e i 90 anni (età media 74 anni) con peculiari caratteristiche (acufene monolaterale, bilaterale o centrale insorto da meno di un anno) e suddivisi per epoca di insorgenza, ossia da uno a tre mesi, da quattro a sette mesi, da otto a dodici mesi.

Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad otoscopia ed esame audiometrico al fine di escludere soggetti con patologia dell'orecchio medio (otiti catarrali, otosclerosi, timpanosclerosi). La finalità era quella di avere un campione di pazienti il più omogeneo possibile per patologia vascolare dell'orecchio interno (presbiacusia).

I pazienti sono stati trattati con Sulodexide (Vessel®, Alfa Wassermann) secondo il seguente trattamento: una fiala intramuscolare (600 ULS) per 10 giorni e successivamente una capsula (250 ULS) due volte al giorno per 30 giorni e poi una capsula una volta al giorno per 50 giorni.

I pazienti, sono stati valutati tramite due test psicometrici (Tinnitus Handicap Inventory-THI e Scala Analogica Visuale) e analisi sintomatologica, confrontando i risultati al tempo zero (prima del trattamento) e dopo novanta giorni (fine trattamento). La sintesi del protocollo dello studio è mostrata in tabella 1.

Criteri di inclusione

- Soggetti anziani presbiacusici di età compresa tra i 60 e i 90 anni
- Acufene monolaterale, bilaterale o centrale insorto da meno di 1 anno

Criteri di esclusione

- Patologia dell'orecchio medio (otiti catarrali, otosclerosi, timpanosclerosi)

Schema terapeutico (Sulodexide)

- 1-10 gg: 1 fiala (600 ULS) al giorno
- 11-40 gg: 1 capsula (250 ULS) 2 volte al giorno
- 41-90 gg: 1 capsula (250 ULS) 1 volta al giorno

End point

- Guarigione (cessazione del ronzio)
- Miglioramento della sintomatologia

Criteri di valutazione (t90 gg. vs t0)

- Tinnitus Handicap Inventory (THI)
- Scala Analogica Virtuale

TABELLA 1 – Sintesi del protocollo di studio.

Risultati

I pazienti trattati hanno riferito la comparsa di acufeni:

- da 1 a 3 mesi: nel 70% dei casi (28/40);
- da 4 a 7 mesi: nel 20% dei casi (8/40);
- tra 8 e 12 mesi: nel restante 10% dei casi (4/40).

Dei quaranta soggetti trattati con il Sulodexide il 72% ha riferito un miglioramento significativo della sintomatologia acufenica con cessazione del ronzio nel 22% e peggioramento nel 6%. Si è inoltre osservata una riduzione sia del THI che della scala analogica nel 64% dei casi, nessun cambiamento nel 28% dei pazienti trattati ed un peggioramento nell'8%.

La sintesi dei risultati è mostrata in figura 2.

Pazienti arruolati n. 40	% pazienti
Età media: 74 anni	
Presenza di acufeni da 1 a 3 mesi:	70%
Presenza di acufeni da 4 a 7 mesi:	20%
Presenza di acufeni da 8 a 12 mesi:	10%
Efficacia terapeutica di Sulodexide	
Guarigione (cessazione del ronzio):	22%
Miglioramento significativo:	72%
Peggioramento:	6%

TABELLA 2 – Sintesi dei risultati dello studio.

Discussione e Conclusioni

Gli acufeni rappresentano una sintomatologia patologica fastidiosa ed invalidante che spesso colpisce una parte rilevante della popolazione anziana e tutt'oggi di difficile inquadramento e gestione terapeutica in quanto ancora poco conosciuta dal punto di vista etiopatogenetico (1,2). Pur non essendoci un protocollo standard di riferimento per la gestione del paziente con acufeni, alcuni trattamenti farmacologici prevedono l'utilizzo di principi attivi che agiscono sul SNC, spesso con elevati effetti collaterali, specie in pazienti anziani.

Il Sulodexide è un farmaco costituito da 80% di eparina a medio peso molecolare e 20% di dermatansolfato. Esso è un componente naturale dei GAGs, con spiccate proprietà antitrombotiche, profibrinolitiche ed antinfiammatorie: queste caratteristiche determinano un'azione pleiotropica di protezione vasale e ripristino della funzionalità endoteliale microcircolatoria in varie patologie sia arteriose che venose, incluso le vertigini di origine vascolare (3-7). Essendo il Sulodexide un farmaco impiegato da tempo e noto per la sua buona tollerabilità ed efficacia anche nei trattamenti *long-term* ed in pazienti anziani, la finalità dello studio era quella di verificare se il trattamento con solo Sulodexide per 90 giorni, in pazienti anziani affetti da acusia, potesse risultare efficace nella risoluzione o attenuazione della sintomatologia.

I dati ottenuti mostrano che Sulodexide è risultato efficace nella gestione dell'acusia, determinando la riduzione della sintomatologia nella maggior parte dei pazienti trattati (72% dei casi), arrivando ad eliminare il ronzio nel 22% dei pazienti.

Tale dato è stato confermato anche dalla riduzione significativa del THI dopo somministrazione di Sulodexide da 35,8 a 23,4.

Tali dati confermano i recenti risultati ottenuti da Neri et al (1), dove il Sulodexide, in uno studio prospettico, randomizzato, controllato è risultato efficace nella riduzione della sintomatologia acufenica in 34 pazienti con età media di 54 anni.

Dall'analisi dei risultati, emerge chiaramente anche che la tempistica del trattamento e cioè il tempo intercorso tra l'epoca d'insorgenza dell'acufene e la somministrazione del farmaco potrebbe essere stato un parametro importante nel raggiungimento dell'efficacia del trattamento farmacologico. Infatti la maggior parte dei pazienti trattati (70%) erano rappresentati dai soggetti che riferivano la comparsa del ronzio da meno di tre mesi.

Una delle possibili cause che può contribuire a spiegare l'efficacia del Sulodexide negli acufeni potrebbe essere ricercata nel miglio-

ramento che il farmaco apporta sulla microcircolazione cocleo-vestibolare e sulle condizioni delle cellule ciliate cocleari alterate dall'età (presbiacusia).

Infatti nella presbiacusia la sequenza di eventi patogenetici potrebbe avere inizio dalla ipoperfusione dei tessuti cocleari e passare attraverso una serie di eventi rappresentati dall'ischemia con formazione di radicali liberi ad effetto tossico sul neuroepitelio uditivo (2).

Anche se molti e sconosciuti sono i fattori che condizionano la percezione del ronzio, il trattamento farmacologico con Sulodexide, efficace e ben tollerato, alla luce dei risultati presentati in questo studio, seppur limitati e da confermare con ulteriori trial clinici, mostrano come questo farmaco possa ad oggi rappresentare un utile e sicuro approccio nel paziente anziano affetto da acufeni, con notevole miglioramento della qualità della vita.

Bibliografia

1. Neri G, De Stefano A, Baffa C, Kulamarva G, Di Giovanni P, Petrucci G, Poliandri A, Dispenza F, Citraro L, Croce A. Treatment of central and sensorineural tinnitus with orally administered Melatonin and Sulodexide: personal experience from a randomized controlled study. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2009;29:86-91.
2. Mazurek B, Haupt H, Georgiewa P, Klapp BF, Reissshauer A. A model of peripherally developing hearing loss and tinnitus based on the role of hypoxia and ischemia. *Med Hypotheses* 2006;67:892-9.
3. Harenberg J. Review of pharmacodynamics, pharmacokinetics and therapeutic properties of sulodexide. *Med Res Rev* 1998;18:1-20
4. Lauver DA, Lucchesi BR. Sulodexide: a renewed interest in this glycosaminoglycan. *Cardiovasc Drug Rev* 2006;24:214-26.
5. Tirelli G, Zarcone O, Giacomarra V, Bianchi M. La vertigine da causa vascolare; ipotesi diagnostiche e considerazioni terapeutiche. *Otorinolaryngol* 2001;51:61-8.
6. Guidetti G. La terapia della vertigine vascolare nella pratica ambulatoriale: esperienza multicentrica (VascVert Study). *Otorinolaringologia* 2005;55:237-46.
7. Panu F, Manca T, Cauli S, Sechi S, Proto E. Efficacia del trattamento con sulodexide nei pazienti affetti da vertigine di origine vascolare. *Otorinolaringologia* 2008;58:159-64.

Corrispondenza:

Dott. Francesco Latorre, viale Martin Luther King, 41 - 70124 Bari

e-mail: latorrefranco1955@libero.it

NEUROBIOLOGIA DEL LABIRINTO ED INTERAZIONI SENSOMOTORIE: UN NETWORK COMPLESSO

Paralisi facciale ritardata post timpanoplastica chiusa: recupero funzionale con Acido α -Lipoico (ALA)

Un'esperienza clinica sul ruolo dell'integrazione con ALA in chirurgia otologica

Antonio Frisina

Unità Operativa di Otorinolaringoiatria, Ospedale di Sanremo (IM)

Messaggi chiave

1. La paralisi facciale ritardata (PFR) post chirurgia otologica è un'evenienza clinica non frequente (0,51-0,9%), insorgente dopo almeno 72 ore per riattivazione di un virus erpetico latente nel ganglio genicolato.
2. In questo lavoro si riporta l'esperienza clinica maturata su un caso di PFR dopo timpanoplastica chiusa per colesteatoma nell'orecchio destro, trattato efficacemente con integrazione di Acido α -Lipoico (ALA).
3. Si prospetta l'utilità del trattamento preventivo con ALA, in pazienti con anamnesi di pregresse infezioni erpetiche candidati a chirurgia otologica.

Introduzione

La paralisi facciale ritardata (PFR) dopo chirurgia otologica (stapedoplastica, timpanoplastica) è una rara complicanza postoperatoria causata dalla riattivazione del virus herpes simplex tipo 1 (HSV-1) o 2 (HSV-2) o del virus varicella zoster (VZV), rimasti inattivi a livello del ganglio genicolato (1-7). In letteratura viene riportata con un'incidenza dello 0,51-0,9% (1,3,4). Tale complicanza insorge dopo almeno 72 ore dall'intervento chirurgico e comunque entro le 2 settimane, con un esordio medio intorno all'ottavo giorno (1,3,4,7). La stimolazione meccanica o termica del nervo facciale o della *chorda tympani* può favorire la riattivazione del virus latente nel ganglio genicolato (3,4,6,7).

PARALISI DEL NERVO FACCIALE. Il sintomo più caratteristico di un danno a carico del nervo è costituito da un deficit della funzione motoria, completo (paralisi: immobilità completa della metà facciale), oppure soltanto parziale (paresi). Il quadro di una paralisi del nervo facciale è caratterizzato dall'impossibilità di chiudere l'occhio e dalla trazione controlaterale della bocca. La gravità di un deficit del nervo facciale può essere classificata in maniera clinica oppure sulla base di tests strumentali. La classificazione clinica della funzione del nervo facciale adottata pressoché unanimemente è quella introdotta da House e Brackmann, scala di classificazione concernente il recupero funzionale del nervo facciale in seguito a lesioni di svariata natura: malattie infiammatorie (quali herpes zoster cefalico e paralisi di Bell); colesteatoma, otiti medie

croniche, fratture del temporale, tumori associati a una notevole compressione del nervo; sezione più o meno importante del nervo, generalmente causata da traumi. La scala di House-Brackmann prevede 6 gradi di gravità, in crescendo dal grado I al grado VI: i primi 4 gradi riconoscono come *noxa patogena* un'incresima presoria gravante sulle fibre del nervo, mentre nei restanti 2 si assiste alla sezione di un numero variabile di fibre (Tabella 1).

• Grado I – Funzione normale in tutte le aree
• Grado II – Disfunzione lieve Lieve asimmetria. Chiusura completa della palpebra. Leggera debolezza all'ispezione attenta. La risposta all'EMG evocato è diminuita.
• Grado III – Disfunzione moderata Paresi evidente ma non sfigurante. Sincinesia possibile. Chiusura completa della palpebra a comando. Leggera debolezza frontale e labiale. La risposta all'EMG evocato è diminuita.
• Grado IV – Disfunzione da moderata a grave Paresi evidente ed asimmetria facciale sfigurante; chiusura incompleta della palpebra, spasmi e/o sincinesie gravi, assenza di movimenti della fronte, asimmetria labiale. L'EMG evocato è sensibilmente alterato.
• Grado V – Disfunzione grave Asimmetria a riposo e motilità appena percettibile. Non si ha risposta all'EMG evocato.
• Grado VI – Paralisi totale Nessuna motilità percettibile. Non si ha risposta all'EMG evocato.

TABELLA 1 – Scala di House-Brackmann di stadiazione funzionale del nervo facciale.

La conferma diagnostica è data dal dosaggio sierologico degli anticorpi anti HSV-1, HSV-2 e VZV: un titolo elevato anticorpale contro uno di questi virus conferma la diagnosi eziologica (1,3).

Il trattamento consigliato è solo medico con cortisonici ed antivirali (1). La funzione del nervo facciale viene recuperata entro i 6 mesi e la prognosi per questo tipo di paralisi è buona (1).

Utile l'anamnesi preoperatoria, in quanto è riportato che l'attivazione di virus latenti erpetici è più frequente in pazienti che hanno sofferto di pregressi episodi di herpes labiale (2,4). Si può prevenire la PFR con una terapia preoperatoria antivirale effettuata su pazienti che hanno una storia anamnestica di herpes labiale (2,3).

Obiettivo di questo lavoro è riportare un caso clinico di PFR dopo timpanoplastica chiusa per colesteatoma nell'orecchio destro ed evidenziare l'ottimo e rapido recupero della funzionalità del nervo facciale dopo trattamento con un integratore composto da acido α -lipoico (ALA).

Materiali e metodi

Nel luglio 2008 un paziente maschio di 60 anni viene sottoposto ad intervento di timpanoplastica chiusa a stadi per colesteatoma nell'orecchio destro presso l'Unità Operativa di Otorinolaringoiatria dell'Ospedale di Sanremo (IM).

ANAMNESI. Nell'anamnesi patologica remota, oltre ai disturbi otologici (otorrea e ipoacusia destra) viene riferita una lieve iperglicemia controllata con terapia dietetica, pregressi episodi di herpes labiale ed una riferita intolleranza al cortisone. Due settimane prima dell'intervento chirurgico il paziente riferisce un episodio di bronchite.

L'INTERVENTO: TIMPANOPLASTICA CAT. Durante l'atto operatorio, eseguito dall'autore del presente lavoro, si evidenzia un colesteatoma atticale con deiscenza del nervo facciale sulla fossa ovale e totale distruzione della sovrastruttura della staffa. Si rimuove la patologia colesteatomatosa eseguendo una timpanoplastica chiusa per via combinata (CAT).

DECORSO POST-OPERATORIO. Al risveglio la funzione del nervo facciale è conservata (grado 1 House-Brackmann) (8).

In 2^a giornata postoperatoria viene dimesso con terapia antibiotica domiciliare.

In 4^a giornata postoperatoria insorgenza di paralisi facciale destra rapidamente progressiva fino a divenire completa nell'arco di poche ore (grado 6 House-Brackmann) (8) associata ad otalgia omolaterale.

Il paziente non presenta iperpiressia e al controllo otomicroscopico non si evidenziano segni di infezione della ferita chirurgica, né segni di riassorbimento precoce del tamponamento del condotto uditivo con Spongostan®. Si decide di non reintervenire chirurgicamente e si esegue il dosaggio sierologico degli anticorpi anti HSV-1, HSV-2 e VZV. Si inizia terapia medica con 600 mg di acido α -Lipico (ALA) 2 volte al giorno e 400 mg di pentossifillina 2 volte al giorno, mentre non viene somministrato cortisone, a

causa della riferita intolleranza soggettiva del paziente (vedi Box). Si programma ciclo di fisioterapia per paralisi del nervo facciale. Il dosaggio anticorpale evidenzia un aumentato titolo di anticorpi anti HSV-1.

Acido α -Lipoico (ALA). Coenzima del metabolismo cellulare è una delle molecole antiossidanti più potenti per la sua caratteristica di essere solubile sia in acqua che nei grassi. Possiede rilevante capacità di rigenerare altri antiossidanti: Vit A, C, E, coenzima Q e glutazione. In particolare l'ALA è un efficace promotore del glutatione (il più potente antiossidante intracellulare) di cui incrementa la disponibilità. Per le sue caratteristiche protegge le membrane cellulari dall'ossidazione provocata dai radicali liberi. È anche un potente regolatore dei livelli di zuccheri nel sangue: nelle diete ipocaloriche migliora l'utilizzo dei carboidrati e stabilizza la glicemia, potenziando l'azione dell'insulina.

Pentossifillina. Potente farmaco antinfiammatorio e antifibrotico, è anche un anticoagulante usato ampiamente nella terapia delle patologie vascolari periferiche e cerebrali o nei difetti di microcircolazione, in quanto migliora la circolazione periferica, aumentando la "deformabilità" dei globuli rossi, riducendo la viscosità del sangue e diminuendo l'aggregazione piastrinica e la formazione di trombi.

In 16^a giornata postoperatoria si rimuovono parzialmente gli spongostan dal condotto uditivo esterno, ma persiste una paralisi completa del nervo facciale (grado 6 House-Brackmann) (8). L'elettromiografia evidenzia però un quadro di assonotmesi parziale.

In 21^a giornata postoperatoria si rimuovono tutti gli spongostan dal condotto uditivo esterno e si evidenzia un neotimpano completamente integro senza segni di infezione, ma persiste una paralisi completa del nervo facciale. Si riduce la terapia medica alla sola somministrazione di 600 mg di ALA al giorno.

In 24^a giornata postoperatoria si riscontra un miglioramento clinico con una paresi del nervo facciale di grado 4 di House-Brackmann (8). Si continua la terapia medica con 600 mg di ALA al giorno.

In 35^a giornata postoperatoria si riscontra una paresi grado 3 di House-Brackmann (8). Si continua terapia medica con 600 mg di ALA al giorno e si ripete un ciclo di fisioterapia.

Al controllo in 49^a giornata postoperatoria si riscontra la completa guarigione con una funzione del nervo facciale normale (grado 1 House-Brackmann) (8).

Discussione

La PFR è una temibile complicanza postoperatoria che deve essere riconosciuta al fine di evitare interventi chirurgici di revisione. L'esperienza clinica maturata evidenzia come non vi è indicazione ad eseguire una decompressione del nervo facciale se durante l'intervento il nervo non è stato macroscopicamente danneggiato e la paralisi non è insorta al risveglio ma nel periodo postoperatorio precoce (dopo le 72 ore). Infatti, questo caso dimostra come la PFR sia stata provocata dalla riattivazione del

virus HSV-1, in quanto il paziente riferisce in anamnesi di avere avuto episodi di herpes labiale e gli esami sierologici hanno evidenziato un elevato titolo anticorpale anti HSV-1. Inoltre la presenza di un nervo facciale deiscende sulla fossa ovale è stato un fattore predisponente la riattivazione del virus erpetico al livello del ganglio genicolato (3,4,6,7).

La terapia medica con 600 mg di ALA al giorno ha favorito un recupero funzionale completo del nervo facciale in 7 settimane.

L'acido α -Lipoico è una sostanza presente in natura con spiccata attività antiossidante che possiede una notevole azione neuroprotettiva (9-12), pertanto ALA concorre a determinare una neuroprotezione che risulta di interesse nelle patologie che comportano un danno meccanico, infiammatorio o ischemico delle strutture nervose periferiche (12). Il razionale per l'impiego di 600 mg di ALA al giorno nella PFR è dovuto alla sua azione antiossidante e neuro-

trofica utile nella fase acuta per prevenire la progressione delle lesioni nervose causate dal virus erpetico e per ridurre l'infiammazione che esso induce, accelerando la riparazione del nervo danneggiato (12). L'utilizzo clinico non ha evidenziato effetti indesiderati permettendo di protrarre il trattamento per lungo tempo senza andare incontro agli effetti collaterali o alle interazioni farmacologiche che spesso sconsigliano il ricorso ad altri farmaci o ne limitano drasticamente l'assunzione a lungo termine (12).

In letteratura è riportato che si può prevenire la PFR in chirurgia otologica effettuando una terapia preoperatoria antivirale sui pazienti che hanno una storia anamnestica di infezioni erpetiche (2,3). Si propone in tali pazienti di eseguire un trattamento con 600 mg di ALA al giorno preoperatorio e proseguirlo nell'immediato decorso postoperatorio al fine di prevenire una PFR o comunque consentirne un tempestivo trattamento.

Bibliografia

1. Safdar A, Gendy S, Hilal A, Walshe P, Burns H. Delayed facial nerve palsy following tympano-mastoid surgery: incidence, aetiology and prognosis. *J Laryngol Otol* 2006;120:745-8.
2. Salvinelli F, Casale M, Vitaliana L, Greco F, Dianzani C, D'Ascanio L. Delayed peripheral facial palsy in the stapes surgery: can it be prevented? *Am J Otolaryngol* 2004;25:105-8.
3. Shea JJ Jr, Ge X. Delayed facial palsy after stapedectomy. *Otol Neurotol* 2001;22:465-70.
4. Vrabec JT. Delayed facial palsy after tympanomastoid surgery. *Am J Otol* 1999;20:26-30.
5. Gyo K, Honda N. Delayed facial palsy after middle-ear surgery due to reactivation of varicella-zoster virus. *J Laryngol Otol* 1999;113:914-5.
6. Ng M, Maceri DR. Delayed facial paralysis after stapedotomy using KTP laser. *Am J Otol* 1999;20:421-4.
7. Bonkowsky V, Kochanowski B, Strutz J, Pere P, Hosemann W, Arnold W. Delayed facial palsy following uneventful middle ear surgery: a herpes simplex virus type 1 reactivation? *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998;107:901-5.
8. House JW, Brackmann DE. Facial nerve grading system. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1985;93:146-50.
9. Reed LJ. A trail of research from lipoic acid to alpha-ketoacid dehydrogenase complexes. *J Biol Chem* 2001;276:38329-36.
10. Biewenga GP, Haenen GR, Bast A. The pharmacology of the antioxidant lipoic acid. *Gen Pharmacol* 1997;29:315-31.
11. Packer L, Witt EH, Tritschler HJ. Alpha-Lipoic acid as a biological antioxidant. *Free Radic Biol Med* 1995;19:227-50.
12. Neurotrofismo e terapia antiossidante. Alfa Wassermann. Ed. Ariete Salute 2004.

Corrispondenza:

Dott. Antonio Frisina, Unità Operativa di Otorinolaringoiatria, Ospedale di Sanremo - via Borea, 56 - 18038 Sanremo (IM)
email: antofri2003@yahoo.it

NEUROBIOLOGIA DEL LABIRINTO ED INTERAZIONI SENSOMOTORIE: UN NETWORK COMPLESSO

Suono come droga: effetti dell'attivazione sacculare sul sistema sensomotorio

Ruolo del sacco nella mediazione tra stimoli sonori, equilibrio, movimento, emozioni e condizionamenti psichici

Aldo Messina

Responsabile Ambulatorio Otoneurologia, Servizio di Audiologia, Cattedra di Audiologia, A.U.O. Policlinico "P. Giaccone", Palermo

Messaggi chiave

1. Le regole numeriche che presiedono alla musica ("ritmos") e alle composizioni musicali sono in grado di provocare nell'uomo intense sensazioni motorie ed emotive.
2. Il sacco, organo dell'orecchio interno deputato alla percezione degli spostamenti inerziali verticali, possiede anche capacità uditive per la percezione delle frequenze gravi e funge da mediatore tra suono e movimento.
3. È stata dimostrata la relazione esistente tra attivazione sacculare e aumentata produzione di dopamina dopo stimolazione musicale.
4. Grazie alla mediazione sacculare, in riabilitazione psicomotoria si può agire su un soggetto stimolando con un particolare suono ritmico un particolare movimento.
5. I rapporti tra sistema sensoriale uditivo e sistema neuroendocrino trovano conferma nell'embriologia, per la comune derivazione dai neuroblasti delle cresta neurale e dai placodi sensoriali.
6. È stata studiata l'interazione audio-vestibolare che dimostra l'esistenza di un "udito sacculare" nelle specie evolute.
7. La complessità dei dispositivi sensoriali dell'orecchio interno è funzionale alla spaziocezione e alla mediazione tra suono e movimento che trasforma gli input acustici in input di coordinazione sensomotrice.
8. Lo studio dei rapporti tra vestibolo e sistema dopaminergico ha evidenziato un fitto intreccio di connessioni neurologiche attivate dalla mediazione del sacco tra stimoli sonori, equilibrio, movimento, emozioni e condizionamenti della sfera cognitiva.

Introduzione

Lucy, la donna ominide ritrovata in Etiopia il 24 Dicembre 1974 dal paleontologo statunitense Donald Johanson, che la chiamò così in memoria di una canzone dei Beatles, certamente non immaginava che il suo nome sarebbe stato legato a quello di un potente allucinogeno. La canzone dei Beatles in realtà, dal titolo "Lucy is in the Sky with Diamonds", secondo alcuni intendeva fare riferimento con un acronimo al potente allucinogeno L.S.D. che, negli anni '60, non poteva neanche essere pronunciato.

Questa esperienza ci può tornare utile per argomentare sull'uso da parte di alcuni musicisti di messaggi subliminari – talvolta di valore semantico certamente non educativo – nei testi delle loro canzoni e per affrontare la problematica più generale degli effetti della musica sulla nostra psiche.

Possono il ritmo e le parole delle canzoni essere utilizzati dai musicisti per modificare gli stati d'animo degli ascoltatori e "trasformare il suono in droga"? Ed in caso di risposta affermativa, quali sono le vie neurologiche che consentono questo?

Euripide, ne "Le Baccanti", descrive l'estasi che le menadi dionisiache, al suono dei cembali, provavano correndo e roteando la testa sempre più vorticosamente, movimento che determina la stimolazione sia dei canali semicircolari sia delle macule dell'orecchio interno) sino a raggiungere uno stato di trance che le portava a contatto con il Dio Dionisio che ("o chi per lui") infine, le possedeva sessualmente.

Suono musicale: ritmo e armonia dell'ordine cosmico

Il concetto di armonia, fondamentale nel suono musicale, nella sua accezione greca originale vuol dire "ordinare", "disporre", significato che include la quantità, la qualità nonché altri concetti otoneurologici, come ad esempio la disposizione spaziale delle cose. Informazioni che vanno trasmesse alla mente.

Per questo in ogni cultura il momento della Creazione è rappresentato da un suono, ipotesi che diviene principio in Pitagora che delineò la possibilità di concordare le leggi della natura, dell'uomo e della musica (il "lambdoma"). Il filosofo riteneva che le regole numeriche che presiedono alla musica ("ritmos", in greco vuol dire

cadenza e in latino esprime il concetto di numero) ed alle composizioni musicali, sono in grado di provocare nell'uomo intense sensazioni motorie ed emotive.

Pitagora aveva intuito che i rapporti di frequenza in tutti gli accordi puri, maggiori e minori, si trovano all'interno di un'ottava e sono espressi attraverso il "senario" (quindi una serie "attiva" di sei); il sette indica il riposo e l'ottavo è la riproduzione dell'uno: si ricomincia.

I Pitagorici ne dedussero che la stessa Creazione si basasse sul "senario"; il sette è il riposo e con l'otto inizia il nuovo ciclo. Dio creò l'Universo in sei giorni, riposò la Domenica. Lo stesso fanno

gli umani che con l'ottavo giorno riprendono il ritmo iniziale. L'otto divenne il numero della continuità ed ogni forma regale nel Medioevo doveva essere ottagonale. Hanno forma ottagonale le opere che devono avvicinare a Dio, come la fortezza di Castel del Monte che presenta ad ogni angolo una torre con identica forma. Ottagonali sono la corona di Carlo Magno ed il lampadario di Federico Barbarossa. Ognuno di noi può essere felice al massimo sino al settimo cielo... l'ultimo "disponibile" agli umani, perché all'ottavo c'è Dio.

Nel 1619 Keplero ne "Harmonices Mundi" stabilisce le relazioni tra le orbite ellittiche dei pianeti e le note della scala musicale (Figura 1).

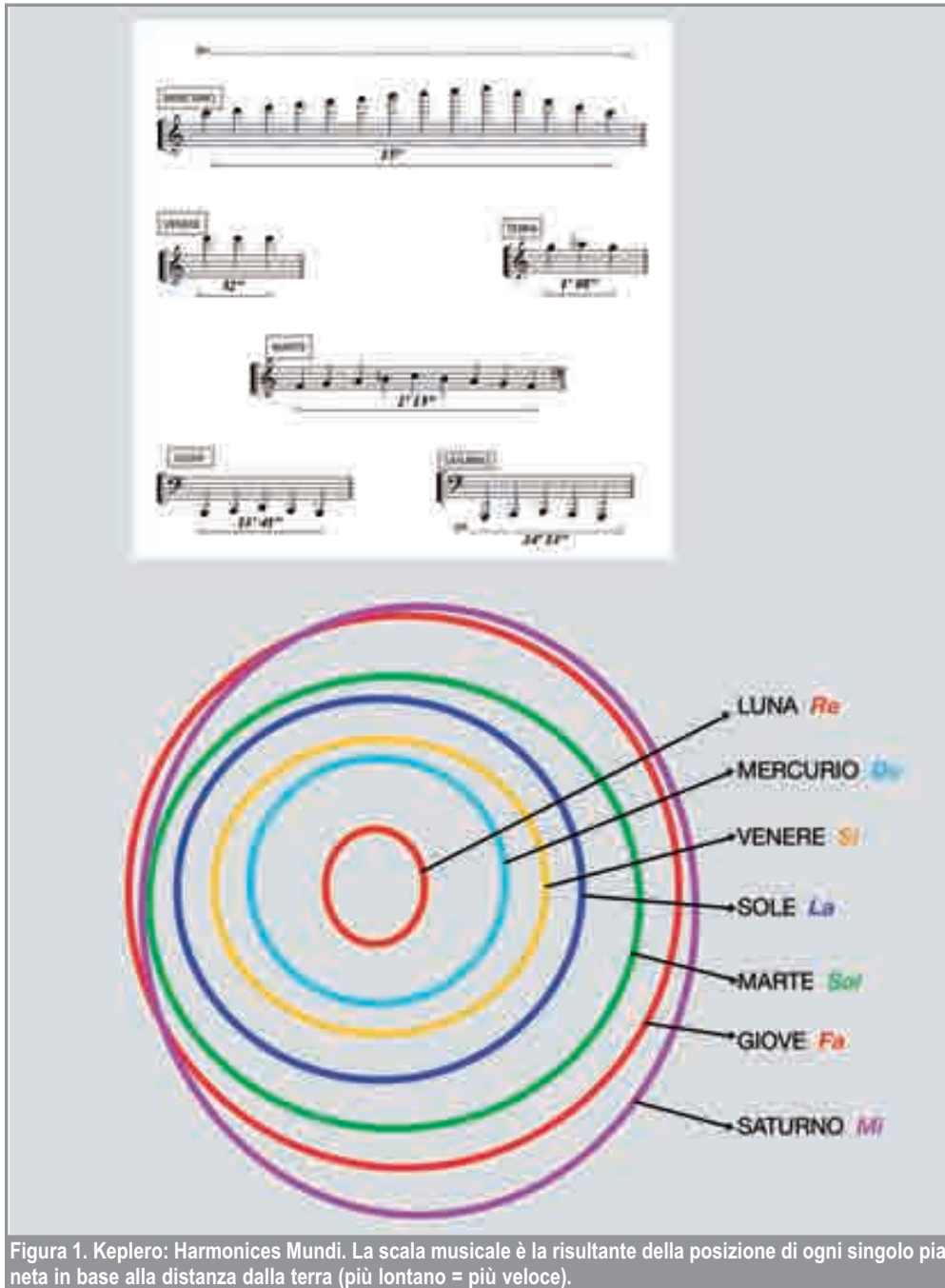


Figura 1. Keplero: Harmonices Mundi. La scala musicale è la risultante della posizione di ogni singolo pianeta in base alla distanza dalla terra (più lontano = più veloce).

"Dalla musica celeste all'uomo in ascolto; dai sei pianeti che girano generando armonia, al Sole, immobile al suo posto... Abbandonandosi al soavissimo coro dei pianeti si potrebbe così sognare che nel Sole abita l'intelletto semplice, il fuoco intellettuale fonte di ogni armonia e proporzione e di poterne prenderne il posto al centro di tutte le orbite".
Da "Harmonices Mundi" (J. Kepler - Libro V capitolo X).

Le intonazioni, i ritmi e la prosodia erano pertanto scelte seguendo relazioni numeriche che privilegiassero l'equilibrio e la stabilità, si da mantenere l'ordine cosmico. Armonizzare, accordare, equivaleva a stabilire una comunicazione fra individuo ed Universo.

Analogamente nel Medioevo l'architettura gotica si fondava sul rispetto delle proporzioni corrispondenti agli accordi musicali. Ad esempio, nella cattedrale di Chartres le proporzioni rifletterebbero la gamma musicale basata sulla nota Re del primo moto gregoriano. Goethe riteneva che l'architettura fosse musica cristallizzata

Per tornare a Pitagora, ricordiamo che il filosofo aveva impostato la propria scuola pitagorica con tre livelli di

apprendimento che rappresentano il sunto di questa relazione: il primo, più semplice, formava gli “acustici” (musicisti esperti), il secondo era frequentato dai “matematici” (specializzati nell’impiegare i rapporti numerico musicali per raggiungere il mondo limbico-emozionale ed il self control) e solo all’ultimo livello venivano formati “gli electi”, in grado di utilizzare il suono per condizionare i comportamenti, i movimenti, le emozioni degli ascoltatori: i musicoterapeuti.

Ruolo del sacco: mediatore tra spazio e tempo

Come spiegare questi effetti della musica? Quali i rapporti tra suono, equilibrio, movimento e alterazioni psichiche?

È ormai accertato che stimoli sonori con frequenza compresa tra i 200 e i 600 Hz (preferibilmente 350Hz), ad andamento sinusoidale e ad elevata intensità (95-100 dB SPL per i toni puri), eccitano non solo la coclea ma anche una struttura normalmente funzionale al sistema dell’equilibrio e quindi coinvolta nei processi di movimento: il sacco. Questo è, unitamente all’utrículo, un organo dell’orecchio interno deputato alla percezione degli spostamenti inerziali: verticali il sacco ed orizzontali l’utrículo (Figura 2).

Comprendere però che il sacco possiede anche capacità uditive per la percezione delle frequenze gravi e funge da mediatore tra suono e movimento, ci aiuta a completare il concetto di “spaziocezione”: le funzioni “spazio” e “tempo” sono mediate dal sacco. Anche la capacità della musica di alterare la percezione della realtà, quasi fosse una droga e di scatenare in noi una forte emozione e il bisogno di muoverci, sembra essere dovuta all’attivazione saccolare, essendo stato dimostrato l’aumento di produzione di dopamina dopo stimolazione musicale. La stessa parola “emozione” evoca il concetto di movimento (emozione da *ex movere*) che è espressione della funzione del sistema dell’equilibrio.

Rapporti tra ritmo musicale e movimento

Il suono, ancor più se intenso e ritmato, grazie alla mediazione del sacco e delle connessioni di quest’ultimo con le aree limbiche, evoca nell’uomo emozioni e risposte comportamentali che, se organizzate, danno origine al linguaggio del corpo ed alla danza. Todd ha ottenuto l’evocazione di VEMPs (potenziali evocati vestibolari ad origine saccolare) utilizzando quale stimolo test il suono di un tamburo con frequenza superiore ai settanta battiti al minuto.

Anche i musicisti-batteristi sanno che, proponendo un ritmo superiore alle settanta battute al minuto, chi ascolta sentirà la necessità di muoversi, di ballare. L’analogia di questa frequenza (70/min) con il battito cardiaco mi ha fatto ritenere che, siccome in condizioni fisiologiche la tachicardia si associa al movimento, laddove il nostro sistema sensoriale percepisce un ritmo accelerato rispetto ai settanta battiti, debba “compensare” muovendosi.

Sono stati studiati nel particolare i rapporti tra ritmo musicale e movimento. Ad un ritmo sonoro musicale di tipo binario, costituito da due accenti (forte + debole), come nella marcia, corrisponde nell’ascoltatore un movimento ludico, mentre il ritmo ternario (tre

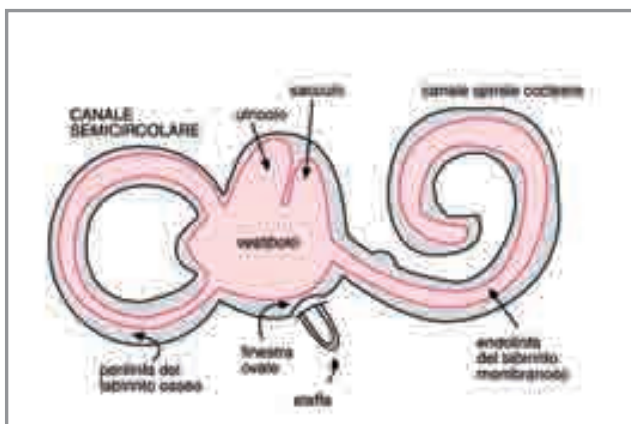


Figura 2. È stato dimostrato che esiste un “udito saccolare” e che il sacco ha una funzione mista tra equilibrio e udito: l’attivazione saccolare trasforma gli input acustici in input di coordinazione sensoriomotoria.

accenti, due dei quali deboli), determina un movimento tipo cullarsi o dondolare, come nel valzer. Pertanto, grazie anche alla mediazione saccolare, ad ogni suono ritmico corrisponde un particolare movimento.

In riabilitazione psicomotoria possiamo stimolare il soggetto con particolari stimoli per ottenere specifici movimenti.

I ritmi ossessivi (tipo *spirituals*), per la loro stessa natura, risvegliando la componente rettile (Complesso R di Mac Lean) del nostro sistema nervoso centrale, deputato alle nostre azioni riflesse-istintive, possono condurre fuori dal controllo corticale, quindi dalla volontà, l’individuo e fargli compiere azioni automatiche se non addirittura involontarie. Come nelle Baccanti di Euripide, ma anche nella musica “rap”.

Embriologia dell’orecchio interno e udito saccolare

I rapporti tra sistema sensoriale uditivo e sistema neuroendocrino trovano conferma nell’embriologia. Il sistema uditivo, come gli altri sistemi sensoriali, deriva embriologicamente dai neuroblasti della cresta neurale e dai placodi sensoriali. Esso condivide pertanto somiglianze funzionali ed evolutive con altri sistemi recettoriali ed in particolare con il sistema vestibolare e col sistema (tattile) della linea laterale dei vertebrati inferiori, tutti accomunati dall’impiego della cellula ciliata.

L’orecchio interno si sviluppa nel feto di 22 giorni dal placode acustico, una lamina ispessita, di origine ectodermica ai lati della testa, nella regione romboencefalica che si invagina formando una sacca, otocisti o vescicola otica, che, dopo il primo mese di vita, si espande dilatandosi in modo disomogeneo e formando primariamente otricolo e sacco, tra loro separati da una strozzatura. L’utrículo presenta tre pliche da cui origineranno i canali semicircolari. Il sacco evidenzia, nei vertebrati inferiori, l’abbozzo della “lagena” una formazione che negli animali superiori contribuirà a formare la coclea. Le pareti della vescicola otica daranno origine alle zone membranose del labirinto, le zone ispessite agli epiteli sensoriali.

Pertanto la coclea (uditiva) sia evolucionisticamente che embriologicamente si forma da un’evaginazione del sacco (vestibolare).

Per molti animali anfibi il sacculo, oltre ad essere un recettore vestibolare, risulta essere sensibile ai suoni a bassa frequenza. Negli anuri, ordine di anfibi, come la rana ed il rospo privi di coda, la macula del sacculo presenta due papille: la papilla basilare, idonea alla percezione delle frequenze da 1 a 5 KHz e quella amphibiorum, come dice il suo nome tipica degli anfibi, deputata alla percezione delle frequenze da 1 KHz a 100 Hz.

Con i rettili l'organizzazione dell'orecchio interno inizia a configurarsi come quella dei mammiferi. I canali semicircolari risultano deputati alla percezione delle accelerazioni angolari, otricolo e sacculo a quelle gravitazionali. Si è già detto che nei rettili compare la "lagena", un diverticolo sacculare, con papilla basilare, deputata alla percezione acustica, dalla quale nei mammiferi si svilupperà il dotto cocleare, la coclea. La sua lunghezza aumenta nelle diverse specie, proporzionalmente alla richiesta di maggiore sensibilità acustica.

Ciò che più interessa in questa sede è l'evidenziare che nei pesci non è possibile distinguere il recettore che identifichi la componente statica da quello della sensazione acustica, essendo l'"udito" del pesce vicariato da funzioni vestibolari. Nei pesci, ma anche negli anfibi, il sacculo, con la sua area neglecta sormontata da una cupola gelatinosa, ha una funzione uditiva dimostrata per le frequenze sino a 1000 Hz. A riposo, questi recettori forniscono al sistema nervoso del pesce informazioni relative alla posizione del suo corpo nello spazio e consentono di posizionare gli occhi e la vescica natatoria. Gli organi otolitici sono stimolati dalle vibrazioni dell'acqua ed in alcune specie rivestono un ruolo uditivo subacqueo, permettendo di riconoscere distanza e natura dell'emittente

L'UDITO SACCULARE DELLE SPECIE EVOLUTE. Negli animali più evoluti si è dimostrata una risposta sacculare agli stimoli acustici. Lo stimolo sonoro riattivando le "antiche" fibre nervose, che nei pesci conducevano lo stimolo dal sacculo ai centri uditivi corticali, sono in grado, per via vestibolare, di determinare sensazioni uditive. Appare propria la locuzione "udito sacculare" se non si confonde con l'inesistente "ascolto sacculare".

Gli studi di Cazals confortano l'ipotesi dell'esistenza di un udito sacculare. L'autore ha osservato che un gruppo di cavie, alle quali era stata somministrata una dose di 450 mg/kg/die di Amikacina, farmaco ototossico, non presentavano alcuna patologia vestibolare, come dimostrato dall'assenza di scosse nistagmiche e dalla mancanza di reperti anatomopatologici significativi. Viceversa, ovviamente, era documentata una completa sordità neurosensoriale, confermata dalla quasi completa distruzione delle cellule cocleari delle quali ne residuavano solo una dozzina all'apice estremo. In questi stessi animali, utilizzando uno stimolo acustico di 70 dB a frequenza gravi, si potevano ancora attivare le risposte elettrofisiologiche uditive evocate sia alla finestra rotonda che alla corteccia uditiva. Utilizzando metodiche di distruzione cocleare selettiva, mediante iniezione dalla finestra rotonda di farmaci ototossici, si è giunti alla conclusione che la risposta uditiva evidenziata proveniva non dall'organo cocleare ma da quello vestibolare ed in particolare dal sacculo. Uno studio analogo era stato condotto da Blecker nel 1949. Questi studi spiegano l'interazione audio-vestibolare.

Complessità dei dispositivi sensoriali dell'orecchio interno

Funzionalmente, secondo Azzi, tutti i dispositivi sensoriali dell'orecchio interno, legati tra loro da una notevole somiglianza strutturale e funzionale, potrebbero essere considerati trasduttori meccanico-elettrici a deformazione. L'orecchio interno, secondo l'autore, costituirebbe nella sua globalità stato-acustica, il luogo della percezione accelerometrica. Le accelerazioni lineari a frequenza acustica saranno percepite dalla coclea, quelle a frequenza infracustica sono avvertite con l'ausilio delle formazioni otricolo-sacculari e quelle angolari vengono rilevate dai canali semicircolari.

L'orecchio interno possiede pertanto ben "quattro sensibilità": uditiva, accelerazione lineare, angolare e gravitazionale.

Lo sviluppo sensomotorio uditivo dei bambini, che ripercorre le tappe dell'evoluzione, fa sì che il bambino in un primo momento apprenda il concetto di spazio: unica analisi consentita ai pesci; in un secondo momento acquisisce il concetto di ritmo, analisi consentita ad anfibi ed uccelli; infine, identifica "umanamente" il suono, completando il proprio percorso di apprendimento della spaziocezione, sensibilità spaziale condizionata dai cinque sensi principali (udito, tatto, vista, gusto ed olfatto) e dalla funzione del sistema vestibolare. La bilateralità dell'organo sensoriale uditivo consente infine la localizzazione sonora. Questa dipende in realtà molto anche dal diametro cranico dell'animale. Animali con scatola cranica molto piccola, ad esempio i pipistrelli, percepiscono meglio gli ultrasuoni, quelli con scatola cranica più grande hanno maggiore sensibilità per i toni gravi e, talvolta, per gli infrasuoni. Pertanto nell'analisi della percezione uditiva rientrano input otoneurologici ed in particolare si fa riferimento ai rapporti tra suono e movimento. Essa è inoltre "influenzata" da altre sensorialità: la coordinazione sensorio motoria e visuo motoria (occhio-mano).

Infine nello studio della percezione uditiva, ai parametri "classici" dell'audiometria tonale (basata su frequenza del tono puro e sull'intensità) dovremmo aggiungere il timbro, la qualità del suono identificato dal numero di armoniche prodotte, l'elemento che fa la differenza tra un violino di Stradivari e quello di minor pregio.

L'ipotesi sulla quale stiamo lavorando è quella secondo la quale, per valutare la funzione uditiva, non potendosi, come detto, utilizzare l'audiometria tonale liminare, sarebbe opportuno testare il soggetto con l'ausilio di stimoli fondati sulle armoniche musicali. Lo stimolo musicale inoltre ci darebbe anche contezza dei rapporti individuali tra suono e movimento.

Quanto sinora esposto ci fa comprendere perché mai un suono debba indurci a compiere un particolare movimento (si ricordi l'affermazione fatta sul ritmo binario e ternario).

Effetti dell'attivazione sacculare sul sistema limbico

Come spiegare invece, il manifestarsi, nei casi estremi, di fenomeni di estasi come nelle Baccanti di Euripide?

Un fitto intreccio di connessioni neurologiche

Sono state dimostrate le connessioni tra sacculo, sistema limbico e aumento dell'incresione di dopamina. Tra i neuroni dopaminergici ricordiamo quelli che originano dall'area ventrale tegmentale (VTA)

del mesencefalo e, in minor misura, dalla parte mediale della *substantia nigra* (Figura 3). Le loro fibre vanno a innervare l'area limbica e la corteccia (media prefrontale; cingolata; entorinale), via mesocorticale e altre strutture (nucleo laterale del setto, tubercolo olfattorio, setto del *nucleus accumbens*, complesso amigdaloideo, corteccia piriforme). Ricordiamo che le principali funzioni del sistema limbico (Figura 4) sono rappresentate dal controllo delle funzioni emozionali, dell'omeostasi e da una prima archiviazione dei dati da memorizzare. Le strutture limbiche prioritariamente coinvolte dall'attivazione del sistema vestibolare sono rappresentate dall'ipocampo e dall'amigdala. Sembrano essere dimostrate connessioni tra cervelletto e sistema limbico, il che conforterebbe ulteriormente l'esistenza di rapporti tra vestibolo e sistema dopaminergico. Un ruolo fondamentale lo ricopre il sistema reticolare, di per sé in rapporti stretti con il sistema audio-vestibolare e la conseguente attivazione del *locus coeruleus* (noradrenergico) e della *substantia nigra* ancora una volta dopaminergica. Inoltre, come dimostrato da Manler (1975), le aree cognitive interagiscono con quelle limbiche. Ne deriva un fitto intreccio di rapporti neurologici tra sistema uditivo-vestibolare e funzioni non solo motorie (già descritte in precedenza) ma anche affettivo-relazionali-limbiche, dopaminergiche e attivazione di aree cognitive.

Relativamente agli effetti affettivo-relazionali, siamo ben consapevoli delle conseguenze che la musica produce, tanto che ognuno di noi la utilizza quale utile sottofondo nelle più diverse occasioni, dalla guida allo studio ai momenti più intimi.

MUSICA COME TERAPIA. In tema però di "musica come droga", dobbiamo evidenziare gli studi che dimostrano i suoi effetti sul nostro organismo con aumento o diminuzione della contrazione muscolare (energia o rilassamento), sulle pulsazioni, sulla pressione arteriosa e sulla produzione endocrina con cambiamenti del metabolismo e della biosintesi di alcuni enzimi. Alcuni nosocomi, anche pubblici, utilizzano il messaggio sonoro quale supporto ad interventi terapeutici ("essere guariti con la musica e non dalla musica", A. Carrè) o nei tentativi di rendere più confortevole il ricovero dei cittadini. Utilizzato l'approccio musicale nella terapia dei soggetti sordi preverbal, nei disturbi del linguaggio, nell'autismo, nei disturbi neurologici come

l'Alzheimer, negli stati comatosi (attivazione reticolare), nei disturbi della motricità ed infine nelle nevrosi e nelle psicosi.

DROGHE SONORE. Insieme a questi che rappresentano gli effetti terapeutici sul sistema limbico relazionale della "droga-suono", dovremmo descrivere anche le possibili conseguenze negative come ad esempio gli "I doser", un software che consentirebbe di drogarsi via Internet con il suono e senza ingerire alcuna sostanza. Questa è l'ultima moda fra i giovani spagnoli (e adesso anche da noi in Italia) che sembrano grandi consumatori di stupefacenti e allucinogeni virtuali. Droghe sonore virtuali, reperibili sia da internet o acquistati su CD o MP3, che possono essere "ascoltate" a casa propria, senza bisogno di fornitori e senza gli eventuali rischi legali. Secondo gli *I-Dosers Laboratories*, che dagli Stati Uniti hanno messo in commercio i software, queste "droghe" producono gli stessi risultati degli stupefacenti chimici, senza pericolo per la salute o di assuefazione. Il sistema funziona (o funzionerebbe) sulla base dei cosiddetti "battiti binaurali" (dall'inglese: *binaural beats*), sperimentati sul cervello negli anni Settanta dal dr. Gerald Oster alla clinica newyorkese Mount Sinai e che consistono nell'applicare frequenze herziane diverse ai due orecchi per stimolare il cervello a seconda della loro intensità. Le "dosi" proposte da I-Doser si ottengono applicando, con auricolari, alte frequenze asincrone favorendo così gli effetti di alterazione della percezione.

Secondo Munar, però, tutto ciò ha molto a che fare con la suggestione e poco con la scienza. Leggendo i pareri dei consumatori in rete, le cose non sembrano però così semplici e descrivono reazioni diverse a seconda della persona e del luogo. In alcuni casi riferiscono che non succeda nulla, in altri il consumatore si addormenta e in altri ancora si esalta.

Effetti dell'attivazione sacculare sul sistema limbico

Dopo avere esaminato gli effetti del suono sul sistema dell'equilibrio e del movimento e sul sistema limbico-relazionale, riferendoci agli studi di Manler (1975) relativamente alle interrelazioni tra le aree cognitive e quelle limbiche, non ci resta che esporre le possibili influenze della droga suono sul nostro pensiero.

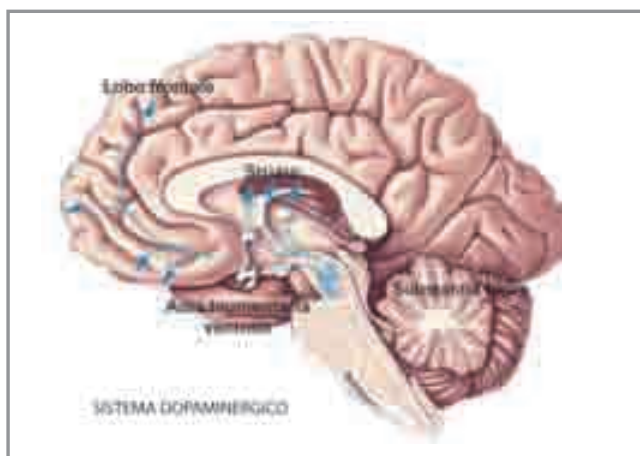


Figura 3. Principali aree cerebrali di innervazione dopaminergica.

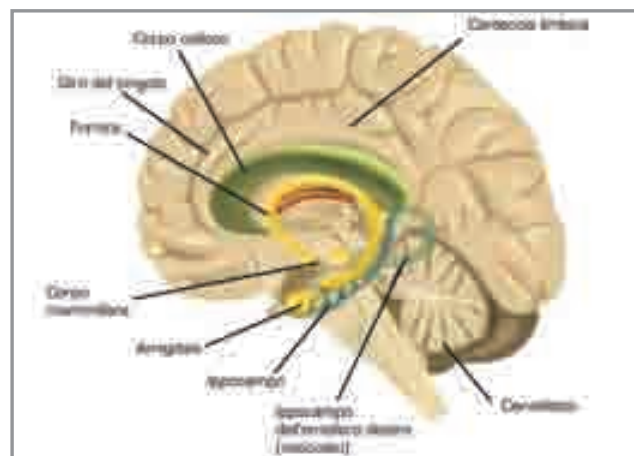


Figura 4. Principali componenti del sistema limbico.

Sulla sfera cognitiva il messaggio sonoro, rivestendosi di una componente magica, può in realtà, unitamente ai ben noti effetti facilitanti, assumere ancora una volta, una valenza negativa.

È il caso dei messaggi sonori subliminari. James Vicary, titolare della *Subliminal Projection Company*, nel 1956 ha brevettato il tachistoscopio, un apparecchio che proiettava, nel contesto di un film, su uno schermo cinematografico, ogni cinque secondi, per solo 1/3000° di secondo, un messaggio visivo del tipo “Hungry? Eat Popcorn!” (“Hai fame? Mangia i popcorn!”); oppure “Drink Coke!” (“Bevi Coca-Cola!”). Un cinema di Fort Lee, nel New Jersey, impiegò quest'apparecchiatura per un periodo di sei settimane mentre veniva proiettato il film *Picnic*, e le vendite aumentarono vorticosamente.

L'invenzione ha trovato impiego, sotto forma di messaggio sonoro subliminare nel contesto di un sottofondo musicale, nel settore della lotta ai furti, condotta in almeno 37 supermercati statunitensi. La rivista *Time* ha riferito che, occultati nell'onnipresente musica di sottofondo, sono stati inseriti messaggi con frasi ripetute 9.000 volte all'ora, a volume molto basso, del genere: “Be honest... do not steal... I am honest... I will not steal” (“Sii onesto... non rubare... io sono onesto... non ruberò”). Inoltre si ritiene che questo trucco sia stato, e sia tuttora usato, da moltissimi negozi anche per indirizzare ed aumentare gli acquisti.

Come riferito da Climati, i messaggi subliminari sono molto usati anche dai cantautori anche italiani. Possono determinare reazioni dalle più innocue alle più violente. Sono esempio di messaggio subliminare sonoro innocuo quelli utilizzati dai Pink Floyd, *The Dark Side of the Moon*, con la frase subliminare inserita con la tecnica del *backmasking*: “If you can hear this little whisper, you're dying” (“Se riesci a sentire questo lieve sussurro stai morendo”) o dai Pooh nell'album *Memorie*, brano *Zero un minuto e Vedette 1969*. In questo ultimo caso, invertendo il senso di rotazione del disco è possibile ascoltare il messaggio “Vaffanculo sto incazzato. Ok ascolta piccola: basta! Ho due palle rotte!”.

Le cose divengono più complesse quando i messaggi subliminari fanno riferimento al consumo di sostanze stupefacenti. Il cantautore italiano Zuccherò nell'LP *Miserere*, utilizza un messaggio bifronte che può essere ascoltato invertendo il senso di rotazione: “Hashish... eroina e droga... hashish... eroina e droga”.

Analogamente i Queen, in *The Game*, brano *Another One Bites the Dust*, “Start to smoke marijuana... Start to smoke marijuana... Start to smoke marijuana” (“Comincia a fumare la marijuana... comincia a fumare la marijuana... comincia a fumare la marijuana”).

Paul McCartney in *Band on the run*, brano *Band on the run*, “Marijuana, marijuana, marijuana, marijuana. The law, law will banish us” (“Marijuana, marijuana, marijuana, marijuana. La legge ci metterà al bando”).

Ancor più complesso quando il cantautore utilizza il messaggio subliminare per istigare all'adorazione di Satana o che si sostanzia in una “preghiera” a lui rivolta. I primi tentativi non sono sonori ma grafici, inserendo immagini di simboli satanici o di satanismi nel contesto delle copertine degli album. Nel 1967, ad esempio, in *Sergeant Pepper's* i Beatles riportano sulla copertina del disco, insieme alle foto di Marx, Oliver ed Hardy, Bob Dylan ed altri, anche la foto di un discusso occultista, Aleister Crowley (che per inciso soggiornava in Sicilia a Cefalù, deceduto nel '47), cultore del motto “fai ciò che vuoi”.

Il 1970 segna il passaggio dal ritmo *rock* all'*hard rock* con suoni metallici e si affermano i Led Zeppelin. Questo gruppo sceglie di inserire nella copertina dell'album IV i simboli satanici utili ai cultori per fare patti con il diavolo e, successivamente, come i Beatles, su un'altra copertina riporta Crowley ed il suo motto.

Relativamente agli espliciti messaggi musicali tra il 1980 e il '90 con il passaggio dall'*hard rock* all'*heavy metal*, si afferma il gruppo dei Mercyful Fate. La canzone *Don't break the oath* riproduce la formula di un giuramento satanico “io bacerò il caprone e giuro di dedicarmi mente, corpo ed anima, senza riserve, per promuovere il piani del nostro signore Satana”.

Al tempo stesso molti gruppi musicali scelgono nomi a chiaro carattere blasfemo: *Impaled Nazarene* (Nazareno Impalato), *Christ Agony* (Agonia di Cristo), *Burn The Crucifix* (Brucia il Crocifisso), *Fallen Christ* (Cristo decaduto). Il gruppo dei Torr inserisce nella copertina del proprio album l'immagine di un Cristo in decomposizione sulla croce, negando pertanto esplicitamente la Resurrezione. Ancor più espliciti i messaggi sonoro-musicali. Ne sono un esempio la band degli Europe in *The Final Countdown*, brano *Carrie*, “Hell rescue, hell rescue. I could die, god Satan, but I've play naked in this night. Yes, I got you first. I was surprised one night. I say you a secret thing” (“Egli salverà, egli salverà. Io potrei morire, dio Satana, ma ho ballato nudo questa notte. Fui sorpreso una notte. Io ti dissi una cosa segreta”).

Oppure i Venom, LP *Welcome to Hell*, brano *In League With Satana*: “Satan! Raised in hell. Raised in hell. I'm gonna burn your soul. Crush your bones. I'm gonna make you bleed. You're gonna bleed for me” (“Satana! Uscito dall'inferno. Uscito dall'inferno. Io brucerò la tua anima. Ti spezzerò le ossa. Ti farò sanguinare. Tu sanguinerai per me”).

L'eccessiva esposizione ad un siffatto condizionamento sonoro può rendere deleterio, in soggetti predisposti, il circolo suonomovimento-limbo e aree corticali.

In Italia un giovane satanista, scoperto dalla polizia mentre profanava tombe e rubava teschi ed ossa, dichiara: “Mi sono lasciato trascinare dalla musica black metal (Darkthrone e Marduk). Li ascoltavo anche dieci ore al giorno e facevo come un automa quello che mi raccontavano nelle loro canzoni”.

In ultimo riferiamo di canzoni che istigano al suicidio. Esempio gli Aerosmith, LP *Rocks*, brano *Rats in the Cellar*: “Suicide is for you” (“Il suicidio è per te”).

Conclusioni

Nel contesto del nostro tema dovremmo trattare anche l'argomento delle Sinestesie Musicali. Con il termine sinestesia si intende allorché una stimolazione sensoriale, sia essa uditiva, olfattiva, tattile o visiva, desta l'illusione di due eventi sensoriali distinti ma conviventi: il colore di un suono, la consistenza di un colore. I sinestetici affermano che Wagner componeva utilizzando note che generano prevalentemente una sensazione visiva rossa, Mozart quella celeste.

Alcune sostanze stupefacenti, in particolare la mescalina e la psilocibina riescono a far percepire il colore di un suono, probabilmente facilitando vie associative, normalmente silenti o tra corpi genicolati mediali e laterali o nel contesto della struttura talamica.

Il suono musicale viene anche usato per isolarsi dall'ambiente circostante. Ascoltare musica ad alto volume ed ancor di più se in cuffia, crea un ambiente ovattato e distaccato.

Dopo tanto rumore si concluda con un'apologia del Silenzio, un

momento nel quale non è più il "fuori" a condizionarci dentro ma è il "nostro dentro", l'io, ad entrare in armonia con il "fuori". Il silenzio è la capacità di udire con chiarezza i suoni che ci circondano, quando i suoni dentro di noi sono in sintonia con i suoni fuori di noi.

Bibliografia

- Asp C. The verbotonal method for management of young, hearing-impaired children. *Ear and Hearing* 1985;6:39-42.
- Asp C. "The verbotonal method as an alternative to present auditory training techniques" in J. Wingo and G. Holloway (eds). *Appraisal of speech pathology and audiology*.
- 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.
- Borbotto PL, Pozza B. "Musica e psiche" da Musicoterapica Realtà e Futuro, Omega, Torino 1987.
- 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. 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.
- Cassandro E. "Stress acustico e interferenze vestibolari". Workshop su Audiologia e Musica, Palermo 2002.
- Critchley MD, Henson RA. La musica e il cervello. Piccin, Padova 1987.
- Cazals Y. "Aspetti sperimentali di ototossicità sull'apparato vestibolare". *Farmaci ed apparato vestibolare*. CRS, 1983.
- Dufour A, Mira E, Pignataro O. *Otoneurologia Clinica*. CRS Amplifon, Milano 1997.
- Goldman J. Il potere di guarigione dei suoni: come utilizzare le armoniche vocali per creare equilibrio armonia e salute. Il punto d'incontro, Vicenza 1996.
- Gorter R. I dodici sensi dell'uomo. Convegno del 17-19 febbraio 1995 presso la Scuola Rudolf Steiner. Milano 2001.
- Guarino C. "Il ruolo della musica nello sviluppo del bambino sordo". Tesi di specializzazione, DPR 970/75.
- Guidetti G. Diagnosi e terapia dei disturbi dell'equilibrio. Maparrese, Roma 1997.
- Guidetti G. Diagnosi e terapia dei disturbi dell'equilibrio. Maparrese, Roma 1997.
- Gurrier Y, Uziel A. Fisiologia neurosensoriale in ORL. Masson, Milano 1986.
- Kandel ER, Schwartz JH. *Principi di neuroscienze*. Ambrosiana, Milano 1988.
- Lenneberg E. *Fondamenti biologici del linguaggio*. Boringhieri, Torino 1982.
- Lewis ER, Reverenze EL, Bialek WS. *The vertebrate inner ear*. CRS Press, Inc. Boca Ration, Florida 1985.
- MacDonald Critchley E, Henson RA. *La musica e il cervello*. Piccin, Padova 1987.
- Martini A. "L'udito saccolare". *Aggiornamenti di Vestibologia* (2a ed.). Formenti, Milano 2005.
- Morescalchi F, Morescalchi MA, Ottoboni S. "Evoluzione dell'apparato statoacustico nei vertebrati terrestri". XIII Giornate Italiane di Otoneurologia - A.U.O.R.L., Forte dei Marmi, Formenti 1996.
- Morescalchi MA, Ottoboni S, Morescalchi F. "L'evoluzione dell'apparato statoacustico nei vertebrati acquatici". XIII Giornate Italiane di Otoneurologia - A.U.O.R.L., Forte dei Marmi, Formenti 1996.
- Messina A. "Suono e Movimento". *Journées Nationales Musique et Handicap*. Paris, mars 2002.
- Mora E, Ottoboni A. "Lo Spazio come realtà biologica". XIII Giornate Italiane di Otoneurologia - A.U.O.R.L., Forte dei Marmi, Formenti 1996.
- Ottoboni S, Conte A, Barbieri M. "Il senso dello spazio nell'evoluzione dell'uomo". XIII Giornate Italiane di Otoneurologia - A.U.O.R.L., Forte dei Marmi, Formenti 1996.
- 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.
- 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.
- Zucchini GL. *Musica ed Handicap*. Zanichelli, Bologna 1989.

Corrispondenza:

Dott. Aldo Messina, Ambulatorio Otoneurologia, A.U.O. Policlinico "P. Giaccone", Palermo
email: aldo_odecon@libero.it

La vertigine dal gran ridere: potere terapeutico della risata

Aldo Messina

Responsabile Ambulatorio Otoneurologia, Cattedra di Audiologia, A.U.O. Policlinico "P. Giaccone", Palermo

Messaggi chiave

1. La risata è un impulso chimico (una sorta di scossa elettrica) che coinvolge il tronco encefalo ed il parasimpatico, attivando tutti i nervi cranici motori o misti.
2. È stata dimostrata l'esistenza di rapporti diretti tra mondo delle emozioni-sistema nervoso autonomo (ipotalamo) e nuclei motori troncocefalici che sono fondamentali nel determinismo dei movimenti della risata.
3. L'eccessiva stimolazione vagale (X n.c.), posturale e cervicale (XI n.c.) e limbica contribuiscono a sensibilizzare il sistema vestibolare determinando una piacevole condizione di disequilibrio definibile come "vertigine dal gran ridere".
4. Recenti studi hanno dimostrato che la risata produce sul nostro organismo gli stessi benefici effetti di un esercizio aerobico.

Introduzione

"Appena Dio sorrise nacquero sette dei che governarono il mondo, appena scoppiò a ridere nacque la luce... scoppiò nuovamente a ridere ed apparve l'acqua... al settimo giorno che rideva apparve l'anima..." (dal Papiro alchemico del II secolo a.c. conservato a Leida). Ridere è una modificazione fisica del volto, indicativa di uno stato emotivo, in genere di benessere, allegria, piacere, ottimismo, che, allorché si presenta in modo prolungato e fragoroso, caratterizza la risata, contrazione dei muscoli della faccia accompagnata da scatti delle corde vocali. È proprio il suono emesso durante la risata che ne è all'origine del suo nome. "Ridere" ha la stessa radice etimologica di "stridere", gridare acutamente ed aspramente. Solo a carattere di curiosità sempre dal latino "stridere" derivano i termini "strega" e il più dolce "strudel", vortice, gorgo.

La risata è tipica dei primati più evoluti ed in genere rappresenta la conseguenza ad uno stimolo emotivo, anche se può essere riprodotta artificialmente con il "solletico", o con la somministrazione di ossido di diazoto o gas esilarante (N₂O, protossido d'azoto) che in realtà è un narcotico sintetico che appartiene al gruppo delle droghe dissociative. Anche il "riso sardonico", che è noto agli specialisti quale sintomo del tetano, deve il proprio nome alle conseguenze da ingestione di una pianta, la *Herba sardonica* o *Oenanthe crocata* (prezzemolo del diavolo) che cresce in Sardegna e la cui ingestione, ad alte dosi, provoca uno spasmo che fa ridere involontariamente.

La risata come linguaggio sociale

Il riso si manifesta con una modificazione del ritmo respiratorio con intercalate sospensioni dell'espiazione, movimenti della gola e reazioni muscolari concatenate prima dei muscoli mimici e

successivamente dei muscoli trapezio e sternocleidomastoideo. Inizia con un profondo respiro, successivo rilasciamento della muscolatura cervicale con movimento della testa all'indietro, attivazione di ben 15 muscoli mimici e successivamente del collo, diaframma, addome, emissione di un suono regolare, esplosivo e irrefrenabile che può sembrare una "a", una "e", una "i", una "o" o, infine, una "u". Quando il fiato si è esaurito, si inspira altra aria e le variazioni sillabiche riprendono. Se sono vigorose ed intense, i muscoli di mandibole e addome cominciano a provocare dolore e gli occhi a lacrimare. Ridere è una sorta di linguaggio sociale, un modo per mettersi in relazione con gli altri, per stabilire un legame, esprimere apprezzamento, ma anche per umiliare. Soprattutto nei convegni, anche a carattere politico, rappresenta anche un modo per esprimere solidarietà o senso di condivisione di idee anche tra esponenti di partiti diversi.

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

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

La vera risata gioiosa e contagiosa emette la vocale "a" (ah, ah, ah) e si accompagna ad un movimento di apertura delle braccia. Il suono "e" (eh, eh, eh) è tipico del riso beffardo e di circostanza esprime un'emozione di difesa, la postura tende a protrarsi indietro, il dito indice è parallelo al suolo ad indicare l'oggetto della beffa. Non a caso la usa chi vuol far credere di aver capito tutto e non ha capito proprio nulla ed in questo caso ride "a mezza

bocca". Segno di malignità repressa è la risata in "i" (ih, ih, ih), caratteristica dello sghignazzare e spesso accompagnata dall'indicazione, con indice verso il basso, della vittima della nostra malvagità. È la risata del personaggio dei cartoon Willy il coyote che, ridendo in "i", provava a mettere in difficoltà il povero struzzo Beep Beep. La stessa risata era di mia frequente osservazione nei professori di matematica quando mi proponevano un quesito. Ridere con l'emissione di una "o" (oh, oh, oh) esprime la meraviglia di chi non riteneva che si sarebbe dovuto trovare in quella condizione; nella postura in genere il pugno è chiuso. Molte donne di età avanzata ridono in "o" quando ricevono un complimento galante. La risata in "o" ha reso famosi Stan Laurel ed Oliver Hardy, i comici che, come per sottolineare il paradosso delle situazioni in cui si cacciavano, ridevano spesso in "o". L'emissione di una sonorità in "u" esprime infine paura; pugno chiuso e postura retratta.

I nput emozionale e vie neurologiche

Quale condizione emotiva scatena in noi la risata e quali le vie neurologiche che ne determinano la mimica e la postura?

Secondo Desmond Morris, la risata può essere interpretata come un pianto interrotto.

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

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

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

Dal pianto al riso: emozioni ambivalenti

Nella risata all'inspirazione iniziale segue un'emissione "interrotta" di aria sempre accompagnata da emissione vocale e da un coinvolgimento almeno iniziale della muscolatura mimica con lacrimazione. Sembra pertanto che i due fenomeni si differenzino tra loro solo per il ritmo di emissione dell'espiazione: continua nel pianto, interrotta nel riso. Per comprendere a pieno il concetto di risata quale espressione di "pianto interrotto", dobbiamo cercare di ricordare quale situazione fosse in grado nella nostra infanzia di determinare ilarità. Da piccoli ridiamo allorché persone a noi note mimano impressionanti smorfie, propongono il gioco (di per sé spaventoso) del cucù, setti bau bau; o comunque ci faceva ridere ogni condizione nella quale una figura amicale proponeva qualcosa di pauroso. Tale condizione di ambivalenza, nella quale una situazione di pericolo che scatenerrebbe il pianto è proposta da una persona amica, con la conseguente difficoltà a piangere liberamente, determina una condizione di "pianto interrotto" che identifichiamo quale risata. Gli

stessi giochi che destano ilarità in un bambino, se proposti da una persona sconosciuta, determinerebbero il pianto e non una risata. Da adulti il concetto di ambivalenza gioco-paura, reale-irreale è alla base dell'*humour*, che è un sottile confine tra ciò che è possibile e ciò che è impossibile. Se la barzelletta ed il suo narratore non riescono a riprodurre l'esatta miscellanea delle due componenti, cessa l'ambivalenza e nessuno ride.

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

Analogamente Arthur Schopenhauer affermava che il riso è provocato dalla percezione di un contrasto tra concetto astratto e oggetto reale, è un fenomeno tipicamente umano. Come tipicamente umano è il pianto, che non è espressione, come comunemente si crede, del dolore, ma della pietà verso sé stessi, ossia di un sentimento mediato e condizionato dalla ragione.

Anche il solletico provoca il ridere, ma solleticare significa stimolare contemporaneamente i recettori tattili superficiali (piacere) e profondi del dolore e ricreare artificialmente la condizione di ambivalenza. Nelle condizioni di stress psicologico, nevrosi e di dissociazione della personalità è facile osservare che si passa facilmente e senza alcun apparente motivo, dal pianto al riso e viceversa.

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

Le vie neurologiche di attivazione della risata

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

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

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

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

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

Neurofisiologia della risata

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

Infatti i sistemi motivazionali agiscono sia attraverso il sistema somatico che attraverso un sistema più "indipendente": il sistema nervoso autonomo o vegetativo, che è distinto in sistema simpatico e parasimpatico. Il primo media le risposte allo stress, determinando delle risposte analoghe a quelle che vorremmo quando vogliamo sembrare "simpatici" ad una bella donna: innalzamento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa. Il sistema parasimpatico tende all'omeostasi (diminuisce la frequenza cardiaca, abbassa la pressione arteriosa, orienta al rilasciamento). L'ipotalamo è il principale centro di controllo del sistema nervoso autonomo ed invia fibre sia al sistema simpatico che al parasimpatico. A sua volta esso risulta influenzato dai sistemi motivazionali corticali e limbici, oltre che dal tasso di insulina e glucosio.

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

Ruolo dell'ipotalamo

L'ipotalamo è un importante centro di controllo per il sistema nervoso autonomo e riceve input sia corticali che dall'ippocampo e dall'amigdala. Le numerose afferenze che riceve fanno sì che il sistema nervoso autonomo sia influenzato da stimoli viscerali, mentali ma soprattutto emotivi.

A sua volta l'ipotalamo invia impulsi ai nuclei autonomi del tronco encefalo e del midollo spinale. Risultano pertanto evidenti i rapporti diretti tra mondo delle emozioni-sistema nervoso autonomo (ipotalamo) e nuclei motori troncoencefalici, osservazione importante per la nostra trattazione, essendo questi nuclei fondamentali nel determinismo dei movimenti della risata.

Ruolo dei nuclei motori troncoencefalici

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

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

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

I principi che presiedono alla organizzazione dei nervi cranici sono simili a quelli dei nervi spinali, anche se risultano più complessi sia lo sviluppo embriologico della regione che le funzioni da strutturare. Mentre nel midollo spinale identifichiamo due soli tipi di motoneuroni (somatico e viscerale), nel tronco encefalo ne riconosciamo tre: somatico, viscerale generale e viscerale speciale. In neurobiologia l'aggettivo viscerale fa riferimento all'innervazione del muscolo liscio e cardiaco e delle cellule secernenti, strutture controllate dal sistema nervoso autonomo simpatico e parasimpatico. I motoneuroni somatici (derivanti dal III, IV, VI e XII paio di n.c.) e viscerali speciali o branchiali (derivanti dal V, VII, IX, X e XI paio di n.c.) innervano i muscoli scheletrici di capo e collo, anche se con modalità diverse a seconda della loro derivazione embriologica: dai miotomi le fibre somatiche e dagli archi branchiali le fibre viscerali speciali per questo dette appunto branchiali. I motoneuroni viscerali generali (derivanti dal III, VII, IX e X paio di n.c.) sono neuroni parasimpatici pregangliari e regolano l'attività di ghiandole, vasi e muscolatura liscia.

Ruolo del nervo facciale

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

Grazie all'attivazione del nervo facciale, nella risata si osserva inizialmente un ampliamento longitudinale della bocca (sorriso) che, nel ridere sincero, è bilaterale e simmetrico. Dubitare pertanto di quanti, come ad esempio molti politici nei manifesti elettorali, sorridono "a mezza bocca". Nella risata al sorriso segue la chiusura degli occhi e successivamente, per attivazione del vicino nucleo parasimpatico paragangliare muconasolacrimale del nervo facciale, lacrimazione e pienezza nasale.

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

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

Successivamente, se persiste l'ilarità, seguirà la stimolazione del nucleo ambiguo del tronco encefalo e pertanto dei nervi glossofaringeo (IX n.c.), vago (X n.c.) e dell'accessorio (XI n.c.). Il nucleo ambiguo è una sottile colonna di motoneuroni, dorsale al nucleo olivare superiore che innerva, tramite la radice superiore del nervo accessorio e dei nervi vago e glossofaringeo, i muscoli del palato molle, faringe, laringe, oltre alle fibre muscolari dell'esofago superiore (tranne il tensore del velo palatino che è di pertinenza del V n.c.).

L'attivazione di queste aree fa sì che chi ride deglutisca continuamente (IX n.c.) e senta spostarsi continuamente faringe e laringe (X n.c.) sino ad affogarsi. Il nucleo ambiguo riceve afferenze dai nuclei sensitivi troncoencefalici specialmente dai nuclei spinale del trigemino e del tratto solitario. Tali rapporti sono alla base dei colpi di tosse, senso di vomito, dolore allo stomaco che accompagnano le risate più fragorose. I nervi cranici glossofaringeo e vago contengono anche delle fibre efferenti pregangliari parasimpatiche. Ricordiamo il nucleo salivatorio inferiore del glossofaringeo, i cui assoni raggiungono il ganglio otico e le cui fibre post gangliari contribuiscono all'innervazione parasimpatica della parotide, con conseguente sua vasodilatazione ed aumento di secrezione. Ne deriva aumento della salivazione durante la risata. Più importante nel nostro caso il nucleo parasimpatico del vago, i cui assoni terminano nei gangli del plesso polmonare e nei visceri addominali e fanno sì che chi ride aumenti il ritmo respiratorio ed avverta i movimenti diaframmatici. Istantaneamente il ridente dovrà toccarsi la pancia con la mano, in genere la sinistra, essendo la destra (comandata dal lobulo parietale accessorio sinistro) impegnata a dare ritmo alla comunicazione. Anche se topograficamente abbiamo assimilato l'accessorio, XI n.c. al vago e all'ipoglosso, la sua influenza nella risata merita anche un discorso a parte. La componente motoria di questo nervo si distribuisce ai muscoli sternocleidomastoideo e trapezio omolateralmente, anche se il controllo operato dalle fibre corticospinali sono sia crociate (sul trapezio) che dirette (sullo sternocleidomastoideo). Durante la risata, l'attivazione del nervo accessorio provoca movimento della testa indietro e di lato ma soprattutto spostamenti involontari e frequenti della spalla che sembra ruotare nello spazio. La stimolazione del nervo ipoglosso (XII n.c.), che distribuisce le sue fibre alla muscolatura intrinseca ed ai tre muscoli estrinseci della lingua genioglosso, stiloglosso, ioglosso accentua i movimenti della lingua.

Lla piacevole vertigine dal gran ridere

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

La condizione paradossale determinata prevalentemente dall'incapacità di potersi controllare, la contagiosità del riso, il perdurare

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

Modificazioni della risata sono frequenti in patologia neurologica. Ricordiamo la sindrome pseudobulbare nella quale si osserva riso e pianto spastico, per liberazione dal controllo corticale dei centri motori mimici, la distrofia muscolare tipo Landouzy Dèjerine con riso trasversale e fisionomia inespressiva ed il tetano con riso sardonico. Fondamentale per confermare le argomentazioni di questa trattazione, l'osservazione del sorriso miastenico a labbra socchiuse e mandibola cadente, essendo la miastenia determinata da disturbi della trasmissione sinaptica da difficoltoso aggancio dell'acetilcolina. La miastenia si localizza frequentemente nei nervi cranici ed in particolare negli oculomotori.

Potere terapeutico della risata

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

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

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

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

Il riso pertanto non abbonda nella bocca degli sciocchi, ma nella testa di chi vuol essere e vuol rendere il prossimo più felice.

Bibliografia

- Kiernan JA. Barr's. Il sistema nervoso dell'uomo. Basi di Neuroanatomia. Edises, Napoli 2008.
- Felten DL, Jozefowicz RF. Atlante di neuroscienze di Netter. Masson, Milano 2004.
- Ferrario G. Ridere di cuore: il potere terapeutico della risata. Tecniche nuove, Milano 2006.
- Freud S. Il motto di spirito e la sua relazione con l'inconscio. OSF vol V, Bollati Boringhieri, 1905.

- Freud S. L'inconscio come insiemi infiniti, Einaudi, Torino 1981.
- Kandel ER, Schwartz JH. Principi di neuroscienze. Casa Ambrosiana, Milano 1985.
- Matte Blanco. Pensare, sentire, essere. Einaudi, Torino 1995.
- Rizzolatti G, Sinigaglia C. So quel che fai: il cervello che agisce ed i neuroni specchio. Raffaello Cortina editore, Milano 2006.
- Zigmond MJ, Bloom FE, Landis SC, Roberts JL, Squire LR. Sistemi Sensoriali. Edises, Napoli 1999.

Corrispondenza:

Dott. Aldo Messina, Ambulatorio Otoneurologia, A.U.O. Policlinico "P. Giaccone", Palermo
email: aldo_odecon@libero.it

REPORT DALLA BIBLIOGRAFIA PIÙ RECENTE

Focus on Ipoacusia Neurosensoriali

- Prime evidenze in clinica sul danno cocleare da stress ossidativo

Report tratto da

- Reactive oxygen species in human inner ear perilymph
Ciorba A, Gasparini P, Chicca M, Pinamonti S, Martini A
Acta Otolaryngol 2010;130:240-6
- Antioxidant therapy in idiopathic tinnitus: preliminary outcomes
Savastano M, Brescia G, Marioni G
Arch Med Res 2007;38:456-9.

Specie reattive dell'ossigeno (ROS) nella clinica delle ipoacusie neurosensoriali della coclea umana

PRIME EVIDENZE

Le specie reattive dell'ossigeno (ROS) sono radicali liberi che vengono prodotti dall'organismo in condizioni fisiologiche e patologiche. Normalmente la loro presenza è controllata da meccanismi intercellulari attraverso enzimi endogeni 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 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 (Henderson et al. 1999; Henderson et al. 2006).

Nei modelli animali sono stati descritti diversi casi di danno cocleare, tra cui quello legato alla esposizione al rumore ed ai farmaci ototossici (ad es. aminoglicosidi e cisplatino). In clinica i ROS sembrano coinvolti nei casi di perdita uditiva genetica (as es. Sindrome di Pendred), nella presbiacusia e nella sindrome di Menière.

Un nuovo studio appena pubblicato dalla Scuola di Ferrara (Ciorba et al. 2010) 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 perilinfia 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).

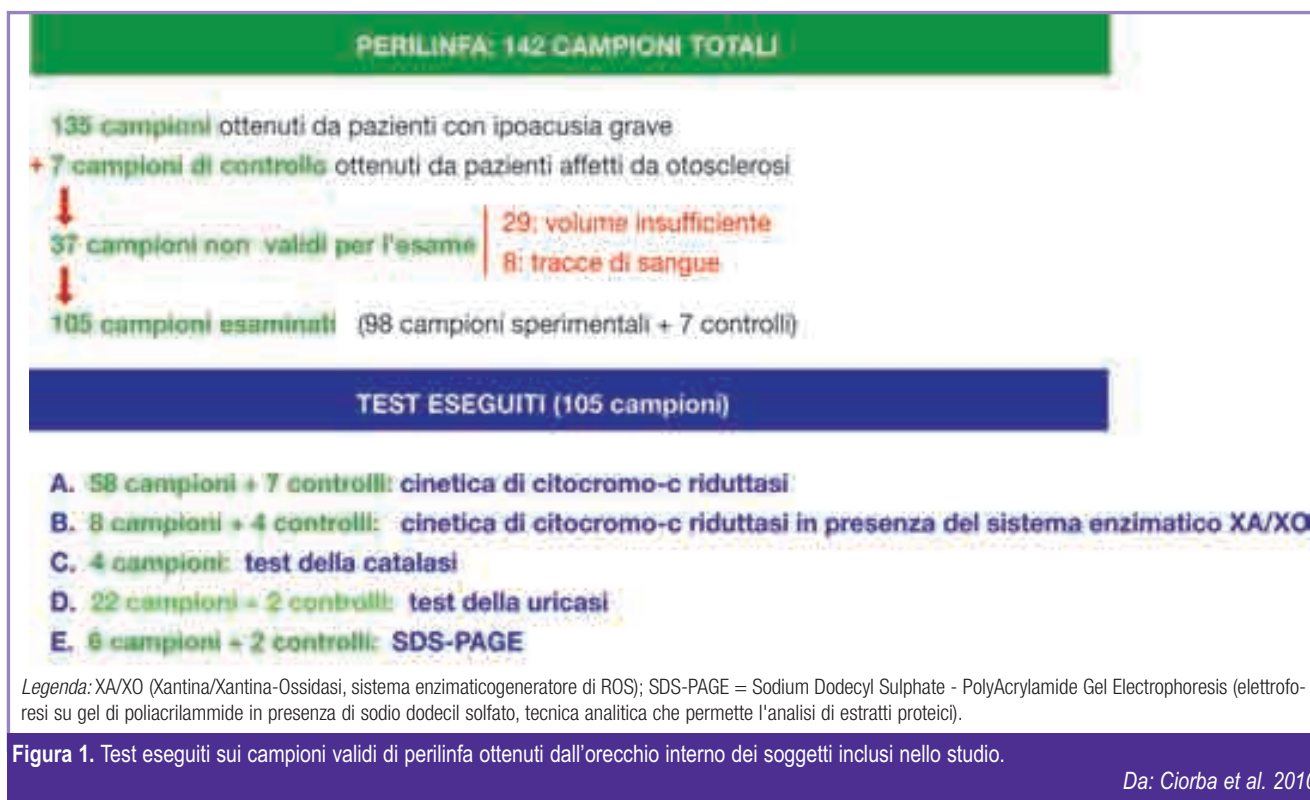
In tutti i pazienti esaminati, a prescindere dall'età e dal grado di ipoacusia, si sono riscontrati livelli di superossido da 50 a 200 volte superiori ai campioni del gruppo di controllo (Tabella 1).

La dimostrazione del ruolo del superossido e dei ROS più in generale nella mediazione del danno cellulare cocleare che accompagna l'ipoacusia è importante per sviluppare nuovi approcci per la prevenzione ed il trattamento delle patologie dell'orecchio interno. In merito diversi modelli animali hanno dimostrato come aumentando i livelli di antiossidanti nella coclea sia possibile prevenire efficacemente i danni a carico delle cellule ciliate e la perdita di udito.

ETÀ (ANNI)	SUPEROSSIDO (µM/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.



I TEST FARMACOLOGICI SINO AD ORA CONDOTTI RIGUARDANO:

- L'interruzione della perossidazione lipidica che preserva l'integrità delle membrane cellulari.
- La prevenzione degli effetti di ischemia / riperfusione provocati dal trauma acustico.
- L'inibizione della apoptosi delle cellule ciliate con inibitori specifici.

IL TRATTAMENTO CON ANTIOSSIDANTI DEI DISTURBI DELL'UDITO

Da tempo è documentato il coinvolgimento dei ROS nelle patologie dell'orecchio interno e delle vie periferiche e centrali. Uno studio in particolare aveva rilevato valori sierici elevati di ROS in soggetti con acufene idiopatico (Neri et al. 2002).

Sulla base dei dati in letteratura, presso la Clinica Otorinolaringoiatrica di Padova 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.

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

Bibliografia

1. Ciorba A, Gasparini P, Chicca M, Pinamonti S, Martini A. Reactive oxygen species in human inner ear perilymph. Acta Otolaryngol 2010;130:240-6.
2. Henderson D, McFadden SL, Liu CC, Hight N, Zheng XY. The role of antioxidants in protection from impulse noise. Ann N Y Acad Sci 1999;884:368-80.
3. Henderson D, Bielefeld EC, Harris KC, Hu BH. The role of oxidative stress in noise-induced hearing loss. Ear Hear 2006;27:1-19
4. Neri S, Maceri B, Cilio D, Bordonaro F, Messina A, Malaguarnera M, et al. Tinnitus and oxidative stress in a selected series of elderly patients. Arch Gerontol Geriatr Suppl 2002;8:219-23.
4. Savastano M, Brescia G, Marioni G. Antioxidant therapy in idiopathic tinnitus: preliminary outcomes. Arch Med Res 2007;38:456-9.

Focus on Barriera Emato-Labirintica

- **Glicocalice (GAGs): ruolo nella trasmissione dei segnali acustici**

Le barriere emato-neurali

Report tratto da

- Blood-neural barrier: its diversity and coordinated cell-to-cell communication
Choi YK, Kim KW
BMB Rep 2008;41:345-52

Il microcircolo cerebrale possiede barriere emato-neurali che proteggono i tessuti cerebrali da numerose sostanze tossiche. Esistono diverse barriere specializzate a livello cerebrale, della retina, dell'orecchio interno, del midollo spinale e del liquido cerebrospinale. Le cellule endoteliali del microcircolo cerebrale interagiscono strettamente con astrociti, periciti, microglia e neuroni andando a formare l'unità funzionale neurovascolare. La comunicazione tra le cellule endoteliali e le altre cellule circostanti migliora le funzioni di barriera, regolando l'omeostasi nel cervello.

L'importanza di questo equilibrio omeostatico è dimostrato dalla associazione fra alterazioni delle unità neuro-vascolari e disordini cerebrovascolari in clinica.

Le barriere emato-neurali comprendono: **barriera emato-encefalica, barriera emato-cerebro-spinale, barriera emato-retinica, barriera emato-midollo spinale, barriera emato-labirintica.**

LA BARRIERA EMATO-ENCEFALICA (BBB)

Le cellule endoteliali del microcircolo cerebrale sono collegate da giunzioni serrate (*TJ, tight junctions*) che formano la barriera emato-encefalica (BBB). La BBB è una barriera selettiva che limita la circolazione di sostanze al liquido extracellulare del cervello. Le cellule endoteliali sono circondate da astrociti e periciti, mentre i neuroni e la microglia si osservano nella regione perivascolare (Figura 1A). La formazione e la funzione della BBB dipende dai collegamenti cellula-cellula dell'unità neurovascolare ed in particolare degli astrociti che possiedono meccanismi di modulazione delle proprietà della barriera. I periciti insieme agli astrociti differenziano infine le diverse BBB. I fattori che influenzano l'integrità delle BBB derivano anche dai neuroni e dalla microglia.

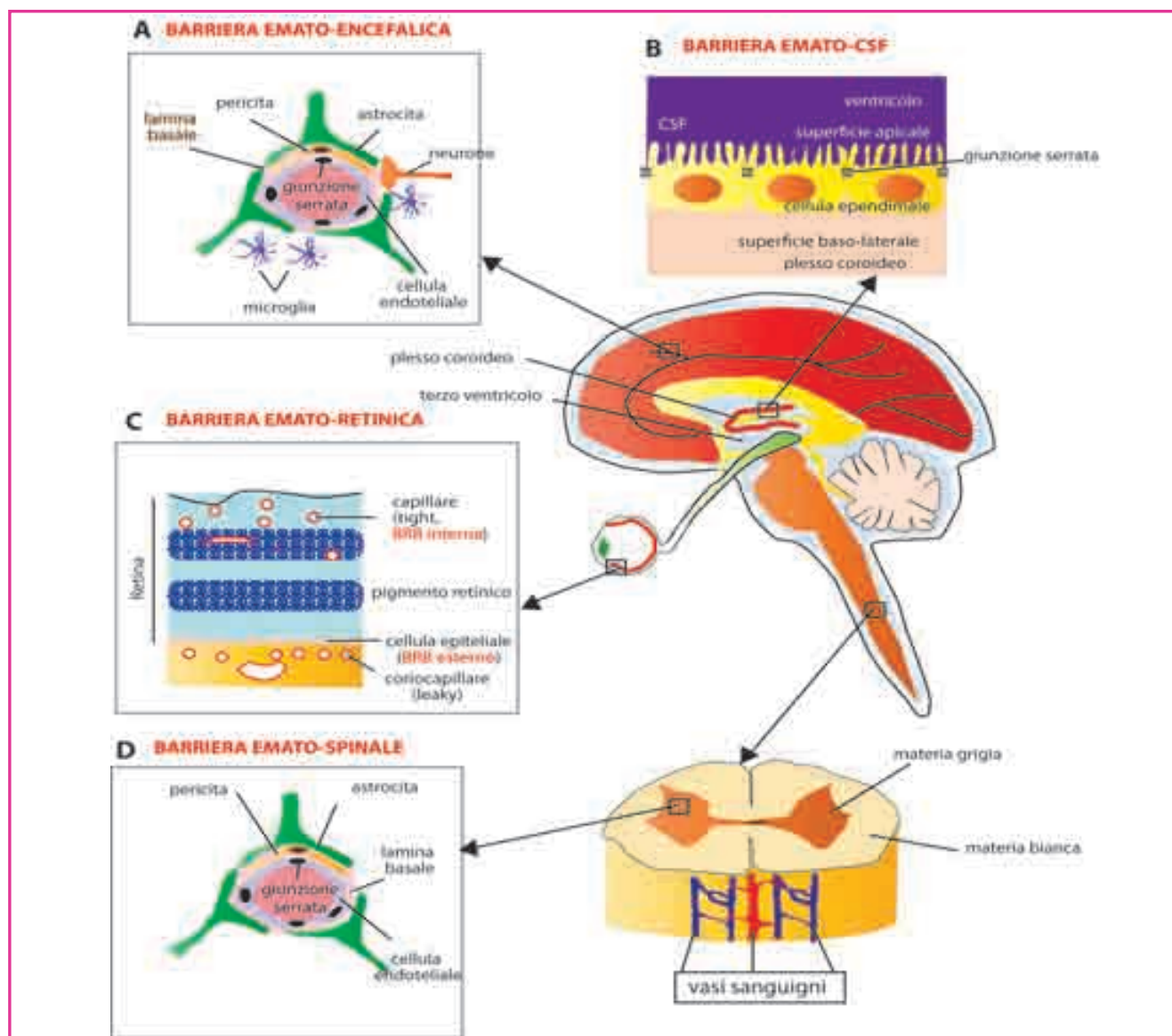
LA BARRIERA EMATO-CEREBRO-SPINALE (CSF)

La barriera del liquido emato-cerebro-spinale (CSF) è un liquido che circola attraverso i ventricoli cerebrali e funziona da cuscinetto e mezzo di nutrimento per il cervello ed il midollo spinale (Figura 1B). Il CSF è secreto principalmente dal plesso capillare coroideo ed è sotto il controllo della barriera emato-cerebro-spinale.

LA BARRIERA EMATO-RETINICA (BRB)

L'immagine visiva è focalizzata sulla retina negli occhi. Il sangue fornisce l'ossigeno e le sostanze nutritive necessarie per le funzioni della retina. La barriera emato-retinica (BRB) può essere suddivisa in due regioni distinte: la BRB interna ed esterna (Figura 1C).

I vasi della corioide che alimentano la barriera retinica sono fenestrati e mentre all'esterno della barriera si trova epitelio pigmentato retinico, l'interno è formato da microvasi specializzati della retina insieme a periciti e astrociti. La porzione interna della barriera gioca un ruolo fondamentale nel proteggere i tessuti neurali e nel mantenimento delle funzioni della retina. Gli astrociti sono in grado di riconoscere l'ipossia retinica e guidano la vascolarizzazione della retina, aumentando l'espressione di fattori angiogenici, come il fattore ipossia-inducibile-1 α (HIF-1 α) ed il VEGF. L'ossigeno garantito dalla nuova formazione vascolare retinica è un fattore importante per la cessazione dell'angiogenesi retinica e il ripristino della barriera retinica.



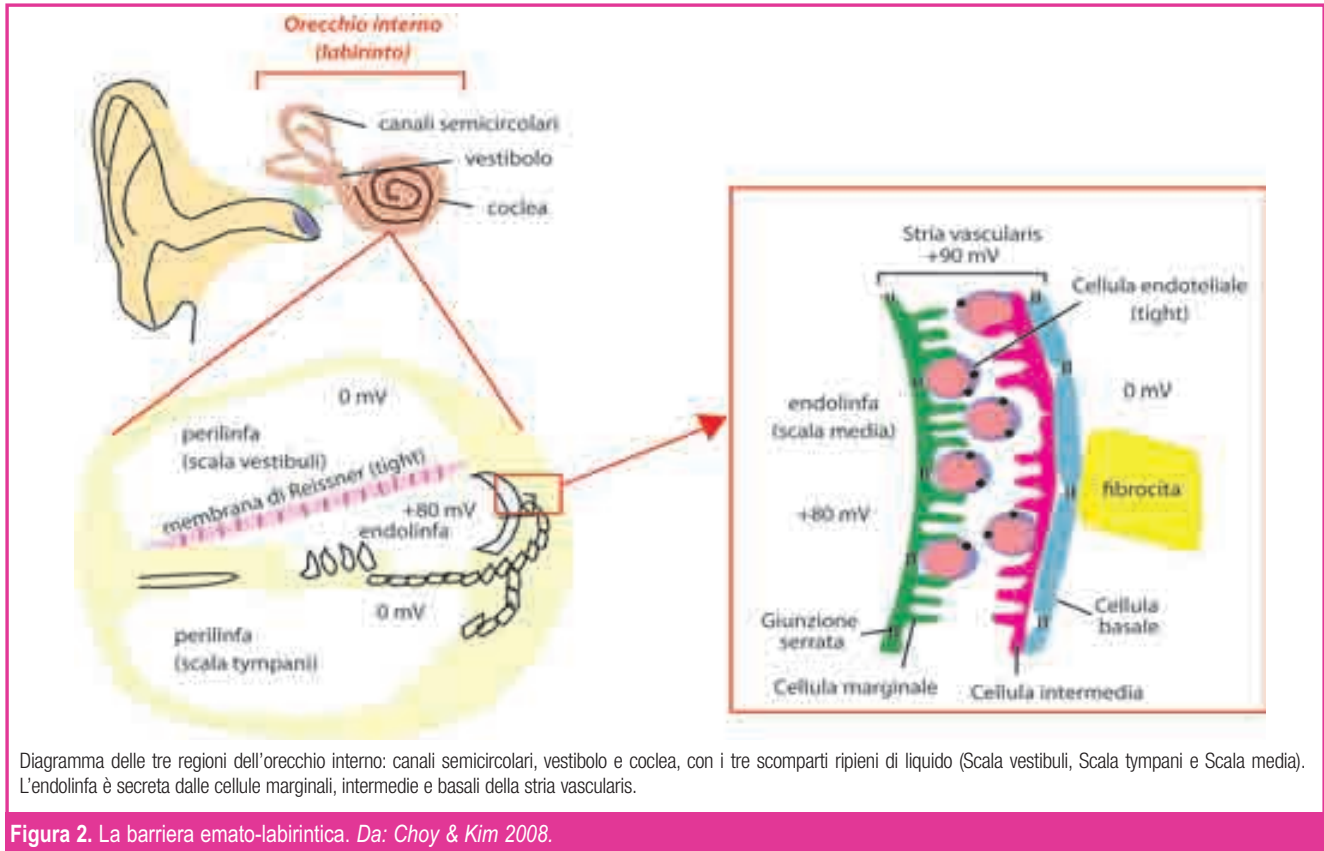
A. Nella barriera emato-encefalica le cellule endoteliali sono incorporate in una membrana basale circondata da astrociti e periciti, mentre i neuroni e la microglia si osservano nella regione perivascolare. B. Le cellule ependimali del plesso corioideo formano la barriera emato-cerebro-spinale. C. Localizzazione della Barriera emato-retinica. D. Immagine trasversale della colonna vertebrale che contiene la materia grigia e bianca. La barriera emato-midollare spinale è ben differenziata dai microvasi circondati da periciti e astrociti.

Figura 1. Barriere emato-neurali presenti in diversi siti del cervello. Da: Choy & Kim 2008.

LA BARRIERA EMATO-LABIRINTICA (BLB)

Il labirinto mantiene una omeostasi stabile che garantisce l'apporto di sangue e la regolazione del trasporto di ioni, grazie alla barriera emato-labirintica (BLB), e un costante apporto di sangue. La perilinfia e l'endolinfia dell'orecchio interno contengono composizione ionica e la carica elettrica distinte e sono separate dal flusso sanguigno dalla BLB e dalla membrana di Reissner. 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 (equilibrio, udito). Il disturbo della BLB è strettamente connessa con squilibri della circolazione degli ioni e della osmosi tra i compartimenti dell'orecchio interno (perilinfina – endolinfina) (Figura 2).

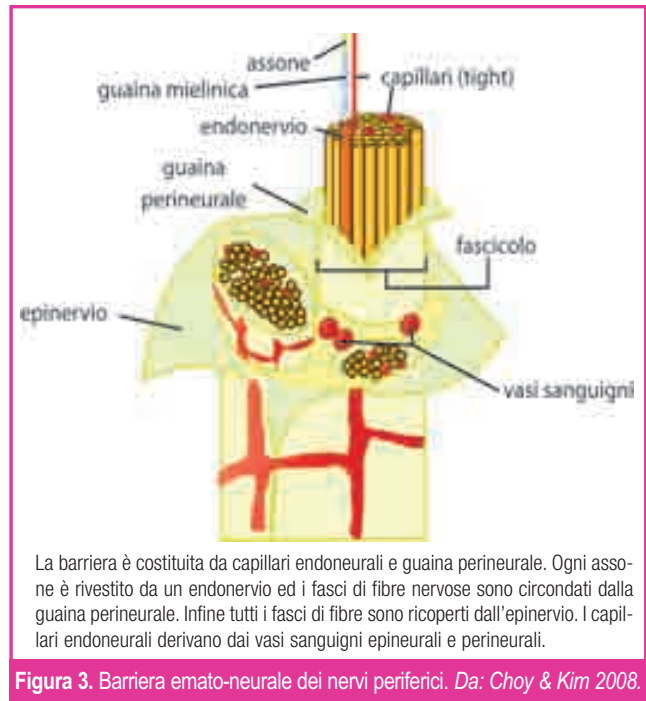


LA BARRIERA EMATO-NEURALE DEI NERVI PERIFERICI

La barriera emato-neurale (BNB) è costituita da capillari endoneuriali e guaina perineurale (tessuto connettivo) (Figura 3). I capillari nello spazio endoneurale derivano dai vasi sanguigni di epineurio e perineurio. Queste capillari sono collegati da una rete di giunzioni serrate intercellulare. Inoltre la guaina perineurale limita i movimenti dei fluidi tra gli spazi extracellulari circostanti, i fasci nervosi e l'endoneurium. La perdita di integrità della barriera emato-neurale è strettamente associata con molti disturbi dei nervi periferici.

LA BARRIERA EMATO-ENCEFALICA NEI DISTURBI NEUROLOGICI

La perdita di integrità delle barriere emato-neurali è strettamente connessa con malattie cerebrovascolari come il morbo di Alzheimer, il morbo di Parkinson, ischemie, tumori e la retinopatia diabetica. Fattori pro-infiammatori e pro-angiogenici possono mediare la disfunzione della barriera emato-encefalica con conseguente degenerazione e perdita di astrociti e pericit, reclutamento



di cellule immunitarie attivate e morte delle cellule nervose. In alcuni disturbi la riduzione dei livelli di ossigeno possono indurre la formazione di ROS (Radicali dell'ossigeno) con conseguente ossidazione del NO a perossido nitrico (NO₂), fattori che conducono alla neurodegenerazione degli astrociti attraverso la perdita della funzione mitocondriale delle cellule nervose. La privazione di ossigeno induce ipossia, che stimola l'espressione di fattori di crescita tramite fattori come il HIF-1 α e soprattutto il VEGF, che è il fattore angiogenico più potente nell'aumentare la permeabilità nelle barriere emato-neurali, ed è un fattore di sopravvivenza endoteliale e neuronale che spesso diventa causa stessa della patologia osservata (ad es. retinopatia diabetica proliferante). Numerosi fattori angiogenici come il factor-1 (IGF-1), TNF- α e le interleuchine (ILS) sono coinvolti in patologie neurodegenerative (Figura 4). Nella retinopatia diabetica, la carenza di insulina può interrompere il trasporto di glutammato, con conseguente accumulo extracellulare e degenerazione dei neuroni. Inoltre una anormale attività degli astrociti si accompagna a danni della retina, con ispessimento della membrana basale capillare, perdita di periciti e interruzione della barriera emato-retinica.

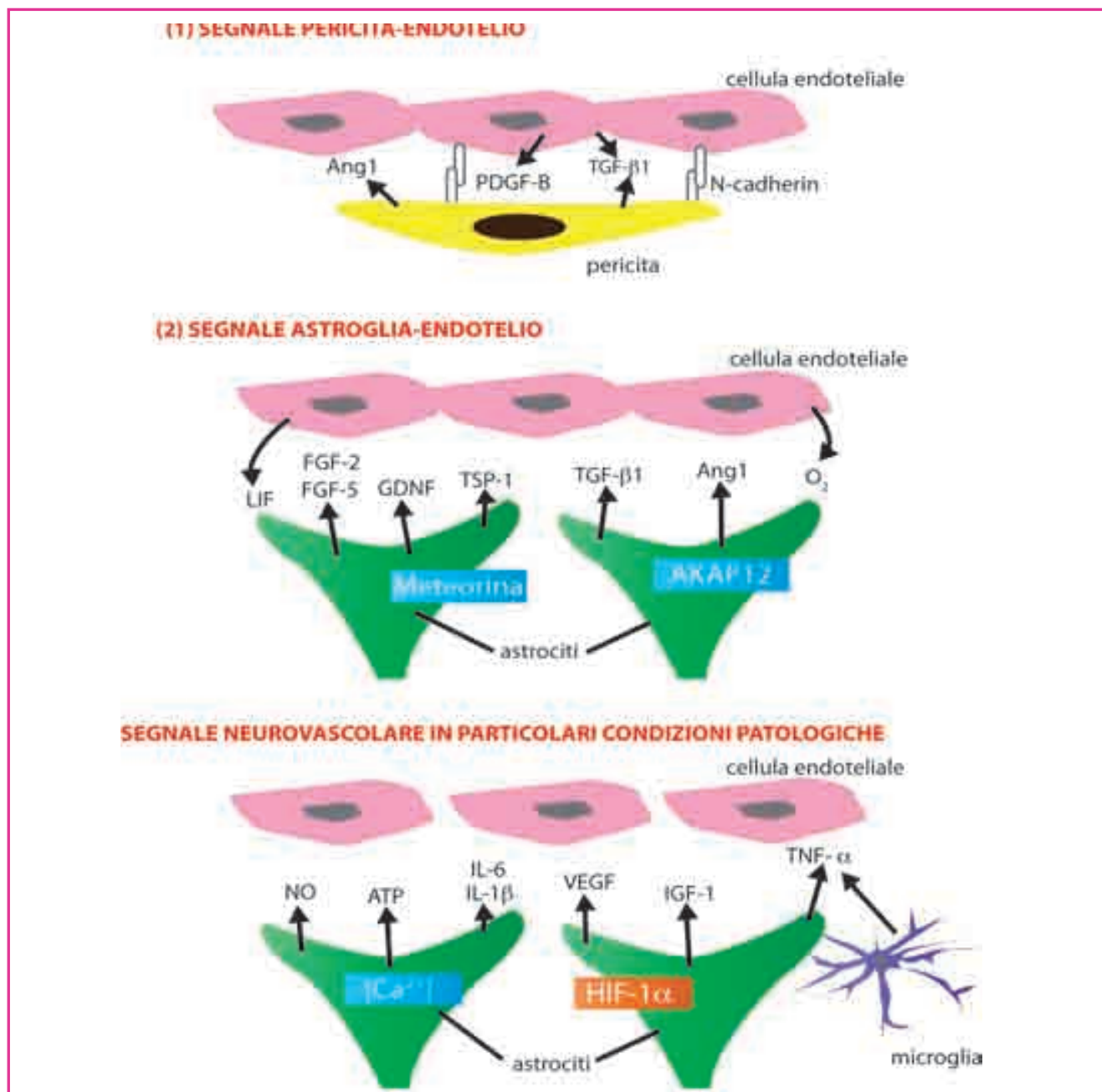


Figura 4. Alterazione delle fisiologiche interazioni cellulari e perdita di integrità delle barriere emato-neurali connessa con malattie cerebrovascolari. Da: Choy & Kim 2008.

BARRIERA emato-encefalica e glicocalice di GAGs

Report tratto da

- The endocochlear potential depends on two K⁺ diffusion potentials and an electrical barrier in the stria vascularis of the inner ear
Fumiaki N, Hiroshi H, Katsumi D, Toshihiro S, Yasuo H, and Yoshihisa K
PNAS 2008;105:1751-6
- Supporting sensory transduction: cochlear fluid homeostasis and the endocochlear potential
Wangemann P
J Physiol 2006;576.1 pp 11-21 11

INTRODUZIONE

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 (CBF) per garantire l'apporto di ossigeno richiesto. Studi recenti hanno confermato la correlazione fra un'attività cerebrale localizzata e l'area di aumento del CBF. La capacità di misurare il CBF è sempre stata vincolata alla tecnologia di indagine diagnostica disponibile: fino all'inizio del '900 non era possibile andare oltre le misure grossolane di volume cerebrale e vascolare; con l'avvento di flussimetri a coppia termoelettrica (ad es. flussimetro di Gibbs) è stato possibile fare passi avanti. Fra le tecniche recenti più conosciute vi è l'ossimetro che misura il delta di O₂ artero-venoso utile per una stima del consumo di ossigeno di una determinata area cerebrale, ma che ha il limite di non distinguere fra una variazione del consumo tissutale ed una più semplice di velocità del flusso. Il flussimetro di Danke e Shmidt è stato il primo che ha dimostrato la correlazione fra CBF, metabolismo e funzioni cerebrali, confermando le ipotesi postulate da Roy e Sherrington anni addietro.

MECCANISMI DI TRASDUZIONE DEI SEGNALI MECCANICI E CHIMICI NELLE CELLULE VASCOLARI

Gli stimoli meccanici prodotti dalla emodinamica del flusso sanguigno sulle pareti vascolari sono in grado di modulare le funzioni vascolari attivando in sequenza:

1. I sensori meccanici (ad es. integrine) presenti sulla parete endoteliale che trasmettono il segnale alle vie intracellulari.
2. I fattori di trascrizione cellulare che stimolano l'espressione genetica e proteica (DNA – RNAm)
3. Aumento dei fattori che regolano la funzione vascolare (es. VEGF – Permeabilità vascolare e proliferazione vascolare)



1

2

3

IL GLICOCALICE DI GAGs NELLA REGOLAZIONE DEL FLUSSO E DELLA PERMEABILITÀ CEREBROVASCOLARE

La regolazione continua del flusso cerebro-vascolare comprende meccanismi endotelio-dipendenti che vengono mediati dall'interfaccia del glicocalice. Il rilascio di numerosi composti vasoattivi come l'NO è strettamente correlato allo shear stress (scorrimento del flusso ematico sul lume vascolare) e rappresenta una fine regolazione del CBF.

Un aumento nel CBF corrisponde ad un aumento nello scambio di soluti fra sangue e tessuti e fino a pochi anni fa si pensava che questo effetto dipendesse dal numero di capillari coinvolti e dal gradiente di concentrazione sangue/tessuti dei soluti, considerando il coefficiente di permeabilità capillare come costante. Di recente diversi modelli sperimentali hanno messo in luce come la permeabilità capillare si modifica al variare del flusso. Ulteriori studi hanno chiarito come i sensori meccanici (integrine) presenti nel glicocalice endoteliale, capaci di rilevare lo *shear stress* emodinamico (stress meccanico prodotto dal flusso ematico sulle pareti dei vasi) siano in grado di modulare la permeabilità capillare. Ulteriori prove hanno confermato il ruolo di *gatekeeper* del glicocalice di glicosamminoglicani (GAGs) nel modulare la permeabilità vascolare in rapporto al flusso sanguigno ed è stato possibile osservare come la deplezione enzimatica del glicocalice (eparinasi) provochi iperpermeabilità capillare.

Diverse linee di studi indipendenti confermano che il glicocalice che riveste il lume endoteliale funziona come una barriera semi-permeabile attiva e dinamica, in rapporto al flusso e alle esigenze metaboliche tissutali. Esperimenti su capillari e venule mesenteriche hanno evidenziato come la permeabilità capillare sia sotto controllo (flusso-dipendente) in condizioni fisiologiche e si perda (iperpermeabilità) in condizioni di rimozione del glicocalice.

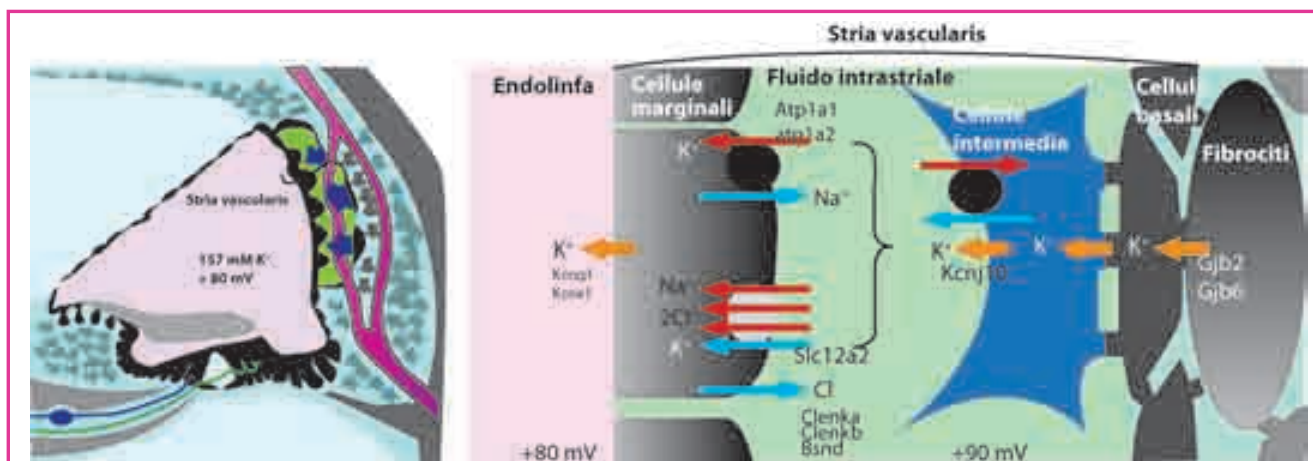
Il glicocalice è una pellicola di GAGs, proteoglicani e plasma-proteine assorbite che riveste il lume endoteliale. Si tratta di una struttura dinamica che funziona da interfaccia fra il flusso ematico e l'endotelio in grado di regolare la permeabilità capillare.

Il contenuto in GAGs del glicocalice endoteliale, caratterizzati da gruppi solfato (SO_4^{2-}), conferisce al lume endoteliale una carica negativa la cui densità è molto importante nella regolazione della permeabilità della Barriera Emato-Encefalica. Tale permeabilità è fortemente influenzata (iperpermeabilità) dalla adesione alla parete endoteliale dei leucociti, condizione che si verifica con la deplezione del glicocalice di GAGs in molte condizioni fisiopatologiche vascolari. La perdita di cariche anioniche (glicocalice) a livello cerebrovascolare si accompagna a disfunzione della Barriera Emato-Encefalica in numerosi modelli sperimentali di ipertensione, iperglicemia e infezione.

IL RUOLO DELL'OMEOSTASI COCLEARE NELLA TRASMISSIONE DEGLI STIMOLI ACUSTICI

La sensibilità raffinata della coclea, che media la trasformazione delle onde sonore in impulsi nervosi, dipende dal potenziale endococleare e richiede un ambiente che sostenga la funzione sensoriale. I disturbi dell'omeostasi cocleare sono la causa di numerose forme di ipoacusia (forme sindromiche e non-sindromiche ereditarie, sindrome di Pendred, etc.). L'insorgenza di tali disturbi mostra come l'omeostasi del liquido cocleare e il potenziale endococleare correlato (Figura 1) siano scarsamente garantiti dai meccanismi di compensazione funzionali della *stria vascularis*.

I meccanismi che regolano la trasduzione del suono in impulsi nervosi sono dunque importanti per comprendere come preservare e/o ripristinare il delicato equilibrio su cui poggia il senso dell'udito. In questo senso gli elementi più significativi che contribuiscono alla generazione del potenziale endococleare sono: il circolo degli ioni K^+ e l'omeostasi cocleare, insieme alle *gap-junction* cellulari e ai canali Ca^{2+} .



A. Coclea in sezione trasversale. B. Stria vascolare. Le cellule marginali basali della stria vascolare sono collegate tra loro da giunzioni strette a formare due barriere. La barriera tra endolinfa e fluido striale è costituita dalle cellule marginali e basali della stria vascolare. Il potenziale endococleare viene generato attraverso la barriera delle cellule basali. Le cellule intermedie sono collegate da giunzioni di membrana interna alle cellule basali. La membrana esterna delle cellule basali è collegata tramite *gap-junction* ai fibrociti del legamento spirale.

Figura 1. La barriera emato-labirintica. Da: Choy & Kim 2008.

Fluidi extracellulari dell'orecchio interno e potenziale K^+

Esistono tre fluidi extracellulari nella coclea: endolinfa, perilinfia 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 (Tabella 1, Figura 2).

L'endolinfa riempie la scala media della coclea, mentre la perilinfia riempie la scala vestibolare ed infine il fluido intrastriale riempie tutti i piccoli spazi extracellulari all'interno della *stria vascularis*, lasciati dalla fitta rete di capillari sanguigni. L'endolinfa è racchiusa da un epitelio eterogeneo costituito da 12 diversi tipi di cellule epiteliali che includono le cellule ciliate sensoriali.

Componente	Unità	Endolinfa scala media	Fluido intrastriale	Perilinfia scala vestibuli	Perilinfia scala tympani	Plasma
Na ⁺	(mM)	1.3	85	141	148	145
K ⁺	(mM)	157	2	6.0	4.2	5.0
Ca ²⁺	(mM)	0.023	0.8	0.6	1.3	2.6
Cl ⁻	(mM)	132	55	121	119	106
HCO ₃ ⁻	(mM)	31	n.a.	18	21	18
Glucosio	(mm)	0.6	n.a.	3.8	3.6	8.3
pH	(unità pH)	7.4	n.a.	7.3	7.3	7.3
Proteina	(mg dl ⁻¹)	38	n.a.	242	178	4238

TABELLA 1 – Composizione dei fluidi cocleari. Da: Wangemann 2006.

Flusso e Corrente K^+

La presenza potenziale endococleare di 80 mV è essenziale per l'udito. Lo ione K^+ è il vettore principale responsabile della trasduzione sensoriale e del mantenimento del potenziale endococleare. Nella coclea diverse strutture sono coinvolte in un sistema omeostatico che dal flusso sanguigno nei capillari della *stria vascularis* arriva alle cellule ciliate attraverso una serie di membrane semipermeabili a regolazione passiva (osmosi) e attiva (canali ionici) che muovono la circolazione degli ioni K^+ (Figura 3).

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 perilinfia, attraverso i canali baso-laterali arrivando alla *stria vascularis* dove inizia un nuovo ciclo dello ione K^+ , il cui flusso e intensità della corrente vengono regolate dagli impulsi sonori che arrivano

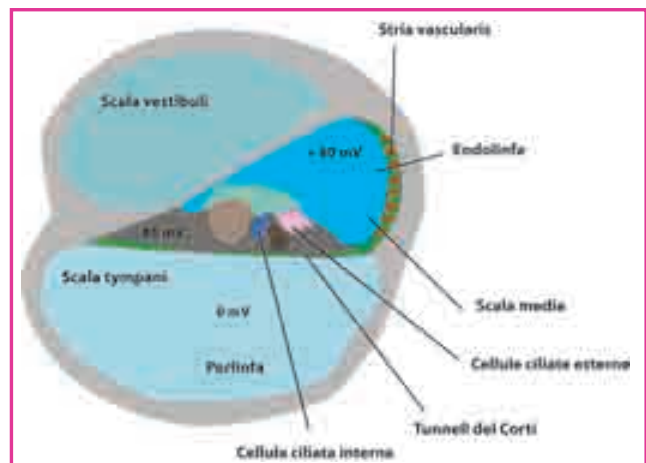
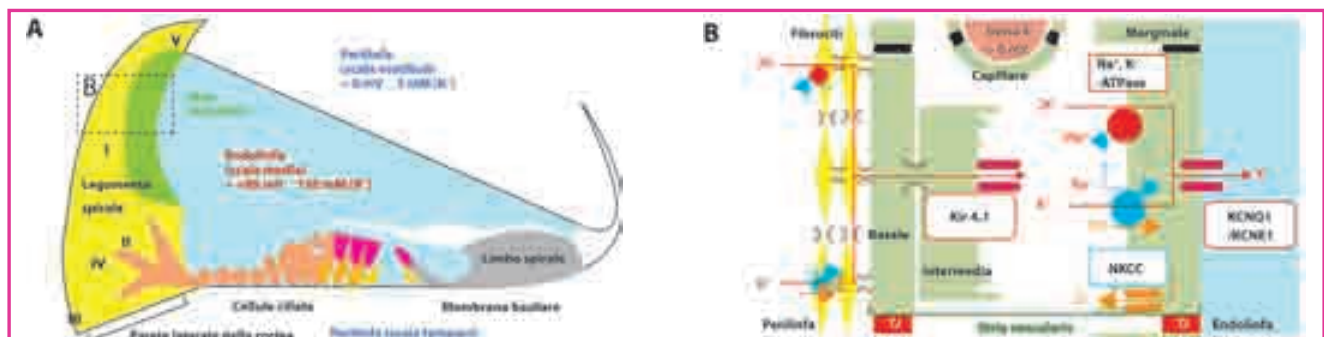


Figura 2. Diagramma che illustra l'anatomia di coclea (al centro), organo del Corti (a sinistra) e *stria vascularis* (a destra).



A. Composizione ionica e potenziale dell'endolinfa sono mantenuti dalle cellule della parete laterale della coclea (a sinistra). I numeri romani indicano la posizione dei cinque tipi di fibrociti. B. Schematico ingrandimento dell'area evidenziata dal box tratteggiato in A, che illustra i meccanismi di trasporto ionico coinvolti nella formazione del potenziale endococleare. TJ = tight junctions (giunzioni serrate).

Figura 3. Schema della formazione del Potenziale K^+ . Da: Fumiaki et al. 2008.

dall'orecchio medio (Figura 4). 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 sopra descritto, 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 e nella sindrome di Pendred, con un crollo della sensibilità

nella scala media. D'altra parte, il mancato rilascio di ioni delle cellule trans-epiteliali 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 costituiti dalle 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.

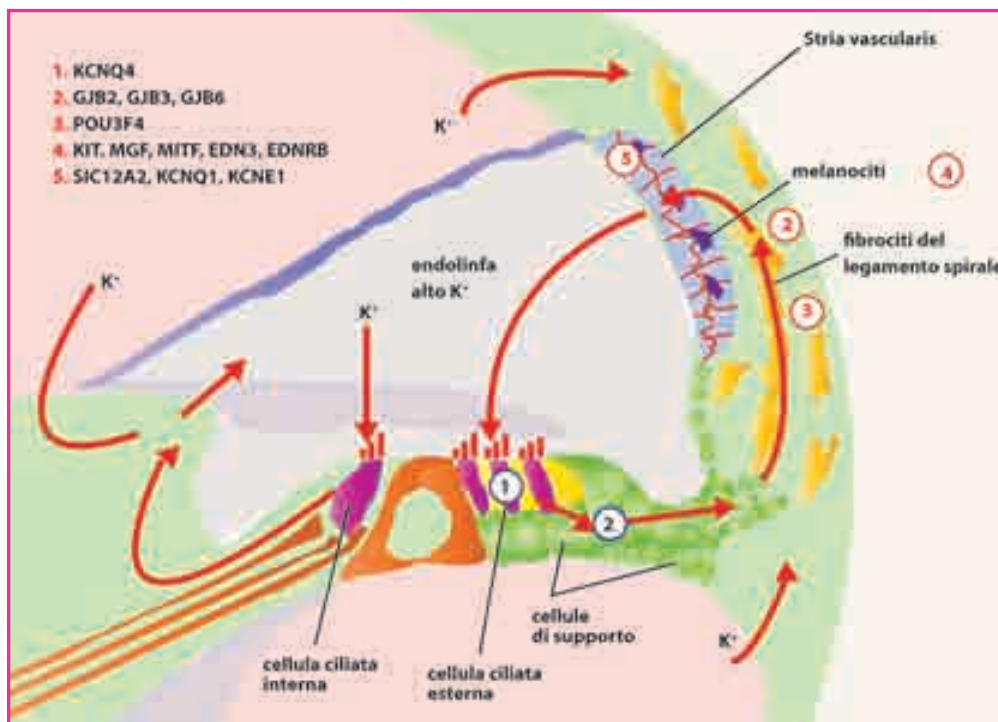


Figura 4. Schema di circolazione degli ioni K^+ nella coclea.

Bibliografia

1. Choi YK, Kim KW. Blood-neural barrier: its diversity and coordinated cell-to-cell communication. *BMB Rep* 2008;41:345-52.
2. Fumiaki N, Hiroshi H, Katsumi D, Toshihiro S, Yasuo H, and Yoshihisa K. The endocochlear potential depends on two K^+ diffusion potentials and an electrical barrier in the stria vascularis of the inner. *PNAS* 2008;105:1751-6.
3. Wangemann P. Supporting sensory transduction: cochlear fluid homeostasis and the endocochlear potential. *J Physiol* 2006;576.1 pp 11–21 11



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE:

VESSEL® 250 ULS CAPSULE MOLLI.

VESSEL® 600 ULS/2 ML SOLUZIONE INIETTABILE

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA:

Capsule molli: Sulodexide ULS 250

Fiale: Sulodexide ULS 600.

Per gli eccipienti, vedere 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA:

Capsule molli.

Soluzione iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE:

4.1 Indicazioni terapeutiche: Ulcere venose croniche.

4.2 Posologia e modo di somministrazione:

VESSEL® 250 ULS CAPSULE MOLLI: 1 capsula 2 volte al dì, lontano dai pasti.

VESSEL® 600 ULS/2 ML SOLUZIONE INIETTABILE: 1 fiala al dì, per somministrazione intramuscolare o endovenosa.

Orientativamente si consiglia di iniziare la terapia con le fiale e, dopo 15-20 giorni, proseguire con le capsule per 30-40 giorni. Il ciclo terapeutico completo va ripetuto almeno due volte l'anno. A giudizio del medico, la posologia può essere variata in quantità e frequenza.

4.3 Controindicazioni: Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, verso l'eparina e gli eparinoidi, Diatesi e malattie emorragiche.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego: **VESSEL®**, per le sue caratteristiche farmaco-tossicologiche, non presenta particolari precauzioni d'uso. Comunque, nei casi in cui sia anche in atto un trattamento con anticoagulanti, è consigliabile controllare periodicamente i parametri emocoagulativi. Tenere fuori dalla portata dei bambini.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione:

Essendo Sulodexide una molecola eparino-simile può aumentare gli effetti anticoagulanti dell'eparina stessa e degli anticoagulanti orali se somministrato contemporaneamente.

4.6 Gravidanza e allattamento:

Per motivi cautelativi, se ne sconsiglia l'uso in gravidanza, anche se gli studi di tossicità fetale non hanno messo in evidenza effetti embrio-fetotossici.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari: **VESSEL®** non influisce o influisce in modo trascurabile sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati:

Segnalati occasionalmente: Capsule molli: disturbi dell'apparato gastroenterico con nausea, vomito ed epigastralgia.

Fiale: dolore, bruciore ed eritema in sede di iniezione. Inoltre, in rari casi, si può avere sensibilizzazione con manifestazioni cutanee o in sedi diverse.

4.9 Sovradosaggio: L'incidente emorragico è l'unico effetto ottenibile da un sovradosaggio. In caso di emorragia occorre iniettare, come si usa nelle "emorragie epariniche", soffiato di Protamina all'1% (3 ml (v.c. = 30 mg)).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE:

L'attività del Sulodexide si esplica mediante una spiccata azione antitrombotica sia sul versante arterioso che venoso.

5.1 Proprietà farmacodinamiche:

Categoria farmacoterapeutica: Sulodexide è classificato tra i farmaci antitrombotici eparinici - Codice ATC: B01AB11.

Meccanismo d'azione: Numerosi studi clinici condotti somministrando il prodotto per via parenterale ed orale, dimostrano che l'attività antitrombotica del Sulodexide è dovuta all'inibizione dose-dipendente di alcuni fattori coagulativi tra cui, in primo luogo, il fattore Xattivato, mentre l'interferenza con la trombina, restando a livelli poco significativi, evita in genere le conseguenze di una azione anticoagulante. L'azione antitrombotica è sostenuta anche dall'inibizione della adesività piastrinica e dall'attivazione del sistema fibrinolitico circolante e di parete. Il Sulodexide, inoltre, normalizza i parametri viscosimetrici che di solito si ritrovano alterati in pazienti con patologie vascolari a rischio trombotico: tale attività si esercita principalmente mediante la riduzione dei valori di fibrinogeno. Il profilo farmacologico sin qui descritto per Sulodexide, è completato dalla normalizzazione dei valori lipidici alterati, ottenuta mediante attivazione della lipoproteina lipasi.

Effetti farmacodinamici: studi volti ad evidenziare eventuali altri effetti, oltre a quelli sopra descritti, che sono alla base dell'efficacia terapeutica, hanno permesso di confermare che la somministrazione di **VESSEL®** non mostra effetti anticoagulanti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche:

a) caratteristiche generali del principio attivo Sulodexide presenta un assorbimento attraverso la barriera gastrointestinale dimostrabile in base agli effetti farmacodinamici dopo somministrazione per via orale, intraduodenale, intraleale e rettale nel ratto di Sulodexide marcato con fluoresceina.

Sono state dimostrate le correlazioni dose-effetto e dose-tempo nel ratto e nel coniglio previa somministrazione per le vie sopraelencate. La sostanza marcata si accumula inizialmente nelle cellule dell'intestino per poi essere liberata dal polo sierico nel circolo

sistemico. La concentrazione della sostanza radioattiva aumenta nel tempo significativamente a livello di cervello, rene, cuore, fegato, polmone, testicolo, plasma. Prove farmacologiche eseguite nell'uomo con somministrazioni im, e lv, hanno dimostrato relazioni lineari dose-effetto. Il metabolismo è risultato principalmente epatico e l'escrezione principalmente urinaria. L'assorbimento dopo somministrazione orale nell'uomo, studiato con il prodotto marcato, ha evidenziato che un primo picco ematico si determina alle 2 ore ed un secondo picco tra la quarta e la sesta ora, dopo di che il farmaco non è più determinabile nel plasma e ricompare verso la dodicesima ora, rimanendo quindi costante fin verso la quarantottesima ora. Questo costante valore ematico riscontrato dopo la dodicesima ora è probabilmente dovuto al lento rilascio del farmaco da parte degli organi di captazione ed in particolare dell'endotelio dei vasi. Escrezione urinaria: utilizzando il prodotto marcato, si è registrata una escrezione urinaria media del 55,23% della radioattività somministrata, nell'arco delle prime 96 ore. Tale eliminazione mostra un picco attorno alle 12 ore, con un valore medio urinario, nell'intervallo 0-24 ore, del 17,6% della dose somministrata; un secondo picco attorno alla 36^{ma} ora, con eliminazione urinaria tra le 24-48 ore del 22% della dose; un terzo picco attorno alla 78^{ma} ora con un'eliminazione di circa il 14,9% nel periodo 48-96 ore. Escrezione fecale: la radioattività totale recuperata nelle feci è del 23% nelle prime 48 ore, dopo di che non è più rilevabile la sostanza marcata.

b) caratteristiche di particolare interesse per il paziente
L'attività terapeutica di **VESSEL®** è stata sempre valutata in pazienti affetti da patologie vascolari con rischio trombotico, sia sul versante arterioso che venoso. Il farmaco ha dimostrato particolare efficacia in pazienti anziani ed in pazienti diabetici.

5.3 Dati preclinici di sicurezza:

-Tossicità acuta: somministrato nel topo e nel ratto, non provoca alcuna sintomatologia tossica sino alle dosi di 240 mg/kg per os; la DL50 nel topo è di >9000 mg/kg/os e 1960 mg/kg/ip; nel ratto la DL50 è sempre >9000 mg/kg/os e 2385 mg/kg/ip.

-Tossicità subacuta: somministrato per 21 giorni os alla dose di 10 mg/kg nel cane, non ha dato luogo a fenomeni di intolleranza, a variazioni dei parametri ematochimici ed a modificazioni anatomico-patologiche dei principali organi.

-Tossicità cronica: somministrato per os per 180 giorni alla dose di 20 mg/kg nel ratto e nel cane, non ha presentato al termine del trattamento alcuna variazione di rilievo del quadro ematologico, dei parametri urinari e fecali e dei parametri istologici a carico dei principali organi.

-Tossicità fetale: alle prove di tossicità fetale nel ratto e nel coniglio (25 mg/kg per os) è risultato privo di effetti embrio-feto-tossici.

-Mutagenesi: risulta sprovvisto di attività mutagenica nei seguenti tests: Ames; sintesi riparativa non programmata di DNA in linfociti umani (LUDS); non disgiunzione in Aspergillus; crossing over in Aspergillus; soppressori di metionina in Aspergillus.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE:

6.1 Elenco degli eccipienti:

VESSEL® 250 ULS CAPSULE MOLLI

Sodio laurilsolfato, silice precipitata, trigliceridi, gelatina, glicerolo, sodio p-ossibenzato di etile, sodio p-ossibenzato di propile, biossido di titanio E 171, ossido di ferro rosso E 172.

VESSEL® 600 ULS/2 ML SOLUZIONE INIETTABILE

Sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità: Sulodexide, essendo un polisaccaride acido, se somministrato in associazioni estemporanee può reagire complessandosi con tutte le sostanze basiche. Le sostanze in uso comune incompatibili nelle associazioni estemporanee per flebotomi, sono: vitamina K, vitamine del complesso B, idrocortisone, jakunonidi, gluconato di calcio, sali di ammonio quaternario, cloramfenicolo, tetracicline, streptomina.

6.3 Periodo di validità: 5 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione: Conservare a temperatura non superiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore:

VESSEL® 250 ULS CAPSULE MOLLI: Astuccio di cartone contenente 2 blister da 25 capsule molli cadauno.

VESSEL® 600 ULS/2 ML SOLUZIONE INIETTABILE: Astuccio di cartone contenente vaschetta di polistirolo da 10 fiale di soluzione iniettabile in vetro scuro.

6.6 Istruzioni per l'uso: Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO: ALFA WASSERMANN S.p.A.

Sede legale: Via E. Fermi, n.1 - ALANNO (PE).

Sede amministrativa: Via Ragazzi del'99, n.5 - BOLDIGNA

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI)

ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO:

250 ULS 50 capsule molli: A.I.C. n° 022629113.

600 ULS soluzione iniettabile 10 fiale: A.I.C. n° 022629101

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO

DELL'AUTORIZZAZIONE: 24/02/1982 - 01/06/2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO: Settembre 2007. Medicinale soggetto a prescrizione medica.

50 capsule (250 ULS) € 31,50 - 10 fiale (600 ULS) € 22,75. CLASSE C.

ALFA WASSERMANN

Vessel[®]

SULODEXIDE



ALASOD₆₀₀

ALASOD₆₀₀ È UN COMPLEMENTO ALIMENTARE A BASE DI ACIDO ALFA LIPOICO (ALA) E SUPEROSSIDODISMUTASI (SOD)



1
Neutralizza l'azione dei radicali liberi



2
Previene la formazione dei radicali liberi soprattutto delle specie reattive dell'ossigeno (ROS).

L'Acido alfa Lipoico (ALA), è una sostanza prodotta dall'organismo umano e assumibile 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 fisio-

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 Superossidodismutasi (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 Aci-

do alfa-Lipoico (ALA) e Superossidodismutasi (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 ALASOD₆₀₀-SOD concorrono nel costituire un prodotto con spiccate caratteristiche antiossidanti, importanti nelle conseguenze dello stress ossidativo.

IMPIEGO ALASOD₆₀₀ 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.

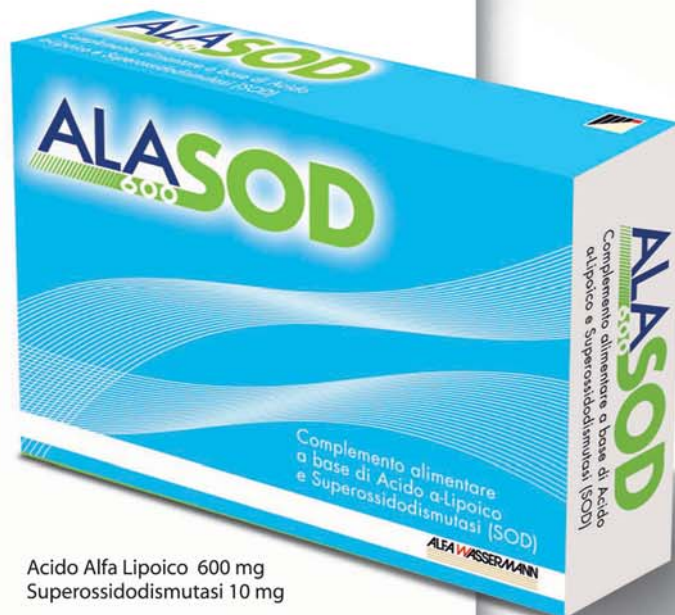
AVVERTENZE

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 intendersi come sostituti di una dieta variata.



Acido Alfa Lipoico 600 mg
Superossidodismutasi 10 mg

**CONFEZIONE: 20 compresse
1 CPR/DIE per due mesi**

ALASOD

600



DOMINARE NEUROLOGICO E STRESS OSSIDATIVO

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

