



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Facoltà di Medicina e Odontoiatria

CORSO DI LAUREA in TECNICHE AUDIOMETRICHE
PRESIDENTE: PROF. ELIO DE SETA

TESI DI LAUREA

**Valutazione audiologica e vestibolare
di pazienti menierici con Sindrome
Compressiva dei vasi Venosi del collo**

Relatore:

dott. Giuseppe ATTANASIO

Laureanda: Silvia FRATTONE

Matricola:1592726

INDICE

1. INTRODUZIONE	1
1.1. Cenni anatomofisiologici dell'orecchio interno	1
1.2. La malattia di Menière	7
1.3. La Sindrome Compressiva Venosa	16
1.4. Trattamenti decompressivi per la SCV	22
1.5. Scopo dello studio	25
2. MATERIALI E METODI	26
2.1. Disegno dello studio	26
2.2. Selezione paziente	26
2.3. Valutazione audiologica e vestibolare	27
2.4. Valutazione vascolare	31
2.5. Analisi dei dati	33
3. RISULTATI	35
3.1. Caratteristiche demografiche	35
3.2. Valutazioni al tempo 0 (pre-terapia)	35
3.3. Valutazione al tempo 3 mesi (post-terapia)	40
4. DISCUSSIONE	46
5. CONCLUSIONI	50
6. ALLEGATI	51
7. BIBLIOGRAFIA	53
Ringraziamenti	Errore. Il segnalibro non è definito.

1. INTRODUZIONE

1.1. Cenni anatomofisiologici dell'orecchio interno

L'orecchio interno è alloggiato nella rocca petrosa dell'osso temporale ed è costituito da una impalcatura ossea (labirinto osseo) che contiene al suo interno il labirinto membranoso. Di quest'ultimo si distinguono una parte:

- uditiva, che ha la funzione di trasformare l'onda acustica in un segnale neurale trasmesso e, in seguito, analizzato nel sistema nervoso centrale per generare la sensazione uditiva
- vestibolare, deputata al mantenimento dell'equilibrio del corpo registrando la posizione e il movimento della testa nello spazio.

Lo spazio compreso tra labirinto osseo e membranoso contiene la perilinfa, la cui composizione è simile a quella dei fluidi extracellulari, ricca in sodio e povera in potassio; all'interno del labirinto membranoso è contenuta l'endolinfa, liquido simile ai fluidi intracellulari quindi ricco in potassio.

L'apparato uditivo

La parte uditiva dell'orecchio interno è costituita dalla coclea (35 mm), che si avvolge con 2 spire e 3/4 attorno al suo asse centrale denominato modiolo.

La coclea membranosa (o dotto cocleare membranoso) occupa 1/3 del condotto osseo che viene separato in due compartimenti:

- la scala timpanica (inferiormente)
- la scala vestibolare (superiormente)

Quest'ultimi comunicano tra loro all'apice con l'elicotrema, il cui compito è assicurare l'equilibrio pressorio della perilinfa tra le due rampe.

Verso l'orecchio medio, la scala vestibolare è chiusa dalla membrana della finestra ovale su cui poggia la platina della staffa, mentre la scala timpanica è chiusa dalla membrana della finestra rotonda.

Il dotto cocleare membranoso contiene endolinfa ed ha una sezione pressappoco triangolare, delimitata superiormente dalla membrana di Reissner, inferiormente dalla membrana basilare e lateralmente dalla stria vascolare.

La coclea membranosa aderisce alla parete esterna del condotto osseo, a livello della stria vascolare, ed è ancorata alla lamina spirale ossea.

La membrana di Reissner, molto sottile, separa il dotto cocleare dalla scala vestibolare.

La membrana basilare ha una struttura a nastro con una lunghezza di 34 mm ed una larghezza che aumenta progressivamente dalla base all'apice dove risulta 100 volte più elastica. La membrana basilare rappresenta il supporto dell'organo del Corti, costituito da un neuroepitelio sensoriale e da cellule di sostegno.

Le cellule sensoriali, in base alla loro collocazione relativamente al modiolo, sono distinte in:

- cellule ciliate interne (CCI), sono circa 3500, allineate in un'unica fila e innervate dal 95% delle fibre afferenti
- cellule ciliate esterne (CCE), sono circa 13000, disposte su 3 file con le estremità libere immerse nella membrana tectoria e hanno contatto diretto con l'85-90% delle fibre efferenti

Al di sopra delle cellule ciliate si stende la membrana tectoria, una struttura acellulare su cui aderiscono le stereociglia delle CCE mediante una proteina di aderenza che mantiene l'ancoraggio. Le CCI, invece, non sono connesse con la membrana tectoria.

Sulla parete laterale del dotto cocleare ha sede la stria vascolare, una struttura epiteliale vascolarizzata, che ha la funzione di secernere il

potassio nell'endolinfa, contribuendo direttamente al mantenimento del potenziale endolinfatico.

Come detto precedentemente, endolinfa e perilinfa hanno una differente composizione elettrolitica e ciò risulta fondamentale nel processo di trasduzione meccano-neurale.

L'onda acustica, trasferita alla membrana basilare in seguito al movimento indotto nei liquidi labirintici dalla staffa, genera un movimento ondulatorio che la pone in vibrazione.

La frequenza con cui si muove la membrana basilare è direttamente correlata alla frequenza del suono e dipendono dalle sue caratteristiche di rigidità e di massa (in particolare le frequenze acute eccitano le zone basali, mentre le frequenze gravi pongono in vibrazione soprattutto l'apice).

L'energia idro-meccanica che si genera viene trasdotta dalle cellule ciliate in una risposta elettrica delle fibre del nervo acustico, mediante un processo definito trasduzione meccano-neurale. [10]

L'apparato vestibolare

Nel labirinto osseo posteriore è presente una cavità centrale, denominata vestibolo, dalla quale originano tre canali semicircolari, laterale (o orizzontale), superiore (o anteriore) e posteriore.

All'interno del labirinto osseo, quindi nel labirinto membranoso, hanno sede due organi otolitici: l'utricolo (più grande e situato posteriormente) e il sacco (più piccolo e posto più in basso).

L'utricolo e il sacco sono in comunicazione tra di loro attraverso il dotto utricolo-sacculare, a forma di Y rovesciata, la cui branca verticale va a costituire il dotto endolinfatico, che decorre nell'acquedotto vestibolare terminando nella faccia postero-superiore della rocca petrosa con una dilatazione, il sacco endolinfatico. Quest'ultimo ha l'importante funzione

di riassorbimento dell'endolinfa, ma ad esso sono state attribuite anche la funzione secretoria, di regolazione pressoria e immunologica dell'intero orecchio interno [2; 11].

I due organi otolitici sono responsabili dell'orientamento della testa rispetto alla gravità e alle accelerazioni angolari; presentano nel loro interno una piccola area sensoriale, la macula, che giace sul piano verticale per quanto riguarda il sacco, mentre la macula dell'utricolo è posta sul piano orizzontale.

Le cellule neurosensoriali della macula sono sormontate dalla membrana otolitica, una rete di fibre immerse in un gel di mucopolisaccaridi, nella quale sono immersi dei cristalli di carbonato di calcio (otoliti o otoconi), più pesanti dell'endolinfa in cui sono contenuti.

Il neuroepitelio maculare è costituito da due tipi di cellule: le cellule di sostegno e le cellule ciliate; le fibre nervose afferenti hanno il loro ganglio (ganglio di Scarpa) nel condotto uditivo interno e danno origine ai due nervi vestibolari, superiore e inferiore, meglio definiti come rami vestibolari dell' VIII nervo cranico.

Dall'utricolo si dipartono i tre canali semicircolari che sono posti su tre piani differenti dello spazio e ortogonali tra di loro. La loro posizione è tale che il canale posteriore di un lato sia sullo stesso asse del canale superiore controlaterale, mentre i due canali laterali sono sullo stesso piano quasi orizzontale (inclinato di 30° in avanti).

Ogni canale registra le accelerazioni angolari in uno dei tre piano dello spazio.

Tutti gli orifizi dei canali semicircolari si aprono nell'utricolo; poiché le terminazioni non ampollari dei canali superiore e posteriore si uniscono in un braccio comune (common crus), gli osti utricolari sono in tutto cinque.

Ogni canale semicircolare presenta una dilatazione ampollare, all'interno della quale è presente un setto trasversale di cellule ciliate (cresta

ampollare) sormontato da una cupola, una membrana gelatinosa di mucopolisaccaridi immersa nell'endolinfa.

L'epitelio sensoriale è analogo a quello presente nelle macule.

Nelle macule e nelle creste ampollari avviene la trasduzione sensoriale, ovvero la trasformazione del segnale recepito (un'accelerazione) in segnale bioelettrico trasmesso ai centri nervosi mediante il nervo vestibolare.

I recettori maculari vengono attivati dalle accelerazioni lineari e di gravità, per cui durante i movimenti gli otoliti rimangono indietro per inerzia e esercitano forza sui recettori; nei canali semicircolari, invece, l'attività bioelettrica di riposo viene modificata dalle accelerazioni angolari, cioè da movimenti rotatori della testa, che stimolano le cellule recettoriali grazie all'inerzia dell'endolinfa rispetto alle pareti del canale. [1; 11]

Vascularizzazione

L'omeostasi dell'orecchio interno è regolata dalla vascularizzazione sanguigna che è importante per regolare il volume, la composizione ionica, l'entità di produzione e riassorbimento dell'endolinfa e della perilinf.

Le reti capillari dell'orecchio interno dipendono dal circolo delle arterie vertebrali, piuttosto che da quello delle carotidi interne anche se, in definitiva, i due territori vascolari sono intercomunicanti. La dipendenza prevalente dalle arterie vertebrali può consentire di comprendere come la circolazione sanguigna del labirinto possa risultare compromessa a seguito di patologie delle vertebre cervicali.

Le arterie vertebrali si anastomizzano fra loro per convergenza formando l'arteria basilare; una collaterale pari e simmetrica di quest'ultima, l'arteria cerebellare anteriore inferiore, cede al condotto uditivo interno l'arteria

uditiva che si suddivide poi in arteria vestibolare superiore, arteria cocleare e arteria vestibolo-cocleare.

L'arteria vestibolare superiore è destinata all'utricolo, alle ampolle dei canali semicircolari (laterale e superiore) e ad una parte del sacco. L'arteria vestibolo-cocleare si divide, a sua volta, in una ramo cocleare e nell'arteria vestibolare inferiore, che si distribuisce alla parete inferiore del sacco e dell'ampolla del canale semicircolare posteriore [12].

Il sangue venoso refluo segue tre vie di deflusso:

- vena uditiva interna che sbocca nel seno petroso superiore o nel seno trasverso e poi nella vena giugulare interna
- vena dell'acquedotto della coclea che sbocca nella vena giugulare interna
- vena dell'acquedotto del vestibolo che giunge nel seno petroso superiore e quindi nella vena giugulare interna [13].

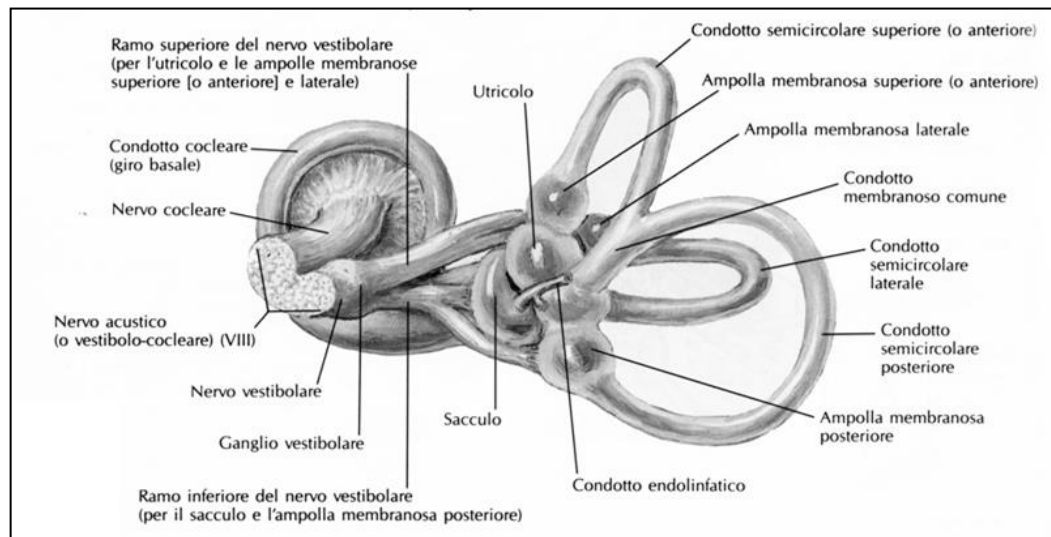


Figura 1 Labirinto membranoso destro, visto postero-medialmente

1.2. La malattia di Menière

Definizione.

La malattia di Menière è una labirintopatia ad eziologia ignota che coinvolge il labirinto membranoso.

È stata descritta per la prima volta dal medico e scienziato francese Prosper Menière nel 1861, all'Accademia Francese di Medicina.

La sintomatologia è caratterizzata dalla presenza di:

- crisi vertiginose accompagnate da sintomi neurovegetativi (nausea, pallore, vomito)
- ipoacusia
- acufeni
- senso di ovattamento auricolare (fullness)

La malattia di Menière è distinta dalla sindrome di Menière, in quanto quest'ultima comprende una sintomatologia analoga e la diagnosi di diversi quadri patologici, quali sindrome di Cogan, sifilide, forme su base autoimmune, disturbi tiroidei, diabete, allergie o esiti di trauma cranico.

Epidemiologia.

La malattia interessa prevalentemente l'età adulta, tra i 40 e i 60 anni, senza prevalenza di sesso. È solitamente monolaterale, anche se in letteratura è documentata un'incidenza delle forme bilaterali fino al 50-60%, tanto più frequente quanto più tardiva è l'insorgenza.

Eziopatogenesi.

Nonostante l'eziologia non sia ancora completamente chiara, è stato teorizzato da Knapping nel 1871 e confermato nel 1938 da Hallpike e Cairns mediante studi istologici, un quadro anatomo-patologico di idrope

endolinfatica, ovvero di dilatazione del labirinto membranoso. Tale reperto non sempre è presente in tutti i pazienti affetti da malattia di Menière e, talvolta, è stato riscontrato in labirintopatie non menièreiche.

Non è ancora ben compreso cosa possa provocare l'idrope, ma sono stati proposte varie cause, dal trauma alle infezioni virali, ai disordini autoimmuni, agli spasmi intermittenti dei vasi dell'orecchio interno [2;9]. Studi recenti hanno messo in correlazione la malattia di Menière con l'Insufficienza Venosa Cronica Cerebrospinale (CCSVI) [3].

L'idrope endolinfatica può verificarsi per :

- un eccesso di produzione di endolinfa per un aumento o della pressione idrostatica a livello della stria vascolare, o dello stimolo della secrezione o della pressione osmotica endolinfatica
- un insufficiente riassorbimento di endolinfa per un deficit funzionale del sacco endolinfatico (appendice del labirinto membranoso deputata al riassorbimento di endolinfa e ad altre funzioni)

All'incremento di endolinfa può conseguire la distensione e successiva rottura della membrana di Reissner (membrana che separa il dotto cocleare dalla rampa vestibolare) con conseguente commistione dei due liquidi labirintici (endolinfa e perilinfa). L'intossicazione perilinfatica di potassio agisce negativamente a livello delle sinapsi neurosensoriali e a livello delle fibre nervose con un blocco del potenziale d'azione.

Ciò porterebbe anche a comprendere la patogenesi dei sintomi caratteristici della malattia.

Manifestazioni cliniche

Come detto precedentemente la sintomatologia della malattia di Menière è caratterizzata da crisi vertiginose, ipoacusia, acufeni e fullness.

La malattia di solito insorge con un'intensa crisi vertiginosa associata a

fenomeni neurovegetativi (nausea, vomito, pallore) che compare a qualsiasi ora e, nelle fasi iniziali, è preceduta da una fase, detta aura, della durata tra i 15 e i 60 minuti, in cui il paziente riferisce l'aumento o la comparsa dell'acufene, dell'ipoacusia e dell'ovattamento auricolare.

L'ipoacusia è neurosensoriale, anche se a volte può essere riscontrata una modesta componente trasmissiva.

Nelle prime fasi della malattia l'ipoacusia può essere di natura fluttuante, con peggioramenti e miglioramenti spontanei della soglia uditiva (in genere in accordo con la sensazione di fullness).

Raramente il danno uditivo si presenta sottoforma di ipoacusia improvvisa monolaterale. Solitamente, nella malattia di Menière, il deficit uditivo, inizialmente reversibile, nel tempo subisce un progressivo peggioramento fino a divenire permanente; in casi eccezionali si giunge ad una perdita totale (anacusia o cofosi, a seconda se coinvolge uno o ambedue le orecchie).

Inizialmente e per un lungo periodo, l'ipoacusia è limitata alle frequenze medio-gravi (localizzate, secondo la teoria tonotopica frequenziale, all'apice della coclea dove si verificano i primi danni), con una curva in risalita sui 1000 Hz, denominata peak audiogram. Successivamente perde la sua fluttuazione, stabilizzandosi, e, in genere, si associa un deficit uditivo alle alte frequenze e quindi si ha un interessamento pantonale di entità medio-grave.

L'ipoacusia è accompagnata da acufeni, costanti o intermittenti, che si presentano o si aggravano durante l'aura e la crisi vertiginosa.

Inoltre il paziente riferisce un senso di pienezza auricolare ed una sensazione di pressione dall'interno della testa verso l'orecchio.

Con il progressivo deterioramento della soglia uditiva, considerato il danno cocleare, si associano altri disturbi legati alla distorsione uditiva, ovvero il recruitment (alterazione della loudness, quindi della sensazione

soggettiva dell'intensità del suono) e diplacusia (alterata percezione della frequenza).

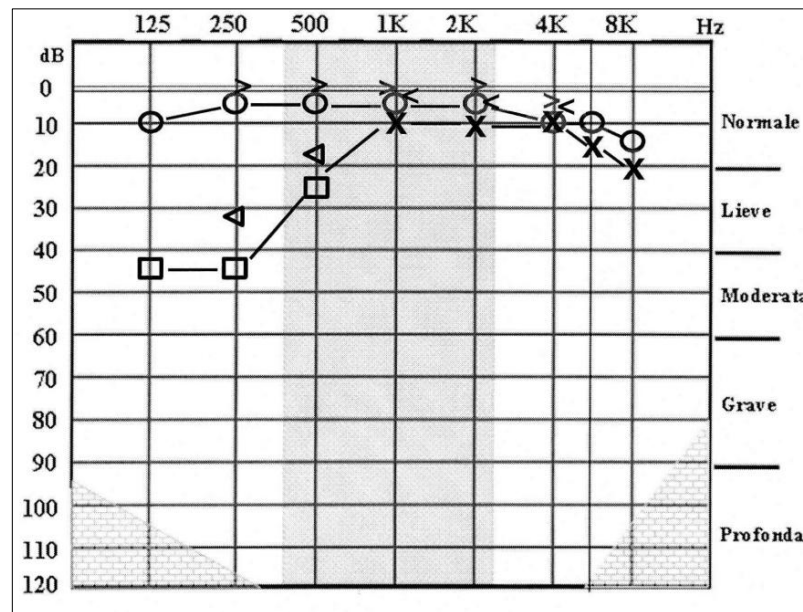


Figura 2 Tipica curva audiometrica della malattia di Menière

A livello vestibolare, il quadro clinico della malattia di Menière è caratterizzato dalla presenza di vertigine, che è considerata un parametro fondamentale per definire se la malattia sia o meno quiescente.

Poiché si è di fronte ad una patologia di origine periferica, la vertigine è rotatoria, oggettiva (la stanza ruota attorno al paziente) o soggettiva (il paziente si sente ruotare nell'ambiente circostante), della durata da pochi minuti a qualche ora, accompagnata da fenomeni neurovegetativi (nausea, vomito, pallore), senza mai perdita di coscienza.

In genere la prima crisi è quella più intensa; il paziente, prostrato dall'episodio acuto, preferisce restare con gli occhi chiusi, al buio ed in decubito laterale opposto al lato interessato.

La frequenza delle crisi è alquanto irregolare e imprevedibile, poiché possono essere molto frequenti, addirittura quotidiane, per qualche settimana per poi scomparire, oppure essere meno frequenti e comunque caratterizzate da periodi intercritici, anche molto lunghi, in cui il paziente gode di assoluto benessere.

Perciò, a causa del particolare andamento clinico, si rivela difficile definire gli stadi di evoluzione clinica della malattia di Menière; a tal proposito, Filippo e Barbara hanno proposto una stadiazione che prevede dapprima uno periodo prodromico (da considerare retrospettivamente), in cui il paziente presenta, anche isolatamente, :

- ipoacusia neurosensoriale fluttuante o improvvisa
- crisi di vertigine rotatoria
- ovattamento auricolare
- acufene

Quando questi sintomi si presentano contemporaneamente, si giunge alla diagnosi definitiva ed al passaggio allo stadio I.

Lo stadio I viene definito disabilitante, in quanto il paziente è afflitto da crisi vertiginose e da ipoacusia fluttuante che caratterizza la fase reversibile (stadio I a). Successivamente, a prescindere dalle crisi vertiginose, l'ipoacusia si stabilizza o progredisce (stadio I b, irreversibile). A questo periodo segue la stabilizzazione (stadio II), dovuta ad un intervento terapeutico di tipo medico o chirurgico, in cui si ha la risoluzione spontanea delle crisi vertiginose e la prevalenza dei disturbi uditivi.

Lo stadio III, infine, è caratterizzato dall'interessamento bilaterale.

Ai sintomi spiegati precedentemente, a volte si possono associare emicrania, cefalea e rinite vasomotoria.

Varianti cliniche

- **Sindrome di Lermoyez:** è caratterizzata da un recupero uditivo in seguito ad una crisi vertiginosa (“la vertige que fait entendre”), forse legata ad un’ischemia dell’arteria uditiva interna.
- **Crisi otolitica di Tumarkin:** il paziente menierico cade improvvisamente a terra senza perdita di coscienza (tipo “drop attack”); è presente soprattutto negli stadi avanzati della malattia.

Diagnosi

La diagnosi di malattia di Menière si basa innanzitutto sull’anamnesi volta ad identificare la classica triade sintomatologica: ipoacusia fluttuante, vertigini rotatorie e acufeni, a cui si associa il quarto sintomo patognomonico, ovvero il senso di pienezza auricolare (fullness).

L’esame clinico durante la crisi mostra una membrana timpanica normale, l’impedenzometria evidenzia un timpanogramma normale (tipo A) con presenza dei riflessi stapediale sia in stimolazione ipsi che controlaterale, talvolta con soglia ridotta (test di Metz) per compromissione del campo dinamico (recruitment).

L’audiometria tonale rivela un’ipoacusia neurosensoriale, inizialmente sulle frequenze gravi e con fluttuazioni della soglia uditiva, che possono essere evidenziati mediante i tests depletivi, ovvero effettuando esami audiometrici dopo 1, 2 e 3 ore dalla somministrazione per os o per endovena di un diuretico osmotico, il glicerolo 10%. Il test viene considerato positivo se alla terza ora si registra un miglioramento di 10 dB su tre frequenze contigue o di 15 dB su una singola frequenza, rispetto all’audiogramma pre-trattamento.

L’esame vestibolare rileva un nistagmo orizzontale-rotatorio con la fase rapida che batte dapprima verso il lato malato (ny irritativo), poi verso il lato sano (ny deficitario), poi ancora verso il lato malato (ny di recupero)

prima di scomparire.

Nei periodi intercritici, lo studio della funzionalità vestibolare può dimostrare una funzionalità inizialmente normale ma che con il passare del tempo diviene caratterizzata da una lieve iporeflettività, e il paziente riferisce una certa instabilità.

La Risonanza Magnetica dell'encefalo con mezzo di contrasto è utile per escludere neoplasie/anomalie encefaliche, dell'angolo ponto-cerebellare e dell'orecchio interno; in particolare, la diagnosi differenziale va posta con i neurinomi e la sclerosi multipla.

La diagnostica audiologica si può anche avvalere dell'Elettrococleografia, che può evidenziare un aumento del rapporto tra il potenziale di sommazione (SP) e il potenziale d'azione delle fibre acustiche (AP), maggiore di 0,5.

Infine, essendo nella malattia di Menière coinvolto tutto il labirinto, si rivela utile studiare le vie vestibolo-spinali mediante i Potenziali Evocati Vestibolari Miogenici (VEMPs). Non esiste un profilo dei VEMPs unico e caratteristico di questa patologia, ma esso dipende dalle caratteristiche cliniche (monolaterale o bilaterale) e dallo stadio della malattia. In letteratura si riscontra una prevalenza di assenza unilaterale dei VEMPs pari al 54%, oppure, in altri casi, i potenziali p13 e n23 possono mostrare un'ampiezza diminuita ed una latenza aumentata.

Nei casi in cui i tracciati VEMPs siano conservati, i loro valori di latenza ed ampiezza risultano nella norma.

Trattamento

Durante i periodi intercritici, onde evitare nuove crisi, il trattamento medico della malattia di Menière prevede diuretici a basso dosaggio (idroclorotiazide, clortalidone), consigli sullo stile di vita e su una corretta alimentazione, quali evitare o moderare il consumo di sale, alcol, fumo e

risolvere eventuali conflitti personali o professionali.

Talvolta risulta utile associare una blanda terapia ansiolitica.

Durante la fase acuta, si possono somministrare diuretici osmotici (mannitolo o glicerolo), antiemetici e corticosteroidi, associati spesso a sedativi ad azione vestibolo-soppressiva (benzodiazepine, tietilperazina) per aiutare il paziente.

Negli ultimi anni, viene sempre utilizzata la somministrazione intratimpanica di steroidi al fine di raggiungere alte concentrazioni di farmaco, in assenza di effetti collaterali e controindicazioni.

Accanto alle suddette terapie mediche conservative esiste la terapia ablativa di somministrazione intratimpanica di gentamicina: una vera labirintectomia chimica in cui si sfrutta la tossicità dell'antibiotico amino glicosidico sulle cellule del vestibolo. Per questa metodica, risalente agli anni '70, sono stati studiati e proposti diversi protocolli al fine di ridurre i rischi e di preservare la funzione uditiva.

Nelle forme più severe e disabilitanti è possibile ricorrere a terapie chirurgiche, quali la chirurgia del sacco endolinfatico e la sezione del nervo vestibolare.

La chirurgia del sacco endolinfatico si avvale di 4 diversi tipi di tecniche con cui aggredire la potenziale sede di ostruzione che causa l'idrope:

1. decompressione: rimozione dell'osso che circonda il sacco
2. shunt: posizionamento di un dispositivo per drenare l'endolinfa verso la mastoide
3. drenaggio: semplice incisione della parete del sacco e mantenimento della sua pervietà
4. rimozione del sacco

Tuttavia, questa metodica rimane tuttora una scelta molto controversa e oggetto di severe critiche.

La sezione del nervo vestibolare, per via retro sigmoidea o fossa cranica

media o retro labirintica, rappresenta la procedura più efficace per il controllo delle crisi vertiginose permettendo di conservare l'udito del paziente.

Se invece l'udito è particolarmente compromesso o inutilizzabile, si può effettuare una labirintectomia chirurgica per via translabyrinthica.

La scelta di tale metodica non sempre è ben accettata dai pazienti meniereci, anche per via delle complicanze (danni al nervo facciale e cocleare, liquorrea e meningite). [2; 9]

1.3. La Sindrome Compressiva Venosa

Negli ultimi anni si sta indagando sempre più la malattia di Menière sotto l'aspetto vascolare, che finora è stato solo ipotizzato e studiato su reperti autoptici, o su pazienti con sordità improvvise.

Infatti, una delle cause meno esplorate dello sviluppo di questo disordine dell'orecchio interno, è l'anomala microcircolazione della stria vascolare.

Godlowski, nel 1972, aveva ipotizzato che un aumento della pressione idrostatica della testa all'estremità arteriosa del microcircolo della stria vascolare possa generare, nel caso della malattia di Menière, un aumento della forza che spinge il fluido dai capillari nello spazio endolinfatico.

In questa situazione, la pressione idrostatica all'interno dell'endolinfa crescerà se il fluido in eccesso non viene rimosso di una quota pari al ritorno venoso del sangue all'estremità venosa della stria vascolare.

Come spiegato precedentemente, il drenaggio venoso dell'orecchio interno è effettuato:

- dalla vena uditiva interna
- dalla vena dell'acquedotto della coclea
- dalla vena dell'acquedotto vestibolare

Il sangue venoso, attraverso queste tre vie di deflusso, sfocia nel seno petroso superiore e poi nella vena giugulare interna.

Quindi, sulla base dell'anatomia del drenaggio venoso dell'orecchio interno e del meccanismo ipotizzato da Godlowski, un aumento del volume endolinfatico potrebbe essere causato da una riduzione cronica o alterazione del drenaggio venoso cerebrospinale [3;4].

Nel 2006, Zamboni ha segnalato nei pazienti affetti da Sclerosi Multipla la presenza di un'alterazione del drenaggio venoso a livello del Sistema Nervoso Centrale, coniato il termine di Insufficienza Venosa Cronica

Cerebrospinale (CCSVI).

Si tratta di un quadro caratterizzato da stenosi/ostruzioni multiple nelle principali vie di deflusso venoso extracraniche (le vene giugulari interne, le vene vertebrali e la vena azygos), con apertura di circoli collaterali e percorsi venosi sovraccaricati [3; 5; 15].

Le malformazioni venose congenite, che possono influenzare l'emodinamica venosa cerebrale, sono:

- anulus fibrotico
- stenosi circolari della parete venosa
- setti endoluminali e ostruzioni membranose, che occludono quasi completamente una vena
- valvole anomale e/o invertite che ostacolano significativamente il flusso
- ipoplasia dei segmenti venosi
- torsione di un segmento venoso
- agenesia di una vena

Per sopperire allo scarso drenaggio sanguigno, si apriranno circoli collaterali con lo scopo di by-passare l'ostacolo ed evitare l'ipertensione intracranica. Questo meccanismo compensatorio risulterà, però, insufficiente a garantire un adeguato drenaggio venoso per cui si avrà reflusso venoso [13].

La diagnosi di CCSVI viene effettuata mediante un esame non invasivo ed accurato, denominato EcoColorDoppler dei vasi venosi extra- ed intracranici, con cui poi viene realizzata la Mappa Emodinamica Venosa.

Nel 2009, Zamboni ha proposto 5 parametri emodinamici da considerare per la valutazione, all'EcoColorDoppler, dell'anatomia e del flusso venoso del collo e della testa:

- 1) reflusso nelle vene giugulari interne e/o nelle vene vertebrali in posizione clinostatica e ortostatica
- 2) reflusso nelle vene intracraniali e nei seni
- 3) evidenza di anomalie/stenosi delle vene giugulari interne, associati a modificazioni emodinamiche (blocco o reflusso)
- 4) flusso non rilevabile nelle vene giugulari interne e nelle vene vertebrali in una o entrambe le posizioni (clinostatica e ortostatica)
- 5) differenza negativa nell'area della sezione trasversale della vena giugulare interna in posizione clinostatica e ortostatica

La presenza di 2 o più dei 5 parametri è sufficiente per la diagnosi della CCSVI. Tali criteri sono stati approvati all'unanimità nella Consensus Conference tenutosi a Bologna nel 2011.

La CCSVI viene classificata in 3 diversi tipi:

- tipo 1 : blocco e/o stenosi e/o reflusso della vena giugulare interna
- tipo 2 : compressione esterna della vena giugulare interna
- tipo 3 : forma mista dei due precedenti tipi [5;6;14]

Nello studio condotto su 32 pazienti affetti da malattia di Menière e su un gruppo di controllo di 97 soggetti sani, Filipo e collaboratori hanno confermato l'ipotesi che nei pazienti menierici il drenaggio venoso dell'orecchio interno è compromesso e non permette il drenaggio fisiologico endolinfatico.

Infatti il 65,6% dei pazienti menierici è risultato positivo all'EcoColorDoppler per la CCSVI, contro il 25% del gruppo di controllo sano; nel primo gruppo di pazienti, i seni petrosi hanno mostrato la presenza di un ritorno venoso non unidirezionale e la presenza di una sostanziale quantità di sangue venoso stagnante nell'area. Inoltre, i pazienti affetti da malattia di Menière hanno mostrato una stenosi statisticamente significativa della vena giugulare interna ipsilaterale all'orecchio affetto rispetto al gruppo di controllo sano [3].

Di conseguenza, sulla base del meccanismo suggerito da Godlowski, si può affermare che una stagnazione di sangue a livello della stria vascolare genererebbe un aumento della pressione tale da determinare:

- una variazione osmotica delle membrane, per una diretta azione sull'endotelio vascolare della stria, che, a sua volta, potrebbe generare un'idrope
- un'anomalia funzionale della stria vascolare che non funzionerebbe a dovere

I risultati ottenuti, sebbene siano necessari ulteriori studi che li confermino, hanno dimostrato che la CCSVI può essere considerata un nuovo pattern vascolare presente nei pazienti affetti da malattia di Menière [3;4;13].

Negli ultimi anni, la letteratura scientifica ha evidenziato una nuova condizione emodinamica che può causare patologie vascolari, tra cui la CCSVI: la Sindrome Compressiva Venosa (SCV) delle vene giugulari interne e delle vene vertebrali.

Tale entità vascolare era già stata identificata nel 1992 a livello delle vene degli arti inferiori, ma nel 2011 è stata riconosciuta sulle vene di drenaggio encefalico.

Nel secondo caso, lo studio di questa sindrome ha allargato il campo di interesse dell'Otorinolaringoiatria e ha motivato maggiormente la fruttuosa collaborazione con il Flebologo.

A livello del sistema venoso di drenaggio cerebrospinale, le vene giugulari interne e le vene vertebrali, per il loro particolare decorso, rappresentano i vasi del collo più esposti ad una compressione meccanica.

Inoltre, tali vene non possiedono all'interno un'alta pressione determinata dalla pompa cardiaca (come avviene nelle arterie) e le loro pareti sono più sottili e visco-elastiche, pertanto risultano essere facilmente deformabili.

Questa condizione compressiva si evidenzia durante l'esame EcoColorDoppler in quanto non è possibile visualizzare queste vene nella

loro sede anatomica poiché sono totalmente schiacciate dai tessuti che le circondano e, quindi, non sono visibili ecograficamente né è possibile rilevare alcun flusso sanguigno in esse. Tale situazione può manifestarsi in posizione supina o in posizione eretta o in entrambe.

La Sindrome Compressiva dei vasi Venosi del collo è multifattoriale in quanto sono almeno tre gli apparati coinvolti: l'apparato osseo (vertebre cervicali), l'apparato muscolare (sternocleidomastoideo, omoioideo, sternotiroideo e scaleno), l'apparato fasciale (fascia superficiale, media e profonda); molte condizioni possono causare la compressione venosa come, ad esempio, un'accentuata lordosi cervicale, una rotazione delle vertebre cervicali, un'anomala inserzione di un capo muscolare, un foro giugulare ipoplastico, un'ipertrofia dei muscoli del collo, ecc.

Per diagnosticare la Sindrome Compressiva Venosa di una vena giugulare interna, che non risulta visibile all'EcoColorDoppler, occorre far ruotare il capo del paziente verso l'interno, così si vedrà la vena dilatare; nel caso tale manovra risulti inefficace, si ricorre alla manovra di Valsalva (espirazione forzata con vie aeree chiuse).

Una dislocazione della prima vertebra (C1-Atlante) o di vertebre più distali quali le C3 e C4, possono determinare una Sindrome Compressiva Venosa anche delle vene vertebrali a vari livelli [7].

Effettuando quindi un test di rotazione del collo, per ricercare cambiamenti delle immagini ultrasonografiche delle vene giugulari interne e delle vene vertebrali, e secondo i simboli e la terminologia del Consensus Conference dell'Osservatorio Nazionale Epidemiologico sulla CCSVI-2013, si definisce:

- Flusso fisiologico della vena (N): area trasversale maggiore di 6,0 mm² senza blocco o reflusso del sangue
- White compression (W): flusso della vena bloccato da una compressione completa

- Black compression (B): flusso ridotto della vena (area trasversale minore di $6,0 \text{ mm}^2$) per una severa compressione. [5; 6]

1.4. Trattamenti decompressivi per la SCV

Come anticipato precedentemente, la Sindrome Compressiva Venosa è una nuova condizione emodinamica multifattoriale e coinvolge diversi apparati, e, in particolare, molti muscoli possono causare la compressione: per esempio il muscolo scaleno, il muscolo omoioideo, il muscolo sternocleidomastoideo, ognuno dei quali si rapporta con segmenti specifici della vena giugulare interna. Di conseguenza sono possibili molteplici trattamenti decompressivi, che possono essere invasivi e non invasivi.

Attualmente le soluzioni adottate per correggere una situazione di compressione delle vene del collo sono:

- la manipolazione della prima vertebra cervicale
- la manipolazione di tutte le vertebre cervicali
- la ginnastica posturale
- la resezione del muscolo omoioideo [7]

Spesso, solo le procedure di intervento chirurgico vengono proposte per risolvere questa condizione emodinamica, e recentemente sono stati pubblicati alcuni studi sulla resezione del muscolo omoioideo, ma i risultati non si sono rivelati significativi [6;8].

Come suggerisce il gruppo di studio di Mandolesi e collaboratori nel 21° EUROCHAP, non è sufficiente la semplice resezione del muscolo omoioideo per la decompressione delle vene giugulari interne, ma dovrebbe essere considerata come una possibilità aggiuntiva.

Tali compressioni possono causare il disallineamento delle vertebre cervicali con stiramento dei muscoli ed effetti sulle vene del collo; perciò risulterebbero di maggiore efficacia i trattamenti manipolativi.

Esistono molteplici tecniche di manipolazione dell'Atlante e delle altre vertebre cervicali (ad esempio il Metodo Mckenzie o il Metodo Maitand), e altrettanto di ginnastica posturale (la più conosciuta è la RPG- Rieducazione Posturale Globale elaborata da Ph. Souchart); lo scopo di tali trattamenti è quello di ottenere l'allungamento e/o il rilasciamento dei muscoli coinvolti nella compressione venosa, l'allineamento delle strutture articolari coinvolte e la decompressione graduale delle strutture sottostanti, con l'obiettivo di ridurre la sintomatologia e, quindi, di migliorare la qualità di vita del paziente.

Una nuova tecnica manipolativa è stata sviluppata dal Dr. Domenico Ricci di Bari e trova indicazione nella decompressione delle vene giugulari interne per ripristinare il drenaggio nei soggetti con Sindrome Compressiva Venosa.

È una procedura di riequilibrio cranio-cervicale e rappresenta la sintesi integrata e modificata dei metodi di Palmer, Sutherland e Mckenzie; la tecnica RIMA® sfrutta la forza muscolare del paziente per effettuare le manovre che coinvolgono le sette vertebre cervicali, l'apertura del foramen magnum posto alla base del cranio, il riallineamento della prima vertebra cervicale (Atlante o C1) ed il trattamento della seconda vertebra cervicale (Epistrofeo o C2).

La procedura manipolativa si articola in 12 manovre, di cui 8 sono effettuate in posizione supina, 2 in posizione prona e le ultime 2 si espletano in posizione seduta, e consistono di mobilizzazioni del tratto cervicale in rotazione e flesso estensione, con coinvolgimento dei muscoli cervicali.

Il trattamento manipolativo abitualmente è ben tollerato, solo due punti durante la seduta possono essere percepiti dolenti, e normalmente il soggetto non avverte alcun tipo di fastidio alla fine della seduta.

I sofferenti di vertigine possono riferire durante le manovre un lieve disturbo (nausea o vertigine) che recede rapidamente.

La metodica RIMA® viene utilizzata per il trattamento di:

- disturbi neuro-motori in soggetti con malattie neurodegenerative come la Sclerosi Multipla o il Morbo di Parkinson
- dolori di origine artrosica
- lombosciatalgie acute e croniche
- cervico-brachialgie
- dorsalgie e lombalgie acute e croniche
- epicondiliti
- cefalee ed emicranie
- sindromi vertiginose e acufeni
- gonalgie acute e croniche
- pubalgie
- riallineamento dell' Articolazione Temporo-Mandibolare
- decompressione nella Sindrome Compressiva Venosa delle vene giugulari interne e delle vene vertebrali
- riassetto dei sistemi miofasciali e cranio-cervicali del collo. [6-8]

1.5. Scopo dello studio

La Sindrome Compressiva Venosa è una nuova condizione emodinamica che si sta riscontrando in associazione con la malattia di Menière; tale reperto costituisce un'entità nosologica oggetto di recenti studi, sia per quanto riguarda i meccanismi patogenetici che le implicazioni cliniche, diagnostiche e terapeutiche associate.

Questo studio si propone di esaminare e descrivere le caratteristiche audiologiche, vestibolari e vascolari in un gruppo di pazienti affetti da malattia di Menière definita e positivi alla diagnosi di Sindrome Compressiva dei vasi Venosi del collo.

Lo scopo di questo lavoro, innanzitutto, è acquisire una maggiore consapevolezza relativamente alle caratteristiche dell'entità patologica in esame.

Inoltre, particolare attenzione è stata posta al trattamento manipolativo secondo la tecnica RIMA® a cui si sono sottoposti i pazienti del campione oggetto di studio; quindi, i soggetti sono stati valutati prima e dopo il trattamento e sono stati analizzati i risultati vascolari, audiologici e vestibolari allo scopo di definire se la tecnica manipolativa RIMA® possa rappresentare una soluzione terapeutica valida ed efficace nella gestione dei pazienti affetti da malattia di Menière e Sindrome Compressiva Venosa.

2. MATERIALI E METODI

2.1. Disegno dello studio

È stato condotto uno studio sperimentale su un gruppo di 12 pazienti con diagnosi di malattia di Menière definita, afferenti alla clinica Otorinolaringoiatria del Policlinico Umberto I di Roma nel periodo compreso tra febbraio 2015 e settembre 2015.

Prima di effettuare il ciclo di trattamenti manipolativi secondo la tecnica RIMA®, i pazienti sono stati sottoposti a valutazione audiologica, vestibolare e vascolare.

A distanza di 3 mesi dalla prima visita, dopo 12 sedute di terapia, i pazienti sono stati nuovamente sottoposti alla medesima valutazione clinica, al fine di esaminare i risultati che sono stati elaborati in un database su piattaforma Excel.

2.2. Selezione paziente

Nel campione oggetto di studio sono stati inclusi i pazienti con diagnosi di malattia di Menière definita, monolaterale o bilaterale, secondo le linee guida dell'American Academy of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, 1995 (tabella I).

Alcuni soggetti presentavano ancora vertigini nei 12 mesi precedenti alla prima visita, altri non più vertigini ma solo episodi di instabilità.

DIAGNOSI DI MALATTIA DI MENIÈRE	
Certa	<ul style="list-style-type: none"> • Malattia definitiva con conferma istologica
Definita	<ul style="list-style-type: none"> • Due o più episodi spontanei di vertigine, della durata di 20 minuti o più, con ipoacusia documentata audiometricamente almeno una volta, acufene od ovattamento. • Esclusione di altre cause.
Probabile	<ul style="list-style-type: none"> • Un episodio di vertigine con ipoacusia accertata audiometricamente, acufene od ovattamento. • Esclusione di altre cause.
Possibile	<ul style="list-style-type: none"> • Episodio di vertigine tipo-Menière, senza documentata ipoacusia, oppure con ipoacusia fluttuante o stabile con disequilibrio ma senza crisi

Tabella 1 Linee guida dell'Academy of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, 1995

2.3. Valutazione audiologica e vestibolare

Tutti i pazienti coinvolti sono stati sottoposti ad uno studio audiologico completo comprensivo di anamnesi audiologica e vestibolare per la raccolta di dati utili ai fini dello studio. Per ciascun paziente sono stati rilevati l'età al momento della prima visita, gli anni di insorgenza della malattia di Menière e il lato interessato, la data e la durata dell'ultima vertigine, il numero di crisi vertiginose negli ultimi 12 mesi e il lato dell'ipoacusia. Particolare attenzione è stata posta alla presenza di acufeni, fullness e disturbi dell'equilibrio (dizziness).

In seguito, sono stati somministrati dei test per la valutazione psicométrica di alcuni dei sintomi audiologici e vestibolari sopra citati:

1. Tinnitus Handicap Inventory (THI-Newman et al., 1996), questionario per la quantificazione dell'impatto dell'acufene sulla qualità di vita del soggetto (v. Allegati). Prevede 25 domande a risposta multipla suddivise in 3 sottoclassi (Funzionale (F), Emozionale (E), Catastrofica (C)); per ogni quesito vengono assegnati 4 punti per la risposta "si", 2 punti per la risposta "qualche volta" e 0 punti per ogni risposta "no". La somma dei punteggi ottenuti definisce il grado di fastidio causato dall'acufene. Per la classificazione del punteggio ci si basa sulle linee guida del Working Group British Association of Otolaryngologists, Head and Neck Surgeons (1999) e si prospetta come di seguito:

- Grado 1 - lievissimo (THI 2-16), solo in ambiente silenzioso
- Grado 2 - lieve (THI 18-36), occasionali turbe del sonno
- Grado 3 - moderato (THI 38-56), avvertito anche nel rumore
- Grado 4 - severo (THI 58-76), interferenza su sonno e attività quotidiane
- Grado 5 - catastrofico (THI 78-100), impossibilità a svolgere le normali attività quotidiane, astensione dal lavoro.

2. Scala Analogico-Visiva (VAS) con range da 0 (Assente) a 10 (Intollerabile) per determinare l'intensità soggettiva dell'acufene come media dell'ultima settimana (tabella II).

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Assente										Intollerabile

Tabella II Scala VAS

3. Dizziness Handicap Inventory (DHI-Jacobson et al., 1990), questionario composto da 25 domande che indagano l'aspetto fisico (P), funzionale (F) ed emozionale (E) del disequilibrio (v. Allegati); ad ogni quesito corrispondono 4 punti se la risposta è "sì", 2 punti per "qualche volta" e 0 punti se la risposta è "no". Un punteggio totale da 0 a 30 è valutato come assenza o lieve grado di disabilità; da 31 a 60 come grado medio di disabilità; da 61 a 100 come elevato grado di disabilità.

4. Scala GISFav di autovalutazione della vertigine, messa a punto dal Gruppo Italiano per lo Studio della Farmacologia della Vertigine, soprattutto allo scopo di monitorare i risultati della terapia.

Inoltre i pazienti sono stati sottoposti ad esame audiometrico tonale mediante stimolazione monoaurale in cuffia, per il rilievo della soglia per via aerea (alle frequenze 125, 250, 500, 1000, 2000, 3000, 4000 e 8000 Hz), e con vibratore mastoideo, per il rilievo della soglia per via ossea (alle frequenze 250-4000 Hz).

L'entità dell'ipoacusia è stata definita, sulla scorta delle indicazioni del Committee on Hearing and Equilibrium of the American Academy of Otolaryngology, Head and Neck Surgery del 1995, in base alla Pure Tone Average (PTA), calcolata come media della soglia audiometrica per via aerea alle frequenze 500, 1000, 2000 e 3000 Hz, e secondo le seguenti categorie:

- Stadio 1: ≤ 25 dB HL
- Stadio 2: 26-40 dB HL
- Stadio 3: 41-70 dB HL
- Stadio 4: >70 dB HL

Infine, per il completamento dell'analisi audiologica e vestibolare, ciascun paziente è stato sottoposto alla registrazione dei Potenziali Evocati Vestibolari Miogenici (VEMPs), sia cervicali (cVEMPs) che oculari (oVEMPs), per la valutazione della funzionalità vestibolare e dell'integrità del riflesso vestibolo-collico e quindi del nervo vestibolare, relativo a ciascun emisistema vestibolare.

La registrazione dei cVEMPs e degli oVEMPs è stata effettuata con strumentazione LABAT Epic Plus e con l'utilizzo di elettrodi monouso per EEG, cuffia per la stimolazione via aerea e mini shaker (Brüel & Kjær, Danimarca) per la stimolazione via ossea.

Per i cVEMPs, la stimolazione monoaurale per via aerea è stata eseguita in cuffia, a 120 dB HL mediante un Tone pip 2-0-2 a polarità alternata con frequenza 500 Hz e ritmo 4/s. I filtri sono impostati a 10 Hz per il filtro passa alto e a 1500 Hz per il filtro passa basso.

L'interpretazione del tracciato si è basata sull'identificazione del complesso principale dei potenziali p13-n23 (Complesso Bifasico Precoce o CBP), indice dell'attivazione del riflesso vestibolo-collico e, quindi, del corretto funzionamento del sacculo e della branca inferiore del nervo vestibolare.

Il complesso è caratterizzato da una latenza compresa tra gli 11 e 15 ms (onda positiva del potenziale p13) e tra i 21 e 25 ms (onda negativa del potenziale n23).

Per quanto riguarda gli oVEMPs, la stimolazione vibratoria, per mezzo dello shaker posizionato sulla fronte, è stata effettuata con un Click a polarità positiva, ritmo 4/s e ad un'intensità di 105 dB HL. La frequenza del filtro passa alto è 10 Hz, per il passa basso 1500 Hz.

La funzionalità utricolare e del nervo vestibolare superiore è stata accertata con l'identificazione della componente negativa denominata n10 e avente latenza di circa 10 ms, compresa nell'intervallo tra 7 ms e 13 ms.

Inoltre, sia per i cVEMPs che per gli oVEMPs, di fronte ad un'asimmetria di risposta in termini di ampiezza (μV) tra i due vestiboli destro e sinistro, è stata calcolata l' Asymmetry Ratio, come segue:

$$AR = [(A_{sx} - A_{dx}) / (A_{sx} + A_{dx})] \times 100$$

dove

A = ampiezza interpico p13/n23 (nel caso dei cVEMPs) o ampiezza n10 (nel caso degli oVEMPs)

Questo calcolo viene effettuato per valutare la proporzione di funzionalità tra i due lati e si definisce come patologica se il valore di AR ottenuto è superiore al 40%.

2.4. Valutazione vascolare

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a EcoColorDoppler (ECD) del flusso venoso cerebrospinale, in posizione ortostatica e clinostatica.

Sono stati valutati la morfologia e l'emodinamica delle vene giugulari interne e delle vene vertebrali, per mezzo di ultrasuoni in modalità B ad alta risoluzione

(MyLab Vinco echo-colorDoppler System, Esaote spa, fornito con sonde 2,5 e 7,5-10 MHz).

La presenza di almeno una vena normale compressa, che può essere espansa con test dinamici di rotazione del collo e/o e la manovra di Valsalva, è stato il criterio per la diagnosi di Sindrome Compressiva Venosa.

In base ai simboli e terminologia usati dalla Consensus Conference dell'Osservatorio Nazionale Epidemiologico sulla CCSVI-2013, la compressione è stata definita:

- White (W) se la vena è completamente compressa e non è rilevabile alcun flusso
- Black (B) se il calibro della vena è minore di 6 mm² e mostra un flusso.

Tutti i dati degli ECD effettuati sono stati poi registrati sulla Mappa Emodinamica e Morfologica (MEM-Net), che agevola la realizzazione di una topografia della circolazione venosa intracranica ed extracranica con le compressioni nelle varie posizioni del corpo e del capo.

Di seguito è possibile visualizzare la piattaforma della MEM-Net e i simboli adottati sulla Mappa (figura 3).

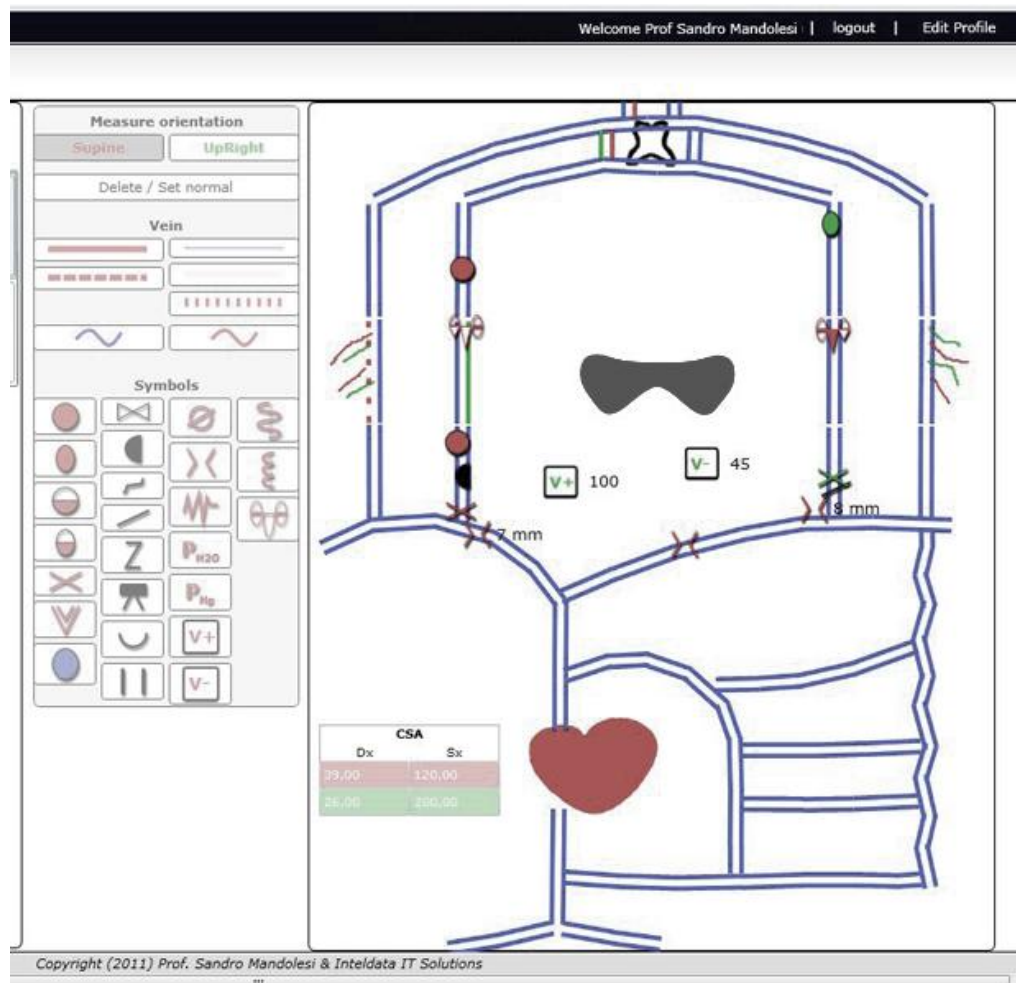


Figura 3 Mappa Emodinamica e Morfologica

2.5. Analisi dei dati

Come precedentemente spiegato, i pazienti sono stati valutati al tempo 0, ovvero prima dell'inizio della terapia di manipolazione.

Successivamente tutti i pazienti si sono sottoposti a sedute settimanali di manipolazioni secondo il metodo RIMA[®], per 3 mesi e per un totale di 12 sedute.

Concluso il ciclo di terapia, per ciascun paziente sono state effettuate le medesime valutazioni audiologiche, vestibolari e vascolari, quindi i

questionari psicometrici, l'audiometria tonale, i cVEMPs e gli oVEMPs, e l'EcoColorDoppler (tempo 3 mesi)

I dati, relativi alle valutazioni effettuate al tempo 0 e al tempo 3 mesi, sono stati raccolti ed elaborati in un database creato su piattaforma Excel, allo scopo di determinare i risultati ottenuti dalle manipolazioni.

Innanzitutto, sono stati comparati i referti dell'esame EcoColorDoppler per verificare la presenza o meno di flusso sanguigno nelle vene interessate dalla compressione, o comunque se la vascolarizzazione risulti migliorata a seguito della terapia manipolativa.

Nel confronto tra i dati pre- e post-terapia, particolare attenzione è stata allo stadio dell'ipoacusia, alla sintomatologia audiologica e vestibolare (dizziness, acufene e fullness) e ai punteggi delle prove psicometriche (THI, scala VAS e DHI), di cui sono state effettuate le medie aritmetiche delle differenze dei punteggi, allo scopo di valutare se la metodica RIMA® abbia portato ad un miglioramento o peggioramento o a nessun cambiamento della sintomatologia e della qualità di vita del paziente.

Inoltre, è stata effettuata un'analisi dei tracciati dei VEMPs, eseguiti al tempo 0 e al tempo 3 mesi, per determinare se ad una decompressione delle vene e ad un miglioramento del drenaggio venoso cerebrospinale, corrisponda un miglioramento del drenaggio venoso dell'orecchio interno e, quindi, della funzionalità vestibolare, oggettivabile mediante una variazione della morfologia del tracciato dei VEMPs.

3. RISULTATI

3.1. Caratteristiche demografiche

Nello studio sono stati inclusi 12 pazienti affetti da malattia di Menière definita, di cui 2 maschi (16,6%) e 10 femmine (83,3%).

L'età media dei pazienti al momento della prima visita è di 41,7 anni con un range variabile da 29,6 a 49,2 anni: 8 pazienti (66,7%) hanno un'età compresa tra 40 e 50 anni.

3.2. Valutazioni al tempo 0 (pre-terapia)

Risultati vascolari

I pazienti del campione oggetto di studio, alla prima valutazione all'EcoColorDoppler, risultano positivi alla diagnosi di Sindrome Compressiva Venosa, in particolare 10 pazienti (83,3%) presentano compressioni bilateralmente, mentre in 2 pazienti (16,7%) sono presenti solo a sinistra.

I risultati dell'ECD, per quanto concerne le vene giugulari (valutate in posizione ortostatica e clinostatica) sono riportati mediante l'istogramma della figura 4.

È possibile osservare che su un totale di 18 compressioni (Black e White compressions), 8 compressioni (44,4%) interessano la vena giugulare destra in posizione ortostatica. Sul totale, il 77,7% delle compressioni sono definite come Black compressions.

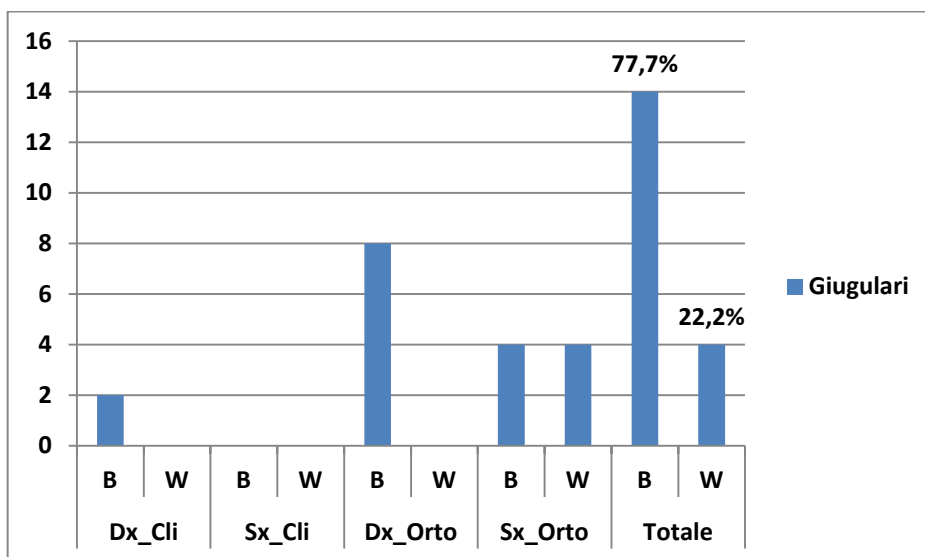


Figura 4 Risultati ECD delle vene giugulari

Di seguito, invece, è riportato il prospetto delle compressioni venose per quanto riguarda le vene vertebrali (figura 5): nel campione di studio sono presenti 8 compressioni di tipo Black (57,1%) su un totale di 14 compressioni delle vene vertebrali.

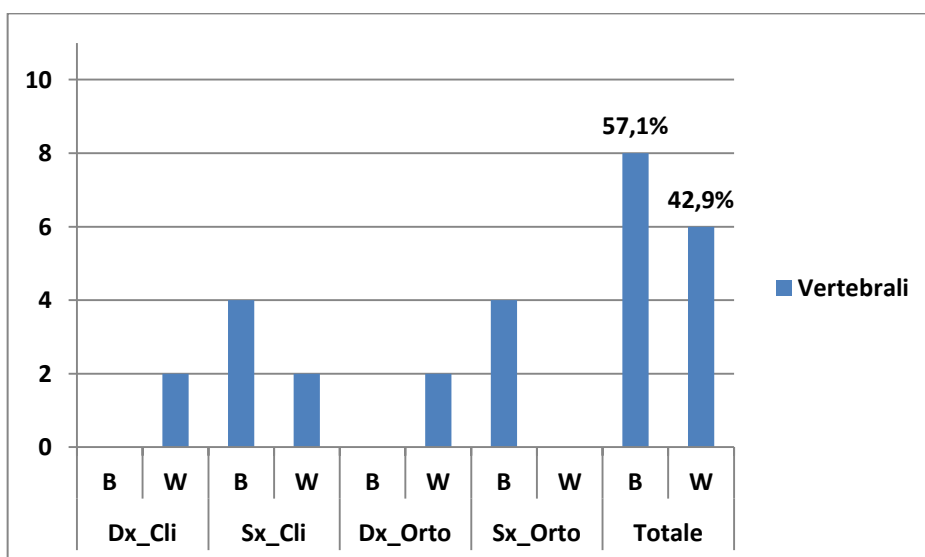


Figura 5 Risultati ECD delle vene vertebrali

Risultati audiologici e vestibolari

La malattia di Menière risulta bilaterale in 10 casi (83,3%) e monolaterale in 2 casi (16,7%).

L'entità dell'ipoacusia nelle orecchie affette da malattia di Menière (22 orecchie) risulta ampiamente variabile con pure tone average (0,5-3 kHz) compresa tra 12,5 e 120 dB HL; più in dettaglio, alla luce dei criteri del Committee on Hearing and Equilibrium of the American Academy of Otolaryngology, Head and Neck Surgery : in 8 orecchie (36,4%) il deficit è classificato allo stadio 1, 6 orecchie (27,3%) sono state classificate nello stadio 4 e in 2 di queste è stata rilevata un'anacusia (PTA \geq 120 dB HL); 4 orecchie (18,2%) hanno un'ipoacusia allo stadio 3 e 4 orecchie (18,2%) allo stadio 2.

Di seguito è riportata la rappresentazione, mediante istogramma, dello stadio dell'ipoacusia nelle orecchie meniereiche del campione di studio (figura 6).

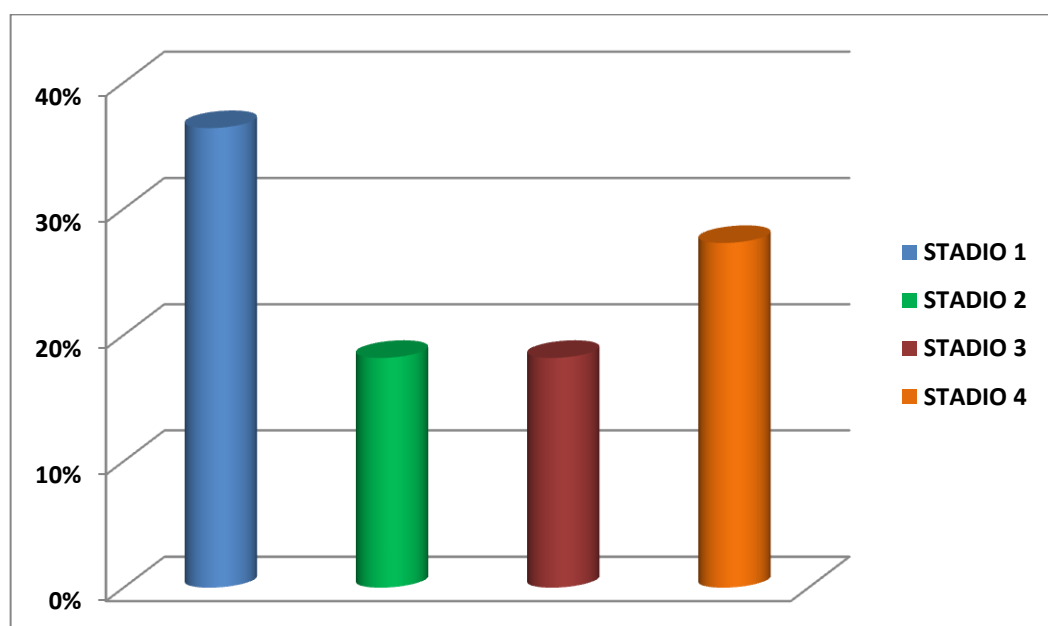


Figura 6 Entità dell'ipoacusia classificata nei vari stadi

Per quanto concerne la sintomatologia associata alla perdita uditiva, gli acufeni sono stati riferiti da tutti i soggetti (100%), 10 pazienti (83,3%) hanno accusato fullness e 8 pazienti (66,7%) hanno lamentato dizziness (figura 7).

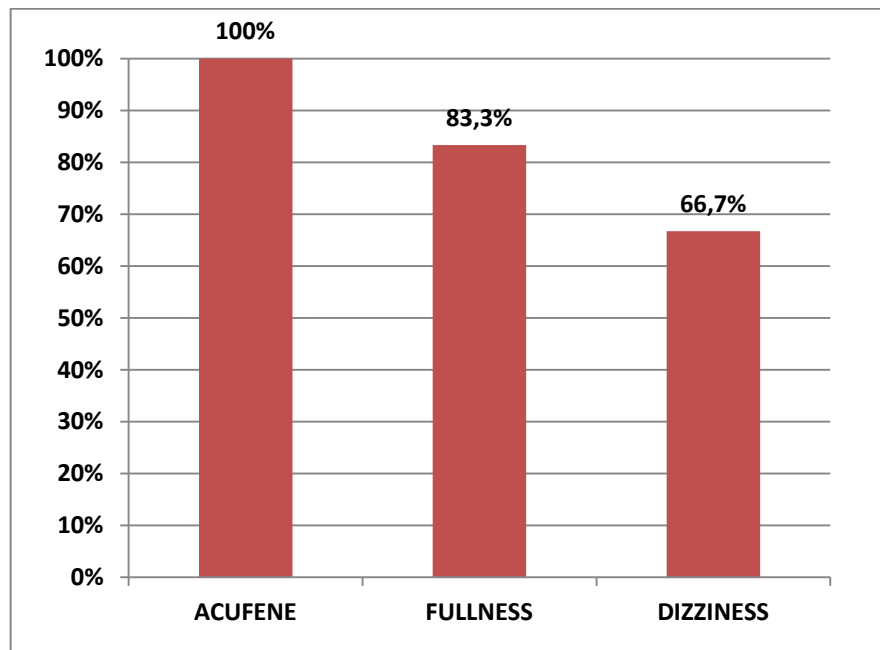


Figura 7 Sintomi associati a ipoacusia

Per perseguire lo scopo dello studio, si rivela utile analizzare i punteggi dei questionari psicometrici: per quanto riguarda il questionario THI sull'acufene, il punteggio medio è di 63.7 (grado severo), con un range variabile da 26 a 94 . Il grafico in figura 8 riporta il grado di impatto dell'acufene sui soggetti del campione di studio, in particolare, in metà dei pazienti (50%) il sintomo audiologico è risultato soggettivamente catastrofico, in 2 pazienti (16,7%) l'acufene è di grado moderato e in 4 soggetti (33,3%) il sintomo è percepito come lieve.

Secondo la scala VAS, l'intensità media dell'acufene è di 7.5.

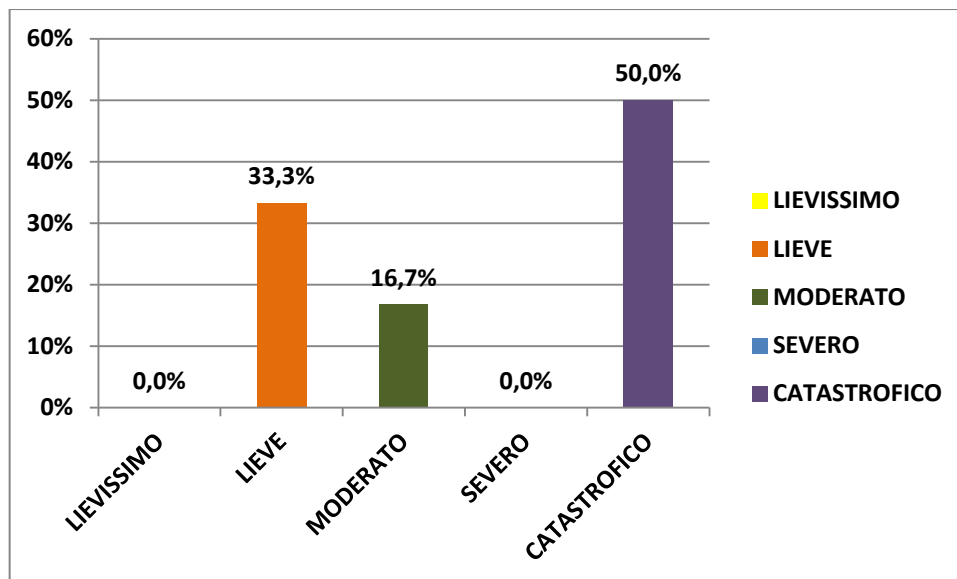


Figura 8 Classificazione dei punteggi del THI

Un' analisi analoga alla precedente si effettua per quanto riguarda il disequilibrio (dizziness) e per quantificare la sensazione soggettiva di disabilità dei pazienti.

L'istogramma in figura 9 mostra i punteggi ottenuti dai soggetti nel questionario DHI, classificati secondo le rispettive categorie.

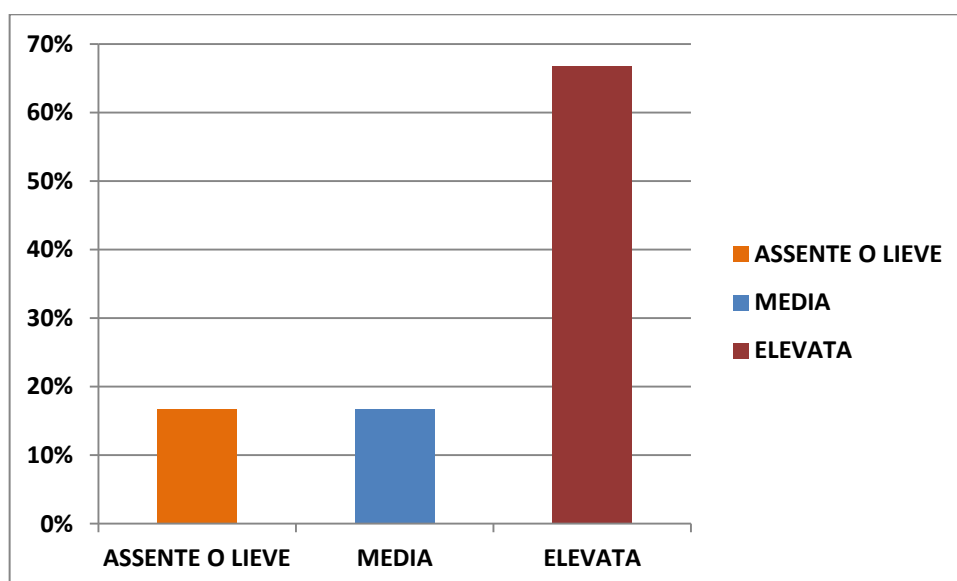


Figura 9 DHI-dizziness: grado disabilità

I punteggi totali del DHI sono ampiamente variabili da 0 a 100, con uno score medio di 57.3. Dal grafico in figura 9 è possibile osservare che nel 66,7% dei soggetti tale sintomatologia ha un elevato impatto sulla qualità di vita del soggetto.

Inoltre, per quanto riguarda lo studio dei VEMPs, in 4 pazienti (33,3%) i Potenziali Vestibolari sono presenti bilateralmente con valori di latenza e ampiezza nella norma, mentre in 8 pazienti (66,7%) essi sono risultati assenti o alterati; più in dettaglio, in 4 di quest'ultimi 8 pazienti i VEMPs sono assenti unilateralmente e nei restanti 4 soggetti il calcolo dell'Asymmetry Ratio è maggiore del 40%, per cui un emisistema vestibolare è patologico rispetto all'altro che ha evidenziato risposte rientranti nella norma.

3.3. Valutazione al tempo 3 mesi (post-terapia)

Risultati vascolari

Dopo 3 mesi di trattamento, l'esame ECD ha mostrato 0 compressioni nelle vene giugulari (prima delle manipolazioni, si ricorda, che si erano rilevate 18 compressioni in tali vene); invece, nelle vene vertebrali si sono evidenziate 4 Black compressions e 2 White compressions.

Il seguente istogramma (figura 10) offre un confronto, in riferimento alle vene vertebrali, tra i dati degli ECD effettuati al tempo 0 e i dati dopo i 3 mesi di manipolazioni: è possibile osservare una riduzione del 50% (4/8) nel numero totale delle Black compressions, e una riduzione del 66,7% (2/6) per le White compressions.

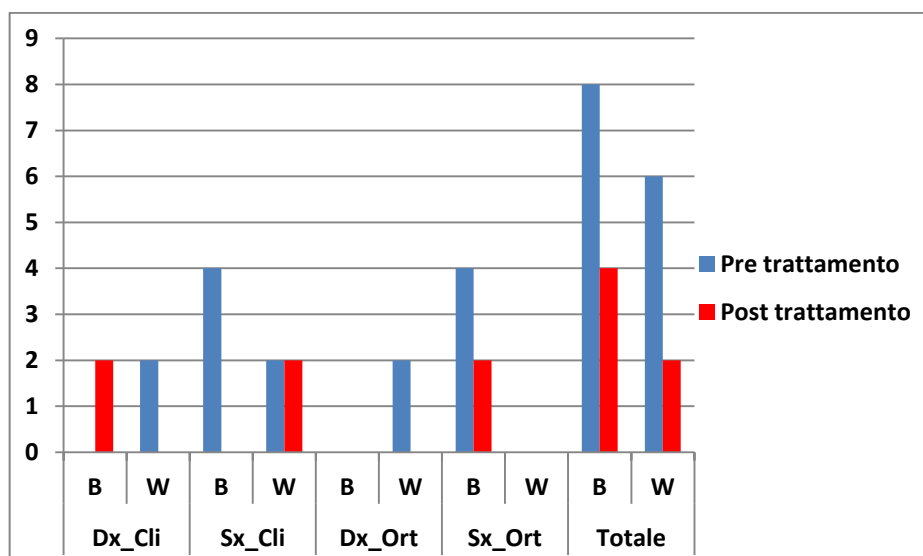


Figura 10 Risultati ECD pre- e post-manipolazione RIMA® (vene vertebrali)

Risultati audiologici e vestibolari

Il prospetto delle ipoacusie nel campione di studio, dopo 3 mesi di manipolazioni, non differisce dalla prima valutazione effettuata e riportata nel paragrafo precedente; infatti, dalle audiometrie tonali eseguite sono stati rilevati risultati simili e le pure tone average, calcolate per ogni paziente, non hanno riportato cambiamenti significativi tali da classificare le rispettive soglie uditive in una classe differente. Solo in 2 pazienti (16,7%), un orecchio ha riportato una variazione dello stadio dell'ipoacusia, dallo stadio 3 allo stadio 2.

Comunque, si ritiene utile riportare i casi interessanti di due pazienti: in figura 11 si osserva un soggetto, con anacusia nell'orecchio sinistro, che al secondo esame audiometrico ha riportato, nel medesimo orecchio, la presenza di nuovi residui uditivi per le frequenze medio-gravi (125-1000 Hz); nel secondo caso (figura 12), invece, si è riscontrato un miglioramento di almeno 20 dB per le basse frequenze dell'orecchio sinistro e, per l'orecchio destro, il passaggio dell'ipoacusia dallo stadio 3 allo stadio 2.

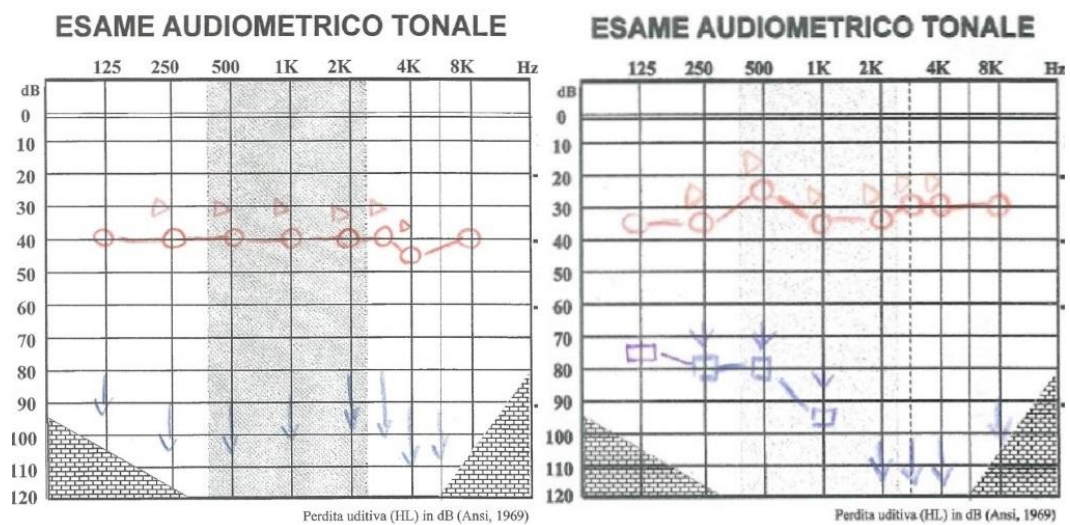


Figura 11 Paziente C.S: audiometria pre- (a sinistra) e audiometria post-trattamento (a destra)

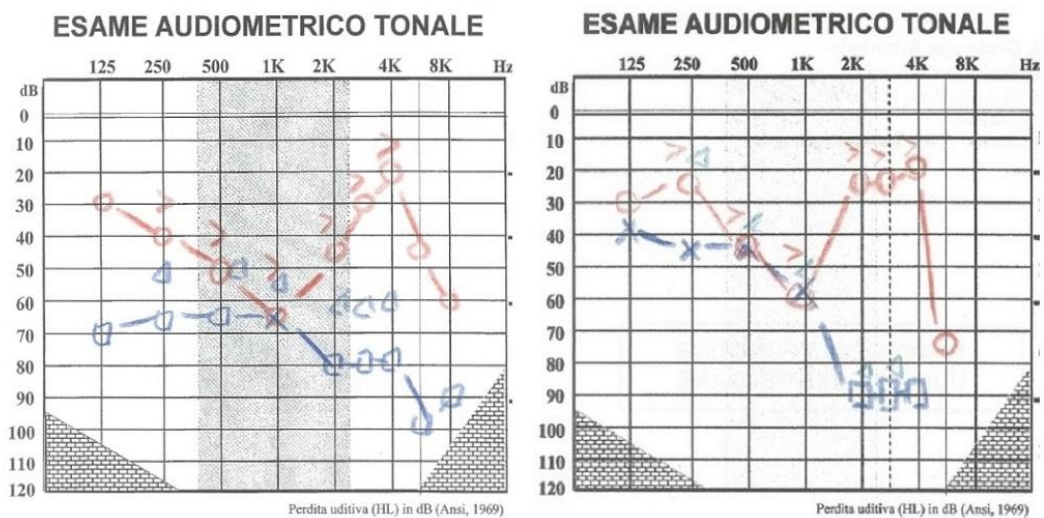


Figura 12 Paziente D.B.A: audiometria pre- (a sinistra) e audiometria post-trattamento (a destra)

Per quanto riguarda la sintomatologia associata all'ipoacusia, 10 pazienti (83,3%) riferiscono acufeni, 2 soggetti (16,7%) hanno accusato fullness e 2 soggetti (16,7%) hanno lamentato vertigini (figura 13).

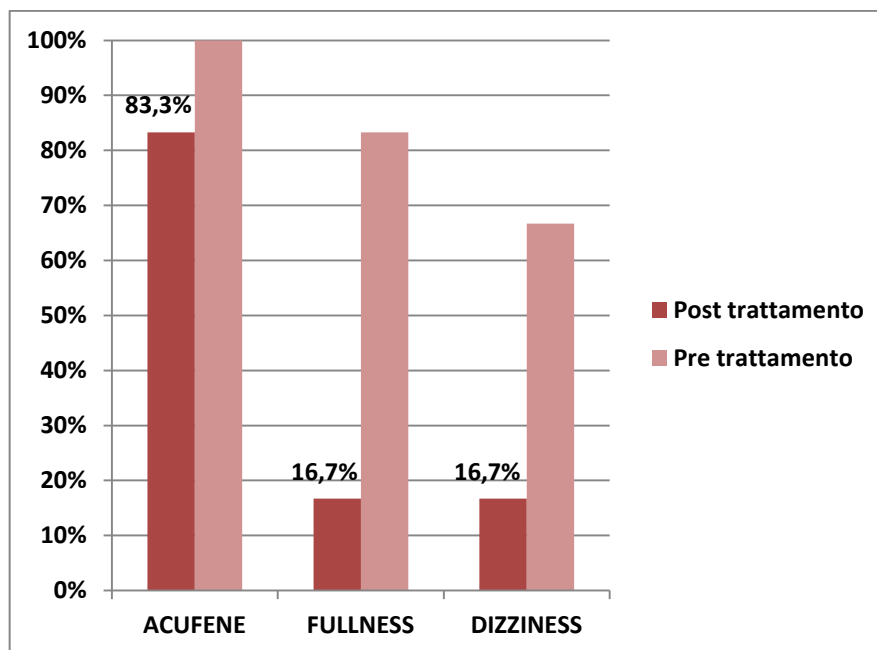


Figura 13 Sintomi associati a ipoacusia (confronto pre- e post-terapia)

Dal grafico si evince, quindi, che 2 pazienti (16,7%) non hanno accusato la presenza di acufene nella valutazione post-terapia.

Sebbene l'acufene sia presente nell'83,3% del campione di studio, occorre analizzare i nuovi punteggi ottenuti nei questionari psicometrici: il punteggio medio del questionario THI è di 48 (grado moderato), con un range variabile da 0 a 84, perciò risulta una riduzione, rispetto al punteggio medio del primo questionario somministrato, di 15.7.

Nella successiva figura 14 si riporta la rappresentazione del grado di impatto dell'acufene sul campione di studio, nel pre- e post-terapia: nel 50% dei pazienti l'acufene è moderato, 2 soggetti (16,7%) lo percepiscono come catastrofico, in altri 2 pazienti (16,7%) è stato classificato come severo e nei restanti 2 pazienti(16,7%) il sintomo è di grado lieve.

L'intensità media dell'acufene, in base alla media dei valori delle scale VAS, è di 5.2, con una diminuzione di 2.3 rispetto al valore ottenuto nella precedente valutazione.

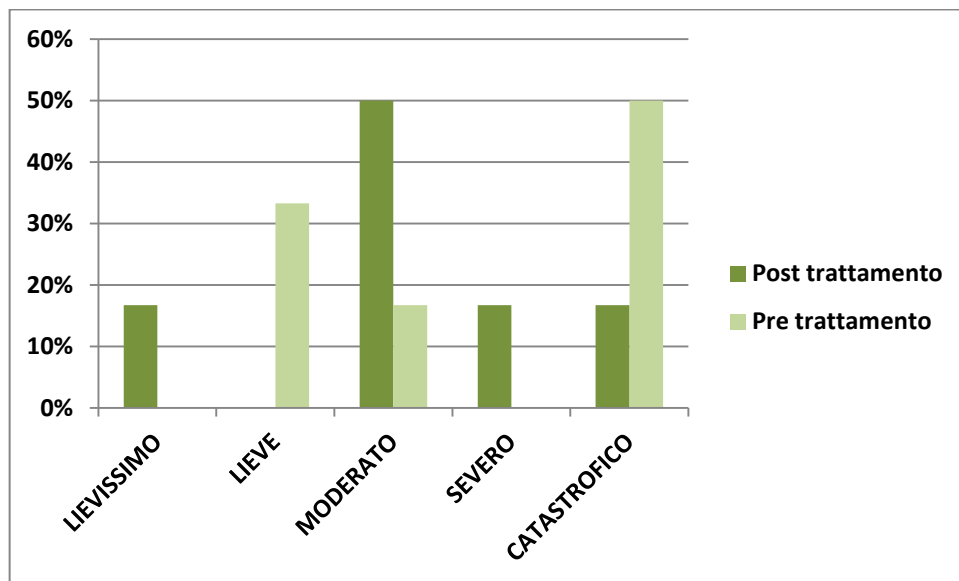


Figura 14 Classificazione dei punteggi del THI (confronto pre- e post-terapia)

Di seguito si mostrano le classi dei punteggi ottenuti dal campione di studi nel questionario DHI (figura 15): in 8 pazienti (66,7%) il sintomo è assente o genera solo lieve disabilità.

Il punteggio medio è di 24, con un range che va da 0 a 46; il decremento medio del valore del DHI, rispetto alla prima visita, risulta quindi di 33.3.

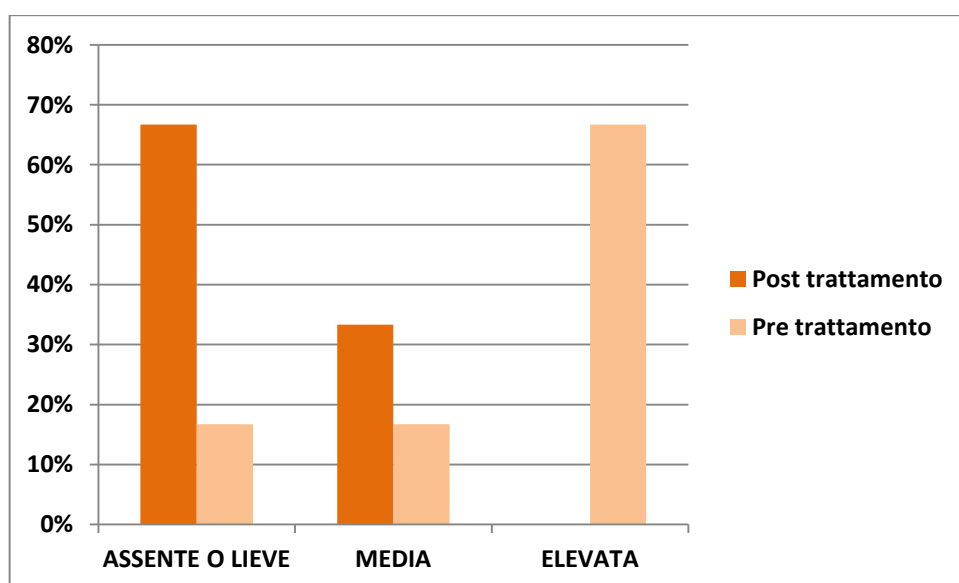


Figura 15 DHI - dizziness: grado di disabilità (confronto pre- e post-terapia)

Infine, dallo studio dei VEMPs, effettuati in questa seconda valutazione, è emerso che in 10 pazienti (83,3%) i tracciati sono normali con valori di latenza e ampiezza rientranti nella norma, mentre in 2 soggetti (16,7%) sono risultati invariati rispetto alla precedente visita, ovvero assenti unilateralmente.

4. DISCUSSIONE

Recenti studi hanno confermato l'ipotesi che nei pazienti affetti da malattia di Menière il drenaggio venoso dell'orecchio interno è compromesso e hanno dimostrato, quindi, che l'Insufficienza Venosa Cronica Cerebrospinale (CCSVI) può essere considerata un nuovo pattern vascolare presente in tali pazienti [3].

Negli ultimi anni, in particolare, si è evidenziata la Sindrome Compressiva Venosa delle vene del collo (SCV) come una nuova condizione emodinamica causante la CCSVI e che, di conseguenza, è possibile rilevare nei pazienti affetti da malattia di Menière.

In seguito agli ultimi risultati ottenuti, la Sindrome Compressiva Venosa ha suscitato notevole interesse negli Otorinolaringoiatri e Flebologi e, soprattutto, ha allargato gli orizzonti nello studio dell'eziologia della malattia di Menière; tuttavia permangono ancora alcuni interrogativi circa il ruolo della SCV nell'idrope endolinfatica e, quindi, circa i meccanismi patogenetici alla base dell'associazione di queste due patologie.

La diagnosi di SCV viene formulata mediante l'esecuzione dell'EcoColorDoppler dei vasi venosi del collo che permette, con l'ausilio di test di rotazione del collo, di identificare agevolmente la presenza di compressioni che ostacolano, in parte o del tutto, il flusso delle vene giugulari interne o delle vene vertebrali. Le compressioni rilevate sono classificate in Black e White, in base ai criteri della Consensus Conference dell'Osservatorio Nazionale Epidemiologico sulla CCSVI-2013 utilizzati nel presente studio.

La SCV coinvolge diversi apparati e molti muscoli possono essere responsabili della compressione delle vene; di conseguenza sono possibili

molteplici trattamenti decompressivi, ma, negli ultimi anni, si sta affermando sempre più la nuova tecnica manipolativa sviluppata dal Dr. Domenico Ricci di Bari e, come riportano Mandolesi e collaboratori nel loro ultimo studio del 2015, tale metodica ha mostrato risultati incoraggianti per il ripristino del drenaggio nei soggetti con SCV [5-8].

Il presente studio è basato sull'ipotesi che nei pazienti con malattia di Menière siano presenti compressioni delle vene giugulari interne e/o delle vene vertebrali che non permettano il drenaggio fisiologico endolinfatico, e che, a seguito di sedute di manipolazioni secondo la tecnica RIMA® per il riequilibrio cranio-cervicale, tali pazienti possano trarre beneficio nel miglioramento della sintomatologia audiologica e vestibolare.

I report disponibili in letteratura documentano un'incidenza delle forme bilaterali della malattia di Menière fino al 50-60%: la popolazione studiata ha riportato frequenze più elevate, in quanto le forme bilaterali costituiscono l'83,3% del totale.

Il quadro clinico che emerge dal presente lavoro risulta largamente congruente con i dati riportati dalla letteratura scientifica: nelle orecchie affette da malattia di Menière la perdita uditiva presenta entità variabile, anche se prevalgono le ipoacusie allo stadio 1 e allo stadio 4. Per quanto riguarda i sintomi aggiuntivi all'ipoacusia e caratteristici della patologia (acufeni, fullness e vertigini), essi sono stati rilevati con un'alta percentuale: tutti i pazienti lamentavano acufeni, che è risultato, in media, di grado severo, l'83,3% accusavano fullness e il 66,7% riferivano vertigini caratterizzato da un elevato grado di disabilità, come risultato dai questionari psicometrici somministrati.

Similmente alle percentuali ottenute dagli altri lavori disponibili in letteratura, i VEMPs nel presente campione di studio sono risultati assenti/alterati unilateralmente nel 66,7% e i dati ottenuti non sembrano suggerire un'associazione tra le risposte VEMPs e il lato interessato dalla

malattia di Menière.

Tutti i pazienti del campione di studio sono risultati positivi alla diagnosi di Sindrome Compressiva Venosa, in particolare le compressioni sono state rilevate monolateralmente in 2 pazienti, i quali sono affetti da labirintopatia bilaterale, perciò non sembra esserci una correlazione tra il lato della vena compressa e la monolateralità/bilateralità della malattia di Menière. Inoltre, dagli EcoColorDoppler effettuati sono emerse compressioni prevalentemente di tipo Black, con una percentuale del 77,7% per quanto riguarda le vene giugulari interne e del 57,1% per le vene vertebrali.

Dopo 3 mesi di manipolazioni secondo la tecnica RIMA[®], la seconda valutazione vascolare, effettuata a distanza di circa una settimana dalla fine della terapia, ha mostrato una notevole riduzione del numero delle compressioni, in particolare le vene giugulari interessate dalla compressione sono risultate totalmente visibili all'EcoColorDoppler, invece, per quanto riguarda le vene vertebrali, si è avuta una riduzione tra il 50 e il 67% del numero delle compressioni; questi dati sembrano confermare l'efficacia di tale metodica nel miglioramento del drenaggio venoso cerebrospinale, in particolare delle vene giugulari interne.

Tale miglioramento del drenaggio venoso non sembra tradursi in un miglioramento significativo dell'entità dell'ipoacusia, in quanto la classificazione del grado di ipoacusia nel post-trattamento non differisce dalla classificazione pre-trattamento. In 2 pazienti sono stati rilevati dei miglioramenti della soglia uditiva, notevoli rispetto alla situazione audiologica al momento della prima visita, e riferiti anche dai soggetti; tuttavia, seppur incoraggianti, si tratta di cambiamenti minimi, poco significativi e da monitorarne la stabilità nel tempo per poter dimostrare un'azione del trattamento manipolativo sull'ipoacusia.

Alquanto positivo, invece, risulta il confronto tra le incidenze dei sintomi audiologici e vestibolari nella prima e seconda valutazione e, in particolare, tra i punteggi ottenuti nei questionari psicometrici: fullness e dizziness sono accusati dal solo 16,7% dei pazienti, mentre l'acufene permane nell'83,3% dei soggetti, una percentuale ancora elevata, ma accompagnata da una notevole riduzione dei valori dei test psicometrici. Infatti, nella seconda valutazione, l'acufene risulta di grado moderato con un punteggio THI di 48 (alla prima visita, THI = 63.7) e un'intensità media di 5.2 seconda la scala VAS (diminuita di 2.3 rispetto alla prima visita).

Anche per quanto riguarda l'instabilità (dizziness), che alla prima valutazione risultava invalidante per i pazienti, si è registrato un notevole calo del punteggio del questionario DHI, dimostrando un miglioramento della qualità di vita dei soggetti. Tali risultati, quindi, sembrano dimostrare un effetto diretto del trattamento manipolativo sul miglioramento della sintomatologia nei pazienti menierici.

Tuttavia, i dati a disposizione si sono rivelati insufficienti per uno studio sulla vertigine e sul numero delle crisi vertiginose prima e dopo il trattamento in quanto, nei 12 mesi precedenti la prima valutazione, il 66,7% dei pazienti non aveva avuto più crisi vertiginose ma solo episodi di instabilità.

In 8 pazienti, i VEMPs risultavano assenti o alterati nella prima valutazione, ma il 75% di essi hanno registrato un miglioramento della funzionalità vestibolare nella seconda valutazione, come emerge dai nuovi tracciati in cui si rilevano valori di ampiezza e latenza perfettamente nella norma. Quindi, i trattamenti manipolativi, migliorando il drenaggio venoso dell'orecchio interno, sembrerebbero aver generato degli effetti positivi sulla morfologia delle risposte dei VEMPs.

5. CONCLUSIONI

I risultati preliminari di questo studio hanno permesso di trarre alcune indicazioni utili nella gestione del paziente affetto da malattia di Menière. In prima istanza, risulta fondamentale la valutazione vascolare mediante EcoColorDoppler dei vasi venosi del collo, in quanto la Sindrome Compressiva Venosa può essere considerata come un ulteriore meccanismo eziopatogenetico, in aggiunta a molti altri già noti, che definisce la malattia di Menière come multifattoriale.

In secondo luogo, il trattamento manipolativo decompressivo RIMA® sembra utile per il ripristino del drenaggio venoso dell'orecchio interno e per il miglioramento dei sintomi audiologici e vestibolari (acufene, fullness e dizziness) nei soggetti affetti da malattia di Menière e da SCV. Quindi, in tali pazienti, la metodica RIMA®, sembra essere una valida alternativa alle soluzioni terapeutiche, talvolta invasive, che vengono proposte nel trattamento del paziente menierico.

Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per confermare e validare questi risultati, in particolare selezionando pazienti colpiti da frequenti crisi vertiginose al fine di determinare se tale metodica apporti o meno dei benefici sul sintomo vertigine e sul numero degli episodi; inoltre è fondamentale un periodo di follow-up più lungo allo scopo di monitorare i pazienti a lungo termine per valutare la stabilità dei risultati ottenuti dalla terapia.

6. ALLEGATI

Tinnitus Handicap Inventory (THI)

1C. L'acufene vi fa sentire disperati?	Si	A volte	No
2E. Pensate che l'acufene rappresenti un grande problema?	Si	A volte	No
3F. Avete difficoltà ad addormentarvi a causa dell'acufene?	Si	A volte	No
4C. Pensate di non potervene liberare?	Si	A volte	No
5F. L'acufene vi rende difficile la concentrazione?	Si	A volte	No
6F. La sonorità dell'acufene copre le voci delle altre persone?	Si	A volte	No
7E. L'acufene vi fa arrabbiare?	Si	A volte	No
8F. L'acufene vi fa sentire confusi?	Si	A volte	No
9F. L'acufene ha un'influenza negativa sulla vostra vita sociale?	Si	A volte	No
10E. Vi sentite disperati a causa del vostro acufene?	Si	A volte	No
11C. Pensate di avere una grave malattia a causa del vostro acufene?	Si	A volte	No
12F. L'acufene vi rende difficile godervi la vita?	Si	A volte	No
13F. L'acufene interferisce con la vostra attività lavorativa o domestica?	Si	A volte	No
14F. L'acufene vi rende irritabili?	Si	A volte	No
15F. L'acufene vi rende più difficile la lettura?	Si	A volte	No
16E. L'acufene vi rende veramente nervosi?	Si	A volte	No
17E. Pensate che l'acufene crei tensioni nei vostri rapporti con famiglia e amici?	Si	A volte	No
18F. Ritenete sia difficile estraniarvi dall'acufene e pensare ad altro?	Si	A volte	No
19C. Pensate di non avere alcun controllo sull'acufene?	Si	A volte	No
20F. L'acufene vi fa sentire affaticati?	Si	A volte	No
21E. L'acufene vi fa sentire depressi?	Si	A volte	No
22E. L'acufene vi fa sentire ansiosi?	Si	A volte	No
23C. Pensate di non poter più sopportare il vostro acufene?	Si	A volte	No
24F. L'acufene peggiora in condizioni di maggiore stress?	Si	A volte	No
25E. L'acufene vi rende insicuri?	Si	A volte	No

Dizziness Handicap Inventory (DHI)

1P. Il suo problema aumenta guardando in alto?	Si	A volte	No
2E. A causa del suo problema si sente frustrato/a?	Si	A volte	No
3F. A causa del suo problema limita i suoi viaggi di lavoro o di svago?	Si	A volte	No
4P. Camminare lungo un corridoio di un supermarket aumenta il suo problema?	Si	A volte	No
5F. A causa del suo problema ha difficoltà a coricarsi o alzarsi dal letto?	Si	A volte	No
6F. Il suo problema limita significativamente la sua partecipazione ad attività sociali come andare fuori a cena, o al cinema, o a ballare, o partecipare ad una festa?	Si	A volte	No
7F. A causa del suo problema ha difficoltà a leggere?	Si	A volte	No
8P. Effettuare attività sportive o di ballo o svolgere lavori domestici come spazzare o mettere via i piatti, aumenta il suo problema?	Si	A volte	No
9E. A causa del suo problema, è preoccupato/a se deve uscire da casa senza essere accompagnato/a da qualcuno?	Si	A volte	No
10E. A causa del suo problema si sente imbarazzato/a di fronte ad altri?	Si	A volte	No
11P. Movimenti veloci della sua testa aumentano il problema?	Si	A volte	No
12F. A causa del suo problema evita luoghi alti?	Si	A volte	No
13P. Girarsi nel letto aumenta il suo problema?	Si	A volte	No
14F. A causa del suo problema è difficile per lei eseguire lavori di casa faticosi o di precisione?	Si	A volte	No
15E. A causa del suo problema teme che la gente possa pensare che lei sia intossicato?	Si	A volte	No
16F. A causa del suo problema le è difficile passeggiare da solo/a?	Si	A volte	No
17P. Camminare sul marciapiede aumenta il suo problema?	Si	A volte	No
18E. A causa del suo problema le è difficile concentrarsi?	Si	A volte	No
19F. A causa del suo problema le è difficile camminare in casa al buio?	Si	A volte	No
20E. A causa del suo problema ha paura di restare solo/a a casa?	Si	A volte	No
21E. A causa del suo problema si sente handicappato/a?	Si	A volte	No
22E. Il suo problema ha causato difficoltà nelle relazioni con qualcuno della sua famiglia o dei suoi amici?	Si	A volte	No
23E. A causa del suo problema si sente depresso/a?	Si	A volte	No
24F. Il suo problema interferisce con il lavoro o le responsabilità?	Si	A volte	No
25P. Piegarci in avanti aumenta il suo problema?	Si	A volte	No

7. **BIBLIOGRAFIA**

1. Albera R, Rossi G. *Disturbi dell'equilibrio*. In: Otorinolaringoiatria. 2^a ed., Torino: Ed. Minerva Medica 2008; pp 87-117
2. Barbara M. *Malattia di Menière*. In: Manuale di otorinolaringoiatria-dalla ricerca scientifica alla pratica clinica. 4^a ed., Firenze: Ed. SEE 2006; 1: 279-285
3. Filippo R, Ciciarello F, Attanasio G, Mancini P, Covelli E, Agati L, Fedele F, Viccaro M. *Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with Menière's disease*. Eur Arch Otorhinolaryngol 2015; 272: 77-82
4. Godlowsky Z . *Hyperosmosis of endolymph as primary pathogenic mechanism of Menière's Disease and its clinical management*. Acta Otolaryngol Suppl 1972; 299: 1-36
5. Mandolesi S, d'Alessandro A, Ciccone M M, Zito A, Niglio T, Manconi E, Mandolesi D, D'Alessandro A, Bruno A, Fedele F. *Italian Chronic Cerebrospinal Venous Insufficiency National Epidemiological Observatory methodology and preliminary data*. Veins and Lymphatics 2014; 3 (4707): 97-102
6. Mandolesi S, Manconi E, Niglio T, D'Alessandro A, Orsini A, Mandolesi D, Fedele F. *Incidence of anatomical compressions of the internal jugular veins with full block of their flow in patients with chronic cerebro-spinal venous insufficiency and multiple sclerosis*. In: Allegra C, Antignani PL, eds. Proc. 21st Eurochap – IUA – European Chapter Congress of the International Union of Angiology. Sept 28-Oct 1 2013, Rome, Italy. Torino: Ed. Minerva Medica 2013; pp 12-17

7. Mandolesi S, Ricci D, d'Alessandro A. *La Sindrome Compressiva Venosa delle vene di drenaggio encefalico: luci ed ombre*. Nautilus:Viaggio al centro della salute. A. 8, n. 3 (2014); pp 21-24
8. Mandolesi S, Ricci D. *Internal jugular Venous Compression Syndrome: hemodynamic outcomes after cervical vertebral decompression manipulation*. Ann Ital Chir 2015; 86: 114-116
9. Martini A, Prosser S, Aimoni C, Bovo R, Ciorba A, Trevis P. *Patologie dell'udito*. In: Audiologia e foniatria. Torino: Omega Ed. c. 2011; pp 250-154
10. Martini A, Prosser S, Aimoni C, Bovo R, Ciorba A, Trevis P. *Premesse di anatomo-fisiologia e di embriologia*. In: Audiologia e foniatria. Torino: Omega Ed. c. 2011; pp 14-20
11. Maurizi M. *Anatomofisiologia dell'apparato vestibolare e delle sue connessioni*. In Audiovestibologia Clinica. 2^a ed., Napoli: Ed. Idelson-Gnocchi 2000; pp 307-336
12. Trevisi M, Ricci D. *Anatomia dell'orecchio interno*. In: Anatomia funzionale dell'apparato audio-fonatorio. Milano: Casa Editrice Ambrosiana. c. 1998; pp 29-72
13. Tronti M. *Malattia di Menière e Insufficienza Venosa Cronica Cerebrospinale*. Advanced Therapies:Terapia d'avanguardia. A. 2, n. 3 (2013); pp 42-49
14. Zamboni P, Morovic S, Menegatti E, Viselner G, Nicolaidis AN. *Screening for chronic cerebrospinal venous insufficiency (CCSVI) using ultrasound-recommendations for a protocol*. Int Angiol 2011; 30(6): 571-597
15. Zamboni P. *The big idea: iron-dependent inflammation in venous disease and proposed parallels in multiple sclerosis*. J R Soc Med 2006; 99(11): 589-593

