

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FIRENZE

FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIRURGICHE SPECIALISTICHE

XXIV° Ciclo del Dottorato di Ricerca in

**“La chirurgia conservativa e riparatrice della testa e del collo”**

Coordinatore: Prof. Ugo Menchini

**MED 32**

**“La Diagnosi audiologica e vestibolare**

**dei tumori dell’angolo ponto-cerebellare:**

**nuova proposta di screening per l’accesso alla neuroimaging”**



Dott. Rudi Pecci

Specialista in Audiologia e Foniatria

Coordinatore:

Prof. Ugo Menchini

Relatore:

Dott. Paolo Vannucchi

<b>INDICE</b>	p. 1
<b>1. SCOPO DEL LAVORO</b>	p. 5
<b>2. INTRODUZIONE</b>	p. 8
<b>3. ASPETTI STORICI</b>	p. 10
3.1 <i>L'era della scoperta</i>	p. 11
3.2 <i>L'era pre-chirurgica</i>	p. 11
3.3 <i>I pionieri della chirurgia</i>	p. 12
3.4 <i>L'era di Cushing</i>	p. 12
3.5 <i>L'era di Dandy</i>	p. 13
3.6 <i>L'era moderna</i>	p. 14
<b>4. EPIDEMIOLOGIA</b>	p. 16
<b>5. BIOLOGIA TUMORALE</b>	p. 19
5.1 <i>Patogenesi</i>	p. 20
5.2 <i>Genetica molecolare</i>	p. 21
5.3 <i>Meccanismi molecolari</i>	p. 23
5.4 <i>Meccanismi endocrini</i>	p. 24
5.5 <i>Radiazioni</i>	p. 26
<b>6. ANATOMIA PATOLOGICA</b>	p. 27
6.1 <i>Aspetti macroscopici</i>	p. 28
6.2 <i>Istopatologia</i>	p. 28
<b>7. CARATTERISTICHE DI CRESCITA</b>	p. 30
7.1 <i>Pattern di crescita</i>	p. 31
7.2 <i>Velocità di crescita</i>	p. 33
7.3 <i>Misurazione dei neurinomi dell'acustico</i>	p. 36
<b>8. MANIFESTAZIONI CLINICHE</b>	p. 38

<i>8.1 Presentazione clinica tipica</i>	p. 39
<i>8.2 Sintomi e segni</i>	p. 40
<b>9. DIAGNOSI</b>	p. 48
<i>9.1 Protocollo diagnostico</i>	p. 49
<i>9.2 Diagnosi audiologica</i>	p. 51
<i>9.3 Test vestibolari</i>	p. 54
<i>9.4 Radiologia</i>	p. 58
<i>9.5 Ritardo diagnostico</i>	p. 62
<b>10. GESTIONE DEL PAZIENTE</b>	p. 64
<i>10.1 Osservazione</i>	p. 65
<i>10.2 Microchirurgia</i>	p. 66
<i>10.3 Radioterapia</i>	p. 117
<b>11. ESPERIENZA PERSONALE</b>	p. 128
<b>12. HEAD SHAKING TEST (HST)</b>	p. 130
<i>12.1 Metodica di esecuzione</i>	p. 131
<i>12.2 Parametri di risposta</i>	p. 132
<i>12.3 Meccanismo fisiopatogenetico</i>	p. 133
<i>12.4 Specificità e sensibilità</i>	p. 137
<b>13. HEAD IMPULSE TEST (HIT)</b>	p. 138
<i>13.1 Metodica di esecuzione</i>	p. 139
<i>13.2 Parametri di risposta</i>	p. 141
<i>13.3 Meccanismo fisiopatogenetico</i>	p. 143
<i>13.4 Specificità e sensibilità</i>	p. 150
<b>14. TEST DI IPERVENTILAZIONE</b>	p. 152
<i>14.1 Principi di fisiopatologia</i>	p. 153
<i>14.2 Modalità di esecuzione</i>	p. 155

<i>14.3 Tipi di risposta</i>	p. 155
<i>14.4 Considerazioni</i>	p. 156
<b>15. POTENZIALI EVOCATI VESTIBOLARI MIOGENI CERVICALI (cVEMPs)</b>	p. 158
<i>15.1 Basi neuro-anatomo-fisiologiche</i>	p. 160
<i>15.2 I cVEMPs in letteratura</i>	p. 163
<i>15.3 Assetto di registrazione</i>	p. 165
<i>15.4 Interpretazione dei tracciati</i>	p. 170
<i>15.5 Indicazioni e limiti dei cVEMPs</i>	p. 178
<i>15.6 Algoritmo operativo</i>	p. 182
<b>16. MATERIALE E METODO</b>	p. 184
<i>16.1 Head Shaking Test (HST)</i>	p. 186
<i>16.2 Head Impulse Test (HIT)</i>	p. 187
<i>16.3 Test di iperventilazione</i>	p. 187
<i>16.4 Potenziali Evocati Vestibolari Miogeni cervicali (cVEMPs)</i>	p. 187
<b>17. RISULTATI</b>	p. 189
<b>18. DISCUSSIONE</b>	p. 202
<i>18.1 Aspetti generali</i>	p. 203
<i>18.2 RMN</i>	p. 206
<i>18.3 Audiometria tonale</i>	p. 209
<i>18.4 ABR</i>	p. 210
<i>18.5 cVEMPs</i>	p. 214
<i>18.6 HST</i>	p. 218
<i>18.7 HIT</i>	p. 221
<i>18.8 Test di iperventilazione</i>	p. 222
<b>19. CONCLUSIONI</b>	p. 226



## **1. Scopo del lavoro**

I neurinomi dell'acustico, noti anche come schwannomi vestibolari, rappresentano circa il 9% di tutti i tumori intracranici<sup>1</sup>, e l'80% di quelli dell'angolo ponto-cerebellare<sup>2</sup>.

Essi originano dalla proliferazione incontrollata delle cellule di Schwann, o neurolemmociti, nel punto di giunzione con le cellule gliali, che circondano il nervo vestibolare. La crescita del tumore nel condotto uditivo interno e la conseguente compressione dell'VIII nervo cranico sono responsabili della sintomatologia associata: quando un paziente si presenta con una ipoacusia monolaterale lentamente ingravescente, associata ad acufene, bisogna sempre considerare la possibilità di un neurinoma dell'acustico; meno eclatanti sono di solito i sintomi vertiginoso-posturali, per l'alta capacità di compenso del sistema vestibolare. L'ulteriore crescita del tumore può portare ad una sua estensione nell'angolo ponto-cerebellare, con conseguente compressione del tronco-encefalo e del cervelletto, e comparsa di sintomi anche a carico degli altri nervi cranici (specie il V e il VI), oltre che quelli da ipertensione endocranica.

La Risonanza Magnetica (RM) con gadolinio è il gold standard per la diagnosi di neurinoma dell'acustico<sup>3</sup>, ma i Potenziali Evocati Uditivi del Tronco-Encefalo (Auditory Brainstem Responses, ABRs) rappresentano un'utile metodica di screening per l'accesso alla neuro-imaging. Il limite degli ABRs è la bassa sensibilità per i tumori di piccole dimensioni (< 2 cm): recentemente è stata riportata una percentuale di falsi negativi pari al 22% per tumori più piccoli di 15 mm nella componente extracanalare<sup>4</sup>, e una sensibilità del solo 67% per tumori intracanalari<sup>5</sup>.

Nel corso degli anni sono state proposte diverse tecniche per aumentare la sensibilità degli ABRs nella detezione dei piccoli neurinomi, dagli "Staked Derived-Band ABRs Amplitude"<sup>6</sup>, che risalgono alla fine degli anni '90, ai più recenti "Power Spectrum ABRs"<sup>7</sup>.

Lo scopo del nostro studio è verificare se è possibile raggiungere una sensibilità più alta rispetto a quella dei soli ABR, associando questo esame ai Potenziali Evocati Miogeni Vestibolari cervicali (cervical Vestibular Evoked Myogenic Potentials, cVEMPs), al test di iperventilazione, all'Head Shaking Test (HST) e all'Head Impulse Test (HIT). Per fare questo abbiamo selezionato un gruppo di pazienti con neurinoma dell'acustico di dimensioni inferiori a 2 cm, documentato alla RM, e abbiamo verificato come si comportano sia i test elettrofisiologici sia i test otoneurologici per lo studio del VOR in ciascun paziente. In particolare, abbiamo voluto verificare:

- in che percentuale di casi con ABR patologico (corrispondenti ai Veri Positivi) si associava una positività anche di uno, o più di uno, degli altri test utilizzati;
- in che percentuale di casi con ABR normale (corrispondenti ai Falsi Negativi) si rilevava una positività di uno, o più di uno, degli altri test utilizzati.

Riportiamo la nostra esperienza, e le relative considerazioni.

## **2. Introduzione**

Nella pratica clinica otoneurologica, una parte sostanziale dell'attività è dedicata alla valutazione diagnostica o alla pianificazione del trattamento del neurinoma dell'acustico.

Storicamente, questi tumori hanno avuto un posto rilevante principalmente nello sviluppo della diagnostica e della chirurgia otoneurologica. Infatti, le tecniche sviluppate per la loro identificazione e rimozione hanno catalizzato l'attenzione della diagnostica audiologica, dell'imaging otoneurologico, della microchirurgia, del monitoraggio dei nervi cranici e di molti approcci operatori innovativi che successivamente sono stati applicati ad altre patologie.

Sono tumori caratterizzati da una molteplicità di presentazioni cliniche, un armamentario diagnostico tecnologicamente sofisticato, una varietà di approcci chirurgici e pazienti che rispondono in modo favorevole alla terapia.

Considerate queste premesse non c'è da stupirsi se i neurinomi dell'acustico hanno catturato l'attenzione di molti clinici e ricercatori. L'elevato livello di interesse per queste lesioni recentemente ha consentito di compiere importanti passi in avanti nella comprensione della loro biologia oltre che nell'affinamento progressivo dei metodi diagnostici e terapeutici.

### **3. Aspetti storici**

### 3.1 L'era della scoperta

Il primo caso ben documentato e convincente di schwannoma vestibolare risale al **1777** ed è attribuito al patologo **Eduard Sandifort**<sup>8</sup>, che scrive:

*“...I discovered a small body clinging to the right auditory nerve, of such toughness that it was supposed surely to be cartilage...it clung tightly to the proxymal portion of the medulla oblongata, at that point where this nerve (the VIIIth), together with the VIIth, makes its exit, likewise insinuating itself into the foramen as an obstruction in the interior of the petrus portion of the temporal bone, which said nerve enters. And so, this little body, hiding in the recess of the brain, is to be considered as the cause of deafness in this case. To it there was neither medicinal nor manual access, the case being therefore entirely incurable”.*

### 3.2 L'era pre-chirurgica

Il XIX° secolo fu un periodo di studi clinici ed esami autoptici, durante i quali furono riportate numerose relazioni clinico-patologiche.

Un notevole contributo al mondo della letteratura fu la descrizione straordinariamente completa, vividamente dettagliata e incredibilmente intuitiva presentata da **Cruveilhier** nel **1842**<sup>9</sup>. Egli presenta la storia clinica e il decorso di una sfortunata giovane donna che alla fine dovette arrendersi all'inesorabile crescita di un tumore della fossa cranica posteriore. Le sue riflessioni sul caso, così come la correlazione tra i reperti autoptici e la sintomatologia clinica, dimostrano una eccezionale comprensione degli effetti locali e regionali di un tumore endocranico a lenta crescita.

La prima relazione in lingua inglese è da attribuire a **Charles Bell** nel **1830**<sup>10</sup>.

### 3.3 I pionieri della chirurgia

Cushing attribuisce a **Thomas Annandale**, un professore di chirurgia di Edinburgh, il primo caso di rimozione chirurgica di un neurinoma dell'acustico, effettuato con successo nel 1895<sup>11, 12</sup>. Si trattava di una donna di 25 anni al 4° mese di gravidanza, con una storia di 10 mesi di cefalea frontale sinistra, instabilità, difficoltà a camminare, modificazioni della voce e ipoacusia destra. Venne rimosso un tumore “*the size of a pigeon's egg*”. Sei mesi più tardi diede alla luce una bambina. Questo risultato è veramente straordinario, considerata la sconcertante mortalità riportata nei successivi 15 anni.

### 3.4 L'era di Cushing

**Harvey Cushing** era un chirurgo meticoloso, un clinico attento e uno scienziato coscienzioso, che ancora oggi continua ad influenzare l'apprendimento dei neurochirurghi. Il suo libro, “*Tumors of the Nervus Acusticus and the Syndrome of the Cerebellopontine Angle*”, pubblicato per la prima volta nel 1917, è un classico<sup>11</sup>. All'inizio del 1900 i pazienti con schwannoma vestibolare spesso si presentavano con tumori piuttosto grandi e in una fase terminale. Di conseguenza il tasso di mortalità era alto e il trattamento di questi pazienti fortunoso. Il rammarico di Cushing e degli altri era di non poter identificare questi pazienti in uno stadio più precoce, prima dell'instaurarsi di danni neurologici irreversibili. L'esame approfondito e la documentazione precisa dei segni e dei sintomi da parte di Cushing finalmente consentirono una diagnosi e un trattamento più precoci. Questo è stato uno dei più grandi contributi nella gestione dello schwannoma vestibolare.

In quell'epoca molti chirurghi accedevano al tumore per mezzo di una craniotomia suboccipitale mono o bilaterale; la tecnica chirurgica consisteva principalmente in una enucleazione attraverso una dissezione eseguita con le dita (Fig. 1).

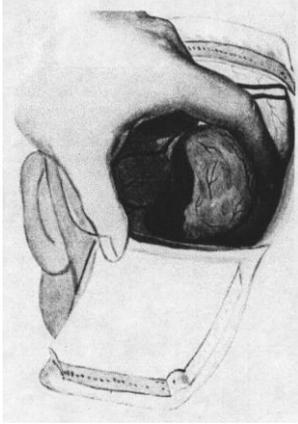


Fig. 1. Finger dissection of a vestibular schwannoma (from Krause F. "Surgery of the Brain and Spinal Cord". New York: Rebman Co, 1912).

Questa era una tecnica certamente molto rapida, ma dedicando un po' più di tempo all'intervento si potevano prendere maggiori precauzioni contro il sanguinamento e il traumatismo a carico delle strutture circostanti, con la possibilità di ridurre anche lo stato di tensione dei tessuti cerebrali per mezzo di una puntura ventricolare. In particolare Cushing sistematizzò l'accesso al tumore attraverso una craniotomia suboccipitale bilaterale, associata ad una puntura ventricolare laterale per ridurre la pressione endocranica, e ad una retrazione delicata del cervelletto soprastante; il tumore a questo punto poteva essere asportato attraverso una enucleazione intracapsulare per mezzo di un lungo cucchiaino smusso, senza la necessità di sforzi eroici per ottenere una rimozione completa. Con questa strategia Cushing riportò una mortalità del 21% (6 casi su 29 operati).

### 3.5 L'era di Dandy

Nel 1925 **Walter E. Dandy**, un tempo allievo di Cushing, sosteneva che l'obiettivo dell'intervento doveva essere la rimozione completa del tumore, e che questa poteva essere ottenuta con una mortalità uguale o minore rispetto a quella riportata da Cushing. Certamente, grazie agli insegnamenti di Cushing, i pazienti che arrivavano a Dandy erano generalmente meno gravemente compromessi prima dell'intervento

rispetto a quelli trattati dal maestro. Dandy riconobbe che la rapidità dell'intervento doveva essere subordinata alla meticolosità della tecnica; in particolare, con l'uso di clip vascolari in argento (introdotte da Cushing nel 1911) e di punti di sutura, era possibile rimuovere la capsula del tumore con un sanguinamento minimo. Così, nel 1934 Dandy propose una craniotomia monolaterale, che riduceva la morbidità senza influire sull'accesso chirurgico. Certo, un intervento che poteva durare dalle 3 alle 4 ore era considerato piuttosto lungo per quell'epoca, e non era ancora stata compresa a fondo l'importanza di vasi arteriosi come l'arteria cerebellare antero-inferiore, che esponeva al rischio di complicanze vascolari. Tuttavia, la mortalità riportata da Dandy nel 1941 si abbassò considerevolmente fino ad un accettabile 10.9% (5 casi su 46 operati), e continuò ad abbassarsi negli anni a seguire<sup>13</sup>. Insomma, un piccolo fascio di luce cominciava a filtrare in quel “*gloomy corner of neurological surgery*”, come lo aveva definito Cushing.

### 3.6 L'era moderna

L'era moderna comincia con l'introduzione del microscopio operatorio da parte di **William F. House** e **John Doyle** nel 1961. Un secondo e forse più importante contributo da parte di House fu l'introduzione del concetto collaborazione tra il neurochirurgo e il chirurgo otologico nel trattamento di pazienti con tumori della fossa cranica posteriore. Sebbene ci fossero molti dibattiti anche polemici e molte differenze di opinione sui vari approcci chirurgici, la collaborazione tra queste due specialità non poteva che avere un effetto sinergico, con una maggiore attenzione verso il paziente.

L'illuminazione garantita dal microscopio operatorio, la precisione e l'alta velocità delle frese, l'evoluzione ultraspecialistica degli strumenti microchirurgici e il monitoraggio intraoperatorio dei nervi cranici hanno contribuito alla rimozione

completa del tumore ormai routinaria, alla ulteriore riduzione della mortalità (< 2%)  
alla preservazione anatomica altrettanto routinaria del nervo faciale, e anche alla abilità  
del chirurgo di preservare l'udito in molti casi.

## **4. Epidemiologia**

Il neurinoma dell'acustico rappresenta approssimativamente dal 6 all'8% dei tumori intracranici<sup>14, 15</sup>. Si ritrova in tutte le etnie. Alcuni hanno notato una predilezione per il sesso femminile.

Dal momento che poche nazioni dispongono di un registro tumori, è difficile stabilire l'incidenza del neurinoma dell'acustico su larga scala. In Danimarca, un paese che dispone di un database nazionale, l'incidenza riportata è di 9.4 nuovi casi su 1.000.000 abitanti in un anno, con un leggero incremento negli ultimi anni per arrivare a 13 nuovi casi su 1.000.000 di abitanti, quasi certamente riconducibile all'affinamento delle tecniche diagnostiche<sup>16, 17</sup>. Una revisione condotta negli Stati Uniti (su una popolazione di circa 2.000.000 di pazienti) ha rilevato una incidenza di circa 10 nuovi casi su 1.000.000 di abitanti all'anno<sup>18</sup>.

Inoltre, bisogna considerare che la frequenza con cui viene diagnosticato il neurinoma dell'acustico non necessariamente riflette l'incidenza effettiva di questa patologia nella popolazione generale, ma piuttosto la quota parte di tumori che vengono scoperti; gli altri possiamo considerarli neurinomi "occulti", la cui incidenza va dallo 0.8% al 2.5%, secondo alcuni studi autoptici<sup>19, 20</sup>. D'altra parte, è anche vero che alla risonanza magnetica con gadolinio, in grado di identificare anche tumori più piccoli di 1 mm, sono molto pochi i neurinomi dell'acustico che vengono scoperti accidentalmente, in esami effettuati per altri motivi.

Il neurinoma dell'acustico può presentarsi in due forme, quella sporadica e quella associata alla neurofibromatosi di tipo II: la prima è monolaterale e rappresenta il 95% dei casi, la seconda è tipicamente bilaterale e rende conto del 5% dei casi. La forma sporadica tende ad esordire nell'età media, intorno ai 50 anni<sup>21</sup>. Secondo qualcuno esistono anche forme monolaterali familiari di schwannoma vestibolare, che potrebbero essere trasmesse geneticamente, dal momento che si presentano più frequentemente di quanto ci potremmo attendere per effetto del solo caso<sup>22</sup>. La forma associata alla

neurofibromatosi di tipo II insorge ad un'età più giovanile, in media intorno ai 30 anni<sup>23</sup>. C'è comunque una notevole variabilità nell'età di insorgenza, con alcuni tumori che vengono scoperti nell'infanzia, e un gruppo piuttosto consistente che viene identificato in età avanzata<sup>24, 25</sup>. Quelli che insorgono nell'infanzia, in particolare, possono raggiungere grandi dimensioni e, probabilmente a causa della elevata velocità di crescita, mostrano un inusuale grado di vascolarizzazione.

## **5. Biologia tumorale**

## 5.1 Patogenesi

I neurinomi dell'acustico sono schwannomi che originano dalla branca vestibolare dell'VIII nervo cranico<sup>26, 27</sup> (Fig. 2).

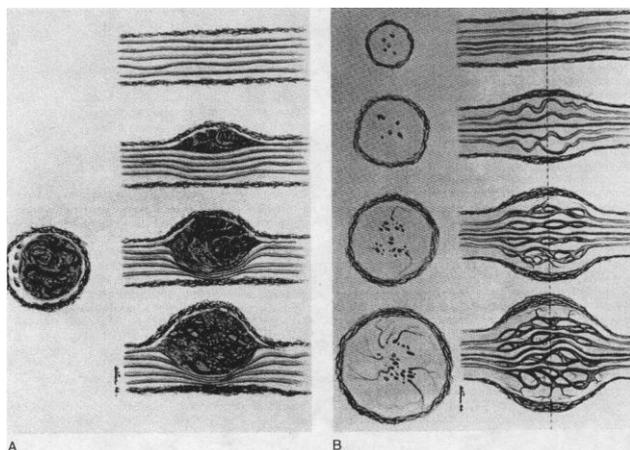


Fig. 2. Schwannoma (A) compared with that of neurofibroma (B). Acoustic neuromas, even those associated with neurofibromatosis, are schwannomas originating from the vestibular division of the eighth cranial nerve (from Armed Forces Institute of Pathology. "Tumors of the peripheral nervous system". ATLAS #672-231, 1967).

Tecnicamente non sono né neurinomi, né acustici, per lo meno nel senso che non originano da fibre uditive. Dal momento che il termine "neurinoma dell'acustico" non è corretto, un Consensus Development Conference del National Institute of Health sull'argomento ha raccomandato l'uso del più appropriato termine "schwannoma vestibolare"<sup>28</sup>. Il nervo vestibolare, che ha un tratto di circa 2 cm tra il tronco-encefalo e l'orecchio interno, è costituito da due branche, una superiore e una inferiore; sebbene per molti anni si è sostenuto che gli schwannomi vestibolari superiori prevalgono su quelli inferiori, l'opinione corrente è che il tumore abbia una probabilità pressoché equivalente di originare dalla branca vestibolare superiore o da quella inferiore<sup>29</sup>.

L'VIII nervo è piuttosto insolito tra i nervi cranici, in quanto possiede un lungo tratto di mielina centrale. E' stato ipotizzato che i neurinomi dell'acustico prendano origine dalla zona di transizione tra mielina centrale e mielina periferica, detta anche zona di Obersteiner-Redlich<sup>30</sup>; in realtà, le evidenze più recenti indicano che molti schwannomi del nervo vestibolare originano lateralmente alla giunzione tra cellule gliali e cellule di Schwann, e non dalla zona di transizione<sup>31</sup>. Inoltre, mentre la mielina del segmento

prossimale dell'VIII nervo è prodotta dagli oligodendrociti, quella del segmento distale è prodotta dalle cellule di Schwann, e la giunzione tra neuroglia e neurilemma spesso si trova nelle vicinanze del ganglio di Scarpa, ma la sua sede varia notevolmente da soggetto a soggetto. Questa variabilità sembra che possa rendere conto della variabilità della sede di origine del neurinoma dell'acustico lungo il nervo vestibolare. Tra gli aspetti che contrastano con l'ipotesi di un'origine dalla zona di transizione c'è la presenza di neurinomi dell'acustico che apparentemente insorgono distalmente ad essa, così come l'origine multicentrica di alcuni neurinomi lungo l'VIII nervo anche nello stesso paziente, specie in quelli con neurofibromatosi di tipo II<sup>30, 32</sup>. Una spiegazione alternativa è che i neurinomi dell'acustico prendano origine dalla popolazione di cellule di Schwann associata con il ganglio vestibolare; in effetti, è stato osservato che la più alta densità di cellule di Schwann lungo l'VIII nervo cranico si trova proprio in questa sede<sup>33</sup>; viceversa, la zona di giunzione e gli altri segmenti del nervo presentano una densità di cellule di Schwann considerevolmente più bassa rispetto a quella della regione del ganglio.

Nei tumori più grandi, raramente è possibile stabilire con precisione la sede di origine della lesione lungo il nervo. Osservazioni condotte su tumori più piccoli indicano che molti neurinomi dell'acustico originano nel condotto uditivo interno; una piccola minoranza di tumori, invece, origina dal nervo nel suo decorso attraverso la cisterna dell'angolo ponto-cerebellare; infine, è stato riportato che un numero ancora più piccolo di schwannomi origina nell'orecchio interno, probabilmente dai dendriti mielinizzati del nervo vestibolare prossimale al ganglio di Scarpa<sup>34, 35</sup>.

## *5.2 Genetica molecolare*

Negli ultimi anni sono stati compiuti grandi passi riguardo alla genetica del neurinoma dell'acustico.

Il gene responsabile del neurinoma dell'acustico associato alla neurofibromatosi di tipo II è stato localizzato sul braccio lungo del cromosoma 22<sup>36, 37</sup>; questo gene, identificato nel 1993, codifica per una proteina di 587 aminoacidi<sup>38, 39</sup>; quest'ultima ha aspetti simili a quelli di altre proteine che si pensa abbiano il compito di connettere la membrana cellulare con i componenti del citoscheletro.

E' stato dimostrato che il gene correlato con la neurofibromatosi di tipo II è inattivato, sia nei casi familiari, che in quelli sporadici. E' probabile che si tratti di un gene oncosoppressore, che una volta inattivato porta alla crescita del tumore<sup>26</sup>. Infatti, è stato ipotizzato che il prodotto di questo gene sia una proteina che regola la divisione delle cellule di Schwann e che, se in quantità non sufficiente, porta ad una eccessiva proliferazione cellulare. Dal momento che l'assenza di questa proteina ha come conseguenza la formazione del tumore, è necessario che entrambe le copie del gene interessato, una per ciascun cromosoma 22, siano inattivate. Quindi per indurre lo sviluppo di un neurinoma dell'acustico sono richieste due mutazioni, una per cromosoma.

Questa ipotesi del "doppio colpo" si adatta bene alle teorie sull'origine genetica dei neurinomi dell'acustico, sia nelle forme sporadiche che in quelle associate alla neurofibromatosi di tipo II. Nel primo caso, sono necessarie due mutazioni in una cellula per indurre la crescita del tumore; ma affinché si verifichi questo, è necessario che il gene abbia un alto tasso di mutazioni spontanee, altrimenti la probabilità di un doppio evento sarebbe piuttosto bassa. Invece, i pazienti con neurofibromatosi di tipo II hanno già un gene mutato su uno dei due cromosomi 22, e quando un'altra mutazione, questa volta spontanea, inattiva l'unica altra copia del gene rimasta funzionante, si genera il tumore; anche in questo caso, le mutazioni spontanee si verificano abbastanza

frequentemente, l'unica differenza è che questi soggetti sviluppano schwannomi multipli.

Nel corso degli anni è stato studiato nei dettagli anche il tipo di danno genetico a carico del cromosoma 22 nei pazienti con neurinoma dell'acustico<sup>40</sup>. Nel 57% dei casi è stato riscontrato un riarrangiamento maggiore del cromosoma; il reperto più frequente è stato la delezione interstiziale; in alcuni casi è stata riportata anche la delezione dell'intera copia di un cromosoma 22 (monosomia), così come la delezione terminale, la ricombinazione mitotica e la delezione con ricombinazione.

### *5.3 Meccanismi molecolari*

Sebbene le alterazioni biochimiche alla base della crescita del neurinoma dell'acustico siano ancora in gran parte da scoprire, sono stati condotti alcuni studi sul possibile ruolo di sostanze note per essere coinvolte nella regolazione della crescita del tessuto neuronale.

Ad esempio, è stato riscontrato un aumento dell'espressione dell'mRNA che codifica per un fattore di crescita fibroblastico (fibroblast growth factor, FGF), che è un potente fitogeno per molti tipi di tessuto connettivo<sup>41</sup>. Una sostanza che promuove la crescita cellulare, e che può essere implicata nella patogenesi del neurinoma dell'acustico, è il fattore di crescita derivante dalle piastrine (platelet-derived growth factor, PDGF), il cui gene si trova sul cromosoma 22, vicino a quello della neurofibromatosi di tipo II.

In studi più recenti è stato riscontrato che il prodotto del gene correlato con la neurofibromatosi di tipo II, la merlina/schwannomina, interagisce con i due domini post-sinaptici contenenti la proteina EBP50/NHE-RF, conosciuta per interagire a sua volta con il recettore del PDGF (PDGF receptor, PDGFR) in molti tipi cellulari. Nel tessuto di schwannomi umani primari, infatti, sono state riscontrate una up-regolazione

sia del PDGFR che della EBP50/NHE-RF, e una interazione tra le due proteine. Da esperimenti condotti su cellule in coltura sulla stimolazione da parte del PDGF, sembra che la merlina/schwannomina inibisca l'attivazione delle vie segnale della MAPK e della P13K, interferendo con la fosforilazione rispettivamente dell'Erk 1/2 e dell'Akt. I dati rilevati suggeriscono che nelle cellule di schwannoma con sovraespressione del gene correlato alla neurofibromatosi di tipo II ci sia una internalizzazione più rapida del PDGFR. Questo processo è ritenuto un modello per il meccanismo che è alla base della funzione di soppressione tumorale svolta dalla merlina/schwannomina, che in condizioni normali è responsabile della accelerazione della degradazione del fattore di crescita della superficie cellulare<sup>42</sup>.

Un altro studio più recente suggerisce che una conseguenza importante della mutazione del gene correlato con la neurofibromatosi di tipo II, è l'incapacità delle cellule di andare incontro ad un arresto della crescita mediato dal contatto cellulare, e di formare giunzioni intercellulari stabili. I risultati di questo studio indicano che la merlina agisce come soppressore tumorale, controllando il contatto intercellulare<sup>43</sup>.

#### *5.4 Meccanismi endocrini*

Sulla base di numerose osservazioni cliniche e sperimentali è stata ipotizzata una possibile influenza da parte degli ormoni sessuali sulla crescita del neurinoma dell'acustico.

In termini di espressione genetica, è stato notato un effetto materno sia nella neurofibromatosi di tipo I che in quella di tipo II; questo è stato stabilito attraverso il riscontro di una maggiore morbidity tra i pazienti con neurofibromatosi nati da madri affette rispetto a quelli nati da padri affetti<sup>44</sup>. Dagli studi clinici risulta, inoltre, una incidenza di neurinoma dell'acustico leggermente più alta tra le femmine che non tra i

maschi, soprattutto nelle donne in età post-menopausale<sup>17</sup>. L'esordio della neurofibromatosi di tipo II può essere più precoce tra le donne che non tra gli uomini. E' stato anche proposto che durante la gravidanza ci sia un'accelerazione della velocità di crescita del tumore<sup>45</sup>.

A fronte di tutte queste osservazioni sono stati effettuati numerosi studi nel tentativo di chiarire il possibile ruolo di estrogeni, progesterone e testosterone nella crescita del neurinoma dell'acustico<sup>46, 47, 48</sup>.

In una percentuale variabile di tumori è stata riscontrata un'alta affinità per i recettori degli estrogeni e del progesterone<sup>48, 49</sup>. In uno di questi studi sono stati identificati recettori citosolici per gli estrogeni, per il progesterone e per gli androgeni, rispettivamente nel 30%, nel 40% e nell'80% dei neurinomi dell'acustico<sup>48</sup>. In uno studio più recente, il 33% degli schwannomi mostravano l'espressione del recettore per il progesterone<sup>46</sup>.

Sebbene il possibile meccanismo molecolare che è alla base dell'effetto degli estrogeni e del progesterone sul neurinoma dell'acustico non sia ancora stato scoperto, è probabile che questi ormoni promuovano la crescita tumorale attraverso l'induzione della proliferazione dell'endotelio vascolare<sup>50</sup>. Se così è, in un prossimo futuro potrebbe essere presa in considerazione la possibilità di una chemioterapia ormonale, con antagonisti dei recettori degli estrogeni e del progesterone, sia nel neurinoma dell'acustico sporadico, sia in quello associato alla neurofibromatosi di tipo II. Comunque, il tasso relativamente basso di positività per questi recettori, lascia presupporre che solo una piccola percentuale di tumori possa essere influenzato da questo tipo di trattamento.

Anche i livelli di ormoni gastrointestinali sono stati valutati nel neurinoma dell'acustico<sup>51</sup>. In uno studio condotto su 19 casi, alcuni tumori mostravano un

aumento dei livelli di precursori della gastrina e della colecistochinina, ma non un aumento dei peptici attivi. Il significato di queste osservazioni è ancora da chiarire.

### *5.5 Radiazioni*

E' stato dimostrato che la terapia radiante è in grado di indurre la crescita di schwannomi intracranici benigni<sup>52</sup>.

Studi recenti hanno valutato il rischio di sviluppo di neurinomi dell'acustico in relazione alla emissione di radiofrequenze da parte di telefoni cellulari. In particolare, l'ipotesi che l'accumulo di energia intracranica liberata da telefoni cellulari portatili possa causare la comparsa del tumore è stata testata in uno studio epidemiologico su 90 pazienti e 86 controlli<sup>53</sup>; nei soggetti che usavano il telefono cellulare il neurinoma compariva più spesso sul lato opposto; inoltre, il rischio non cambiava in modo significativo in rapporto alla frequenza, alla durata e al numero complessivo di ore in cui era stato usato il telefono. Tuttavia, l'uso frequente del telefono cellulare, anche se per brevi durate, non esclude il rischio di sviluppo del neurinoma.

## **6. Anatomia patologica**

## 6.1 Aspetti macroscopici

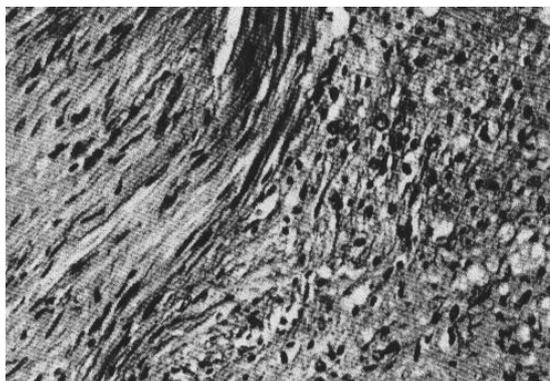
La grande maggioranza dei neurinomi dell'acustico sono neoplasie benigne a crescita relativamente lenta. Ad una ispezione grossolana appaiono di colorito marrone chiaro o grigio, e spesso contengono componenti cistiche. Molti di questi tumori appaiono internamente eterogenei, e contengono regioni frammentate di consistenza dura e soffice. La loro superficie è tipicamente liscia e regolare. Sulla superficie è presente anche una ricca vascolarità, che prende origine da numerosi piccoli vasi del condotto uditivo interno, dell'angolo ponto-cerebellare e della superficie del tronco-encefalo. Sebbene i neurinomi dell'acustico siano frequentemente descritti come tumori incapsulati, la vera capsula che li racchiude è molto piccola. Comunque, come regola generale, la superficie del tumore tende ad essere più solida e vascolarizzata rispetto alle regioni centrali.

## 6.2 Istopatologia

L'esame istopatologico del neurinoma dell'acustico rivela classicamente due pattern morfologici: "Antoni A" e "Antoni B"<sup>54, 55, 56, 57</sup> (Fig. 3).

Il tipo "Antoni A" è caratterizzato dalla presenza di un'alta densità di cellule fortemente ammassate, con piccoli nuclei fusiformi densamente colorati. Il tipo "Antoni B" si riferisce invece ad un

Fig. 3. Photomicrograph of an acoustic neuroma with regions of both Antoni type A (more dense) and B (looser) morphology. Verocay bodies, palisading nuclei around regular central regions, are also typical of schwannomas (from Armed Forces Institute of Pathology. "Tumors of the peripheral nervous system". ATLAS #672-231, 1967).



aggregato meno denso di cellule dall'aspetto pleomorfo e vacuolizzato, e sembra prevalere nei tumori di dimensioni più grandi.

In ciascun neurinoma si può avere la prevalenza dell'uno o dell'altro tipo di pattern morfologico, oppure possono essere presenti entrambi. Peraltro, la predominanza di una varietà piuttosto che l'altra non sembra avere un particolare significato clinico.

Un aspetto caratteristico delle cellule del tipo "Antoni A" sono i cosiddetti "corpi di Verocay". Qualche volta è possibile rilevare alcune note di atipia cellulare, che non necessariamente implicano una maggiore aggressività clinica. Nel tipo "Antoni B" la presenza di nuclei ipercromatici, atipici e di grandi dimensioni è stata associata al cosiddetto "schwannoma antico" dagli anatomo-patologi. La positività alla colorazione con immunoperossidasi S-100 ne conferma l'origine dalle cellule di Schwann<sup>58</sup>.

Sebbene di solito non sia necessaria, la microscopia elettronica può essere di aiuto nel confermare la diagnosi di neurinoma dell'acustico, attraverso la identificazione della tipica membrana basale delle cellule di Schwann<sup>59</sup>.

Durante la loro crescita, i neurinomi dell'acustico tendono a spingere le strutture adiacenti, che vengono progressivamente dislocate, di solito senza segni macroscopici di invasione; tuttavia, ad un esame più approfondito si può rilevare una sostanziale tendenza alla microinvasione<sup>32, 60, 61, 62, 63</sup>.

E' stata riportata, sebbene in casi eccezionalmente rari, una degenerazione del neurinoma dell'acustico in schwannoma maligno<sup>64, 65</sup>, che può essere presente nel 5% dei pazienti con neurofibromatosi di tipo I, mentre non sono stati identificati tumori di questo tipo a partenza dall'VIII nervo cranico<sup>66</sup>. Piuttosto un certo numero di schwannomi maligni periferici sono insorti in seguito a terapia radiante su lesioni apparentemente benigne<sup>67</sup>.

## **7. Caratteristiche di crescita**

### *7.1 Pattern di crescita*

La crescita dei neurinomi dell'acustico può essere suddivisa in quattro stadi anatomici: intracanalicolare, cisternale, compressivo sul tronco-encefalo e idrocefalico.

Tipicamente questi tumori cominciano ad accrescersi nel condotto uditivo interno, e possono essere scoperti in uno stadio in cui sono completamente intracanalicolari (Fig. 4); in questa fase la sintomatologia è quella a carico dell'VIII nervo cranico, cioè ipoacusia, acufeni e vertigini. Quando cominciano a protrudere nella cisterna dell'angolo ponto-cerebellare, inizialmente dislocano il liquido cefalo-rachidiano, il VII e l'VIII nervo cranico e l'arteria cerebellare antero-inferiore (Fig. 5); in questa fase si ha un peggioramento dell'ipoacusia, una riduzione della sintomatologia vertiginosa e un aumento dei disturbi posturali. Quando vengono a contatto con la superficie laterale del ponte, comincia lo stadio compressivo tronco-encefalico (Fig. 6); in questa fase viene interessato il V nervo cranico, a cui si deve la ipoestesia dell'emifaccia e la riduzione o scomparsa del riflesso corneale, si può avere una cefalea occipitale e comincia l'atassia. Quando la compressione sul tronco-encefalo diventa importante, si verifica il collasso del IV ventricolo e comincia lo stadio dell'idrocefalo (Fig. 7), in cui si ha un peggioramento della sintomatologia trigeminale, un deterioramento progressivo della deambulazione, una cefalea generalizzata, una riduzione dell'acuità visiva a causa dell'aumento della pressione endocranica, una disfunzione degli ultimi quattro nervi cranici, con raucedine, disfagia, aspirazione, ipostenia della spalla e ipomobilità della lingua, segni a carico dei tratti lunghi sia motori che sensitivi e morte da erniazione delle tonsille cerebellari.

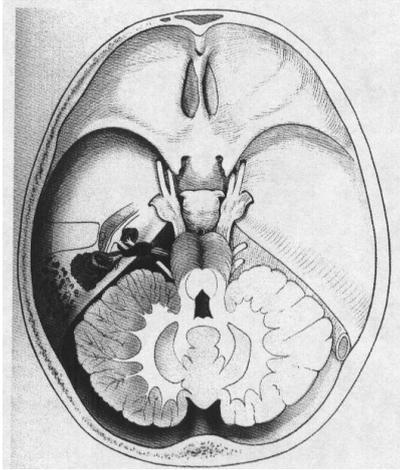


Fig. 4. Illustration in the axial plane of an intracanalicular acoustic neuroma (from Jackler RK, Pfister MHF. "Acoustic Neuroma (Vestibular schwannoma)". In: Jackler RK, Brackmann DE. "Neurotology", Chapter 45. Elsevier Mosby. Second Edition, 2005).

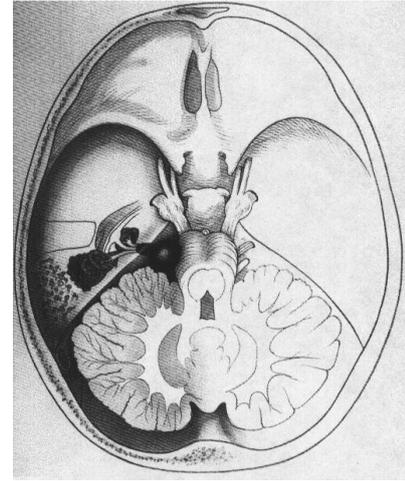


Fig. 5. Illustration in the axial plane of an acoustic neuroma in the cisternal stage (from Jackler RK, Pfister MHF. "Acoustic Neuroma (Vestibular schwannoma)". In: Jackler RK, Brackmann DE. "Neurotology", Chapter 45. Elsevier Mosby. Second Edition, 2005).

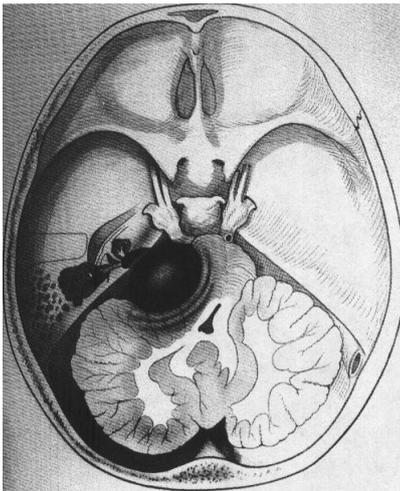


Fig. 6. Illustration in the axial plane of an acoustic neuroma in the early braistem compressive stage (from Jackler RK, Pfister MHF. "Acoustic Neuroma (Vestibular schwannoma)". In: Jackler RK, Brackmann DE. "Neurotology", Chapter 45. Elsevier Mosby. Second Edition, 2005).

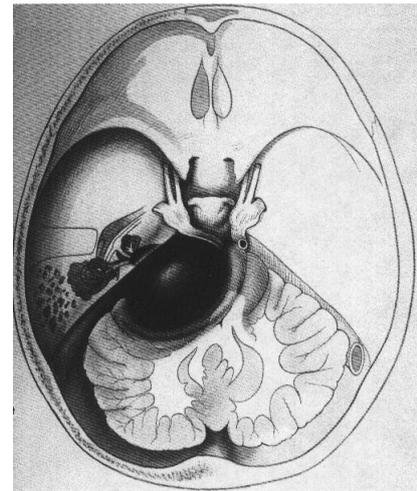


Fig. 7. Illustration in the axial plane of an acoustic neuroma in the late braistem compressive stage (from Jackler RK, Pfister MHF. "Acoustic Neuroma (Vestibular schwannoma)". In: Jackler RK, Brackmann DE. "Neurotology", Chapter 45. Elsevier Mosby. Second Edition, 2005).

Questo pattern di crescita è fortemente stereotipato, ma esistono anche delle varianti. Il grado di interessamento del condotto uditivo interno può variare notevolmente, e alcuni tumori possono anche risparmiarlo completamente. La componente cisternale, che è tipicamente globulare e centrata sul condotto uditivo interno, può essere ovoidale e avere la sua massa centrata sopra al piano del condotto uditivo interno. I tumori ovoidali in senso medio-laterale possono indentare il tronco-encefalo, in una misura che appare sproporzionata rispetto alle loro dimensioni. Analogamente, i tumori ovoidali in senso antero-posteriore possono diventare relativamente larghi con una minima compressione sul tronco-encefalo. Le componenti cistiche e le regioni emorragiche intratumorali possono anche distorcere la geometria del tumore e risultare in una protuberanza asimmetrica.

## *7.2 Velocità di crescita*

La velocità di crescita del neurinoma dell'acustico è stata studiata sia in vivo che in vitro. La frazione di cellule in divisione è stata valutata con metodiche immunoistochimiche, riscontrando una percentuale di cellule proliferanti che va dallo 0.36% al 3.15%<sup>68</sup>.

E' stato anche osservato che i tumori più piccoli hanno un indice mitotico più basso rispetto ai tumori più grandi<sup>69</sup>. Inoltre, non è stata trovata alcuna correlazione tra l'età del paziente e la percentuale di cellule mitoticamente attive nel neurinoma dell'acustico<sup>69</sup>.

In numerosi studi sono stati utilizzati il ki-nuclear antigen e il PCNA (proliferative nuclear antigen) come indicatori di crescita del tumore<sup>70, 71</sup>. Dai risultati si rileva che la velocità di crescita degli schwannomi vestibolari è variabile, e questo può spiegare le difficoltà di valutazione della crescita dei neurinomi sulla base dei soli aspetti clinici.

Tuttavia, sebbene i neurinomi dell'acustico crescano ad una velocità variabile, si tratta in gran parte di tumori a lenta crescita. Solo in anni recenti, dopo l'avvento della TC e della RM, è stato possibile effettuare misurazioni accurate e in serie di tumori non trattati: dall'analisi dei risultati si rileva che i neurinomi dell'acustico aumentano di diametro in media di 0.1-0.2 cm all'anno; in alcuni casi, inoltre, è possibile riscontrare una riduzione del diametro del tumore (probabilmente per una riduzione dell'edema perilesionale).

Comunque, bisogna essere molto cauti nel considerare il neurinoma dell'acustico come un tumore che nella gran parte dei casi rimane sostanzialmente stabile nel tempo, per una serie di motivi. Primo, i pazienti arruolati in tutti questi studi sono stati considerati soggetti per i quali è adeguato un approccio osservazionale, in molti casi sulla base del decorso clinico; viceversa, i soggetti con una sintomatologia più eclatante e rapidamente progressiva non vengono gestiti in modo conservativo, e quindi ci può essere un bias nella selezione della popolazione. Secondo, mancano delle osservazioni adeguatamente accurate per intervalli di tempo di 5, 10 o anche 20 anni, durante i quali i pazienti spesso riferiscono una graduale progressione di sintomi; infatti, è probabile che molti tumori, che rimangono apparentemente stabili per 1-2 anni, possano mostrare una progressione clinicamente rilevante se osservati per decenni o anche per periodi più lunghi. Terzo, i criteri per misurare le dimensioni del tumore sono ancora variabili e non sempre c'è accordo tra i vari centri; per questo motivo è meglio non rassicurare troppo i pazienti più giovani, anche se fortunatamente la frazione di tumori a rapida divisione (che superano 1 cm all'anno) è limitata.

Per il clinico può anche essere utile sapere che una volta stabilita la velocità di crescita per un determinato tumore, questa tende a rimanere stabile nel tempo<sup>72</sup>. Questa osservazione è certamente di aiuto nel counseling dei pazienti più anziani, riguardo alla probabilità di crescita del tumore in relazione alle loro aspettative di vita. Tuttavia,

bisogna considerare che la correlazione tra la velocità di crescita del tumore e la rapidità di progressione dei sintomi non è perfetta. Alcuni pazienti mostrano una progressione sintomatica del quadro clinico, specie in termini di ipoacusia e disturbi dell'equilibrio, nonostante che gli studi per immagini non dimostrino una crescita del tumore. Infine, molti clinici hanno per molto tempo sostenuto, sulla base di osservazioni aneddotiche, che i neurinomi dell'acustico sembrano progredire più lentamente in età avanzata; tuttavia questa ipotesi non è supportata né da studi clinici né da studi laboratoristici, che dimostrano invece un range di velocità di crescita nei soggetti più anziani simile a quello che si riscontra nei soggetti più giovani.

La velocità di crescita è molto variabile anche nella neurofibromatosi di tipo II, in cui si ritiene che lo schwannoma vestibolare mostri una crescita più rapida nei soggetti più giovani<sup>73</sup>.

Occasionalmente, comunque, può accadere che il neurinoma si accresca ad una velocità di gran lunga più alta rispetto a quella che si può considerare la norma, a causa della improvvisa espansione di una componente non neoplastica (Fig. 8). Per esempio, sono stati riportati casi di emorragia acuta all'interno del tumore, con la possibilità di un rapido peggioramento delle condizioni neurologiche del paziente<sup>74</sup> (la causa può essere un trauma cranico o uno sforzo fisico eccessivo). Anche l'accumulo di liquidi all'interno di regioni cistiche del tumore può portare ad un aumento relativamente rapido dell'effetto massa. In entrambi i casi il risultato può essere un aumento del

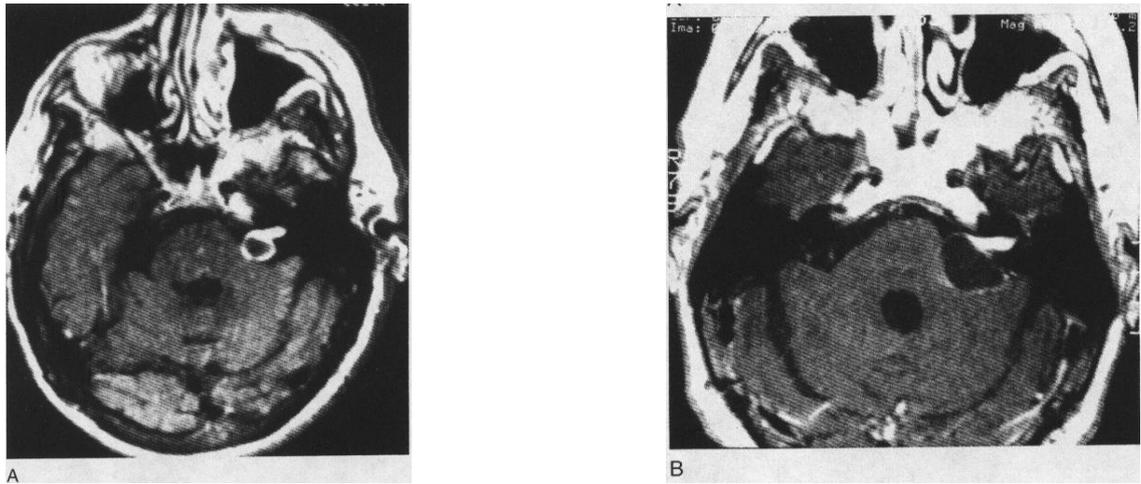


Fig. 8. Cystic acoustic neuroma before (A) and after (B) sudden expansion as a result of intratumoral hemorrhage (from Jackler RK, Pfister MHF. "Acoustic Neuroma (Vestibular schwannoma)". In: Jackler RK, Brackmann DE. "Neurotology", Chapter 45. Elsevier Mosby. Second Edition, 2005).

volume del neurinoma ad una velocità che va oltre le possibilità di crescita correlate alla sola proliferazione della componente cellulare del tumore. E' stato stimato che eventi di questo tipo si verificano in circa il 2% dei neurinomi dell'acustico<sup>75</sup>.

### 7.3 Misurazione dei neurinomi dell'acustico

Non esiste ancora un metodo universalmente accettato per la misurazione delle dimensioni del tumore. Tuttavia è essenziale utilizzare un linguaggio comune nel momento in cui si parla di dimensioni, per avere la possibilità di paragonare metodiche diagnostiche e terapeutiche.

Due aspetti dei neurinomi dell'acustico, in particolare, complicano le procedure di misurazione: la loro forma irregolare e la relazione non lineare tra il diametro e il volume del tumore.

Nel caso di neurinomi di forma sferica, è sufficiente una semplice valutazione del diametro su un solo piano; ma se nella misurazione viene inclusa anche la parte di tumore che interessa il condotto uditivo interno, quella che ne risulta è una sovrastima delle dimensioni effettive del tumore. Molti autori suggeriscono di utilizzare una

descrizione delle dimensioni dei neurinomi dell'acustico in termini di diametro della componente che interessa l'angolo ponto-cerebellare, misurata su tre piani: uno parallelo all'asse maggiore della rocca petrosa, uno perpendicolare a questo e uno verticale<sup>76</sup>. Le prime due misure si ricavano dalle scansioni assiali, la terza da quelle coronali, sia alla TC che alla RM. Ovviamente, i tumori completamente intracanalicolari devono essere considerati separatamente, poiché non hanno una componente che interessa l'angolo ponto-cerebellare. A questo punto sarebbe utile definire i range di dimensioni dei neurinomi dell'acustico, per consentire un confronto tra i gruppi di trattamento: in questo senso potrebbe essere ragionevole suddividere questi tumori in intracanalicolari, più piccoli di 1 cm, tra 1 e 2.5 cm, tra 2.5 e 4 cm e più grandi di 4 cm.

Riguardo alla relazione tra diametro e volume, è stato dimostrato che un aumento relativamente piccolo del diametro del tumore determina un aumento molto più grande del volume<sup>77</sup>. Infatti, se assumiamo che la componente che interessa l'angolo ponto-cerebellare di molti neurinomi dell'acustico è approssimativamente sferica, il volume è uguale a  $\frac{4}{3} \Pi r^3$ , dove  $r$  è il raggio e quindi il diametro è uguale a  $2r$ . E' comunque auspicabile che nel prossimo futuro, con l'avvento di programmi di imaging computerizzati più sofisticati, i calcoli volumetrici possano in qualche modo sostituire i sistemi di misurazione basati sui diametri.

## **8. Manifestazioni cliniche**

## 8.1 Presentazione clinica tipica

Sebbene sia possibile riconoscere una presentazione clinica tipica del neurinoma dell'acustico, è importante che il clinico sia consapevole del fatto che esiste comunque un notevole grado di variabilità nelle manifestazioni di questi tumori (Tab. 1).

Clinical Manifestations	Cushing <sup>13</sup>	Mathew <sup>250</sup>	Selesnick <sup>11</sup>	Matthies <sup>119</sup>
Hearing Loss	100%	97%	85%	95%
Tinnitus		66%	56%	63%
Dysequilibrium		46%	48%	61%
Vertigo		5%	19%	61%
Trigeminal Nerve	63%	33%	20%	16.5%
Facial Nerve	77%	22%	10%	17%
Headache	100%	29%	19%	12%
Visual Symptoms	87%	15%	3%	1.8%
Lower Cranial Nerves			0%	2.7%–3.5%
Dysphagia	53%		0%	
Papilledema				
Asymptomatic			1.6%	

Tab. 1. Clinical Symptoms of Vestibular Schwannoma (modified after Driscoll CLW: Acoustic Neuroma. In Jackler RK, Driscoll CLW: Tumors of the Ear and Temporal Bone. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000).

Considerato questo aspetto, potrebbe essere utile costruirsi uno schema mentale basato sul complesso di sintomi più rappresentativo di ciascuno stadio della crescita del neurinoma. I sintomi associati alla fase intracanalicolare sono tipicamente limitati all'VIII nervo cranico: ipoacusia, acufeni e disturbi dell'equilibrio. Durante la fase cisternale, l'ipoacusia può peggiorare e la vertigine viene gradualmente sostituita dalla turba posturale. Quando comincia la compressione del tronco-encefalo, compaiono i sintomi a carico del V nervo cranico, inizialmente limitati alla regione mediana della faccia. Con il progredire della compressione sul tronco-encefalo, il IV ventricolo collassa e si sviluppa un idrocefalo: a questo punto possono comparire deficit visivi e cefalea persistente. Negli stadi terminali, infine, compaiono i segni da interessamento delle vie motorie controlaterali (emiparesi) e si può arrivare ad un arresto respiratorio a causa della erniazione delle tonsille cerebellari.

Viceversa, il paziente con il quadro tipico di un'ipoacusia neurosensoriale monolaterale ingravescente, acufeni e disequilibrio, è più l'eccezione che non la regola.

## 8.2 Sintomi e segni

### **Ipoacusia**

E' il sintomo più frequente del neurinoma dell'acustico, essendo presente in più del 95% dei pazienti, ed è anche il sintomo iniziale più frequente.

Il meccanismo alla base dell'ipoacusia è, in molti casi, quello di una compressione e/o infiltrazione delle fibre del nervo cocleare. In alcuni casi, tuttavia, gioca un ruolo importante anche il ridotto apporto ematico al nervo cocleare o all'orecchio interno.

Nella maggior parte dei casi l'ipoacusia progredisce gradualmente nel corso di molti anni, fino a portare ad una sordità completa nell'orecchio affetto. La perdita uditiva è tipicamente monolaterale o asimmetrica, e nelle fasi precoci interessa preferenzialmente le frequenze acute. Inoltre, di solito si rileva una compromissione della discriminazione verbale sproporzionata rispetto all'ipoacusia documentata all'audiometria tonale.

Relativamente frequenti sono anche alcune forme atipiche di ipoacusia, con curve "in salita" o "a corda molle"<sup>78</sup>. In una percentuale variabile di soggetti, che secondo alcuni si attesta intorno al 26% dei casi, si può avere anche una sordità improvvisa<sup>21, 79</sup>. Probabilmente quest'ultima è dovuta ad uno spasmo o ad una occlusione dell'arteria uditiva interna a causa della compressione da parte del tumore. La sordità improvvisa in alcuni di questi soggetti può essere scatenata da un trauma cranico o da uno sforzo fisico eccessivo; può essere totale o parziale, e può anche recuperare spontaneamente<sup>80</sup>; può essere un sintomo di allarme che conduce alla diagnosi, o può verificarsi anche

molti mesi o anni prima della diagnosi (il problema per i clinici è che solo nell'1-2% dei soggetti con sordità improvvisa, alla fine si scopre un neurinoma dell'acustico; è comunque buona regola cercare questo tipo di tumore nei pazienti che sviluppano una sordità improvvisa). C'è poi una piccola percentuale di soggetti con neurinoma dell'acustico, che hanno un udito normale o una ipoacusia simmetrica<sup>21, 81</sup> (prima dell'era dell'imaging ad alta risoluzione, dall'1 al 3% dei pazienti con neurinoma erano normoacusici, dopo l'avvento della RM, il 15% dei pazienti riferisce di essere normoacusico, e di questi il 4% risulta effettivamente normoacusico all'audiometria tonale; il 7% dei pazienti invece ha una sordità simmetrica).

### **Acufeni**

Sono molto frequenti (in molti studi, fino al 70% dei pazienti riferisce la presenza di acufeni in sede pre-operatoria<sup>21, 79, 82</sup>).

Di solito sono caratterizzati da una tonalità alta e sono localizzati all'orecchio ipoacusico<sup>83</sup>; in alcuni casi, tuttavia, sono di una tonalità insolita e non sono localizzabili.

Ci sono poi pazienti con acufeni monolaterali, ma senza ipoacusia.

### **Vertigine, disequilibrio e dismetria**

La vertigine non è comunemente associata alla presenza di neurinomi dell'acustico (in uno studio recente<sup>21</sup>, solo il 19% dei pazienti con neurinoma riferivano questo sintomo, molti dei quali presentavano tumori di piccole dimensioni). La vertigine è decisamente poco frequente nei neurinomi di più grandi dimensioni al momento della diagnosi, sebbene alcuni pazienti riferiscono di averne sofferto qualche anno prima della scoperta

del tumore. Quindi, sembra che la vertigine compaia precocemente nella crescita del neurinoma, probabilmente a causa della distruzione delle fibre del nervo vestibolare o per l'interruzione dell'apporto ematico al labirinto.

Il disequilibrio è più frequente rispetto alla vertigine, essendo presente in quasi la metà dei pazienti<sup>21</sup>. Al contrario della vertigine, la cui incidenza si riduce all'aumentare delle dimensioni del tumore, il disequilibrio diventa più frequente nei tumori più grandi (questo tipo di disturbo ha una incidenza maggiore del 70% nei tumori più grandi di 3 cm). Il meccanismo che più probabilmente è alla base del disequilibrio è quello del deficit vestibolare monolaterale non compensato, o della persistenza di segnali anomali a partenza dal nervo vestibolare affetto.

I sintomi caratteristici di una disfunzione cerebellare, infine, sono il tremore intenzionale e l'atassia della marcia. I neurinomi dell'acustico più grandi possono comprimere il lobo cerebellare laterale e i peduncoli cerebellari, interferendo con i segnali in uscita di una parte considerevole dell'emisfero cerebellare ipsilaterale. Effettivamente, i segni di una chiara disfunzione cerebellare sono poco comuni nel neurinoma dell'acustico, e sono limitati ai tumori di maggiori dimensioni<sup>84</sup>. In particolare, sebbene siano disponibili poche informazioni sulla loro esatta incidenza, sembra che l'atassia del tronco sia più frequente rispetto a quella degli arti, e i pazienti con neurinoma tendono a cadere verso il lato affetto, anche non sempre è così.

### **Disestesie e dolore facciali**

L'alterazione della sensibilità della faccia è presente in circa il 50% dei tumori più grandi di 2 cm, mentre è rara nei tumori più piccoli<sup>21, 85</sup>. Il sintomo più comune è l'ipoestesia della regione mediana della faccia, che spesso si associa ad una sensazione di formicolio, e che si estende gradualmente per il coinvolgimento di tutte le branche

del trigemino, fino ad una completa anestesia. Nei pazienti con un deficit a carico del trigemino, il riflesso corneale è quasi sempre ridotto o assente, anche in un considerevole numero di soggetti con tumori di più grandi dimensioni, e che non hanno notato alcuna alterazione della sensibilità della faccia.

Nei pazienti con neurinoma dell'acustico ci può essere anche dolore facciale. La nevralgia trigeminale, infatti, è una manifestazione non comune, ma certamente non rara nei tumori più grandi<sup>86</sup>. Un possibile meccanismo patogenetico è lo spostamento di un vaso, per esempio l'arteria cerebellare superiore o la vena petrosa, da parte del tumore nella root entry zone del trigemino. E' stata riportata anche una nevralgia trigeminale controlaterale, ma questa è molto rara<sup>87</sup>.

Una disfunzione della componente motoria del trigemino è un sintomo limitato ad alcuni casi di neurinoma in fase avanzata. All'esame obiettivo, in questi casi, si può rilevare una atrofia del muscolo temporale e del massetere, e una possibile conseguenza funzionale è il morso crociato.

### **Paresi e spasmi facciali**

I disturbi a carico dei muscoli mimici della faccia non sono comuni nella storia naturale di questi tumori, nonostante che il facciale si trovi nell'epicentro della crescita del neurinoma, essendo il facciale un nervo piuttosto resistente, in grado di sostenere la compressione, lo stiramento e la torsione da parte del tumore e di mantenere la sua integrità funzionale.

Sebbene una chiara paresi del facciale sia rara, tranne che nei tumori più grandi, in circa il 10% dei pazienti si può riscontrare un certo grado di contrattura o spasmo di alcuni muscoli mimici della faccia<sup>21</sup>. La manifestazione più comune è il tremolio dell'orbicolare dell'occhio; piuttosto raro è lo spasmo completo di un'emifaccia (in

ogni caso, l'eccesso di funzione del faciale sembra essere indipendente dalle dimensioni del tumore). In alcuni casi i fenomeni di spasmo o contrattura possono coesistere con l'ipostenia di alcuni muscoli.

Nella maggior parte dei pazienti con neurinoma dell'acustico si rileva una normale funzione del faciale, anche se in alcuni casi si riscontra un deficit motorio subclinico all'elettromiografia<sup>88</sup>. In una piccola minoranza di questi pazienti si può documentare la presenza di anomalie all'elettromiografia e a carico del riflesso di chiusura palpebrale.

Ma il faciale è un nervo misto, che possiede anche una componente sensitiva, che si distribuisce alla cute della parete posteriore del condotto uditivo esterno e alla regione della conca. Una ridotta sensibilità a carico di queste regioni è stata riportata come segno del neurinoma dell'acustico, sebbene di scarso significato clinico (segno di Hitzelberger<sup>89</sup>).

## **Cefalea**

L'incidenza della cefalea dipende principalmente dalle dimensioni del tumore. Pochi pazienti con neurinomi di piccole dimensioni riferiscono una cefalea che possa ragionevolmente essere attribuita alla presenza del tumore. Nei neurinomi di dimensioni medie (da 1 a 3 cm) l'incidenza della cefalea è di circa il 20%, e nei tumori più grandi va oltre il 40%<sup>21</sup>.

La cefalea associata al neurinoma dell'acustico è molto variabile come presentazione<sup>84, 90, 91</sup>. Di solito è localizzata nella regione suboccipitale o è diffusa. Solo in una piccola minoranza di casi è attribuibile ad un idrocefalo, né tutti i pazienti con un idrocefalo ostruttivo da neurinoma dell'acustico soffrono di cefalea.

## **Manifestazioni oftalmologiche**

La più comune, oltre alla riduzione del riflesso corneale, è il nistagmo<sup>92</sup>. Un certo grado di nistagmo spontaneo orizzontale è frequente anche nei tumori più piccoli, presumibilmente a causa del coinvolgimento del nervo vestibolare (tale nistagmo di solito batte verso il lato sano, anche se sono possibili diverse varianti<sup>93</sup>). Nei tumori più grandi può essere riscontrato anche un nistagmo verticale, come conseguenza della compressione del tronco-encefalo.

Un'altra importante manifestazione oftalmologica è il papilledema da ipertensione endocranica secondaria all'idrocefalo. In passato l'aumento della pressione endocranica era un reperto pressoché costante al momento della diagnosi di neurinoma dell'acustico; oggi, invece, tale riscontro è piuttosto raro. L'idrocefalo che è alla base di questo fenomeno può essere ostruttivo, da collasso del IV ventricolo, ma anche comunicante, da difetto di riassorbimento del liquido cefalo-rachidiano da parte delle granulazioni aracnoidee, la cui funzione è probabilmente compromessa dalle sostanze secrete nel liquor dal tumore. L'aumento della pressione endocranica con il tempo può portare ad una atrofia del nervo ottico, che si manifesta con una perdita della visione periferica, la comparsa di una visione a tunnel, e alla fine cecità. Certamente, non tutti i pazienti con ipertensione endocranica sviluppano un papilledema, così come non tutti i pazienti con papilledema sviluppano un deficit visivo. Inoltre, il papilledema è di solito bilaterale e simmetrico, sebbene la riduzione dell'acuità visiva sia frequentemente asimmetrica.

La diplopia, infine, è un reperto poco frequente nel neurinoma dell'acustico. Il IV o il VI nervo cranico possono essere interessati da un tumore di grandi dimensioni, sebbene questa sia una evenienza estremamente rara. La funzione del VI nervo cranico può

essere compromessa anche secondariamente, a causa dell'aumento della pressione endocranica.

### **Nervi cranici bassi**

Una disfunzione degli ultimi nervi cranici (dal IX al XII) può comportare la comparsa di raucedine, aspirazione, disfagia e/o ipostenia a carico della spalla ipsilaterale. Anche i neurinomi dell'acustico di dimensioni più grandi raramente penetrano nel forame giugulare, sebbene le fibre di questi nervi nel loro decorso intracranico possano rimanere coperte dal polo inferiore del tumore. Un deficit a carico di questi nervi, comunque, è così poco frequente (fino al 3.5%<sup>79</sup>) che, quando è presente, deve far pensare alla presenza concomitante di uno schwannoma della regione del forame giugulare.

### **Sintomi tardivi**

Oggi è più difficile incontrare le manifestazioni più tardive di un neurinoma dell'acustico, grazie alla evoluzione delle tecniche diagnostiche.

I segni a carico delle vie motorie discendenti e/o delle vie sensitive ascendenti sono rari da vedere; il paziente, infatti, può presentare un notevole grado di compressione del tronco-encefalo e un idrocefalo, con gravi disturbi dell'equilibrio, ma avere ancora una normale funzionalità motoria e sensitiva alle estremità. D'altra parte, la progressione dalla iperreflessia alla paresi e paralisi può essere anche abbastanza rapida, se l'aumento della pressione endocranica raggiunge un livello critico. In questo caso il danno può essere diretto, per compressione da parte del tumore a carico del ponte, o indiretto, per erniazione delle tonsille cerebellari che si ripercuote piuttosto sul bulbo.

Nel primo caso saranno presenti reperti prevalentemente ipsilaterali, nel secondo caso si possono avere deficit bilaterali o anche solo controlaterali. Negli stadi finali della storia naturale del neurinoma dell'acustico può comparire anche un certo grado di compromissione dello stato di coscienza (stupor); si può avere vomito incoercibile; alla fine subentra il coma e arriva la morte a causa di un arresto respiratorio.

### **Deterioramento neurologico improvviso**

L'emorragia intratumorale è un'evenienza rara nei pazienti con neurinoma dell'acustico, ma può comportare un deterioramento improvviso delle condizioni neurologiche, a causa di una sindrome acuta da angolo ponto-cerebellare<sup>74, 94</sup>. In questo caso il paziente può presentare una sordità improvvisa, una paresi o uno spasmo facciale acuti, disturbi sensitivi a carico della faccia, raucedine, e anche sonnolenza e deficit motori. Gli episodi di emorragia possono essere scatenati da uno sforzo fisico eccessivo o da un trauma cranico. In questi casi può anche essere necessario un intervento chirurgico in regime di urgenza.

In presenza di un neurinoma dell'acustico può verificarsi anche una emorragia extratumorale, ma anche questa è una evenienza piuttosto rara. In questo caso il paziente sviluppa improvvisamente sintomi e segni da emorragia subaracnoidea, con cefalea intensa, dolore nucale, nausea e vomito, e alterazioni dello stato mentale. Un possibile meccanismo dell'emorragia subaracnoidea è la rottura di un aneurisma da contatto che origina da un vaso che decorre sulla superficie della capsula del tumore. Altri possibili meccanismi sono il sanguinamento da un vaso superficiale del tumore stesso, o la rottura di una cisti emorragica<sup>95</sup>.

## **9. Diagnosi**

## *9.1 Protocollo diagnostico*

La diagnosi di schwannoma vestibolare è difficile per due ragioni: primo, la presentazione clinica è molto variabile e può essere anche molto subdola; secondo, la metodica diagnostica di prima scelta, cioè la RM, è molto costosa ed è più corretto richiederla in casi selezionati.

Tutti i pazienti con sintomi audiologici e vestibolari dovrebbero essere sottoposti ad un esame otoneurologico completo, e sulla base delle informazioni ottenute il clinico dovrebbe stabilire quale è la probabilità che il paziente abbia un neurinoma dell'acustico.

Si è molto discusso in letteratura su quale sia la strategia più adeguata nella valutazione dei pazienti con sospetto di neurinoma dell'acustico, e ancora oggi è difficile trovare un consenso unanime tra gli esperti.

Il primo argomento di controversia è stabilire quali sono i pazienti da considerare ad alto rischio e che pertanto meritano di entrare nell'algoritmo diagnostico di una patologia retrococleare. Questa decisione potrebbe essere presa sulla base dei risultati degli esami di routine, in particolare l'audiometria tonale e l'audiometria vocale.

L'indicazione più ovvia ad ulteriori approfondimenti è un'ipoacusia neurosensoriale monolaterale progressiva, non spiegabile con altri meccanismi patogenetici. E' difficile stabilire in termini pratici quale debba essere l'entità della asimmetria e quali frequenze si devono considerare: 10 o 15 dB di asimmetria limitata ai 4 o 8 KHz molto raramente è suggestiva di un neurinoma dell'acustico, mentre lo stesso grado di asimmetria su tutte le frequenze è più sospetto; certamente, asimmetrie di entità maggiore meritano di essere ulteriormente approfondite.

Un altro motivo di aumentato sospetto è una riduzione della discriminazione vocale sproporzionata rispetto alla soglia tonale.

Una ipoacusia neurosensoriale sulle basse frequenze, fluttuante e associata ad una sensazione di pienezza auricolare, raramente rappresenta un segno di neurinoma dell'acustico. In una situazione di questo tipo il clinico può ragionevolmente scegliere di seguire il paziente e di controllarlo periodicamente nel tempo solo se non compaiono altri indicatori di sospetto.

Al contrario, molti clinici sono falsamente rassicurati da una sordità improvvisa, sulla base della errata assunzione che questo tipo di ipoacusia raramente sia associata ad un neurinoma dell'acustico.

Anche la presenza concomitante di una sintomatologia vestibolare aumenta il sospetto, a meno che il quadro clinico non sia caratteristico di un disturbo periferico, come l'idrope endolinfatico. Per esempio, pochi pazienti con neurinoma dell'acustico riferiscono crisi vertiginose tipiche di una malattia di Menière, mentre non si può dire lo stesso di soggetti con vertigini posizionali transitorie o disequilibrio cronico.

Infine, la presenza di un deficit a carico del nervo trigemino (ipoestesia, anestesia, disestesia o dolore), associata ad una ipoacusia neurosensoriale asimmetrica, è altamente sospetta di una lesione espansiva dell'angolo ponto-cerebellare.

Ci sono poi soggetti che possono essere considerati a basso rischio, come i pazienti con un acufene monolaterale e una soglia audiometrica tonale normale, i pazienti con una modesta asimmetria della soglia tonale, e i pazienti con una asimmetria di una certa entità ma di lunga durata e stabile nel tempo.

Una volta deciso di procedere ulteriormente con le indagini diagnostiche nel sospetto di una patologia retrococleare, il successivo argomento di controversia è stabilire quale è il protocollo diagnostico ideale. Da una parte, è ormai universalmente accettato che dovrebbero far parte dell'algoritmo diagnostico una serie di test audiologici e vestibolari e di studi per immagine, ma dall'altra, quanti test usare e in quale sequenza è un argomento ancora molto dibattuto<sup>96,97</sup>.

Secondo uno schema molto semplice, dopo una valutazione diagnostica audiologica di routine, i soggetti considerati a basso rischio di neurinoma dell'acustico dovrebbero essere sottoposti ad ABR, a condizione che la soglia tonale sia sufficiente per evocare una risposta attendibile.

Se gli ABR risultano negativi, si chiede al paziente di ritornare a controllo dopo un anno, per essere nuovamente sottoposto ad una valutazione clinica e audiologica, o prima se compaiono altri disturbi.

Se gli ABR risultano positivi si richiede una RM encefalo con gadolinio; per i pazienti che non possono essere sottoposti ad una RM per la presenza di impianti metallici o per la presenza di claustrofobia, si può usare una TC con contrasto.

I soggetti considerati ad alto rischio, invece, dovrebbero essere sottoposti direttamente ad una RM encefalo con gadolinio; anche in questo caso, in presenza di controindicazioni alla RM si può ricorrere ad una TC con contrasto; inoltre, dal momento che la TC spesso non rileva i neurinomi dell'acustico più piccoli di 1.5 cm, in questo gruppo di pazienti potrebbe essere utile procedere con una cisternografia con contrasto (gas) se la TC risulta negativa.

Secondo qualcuno, infine, la TC può essere considerata un'alternativa ragionevole e meno costosa nei soggetti anziani, in cui la scoperta di un piccolo neurinoma sarebbe considerata priva di conseguenze clinicamente importanti.

## *9.2 Diagnosi audiologica*

### **Audiometria tonale e vocale**

Il ruolo principale dei test audiologici è l'identificazione della popolazione a rischio di neurinoma dell'acustico<sup>21, 81, 85, 98, 99</sup>. L'audiometria tonale e l'audiometria vocale

rimangono i mezzi di screening più utili e con il minor rapporto costo-beneficio per stabilire chi deve essere sottoposto allo studio con ABR o RM.

La batteria di test utilizzati negli anni '60-'70 per la detezione dei neurinomi dell'acustico oggi sostanzialmente non ha più nessun ruolo; questi comprendevano essenzialmente lo Short Increment Sensitivity Index, l'Alternating Bilateral Loudness Balance, il Tone Decay e pochi altri test. Questo protocollo è stato ormai abbandonato a causa della bassa sensibilità e specificità rispetto agli ABR, anche se in realtà due metodiche possono ancora trovare uno spazio, e cioè la curva a rollover dell'audiometria vocale e il decadimento del riflesso stapediale: nel primo caso si ha un peggioramento della discriminazione vocale all'aumentare dell'intensità dello stimolo; nel secondo caso si ha un affievolimento progressivo del riflesso stapediale per stimolazioni prolungate presumibilmente a causa di un affaticamento del nervo cocleare. Nessuno di questi due test è molto sensibile né specifico, ma la presenza di uno dei due segni può far passare allo step successivo nell'algoritmo diagnostico dei neurinomi dell'acustico, anche quando l'audiometria tonale e l'audiometria vocale non pongono alcun sospetto.

### **Potenziali evocati uditivi del tronco-encefalo**

L'ABR è il più sensibile e specifico tra i test audiologici per l'identificazione del neurinoma dell'acustico.

Da una revisione della letteratura su una serie di neurinomi documentati alla RM risulta che in circa il 20-30% dei pazienti mancano tutte le onde del pattern, nel 10-20% dei casi si rileva solo la I onda, nel 40-60% dei pazienti sono presenti tutte le onde del pattern ma la V è slatenzata, e nel 10-15% dei casi non si rileva alcuna alterazione<sup>100</sup>.

Tra le alterazioni degli ABR, la più specifica per il neurinoma dell'acustico è la presenza della sola onda I. Come regola generale, comunque, più grande è il tumore e più gravi sono le alterazioni degli ABR, sia pure con le dovute eccezioni (tumori di grandi dimensioni con ABR normali).

L'efficienza diagnostica degli ABR nella identificazione dei neurinomi dell'acustico è stata ampiamente studiata sia nella sensibilità che nella specificità<sup>101</sup>. Molti studi riportano una sensibilità del 96-99%<sup>100</sup>; tuttavia questi studi fanno tipicamente riferimento alla TC e alla politomografia come gold standard per la diagnosi di neurinoma. Le esperienze più recenti, invece, dopo l'avvento della RM con mezzo di contrasto, mostrano una percentuale di falsi negativi sostanzialmente più alta; da allora molti altri studi comparsi in letteratura riportano percentuali più o meno alte di falsi negativi con gli ABR<sup>100, 102</sup>. Certamente gli ABR sono tanto più sensibili quanto più grande è il neurinoma. Analogamente, i neurotologi hanno sempre pensato che gli ABR potessero avere una specificità abbastanza alta per i neurinomi dell'acustico<sup>103</sup>; tuttavia, studi più recenti hanno rivelato una incidenza sorprendentemente alta di falsi positivi. Indubbiamente la percentuale di falsi positivi è condizionata dal grado di sofisticazione dell'apparecchio e dal grado di esperienza del tecnico, oltre che dalla definizione di "anormale" utilizzata nella interpretazione dei risultati; in ogni caso, nella pratica clinica l'incidenza dei falsi positivi agli ABR nella diagnosi di neurinoma dell'acustico sembra essere superiore all'80% secondo alcuni studi. Questa è un'osservazione importante nella valutazione della efficienza economica di un protocollo diagnostico usato nello studio dei pazienti con sospetto di neurinoma. Peraltro, è stato riportato che la specificità di un ABR positivo è considerevolmente maggiore in soggetti più giovani<sup>104</sup>; inoltre, nei tumori più grandi, che provocano maggiori deformità a carico del tronco-encefalo, si può avere un'alterazione dell'ABR controlaterale<sup>105</sup>.

## **Otoemissioni acustiche**

In teoria le otoemissioni acustiche dovrebbero essere un eccellente mezzo di screening per i neurinomi dell'acustico, in quanto riflettono la funzione delle cellule ciliate esterne. Di fronte ad una ipoacusia neurosensoriale di una certa entità, la presenza delle otoemissioni depone per una causa retrococleare. Sfortunatamente, però, i neurinomi dell'acustico provocano una sordità sia sensoriale che neurale; la prima è presumibilmente causata dal ridotto apporto ematico all'orecchio interno.

Negli ultimi anni molti studi hanno proposto l'uso delle otoemissioni nei pazienti con neurinoma dell'acustico per la stratificazione del rischio in relazione alla possibilità di conservare l'udito<sup>106, 107</sup>. In particolare questi studi hanno focalizzato la loro attenzione sui pazienti con deficit di conduzione retrococleare, e quindi ABR alterati, ma con una funzione cocleare intatta, e che potrebbero essere candidati ad un intervento conservativo; infatti, a differenza della funzione cocleare, che una volta perduta difficilmente recupera, il nervo cocleare può recuperare un certo grado di funzionalità, una volta eradicata la patologia.

### *9.3 Test vestibolari*

## **Elettronistagmografia**

La valutazione vestibolare con ENG risulta frequentemente alterata nei pazienti con neurinoma dell'acustico, rilevando una o più anomalie nel 70-90% dei casi<sup>93, 98, 108, 109, 110, 111</sup>.

Le prove termiche rappresentano il test più facilmente quantificabile tra quelli a disposizione, e quello più in grado di localizzare la sede della lesione. Nel caso di un

neurinoma dell'acustico, infatti, una risposta calorica ridotta o assente indica un danno a carico del nervo vestibolare superiore, o una sofferenza ischemica del labirinto da compressione dell'arteria uditiva interna. Se consideriamo i neurinomi di tutte le dimensioni, circa il 50% degli orecchi patologici mostrano un'assenza di risposta alla stimolazione termica, e molti dei rimanenti presentano una risposta parzialmente ridotta<sup>109, 112</sup>. Inoltre, mentre i tumori di dimensioni più grandi molto raramente mostrano una risposta calorica normale, almeno il 50% di quelli più piccoli presentano una risposta simmetrica alle prove termiche. Dal momento che la risposta calorica è generata dalla branca superiore del nervo vestibolare, che innerva il canale semicircolare laterale, nei tumori che originano da questo nervo si rileva una maggiore incidenza di anomalie alle prove termiche. Secondo alcuni studi il 98% dei neurinomi che originano dalla branca vestibolare superiore mostrano una ridotta risposta alla stimolazione termica, contro il 60% di quelli che originano dalla branca vestibolare inferiore<sup>111</sup>; certamente, anche un tumore della branca inferiore, una volta raggiunte delle dimensioni considerevoli, può danneggiare la branca superiore adiacente. Secondo qualcuno, è possibile aumentare la sensibilità per i piccoli neurinomi della branca vestibolare inferiore utilizzando un sistema di osservazione video a raggi infrarossi, che sia in grado di rilevare anche le componenti rotatorie del nistagmo, che passerebbero inosservate ad un sistema convenzionale<sup>113</sup>.

Il nistagmo patologico, se presente, può assumere varie forme nei pazienti con neurinoma dell'acustico, e può essere dovuto ad una disfunzione dell'VIII nervo cranico o del tronco-encefalo<sup>93, 109, 112</sup>. Solo una piccola parte dei pazienti con tumori di piccole dimensioni mostra un nistagmo spontaneo, mentre questo è molto frequente nei pazienti con tumori più grandi (75-95% dei casi). Inoltre, nei neurinomi piccoli il nistagmo ha le caratteristiche tipiche di un nistagmo periferico da deficit labirintico, mentre nei tumori che comprimono il tronco-encefalo prevale un pattern centrale

(nistagmo verticale, o apogeotropo bi o tri-direzionale, non affaticabile). Il nistagmo, poi, può essere di qualunque tipo, spontaneo, posizionale, o da sguardo eccentrico, mono o bilaterale, e può essere anche dissociato. Di solito, comunque, il nistagmo tende a battere verso il lato sano<sup>93</sup>.

Molte anomalie elettronistagmografiche nei pazienti con neurinoma dell'acustico sono attribuibili solo da una compressione del tronco-encefalo, e quindi non si trovano nei tumori più piccoli. Per esempio nel 20-50% dei tumori più grandi si riscontra un deficit di soppressione del nistagmo calorico con la fissazione<sup>109, 112</sup>; si possono rilevare anomalie nel controllo vestibolo-oculomotorio; in una percentuale minore di tumori di grandi dimensioni possono essere presenti asimmetrie del riflesso otticocinetico o riduzioni di guadagno dello smooth pursuit (il deficit di risposta otticocinetica tende a manifestarsi in direzione opposta a quella dell'orecchio patologico<sup>93</sup>).

Una indicazione importante alla valutazione con elettronistagmografia nei pazienti con neurinoma dell'acustico è quella relativa al suo potenziale valore prognostico in relazione alla possibilità di preservare l'udito nei pazienti candidati alla chirurgia, e in relazione alla possibilità di prevedere l'entità della sintomatologia vertiginoso-posturale che può far seguito all'intervento. La probabilità di conservazione dell'udito può essere più alta nei tumori che originano dalla branca vestibolare superiore, per la favorevole localizzazione del nervo rispetto a quello cocleare, e per la possibilità di un accesso più diretto dalla fossa cranica media. Inoltre, i pazienti che mostrano un'assenza di risposta alla stimolazione termica prima dell'intervento, tendono a manifestare una sintomatologia vertiginosa meno invalidante nell'immediato periodo post-operatorio, mentre i pazienti con una normale funzione labirintica vanno incontro ad un deficit vestibolare acuto completo al momento della rimozione del tumore.

## **Test rotatori**

L'integrità del riflesso vestibolo-oculomotore può essere valutata fisiologicamente per mezzo delle prove rotatorie. In uno studio su 18 pazienti con neurinoma dell'acustico sono state rilevate anomalie a carico della fase (72%), del guadagno (62%) o della simmetria (100%) in tutti i casi<sup>114</sup>. In un altro studio su 84 tumori, complessivamente il 74% dei pazienti risultavano normali, compresi tutti quelli con tumori di piccole dimensioni<sup>109</sup>. In un'altra serie di 24 pazienti, il 33% di quelli con neurinoma dell'acustico non mostravano alcuna anomalia alle prove rotatorie<sup>115</sup>.

### **Posturografia dinamica**

In uno studio su 40 pazienti con neurinoma dell'acustico è stata riscontrata una enorme variabilità di risposte al sensory organization test, da performance normali a episodi di caduta<sup>108</sup>; la performance media era comunque leggermente inferiore rispetto al normale, e non c'era alcuna correlazione con i risultati delle prove termiche. Al termine dello studio, gli autori raccomandano l'uso della posturografia dinamica come un mezzo per quantificare i disturbi vertiginoso-posturali dei pazienti, per monitorare gli effetti del trattamento, e per guidare la terapia riabilitativa nel post-operatorio.

In uno studio retrospettivo su 6 pazienti con tumori di piccole dimensioni, quelli con neurinoma della branca vestibolare inferiore mostravano una maggiore instabilità nelle condizioni sway-referenced ad alto guadagno, rispetto a quelli con neurinoma della branca superiore del nervo vestibolare<sup>116</sup>. E dal momento che tutti i pazienti con neurinoma della branca vestibolare inferiore presentavano una normale risposta alle prove termiche a fronte di una alterazione dei parametri valutati alla posturografia, è stato proposto di utilizzare questo test per identificare la branca di origine del tumore in

sede pre-operatoria (informazione importante anche nella decisione di seguire o meno un approccio conservativo sull'udito).

### **Utilità dei test vestibolari**

Sfortunatamente, nessuno dei test vestibolari, da solo o in associazione con gli altri, si è dimostrato sufficientemente sensibile o specifico da essere considerato particolarmente utile nella diagnosi del neurinoma dell'acustico. L'alta percentuale di falsi negativi non consente di escludere la presenza di un neurinoma in un paziente con una normale risposta ai vari test vestibolari. D'altra parte, a causa dell'alta percentuale di falsi positivi, se considerassimo solo i risultati dei test vestibolari saremmo portati a richiedere un numero eccessivo di esami per immagini.

Certamente, la batteria di test vestibolari a nostra disposizione può essere utile nel prognosticare la rapidità e la completezza del compenso vestibolare dopo l'asportazione di un neurinoma. Con la crescita progressiva del tumore, infatti, il nervo vestibolare interessato perde gradualmente la sua funzionalità; dal momento che questo è un processo piuttosto lento, il compenso vestibolare rimane spesso impercettibile al paziente, che conserva le sue capacità funzionali. Tuttavia, durante la rimozione del tumore tutte le rimanenti fibre vestibolari funzionanti vengono interrotte; questo spiega perché i pazienti con tumori più piccoli, e quindi con una maggiore funzione vestibolare residua, soffrono di una sintomatologia vertiginosa più invalidante nell'immediato periodo post-operatorio, rispetto a quelli con neurinomi più grandi (per esempio, minore è la risposta alle prove termiche prima dell'intervento, minore sarà il deficit vestibolare post-operatorio).

## *9.4 Radiologia*

Nell'evoluzione della tecnologia dell'imaging nella diagnosi del neurinoma dell'acustico, si possono riconoscere quattro periodi principali, quello delle radiografie semplici del condotto uditivo interno (1910), quello della politomografia (1950), quello della TC (1970) e quello della RM (1980).

Sia le radiografie semplici del condotto uditivo interno che la politomografia non danno un'immagine diretta del tumore, ma si basano sulla rilevazione delle modificazioni ossee che interessano il condotto uditivo interno; tuttavia, siccome la maggior parte dei neurinomi dell'acustico non espande il condotto uditivo interno, o lo fa solo minimamente, nessuno dei due metodi è sufficientemente sensibile; l'aggiunta del contrasto nella cisterna dell'angolo ponto-cerebellare (pantopaque) migliora l'affidabilità diagnostica della politomografia, ma questo è un metodo invasivo e spesso di difficile lettura.

La TC con contrasto rappresenta una sostanziale evoluzione nella diagnostica del neurinoma, con la possibilità di identificare facilmente i tumori più grandi di 2 cm, ma con il limite di perdere le lesioni più piccole; certamente è possibile aumentare la sensibilità di questa metodica con l'instillazione di gas nella cisterna dell'angolo ponto-cerebellare o nel condotto uditivo interno, ma questo spesso comporta la comparsa di cefalea; inoltre, la percentuale di falsi positivi con questa tecnica è piuttosto alta, a causa della scarsa penetrazione del gas nel condotto uditivo interno (spesso, infatti, il gas crea un difetto di riempimento a margini convessi, che fa pensare ad un neurinoma intracanicolare, soprattutto se il condotto uditivo interno è stretto).

L'introduzione della RM all'inizio degli anni '80 rappresenta un notevole salto in avanti nella diagnostica del neurinoma dell'acustico.

Le prime RM mostravano un'eccellente abilità nella identificazione dei neurinomi, ma erano ancora poco affidabili in caso di lesioni intracanicolari. Questo limite è stato

superato con l'introduzione del gadolinio<sup>117, 118</sup>, in quanto il neurinoma dell'acustico assume il contrasto e diventa più iperintenso nelle sequenze pesate in T1 rispetto ad altri tumori intracranici. Una RM con gadolinio mirata al condotto uditivo interno ha un'alta sensibilità, essendo in grado di identificare anche lesioni di 1 mm.

La RM, inoltre, fornisce informazioni utili anche in relazione all'approccio chirurgico, a differenza delle altre metodiche. Nella scelta dell'approccio chirurgico ottimale è importante la profondità con la quale il tumore penetra nel condotto uditivo interno. Esaminando l'estremità laterale del tumore in relazione alle strutture circostanti dell'orecchio interno, che sono ben evidenti nelle sequenze pesate in T1 e ancor di più in T2, è possibile stabilire se il tumore può essere rimosso senza violare l'orecchio interno.

La RM si è rivelata molto utile anche nella valutazione dei pazienti operati<sup>119</sup>, per la possibilità di identificare rapidamente e facilmente residui o recidive di patologia, e di differenziarli dagli esiti cicatriziali. Questi ultimi possono diventare iperintensi nelle sequenze con contrasto, ma di solito lo diventano meno rispetto al tumore, e la loro stessa distribuzione alla fine ne rivela la vera natura. Anche le meningi del condotto uditivo interno e dell'angolo ponto-cerebellare tendono a mostrare un certo grado di iperintensità dopo l'intervento, con il rischio di scambiarle per una ripresa di malattia; analogamente, un frammento di muscolo posizionato nel condotto uditivo interno, fresato durante un approccio retrosigmoideo o per via della fossa cranica media, può diventare iperintenso dopo l'intervento; in entrambi i casi, comunque, l'intensità del segnale è minore rispetto a quella del tumore. Per lo stesso motivo, dopo un approccio translabirintico, durante il quale si posiziona un innesto di grasso nella craniotomia, è importante utilizzare delle sequenze con soppressione del segnale proveniente dal tessuto adiposo per riconoscere le strutture di interesse.

La percentuale di falsi negativi con la RM sembra essere molto bassa. Tuttavia, un errore potenziale può verificarsi quando si esegue una RM di screening dell'intero encefalo; con questo tipo di studio, che di solito utilizza sezioni piuttosto spesse, fino a 10 mm, è possibile non vedere piccole lesioni il cui spessore è più piccolo di quello delle singole slice.

D'altra parte, con la RM sono stati riportati anche dei falsi positivi<sup>120, 121, 122</sup>. La causa più comune è la mononeurite virale del VII o dell'VIII nervo cranico<sup>123</sup>. Un'altra fonte di errore nella diagnostica dei neurinomi dell'acustico può originare dal fatto di affidarsi solamente alle scansioni con contrasto. Dal momento che alcune strutture all'interno del, o intorno al, condotto uditivo interno sono di per sé iperintense nelle sequenze pesate in T1, è possibile scambiare per un tumore che ha assunto il contrasto se non vengono prima visualizzate nelle sequenze dirette.

Sebbene il neurinoma dell'acustico debba essere messo in diagnosi differenziale con molte altre lesioni dell'angolo ponto-cerebellare, da un punto di vista radiologico l'unica che può creare qualche difficoltà è il meningioma<sup>124</sup>. Tuttavia, nella maggior parte dei casi è possibile distinguere tra questi due tipi di lesione sulla base delle loro caratteristiche radiologiche tipiche<sup>125</sup> (Tab. 2): il neurinoma dell'acustico ha un aspetto globulare, è centrato sul condotto uditivo interno, di solito penetra all'interno del condotto, può avere delle componenti cistiche, raramente va incontro ad emorragie intratumorali, e spesso erode ed espande il condotto uditivo interno; il meningioma, invece, è sessile con una larga base di impianto, si trova in una posizione più eccentrica rispetto al condotto uditivo interno, di solito si sviluppa all'esterno del condotto, può presentare delle calcificazioni intratumorali, ci può essere un enhancement della dura peritumorale sotto forma di coda, e può dar luogo a fenomeni di iperostosi.

<p><b>Acoustic Neuroma</b></p> <p>Globular Centered on IAC Typically penetrate the IAC Often erode the porus acusticus May be cystic</p> <p><b>Meningioma</b></p> <p>Sessile Usually extrinsic to IAC Eccentrically placed to long axis of IAC Hyperostosis Calcification Enhancement of adjacent dura (meningeal sign)</p>
---

Tab. 2. Characteristic of Common CPA Tumors on MRI and CT Scans (from Jackler RK, Pfister MHF. "Acoustic Neuroma (Vestibular schwannoma)". In: Jackler RK, Brackmann DE. "Neurotology", Chapter 45. Elsevier Mosby. Second Edition, 2005).

### 9.5 Ritardo diagnostico

Lo sviluppo, negli ultimi anni, di una tecnologia diagnostica altamente sensibile (ABR e RM encefalo con gadolinio), ha portato ad un aumento del numero di tumori di piccole dimensioni tra i pazienti con neurinoma dell'acustico. Tuttavia, nonostante la disponibilità di test così sofisticati, molti tumori rimangono non diagnosticati fino a quando non raggiungono una certa dimensione.

Indubbiamente alcuni di questi tumori sfuggono ad una diagnosi precoce perché il paziente sceglie di trascurare sintomi poco eclatanti, come un acufene o una ipoacusia di modesta entità, fino a quando non si associa una sintomatologia neurologica più invalidante, come disturbi dell'equilibrio, disturbi della motilità o della sensibilità facciale, cefalea o anche disturbi visivi dovuti ad un papilledema. Questo tipo di atteggiamento da parte del paziente, però, rende conto solo di una piccola parte dei ritardi diagnostici.

In un certo numero di casi, in realtà, il paziente ha già consultato uno specialista per la presenza di sintomi attribuibili al tumore qualche anno prima che questo venga scoperto<sup>50, 81, 126</sup>, ma la visita non ha portato ad una diagnosi di neurinoma. Uno dei motivi che può indurre il clinico a concludere erroneamente sull'assenza di una

patologia retrococleare è l'uso di test diagnostici meno sensibili, come la TC, o alcune particolari tecniche audiometriche (anche gli ABR possono perdere una parte significativa di piccoli tumori). Invece, quando il sospetto è alto, è importante utilizzare una RM encefalo con gadolinio, e solo in presenza di controindicazioni una TC con contrasto, ma se questa è negativa è utile una gas-cisternografia. Comprensibilmente, poi, per il clinico il sospetto è basso in presenza di un quadro non tipicamente associato ad un neurinoma. Tuttavia, è ormai risaputo che un'alta percentuale di neurinomi può presentarsi con una sintomatologia atipica o parziale, cioè con una sordità improvvisa o solo con un acufene monolaterale, e finché gli specialisti non diventeranno sempre più consapevoli della variabilità di presentazione di questo tipo di patologia, continueranno ad esserci casi di diagnosi misconosciute.

A complicare ulteriormente la situazione c'è la necessità di risparmiare il più possibile nella richiesta di esami diagnostici (e la RM è uno dei più costosi), in un'epoca di ristrettezze economiche, specie per la sanità. In effetti, le dimensioni medie di un neurinoma dell'acustico al momento della diagnosi sono già sostanzialmente più grandi nelle comunità anche più avanzate da un punto di vista medico, ma con un accesso più limitato alla RM, come la Danimarca, il Regno Unito o il Canada, rispetto per esempio agli Stati Uniti. A questo punto c'è solo da sperare che l'incidenza delle diagnosi tardive non aumenti come conseguenza di questi condizionamenti economici.

## **10. Gestione del paziente**

Le possibilità di trattamento sono sostanzialmente tre:

- 1) l'osservazione con imaging seriale,
- 2) la microchirurgia,
- 3) la radioterapia stereotassica.

La scelta è guidata dalla possibilità di preservare comunque la vita del paziente considerando il decorso naturale di questi tumori benigni, dal rischio di complicanze neurologiche (deficit di uno o più nervi cranici, atassia o altro), e dalla possibilità di rimuovere il tumore, di preservare la funzionalità del nervo faciale e di conservare l'udito del paziente.

Nel decidere quale atteggiamento seguire è importante considerare anche le eventuali morbidità associate con la chirurgia e la radioterapia<sup>127, 128, 129, 130</sup>.

Certamente la rimozione completa del tumore è l'obiettivo primario e rimane la scelta preferita nella maggior parte dei casi. Il secondo obiettivo, in ordine di importanza, è la preservazione del facciale, seguita dalla conservazione dell'udito.

### *10.1 Osservazione*

Una gestione conservativa è raccomandata nei pazienti con tumori di piccole dimensioni per i quali si prevede che non ci sarà bisogno di nessun trattamento in base alle aspettative di vita e alla crescita relativamente lenta di molti di questi tumori.

Depongono a favore di un atteggiamento conservativo l'età avanzata, le cattive condizioni generali, una sintomatologia modesta e una lunga storia clinica, oltre alle dimensioni molto piccole del tumore, alla scelta del paziente, alla mancanza di sintomatologia e alla eventuale e sfortunata localizzazione del tumore nell'unico orecchio udente.

L'ovvio vantaggio di una gestione di questo tipo è quello di evitare i rischi associati ad un intervento.

Viceversa, lo svantaggio è quello di doversi sottoporre ad un follow-up radiologico periodico, oltre alla ridotta probabilità di conservare l'udito se il tumore dovesse crescere in modo significativo e all'impatto psicologico su un paziente che comunque sa di portarsi dietro un tumore, e poi c'è il rischio di dover intervenire su un tumore più grande e in età più avanzata, si può perdere la possibilità di intervenire con la radioterapia che di solito non è indicata nei tumori più grandi di 3 cm, e infine bisogna considerare il tempo e il denaro spesi per le visite e gli esami di controllo.

I neurinomi dell'acustico sono tumori che di solito crescono da 1 a 3 mm l'anno; tuttavia, dal momento che alcuni tumori crescono più di 10 mm l'anno, si raccomanda di eseguire il primo follow-up a 6 mesi dalla diagnosi; inoltre, siccome alcuni tumori cominciano a crescere dopo qualche anno, è importante anche un follow-up radiologico lungo.

Complessivamente si possono distinguere due gruppi di neurinomi dell'acustico: quelli a rapida crescita e quelli a lenta crescita. I tumori che crescono più di 2 mm l'anno è molto probabile che richiedano un intervento chirurgico o una radioterapia; i tumori che crescono meno di 2 mm l'anno, specie nei primi 3 anni, possono non richiedere mai nessun trattamento e quindi possono essere seguiti nel tempo.

### *10.2 Microchirurgia*

La terapia chirurgica, in genere, è indicata nei soggetti giovani con tumori di qualunque dimensione.

Le priorità della chirurgia nel neurinoma dell'acustico sono la preservazione della vita del paziente, il mantenimento della funzionalità del facciale e la conservazione di un

udito socialmente utile nell'orecchio affetto. Il primo di questi obiettivi è ormai raggiunto quasi sempre, il secondo lo si raggiunge con una certa regolarità, il terzo solo in condizioni favorevoli.

La chirurgia del neurinoma richiede oggi un microscopio operatorio, un sistema di monitoraggio dei nervi cranici e una buona neuroanestesia. E' necessario quindi un impegno sostanziale da parte delle istituzioni, per mettere a disposizione gli strumenti adeguati e un personale esperto, e per garantire la disponibilità di un supporto intensivo post-operatorio e di un accesso rapido al neuroimaging.

L'intervento può essere effettuato da un neuro-otologo o da un neuro-chirurgo, ma molti centri preferiscono avvalersi della collaborazione tra i due specialisti, per sfruttare l'esperienza di entrambi<sup>131</sup>. Un altro aspetto che depone a favore di un team chirurgico è che la rimozione di un neurinoma dell'acustico spesso richiede una dissezione microchirurgica delicata e molto lunga, e la disponibilità di due chirurghi riduce la fatica, che potrebbe interferire con la concentrazione e le abilità stesse dell'operatore, garantendo risultati migliori.

La procedura chirurgica di rimozione del neurinoma richiede due fasi principali: la craniotomia con esposizione del tumore e la microdissezione del tumore rispetto all'encefalo, ai nervi cranici e alle strutture vascolari adiacenti (Fig. 9). Per fare questo sono state usate molte vie, ma le principali sono la translabyrinthica, la retrosigmoidea e la via della fossa cranica media; in alcuni centri sono usate anche la via transotica e

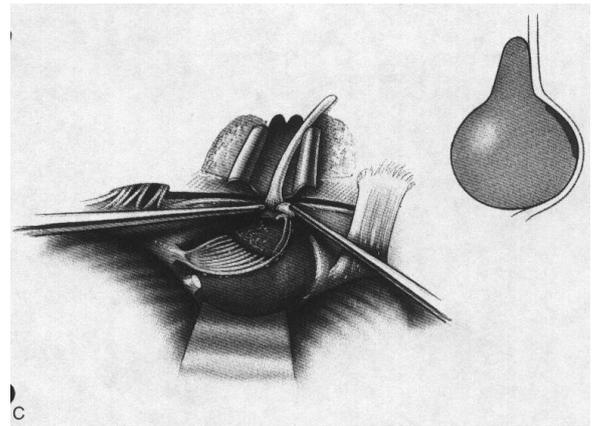
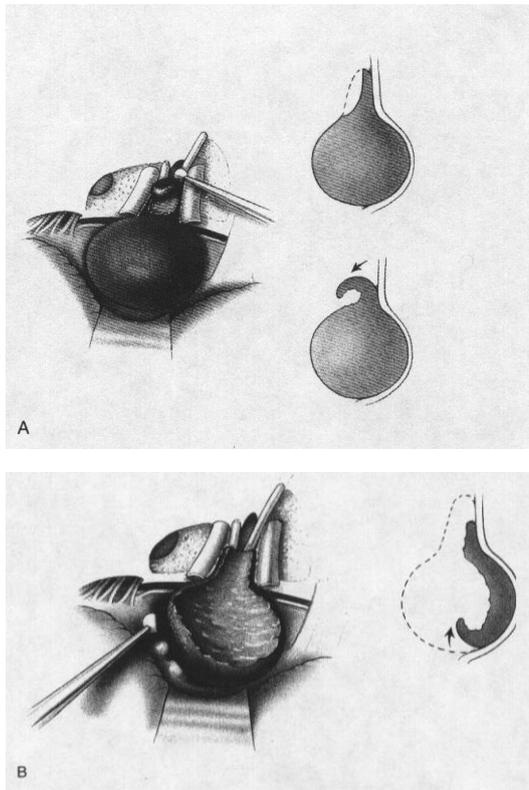


Fig. 9. Steps in the surgical removal of acoustic neuroma. A, After opening the internal auditory canal, the intracanalicular portion is debulked and the facial and cochlear nerves are identified laterally. B, After debulking the intracranial portion of the tumor, the facial and audiovestibular root entry zones into the pons are identified. C, The most difficult (and time-consuming) part of the dissection is usually the removal of the last rind of capsule from the most splayed and adherent segment of the facial nerve, typically located just proximal to the anterior lip of the porus acoustic (from Jackler RK, Pfister MHF. "Acoustic Neuroma (Vestibular schwannoma)". In: Jackler RK, Brackmann DE. "Neurotology", Chapter 45. Elsevier Mosby. Second Edition, 2005).

quella della fossa cranica media estesa<sup>132, 133</sup>. Ognuno di questi approcci ha i suoi vantaggi e svantaggi, che devono essere considerati dal chirurgo nella scelta della tecnica più adeguata per ciascun caso. Certamente tale scelta dipende da numerosi fattori, tra cui la soglia uditiva del paziente, le dimensioni del tumore e la sede del tumore, con particolare riferimento al condotto uditivo interno, oltre alla esperienza del chirurgo e alla sua familiarità con ciascuno degli approcci possibili<sup>134</sup>.

Cominciamo da alcune considerazioni di ordine generale:

- la via translabirintica, la via retrosigmoidea, la via transotica e quella della fossa cranica media estesa consentono di esporre sia l'angolo ponto-cerebellare che il condotto uditivo interno; la via della fossa cranica media tradizionale è utile solo per i tumori confinati nel condotto uditivo interno;

- la via retrosigmoidea e quella della fossa cranica media sono le uniche che consentono di conservare l'udito residuo del paziente;
- per i tumori che invadono l'angolo ponto-cerebellare, la scelta è tra la via translabyrinthica e la via retrosigmoidea: la prima sacrifica l'udito del paziente, ma si associa ad una minore morbilità soprattutto in termini di cefalea persistente, e ha come unico limite l'esposizione della regione inferiore dell'angolo ponto-cerebellare specie se il seno sigmoideo e il bulbo della giugulare sono procidenti; la seconda dà al chirurgo la possibilità di conservare l'udito del paziente, ma si associa ad una maggiore incidenza di cefalea persistente; entrambe queste vie sono adatte anche per tumori di grandi dimensioni;
- per i tumori che penetrano nel condotto uditivo interno, la via translabyrinthica espone tutto il condotto, dal poro acustico al fondo del condotto; la via retrosigmoidea espone solo i due terzi mediali del condotto uditivo interno se non viene sacrificata una parte della capsula otica riducendo in tal caso la probabilità di conservare l'udito<sup>135, 136, 137</sup>; la via della fossa cranica media consente di conservare l'udito con maggiore probabilità, a spese di una maggiore incidenza di paresi permanente del facciale e sincinesie, soprattutto nei tumori che originano dalla branca inferiore del nervo vestibolare; la via retrosigmoidea e la via della fossa cranica media spesso richiedono una dissezione alla cieca, specie all'estremità laterale del condotto uditivo interno, per rimuovere la componente intracanalare del tumore, senza bisogno di sventrare una parte dell'orecchio interno<sup>138</sup>;
- per i tumori che raggiungono l'orecchio interno, la via transotica è quella più adeguata<sup>139, 140, 141</sup>;
- in base all'udito del paziente, se la soglia tonale media è maggiore di 50 dB HL e la discriminazione vocale media è minore del 50% è indicata la via translabyrinthica indipendentemente dalle dimensioni e dalla sede del tumore; se il paziente ha un udito

ancora utile è indicata la via retrosigmoidea, a condizione che la componente del tumore che aggetta nell'angolo ponto-cerebellare sia minore di 2.5 cm e il terzo laterale del condotto uditivo interno sia libero da patologia.

Riguardo alle singole tecniche, ci sono vantaggi e svantaggi per ciascuna di esse:

per la via translabyrinthica (Fig. 10), i vantaggi sono i seguenti:

- non c'è un limite alle dimensioni del tumore,
- è possibile identificare immediatamente il faciale lateralmente al tumore,
- la rimozione dell'osso viene completata prima dell'apertura della dura,
- c'è una bassissima percentuale di recidive,
- c'è una bassa incidenza di cefalea persistente post-operatoria,
- c'è una bassa incidenza di liquorrea tale da richiedere un intervento chirurgico di revisione;

gli svantaggi sono i seguenti:

- viene sacrificato l'udito del paziente,
- è necessario un innesto di grasso addominale piuttosto grande per riempire la breccia operatoria;

per la via retrosigmoidea (Fig. 11, Fig. 12), i vantaggi sono i seguenti:

- non ci sono limiti alle dimensioni del tumore,
- è possibile conservare l'udito del paziente,
- non è necessario un innesto di grasso addominale,
- c'è una migliore esposizione del polo inferiore del tumore e dei nervi cranici inferiori;

gli svantaggi sono i seguenti:

- l'accesso al terzo laterale del condotto uditivo interno è limitato se non viene coinvolto anche il labirinto,
- è necessario fissare la testa del paziente,

- c'è un maggior rischio di liquorrea tale da richiedere un intervento chirurgico di revisione,

- c'è un maggior rischio di cefalea persistente post-operatoria,

- la rimozione dell'osso viene completata dopo l'apertura della dura,

- c'è un maggior rischio di recidiva rispetto alla via translabirintica;

per la via della fossa cranica media (Fig. 13), i vantaggi sono i seguenti:

- c'è la più alta probabilità di conservare l'udito del paziente,

- la rimozione dell'osso viene completata prima dell'apertura della dura,

- c'è una bassissima incidenza di cefalea persistente post-operatoria,

- c'è una bassissima incidenza di liquorrea,

- c'è una migliore esposizione della porzione laterale del condotto uditivo interno rispetto alla via retrosigmoidea;

gli svantaggi sono i seguenti:

- c'è un limite alle dimensioni del tumore (tranne che nella via della fossa cranica media estesa),

- l'accesso alla fossa cranica posteriore è limitato,

- c'è un maggior rischio di deficit transitorio post-operatorio del facciale,

- è necessario un piccolo innesto di grasso addominale,

- ci possono essere disturbi transitori occasionali della memoria o afasia,

- il rischio di recidiva è probabilmente simile a quello della via retrosigmoidea.

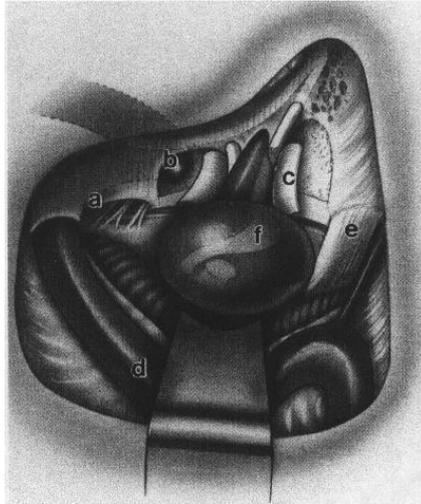


Fig. 10. Typical left translabyrinthine posterior fossa craniotomy exposure of a medium-sized tumor. Inferiorly, the lower cranial nerves (a) are visible and the jugular bulb (b) has been identified. Troughs have been drilled above and below the IAC, and the dura (c) has been reflected off the tumor surface. The sigmoid sinus (d) and cerebellum are gently retracted posteriorly. The trigeminal nerve (e) is located superiorly. The facial nerve (f) takes a variable and often serpentine course across the medial side of the tumor (modified from Jackler RK. *Atlas of neurotology and skull base surgery*. St Louis: Mosby, 1996: 34).

Fig. 11. Retrosigmoid craniotomy for a left-sided tumor. The retractor can be fixed at the craniotomy site as shown, or more commonly a head frame and flexible arms are used. The cerebellum is retracted to expose the tumor (modified from Jackler RK. *Atlas of neurotology and skull base surgery*. St Louis: Mosby, 1996: 70).

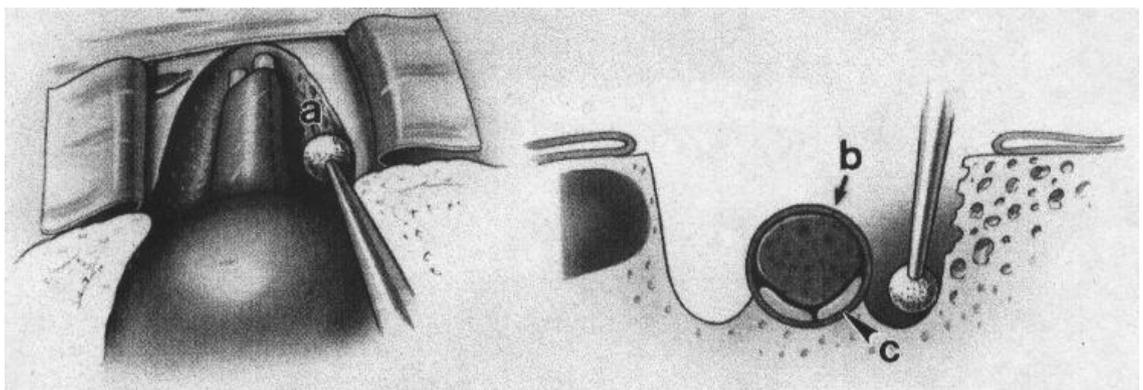
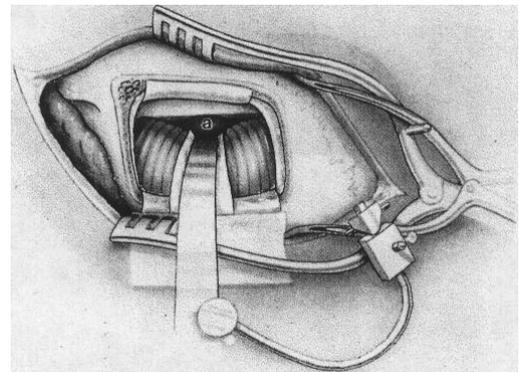


Fig. 12. The IAC portion of tumor is exposed by removing the overlying petrous bone (a) and incising the dura (b). The cochlear and facial nerves are located on the opposite side of the tumor from the surgeon (c, modified from Jackler RK. *Atlas of neurotology and skull base surgery*. St Louis: Mosby, 1996: 70).

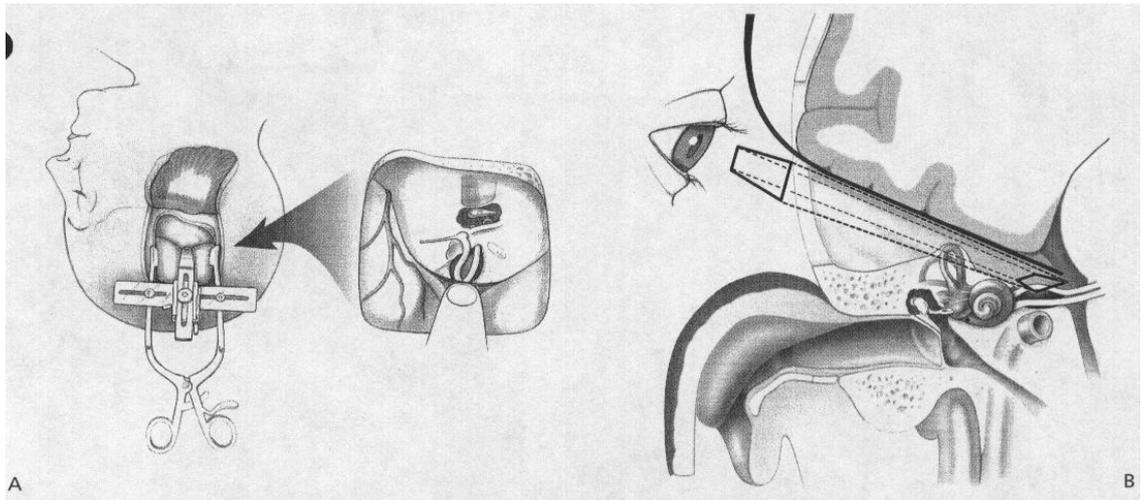


Fig. 13. (A) Middle fossa exposure of a small right-sided tumor. The retractor is engaged over the posterior lip of the petrous bone and retracts the temporal lobe. Bone has been removed around the IAC, and the dura has been opened to expose the tumor. The facial nerve typically courses across the superior aspect of the tumor surface (modified from Jackler RK. "Atlas of neurotology and skull base surgery". St Louis: Mosby, 1996: 88). (B) This coronal view of the middle fossa approach depicts the surgeon's line of sight to the internal auditory canal. The true intraoperative view is primarily from slightly anterior orientation, such that the superior emicircular canal does not limit access. This concept may be better appreciated by studying part A. Note that the range of view is narrow in a superior-to-inferior direction, but quite wide in an anterior-to-posterior direction (from Driscoll CLW. "Vestibular schwannoma (Acoustic neuroma)". In: Jackler RK, Driscoll CLW. "Tumors of the Ear and Temporal Bone", Chapter 12. Lippincott Williams & Williams, 2000).

Sulla base di quanto è stato detto fino ad ora, è possibile tracciare un algoritmo decisionale di massima nella scelta dell'approccio chirurgico (Fig. 14).

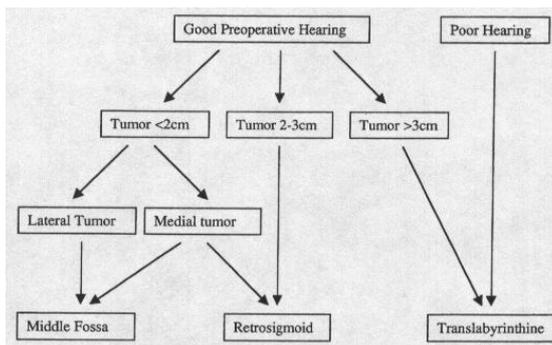


Fig. 14. Decision tree for determining the choice of surgical approach based on tumor size and status of hearing in the tumor ear (from Driscoll CLW. "Vestibular schwannoma (Acoustic neuroma)". In: Jackler RK, Driscoll CLW. "Tumors of the Ear and Temporal Bone", Chapter 12. Lippincott Williams & Williams, 2000).

Il primo aspetto da considerare è l'udito del paziente: se questo è ormai compromesso è indicata la via traslabirintica; se c'è ancora una buona funzionalità uditiva, si considerano le dimensioni del tumore: se queste sono maggiori di 2.5/3 cm, come diametro della componente che aggetta nell'angolo ponto-cerebellare, l'indicazione è ancora per la via traslabirintica; se le dimensioni

sono comprese tra 1.5/2 cm e 2.5/3 cm è indicata invece la via retrosigmoidea; se il diametro della componente ponto-cerebellare è minore di 1.5/2 cm si considera la sede del tumore rispetto al condotto uditivo interno: se il neurinoma interessa solo la porzione mediale del condotto è ancora indicata la via retrosigmoidea; se viene interessata anche la porzione laterale del condotto è indicata invece la via della fossa cranica media.

### **Il ruolo della resezione parziale**

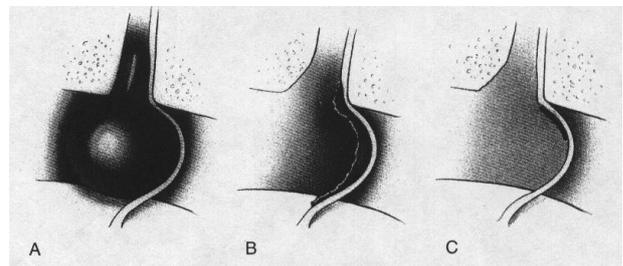
In qualche caso è ragionevole considerare la possibilità di una resezione parziale del tumore, nonostante il rischio che il neurinoma residuo ricominci a crescere<sup>142, 143, 144, 145, 146, 147</sup>. Questo tipo di strategia può essere programmata in sede pre-operatoria, per esempio se si ritiene che un intervento prolungato sia rischioso a causa dell'età avanzata del paziente o delle sue scadenti condizioni generali; può essere scelta nel corso dell'intervento, per esempio per preservare i nervi cranici se è difficile identificare i piani di clivaggio, o il chirurgo ritiene che ci sia un elevato rischio di resezione a carico del facciale, o se c'è una compromissione anche dell'orecchio controlaterale a causa di un secondo neurinoma o di un'altra patologia otologica per aumentare la probabilità di conservare l'udito<sup>148</sup>; oppure può essere necessaria, per esempio se il paziente non risponde adeguatamente alla exeresi completa del tumore.

La scelta di ricorrere ad una resezione completa o ad una resezione parziale del tumore dipende da molti fattori. Si può decidere di essere più aggressivi nei pazienti più giovani. Nel decidere sull'estensione della dissezione è importante considerare anche le priorità del paziente riguardo alla possibilità di preservare i nervi cranici rispetto al rischio di ricorrenza della patologia. Talora, per fortuna raramente, accade che si debba procedere ad una resezione incompleta a causa di un deterioramento inaspettato delle

condizioni generali del paziente, da un punto di vista medico o neurologico, in sede intra-operatoria, tale da richiedere l'interruzione prematura dell'intervento (per esempio può accedere che il paziente sviluppi una bradicardia associata ad una ipertensione, o effetto Cushing, durante la dissezione del tumore dal tronco-encefalo o dal trigemino).

Nell'ambito di una resezione parziale, poi, si può distinguere tra rimozione "sub-totale" e rimozione "quasi totale", poiché cambia in modo sostanziale il rischio di ricorrenza (Fig. 15). Nella exeresi sub-totale

residua una porzione sostanziale del tumore (con un volume maggiore di  $25 \text{ mm}^2$  e uno spessore maggiore di 2



mm), mentre nella exeresi quasi totale residua solo una parte molto piccola e sottile della capsula del tumore (in questo caso con un

volume minore di  $25 \text{ mm}^2$  e uno spessore minore di 2 mm). Dal momento che i neurinomi dell'acustico ricevono il loro apporto ematico sia dal condotto uditivo interno che dal tronco-encefalo, un residuo di tumore lasciato a contatto con queste strutture aumenta il rischio di ricorrenza. Al contrario, un residuo sottile di capsula, libero nell'angolo ponto-cerebellare, dopo una exeresi quasi totale, è più probabile che vada incontro a necrosi, riducendo il rischio di ricorrenza. In entrambi i casi, però, si pone il problema della scarsa sensibilità sia della TC che della RM senza mezzo di contrasto verso i piccoli residui di tumore; d'altra parte, la RM con gadolinio, che è sufficientemente sensibile anche verso i frammenti di tumore<sup>118</sup>, non sempre è in grado di distinguere una cicatrice post-operatoria o un enhancement durale dal tumore, e solo una crescita progressiva ad una serie di RM con contrasto depone per la natura

Fig. 15. Illustration of a medium-sized acoustic neuroma (A) compared with subtotal (B) and near total (C) removal. In near-total removal, a thin piece of tumor capsule is left attached to the most adherent portion of the facial nerve (from Jackler RK, Pfister MHF. "Acoustic Neuroma (Vestibular schwannoma)". In: Jackler RK, Brackmann DE. "Neurotology", Chapter 45. Elsevier Mosby. Second Edition, 2005).

neoplastica della lesione. In particolare, la RM con contrasto dovrebbe essere in grado di rilevare un residuo di tumore in tutti i casi di exeresi subtotale, mentre nel caso di una exeresi quasi totale la RM è possibile visualizzare la parte residua del tumore solo nel 50% dei casi circa<sup>143, 145</sup>.

Ben poco è stato pubblicato in letteratura sul follow-up a lungo termine di pazienti sottoposti ad exeresi quasi totale. In un gruppo di pazienti seguiti in media per 5.3 anni dopo l'intervento, il 38% (3/8) di quelli sottoposti ad exeresi subtotale mostravano segni di crescita del tumore, contro nessuno (0/15) di quelli sottoposti ad exeresi quasi totale<sup>143</sup>. Per valutare, poi, l'impatto di una recidiva sulla sopravvivenza del paziente, è necessario un follow-up molto lungo. In uno studio condotto su un gruppo di 139 pazienti sottoposti ad una resezione parziale e seguito per 20-30 anni dopo l'intervento, non è stata riscontrata una mortalità eccessivamente alta nel primo anno; solo due recidive sintomatiche sono state rilevate 13 e 17 anni dopo l'intervento (per questo è importante che il follow-up radiologico prosegua per qualche anno, in modo da rilevare anche un'eventuale recidiva a lenta evoluzione). In genere, dopo un'exeresi completa di neurinoma dell'acustico si raccomanda una RM con contrasto a 3 anni, per controllare che non ci siano recidive; viceversa, dopo exeresi parziale si richiede un RM di controllo ogni anno per 5 anni, e poi ogni due anni fino a 10 anni se non è viene riscontrata alcuna crescita, o più frequentemente in presenza di segni di crescita del tumore residuo.

Certamente, i casi a più alta probabilità di ricorrenza sono quelli in cui è presente una componente cistica e che vengono sottoposti ad un semplice debulking.

### **La mortalità**

La mortalità della chirurgia del neurinoma dell'acustico negli ultimi anni è scesa stabilmente al di sotto del 2% nella maggior parte dei centri. Rimane, comunque, una differenza significativa in termini di mortalità tra i pazienti che vengono operati in strutture con una casistica di interventi più piccola (1.1%) e quelli trattati in centri di eccellenza per questo tipo di chirurgia (0.6%)<sup>149</sup>.

La mortalità è riconducibile a due grosse categorie di eventi, quelli correlati al tumore e quelli correlati al paziente. Tra i primi, i più frequenti sono i danni ischemici a carico dell'encefalo a causa dell'interruzione di un vaso arterioso o venoso, l'emorragia post-operatoria acuta dell'angolo ponto-cerebellare, la meningite e l'embolia gassosa<sup>150, 151</sup>; questi tipi di eventi si verificano quasi esclusivamente in soggetti con tumori di grandi dimensioni. I secondi, invece, sono correlati con l'età del paziente e le sue condizioni generali; in questo senso sono complicanze potenzialmente letali nel corso di un intervento per neurinoma dell'acustico la polmonite (da atelectasia o aspirazione), l'embolia polmonare, l'ulcera peptica e l'infarto miocardio.

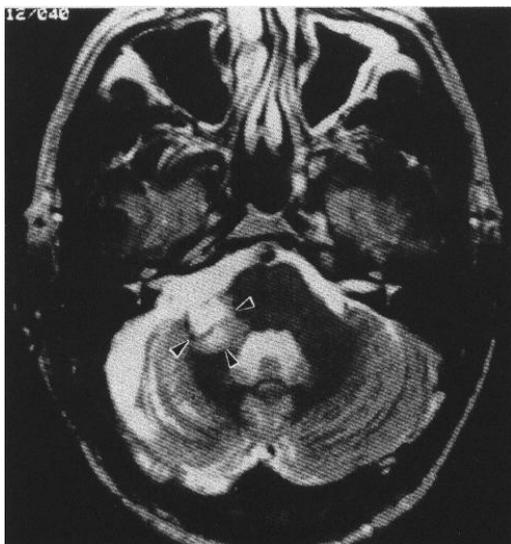
### **Le complicanze**

Relativamente frequenti dopo un intervento per neurinoma dell'acustico sono le complicanze post-operatorie, che si verificano in circa il 20% dei pazienti<sup>152</sup>. Tuttavia, negli ultimi anni anche l'incidenza delle complicanze si è notevolmente ridotta<sup>153</sup>. Come per la mortalità, anche l'incidenza della morbidità è più alta nei soggetti di età più avanzata, in condizioni generali più scadenti e con tumori di dimensioni più grandi, e nei centri con minore esperienza nella chirurgia del basicranio. Fortunatamente, la maggior parte delle complicanze sono gestite con successo, e il paziente riesce a recuperare senza sequele; tuttavia, alcune di esse sono difficili da affrontare per il paziente, ne possono prolungare i tempi necessari per il recupero, e gravano sulla spesa

sanitaria; una piccola percentuale di complicanze, infine, può lasciare dei deficit funzionali anche di lunga durata.

### Complicanze vascolari intracraniche

Una delle complicanze più devastanti della chirurgia del neurinoma dell'acustico è quella legata all'interruzione dell'arteria cerebellare antero-inferiore (AICA) o di una delle sue branche. Questa arteria si trova in stretto rapporto con la superficie della capsula del tumore, e dal momento che spesso crea dei loop nelle vicinanze del poro acustico, è ad alto rischio durante la rimozione anche di tumori di piccole dimensioni. La forma completa della sindrome da interruzione dell'AICA è dovuta ad un infarto esteso del ponte, che di solito è fatale; fortunatamente, però, grazie alle moderne tecniche di microchirurgia questo tipo di quadro è molto raro. La forma parziale, invece, è dovuta all'interruzione delle branche terminali dell'AICA, che risulta in un danno ischemico a carico del peduncolo cerebellare medio e di una parte più o meno estesa del ponte<sup>154, 155</sup> (Fig. 16); in questi casi la prognosi è di solito favorevole, con una riduzione graduale sia dell'ataxia della marcia che della dismetria nel corso dei mesi, mentre la capacità di scrivere e l'abilità di eseguire compiti manuali di precisione possono rimanere deficitarie dal lato operato.



Fenomeni ischemici si possono verificare anche in sede post-operatoria, come risultato

Fig. 16. Axial T2-weighted MRI scan demonstrating hyperintensity in the cerebellar peduncle and lateral pons due to an interruption of the distal branches of the anterior inferior cerebellar artery (arrows). This patient suffered from transient ataxia and dysmetria for several months postoperatively (from Jackler RK, Pfister MHF. "Acoustic Neuroma (Vestibular schwannoma)". In: Jackler RK, Brackmann DE. "Neurotology", Chapter 45. Elsevier Mosby. Second Edition, 2005).

di un vasospasmo che interessa il sistema vertebro-basilare<sup>156</sup>.

A seguito di un intervento per neurinoma dell'acustico si può verificare anche un infarto venoso, sebbene questo sia meno frequente rispetto a quello arterioso. Il seno sigmoide può essere danneggiato sia durante un approccio per via translabirintica, che durante un approccio per via retrosigmoidea. Sebbene l'emorragia da una vena emissaria o un minimo sanguinamento dalle pareti del seno siano di frequente riscontro, raramente è necessario ricorrere ad una legatura dell'intero seno. Tuttavia, se il danno è esteso, è necessaria una emostasi di superficie piuttosto ampia, che può portare alla formazione di un trombo, che può occludere l'intero vaso. La perdita improvvisa di un seno sigmoide o trasverso raramente comporta una ischemia venosa significativa. In rari casi, se il lato operato è quello in cui avviene il drenaggio della maggior parte del sangue refluo cerebrale, si può avere una congestione importante e anche una emorragia. Dal momento che questa può essere particolarmente estesa nella regione temporo-parietale, ne può risultare un disturbo del linguaggio. Raramente la congestione venosa dovuta ad una trombosi del seno sigmoide è fatale, a causa dell'edema cerebrale progressivo. Un'altra sequela possibile dell'occlusione del seno è il papilledema, con una riduzione progressiva dell'acuità visiva.

Sono stati descritti anche casi di infarto venoso cerebellare, associato ad emorragia, probabilmente per una interruzione della vena petrosa (vena di Dandy), che di solito viene divisa nella resezione dei tumori più grandi per consentire la mobilizzazione dell'emisfero cerebellare.

Anche le vene che decorrono sulla superficie inferiore del lobo temporale possono essere danneggiate durante l'intervento<sup>157, 158</sup>. Queste ultime sono particolarmente a rischio durante un approccio per via della fossa cranica media, sia in quella tradizionale

che nella forma estesa. Fortunatamente la retrazione del lobo temporale avviene per via extra durale, e questo riduce notevolmente il rischio di danno a carico di questi vasi.

L'interruzione della vena di Labbè sull'emisfero dominante, può portare a disturbi del linguaggio e della memoria, che generalmente migliorano con il tempo.

Una complicanza temuta della chirurgia del neurinoma dell'acustico è l'emorragia nell'angolo ponto-cerebellare. Di solito, è buona regola non considerare concluso l'intervento finché non sono stati controllati tutti i vasi sanguinanti; tuttavia, anche quando può sembrare di aver effettuato una emostasi eccellente, in qualche caso può verificarsi una emorragia post-operatoria: le cause più probabili sono l'ipertensione post-operatoria, il rilasciamento che si verifica dopo un vasospasmo e una coagulopatia.

Un'altra complicanza vascolare potenzialmente pericolosa è l'embolia gassosa<sup>159</sup>. Il rischio di questa complicanza può essere notevolmente ridotto adottando una posizione operatoria supina.

#### Danno traumatico parenchimale

Il cervelletto, il ponte e il lobo temporale sono estremamente vulnerabili al danno traumatico che può verificarsi durante la resezione del neurinoma dell'acustico. Tale danno può essere provocato dall'uso del retrattore o dall'apertura di una breccia nello strato piale durante la microdissezione. Il danno a carico del cervelletto e del lobo temporale sono più probabilmente dovuti ad un eccesso di retrazione, il danno a carico del ponte è più probabilmente dovuto al trauma correlato alla dissezione.

Tra questi, il danno a carico del cervelletto è abbastanza comune, soprattutto dopo un approccio per via retrosigmoidea, in cui la retrazione è relativamente più energica. Molti di questi pazienti hanno un recupero completo senza esiti. Raramente il danno

cerebellare si estende più in profondità verso la linea mediana, e in questi casi si può avere la comparsa di una atassia prolungata che può richiedere anche diversi mesi prima di risolversi. Altrettanto raramente può accadere che il cervelletto vada incontro ad una dilatazione massiva durante l'intervento; i fattori che più probabilmente contribuiscono a questo fenomeno sono l'uso non adeguato di misure per la riduzione della massa encefalica (come il mannitolo o l'iperventilazione), e l'applicazione prematura del retrattore cerebellare prima di aver liberato il liquido cefalo-rachidiano dalla cisterna magna.

Il danno a carico della superficie encefalica durante la microdissezione della capsula dal tumore può essere quasi sempre prevenuta. Nella stragrande maggioranza dei neurinomi dell'acustico è possibile trovare e mantenere un piano di clivaggio rispetto all'aracnoide durante tutto l'intervento; occasionalmente, soprattutto nei tumori più grandi, è necessario ricorrere ad una dissezione sottopiale, essendo più difficile identificare i piani di clivaggio rispetto al cervelletto o al ponte. Il tessuto encefalico sottostante può essere estremamente soffice o anche gelatinoso, se la compressione è stata estrema e di lunga durata. Sebbene questo fenomeno sia poco importante per il cervelletto, può essere molto pericoloso per il ponte. Utilizzando una dissezione netta e usando una vena superficiale del ponte come guida, di solito è possibile prevenire un danno diretto a carico del tronco-encefalo; tuttavia, nei rari casi in cui non è possibile isolare la capsula senza rischio di danno a carico del ponte, è preferibile lasciare in sede una piccola e sottile parte della capsula, là dove questa è più fortemente adesa alle regioni circostanti. Molti dei danni a carico del ponte, associati all'intervento di resezione del neurinoma dell'acustico, sono indiretti, per compromissione di uno o più vasi, piuttosto che essere legati ad un trauma diretto.

Perdita di liquido cerebro-spinale (liquorrea)

La perdita di liquido cerebro-spinale è la complicanza più comune della chirurgia del neurinoma dell'acustico, verificandosi in circa il 5-15% dei pazienti nella maggior



Fig. 17. Cerebrospinal fluid rhinorrhea (from Jackler RK, Pfister MHF. "Acoustic Neuroma (Vestibular schwannoma)". In: Jackler RK, Brackmann DE. "Neurotology", Chapter 45. Elsevier Mosby. Second Edition, 2005).

parte delle casistiche, con una tendenza verso una percentuale più alta nei soggetti di età più avanzata<sup>152, 153, 160, 161</sup>.

La liquorrea può avvenire a livello della ferita, attraverso la cute, o a livello del naso, attraverso

la mucosa (Fig. 17); la otorinoliqorrea è più comune della liquorrea attraverso la cute.

La liquorrea a livello della ferita spesso è dovuta ad una sutura troppo approssimativa degli strati

muscolari e del tessuto sottocutaneo; tuttavia, anche una sutura sufficientemente serrata dei vari piani tissutali può cedere sotto la spinta della pressione endocranica aumentata o nel caso di una guarigione ritardata a causa della somministrazione di alte dosi di corticosteroidi. Le misure precauzionali in grado di ridurre l'incidenza di complicanze post-operatorie correlate alla liquorrea sono l'obliterazione delle cellule aeree esposte con la chirurgia, comprese quelle attorno al condotto uditivo interno, la ricostruzione accurata della barriera durale, la riduzione temporanea della pressione endocranica per mezzo di un drenaggio ventricolare o lombare.

Nella liquorrea che si verifica a livello del naso nell'approccio per via retrosigmoidea o della fossa cranica media, la via più comune è rappresentata dalle cellule pneumatizzate dell'apice della rocca petrosa, che circondano il condotto uditivo interno, e che vengono aperte durante l'intervento; si calcola che una pneumatizzazione eccessiva attorno al condotto uditivo interno è presente in circa il 30% degli adulti. Una seconda possibile via nell'osso temporale si trova più superficialmente rispetto al margine

anteriore della craniotomia per via retrosigmoidea; le cellule aeree retrosigmoidee in questa sede sono extradurali, ma la sutura della dura non sempre è a tenuta, e il liquor può guadagnarsi un accesso attraverso le cellule dissezionate. La liquorrea, sia intorno al condotto uditivo interno che retrosigmoidea, può verificarsi nonostante gli sforzi del chirurgo di riempire le cellule pneumatizzate aperte durante l'atto chirurgico con cera d'osso, tessuto autologo, colla di fibrina o cemento d'osso: molti chirurghi riempiono gli spazi vuoti con cera d'osso, ricoperta da un innesto di tessuto autologo; alcuni consigliano l'uso di colla di fibrina per rinforzare la chiusura; il cemento d'osso ionomerico sembra offrire ancora più garanzie come materiale per riempire le brecce ossee, e può sostituire la cera d'osso<sup>162</sup>. Nella liquorrea che si verifica a livello del naso nell'approccio per via translabirintica, la via più comune è rappresentata dalla fossa incudis che dà accesso direttamente alla cassa del timpano. In tutti e tre gli approcci, una volta raggiunto il sistema di cellule aeree dell'osso temporale, il liquor defluisce verso la cassa del timpano e attraverso la tuba di Eustachio si porta nel rinofaringe. Questo tipo di liquorrea può essere controllata chiudendo la comunicazione con la cassa del timpano per mezzo di un innesto di fascia, o obliterando la tuba di Eustachio. La liquorrea attraverso la cute è facile da identificare, invece la liquorrea attraverso la mucosa può essere subdola e difficile da identificare; inoltre, il reperto caratteristico di perdite episodiche di liquido chiaro dal naso in seguito a cambiamenti di posizione o sforzi fisici, non sempre è presente; alcuni pazienti riferiscono solo una sensazione di gocciolamento retronasale o un sapore di sale in bocca, tutti sintomi difficili da confermare obiettivamente.

La prevenzione della liquorrea comincia certamente con la sutura meticolosa della ferita e con il riempimento di tutte le cellule aeree aperte nel corso dell'intervento, tuttavia sono importanti anche le misure post-operatorie. Un bendaggio stretto della ferita, per esempio, aiuta a ridirigere il gradiente liquorale in senso mediale, rendendo

meno probabile una perdita attraverso la ferita o attraverso le cellule aeree esposte durante l'intervento; un bendaggio compressivo probabilmente ha un effetto minore sulla liquorrea che può verificarsi intorno al condotto uditivo interno, poiché è difficile che una compressione superficiale possa trasmettersi a questa profondità. Altre misure addizionali per scoraggiare la perdita di liquor comprendono il sollevamento della testata del letto di circa 30° e la restrizione di liquidi per qualche giorno dopo l'intervento. Il posizionamento di un drenaggio lombare subaracnoideo per deviare il flusso liquorale, è un presidio da applicare nel caso di una eccessiva esposizione delle cellule aeree che circondano il condotto uditivo interno nell'approccio per via retrosigmoidea. La tendenza dei corticosteroidi di rallentare la guarigione della ferita deve essere soppesata contro la loro capacità di ridurre l'idrocefalo acuto, che può accompagnarsi ad una meningite asettica.

La gestione iniziale di una liquorrea post-operatoria comincia con semplici misure mediche, come la limitazione delle attività fisiche da parte del paziente, la restrizione dell'assunzione di liquidi, la somministrazione di inibitori dell'anidrasi carbonica per ridurre la produzione di liquor e l'uso di tutti quei dispositivi utili per evitare qualunque tipo di sforzo nella vita di tutti i giorni. Solo le perdite di liquor attraverso la ferita possono richiedere una gestione chirurgica fin dall'inizio: il primo passo in questi casi consiste nell'applicazione di una o più suture verticali; se la liquorrea continua, è opportuno applicare un drenaggio subaracnoideo da lasciare in situ per 3 giorni. La stessa procedura viene usata nell'otorinoliquorrea, con l'unica eccezione che è necessario reintervenire chirurgicamente se la liquorrea persiste nonostante il drenaggio lombare o riprende dopo la rimozione del drenaggio<sup>163, 164, 165</sup>. Nelle liquoree nasali, che avvengono attraverso un orecchio anacusico, si può ricorrere ad una petrosectomia subtotale, con oblitterazione del condotto uditivo esterno e chiusura della tuba di Eustachio con cera d'osso e muscolo<sup>166</sup>; se residua un udito ancora utile, è preferibile

invece eseguire una timpanoplastica chiusa, ostruendo la fossa incudis con un innesto di tessuto autologo. Un'altra metodica utilizzabile in caso di otorinoliquorrea è l'obliterazione della tuba di Eustachio per via transnasale<sup>160</sup>. In ogni caso, dopo un reintervento per correggere una liquorrea è preferibile applicare un drenaggio lombare da lasciare in sede per 3 giorni. Alcune perdite di liquor, tuttavia, persistono nonostante tutti gli sforzi medici e chirurgici per arrestare il flusso; in questi casi è probabile che si sia sviluppato un idrocefalo, è il rimedio più efficace è il posizionamento di uno shunt liquorale a permanenza (nell'idrocefalo comunicante, che è quello più frequente in questi casi, è indicato uno shunt lomboperitoneale).

Una rara complicanza di una fistola liquorale attraverso l'orecchio è lo pneumoencefalo tensivo<sup>167, 168</sup>. Dopo una craniotomia di accesso alla fossa cranica posteriore, è inevitabile trovare una certa quantità di aria endocranica, ma il suo accumulo in grande quantità e sotto pressione è piuttosto inusuale; possono contribuire a questa evenienza le fistole liquorali di grosso diametro, la presenza di lembi a cerniera che funzionano da valvole monodirezionali lungo il percorso del liquor, il soffiarsi frequentemente il naso o la tendenza a compensare frequentemente con una manovra di Valsalva. Un altro fattore che può contribuire allo sviluppo di uno pneumoencefalo tensivo è il drenaggio eccessivo di liquor attraverso uno shunt o un drenaggio lombare.

## Meningite

La meningite è una delle complicanze più comuni della chirurgia del neurinoma dell'acustico: la sua incidenza varia dal 2 al 10% nelle varie casistiche<sup>152, 160, 169</sup>.

La maggior parte dei casi di meningite si associa a liquorrea, che consente la contaminazione batterica dal naso o attraverso la cute. La meningite può essere anche la complicanza di un drenaggio lombare subaracnoideo, o essere la conseguenza della

necrosi asettica di un innesto di grasso libero posizionato nella breccia chirurgica durante l'intervento<sup>170</sup>.

La meningite di solito si rende manifesta tra il terzo e il quinto giorno dopo l'intervento; è raro che si verifichi più precocemente, a causa per esempio di una contaminazione intra-operatoria con un microrganismo particolarmente virulento; viceversa, una meningite tardiva, che compare qualche settimana o qualche mese dopo l'intervento, di solito è dovuta ad una otorinoliquorea occulta.

L'uso di antibiotici in sede peri-operatoria per scongiurare lo sviluppo di una meningite è piuttosto controverso. L'esito favorevole di una meningite post-operatoria è legato al riconoscimento precoce di questa complicanza: una febbre particolarmente alta o persistente, una cefalea intensa inusuale, e/o qualunque segno di alterazione dello stato mentale possono indicare la necessità di una valutazione chimica e citologica del liquido cefalo-rachidiano. Dal momento che la febbre è un segno molto comune e la cefalea è un sintomo quasi sempre presente dopo un intervento chirurgico, è necessario prendere in considerazione anche altri aspetti clinici; la stessa rigidità nucale, segno patognomonico di meningite, può essere difficile da valutare dopo un intervento per neurinoma dell'acustico, a causa del trauma chirurgico sulla muscolatura cervicale. Come regola generale, è opportuno che il clinico abbia una soglia piuttosto bassa nel richiedere una puntura lombare qualora vi sia il sospetto di meningite.

L'interpretazione dei risultati delle analisi condotte sul liquor dopo un intervento per neurinoma dell'acustico è complicata dalla pleiocitosi che normalmente si sviluppa dopo una craniotomia di accesso alla fossa cranica posteriore. La meningite asettica è anche più comune di quella batterica nel paziente operato di neurinoma dell'acustico. Inoltre, sebbene l'aumento della conta dei globuli bianchi sia suggestivo di una meningite batterica, lo stesso parametro lo si può ritrovare anche nella meningite asettica<sup>171</sup>. E se il grado di sospetto clinico è alto, bisognerebbe cominciare subito una

terapia antibiotica per via endovenosa, nonostante i valori relativi al liquor non siano marcatamente alterati, e tale terapia dovrebbe essere continuata finchè non siano a disposizione i risultati dell'esame colturale. Una terapia adeguata per una meningite batterica post-chirurgica richiede un minimo di 7 giorni di antibiotici per via endovenosa.

La meningite asettica di solito si manifesta un po' più tardi rispetto alle forme infettive. La causa sembra essere la flogosi meningeale indotta dalle sostanze liberate in circolo durante l'intervento, la necrosi asettica degli innesti liberi di grasso utilizzati dal chirurgo per riempire la breccia operatoria, e altri irritanti, come la polvere d'osso, liberati nella fossa cranica posteriore durante l'intervento<sup>169, 170, 171</sup>. Il quadro clinico si caratterizza per la comparsa di cefalea, malessere e talora una febbre di basso grado. Tali sintomi possono migliorare rapidamente con la somministrazione di un ciclo di corticosteroidi; in alcuni casi, la sintomatologia può ricomparire dopo la sospensione dei cortisonici, nel qual caso è indicata una riduzione più graduale del trattamento o una sostituzione graduale con farmaci antinfiammatori non steroidei, come l'ibuprofene.

#### Danno a carico dei nervi cranici

La prevenzione dei danni a carico dei nervi cranici è tra gli obiettivi primari di ogni chirurgo nel corso di un intervento per neurinoma dell'acustico.

Questo tipo di danno è generalmente involontario e potenzialmente evitabile, ma in alcuni casi può essere anche inevitabile, per esempio durante la dissezione del tumore dal nervo.

Il danno neuronale è estremamente variabile, potendo andare da una prassia modesta e transitoria ad una paralisi completa e permanente. Il danno, inoltre, può essere

provocato da stiramento, compressione, surriscaldamento (durante la fresatura, o in seguito a causticazione), o sezione (con bisturi o forbici, o per avulsione).

Dal momento che le possibilità di ricostruire un nervo ben funzionante sono limitate, la prevenzione del danno è una condizione essenziale. E' molto importante una conoscenza accurata dell'anatomia di ciascun nervo e delle possibili varianti legate alle crescita del tumore. L'uso di sistemi di monitoraggio elettrofisiologici può ridurre notevolmente il rischio di danni evitabili a carico dei nervi cranici. Al momento, poi, della dissezione, alcuni accorgimenti tecnici aiutano a minimizzare il trauma a carico dei nervi cranici. Per esempio, la pressione di aspirazione dovrebbe essere ridotta a 100-150 mmHg, e l'aspiratore dovrebbe avere una punta fenestrata. Il tumore dovrebbe essere spinto via dal nervo, piuttosto che spostare il nervo dal tumore. Se il tumore è stato sufficientemente svuotato, la sua capsula può essere ripiegata e allontanata dal nervo. Quando il tumore è particolarmente aderente al nervo, è preferibile una dissezione netta piuttosto che una trazione o una lacerazione dell'aracnoide. Infine, è necessaria una estrema attenzione per evitare un danno da trazione sul nervo facciale o sul nervo cocleare, da manipolazione o da "sospensione" del tumore, a seconda del nervo in questione.

## **I risultati della chirurgia**

Nervo facciale

- Vulnerabilità del facciale

Un aspetto importante per i pazienti con neurinoma dell'acustico sottoposti ad intervento chirurgico è la preservazione della funzionalità del nervo facciale<sup>172</sup>. Infatti,

solo in una minoranza di casi si rilevano segni di disfunzione del facciale già in sede pre-operatoria, ma la paresi e la paralisi del facciale sono sequele piuttosto frequenti della chirurgia del neurinoma dell'acustico.

Numerosi fattori contribuiscono alla probabilità di mantenere l'integrità funzionale del facciale<sup>173</sup>: le dimensioni del tumore hanno sicuramente l'influenza maggiore, in quanto all'aumentare del diametro del neurinoma il nervo facciale diventa progressivamente più sottile e le sue fibre si disperdono sulla superficie della sua capsula<sup>174</sup>; altrettanto importante è il grado di aderenza che si crea tra il tumore e il nervo, e che in genere è maggiore appena fuori dal poro acustico.

I meccanismi potenziali di danno a carico del nervo facciale durante l'atto chirurgico sono tanti<sup>175</sup>: lo stiramento o la torsione del nervo, per esempio, possono provocare un danno importante (per preservare la sua integrità anatomica e funzionale è importante lasciare il nervo nella sua posizione deflessa, all'interno dell'aracnoide che lo circonda, piuttosto che tirarlo all'interno della cavità creata dallo svuotamento del tumore, in modo da conservare il suo apporto ematico e fornire un supporto meccanico ai suoi fasci di fibre che altrimenti diventerebbero eccessivamente fragili); altro meccanismo di danno è quello termico, associato alla emostasi con caustica bipolare, o a causa del calore generato dalla fresatura (la dispersione del calore per mezzo di una irrigazione abbondante è fondamentale per prevenire questo tipo di danno); ma il meccanismo di danno più frequente è probabilmente l'interruzione meccanica di fibre già assottigliate durante la microdissezione del nervo dalla capsula del tumore (quando il chirurgo ha la sensazione che la rimozione completa del tumore possa avere come conseguenza l'interruzione anatomica del nervo, è preferibile lasciare in sede uno strato sottile di capsula adesa alla porzione più aderente del nervo<sup>142</sup>, sulla base dell'assunto che un sottile velo di capsula devascularizzata è improbabile che dia origine ad una recidiva).

- Ruolo del monitoraggio del facciale

Negli ultimi anni si è avuto un miglioramento sostanziale riguardo agli esiti a carico del facciale, a cui ha contribuito in misura tutt'altro che trascurabile l'introduzione del sistema di monitoraggio intra-operatorio. Molti studi hanno verificato l'impatto di questa tecnica sui risultati funzionali del facciale nella chirurgia del neurinoma dell'acustico. In un lavoro che confrontava 91 pazienti sottoposti a monitoraggio con 91 pazienti non monitorati, fu rilevato solo un modesto miglioramento nei risultati funzionali per i tumori di dimensioni medio-piccole, ma nei tumori più grandi la probabilità di conservare l'integrità anatomica del nervo passò dal 41 al 71% usando il sistema di monitoraggio<sup>176</sup>. In un altro lavoro, 111 pazienti monitorati furono confrontati con 207 pazienti non monitorati e fu riscontrata una riduzione della percentuale di paralisi completa dal 15 al 4% nei casi sottoposti a monitoraggio<sup>177</sup>.

Altri fattori contribuiscono in modo altrettanto importante ad una migliore prognosi in termini di funzionalità del facciale. Prima di tutto il fatto che in molte nazioni la chirurgia del neurinoma dell'acustico è stata concentrata in pochi centri regionali; questo consente al team chirurgico di accumulare l'esperienza necessaria per ottenere ottimi risultati, e lo dimostra il fatto che anche per questo tipo di chirurgia esiste una curva di apprendimento, in cui i risultati migliorano gradualmente con il tempo<sup>178</sup>. Un altro fattore importante è l'affinamento progressivo delle tecniche e degli strumenti microchirurgici, che facilitano il compito dell'operatore. Infine, l'evoluzione delle metodiche diagnostiche consente la detezione di un numero via via crescente di tumori di piccole dimensioni, e questo favorisce la preservazione anatomica e funzionale del facciale.

- I risultati sul facciale

La maggior parte dei lavori pubblicati in letteratura si soffermano sulla preservazione anatomica del nervo come indicatore primario del successo o meno della chirurgia. In questo senso i risultati ottenuti dall'analisi degli studi con le casistiche più ampie sono impressionanti, riportando una continuità anatomica del nervo in una percentuale di casi che va dal 82 al 97% (Tab. 3, Tab. 4).

Author	Year	No. of Patients	Anatomic Preservation
House <sup>353</sup>	1979	500	97%
Glasscock <sup>190</sup>	1986	616	82%
Sterkers <sup>354</sup>	1988	800	94%
Tos <sup>355</sup>	1988	400	95%

Tab. 3. Anatomic Preservation of the Facial Nerve in Acoustic Neuroma Surgery. (from Jackler RK, Pfister MHF. "Acoustic Neuroma (Vestibular schwannoma)". In: Jackler RK, Brackmann DE. "Neurotology", Chapter 45. Elsevier Mosby. Second Edition, 2005).

Tab. 4. Facial Nerve Function 1 Year Postoperative Follow-up (from Jackler RK, Pfister MHF. "Acoustic Neuroma (Vestibular schwannoma)". In: Jackler RK, Brackmann DE. "Neurotology", Chapter 45. Elsevier Mosby. Second Edition, 2005).

Author	Year	No. of Patients	Normal (Grade 1)	Paresis (Grades 2-5)	Paralysis (Grade 6)
Nado <sup>356</sup>	1992	60*	90%	8%	2%
Kanzaki <sup>250</sup>	1991	106	17%	36%	47%
Ebersold <sup>357</sup>	1992	161	52%	44% (grades 2 & 3 = 27%) (grades 4 & 5 = 17%)	4%
Lalwani <sup>114</sup>	1993	129	71%	27% (grades 2 & 3 = 25%) (grades 4 & 5 = 2%)	3%
Arriaga <sup>358</sup>	1994	164	77%	22% (grades 2 & 3 = 20%) (grades 4 & 5 = 2%)	1%
Samji <sup>359</sup>	1997	929	51%	28% (grades 2 & 3 = 28%) (grades 4 & 5 = 17%)	4%
Satar <sup>196</sup>	2002	153†	82%	17.6% (grades 2 & 3 = 17%) (grades 4 & 5 = 0.6%)	0.4%

\*Report limited to small and medium-sized tumors suitable for a hearing conservation approach.  
†Report limited to small and medium-sized tumors operated with MF approach. A comparable cohort with translabyrinthine approach showed 87.5% grade 1 and 12.5% grade 2 facial nerve function.

In realtà al paziente importa poco dell'anatomia del nervo rispetto alla sua funzionalità, ed è difficilmente consolabile quando il chirurgo riferisce che il facciale è integro, ma il recupero funzionale non arriva, neppure a distanza di tempo. Inoltre, la valutazione intra-operatoria dell'integrità anatomica del nervo è inevitabilmente influenzata da fattori di ordine soggettivo e non sempre riflette le condizioni effettive del nervo. Per questi motivi, l'indicatore più appropriato del successo nella preservazione del facciale è semmai il livello di funzione dopo un adeguato periodo di recupero.

Per facilitare il confronto dei risultati di studi diversi, poi, è importante che la valutazione della funzionalità del facciale segua una metodica standardizzata e accessibile a tutti, per esempio il sistema di gradazione proposto da House e Brackmann<sup>179</sup>. Nonostante questo, i risultati riportati dai vari studi possono variare comunque molto, in parte anche per le differenze nelle popolazioni di pazienti selezionate, tuttavia nella maggior parte dei centri il rischio di una paralisi grave o totale e permanente del facciale è ormai stabilmente inferiore al 10%.

- Il decorso post-operatorio della paralisi del facciale

La maggior parte delle paralisi post-operatorie del facciale si verifica nei pazienti in cui il nervo è rimasto anatomicamente intatto dopo il completamento della resezione del tumore.

L'andamento temporale del recupero funzionale dipende dalla estensione del danno neurale e dalla sua sede.

In genere si riconoscono due tipi di decorso: nei casi di danno meno grave il recupero spesso si verifica entro 2 mesi; nei casi più gravi, presumibilmente quelli in cui è necessaria una remielinizzazione del nervo, di solito impiegano più tempo per recuperare, dagli 8 ai 15 mesi.

Più tardivo è l'inizio del recupero, meno probabile è che il paziente ritorni ad un livello di funzione pressoché normale e più probabile è che si sviluppino delle sincinesie; quest'ultimo fenomeno si manifesta per esempio con la chiusura dell'occhio durante il sorriso, o con il sollevamento dell'angolo della bocca durante la chiusura dell'occhio. Il decorso temporale del recupero è tipicamente graduale e inizialmente si manifesta come miglioramento nella simmetria e nel tono facciale a riposo; il recupero dei movimenti volontari di solito procede dalla parte inferiore della faccia verso la parte

centrale per poi interessare la fronte. Il processo di recupero è spesso accompagnato da segni di iperfunzione, come piccole contratture, meno comunemente veri e propri spasmi. Dopo un danno di una certa entità, seguito da un periodo di recupero piuttosto lungo, si possono verificare anche reinnervazioni aberranti, che spiegano per esempio la lacrimazione dell'occhio durante la masticazione (“lacrime di cocodrillo”).

E' possibile, in qualche modo, prevedere il grado e il decorso temporale del recupero della funzionalità del facciale dall'aspetto del nervo al termine dell'intervento e dalla sua eccitabilità elettrica. Quando nel corso dell'intervento il chirurgo trova dei piani di clivaggio favorevoli, il nervo non viene maltrattato e conserva una bassa soglia di stimolazione elettrica alla sua uscita dal tronco-encefalo, allora è probabile che ci sia un recupero completo. Al contrario, se le fibre del nervo appaiono disperse sulla superficie del tumore e assottigliate, il nervo non ha più il suo caratteristico colorito roseo nel punto di aderenza al tumore, e perde la sua eccitabilità elettrica, allora c'è un alto rischio che il recupero sia modesto. Certamente, il valore prognostico della eccitabilità elettrica del facciale deve essere considerato con una certa cautela: per esempio, quando le fibre del nervo sono disperse sulla superficie del tumore, una piccola sottopopolazione di queste può conservare una eccellente eccitabilità, anche se la maggior parte delle fibre sono state interrotte; quindi, se il nervo è stato in qualche modo danneggiato, dal tumore o dal chirurgo, bisogna capire se la bassa soglia di stimolazione elettrica è rappresentativa dell'intero contingente di fibre o solo di una piccola parte di queste.

I test elettrofisiologici possono essere utili anche per valutare i pazienti con una paralisi post-operatoria del facciale. L'eccitabilità elettrica del nervo può essere studiata con test di stimolazione massimale o con l'elettro-neuronografia<sup>180</sup>; il fatto che il nervo conduca qualche risposta elettrica ai muscoli facciali depone per una prognosi più favorevole. Se invece il nervo ha perso la sua eccitabilità, l'elettromiografia può fornire

delle informazioni utili; infatti, nella fase più tardiva del periodo post-operatorio, i potenziali di reinnervazione polifasici sono un segno precoce di recupero imminente, mentre l'assenza di attività elettrica indica un'atrofia muscolare (i potenziali di fibrillazione identificano le fibre muscolari ancora vitali, ma nelle quali la reinnervazione non è ancora cominciata).

Qualcuno ha proposto la stimolazione elettrica transcutanea dei muscoli facciali, per mantenere un certo tono muscolare, in attesa della reinnervazione. In realtà non ci sono grossi dati scientifici su questo tipo di tecnica, oltre al fatto che potrebbe influire negativamente sul recupero favorendo le sincinesie.

Altra evenienza, peraltro non infrequente, è quella del paziente la cui funzionalità del facciale, intatta dopo l'intervento, peggiora gradualmente nell'immediato periodo post-operatorio. Questo di solito accade entro 72 ore dall'intervento, ma in qualche caso può avvenire anche a distanza di settimane. La causa più probabile del deficit tardivo del facciale è l'edema perineurale, verosimilmente su base vascolare, e spesso associato all'aracnoidite sterile che frequentemente si sviluppa dopo l'intervento. In generale, la prognosi è comunque favorevole: molti pazienti recuperano in qualche settimana, quando si riduce l'edema; alcuni richiedono molti mesi, con un decorso che depone per una demielinizzazione; occasionalmente il recupero è incompleto, ma raramente è completamente assente. Per ridurre l'incidenza della paralisi tardiva del facciale è stata proposta la somministrazione di corticosteroidi in sede peri-operatoria, in modo da ridurre l'edema perineurale; inoltre, siccome quest'ultimo ha effetti maggiori quando si sviluppa all'interno del canale osseo del nervo, è stata proposta anche la decompressione del tratto labirintico del canale del Falloppio, da eseguire durante la resezione del neurinoma, per prevenire una paralisi tardiva del facciale<sup>181</sup>.

La chirurgia del neurinoma dell'acustico può avere ripercussioni anche sulla componente non motoria (sensitiva e parasimpatica) delle fibre del facciale.

Un'alterazione transitoria del gusto non è infrequente dopo l'intervento, a causa di un interessamento delle fibre che provvedono alla sensibilità gustativa dei 2/3 anteriori dell'emilingua ipsilaterale, attraverso la corda del timpano; la disgeusia, tuttavia, si risolve generalmente in qualche mese. Un'altra sequela comune di questo tipo di intervento è la xeroftalmia, cioè la ridotta lacrimazione dell'occhio ipsilaterale, per il danno a carico delle fibre parasimpatiche che provvedono all'innervazione delle ghiandole lacrimali, attraverso il nervo grande petroso superficiale; certamente, in assenza di una paralisi del facciale, questo è un problema di minore importanza per il paziente, ma per esempio può rendere più difficoltosa l'applicazione di lenti a contatto.

- Le opzioni possibili in caso di sezione del nervo

Concettualmente, la riparazione immediata di un nervo facciale interrotto, dopo la rimozione del tumore, è una possibilità appetibile per il chirurgo, in quanto non c'è bisogno di un altro intervento e, contrariamente alle procedure di innesto o anastomosi, non c'è il rischio di creare altri deficit neurologici.

Esistono fondamentalmente tre metodi di riparazione immediata del facciale: la sutura diretta, la deviazione mastoideo-meatale e sutura, e l'interposizione di un innesto.

La tecnica più semplice è la mobilizzazione dei monconi del nervo e la loro sutura diretta (Fig. 18).

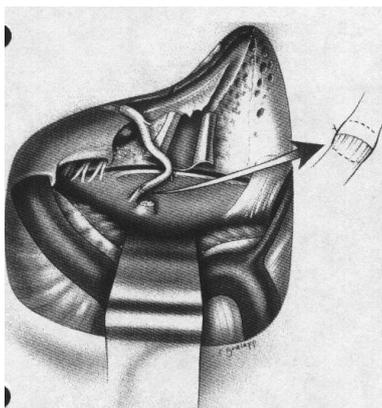
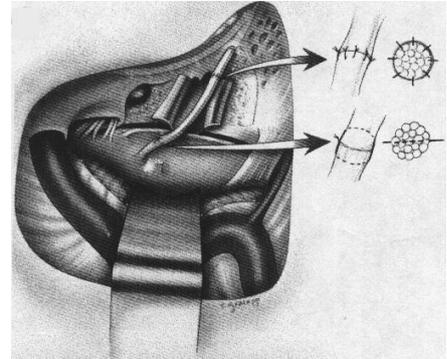


Fig. 18. Direct facial nerve repair during the translabyrinthine approach through mastoid-meatal rerouting. Mobilization of the redundant intratemporal course provides an additional 10 mm to 15 mm of length to bridge a gap (from Jackler RK, Pfister MHF. "Acoustic Neuroma (Vestibular schwannoma)". In: Jackler RK, Brackmann DE. "Neurotology", Chapter 45. Elsevier Mosby. Second Edition, 2005).

Se la lunghezza dei monconi non è sufficiente per eseguire la sutura senza creare una eccessiva trazione, si può mobilizzare una parte del facciale nel tratto mastoideo e guadagnare 5-10 mm di lunghezza, per poi effettuare la sutura<sup>182</sup> (Fig. 19).

I difetti che non possono essere riparati in questo modo richiedono l'interposizione di un innesto. In

Fig. 19. Facial nerve repair in the cerebellopontine angle with a greater auricular nerve interposition graft (from Jackler RK, Pfister MHF. "Acoustic Neuroma (Vestibular schwannoma)". In: Jackler RK, Brackmann DE. "Neurotology", Chapter 45. Elsevier Mosby. Second Edition, 2005).



questi casi si usa di solito il nervo grande auricolare, per la sua facile reperibilità e per le sue dimensioni che ben si adattano a quelle del facciale. Inoltre, sono necessarie due anastomosi, e bisogna tener presente che il tratto intracranico del facciale non ha epinevrio, quindi la sutura deve passare attraverso il nervo se vogliamo che tenga; per questo motivo di solito si usa una sola sutura che passa per il centro del nervo, oppure si può creare un'anastomosi senza sutura per mezzo di un manicotto di collagene che avvolge i monconi, o con l'applicazione di colla di fibrina<sup>183, 184</sup>.

I risultati della riparazione diretta del nervo, con o senza innesto, sono modesti. Di solito si raggiunge un grado 3 o 4 della scala funzionale, e le percentuali di successo (grado 4 o meno di 4) variano dall'84% (16/19), al 57% (21/12), 100% (8/8) e 44% (4/9)<sup>182, 183, 184, 185</sup>.

In molti casi di sezione del facciale nel corso di un intervento per neurinoma dell'acustico, il moncone prossimale del nervo alla sua emergenza dal tronco-encefalo non è utilizzabile a scopi ricostruttivi. Sebbene capitino raramente che manchi completamente il moncone prossimale, le fibre residue possono essere talmente danneggiate che tecnicamente è impossibile suturarle ad un innesto di nervo, che invece ha una sezione più o meno circolare. In questi casi è possibile trasportare la

porzione prossimale di un nervo motore sul segmento distale del facciale. Questo tipo di tecnica è indicata anche per un facciale anatomicamente intatto o già riparato, ma che non abbia mostrato segni di recupero a distanza di un anno dall'intervento, dopo aver documentato l'assenza di segni subclinici di reinnervazione, come i potenziali polifasici, all'elettromiografia.

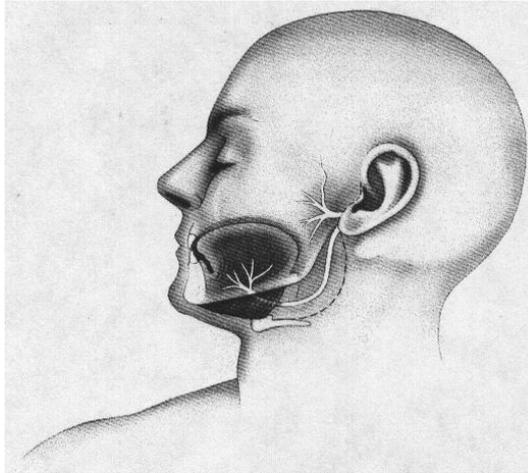


Fig. 20. Schematic of the relationship between the hypoglossal and facial nerves in preparation of XII-VII anastomosis for reanimation of the paralyzed face (from Jackler RK, Pfister MHF. "Acoustic Neuroma (Vestibular schwannoma)". In: Jackler RK, Brackmann DE. "Neurotology", Chapter 45. Elsevier Mosby. Second Edition, 2005).

La tecnica di trasposizione più usata è l'anastomosi ipoglosso-facciale (Fig. 20). Un vantaggio dell'impiego del nervo ipoglosso è che questo, come il facciale, è tonicamente attivo, e quindi garantisce un tono muscolare anche a riposo. Questo tipo di anastomosi di solito è eseguita come secondo tempo chirurgico, 4-6 settimane dopo la rimozione del tumore. In molti casi il sacrificio dell'ipoglosso può comportare una certa difficoltà nell'articolazione nelle

parole e nella deglutizione, per questo è preferibile ricorrere ad altre tecniche in pazienti che presentino già un deficit del glossofaringeo o del vago. Con questo tipo di intervento è possibile ottenere risultati soddisfacenti in più dell'80% dei casi<sup>186, 187, 188, 189</sup>, e risultati ancora migliori possono essere raggiunti se l'intervento viene effettuato entro pochi mesi dalla sezione del facciale<sup>186</sup>; tuttavia, è possibile rimandare la procedura anche per più di un anno, pur conservando ottime possibilità di successo. In ogni caso, il recupero del facciale con questo tipo di anastomosi non è mai perfetto; al massimo si può raggiungere un'ottima simmetria a riposo e il paziente può esercitarsi per sorridere in modo quasi naturale, ma in alcuni casi i risultati sono peggiori, a causa

di un eccessivo tono muscolare (talora con veri e propri spasmi) e sincinesie piuttosto evidenti.

Un'altra tecnica di trasposizione è l'anastomosi con il nervo accessorio spinale. Le probabilità di successo sono simili a quelle dell'anastomosi ipoglosso-facciale, se l'intervento viene effettuato precocemente dopo la rimozione del neurinoma, mentre i risultati sono meno favorevoli se la ricostruzione viene ritardata. Per ridurre il rischio di un deficit residuo a carico della spalla, è stato proposto di usare solo una parte del nervo.

Esiste poi una varietà di altre tecniche per la riparazione del facciale dopo exeresi di un neurinoma, tra cui la trasposizione dei muscoli massetere e temporale, l'anastomosi crociata con il facciale controlaterale e il trapianto di muscoli innervati e vascolarizzati<sup>190</sup>. Pochi dati sono però disponibili sui risultati di queste tecniche nei pazienti con neurinoma dell'acustico.

- La gestione dell'occhio nella paralisi del facciale

Un deficit di chiusura dell'occhio in seguito a paralisi del facciale mette il paziente a rischio di lesioni da essiccamento della cornea, che può andare incontro anche ad ulcerazione con conseguente opacizzazione irreversibile. Inoltre, la paralisi del facciale nella chirurgia del neurinoma dell'acustico è solitamente accompagnata da una ridotta lacrimazione, come conseguenza della interruzione dell'innervazione parasimpatica delle ghiandole lacrimali. A questo si può aggiungere la ridotta sensibilità corneale a causa del deficit del trigemino, che è piuttosto frequente nei tumori di dimensioni più grandi.

Un occhio asciutto, con una scarsa sensibilità e che perde il riflesso di ammiccamento, è quasi inevitabile che sviluppi delle lesioni corneali, a meno di un intervento

tempestivo e aggressivo. La terapia medica in questi casi si avvale dell'applicazione di lacrime artificiali e dell'uso di unguenti lubrificanti, e durante è possibile tenere l'occhio chiuso per mezzo cerotti che abbassano la palpebra superiore, e proteggerlo con una benda.

Il classico intervento chirurgico, invece, consiste nella tarsorrafia, cioè nella sutura delle palpebre per restringere la rima palpebrale e facilitare la chiusura dell'occhio. Più recentemente è stata proposta l'applicazione di piccoli pesi d'oro nella palpebra superiore, per favorire il suo abbassamento durante la chiusura dell'occhio, con risultati esteticamente più accettabili da parte del paziente<sup>191, 192</sup>.

## Nervo cocleare

- Fisiopatologia del danno al nervo cocleare

Il deficit a carico delle fibre del nervo cocleare può essere dovuto a meccanismi diretti, primo tra tutti l'infiltrazione del nervo da parte del tumore, o a meccanismi indiretti, come la demielinizzazione o l'ischemia del nervo indotta dalla compressione.

Sebbene i neurinomi nascano dalla branca vestibolare dell'VIII nervo cranico, non è infrequente riscontrare un interessamento della branca cocleare all'esame microscopico, anche quando il chirurgo non evidenzia un grosso coinvolgimento in sede intra-operatoria<sup>61, 62, 63, 193, 194</sup>. Quando il nervo cocleare aderisce alla superficie del tumore è più probabile che ci sia un certo grado di infiltrazione; viceversa, non sempre è vero il contrario, cioè che se il tumore si separa facilmente dal nervo non c'è infiltrazione. Un altro fattore che influisce sulla probabilità di invasione del nervo cocleare da parte del neurinoma dell'acustico è la branca vestibolare di origine del tumore: dal momento che il nervo cocleare si trova nel compartimento inferiore del

fondo del condotto uditivo interno, gli schwannomi della branca inferiore del nervo vestibolare hanno un rapporto più stretto con il nervo cocleare, e questo ne facilita l'invasione da parte del tumore. Anche i tumori che interessano il fondo del condotto uditivo interno possono invadere con maggiore facilità il nervo cocleare, a causa della maggiore ristrettezza della porzione laterale del condotto; questi ultimi tumori hanno la possibilità di invadere anche la coclea attraverso il modiolo<sup>34</sup>.

L'implicazione più importante dell'invasione microscopica del nervo cocleare da parte di un neurinoma dell'acustico non è tanto il rischio di lasciare un residuo di patologia, quanto il pericolo di sezionare il nervo durante la microdissezione del tumore; il rischio di lasciare un residuo microscopico di tumore in termini di probabilità di recidiva non è ben noto, ma probabilmente è piccolo; piuttosto, la tendenza del tumore di penetrare tra le fibre del nervo cocleare contribuisce indubbiamente alla difficoltà di conservare l'udito in questi pazienti.

Per avere successo nella conservazione dell'udito bisogna rispettare tre requisiti importanti: la capsula del tumore deve essere separata dal nervo cocleare senza interrompere il nervo e senza traumatizzarlo eccessivamente; bisogna mantenere l'apporto ematico alla coclea e al nervo cocleare; non bisogna danneggiare l'orecchio interno nella fase di esposizione del tumore. Purtroppo solo in una minoranza di casi è possibile perseguire tutti questi requisiti e asportare completamente il tumore.

Le ragioni più frequenti del fallimento nel tentativo di conservare l'udito del paziente sono l'eccessiva infiltrazione del nervo cocleare da parte del tumore, che richiede la resezione del nervo, e la necessità di fresare una parte dell'orecchio interno per rimuovere la porzione più laterale del tumore nel condotto uditivo interno.

D'altra parte, spesso accade anche che il nervo appaia anatomicamente integro, e a volte non subisce neppure alcun trauma apparente, ma dopo l'intervento si riscontra un peggioramento uditivo importante o addirittura una perdita uditiva completa. Le ragioni

di questo fenomeno sono probabilmente molteplici. La dissezione lungo il tratto di nervo compresso dal tumore può comportare una interruzione dei microvasi perineurali, con conseguente ischemia a carico delle fibre del nervo o emorragia intraneurale. Un altro meccanismo precipitante nei confronti della funzionalità uditiva è la retrazione del cervelletto durante l'intervento<sup>195</sup>, per facilitare l'esposizione del neurinoma (è probabile che questa manovra crei uno stato di tensione sul nervo e sull'aracnoide che lo circonda, stirando le fibre e/o i vasa nervorum). La trazione sul nervo cocleare può portare anche alla interruzione delle sue fibre in uno dei due punti di maggior debolezza del nervo: uno di questi è la giunzione tra la mielina centrale e la mielina periferica, o zona di Obersteiner-Redlich<sup>195</sup> (nel punto di transizione la mielina centrale è circondata solo dai sottili prolungamenti degli astrociti, mentre le fibre periferiche sono avvolte da un manicotto endoneurale di collagene, quindi l'interruzione avviene preferenzialmente nella porzione centrale del nervo, e non è visibile esternamente); l'altro punto di maggior debolezza si trova lateralmente, in prossimità del tratto spirale foraminoso, dove il nervo cocleare si divide in tante piccole fibre per penetrare nel modiollo (una trazione diretta medialmente in un punto qualunque lungo il decorso del nervo, dal condotto uditivo interno al punto di ingresso nel tronco-encefalo, può determinare un'avulsione di questi fragili fasci di fibre dalla base della coclea).

Anche l'interruzione dell'apporto ematico alla coclea può rendere conto di alcuni casi di sordità associati alla rimozione del neurinoma dell'acustico. Sia l'interruzione meccanica che l'occlusione trombotica dell'arteria uditiva interna possono avere come conseguenza un infarto della coclea. Altro meccanismo possibile è quello del vasospasmo, che può giocare un ruolo nel danno uditivo intra-operatorio.

Alcune delucidazioni sulla fisiopatologia del danno uditivo intra-operatorio possono essere ricavate dall'osservazione dei pazienti operati. Un'ipoacusia tardiva, che insorge

nella prima settimana dopo l'intervento, è abbastanza frequente nella chirurgia del neurinoma dell'acustico; la causa è probabilmente da ricercare nell'edema o nella ischemia neurale che si sviluppano progressivamente dopo l'intervento. D'altra parte può anche accadere che un orecchio con una ridotta funzionalità uditiva nell'immediato periodo post-operatorio migliori spontaneamente nelle settimane o nei mesi successivi; questo tipo di recupero tardivo è compatibile con la risoluzione di un deficit transitorio di conduzione neurale<sup>196</sup>.

- Indicazioni alla conservazione dell'udito

Un aspetto importante nella scelta di un approccio conservativo nei confronti della funzionalità uditiva è stabilire chi può essere considerato un candidato a questo tipo di soluzione.

Dal momento che la probabilità di successo influenza notevolmente il processo decisionale, assumono una grossa importanza i fattori prognostici pre-operatori<sup>197, 198, 199</sup>: come regola generale, migliore è l'udito del paziente prima dell'intervento, maggiore è la probabilità di successo in termini di conservazione uditiva dopo l'intervento. Non è possibile tuttavia stabilire dei criteri audiologici rigidi, in quanto la decisione deve tener conto anche della funzionalità uditiva dell'orecchio controlaterale: quando nell'orecchio sano c'è un udito normale o quasi, se la soglia media dell'orecchio patologico è superiore a 50 dB e/o la sua percentuale di discriminazione vocale media è minore del 50%, molti chirurghi non raccomandano un approccio conservativo; se poi si tiene conto del concetto di udito utile, allora i criteri di esclusione dovrebbero essere spostati rispettivamente a più di 30 dB e/o a meno del 70%.

Un altro indicatore favorevole è un ABR normale o quasi; al contrario, un ABR assente o fortemente alterato, anche quando la soglia uditiva è abbastanza buona, è un fattore prognostico sfavorevole.

Anche un riflesso stapediale intatto è un segno propizio.

Riguardo, invece, ai test vestibolari, una ridotta risposta alla stimolazione termica è considerata un fattore favorevole, in quanto indica che più probabilmente il neurinoma origina dal nervo vestibolare superiore<sup>198</sup>.

Anche la sede e le dimensioni del tumore giocano un ruolo chiave nello stabilire se il paziente può essere candidato ad un intervento conservativo o meno. La profondità alla quale si estende il neurinoma nel condotto uditivo interno è spesso un fattore determinante riguardo alla possibilità di conservare l'udito del paziente<sup>134</sup>. Anche il grado di erosione del condotto uditivo interno può influire sui risultati: un'erosione di una certa entità è predittiva di una maggiore compressione sull'VIII nervo cranico. Raramente si riesce ad ottenere dei buoni risultati se il tumore supera i 2 cm nella componente cisternale, anche se questo limite non dovrebbe essere considerato in maniera eccessivamente rigida (alcuni pazienti con tumori di dimensioni maggiori hanno un udito eccellente, una risposta ABR quasi normale e una modesta componente intracanalare: sebbene la probabilità di successo in questi casi non sia alta, non è neppure da trascurare).

- Definizione di successo in termini di funzionalità uditiva

Quando si considera la conservazione dell'udito nella chirurgia del neurinoma dell'acustico, bisogna definire in modo appropriato i criteri di successo.

Molti studi riportano come risultato favorevole la semplice persistenza di qualunque residuo uditivo nell'orecchio operato.

In realtà, quando l'orecchio sano ha un udito normale, la maggior parte dei pazienti trae poco beneficio da un orecchio operato che sente meno del normale<sup>200, 201</sup>; in particolare, il paziente apprezza poco un udito nell'orecchio peggiore la cui soglia sia maggiore di 30 dB rispetto a quella dell'orecchio sano.

Un'altra misura importante del residuo uditivo utile in un orecchio operato è la discriminazione vocale: un punteggio inferiore al 30% rispetto al lato sano è poco probabile che migliori la capacità complessiva di comunicazione del paziente.

Tenendo in mente questi parametri, il clinico può fornire al paziente delle indicazioni più realistiche riguardo alla scelta del trattamento. Previsioni troppo ottimistiche sulla conservazione dell'udito possono generare disappunto nel paziente, il cui chirurgo si affida solo all'audiometria post-operatoria, che magari mostra un buon risultato, ma il paziente ne trae poco beneficio in termini pratici.

- I risultati sull'udito

Negli ultimi anni molti centri hanno riportato i loro risultati sulla chirurgia del neurinoma dell'acustico in termini di conservazione dell'udito, e le percentuali di successo sono molto variabili (Tab. 5).

Un aspetto importante da tenere in mente è che i risultati uditivi riportati in questi studi si riferiscono solo a quella parte di pazienti con neurinoma dell'acustico considerati candidati ad una chirurgia conservativa; sebbene questa frazione di pazienti possa variare in rapporto alla disponibilità di strumenti diagnostici più o meno sensibili, al pattern di riferimento del team chirurgico e ad altri fattori, probabilmente si tratta del 10-30% di tutti i pazienti con neurinoma dell'acustico.

Study	Number (n)	Approach*	Tumor Size (cm) <sup>†</sup>	AAO-HNS Class <sup>‡</sup>	
				(A+B)	(C)
Glasscock <sup>360</sup>	136	38 MF, 98 RS	< 1.5	37 (27%)	7 (5%)
Brookes <sup>361</sup>	13	RS	< 1.0	6 (46%)	2 (15%)
Arriaga <sup>358</sup>	26	RS	Mean = 1.66	14 (54%)	1 (4%)
	34	MF	Mean = 0.72	24 (71%)	1 (3%)
Slattery <sup>362</sup>	143	MF	Mean = 1.2	74 (52%)	5 (3.5%)
Irving <sup>290</sup>	25	MF	Intracanalicular	11 (44%)	3 (12%)
	20	MF	0.1-1.0	12 (60%)	2 (10%)
	5	MF	1.1-2.0	1 (20%)	0 (0)
	17	RS	Intracanalicular	2 (12%)	0 (0)
	12	RS	0.1-1.0	3 (25%)	1 (8%)
	21	RS	1.1-2.0	3 (14%)	0 (0)
Satar <sup>196</sup>	104	MF	IC - 0.9	57 (62%)	15 (15%)
	47	MF	1-1.8	15 (33%)	3 (7%)
				Hannover Class <sup>§</sup>	
				H1 + H2	H3
Samii <sup>289</sup>	29	RS	T1 <sup>  </sup>	6 (21%)	7 (24%)
	96	RS	T2 <sup>  </sup>	25 (26%)	23 (24%)
	249	RS	T3 <sup>  </sup>	39 (16%)	44 (18%)

\*Middle fossa (MF), retrosigmoid (RS), or suboccipital.  
<sup>†</sup>Tumor size includes the posterior fossa component except when indicated.  
<sup>‡</sup>AAO-HNS classification system.  
<sup>§</sup>New Hannover classification system.  
<sup>||</sup>T1, intrameatal; T2, intrameatal and extrameatal; T3, filling the cerebellopontine angle.

Tab. 5. Hearing Preservation Rates from Several Contemporary Studies (modified after Jackler RK, Driscoll CLW: Tumors of the Ear and Temporal Bone. Philadelphia, Lippincott Williams & Williams, 2000).

Con un approccio per via della fossa cranica media nei tumori intracanalari, è possibile mantenere un udito “misurabile” in circa il 50% dei casi<sup>202, 199, 203</sup>; tuttavia, in non più del 25% dei casi più favorevoli è possibile conservare un udito “utile”. Secondo gli studi più recenti, i più importanti indicatori prognostici per la preservazione dell’udito in questo tipo di approccio sono i dati relativi alle condizioni uditive del paziente prima dell’intervento, alla sua risposta ABR e alla sede di origine del neurinoma<sup>204</sup> (un grosso svantaggio di questo tipo di tecnica è che la resezione completa di un tumore che coinvolge il fondo del condotto uditivo interno richiede un certo grado di dissezione alla cieca, per cui sono richiesti strumenti sofisticati per ridurre il rischio di danno neurale, e spesso è necessaria una ispezione del fondo del condotto con specchietti o endoscopi per escludere che possano residuare frammenti di tumore<sup>138</sup>).

Nell’approccio per via retrosigmoidica ai tumori che presentano una componente cisternale più larga di 2 cm, la probabilità di conservazione dell’udito è ridotta<sup>203, 205, 206, 207</sup>.

In ogni caso, in un gruppo ideale di pazienti con neurinoma dell'acustico di piccole dimensioni, con un modesto coinvolgimento del condotto uditivo interno, con un udito eccellente e un ABR normale, la probabilità di conservare un udito residuo ancora utile può raggiungere tranquillamente il 50%, indipendentemente dal tipo di approccio.

Ci sono anche pochi fortunati pazienti che riferiscono un miglioramento uditivo dopo la rimozione del neurinoma<sup>208</sup>. Al contrario, i pazienti che per caratteristiche di funzionalità udiva e di dimensioni e sede del tumore si collocano ai limiti dei criteri utili per essere considerati candidati ad un intervento di tipo conservativo, possono avere poche probabilità di successo.

Complessivamente, tenendo conto del piccolo numero di pazienti con neurinoma dell'acustico candidati ad un approccio conservativo sull'udito e le limitate probabilità di successo, si può stimare che solo il 5% circa dei pazienti mantengono un udito utile nell'orecchio operato dopo l'intervento.

- Risultati a lungo termine

Solo recentemente è stato possibile avere a disposizione un follow-up a lungo termine su un ristretto numero di pazienti sottoposti con successo ad un intervento conservativo in termini di funzionalità uditiva. Sfortunatamente, però, è stata riportata in questi pazienti un'evidente tendenza verso un graduale deterioramento sia della soglia tonale che della discriminazione vocale.

In 14 pazienti su 25 operati per via della fossa cranica media (con un follow-up medio di 8.1 anni), la soglia tonale media si è ridotta di 12 dB, mentre la percentuale di discriminazione vocale si è abbassata del 25%<sup>209</sup>. In uno studio condotto su 11 pazienti operati per via retrosigmoidea, 4 hanno mostrato un deterioramento uditivo significativo nel periodo di follow-up, dai 3 ai 5 anni<sup>197</sup>. In un altro lavoro è stato

rilevato un altrettanto significativo deterioramento uditivo nell'orecchio patologico in 4 pazienti su 18 durante un periodo medio di follow-up di 5.4 anni<sup>210</sup>. In questi casi è possibile ipotizzare che alla base del peggioramento uditivo ci siano fenomeni di fibrosi e di compromissione della vascolarizzazione dell'orecchio interno.

Inoltre, a lungo termine, una parte di pazienti sottoposti ad un intervento conservativo per l'udito sviluppano una recidiva. Questo accade soprattutto nei pazienti in cui è stata utilizzata una via retrosigmoidea con esposizione incompleta del fondo del condotto uditivo interno. In questi casi si può sospettare che una porzione macroscopica del tumore sia stata lasciata nel terzo laterale del condotto, dove può mantenere anche un adeguato apporto ematico.

- Neurinomi dell'acustico bilaterali e nell'unico orecchio udente

La gestione dei neurinomi dell'acustico bilaterali (neurofibromatosi di tipo 2) presenta alcune differenze rispetto a quella dei casi sporadici monolaterali<sup>23, 211</sup>.

Dal momento che questi pazienti quasi sempre sviluppano nel tempo una sordità profonda bilaterale, l'unica soluzione è quella di un impianto al tronco-encefalo, oltre che la lettura labiale. Inoltre, dal momento che in questi pazienti non è possibile curare la patologia, rimanendo comunque la tendenza a sviluppare tumori intracranici durante tutta la vita, la priorità terapeutica dovrebbe essere il mantenimento della funzione, anche al costo di una rimozione incompleta, se questa dovesse essere necessaria<sup>212</sup>.

Come regola generale, una volta che l'orecchio è diventato completamente sordo, il tumore dovrebbe essere rimosso. Se entrambi gli orecchio hanno un buon udito, si raccomanda un intervento conservativo dal lato con il tumore più grande. Se c'è un'infiltrazione dell'VIII nervo cranico o un'invasione in profondità del condotto uditivo interno, è indicata una rimozione parziale del tumore, e una volta effettuato

l'intervento, se questo ha avuto successo, si procede allo stesso modo anche per l'altro orecchio (in realtà, in qualche caso anche una resezione parziale può danneggiare l'udito residuo, fino anche ad una sordità completa, per cui qualcuno preferisce evitare di intervenire sull'orecchio migliore, a meno che non ci siano segni di compressione sul tronco-encefalo o di rapido accrescimento).

Bisogna poi considerare che anche quando entrambi i tumori sono stati rimossi, questo non preclude la possibilità di sviluppo di nuovi neurinomi (finché vengono lasciate in sede fibre residue dell'VIII nervo cranico, queste possono continuare a generare nuovi tumori).

Qualcuno ha proposto la decompressione del condotto uditivo interno per rallentare il deterioramento uditivo associato con la crescita del neurinoma nella neurofibromatosi di tipo 2<sup>213</sup>. Il razionale è che riducendo la pressione esercitata dal tumore sul nervo cocleare o sull'arteria uditiva interna, questo possa continuare a crescere nel tempo senza grosse ripercussioni sull'udito. I risultati riportati in letteratura, tuttavia, sono tutt'altro che soddisfacenti.

Nei pazienti con neurofibromatosi di tipo 2 è stata provata anche una chemioterapia, ma non c'è ancora un'esperienza sufficiente in merito per trarre delle conclusioni certe<sup>214</sup>.

Esistono anche pazienti che hanno una sordità nell'orecchio controlaterale a quello con il neurinoma, dovuta a cause diverse da un secondo tumore (labirintopatia, trauma, malattia di Menière). In questi casi è indicata l'osservazione, a meno che non ci siano un rapido peggioramento uditivo nell'unico orecchio udente, una compressione importante sul tronco-encefalo, una rapida crescita del tumore o l'intervento non comporti grossi rischi sull'udito<sup>215, 216</sup>.

- L'ipoacusia nell'orecchio controlaterale a quello con il neurinoma

La chirurgia del neurinoma dell'acustico può avere un effetto sull'orecchio controlaterale.

Sono stati riportati casi sporadici in cui l'orecchio controlaterale, apparentemente normale, è diventato sordo dopo l'intervento<sup>217</sup>. Sebbene possa trattarsi di sordità permanenti, nella maggior parte dei casi l'ipoacusia nell'orecchio controlaterale è solo transitoria, e si verifica un recupero completo in 1-3 mesi.

In questi casi non è ancora stato stabilito con certezza il ruolo della meningite o delle variazioni di pressione del liquido cefalo-rachidiano. Qualcuno ha ipotizzato che la riduzione della pressione liquorale nella cisterna dell'angolo ponto-cerebellare, trasmessa all'orecchio interno attraverso l'acquedotto cocleare, possa innescare un idrope endolinfatico compensatorio<sup>218</sup>. Meno probabile è che la sordità nell'orecchio controlaterale sia provocata dal trauma acustico associato all'uso della fresa durante l'intervento, data l'entità dell'ipoacusia<sup>219</sup>.

E' stata riportata anche una ipoacusia neurosensoriale ritardata che si sviluppa nell'orecchio controlaterale a distanza di tempo.

In questi casi è stato proposto che il meccanismo responsabile sia l'attivazione di un meccanismo autoimmunitario durante l'intervento<sup>220</sup>.

Qualcuno ha proposto che la decompressione del tronco-encefalo possa in qualche modo migliorare la funzionalità uditiva nell'orecchio controlaterale<sup>221</sup>.

- Riabilitazione dell'ipoacusia monolaterale

Una ipoacusia profonda in un solo orecchio costituisce un problema di minore importanza per molti pazienti, e la maggior parte preferisce non usare una protesi acustica. Infatti, dal momento che i suoni diretti verso l'orecchio sordo vengono

comunque percepiti anche dall'altro orecchio, di solito non ci sono grosse ripercussioni sulla capacità di conversazione.

Ma le difficoltà si presentano se l'orecchio sano viene mascherato da altri suoni, per esempio nell'ascolto in un ambiente rumoroso. In questi casi si può ricorrere a due strategie riabilitative, per reindirizzare i suoni dall'orecchio sordo al controlaterale. Se l'orecchio controlaterale ha un udito normale, si può applicare dal lato con la sordità una protesi per via ossea impiantata sul temporale (BAHA), con buoni risultati. In alternativa si possono usare due protesi, una con il microfono, da applicare sull'orecchio sordo, l'altra con il ricevitore, da applicare sull'orecchio che sente (protesi CROS); questi due dispositivi possono essere connessi tra di loro con un cavetto che viene fatto passare dietro al collo, o attraverso la montatura di un paio di occhiali nei pazienti che portano anche questi, o con una tecnologia wireless per mezzo di un trasmettitore a radiofrequenze. Se l'orecchio controlaterale non ha un udito perfetto, si può anche amplificare il segnale in arrivo (BICROS).

Con queste strategie è possibile correggere l'effetto ombra della testa, recuperando uno spazio acustico, ma non è possibile recuperare una stereofonia, quindi il paziente avrà comunque difficoltà nella localizzazione spaziale dei suoni e nell'ascolto in ambiente rumoroso.

C'è poi da considerare l'impatto psicologico che l'ipoacusia può avere nel paziente operato di neurinoma dell'acustico, e che in qualche caso può richiedere un intervento psicoterapeutico.

## Acufeni

L'effetto della rimozione del tumore sull'acufene è stato valutato in numerosi studi<sup>82, 222, 223, 224</sup>. In un lavoro condotto su 134 pazienti è stato trovato che quelli che

presentavano un acufene prima dell'intervento mostravano un piccolo ma significativo miglioramento in sede post-operatoria, sebbene raramente ci fosse una risoluzione completa<sup>222</sup>; inoltre, i pazienti che non presentavano l'acufene prima dell'intervento avevano un 50% di probabilità di svilupparlo dopo la rimozione del tumore. In un altro grosso studio su 273 pazienti, il 62% riferivano un acufene prima dell'intervento, la metà dei quali riportava un miglioramento dopo l'intervento<sup>224</sup>. In ogni caso, la maggior parte degli autori è concorde nel ritenere che solo pochi pazienti riferiscono che l'acufene è intollerabile.

Allo stato attuale non è possibile prevedere quali pazienti miglioreranno dopo l'intervento, quali non mostreranno nessuna variazione e quali peggioreranno, in relazione all'acufene; l'età del paziente e le dimensioni del tumore non sembrano avere alcun effetto sull'impatto che l'intervento ha sull'acufene<sup>82</sup>.

C'è comunque motivo di credere che gli approcci conservativi sull'udito, lasciando un nervo cocleare anatomicamente intatto, possano avere una incidenza maggiore di acufene post-operatorio.

Infine, almeno in alcuni casi, l'acufene può avere origine anche dalle vie uditive centrali, come dimostrato dal caso di un paziente sottoposto ad un intervento di revisione con sezione del nervo cocleare dopo un approccio conservativo sull'udito per la presenza di un acufene insopportabile dopo l'intervento, in cui la neurectomia non ebbe nessun effetto sul fastidioso acufene<sup>223</sup>.

#### Disturbi vertiginoso-posturali

Prima dell'intervento molti pazienti con neurinoma dell'acustico soffrono di vertigini e/o turbe posturali, spesso associate ad una ridotta o assente riposta labirintica alla stimolazione termica dal lato patologico. Dopo la rimozione del tumore, poi, il deficit

monolaterale diventa completo, se non lo era già. A questo punto la maggior parte dei pazienti compensa molto bene, sfruttando la funzionalità del labirinto sano, oltre che le informazioni provenienti dagli altri sistemi sensoriali, specie quello visivo e propriocettivo. Il compenso vestibolare è comunque un processo molto lento, che richiede diverse settimane o mesi<sup>225</sup>.

La fase di non compenso che segue la rimozione del tumore è spesso abbastanza invalidante, soprattutto per i pazienti con neurinomi di piccole dimensioni e un nervo vestibolare relativamente intatto. In questi casi, infatti, dopo l'intervento compare una intensa sintomatologia vertiginosa, associata ad un importante corredo neurovegetativo e ad un nistagmo spontaneo che tipicamente si riduce fino quasi a scomparire in 2-3 giorni. Durante questa fase il paziente può essere aiutato con la somministrazione di farmaci vestibolosoppressori e antiemetici, ma questi farmaci rallentano i meccanismi del compenso e quindi sono da evitare una volta trascorsi i primi giorni dall'intervento. Ciò che influisce positivamente sul fenomeno del compenso è soprattutto l'attività fisica, per questo è importante incoraggiare il paziente a camminare appena possibile e ad effettuare esercizi mirati di coordinazione occhi-testa per favorire i meccanismi di adattamento e abitudine.

Certamente, a lungo termine, anche i pazienti perfettamente compensati possono riferire delle difficoltà in condizioni particolari. Trattandosi di soggetti con un solo labirinto funzionante, il loro sistema dell'equilibrio è molto più dipendente dagli input visivi e propriocettivi, e per questo riferiscono di avere difficoltà per esempio in ambienti oscuri o su superfici instabili.

Peraltro, la velocità del compenso vestibolare non sembra essere influenzata in modo significativo né dall'età né dal sesso del paziente, né dalle dimensioni del tumore. Indubbiamente i soggetti più anziani hanno più probabilmente delle comorbidità, che possono comportare per esempio una ridotta acuità visiva o un deficit propriocettivo, e

questo non favorisce il fenomeno del compenso, ma anche loro possono ottenere un buon livello funzionale. Riguardo alle dimensioni del tumore, invece, il loro effetto interessa soprattutto il livello finale di compenso raggiunto, piuttosto che la velocità del compenso stesso: infatti, è stato ipotizzato che i tumori di dimensioni più grandi, attraverso la compressione sul tronco-encefalo, influiscono negativamente sulla capacità dei nuclei vestibolari di mediare il fenomeno del compenso.

Non sono molti gli studi che si sono occupati del recupero dell'equilibrio dopo rimozione di un neurinoma dell'acustico. In un lavoro su 57 pazienti interrogati dopo un mese e dopo 13 anni dall'intervento, si rilevava una compromissione temporanea dell'equilibrio, che con il tempo ritornava al livello pre-operatorio<sup>226</sup>; in particolare, nell'immediato periodo post-operatorio il 60% dei soggetti riferiva difficoltà nel camminare, correre e salire le scale, e l'82% aveva difficoltà nelle rotazioni rapide della testa. In un altro lavoro su 156 pazienti, la sensazione di disequilibrio risultava migliorata dopo l'intervento nel 47% dei casi, peggiorata nel 17% e invariata nel 29% dei soggetti<sup>224</sup>. Infine, in uno studio sulle capacità di controllo posturale di 57 pazienti con neurinoma dell'acustico, analizzati prima e 6 mesi dopo l'intervento, fu dimostrato un miglioramento significativo dopo la rimozione del tumore<sup>227</sup>; in questo gruppo di pazienti, analizzando le oscillazioni posturali con gli occhi aperti e con gli occhi chiusi, fu ipotizzato che la decompressione del ponte potesse migliorare l'uso degli input visivi nel controllo della postura.

## Cefalea

Come in tutte le craniotomie, anche nella chirurgia del neurinoma dell'acustico è inevitabile che nell'immediato periodo post-operatorio che il paziente riferisca un certo

grado di cefalea. Una cefalea importante che persiste oltre il primo mese, tuttavia, la si trova solo in una piccola minoranza di casi.

La cefalea occasionalmente è localizzata dal lato dell'intervento; più comunemente è diffusa. Tipicamente è episodica; è abbastanza intensa, in qualche caso debilitante. Molti pazienti riferiscono che la cefalea è scatenata da accessi di tosse o sforzi; in alcuni casi ci può essere un'accentuazione della cefalea in seguito all'assunzione di alcool. Il decorso temporale è variabile, ma di solito la cefalea aumenta e diminuisce di intensità nell'arco di molti mesi, e alla fine scompare; solo raramente la cefalea persiste oltre un anno<sup>228</sup>.

L'incidenza della cefalea persistente nella chirurgia del neurinoma dell'acustico varia a seconda dell'approccio utilizzato e delle dimensioni del tumore. In uno studio su 100 pazienti, di cui 50 trattati per via translabirintica e 50 per via retrosigmoidea, il 16% di quelli del primo gruppo contro il 32% di quelli del secondo gruppo riferivano episodi di cefalea intensa nel periodo compreso tra il primo e il sesto mese dopo l'intervento; dopo 6 mesi, l'incidenza della cefalea si era ridotta a zero nel primo gruppo, mentre il 12% dei pazienti del secondo gruppo continuavano a soffrire di cefalee intense; inoltre, c'era una relazione inversa tra le dimensioni del tumore e l'incidenza della cefalea: i pazienti a più alto rischio di cefalea post-operatoria persistente erano quelli con tumori di piccole dimensioni (< 1 cm), per i quali era stato scelto un approccio per via retrosigmoidea nel tentativo di conservare l'udito.

La gestione di una cefalea post-operatoria persistente è sostanzialmente empirica.

Nell'immediato periodo post-operatorio gli analgesici narcotici possono essere sostituiti dagli antinfiammatori non steroidei, come indometacina e ibuprofene. Questi farmaci di solito funzionano meglio se assunti regolarmente come misura preventiva. Inoltre, questo tipo di trattamento di solito è più efficace rispetto alla terapia del singolo

attacco. Quando la cefalea si riduce di intensità o frequenza, si può ridurre la terapia piuttosto che interromperla improvvisamente.

Le cefalee che non rispondono a questo tipo di trattamento richiedono una terapia aggiuntiva. Durante i primi mesi dopo l'intervento può essere utile un breve trattamento con corticosteroidi per os. Il miglioramento ottenuto può durare anche a lungo, ma molto spesso è transitorio e la cefalea ricompare alla sospensione della terapia. Occasionalmente le cefalee responsive a questo tipo di trattamento possono risolversi gradualmente con basse dosi di corticosteroidi. Quando è possibile questi dovrebbe essere somministrati ogni giorno, e poi scalati nell'arco dei qualche settimana o mese.

In alcuni pazienti può essere sufficiente un massaggio ai muscoli del collo, l'uso di impacchi caldi o freddi, o le tecniche di biofeedback.

Le tecniche chirurgiche per controllare la cefalea persistente post-operatoria non hanno mai avuto grande successo (tra queste l'avulsione del nervo occipitale, o l'intervento di revisione per la rimozione di eventuali aderenze tra i muscoli nuchali e la dura).

E' importante cercare di capire quale è il meccanismo che è alla base della cefalea persistente post-operatoria, perché questo ci può suggerire delle strategie preventive. Sono stati proposti numerosi meccanismi patogenetici, tra cui fattori extracranici come lo spasmo dei muscoli nuchali, o l'intrappolamento del nervo occipitale nelle cicatrici chirurgiche con conseguente neuropatia. Molti clinici, in realtà, credono che nella maggior parte dei casi la causa sia da ricercare in una meningite asettica di basso grado indotta dalla polvere d'osso che si libera durante l'intervento, o in un accoppiamento anomalo tra la dura della fossa cranica posteriore e i muscoli nuchali per effetto di aderenze più o meno dense<sup>228</sup>.

Sebbene nella cefalea post-operatoria possono prevalere uno o più meccanismi patogenetici, indubbiamente c'è una molteplicità di cause. Tra queste, bisogna fare

attenzione alla meningite settica, soprattutto nell'immediato periodo post-operatorio; depongono a favore di questa complicanza l'intensità e la durata della cefalea, così come la sua associazione con febbre, malessere, rigidità nucale e altri sintomi neurologici. Anche una liquorrea occulta può essere causa di una cefalea cronica, a causa della ridotta pressione del liquido cefalo-rachidiano; si deve pensare a questa possibilità se la cefalea presenta dei fattori scatenanti, come i cambiamenti di posizione o gli sforzi fisici, se c'è una rinorrea acquosa o un gocciolamento retronasale, o se c'è una storia di meningite.

#### Riabilitazione sociale e occupazionale

Negli ultimi anni sono stati analizzati molti aspetti del recupero funzionale nei pazienti operati di neurinoma dell'acustico, soprattutto in termini di reintegrazione nella vita sociale e lavorativa.

In uno studio condotto in Danimarca su 273 pazienti, fu riscontrato un impatto sfavorevole nel 14% dei casi, il 9% dei quali lasciarono il loro lavoro e il 5% dei quali richiese un cambio di mansioni.

In un altro studio condotto invece in Giappone su 57 pazienti, solo il 63% riprese il proprio lavoro, e il 70% ricominciò a guidare<sup>226</sup>.

Molti fattori possono contribuire alle differenze riscontrate nelle percentuali di successo in termini di riabilitazione occupazionale tra le varie nazioni, compreso l'insieme di supporti sociali forniti ai lavoratori disabili. Inoltre, la disponibilità di mezzi diagnostici sofisticati, come la RM, varia molto da una realtà all'altra, e questo può influire sulle dimensioni del tumore al momento della diagnosi, rendendo conto della variabilità di incidenza dei risultati meno favorevoli a lungo termine.

Durante il decorso post-operatorio può svilupparsi anche una sindrome depressiva, che è stata riscontrata nel 38% dei pazienti in uno studio condotto negli Stati Uniti e nel 17% dei pazienti in un altro studio condotto in Danimarca<sup>224, 229</sup> (questi dati, tuttavia, sono stati ricavati dalle risposte fornite dai pazienti ad una serie di questionari, piuttosto che da diagnosi specialistiche).

Nel complesso, l'impatto economico, sociale e psicologico del neurinoma dell'acustico e la sua gestione chirurgica sembra essere oggi un problema di modesta entità, con solo pochi casi di pazienti che riportano conseguenze che cambiano definitivamente la loro vita<sup>230</sup>.

### *10.3 Radioterapia*

La radioterapia è un'alternativa terapeutica da preferire nei tumori di piccole dimensioni in soggetti di età avanzata. Il razionale è che i pazienti più giovani sono più vulnerabili agli effetti a lungo termine potenzialmente dannosi delle radiazioni (neoplasie secondarie, malattie vascolari ostruttive). Inoltre, nel caso di una radioterapia è necessario un monitoraggio radiologico per un tempo indefinito.

Ci sono due forme di radioterapia nel trattamento del neurinoma dell'acustico: la radioterapia convenzionale e la radioterapia stereotassica.

#### **La radioterapia convenzionale**

Nella radioterapia convenzionale un fascio di fotoni viene somministrato alla dose di 1.5/2 Gy al giorno, per 5 giorni alla settimana, per 4/6 settimane, fino ad una dose totale di circa 50 Gy<sup>231, 232</sup>. Dal momento che le radiazioni agiscono preferenzialmente sulle cellule in mitosi, un vantaggio del frazionamento della dose è la possibilità per un

maggior numero di cellule di entrare in mitosi nel corso del trattamento. Tuttavia, i neurinomi dell'acustico hanno un indice mitotico piuttosto basso, e quindi alla fine poche cellule entrano in questa fase di vulnerabilità durante il trattamento.

Ci sono pochi lavori in letteratura sulla efficacia della radioterapia convenzionale. In uno studio condotto su 20 pazienti, seguiti dai 7 ai 46 mesi (in media 30 mesi) dopo il trattamento, 2 morirono a causa del neurinoma, 2 morirono per cause sconosciute, in 2 comparve un idrocefalo e in 2 fu necessario un intervento chirurgico<sup>232</sup>. Si tratta di risultati chiaramente modesti rispetto a quelli ottenuti con la exeresi chirurgica e le moderne tecniche di radioterapia stereotassica. Gli effetti della radioterapia convenzionale sono stati studiati anche nei neurinomi sottoposti ad exeresi parziale. In uno studio su 31 pazienti con neurinoma dell'acustico, fu riscontrato che il frazionamento della dose non apportava alcun vantaggio nei pazienti sottoposti ad exeresi totale o quasi totale<sup>231</sup>; tuttavia, nei casi sottoposti ad exeresi subtotale, fu rilevata una percentuale di recidive del 46% (6/13) nei tumori non irradiati, mentre solo il 6% (1/17) dei tumori irradiati mostrarono segni di progressione clinica. Questi ultimi sono dati apparentemente convincenti, ma da considerare con una certa cautela: intanto, i due gruppi di pazienti (irradiati e non irradiati) possono non essere equivalenti tra di loro, in quanto i pazienti sono stati selezionati in un periodo di 40 anni e il termine subtotale può aver assunto significati diversi nelle varie decadi di studio; la recidiva è stata definita come progressione dei sintomi, ma in molti dei pazienti che apparentemente non mostravano una progressione evidenziabile clinicamente, poteva essere stata rilevata una crescita del tumore se fosse stato effettuato uno studio radiologico; infine, lo studio mostrava una prognosi poco favorevole per i pazienti irradiati nel momento in cui veniva rilevata la recidiva. Considerati questi pochi studi nel loro complesso, non ci sono evidenze sufficienti per raccomandare la radioterapia convenzionale nella gestione del neurinoma dell'acustico.

## **La radioterapia stereotassica**

Il principio della radioterapia stereotassica è la somministrazione in un'unica sessione o in poche frazioni distribuite in un breve periodo di tempo, di una singola grossa dose di radiazioni, in modo preciso e mirato al tumore, più intensa al centro e meno intensa ai margini, per indurre la necrosi del tumore e arrestarne la crescita, minimizzando la quantità di radiazioni che raggiungono i tessuti circostanti.

Esistono tre diverse tecniche di radioterapia stereotassica:

- la Gamma Knife, che utilizza i raggi gamma prodotti da 201 sorgenti di cobalto 60, i cui fasci di radiazioni vengono fatti convergere sul bersaglio (Fig. 21);
- il Linear Accelerator, che utilizza i raggi X prodotti da un'unica sorgente, il cui fascio di radiazioni viene somministrato attraverso una serie di archi non complanari o attraverso singoli "shots";
- il particle beam, che utilizza i protoni<sup>233</sup> o l'elio.

In tutti e tre i casi è necessario centrare la posizione del tumore e mantenere l'orientamento della testa. Per localizzare con precisione il tumore si può usare una RM o una TC. Una volta centrato il tumore, per mantenere la posizione stabilita si può usare una intelaiatura che blocca la testa, o in alternativa si possono posizionare delle piccole barre metalliche sulla superficie della testa per controllare che non cambi l'orientamento nel corso del trattamento. Per mantenere l'orientamento della testa esistono anche altre metodiche, come il Cyberknife, che utilizza una maschera che si adatta ai contorni della faccia del paziente e una tecnologia adattativa che compensa per i movimenti della testa senza la necessità di una immobilizzazione rigida<sup>234</sup> (il Cyberknife è un acceleratore lineare montato sul braccio di un robot industriale ad alta precisione e controllato da un computer, Fig. 22).

Molti centri ritengono che ci siano dei limiti di ordine fisico nel volume del tumore che può essere irradiato con sicurezza, rendendo questa tecnica utile soprattutto per i tumori di dimensioni piccole e medie. Prima della metà degli anni '90, la dose usualmente somministrata era di circa 35 Gy al centro del tumore, e 16-18 Gy ai margini. Successivamente, nel tentativo di minimizzare il rischio di danno a carico dei nervi cranici, la dose abituale è stata ridotta a circa 25 Gy nella porzione centrale del tumore e 12-14 Gy sui suoi margini<sup>235</sup>.

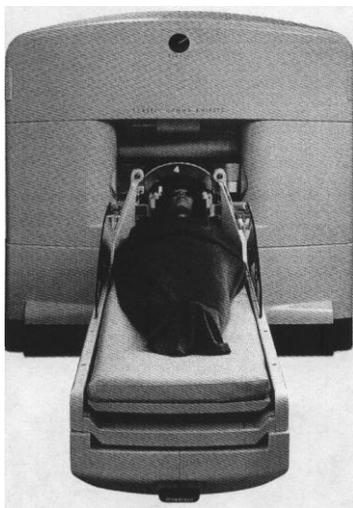


Fig. 21. The Gamma Knife<sup>®</sup> is a multisource cobalt radiotherapy unit (from Jackler RK, Pfister MHF. “*Acoustic Neuroma (Vestibular schwannoma)*”. In: Jackler RK, Brackmann DE. “*Neurotology*”, Chapter 45. Elsevier Mosby. Second Edition, 2005).

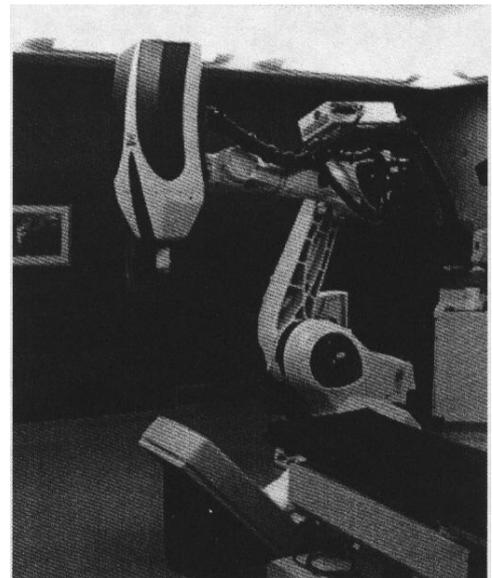


Fig. 22. The Cyberknife<sup>®</sup> is a linear acceleration mounted onto an industrial robot for delivery of highly precise stereotactic radiotherapy (from Jackler RK, Pfister MHF. “*Acoustic Neuroma (Vestibular schwannoma)*”. In: Jackler RK, Brackmann DE. “*Neurotology*”, Chapter 45. Elsevier Mosby. Second Edition, 2005).

### Destino del tumore dopo radioterapia stereotassica

Sebbene la radioterapia stereotassica sia stata usata per più di 40 anni nel trattamento del neurinoma dell'acustico dopo la sua introduzione nella pratica clinica da parte di Leskell e collaboratori a Stoccolma, solo recentemente è stata accumulata una quantità sostanziale di dati sui suoi risultati.

Dopo la radioterapia il tumore rimane in sede; l'obiettivo è solo quello di bloccarne la crescita, piuttosto che la sua scomparsa. Un certo grado di riduzione dimensionale è comunque stato riportato in circa 1-2/3 dei pazienti (Tab. 6, Tab. 7, Tab. 8).

Tab. 6. Fate of the Tumor following Single Treatment Stereotactic Radiation in Major Series with Longer-Term follow up (from Jackler RK, Pfister MHF. "Acoustic Neuroma (Vestibular schwannoma)". In: Jackler RK, Brackmann DE. "Neurotology", Chapter 45. Elsevier Mosby. Second Edition, 2005).

Report	Year	No. of Patients	Follow-up	Marginal Dose Mean (range)	Stable	Smaller	Larger
Prasad <sup>364</sup>	2000	95	5-10 yr	13 Gy (9-20)*	17%	74%	6%
Unger <sup>365</sup>	1999	56	4-6.7 yr	12-14 Gy (—)	—	34%	—
Petit <sup>366</sup>	2001	23	3.5-7 yr	12 Gy (10-15)	44%	52%	4%
Kondziolka <sup>367</sup>	1998	97	5-10 yr	16.6 Gy (12-20)	29%	72%	0%
Flickinger <sup>330</sup>	2001	147	> 1 yr (2.5 median) <sup>†</sup>	13 Gy (11-18)	—	35%	—

\*Marginal dose data for a larger group. Dose for long-term subset is not defined but is likely on the high end of the range for these earlier cases.  
<sup>†</sup>This more recent Pittsburgh series using current dose regimens is included for comparison even though follow-up is short term.

Tab. 7. Fate of Tumors after Fractionated Treatment Stereotactic Radiation (from Jackler RK, Pfister MHF. "Acoustic Neuroma (Vestibular schwannoma)". In: Jackler RK, Brackmann DE. "Neurotology", Chapter 45. Elsevier Mosby. Second Edition, 2005).

Report	Year	No. of Patients	Follow-up	Marginal Dose	Stable	Smaller	Larger
Williams <sup>336</sup>	2002	125	1-5.7 yr (1.8 mean)	Not given	88%	12%	0%
Fuss <sup>368</sup>	2000	42	1.4-10.9 yr (3.5 mean)	Not given	52%	46%	2%

D'altra parte, non infrequentemente, accade che il tumore vada incontro ad un modesto rigonfiamento nei primi 6-18 mesi dopo il trattamento; questo fenomeno, che probabilmente è dovuto all'edema indotto dall'irradiazione, non deve essere scambiato per una crescita del tumore. Spesso si osserva, inoltre, una riduzione dell'enhancement dopo somministrazione di gadolinio nel centro del tumore.

Report	Year	No. of Patients	Follow-up	Marginal Dose	Stable	Smaller	Larger
Harsh <sup>328</sup>	2002	64	0.5–8 yr (2.8 mean)	12 Gy (11–18)	55%	39%	6%

Tab. 8. Fate of Tumors after Proton Beam Radiation (from Jackler RK, Pfister MHF. “*Acoustic Neuroma (Vestibular schwannoma)*”. In: Jackler RK, Brackmann DE. “Neurotology”, Chapter 45. Elsevier Mosby. Second Edition, 2005).

Molti studi hanno esaminato i risultati di questo tipo di terapia a breve termine, nei primi pochi anni dal trattamento, un periodo non adeguato per valutare i risultati a lungo termine. Al contrario, solo pochi studi, per un totale di non più di poche centinaia di pazienti, hanno riportato un follow-up più lungo di 5 anni; in questi studi è stata osservata nel tempo una nuova crescita del tumore in circa il 5% dei casi. Un sottotipo non favorevole di neurinoma è quello cistico, che ha una maggiore probabilità di recidiva, a causa dell’espansione della componente cistica dopo l’irradiazione.

Una tendenza più recente è stata quella di frazionare la dose di radiazioni<sup>236-237</sup>, per distribuirle in un periodo di 1-2 settimane. Il vantaggio del frazionamento della dose è quello di ridurre le complicanze, specialmente le neuropatie, fornendo ai tessuti il tempo necessario per il recupero biologico dal danno da radiazioni. Tuttavia, il frazionamento della dose, non associato ad un aumento della dose totale somministrata, riduce anche gli effetti sul tumore. Purtroppo non sono stati pubblicati dati significativi, a lungo termine, che dimostrino se il frazionamento della dose aumenta o meno il rischio di recidiva.

#### Funzione cocleo-vestibolare dopo radioterapia stereotassica

Sono pochi gli studi sui risultati a lungo termine della radioterapia stereotassica in termini di funzionalità uditiva

In tre lavori più recenti, che hanno seguito meno di 100 pazienti per un periodo di 4 anni, è stata riscontrata una buona funzionalità uditiva (grado 1 o 2 di Gardner-Robinson) dal 47 al 62% dei casi (Tab. 9).

Report	Year	No. of Patients	Follow-up	Marginal Dose	Preserved Hearing
Kondziolka <sup>367</sup>	1998	32	5–10 yr	16 Gy	47%
Prasad <sup>364</sup>	2000	36	4.3 yr	13 Gy	58%
Unge <sup>365</sup>	1999	26	4 yr	12–14 Gy	62%

(Single treatment gamma knife) among patients with serviceable hearing (Gardiner-Robinson grade 1 or 2, better than 50 dB speech reception threshold, and 50% word recognition score) prior to therapy.

Tab. 9. Long-Term Preservation of Useful Hearing Following Stereotactic Radiation (from Jackler RK, Pfister MHF. “Acoustic Neuroma (Vestibular schwannoma)”. In: Jackler RK, Brackmann DE. “Neurotology”, Chapter 45. Elsevier Mosby. Second Edition, 2005).

Certamente, dosi più alte sono state correlate con risultati peggiori in termini di performance uditiva<sup>238</sup>, tuttavia, non è chiaro se il frazionamento della dose migliora i risultati, sebbene i dati preliminari sembrano indicare che sia così<sup>239</sup>. La conservazione dell’udito sembra essere meno probabile nei neurinomi dell’acustico bilaterali in pazienti con neurofibromatosi di tipo 2, rispetto a quelli con neurinoma monolaterale sporadico<sup>239, 240, 241</sup>. Inoltre, l’uso dei protoni non sembra avere gli stessi effetti favorevoli riscontrati usando un fascio di fotoni<sup>233, 236</sup>.

Altrettanto pochi sono i dati relativi ai risultati della radioterapia stereotassica in termini di funzionalità vestibolare. Dal momento che dopo il trattamento il nervo vestibolare, danneggiato, rimane in sede, è probabile che in un gruppo non trascurabile di pazienti rimanga un input vestibolare anomalo, che può rendere conto di una fastidiosa sintomatologia vertiginoso-posturale. Peraltro, alcune osservazioni aneddotiche indicano che la radioterapia non aiuta affatto i soggetti di età più avanzata con tumori di piccole dimensioni e con disturbi dell’equilibrio.

Funzionalità dei nervi cranici dopo radioterapia stereotassica

Dopo radioterapia stereotassica può svilupparsi una neuropatia del facciale, che tipicamente comincia dai 6 ai 12 mesi dopo il trattamento. Nella maggior parte dei casi si tratta di un fenomeno transitorio e il nervo in genere recupera la sua funzionalità. L'incidenza di questa complicanza, inoltre, si è abbassata con la riduzione della dose somministrata ai margini del tumore: negli anni '70 l'incidenza della neuropatia del facciale era quasi del 40%<sup>242</sup>; con una dose marginale di 16 Gy, tipicamente utilizzata all'inizio degli anni '90, tale percentuale è scesa al 10-20%; infine, con una dose di 12 Gy, l'incidenza della neuropatia si è attestata intorno al 5% circa, e in alcuni studi è risultata anche più bassa.

La neuropatia del trigemino, che era formalmente abbastanza frequente alle dosi più alte di radiazioni, si verifica piuttosto infrequentemente con le dosi utilizzate attualmente. L'ipoestesia è il sintomo più comune. Inoltre, la neuropatia trigeminale è più frequente nei tumori di dimensioni più grandi.

I dati preliminari indicano che il frazionamento della dose riduce il rischio di neuropatia per entrambi i nervi<sup>239</sup>; e anche in questo caso l'uso di un fascio di protoni sembra associarsi ad un maggior rischio di nuove neuropatie rispetto al fascio di fotoni<sup>233</sup>.

## Complicanze

La radioterapia stereotassica può avere come conseguenza la comparsa di un idrocefalo, probabilmente a causa della perdita di proteine che si staccano dalla superficie del tumore e ostacolano il riassorbimento del liquido cefalo-rachidiano. Questa complicanza, tuttavia, si verifica in una piccola percentuale di pazienti.

Molti dei danni neurologici da irradiazione, invece, insorgono con una latenza di mesi. Comunque, negli ultimi anni sono stati documentati anche casi di danno precoce: in un caso sono state riscontrate una paralisi del facciale e una sordità completa due giorni dopo una seduta di radioterapia stereotassica<sup>243</sup>; nell'immediato periodo post-trattamento sono stati riportati anche disturbi vertiginoso-posturali e cefalee persistenti, in pazienti prima non cefalalgici<sup>244</sup>. In qualche caso è stato riportato un aumento improvviso delle dimensioni del tumore, tale da richiedere una decompressione microchirurgica<sup>245</sup>; questa evenienza, tuttavia, sembra essere limitata ai tumori più grandi di quelli tipicamente irradiati nella maggior parte dei centri.

#### Oncogenesi secondaria dopo radioterapia stereotassica

Quando viene contemplata una terapia radiante per una neoplasia benigna, bisogna considerare attentamente anche il rischio di indurre una trasformazione maligna. Anche di questo esiste una documentazione in letteratura, relativamente, per esempio, a cinque casi di neurinomi dell'acustico trattati con radioterapia stereotassica e andati incontro a trasformazione maligna (Tab. 10): in tre casi si trattava di schwannomi maligni e negli altri due casi di un glioblastoma e di un sarcoma meningeo. Un aspetto interessante è che la latenza con cui si è verificata la trasformazione si aggirava intorno ai 5-7.5 anni, quindi più breve rispetto alla tipica latenza di decenni che segue la radioterapia convenzionale.

Report	Year	Dose	AN Size	Age at AN Dx	Tumor Type	Latency	Outcome
Thomsen <sup>369</sup>	2000	12 Gy peripheral 20 Gy maximal	1.5 cm	19	Meningeal sarcoma	6 yr	Death
Shamisa <sup>370</sup>	2001	11 Gy peripheral 27.2 Gy maximal	"8.6 mL"	49	Glioblastoma	7.5 yr	Death
Hanabusa <sup>371</sup>	2001	15 Gy peripheral 30 Gy maximal	2-3 cm	57	Malignant schwannoma	6 mo	Death
Shin <sup>372</sup>	2002	17 Gy peripheral	3 cm	26	Malignant schwannoma	6 yr	Death
Comey <sup>373</sup>	1998	14.4 Gy peripheral 34 Gy maximal	2.7 cm	44	Malignant schwannoma	5 yr	Death
<b>Biopsy Confirmation of Initial Benign Schwannoma</b>							
Shamisa		Yes			Surgery post XRT confirmed benign schwannoma		
Hanabusa		Yes			Subtotal initial surgery confirmed benign schwannoma		
Shin		Yes			Subtotal initial surgery confirmed benign schwannoma		
Thomsen		No			NF2. No prior biopsy but contralateral benign schwannoma		
Comey		No					

Tab. 10. Malignancies Reported after Stereotactic Radiation for Acoustic Neuroma (from Jackler RK, Pfister MHF. "Acoustic Neuroma (Vestibular schwannoma)". In: Jackler RK, Brackmann DE. "Neurotology", Chapter 45. Elsevier Mosby. Second Edition, 2005).

Un altro aspetto da considerare è il rischio di insorgenza di neoplasie indotte da radiazioni dopo radioterapia stereotassica per neurinoma dell'acustico. Nel modello intracranico meglio studiato, l'adenoma pituitario, il rischio relativo alla radioterapia convenzionale è di circa l'1% a 10 anni, il 2% a 20 anni e il 3% a 30 anni<sup>246</sup>. Tuttavia, dal momento che la biologia radiologica nel caso della radioterapia stereotassica è diversa rispetto a quella della radioterapia convenzionale frazionata, il confronto può essere solo approssimativo.

#### Radioterapia dopo chirurgia e chirurgia dopo radioterapia

Una parte non indifferente di pazienti trattati con radioterapia stereotassica sono casi di recidiva di neurinoma dell'acustico dopo microchirurgia. In questi casi i risultati sono simili a quelli che si ottengono nei pazienti non operati.

Viceversa, la microchirurgia dopo radioterapia, in caso di fallimento di quest'ultima, è gravata da una più alta incidenza di complicanze rispetto alla chirurgia primaria<sup>247, 248</sup>.

<sup>249</sup>. Inoltre, la resezione completa si associa di solito ad un alto rischio di danno

permanente a carico del facciale; quindi, in questi casi è preferibile optare per una resezione parziale (subtotale o quasi totale).

## **11. Esperienza personale**

Nel tentativo di ottenere una sensibilità più alta nella diagnostica di screening dei neurinomi dell'acustico, abbiamo pensato di associare agli ABR tre test otoneurologici bed-side, e cioè l'head shaking test (HST), l'head impulse test (HIT) e il test di iperventilazione, e un esame elettrofisiologico, i potenziali evocati vestibolari miogeni cervicali (cervical Vestibular-Evoked Myogenic Potentials, cVEMPs).

Nei prossimi capitoli descriveremo in dettaglio i diversi test.

## **12. Head Shaking Test (HST)**

L'Head Shaking Test (HST) è stato descritto per la prima volta nel 1907 da Barany<sup>250</sup> (Fig. 23). E' stato, invece, Kamei ad introdurlo nella pratica clinica nel 1964<sup>251</sup>.

Questo test è una metodica semplice per rilevare le asimmetrie determinate da disfunzioni o lesioni vestibolari periferiche o centrali, attraverso la ricerca di un nistagmo che compare dopo scuotimento della testa: brevemente, si mette il paziente in posizione seduta e in condizioni di assenza di fissazione, gli si chiede di chiudere gli occhi, gli si scuote la testa più volte, gli si blocca la testa, gli si chiede di riaprire gli occhi e si verifica se compare un nistagmo.



Fig. 23. Austrian stamp of Dr Robert Bárány (da JMS Pearce, 2007).

### *12.1 Metodica di esecuzione*

L'HST si può eseguire sia sul piano orizzontale che sul piano verticale.

Nel primo caso si esegue con il paziente seduto, in assenza di fissazione visiva, con la testa inclinata in avanti di circa 30° per mettere i canali semicirculari laterali sul piano orizzontale, meglio con movimenti passivi per facilitare il rilasciamento della muscolatura del collo, con oscillazioni di + e - 45°, ad una frequenza di 1-2 Hz, per 15-20 sec e con una velocità massima di circa 500°/sec.

Nel secondo caso si esegue come per il piano orizzontale, ma con movimenti verticali e una velocità massima di circa 250°/sec.

Infine, secondo Haine e Spindler, l'HST può essere eseguito anche sul piano frontale, con movimenti che facciano descrivere al naso una traiettoria circolare (in questo caso si considera normale la comparsa di un nistagmo torsionale, considerato un nistagmo post-rotatorio, che invece non compare in caso di deficit bilaterale).

In caso di comparsa di un nistagmo da head shaking è consigliabile ripetere il test per accertarsi che il nistagmo sia riproducibile, specie se la risposta è debole. Inoltre, se si vogliono rilevare nistagmi plurifasici, è opportuno proseguire con l'osservazione anche dopo che il nistagmo si è esaurito.

Alcuni Autori rilevano il nistagmo con la semplice osservazione tramite occhiali di Frenzel, altri riferiscono risultati migliori se il test viene effettuato al buio e con registrazione elettro-oculografica<sup>252</sup>. Il test può anche essere effettuato in modo "attivo", istruendo il paziente ad effettuare le oscillazioni della testa da solo, senza l'aiuto dell'esaminatore; non sembrano peraltro esistere differenze significative tra le due modalità di esecuzione<sup>253</sup>.

### *12.2 Parametri di risposta*

Nei pazienti con lesione vestibolare periferica monolaterale, l'HST effettuato sul piano orizzontale induce frequentemente la comparsa di un nistagmo orizzontale che batte verso il lato sano e che si protrae per un periodo di tempo molto variabile. Alcuni Autori considerano significativa anche la comparsa di tre scosse di nistagmo, se ben definite; con una registrazione elettro-oculografica viene considerato significativo un nistagmo con una velocità angolare di almeno 5°/sec per alcuni, di 2.5°/sec per altri. Un nistagmo da head shaking che batte controlateralmente al lato deficitario viene denominato "paretico"<sup>254</sup> oppure deficitario<sup>255</sup>.

Se il nistagmo da scuotimento è sufficientemente intenso e prolungato, spesso viene seguito da un nistagmo secondario o di recupero (recovery): il nistagmo primario (prima fase) si esaurisce e, dopo un periodo di latenza variabile, inverte la sua direzione (seconda fase). Il nistagmo secondario è generalmente meno intenso ma di lunga durata<sup>256</sup>. Un fenomeno di questo tipo viene denominato "deficiency recovery pattern".

In alcuni casi è anche possibile la comparsa di un nistagmo da head shaking diretto verso il lato deficitario anziché verso il lato sano. Questo nistagmo compare subito dopo lo scuotimento della testa o, raramente, dopo un periodo di latenza. Un nistagmo che batte verso il lato patologico viene denominato “invertito” (reversed) o irritativo.

Nei pazienti con nistagmo spontaneo, il test viene considerato positivo se induce una differenza di almeno  $5^\circ/\text{sec}$  nei primi 5 sec successivi al termine dello scuotimento della testa<sup>257</sup>.

Sempre in pazienti con patologia vestibolare periferica, l'esecuzione del test sul piano verticale può provocare un nistagmo che batte verso il lato patologico, di minore entità. Infine, anche la comparsa di un nistagmo verticale combinato ad una componente orizzontale prevalente è più facilmente dovuto a lesioni periferiche.

Nelle lesioni vestibolari centrali, un HST sul piano orizzontale può indurre un nistagmo verticale, puro (specie down beating), o misto (orizzontale-verticale) con componente verticale prevalente sulla componente orizzontale. Questo tipo di nistagmo viene definito “cross-coupled” dagli Autori Anglosassoni<sup>258</sup>.

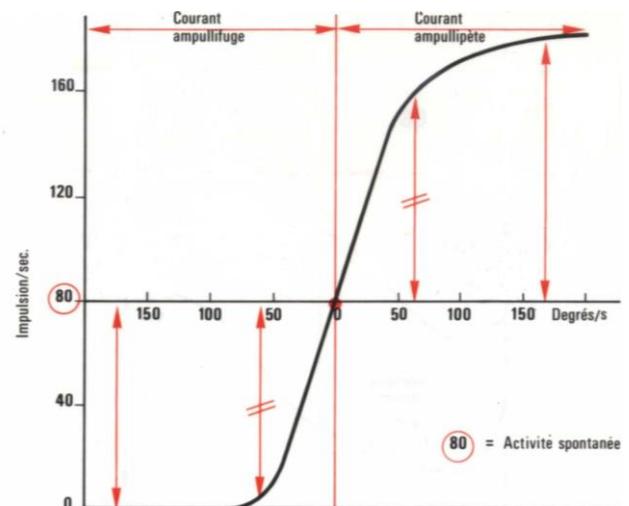
Altri possibili pattern centrali sono: la comparsa di un nistagmo orizzontale senza che siano presenti deficit della funzione vestibolare periferica, o l'assenza di un nistagmo da head shaking in presenza di un deficit vestibolare periferico; un nistagmo particolarmente intenso (con una velocità maggiore di  $40-50^\circ/\text{sec}$ ), o un nistagmo intenso evocato da uno stimolo debole (solo 2 o 3 cicli di scuotimento della testa); una seconda fase particolarmente intensa o la comparsa di un nistagmo polifasico.

Anche la presenza di un nistagmo invertito, cioè che batte verso il lato ritenuto patologico, deve comunque far escludere una lesione del sistema vestibolare centrale.

### *12.3 Meccanismo fisiopatogenetico*

Alla base del nistagmo da head shaking c'è la seconda legge di Ewald, la quale stabilisce che le accelerazioni ad alta frequenza generano una risposta eccitatoria più efficiente rispetto alla risposta inibitoria, perché l'attività spontanea dei recettori vestibolari può essere aumentata all'infinito, ma non può essere ridotta sotto lo zero (Fig. 24); quindi, la serie di oscillazioni a cui viene sottoposta la testa genera in ciascun emisistema una serie di risposte eccitatorie e inibitorie, ma siccome le prime prevalgono sulle seconde, alla fine il risultato netto sarà una risposta eccitatoria da entrambi i lati.

Fig. 24. Seconda legge di Ewald.



Oltre a questo, per avere un nistagmo da head shaking, c'è bisogno anche di un sistema di immagazzinamento delle informazioni, che si carichi delle risposte eccitatorie che risultano dalla stimolazione dei due emisistemi, le trattenga finché scuotiamo la testa e si scarichi quando fermiamo la testa; questo è il meccanismo del “velocity storage”, rete neuronale di connessioni polisinaptiche riverberanti, situata nel tronco encefalo nelle proiezioni commissurali tra i due gruppi di nuclei vestibolari, la cui funzione è quella di esercitare una retroazione positiva sui segnali nervosi che raggiungono i nuclei vestibolari per sottoporli ad una integrazione temporale che allunga di circa tre volte la costante di tempo del VOR migliorando le sue prestazioni alle frequenze più basse di rotazione della testa, ed

immagazzinare le informazioni sulla velocità di rotazione della testa per scaricarle gradualmente nel tempo (Fig. 25).

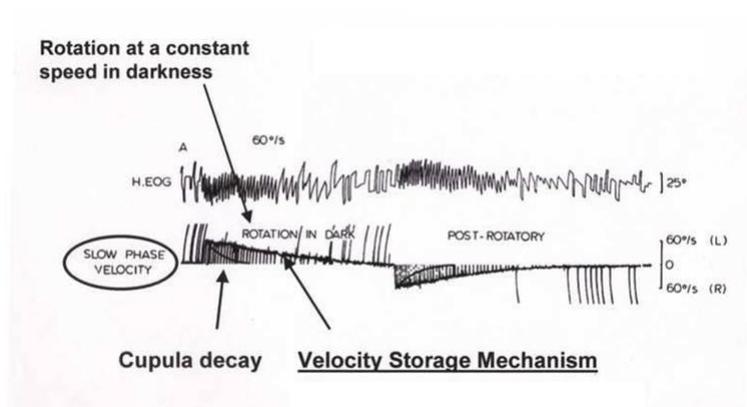


Fig. 25. Velocity Storage Mechanism.

Se le risposte eccitatorie che risultano dalla stimolazione dei due emisistemi e che vengono scaricate dal velocity storage al termine dello scuotimento della testa sono simmetriche, gli occhi rimangono fermi; se una prevale sull'altra compare un nistagmo. Quindi il nistagmo da head shaking può comparire:

- 1) per una asimmetria di tono, cioè di attività basale spontanea, che non è sufficiente per generare un nistagmo, che rimane latente, ma viene fuori se questa asimmetria viene amplificata con lo scuotimento della testa;
- 2) per una asimmetria di guadagno del VOR, legata ad un deficit asimmetrico a carico delle cellule ciliate del recettore vestibolare, o delle fibre del nervo vestibolare, o dei neuroni dei nuclei vestibolari, o dei propriocettori del collo;
- 3) per una asimmetria di costante di tempo del VOR, legata ad una asimmetria nel funzionamento intrinseco del velocity storage, o nella densità del sistema cupulo-endolinfa, o nei fenomeni centrali di adattamento neuronale;
- 4) per motivi meccanici, per esempio per una esecuzione non corretta del test.

In particolare, nei pazienti con deficit vestibolare monolaterale periferico, la comparsa di un nistagmo da head shaking orizzontale diretto verso il lato sano riflette la presenza di una asimmetria del velocity storage, indotta da un impulso periferico asimmetrico; la

serie di oscillazioni sul piano orizzontale determina, infatti, una sequenza di impulsi eccitatori che caricano in modo “asimmetrico” il velocity storage mechanism (le rapide rotazioni della testa verso il lato leso provocano uno stimolo inferiore, o assente, rispetto a quelle verso il lato sano), e la comparsa del nistagmo al termine del test può essere considerata come una modalità di “scaricamento” asimmetrico di un velocity storage caricato asimmetricamente<sup>259</sup>.

La comparsa di un nistagmo diretto verso il lato affetto è probabilmente dovuta ai meccanismi di genesi del recovery nystagmus; infatti, se l’adattamento vestibolare si è già instaurato per ribilanciare il sistema, il recupero della funzione vestibolare periferica può rendere inappropriata tale modificazione compensatoria, provocando una asimmetria paradossa negli input al velocity storage e generando un nistagmo a direzione opposta a quella che generalmente si ottiene nelle lesioni periferiche (tale fenomeno è rilevabile nel 25% dei casi circa<sup>258</sup>).

La comparsa di un nistagmo orizzontale dopo HST effettuato sul piano verticale rappresenta, nelle lesioni periferiche, un tipico esempio di risposta “cross-coupled”, che riflette un’asimmetria del contributo che i canali posteriori forniscono normalmente al riflesso vestibolare orizzontale durante lo shaking sul piano verticale.

Riguardo ai pazienti con disfunzione vestibolare centrale, dal momento che la comparsa di un nistagmo da head shaking prevede che il velocity storage mechanism sia ben funzionante, è possibile che pazienti affetti da una perdita completa della funzione vestibolare periferica non presentino un nistagmo da head shaking per la coesistenza di gravi alterazioni insite nel velocity storage.

Inoltre, nei pazienti con lesioni vestibolari centrali, coinvolgenti il velocity storage mechanism, si può rilevare la comparsa di un nistagmo da head shaking verticale dopo HST sul piano orizzontale, riconducibili ad un’alterazione del meccanismo di “cross-coupling”.

Infine, la presenza di alterazioni de velocity storage mechanism può determinare la comparsa di un nistagmo da head shaking in presenza di un normale e bilanciato input periferico, attribuibile ad una specie di errore di interpretazione.

#### *12.4 Specificità e sensibilità*

Riguardo all'utilità clinica dell'HST, sono stati pubblicati nel corso degli anni una serie di studi sulla sensibilità e specificità di questo test, da cui risulta tutto e il contrario di tutto. Esistono, infatti, notevoli discordanze sull'affidabilità dell'HST come indicatore di disfunzione vestibolare. Alcuni Autori considerano il test inadeguato ad uno screening delle affezioni vestibolari, specie se rapportato con il test calorico, per la sua bassa sensibilità e per la sua discussa specificità<sup>256, 260, 261, 262</sup>: secondo questi Autori, il test non indicherebbe con certezza il lato della lesione, né tantomeno sarebbe in grado di distinguere tra lesioni periferiche e centrali<sup>263</sup>. Per contro, altri Autori ritengono che l'HST debba essere considerato un ottimo indicatore di lesioni vestibolari periferiche<sup>264, 265</sup>, che ben si correla con il test calorico, e che risulta spesso utile per distinguere tra pazienti con lesioni vestibolari e pazienti "funzionali"<sup>253</sup>.

Personalmente riteniamo che sia un test molto sensibile ma poco specifico; tuttavia si possono identificare dei pattern di risposta che sono più indicativi di danno periferico, come il "deficiency recovery pattern", e pattern di risposta che sono più suggestivi di disfunzione centrale, come il "perverted" nystagmus.

## **13. Head Impulse Test (HIT)**

L'Head Impulse Test (HIT) è un metodo efficace per identificare un difetto della performance del riflesso vestibolo-oculomotore e più precisamente della funzione del canale semicircolare laterale.

E' stato descritto per la prima volta nel 1988 da Halmagyi e Curthoys<sup>266</sup> a Sydney in Australia, e probabilmente è l'unico vero segno clinico, non strumentale, che indica la presenza di un deficit canalare monolaterale. In questo caso quello che cerchiamo è un saccadico di recupero verso un lato che compare dopo una rotazione rapida della testa verso l'altro lato: sotto fissazione, si afferra la testa del paziente tra le mani, gli si chiede di fissare il nostro naso, gli si ruota rapidamente la testa verso destra e verso sinistra e si verifica se gli occhi rimangono sul bersaglio o perdono il bersaglio e lo recuperano con uno o più saccadici verso il lato opposto a quello della rotazione della testa.

### *13.1 Metodica di esecuzione*

Nel lavoro originale di Halmagyi e Curthoys<sup>266</sup>, i due autori eseguono il test partendo da una posizione laterale della testa con gli occhi in posizione eccentrica e andando verso la posizione centrale della testa con gli occhi in posizione primaria (Fig. 26): l'esaminatore si pone davanti al paziente e lo invita a fissare attentamente un punto di riferimento posto a circa un metro di distanza, oppure il naso dell'esaminatore stesso; dopo aver afferrato saldamente la testa del paziente, la ruota lentamente verso un lato di circa 20° e le imprime una brusca accelerazione in senso opposto (con un movimento piccolo ma rapido) per riportare la testa in posizione centrale; in questo modo gli occhi vengono portati rapidamente dalla posizione eccentrica alla posizione centrale nell'orbita; la prova viene poi ripetuta in senso opposto, e il test può essere ripetuto più volte nei due sensi, anche se in genere eventuali anomalie vengono rilevate meglio con



Fig. 26. Test di Halmagyi in paziente con deficit canale destro. In alto: nella rotazione rapida verso sinistra gli occhi della paziente rimangono fissi sul naso dell'esaminatore. In basso: nella rotazione rapida verso destra, gli occhi rimangono fissi nello spazio (B); è necessaria una saccade compensatoria verso sinistra per farli tornare nella posizione iniziale (C, da Halmagyi e Curthoys, 1988).

le prime rotazioni. In questo caso il vantaggio è che è più facile vedere il saccadico di recupero perché questo avviene con un movimento centripeto facilitato dalle forze di ritorno elastico degli occhi nelle orbite; lo svantaggio è che il paziente

può pre-programmare la controrotazione degli occhi perché può prevedere la rotazione della testa.

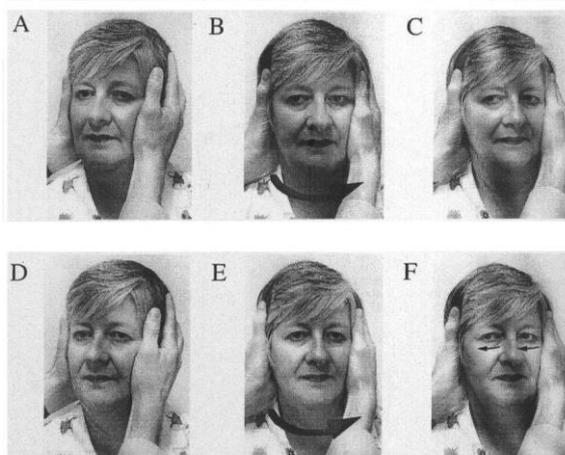


Fig. 27. Positive and negative evaluations (testing left vestibular function). Normal response (negative test result). (A) Patient begins looking slightly to the right focusing on target in front of them. (B) The head is turned rapidly to the left and the patients gaze remains on the target. (C) At the end of the head turn gaze still remains on the target. Abnormal response (positive test result). (D) Patient begins looking slightly to the right focusing on target in front of them. (E) The head is turned rapidly to the left and the patients gaze moves with the head so that they are looking to the left of the target. (F) At the end of the head turn a saccadic correction returns gaze to the target (from Beynon GJ, Jani P, Baguley DM, 1998).

In realtà, di solito, il test viene eseguito partendo dalla posizione centrale della testa con gli occhi in posizione primaria e andando verso una posizione laterale della testa con gli occhi in posizione eccentrica<sup>267</sup> (Fig. 27): in questo caso lo svantaggio è che è più difficile vedere il saccadico di recupero perché avviene con un movimento centrifugo contrastato dalle forze visco-elastiche degli occhi nelle orbite, il vantaggio è che il paziente non può pre-programmare la controrotazione degli occhi perché non può prevedere la

rotazione della testa.

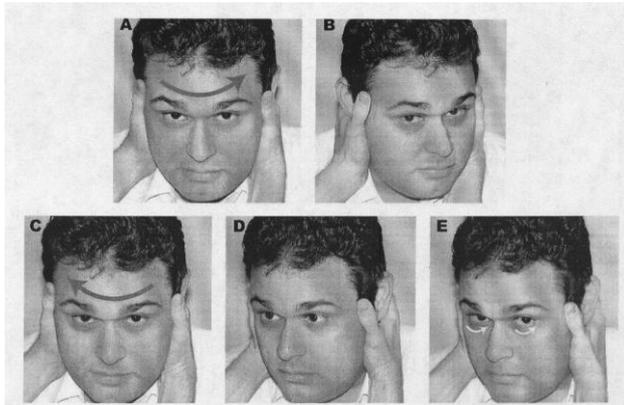


Fig. 28. Normal head thrust test to the left (A and B), abnormal to the right (C-E). Large arrow denotes direction the head will be thrust. (A) Initial starting position places subject's head into cervical flexion; eyes are focused on the target. (B) Upon stopping the head thrust, the eyes are still on target and no corrective saccade is observed. In photographs A and B, the subject's eyes stay fixed on the examiner's nose throughout the test. (C) Initial starting position places subject's head into cervical flexion; eyes are focused on the target. (D) As the head is thrust rapidly to the right, the eyes fall off the target and move with the head. (E) The subject must make a corrective saccade (small arrows) to bring the eyes back to the target of interest (from Schubert MC, Tusa RJ, Grine LE, Herdman SJ, 2004).

Inoltre, il gruppo di Tusa<sup>268</sup> ad Atlanta ha dimostrato che la sensibilità del test aumenta se la testa del paziente viene inclinata in avanti di circa 30° per mettere i canali semicircolari laterali sul piano orizzontale e le rotazioni della testa sono random per evitare i fenomeni di pre-programmazione (Fig. 28).

Infine, il test può essere eseguito anche sul piano verticale per studiare i canali semicircolari verticali<sup>269</sup>, e più precisamente sul piano di “LARP” (Left Anterior-Right

Posterior), cioè con la testa ruotata di circa 45° verso destra, per i canali anteriore sinistro e posteriore destro, e sul piano di “RALP” (Right Anterior-Left Posterior), cioè con la testa ruotata di circa 45° verso sinistra, per i canali anteriore destro e posteriore sinistro; in entrambi i casi i canali testati si trovano nella posizione ideale per essere eccitati da un movimento acceleratorio effettuato sul piano sagittale.

### 13.2 Parametri di risposta

Se il riflesso vestibolo-oculomotore funziona normalmente, l'esaminatore potrà osservare che gli occhi del paziente rimangono fermi sul bersaglio, compiendo un movimento compensatorio dalla posizione eccentrica dell'orbita a quella centrale nella

metodica di esecuzione di Halmagyi e Curthoys, o dalla posizione centrale dell'orbita a quella eccentrica nella modalità di esecuzione più comunemente utilizzata. Per contro, in presenza di un deficit del riflesso vestibolo-oculomotore, la rotazione rapida della testa verso il canale patologico determinerà, alla fine del movimento, la comparsa di uno o più saccadici correttivi necessari per riportare l'immagine del bersaglio sulla fovea (Fig. 26, Fig. 27, Fig. 28).

Per esempio, in presenza di un deficit del canale semicircolare laterale destro, la rotazione rapida della testa verso destra non è seguita da un movimento compensatorio degli occhi verso sinistra, per cui è necessario che gli occhi compiano un saccadico verso sinistra per recuperare il bersaglio. Analogamente, in presenza di un deficit del canale semicircolare laterale sinistro, la rotazione rapida della testa verso sinistra non è seguita da un movimento compensatorio degli occhi verso destra, per cui è necessario che gli occhi compiano un saccadico verso destra per recuperare il bersaglio.

Alcuni Autori suggeriscono di ripetere il test almeno tre volte per lato, considerando come patologica una risposta alterata in almeno due delle tre rotazioni<sup>267</sup>; altri consigliano numerose ripetizioni della manovra, anche per abituare e rilassare il paziente, considerando il test come positivo quando il movimento saccadico di rifissazione compare in diversi trials ripetuti<sup>270</sup>.

Anche la sensazione soggettiva del paziente può aiutare nella diagnosi: infatti, spesso il paziente si rende conto che la rotazione della testa verso un lato provoca maggiore difficoltà a mantenere ferme le immagini rispetto alla rotazione in senso opposto.

La presenza di un nistagmo spontaneo non ostacola l'esecuzione del test, anzi ne facilita l'interpretazione, rendendo più evidente il saccadico di recupero, che avviene nella stessa direzione della fase rapida del nistagmo.

Nel caso in cui si voglia valutare la funzionalità dei canali semicircolari verticali, il test viene eseguito sul piano verticale. Più precisamente, per studiare i canali anteriore

sinistro e posteriore destro il test viene eseguito sul piano di LARP, cioè con la testa ruotata di circa 45° verso destra: in questo caso, se compare un saccadico di recupero verso l'alto nel ruotare rapidamente la testa verso il basso, si può concludere per un deficit del canale anteriore sinistro; se compare un saccadico di recupero verso il basso nel ruotare rapidamente la testa verso l'alto, il canale deficitario è il posteriore destro. Analogamente, per studiare i canali anteriore destro e posteriore sinistro il test viene eseguito sul piano di RALP, cioè con la testa ruotata di circa 45° verso sinistra: in questo caso, se compare un saccadico di recupero verso l'alto nel ruotare rapidamente la testa verso il basso, si può concludere per un deficit del canale anteriore destro; se compare un saccadico di recupero verso il basso nel ruotare rapidamente la testa verso l'alto, il canale deficitario è il posteriore sinistro. Quindi, per esempio, in presenza di un deficit labirintico sinistro, avremo un saccadico di recupero verso l'alto nella rotazione rapida della testa verso il basso sul piano di LARP (a causa del deficit del canale anteriore sinistro), e un saccadico di recupero verso il basso nella rotazione rapida della testa verso l'alto sul piano di RALP (a causa del deficit del canale posteriore sinistro). Analogamente, in presenza di un deficit labirintico destro, avremo un saccadico di recupero verso l'alto nella rotazione rapida della testa verso il basso sul piano di RALP (a causa del deficit del canale anteriore destro), e un saccadico di recupero verso il basso nella rotazione rapida della testa verso l'alto sul piano di LARP (a causa del deficit del canale posteriore destro).

### *13.3 Meccanismo fisiopatogenetico*

Il test sfrutta la seconda legge di Ewald, secondo la quale una rotazione rapida della testa verso un lato determina nel canale semicircolare laterale controlaterale alla rotazione uno stimolo ampullifugo, inibitorio, meno efficace di quello ampillipeto,

eccitatorio, che si genera nel canale laterale verso cui ruota la testa. Questa asimmetria funzionale vale solo per movimenti rapidi (con una velocità maggiore di  $200^\circ/\text{sec}$ ), ed è legata alle proprietà dei recettori labirintici: la loro attività di scarica a riposo, di circa 90 spikes/sec, non è soggetta ad una saturazione e subisce incrementi notevoli per stimoli eccitatori, mentre può solo decrescere parzialmente, fino allo zero, per stimoli inibitori.

La organizzazione a push-pull di cui sono dotati i canali semicircolari, consente al sistema vestibolare, in condizioni normali, di generare dei movimenti oculari compensatori adeguati a qualsiasi movimento della testa; invece, in presenza di un deficit funzionale monolaterale, la rotazione rapida della testa verso il lato lesso provoca uno stimolo ampullipeto ipsilaterale non efficace e uno stimolo ampullifugo controlaterale che non è in grado di compensare da solo il movimento della testa, rendendo necessaria l'insorgenza di saccadici correttivi per rifissare le immagini<sup>271</sup>.

Con l'HIT siamo sicuri di testare la funzionalità del canale semicircolare eccitato dalla rotazione della testa. Infatti, per rotazioni della testa a frequenze molto basse la controrotazione degli occhi è guidata solo dal sistema visivo, perché la deflessione della cupola non è sufficiente ad innescare il VOR (Fig. 29); per rotazioni a frequenze medie il controllo è sia visivo che vestibolare (Fig. 30); ma per rotazioni della testa a frequenze molto alte, come nell'HIT, la controrotazione degli occhi è guidata solo dal sistema vestibolare, perché il sistema visivo ci mette troppo per entrare in azione, quindi isoliamo il sistema vestibolare dal sistema visivo (Fig. 31).

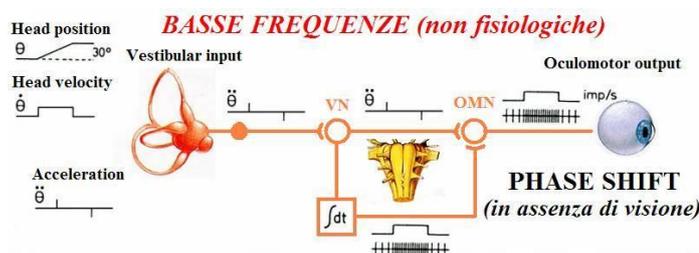


Fig. 29. Stabilizzazione dell'immagine retinica alle basse frequenze di rotazione della testa.

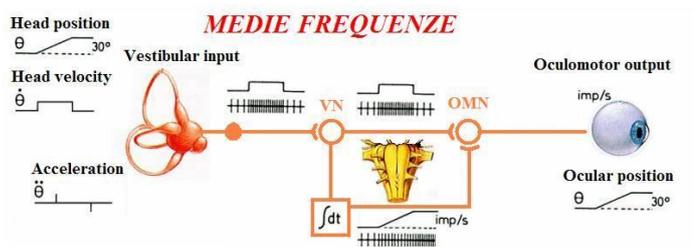


Fig. 30. Stabilizzazione dell'immagine retinica alle frequenze medie di rotazione della testa.

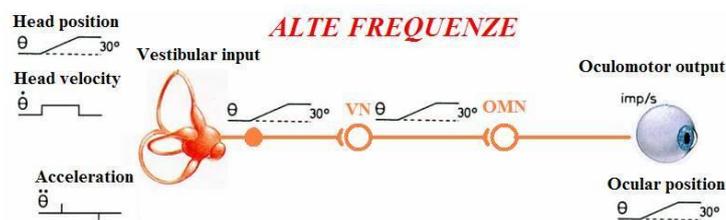


Fig. 31. Stabilizzazione dell'immagine retinica alle alte frequenze di rotazione della testa.

Inoltre, la controrotazione degli occhi in risposta ad una rotazione della testa è guidata dalla eccitazione del canale semicircolare di un lato e dalla inibizione del canale semicircolare dell'altro lato di ciascuna coppia di canali, ma per la seconda legge di Ewald per rotazioni della testa a frequenze molto alte, come nell'HIT, l'attività del canale semicircolare inibito viene azzerata (Fig. 24), quindi se gli occhi non controrotano non lo fanno per un deficit del canale semicircolare eccitato.

L'HIT ha un limite: in una serie di controrotazioni degli occhi in risposta ad una serie di rotazioni della testa, se gli occhi controrotano correttamente, mantengono il bersaglio e non si ha nessuna modificazione dello sguardo (cioè della posizione degli occhi nello spazio), se gli occhi seguono la testa, perdono il bersaglio e si ha uno spostamento dello sguardo: a questo punto il paziente può eseguire i saccadici di recupero per riportare gli occhi sul bersaglio dopo la rotazione della testa, e in questo caso si parla di "overt saccades", che sono facili da identificare dall'esaminatore che esegue il test perché avvengono a testa ferma, oppure durante la rotazione della testa, e

in questo caso si parla di “covert saccades”, che sono difficili da identificare perché avvengono a testa in movimento<sup>272, 273</sup>.

Per superare questo limite ci viene in aiuto la tecnologia. Oggi abbiamo la possibilità di

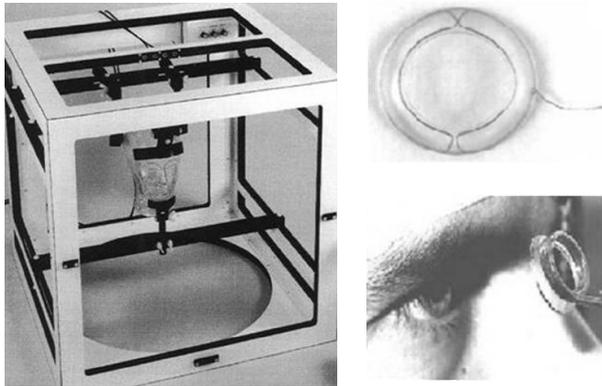


Fig. 32. Structure on which the magnetic field generative system is mounted, scleral coils and placement on the patient (from Boleas-Aguirre M, Migliaccio AA, Carey JP, 2007).

registrare i saccadici di recupero con la tecnica dello “scleral search coil”<sup>274</sup>, in cui i movimenti oculari vengono registrati attraverso la misurazione delle variazioni di corrente elettrica che inducono in un campo magnetico tra elettrodi posizionati sulla sclera di un occhio e sulla testa del paziente

(Fig. 32). Oppure possiamo registrare i

saccadici di recupero con la tecnica del “video-slow motion” (Fig. 33), in cui i movimenti oculari vengono registrati con una video camera posizionata davanti al paziente e rivisti a rallentatore, o con la tecnica della “video-oculography” (Fig. 34), in cui i movimenti oculari vengono registrati da una telecamera a raggi infrarossi montata su un paio di occhiali appositamente costruiti e indossati dal paziente e graficati su un monitor<sup>275, 276</sup>.



Fig. 33. Video-slow motion.



Fig. 34. Video-oculography.

Il risultato è lo stesso: in una registrazione con lo “scleral search coil” e in una registrazione con la “video-oculography”, in uno stesso soggetto, in condizioni normali, ad ogni rotazione della testa corrisponde una controrotazione degli occhi, e non ci sono altri movimenti oculari (Fig. 35).

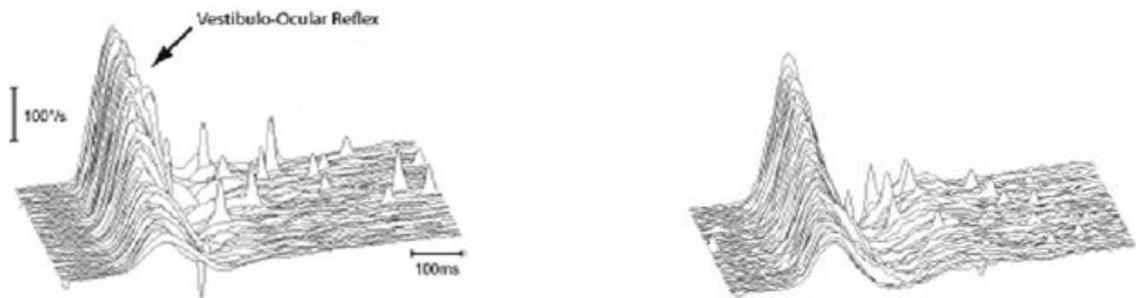


Fig. 35. Comparison of separate scleral search coil and video-recordings of graded horizontal head impulses of the same healthy subject on different occasions. The eye-velocity profiles of the vestibulo-ocular reflex (arrow) are almost identical with both recording methods. Occasional small overt catch-up saccades during the subsequent fixation period can be detected with video and search-coil recordings. Scleral search-coil data are sampled at 1000 Hz, video data are sampled at 250 Hz, and both are plotted on the same timescale. Stacked eye-velocity traces from individual head impulses are sorted according to increasing peak head velocity (not shown, from Weber KP, MacDougall HG, Halmagyi GM, Curthoys IS, 2009).

Invece, in un paziente con un deficit vestibolare monolaterale periferico, ci aspettiamo di trovare degli “overt saccades”, sia con lo “scleral search coil” che con la “video-oculography”, ma questi sarebbero stati identificati anche ad occhio nudo (Fig. 36).



Fig. 36. Horizontal eye-velocity responses to graded head impulses of a patient after vestibular neuritis. Separate scleral search coil and video recordings on different occasions reveal covert saccades on top of the residual vestibulo-ocular reflex, as well as overt saccades (arrow) during the subsequent fixation period. In comparison with the normal subject (Fig. 35), the video recording allows the diagnosis of unilateral vestibular loss based on the reduced vestibulo-ocular reflex in combination with the emerging catch-up saccade pattern (from Weber KP, MacDougall HG, Halmagyi GM, Curthoys IS, 2009).

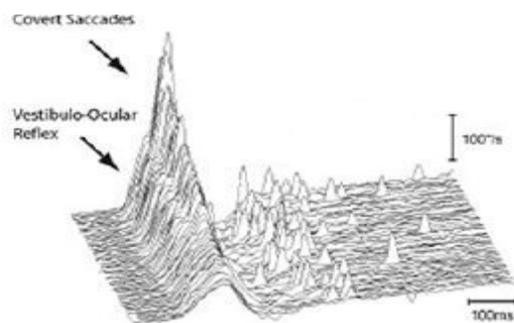


Fig. 37. Horizontal eye-velocity responses to graded head impulses of a patient with vestibular schwannoma. The patient did not exhibit clinically detectable overt saccades in the bedside head impulse test (HIT), although their caloric response was almost absent in the affected ear. The video-HIT (vHIT) procedure reveals consistent covert saccades on top of the residual vestibulo-ocular reflex (VOR) response during the graded head impulses (from Weber KP, MacDougall HG, Halmagyi GM, Curthoys IS, 2009).

Tuttavia, può accadere che in un paziente con un'areflessia labirintica monolaterale, per esempio da neurinoma dell'acustico, l'HIT sembri negativo, ma in realtà non lo è, perché il paziente esegue dei "covert saccades", ma questi non possono essere identificati ad occhio nudo (Fig. 37).

Al di là di tutto questo rimane l'utilità clinica del "bed-side" HIT, che è l'unico test in grado di distinguere tra una neuronite vestibolare, in cui il test è positivo, e una pseudo-neuronite vestibolare da infarto cerebellare, nel territorio della branca mediale della PICA (Arteria Cerebellare Postero-Inferiore), in cui il test è negativo, specie in un vertiginoso acuto<sup>277, 278, 279</sup>. Peraltro, in presenza di nistagmo spontaneo, se la causa è un deficit labirintico e quindi l'HIT è positivo, il saccadico di recupero si vede ancora meglio perché avviene nella stessa direzione della fase rapida del nistagmo. A proposito di questo, in un lavoro del gruppo di Baloh risulta che l'HIT è negativo in tutti i pazienti con infarto cerebellare nel territorio della branca mediale della PICA che si presentano con una vertigine come unica manifestazione, ed è positivo nell'unico paziente con infarto cerebellare nel territorio dell'AICA (Arteria Cerebellare Antero-

Inferiore) che si presenta con una vertigine come manifestazione iniziale<sup>277</sup> (Fig. 38); quindi, da una parte un HIT negativo depone per una forma centrale, anche se il quadro è quello di una neurite vestibolare e anche se la risonanza magnetica iniziale è negativa, dall'altra un infarto del labirinto può evolvere nel resto del territorio dell'AICA e interessare anche il ponte laterale, il peduncolo cerebellare medio e il cervelletto antero-inferiore compreso il flocculo (Fig. 39). Inoltre, secondo un lavoro del gruppo di Baltimora, se mettiamo insieme un HIT negativo, un gaze-evoked nystagmus e una

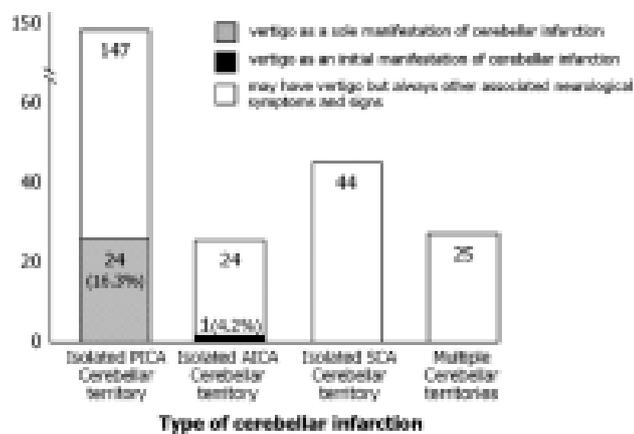


Fig. 38. Frequency of cerebellar infarction subtypes simulating vestibular neuritis. PICA = posterior inferior cerebellar artery; AICA = anterior inferior cerebellar artery; SCA = superior cerebellar artery (from Lee H, Sohn S-I, Cho Y-W, Lee S-R, Ahn B-H, Park B-R, Baloh RW, 2006).

skew deviation, abbiamo una sensibilità per infarto cerebellare maggiore rispetto a quella della risonanza magnetica<sup>280</sup> (Fig. 40).

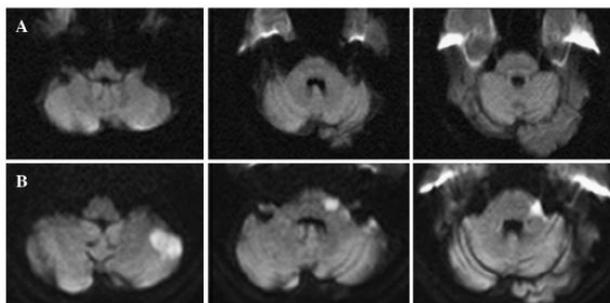


Fig. 39. A. Diffusion-weighted MRIs are normal on initial presentation. B. Follow-up diffusion-weighted MRI demonstrate acute infarctions in the left lateral pons, left middle cerebellar peduncle, and inferolateral cerebellum (from Lee H, Kim H-J, Koo J-W, Kim Js, 2009).

Symptoms, Signs, and Imaging at Presentation	PAVS (n=25)	CAVS (n=76)	NLR Central (95% CI)
Associated symptoms	12%	41%	0.67 (0.53–0.85)*
Acute auditory symptoms	0%†	3%	0.97 (0.94–1.01)
Headache or neck pain	12%	38%	0.70 (0.56–0.88)*
General neurological signs (including truncal ataxia)	0%	51%	0.49 (0.39–0.61)*
Facial palsy	0%	1%	0.99 (0.96–1.01)
Hemisensory loss	0%	3%	0.97 (0.94–1.01)
Crossed sensory loss	0%	3%	0.97 (0.94–1.01)
Dysphagia/dysarthria	0%	3%	0.97 (0.94–1.01)
Limb ataxia	0%	5%	0.95 (0.90–1.00)
Mental status abnormality (lethargy)	0%	7%	0.93 (0.88–0.99)
Hemiparesis (including UMN facial weakness)	0%	11%	0.89 (0.83–0.97)
Severe truncal instability (cannot sit unassisted)	0%	34%	0.66 (0.56–0.77)*
Obvious oculomotor signs	0%	32%	0.68 (0.59–0.80)*
Dominantly vertical or torsional nystagmus	0%	12%	0.88 (0.81–0.96)
Oculomotor paralysis (3-4-6, INO, gaze palsy)	0%	21%	0.79 (0.70–0.89)*
Subtle oculomotor signs	4%	100%	0.00 (0.00–0.11)*
Direction-changing horizontal nystagmus	0%	20%	0.80 (0.72–0.90)*
Skew deviation present or untestable	4%‡	25%§	0.78 (0.67–0.91)*
h-HIT normal or untestable	0%	93%	0.07 (0.03–0.15)*
Initial imaging abnormal¶	92%	97%	0.33 (0.05–2.22)
Acute infarct or hemorrhage±chronic lesions	0%	86%	0.14 (0.08–0.25)*
Other acute pathology±chronic lesions	0%	1%	0.99 (0.96–1.01)
Only chronic lesions (leukoaraiosis)¶¶	92%	11%	11.18 (2.95–42.35)*

\* $P < 0.05$  for difference of proportion present in PAVS versus CAVS.  
†Patients with recurrent peripheral audiovestibular disease were excluded from the study; therefore, the absence of auditory symptoms in PAVS may not represent an unbiased estimate.  
‡Two patients with peripheral lesions developed skew deviation >1 week after symptom onset. These patients did not have skew at initial examination and are not counted here.  
§Includes 3 patients with untestable skew deviation due to obvious oculomotor pathology.  
||Includes 4 patients with untestable h-HIT due to lethargy or obvious oculomotor pathology.  
¶All subjects were required to have at least one stroke risk factor, so it is not surprising that imaging would often show evidence of leukoaraiosis even in those with peripheral diagnoses.  
PAVS indicates peripheral AVS; CAVS, central AVS; NLR, negative likelihood ratio; UMN, upper motor neuron; INO, internuclear ophthalmoplegia.

Fig. 40. Key Clinical Features in Patients With Peripheral Versus Central AVS (from Kattah JC, Talkad AV, Wang DZ, Hsieh Y-H, Newman-Toker DE, 2009).

Dunque, di fronte ad un paziente vertiginoso acuto, se l'HIT è negativo, si deve pensare ad una vertigine centrale e si deve inviare subito il paziente alla neuro-imaging, se l'HIT è positivo, si può pensare ad una vertigine periferica, e a

questo punto si deve ipotizzare quale possa essere la causa del deficit labirintico acuto: se si sospetta un fatto infettivo (virale) si può dimettere il paziente, perché quel danno rimarrà periferico, se al contrario si sospetta un fatto vascolare (per la presenza di fattori di rischio cardio-circolatorio) si deve trattenere il paziente in osservazione per almeno 24 ore, perché quel danno potrebbe diventare centrale.

### 13.4 Specificità e sensibilità

Dal lavoro originale di Halmagyi e Curthoys<sup>266</sup> il test risulta essere estremamente specifico e sensibile se applicato a pazienti che costituiscono il modello ideale di un deficit vestibolare monolaterale: infatti, il test è risultato sempre positivo in tutti e 12 i pazienti sottoposti a neurectomia vestibolare, e i reperti clinici sono stati confermati anche con la registrazione dei movimenti oculari mediante magnetic search-coil.

L'elevata sensibilità e specificità del test nei pazienti affetti da grave deficit della funzione vestibolare è stata confermata anche successivamente<sup>256</sup>; per contro, il test sembra essere del tutto insensibile, rispetto alle prove termiche, nelle forme di perdita lieve o moderata della funzione vestibolare<sup>267</sup>.

## **14. Test di iperventilazione**

Le alterazioni indotte da un eccesso di ventilazione possono causare la comparsa di nistagmi in una discreta varietà di patologie vestibolari, periferiche e centrali, ed extravestibolari<sup>281</sup>.

#### *14.1 Principi di fisiopatologia*

Le conseguenze metaboliche più importanti di una iperventilazione sono quelle correlate all'ipocapnia, che a sua volta comporta una vasocostrizione cerebrale, uno spostamento verso destra della curva di dissociazione dell'emoglobina, con conseguente riduzione del rilascio di ossigeno a livello tissutale, e un'alcalosi respiratoria, con conseguente riduzione del calcio ionizzato a livello sierico e aumento della conducibilità nervosa sia periferica che centrale. Tali effetti, a loro volta, inducono una serie di risposte, anche riflesse, che consistono fondamentalmente in una riduzione del flusso ematico cerebrale, in una ipossia a livello tissutale e in una ipereccitabilità neuronale.

Ne deriva che le patologie su base vascolare ischemica del sistema nervoso centrale, che coinvolgono le strutture vestibolo-cerebellari, possono slatentizzarsi, a causa del ridotto flusso ematico conseguente alla vasocostrizione cerebrale, con la comparsa di un nistagmo di origine centrale.

Non solo, ma la situazione di compenso vestibolare, che segue una lesione acuta del recettore o del nervo vestibolare, può trovare nelle nuove condizioni metaboliche un motivo di decompensazione transitoria, a causa dell'ipossia conseguente alla ridotta cessione di ossigeno da parte dell'emoglobina, la cui curva di dissociazione è spostata verso destra, con la comparsa di un nistagmo che batte verso il lato sano. In questo caso viene meno quell'aumento di attività che normalmente si verifica nel gruppo di nuclei vestibolari ipsilaterali al danno (e quindi deafferentati) per effetto dei fenomeni di

compenso, che si traducono fondamentalmente in una rigenerazione assonale e in una ipersensibilità da denervazione dei neuroni residui, la cui funzione è quella di riportare l'attività dei due gruppi di nuclei ad un livello pressoché equivalente.

Inoltre, se a livello del nervo vestibolare è presente un'area di demielinizzazione focale (per la mancanza delle cellule di Schwann), l'aumentata eccitabilità neuronale conseguente all'aumento della conducibilità nervosa lungo le fibre del nervo demielinizzato, a causa della riduzione del calcio ionizzato sierico, per effetto dell'alcalosi respiratoria, si esprime con una asimmetria delle afferenze toniche basali labirintiche che determina la comparsa di un nistagmo che batte verso il lato lesa (Fig. 41), questo aumento dell'attività afferente dal lato patologico è peraltro particolarmente efficace, in quanto uno dei meccanismi di compenso che si instaurano a livello dei nuclei vestibolari in presenza di un danno periferico è proprio l'ipersensibilità da denervazione dei neuroni residui dal lato affetto).

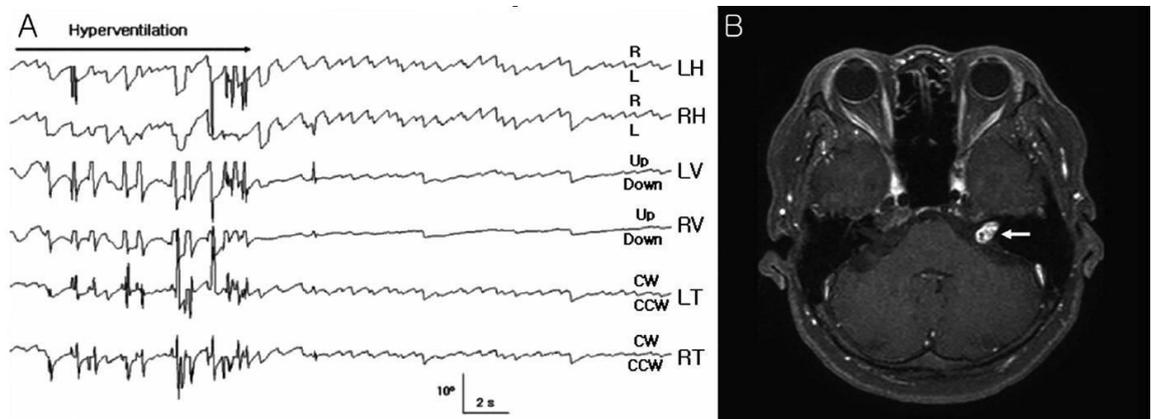


Fig. 41. (A) Three-dimensional recording of hyperventilation-induced nystagmus by using video-oculography (SMI, Teltow, Germany) reveals leftward, downward, and counterclockwise nystagmus. (B) Brain MRI shows an enhancing mass in the left cerebellopontine angle (arrow). Upward deflections indicate rightward, upward, and clockwise eye rotations, with respect to the patients. HL=left horizontal; RH=right horizontal; LV=left vertical; RV=right vertical; LT= left torsional; RT=right torsional (from Choi K-D, Cho HJ, Koo JW, Park S-H, Kim JS, 2005).

Riguardo a quest'ultimo meccanismo, cioè quello dell'aumentata eccitabilità neuronale, anche una zona di demielinizzazione centrale, che interessi le vie vestibolari, può manifestarsi con un'eccitazione anomala in grado di dare origine a nistagmi centrali, la cui tipologia dipende dalla topografia della lesione. Certamente, in entrambi i casi (cioè sia nel caso di un danno a carico del nervo vestibolare, sia nel caso di un danno a carico delle vie vestibolari centrali), affinché le modificazioni della concentrazione sierica del calcio ionizzato possano avere un effetto sulla conducibilità nervosa, è necessario che sia presente una interruzione della barriera emato-encefalica (in effetti, l'enhancement che mostra il neurinoma dell'acustico alla risonanza magnetica nelle sequenze T1 pesate dopo somministrazione di gadolinio per via endovenosa è espressione di un danno a carico della barriera emato-encefalica, che altrimenti non lascerebbe passare il mezzo di contrasto).

Infine, per ognuno di questi meccanismi l'effetto può essere anche quello di un potenziamento di nistagmi patologici già presenti, per un potenziamento dei relativi meccanismi patogenetici che li hanno generati.

#### *14.2 Modalità di esecuzione*

Sotto occhiali di Frenzel o in video-oculosopia, si chiede al paziente di respirare profondamente e frequentemente, a bocca aperta, per un periodo non inferiore ai 30-40 secondi, avvertendolo di segnalare con un cenno della mano se durante il test compaiono sintomi (testa leggera, sensazione di instabilità, vertigine, parestesie alle estremità, o altro).

#### *14.3 Tipi di risposta*

Alla fine del test si possono osservare numerosi tipi di nistagmi<sup>282</sup>, a seconda della natura e della sede della lesione e cioè:

- in caso di lesione periferica compensata, può comparire un nistagmo orizzontale-rotatorio che batte verso il lato sano, come espressione di una decompensazione centrale, che dura qualche secondo (fino a 10 sec);
- in caso di lesione del nervo vestibolare (neurinoma<sup>283</sup>, conflitto neuro-vascolare), in cui sia presente una zona di demielinizzazione, può comparire un nistagmo orizzontale-rotatorio che batte verso il lato patologico. Anche in questo caso il nistagmo è transitorio, ma può durare anche fino a diversi secondi (20-30 sec);
- in caso di lesione demielinizzante del sistema nervoso centrale, si può avere il potenziamento o la comparsa di nistagmi patognomonicamente per la sede anatomica della lesione (nistagmi verticali o rotatori puri, o nistagmi con componenti verticali più o meno importanti);
- in caso di lesione su base vascolare (ischemica) del sistema nervoso centrale, può comparire un nistagmo che è espressione della vasocostrizione cerebrale, con conseguente interessamento di zone coinvolte nel complesso meccanismo delle afferenze vestibolari centrali, considerate come “ultimo prato”, sia in fossa cranica posteriore, che in sede sopratentoriale;
- se non compare alcun nistagmo, ma il paziente lamenta una sintomatologia vertiginoso-posturale o altri disturbi, e soprattutto se li riferisce prima dei 30 secondi, il quadro è fortemente suggestivo di una sindrome su base psichica (cioè di sintomi vestibolari ansia-correlati).

#### *14.4 Considerazioni*

Il test di iperventilazione è l'unico test in grado di smascherare una patologia vestibolare monolaterale senza bisogno di testare le proprietà dinamiche del riflesso vestibolo-oculomotore (si esegue infatti a testa ferma)<sup>282</sup>.

Inoltre, è stimolante l'idea che taluni pazienti che si presentano con una tipica storia di disturbi dell'equilibrio non ben definibili, e i cui sintomi sono esattamente riproducibili da una iperventilazione, possano in realtà presentare una lesione o una disfunzione a carico delle vie vestibolari afferenti, o di quelle centrali, non rilevabili con i comuni metodi di studio del riflesso vestibolo-oculomotore<sup>282</sup>.

## **15. Potenziali Evocati Vestibolari Miogeni cervicali (cVEMPs)**

I VEMPs (Vestibular-Evoked Myogenic Potentials) sono potenziali miogeni a breve latenza evocati da suoni condotti per via aerea, vibrazioni condotte per via ossea, o stimoli elettrici, e registrati con elettrodi di superficie posizionati su vari gruppi muscolari<sup>284</sup>.

Questi tipi di potenziali sono stati descritti per la prima volta nel 1992 da Halmagyi e collaboratori<sup>285</sup>, che rilevavano l'attività elettromiografica dai muscoli sternocleidomastoidei (SCM) in seguito a stimolazione vestibolare con suoni condotti per via aerea (clicks). La risposta registrata da questi Autori è una manifestazione del riflesso vestibolo-collico, che risulta dall'attivazione del nervo e del nucleo vestibolare, del tratto vestibolo-spinale, del nucleo e del nervo accessorio del vago e dello SCM (Fig. 42).

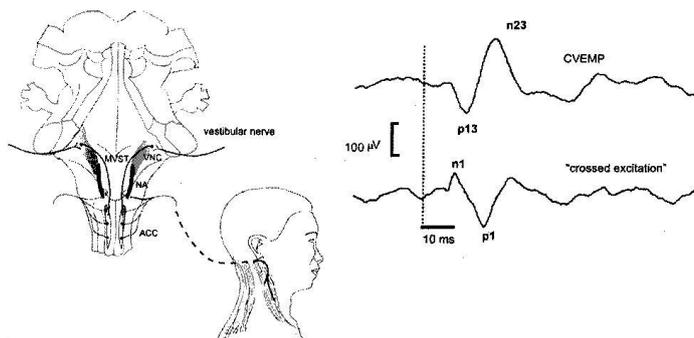


Fig. 42. (Left) The presumed pathway for the sound-evoked cVEMP, consisting of the primary vestibular afferent, medial vestibulo-spinal tract (MVST) and spinal accessory nerve (ACC). VNC, vestibular nuclear complex; NA, nucleus ambiguus. (Right) Averaged sternocleidomastoid EMG traces showing a typical ipsilateral cVEMP to a monaural AC click and a “crossed excitation”, which has similar latency but opposite polarity and is sometimes seen in the controlateral SCM (from Rosengren SM, Welgampola MS, Colebatch JG, 2010).

Più recentemente, simili risposte miogene sono state evocate in altri gruppi muscolari, e Rosengren e collaboratori<sup>286</sup> nel 2005 hanno dimostrato che è possibile registrare dei potenziali a breve latenza anche dai muscoli oculari estrinseci, e precisamente dai muscoli obliqui

inferiori (OI). In questo caso, la risposta registrata è parte del riflesso vestibolo-oculomotore, che risulta dall'attivazione del nervo e del nucleo vestibolare, del fascicolo longitudinale mediale, dei nuclei e dei nervi oculomotori e dei muscoli oculari estrinseci (Fig. 43).

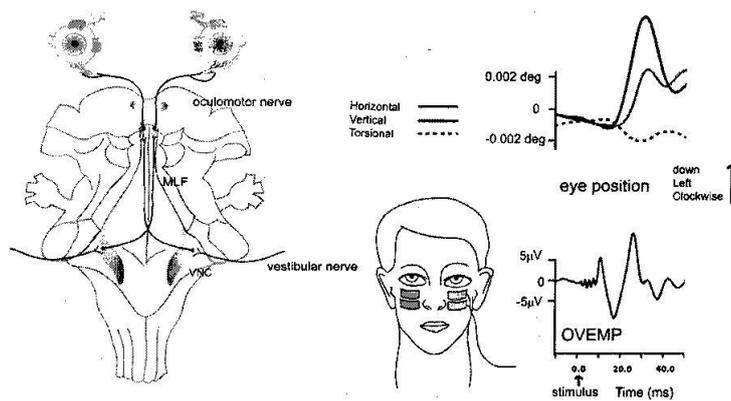


Fig. 43. (Left) The presumed oVEMP pathway, consisting of the primary vestibular afferent, possibly the medial longitudinal fasciculus and oculomotor nuclei and nerves. VNC, vestibular nuclear complex; MLF, medial longitudinal fasciculus. (Right) Simultaneous eye movement traces and oVEMP (infra-orbital EMG) in response to a 136 dB FL vibration pulse over the right mastoid process. Only data from the left eye is shown. The eye movement begins as the oVEMP peaks (from Rosengren SM, Welgampola MS, Colebatch JG, 2010).

Per distinguerle dai VEMPs tradizionali, le risposte extraoculari sono state denominate oVEMPs (ocular-VEMPs), mentre le risposte rilevate sugli SCM vengono ora denominate cVEMPs (cervical-VEMPs). Quelli di cui ci occuperemo in

questa sede sono i cVEMPs<sup>284</sup>.

Numerose ricerche neurofisiologiche, e in particolare quelle di Young e collaboratori<sup>287</sup>, hanno dimostrato che l'anello di congiunzione tra lo stimolo acustico, meccanico-vibrotorio, o elettrico e la risposta vestibolare è rappresentato dagli organi otolitici, e principalmente dal sacco ed accessoriamente dall'utricolo<sup>288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 287, 295</sup>.

### 15.1 Basi neuro-anatomo-fisiologiche

Le argomentazioni che portano a considerare i cVEMPs come il prodotto dell'attivazione di strutture recettoriali considerate vestibolari, ma sensibili all'energia meccanico-vibrotoria o acustica, sono numerose e di diversa natura:

1. argomentazioni embriologiche: il sacco ha una derivazione embriologica a comune con la chiocciola;

2. argomentazioni di fisiologia comparata: il sacco è un vero e proprio recettore uditivo nelle specie inferiori, come gli elasmobranchi e i teleosti<sup>289, 290</sup>;
3. argomentazioni anatomo-fisiologiche: il sacco è una struttura a ponte tra chiocciola e vestibolo;
4. argomentazioni neurofisiologiche: alcune afferenze vestibolari primarie, specie saccolari, e alcuni neuroni dei nuclei vestibolari sono sensibili ai suoni intensi nella cavia e nel gatto<sup>296, 297, 294, 298</sup>;
5. argomentazioni clinico-sperimentali: la risposta è presente in pazienti con ipoacusia neurosensoriale totale o subtotale e funzione vestibolare intatta ed è assente in pazienti normoacusici con riflettività vestibolare assente o molto ridotta;
6. altra argomentazioni clinico-sperimentali: la risposta scompare dopo deafferentazione vestibolare selettiva con conservazione dell'udito.

Sulla base di quanto attualmente noto e/o ipotizzabile, la neurofisiologia dei cVEMPs in senso topografico si può riassumere in un breve arco riflesso bisinaptico trineuronale, definito da alcuni come riflesso vestibolo-collico (Fig. 44), e formato da:

1. recettori otolitici;
2. nuclei vestibolari;
3. motoneuroni spinali;
4. muscoli sternocleidomastoidei.

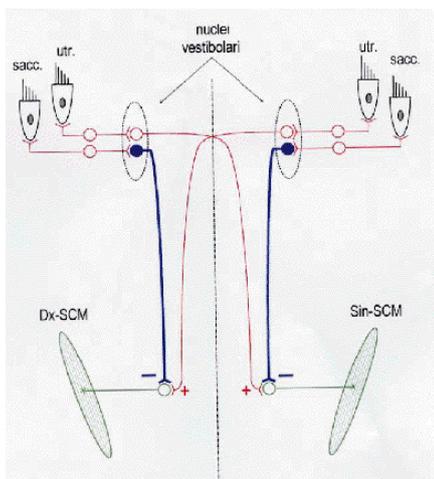


Fig. 44. Riflesso disinaptico alla base dei VEMPs (schematico, da Valli P, Valli S, Vicini C, 2004).

La visione attuale della neurofisiotopografia del riflesso vestibolo-collico<sup>299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312</sup> si può riassumere così:

1. i recettori attivati all'inizio dell'arco afferente sono i recettori maculari del sacco, e in parte dell'utricolo;
2. la via afferente decorre in gran parte lungo il nervo vestibolare inferiore, nel quale si trova la maggior parte delle afferente saccolari;
3. il punto di riflessione della risposta si localizza nel tronco-encefalo, a livello dei nuclei vestibolari, e precisamente nel nucleo vestibolare laterale di Deiters (prima sinapsi);
4. la tappa successiva, cioè il primo segmento efferente, del riflesso si può in gran parte identificare morfologicamente nel tratto vestibolo-spinale laterale, ipsilaterale, che dalla sua quasi esclusiva origine dal nucleo vestibolare laterale si porta in basso fino agli alfa motoneuroni della sostanza grigia delle corna anteriori del midollo spinale nel tratto cervicale da C2 a C5 (seconda sinapsi);
5. da qui le fibre destinate allo SCM ascendono relativamente disperse fino al bulbo attraverso il forame magno, per poi confluire nel nervo accessorio del vago, il cui ramo esterno (il nervo accessorio spinale), si distribuisce allo SCM ipsilaterale;
6. c'è anche una componente crociata, destinata agli alfa motoneuroni spinali che innervano lo SCM controlaterale, e che proviene quasi esclusivamente dai recettori utricolari<sup>313</sup> (Fig. 44).

Per quanto riguarda il significato fisiologico delle due vie del riflesso vestibolo-collico, è opportuno puntualizzare che la via che origina dai recettori saccolari, essenzialmente diretta, cioè ipsilaterale, e ponderalmente più importante, determina una inibizione degli alfa motoneuroni che innervano lo SCM ipsilaterale<sup>313</sup>, invece la via che origina dai recettori utricolari, essenzialmente crociata, cioè controlaterale, e ponderalmente meno importante, determina una eccitazione degli alfa motoneuroni che innervano lo

SCM controlaterale<sup>313</sup>. La conseguenza è che durante una stimolazione monoaurale si produce un rilasciamento dello SCM ipsilaterale, più importante, e una contrazione dello SCM controlaterale, meno importante, invece durante una stimolazione binaurale entrambi gli SCM vengono raggiunti contemporaneamente sia da segnali di rilasciamento, più importanti, che da segnali di contrazione, meno importanti<sup>313</sup>.

Per quanto riguarda le caratteristiche morfologiche e l'andamento temporale dei cVEMPs registrati in soggetti normali, queste possono essere riassunte così<sup>314</sup>:

1. la stimolazione monoaurale evoca sempre risposte in entrambi gli SCM;
2. la risposta ipsilaterale evocata da una stimolazione monoaurale ha in genere un'ampiezza solo leggermente superiore rispetto a quella controlaterale;
3. la stimolazione binaurale evoca sempre risposte di minore ampiezza rispetto a quelle evocate dalle stimolazioni monoaurali.

### *15.2 I cVEMPs in letteratura*

Analizzando le tecniche recensite in Letteratura per evocare i cVEMPs, quello che emerge è che tali risposte possono essere indotte utilizzando tre tipi di stimolo:

1. stimoli acustici condotti per via aerea (clicks e tone burst);
2. stimoli vibratorii condotti per via ossea (clicks e tone burst, e "head tapping");
3. stimoli elettrici (stimolazione galvanica).

Per quanto riguarda gli stimoli acustici, è riportato l'uso di:

- a) clicks<sup>315, 316, 314, 317, 318</sup>, con durata di 0.1 msec, frequenza di stimolazione di 3-5 Hz, intensità di circa 100 dB nHL, di solito monopolarmente in rarefazione, e con stimolazione monoaurale;

- b) short tone burst, con frequenza di 500, 1000 e 2000 Hz, rise/fall time di 1 msec e plateau di 2 msec, intensità di 95 dB nHL, frequenza di ripetizione dello stimolo di 5 Hz e con stimolazione monoaurale.

L'head tapping si esegue con un martelletto da riflessi miotattici, che viene fatto cadere sulla fronte del soggetto in esame con una decelerazione all'impatto di 90 g/2.5 msec; questo tipo di stimolazione è di necessità binaurale.

Per la stimolazione galvanica si usa una corrente continua di opportuna intensità, che viene fatta passare tra i due processi mastoidei<sup>319</sup>.

Inoltre, per la registrazione dei cVEMPs è risultata determinante l'esecuzione di opportune manovre di pre-attivazione degli SCM. I principali artifici utilizzati in Letteratura si possono riassumere così:

- a) flessione del capo in avanti a realizzare una pressione attiva della fronte contro una barra metallica imbottita, solidale con la poltrona su cui è seduto il soggetto da esaminare (pre-attivazione di entrambi gli SCM);
- b) rotazione attiva della testa verso il lato opposto a quello stimolato (pre-attivazione dello SCM ipsilaterale);
- c) flessione anteriore attiva del capo a mantenere la nuca sollevata dal lettino su cui è adagiato il soggetto da esaminare (pre-attivazione di entrambi gli SCM).

Le risposte registrate nei vari assetti sperimentali riportati in Letteratura possono essere separate in due diversi raggruppamenti nel dominio dei tempi:

- a) componenti precoci (entro i 30 msec): costanti, in genere più ampie ipsilateralmente, dipendenti dalla integrità della via vestibolare, rappresenterebbero i veri potenziali evocati vestibolari miogeni;
- b) componenti tardive (oltre i 30 msec): incostanti, identiche bilateralmente, dipendenti dalla integrità della via uditiva, rappresenterebbero invece una risposta cocleare accessoria.

### *15.3 Assetto di registrazione<sup>320</sup>*

#### Locali

L'esame viene realizzato in ambiente iposonorizzato ed ipoecoico, con l'operatore accanto al paziente. E' necessario un lettino da visita per collocare il paziente in posizione supina. Questo assetto è facile da implementare nella logistica di un ambulatorio di Audiologia senza particolari esigenze spaziali, consentendo inoltre all'operatore una gestione contemporanea del display e diretta del paziente per le immancabili verifiche ongoing della corretta esecuzione dell'esame.

#### Elettrodi

Vengono utilizzati elettrodi monouso di superficie a tipo ECG, con collareto autoadesivo e con spugnetta intrisa di gel (Fig. 45). Sono necessari 5 elettrodi per ogni paziente (Fig. 46). Questa scelta consente di posizionare stabilmente elettrodi ben fissi, con grande superficie di registrazione e capaci di captare un notevole volume di attività elettrica.



Fig. 45. Elettrodi autoadesivi con spugnetta intrisa di gel conduttivo (da Vicini C, Valli P, Valli S, Campanini A, 2004).

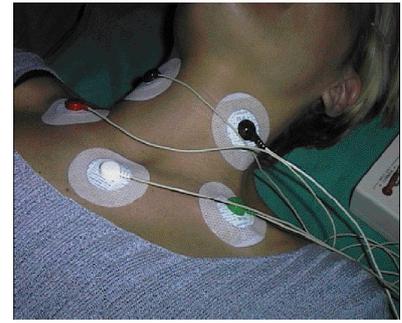


Fig. 46. I cinque elettrodi necessari in situ (da Vicini C, Valli P, Valli S, Campanini A, 2004).

### Preparazione della cute

Si ottiene previo grassaggio strofinando sull'area prescelta una miscela di alcool-etero con una garza. Anche nei maschi particolarmente irsuti, le aree utilizzate risultano sufficientemente glabre da non richiedere una tricotomia preliminare.

### Installazione degli elettrodi

Gli elettrodi negativi vengono collocati, uno per lato, sul terzo medio dello SCM, reso più saliente dalla sua contrazione ottenuta dalla rotazione controlaterale del capo contro resistenza (Fig. 47); l'altezza del punto di installazione dell'elettrodo si trova all'incirca equidistante dalla mastoide e dal manubrio sternale; il centro dell'elettrodo si colloca nel mezzo del ventre muscolare, equidistante dal bordo anteriore e posteriore. Gli elettrodi positivi si collocano, uno per lato, sulla salienza del corpo clavicolare, esattamente a metà della clavicola stessa (Fig. 48). L'elettrodo di terra trova posto esattamente al centro del giugulo, in posizione perfettamente mediana (Fig. 49).

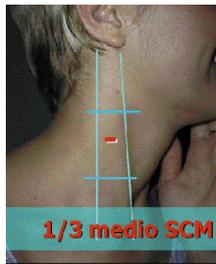


Fig. 47. Punto di reperi sullo SCM per l'elettrodo negativo (da Vicini C, Valli P, Valli S, Campanini A, 2004).



Fig. 49. Collocazione mediosternale del ground (da Vicini C, Valli P, Valli S, Campanini A, 2004).

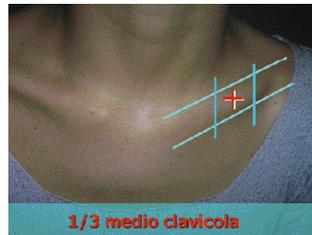


Fig. 48. Reperi medioclavicare dell'elettrodo positivo (da Vicini C, Valli P, Valli S, Campanini A, 2004).

## Poligrafo

Possono essere utilizzati diversi tipi di poligrafo (Medelec Ampliad MK12, Medelec Mystro, Medelec Ampliad MK15, Ampliad MK22). E' comunque buona regola realizzare una normativa su soggetti sani per il proprio poligrafo di utilizzo, in quanto i valori di latenza possono differire anche significativamente tra una macchina e l'altra; di fatto, però, i parametri essenziali di uso clinico sono relativamente stabili.

## Settaggio dei parametri di stimolazione

Per la stimolazione può essere impiegato uno stimolo acustico rappresentato dal logon, generato dallo stesso poligrafo utilizzato per la registrazione dei potenziali ed erogato al soggetto in esame mediante cuffie auricolari perfettamente calibrate. Il logon è un treno di 5 onde sinusoidali di ampiezza crescente-decrescente, e quello utilizzato per evocare i cVEMPs ha una frequenza di 500 Hz, una durata di 10 msec e una intensità di

130 dB SPL, con una frequenza di ripetizione dello stimolo di 4 Hz. Inoltre, vengono utilizzate sia stimolazioni monoaurali (destre e sinistre) che binaurali.

#### Settaggio dei parametri di registrazione

Per la registrazione dei cVEMPs, le risposte vengono amplificate e filtrate con una banda passante da 10 a 1500 Hz, e l'averaging viene condotto su un numero di ripetizioni compreso tra 100 e 200; la finestra di registrazione è settata a 100 o 150 msec, e viene usata una scale di ampiezze di 25 o 50  $\mu$ V/divisione. Nel complesso, la registrazione richiede da 25 secondi (100 ripetizioni) a 50 secondi (200 ripetizioni).

#### Istruzioni al paziente

Il paziente viene invitato a coricarsi supino sul lettino da visita, il cui testale è mantenuto in posizione orizzontale.

All'inizio di ogni registrazione al paziente viene richiesto di sollevare di circa 4-5 cm la nuca dal piano di appoggio, senza ruotare il capo in alcun modo di lato, e di rimanere in questa posizione per tutto il tempo della registrazione (Fig. 50). La pre-attivazione muscolare è essenziale per la registrazione di un evento che deve essere interpretato da

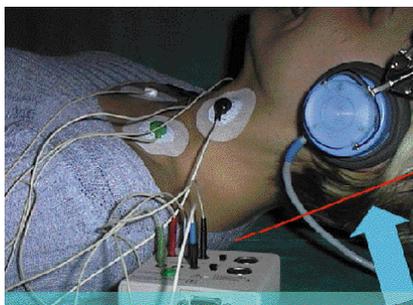


Fig. 50. Istruzioni del paziente (da Vicini C, Valli P, Valli S, Campanini A, 2004).

un punto di vista neurofisiologico come un evento fasico inibitorio sul tono muscolare di fondo. Per facilitare la simmetria del movimento si

suggerisce al paziente di fissare un punto immaginario esattamente al centro dei due piedi. La simmetria della manovra di pre-attivazione muscolare in flessione anteriore

del capo viene verificata continuamente dall'esaminatore, e corretta istante per istante in caso di non perfetta esecuzione. Di fatto, l'angolo di flessione della testa in avanti può variare anche ampiamente tra un paziente e l'altro. E' buona regola, invece, che rimanga il più possibile costante per lo stesso paziente nelle diverse ripetizioni che si susseguono.

In caso di impossibilità a mantenere questa posizione, o qualora si intendano eseguire numerose misurazioni successive, il capo può essere laterorotato prima da un lato e poi dall'altro per l'esplorazione dei due emisistemi. Il tracciato, spesso già ben visibile con il capo ruotato a riposo, può essere reso ancora più visibile con una rotazione forzata contro resistenza, o con una manovra di Jendrassik (trazione divergente delle mani congiunte da parte del paziente). In ogni caso, quale che sia la manovra di pre-attivazione, il tono muscolare può essere verificato sull'ongoing per sincerarsi della presenza di un tono minimo indispensabile per la registrazione di un evento inibitorio.

#### Esecuzione dell'esame

Nell'esecuzione completa si procede prima da un lato, test e retest, smoothing e sovrapposizione dei due tracciati, per poi passare controlateralmente e concludere con il test/retest in binaurale. Ogni registrazione dura circa un minuto, avendo l'accortezza, prima di cominciare, di invitare il paziente ad alzare il capo, stabilizzare la posizione e iniziare la registrazione a stabilizzazione avvenuta. Durante le fasi di lettura, smoothing, sovrapposizione e modifica del settaggio, il paziente viene convenientemente fatto riposare. Al termine dell'esame i tracciati possono essere sia stampati su carta che processati al data base. Dall'ingresso all'uscita del paziente passano circa 40 minuti nella versione completa, e 30 minuti in caso di sola esecuzione in binaurale simultanea.

Qualora il paziente non sia in grado di mantenere questa posizione, si eseguono le due rotazioni laterali, con test e retest per ogni lato.

In caso di mancata evocazione dei cVEMPs per via aerea (air-cVEMPs), si procede ad un'ulteriore stimolazione con vibratore osseo (bone-cVEMPs). In questo caso l'assetto è il medesimo, con la sola differenza di impiego del vibratore al massimo della sua uscita. Se anche dopo quest'ultima fase non si repertano onde riconoscibili, e solo in questo caso, si può definire l'assenza dei cVEMPs.

#### 15.4 Interpretazione dei tracciati<sup>321</sup>

Nell'assetto classico, al termine di un esame di routine, sono disponibili di regola tre coppie di tracciati (Fig. 51, Fig. 52, Fig. 53):



Fig. 51. Coppia di tracciati da stimolazione dell' orecchio destro (da Vicini C, Sirri M, Casadio P, Frasconi PC, Frassinetti S, 2004).



Fig. 52. Coppia di tracciati da stimolazione dell' orecchio sinistro (da Vicini C, Sirri M, Casadio P, Frasconi PC, Frassinetti S, 2004).

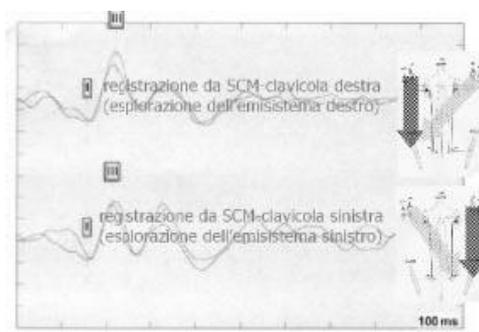


Fig. 53. Coppia di tracciati da stimolazione binaurale simultanea (da Vicini C, Sirri M, Casadio P, Frasconi PC, Frassinetti S, 2004).

1. coppia di tracciati relativi alla stimolazione dell'orecchio destro (per convenzione in alto viene rappresentata la registrazione dallo SCM di destra, cioè ipsilaterale allo stimolo, e in basso viene rappresentata la registrazione dallo SCM di sinistra, cioè controlaterale allo stimolo);
2. coppia di tracciati relativi alla stimolazione dell'orecchio sinistro (anche in questo caso in alto viene rappresentata la registrazione dallo SCM di destra, questa volta controlaterale allo stimolo, e in basso viene rappresentata la registrazione dallo SCM di sinistra, questa volta ipsilaterale allo stimolo);
3. coppia di tracciati relativi alla stimolazione binaurale simultanea di entrambi gli orecchi (in alto viene rappresentata la registrazione dallo SCM di destra e in basso viene rappresentata la registrazione dallo SCM di sinistra).

Ogni singola traccia delle tre coppie rappresenta il prodotto di due tracciati sovrapposti (test e retest).

Descrizione del tracciato nel dominio dei tempi

Rispetto ad una linea orizzontale idealmente coincidente con la isoelettrica, tutte le oscillazioni ondulatorie che si sviluppano verso il basso esprimono per convenzione



Fig. 54. Schema classico di rappresentazione in alto delle onde a polarità negativa ed in basso quelle a polarità positiva; sempre nello schema classico le singole onde vengono denominate con il numero a due cifre che arrotonda la latenza in ms (da Vicini C, Sirri M, Casadio P, Frascioni PC, Frassinetti S, 2004).

una polarità positiva; per converso, tutte le onde ad estrinsecazione verso l'alto sono invece espressione di una negatività (Fig. 54).

Per poter riconoscere ad una oscillazione della isoelettrica vera

dignità di onda elettrofisiologicamente e semeiologicamente significativa, occorre verificare la non casualità della oscillazione stessa, attraverso la verifica della buona o perfetta riproducibilità e pertanto sovrapponibilità dei tracciati test e retest. Ai grafoelementi realmente riproducibili, e pertanto non casuali, si attribuisce dignità di vera onda elettrofisiologicamente significativa: se si tratta di un'onda positiva il prefisso utilizzato è "p", se si tratta di un'onda negativa il prefisso utilizzato è "n".

In Letteratura è invalso generalmente l'uso di denominare le diverse p ed n facendole seguire da un numero a due cifre che si riferisce alla latenza media di picco dell'onda in questione misurata in msec (p13, n23, p33, n43). Questo sistema di denominazione, però, presenta il problema che a seconda del sistema di stimolazione e di registrazione utilizzato, finisce per chiamare diversamente onde con significato fisiopatologico simile, a causa della diversa latenza delle singole onde che è tipica di ciascun laboratorio. Per questo motivo, può essere più ragionevole utilizzare il criterio di numerare in ordine progressivo con un numero arabo i successivi elementi: p1, p2, p3, n1, n2, n3 e così via. Un piccolo ed incostante grafoelemento negativo precoce viene denominato n0. Sulla base di quest'ultimo sistema di denominazione, è possibile riconoscere in ciascun tracciato:

- a) una incostante n0,
- b) una costante p1,
- c) una costante n1,
- d) una frequente p2,
- e) una frequente n2,
- f) una sporadica ed eterogenea popolazione di n maggiore di 2,
- g) una sporadica ed eterogenea popolazione di p maggiore di 2.

Sempre a scopo descrittivo è anche possibile accorpare morfologicamente più onde di polarità opposta in complessi multionda (Fig. 55):

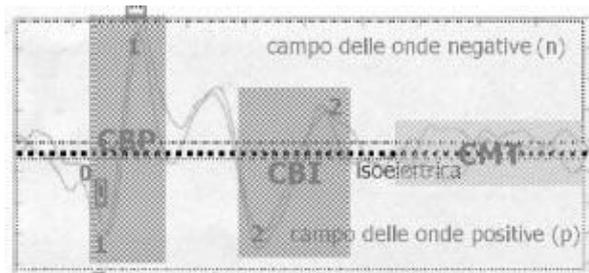


Fig. 55. Schema classico di rappresentazione in alto delle onde a polarità negativa ed in basso quelle a polarità positiva; nel nostro schema le singole onde sono disegnate in ordine progressivo come 0, 1, 2, etc. si designano inoltre complessi bifasici rispettivamente precoci, intermedi e tardivi (da Vicini C, Sirri M, Casadio P, Frasconi PC, Frassinetti S, 2004).

- a) complesso bifasico precoce, CBP ( $p_1+n_1$ ), espressione di un'attivazione del riflesso vestibolo-collico, e pertanto indicatore essenziale nella diagnostica dei cVEMPs;
- b) complesso bifasico intermedio, CBI ( $p_2+n_2$ ), correlabile ad una attivazione della via uditiva, e pertanto extravestibolare;
- c) complesso multifasico tardivo, CMT ( $p_3+n_3$  e così via), di incerto significato e di nessuna rilevanza clinica.

Ogni singola onda o complesso si caratterizza ai fini semeiologici per:

- a) probabilità di comparsa dell'onda o del complesso: è il numero di casi, espresso in percentuale, in cui l'onda o il complesso sono identificati nel soggetto normale con ragionevole certezza da almeno due osservatori esperti; i criteri adottati per l'identificazione di un'onda come tale sono:
  - il criterio cronologico, cioè il picco compreso entro l'intervallo di latenza atteso per l'onda;
  - il criterio di ampiezza, cioè l'ampiezza superiore alle onde di maggiore ampiezza reperibile all'interno del tracciato;
  - il criterio di riproducibilità, cioè l'elevata o totale sovrapposibilità dei tracciati test-retest.

- b) morfologia dell'onda o del complesso: è l'aspetto o la forma d'insieme dell'onda o del complesso; è diversa a seconda del poligrafo utilizzato, ma presenta ampie differenze interindividuali e persino di lato nello stesso soggetto anche con lo stesso dispositivo e con gli stessi parametri di stimolazione e di registrazione;
- c) latenza al picco: è l'intervallo temporale in msec tra lo stimolo acustico e il picco dell'onda; la latenza di un'onda elettrofisiologica può essere misurata sia al picco d'onda (punto di massima distanza dalla isoelettrica), che al punto di distacco della traccia dalla isoelettrica;
- d) ampiezza dell'onda o del complesso: è la grandezza, espressa in mV, della oscillazione elettrica; una possibilità è quella di misurare la differenza in mV tra il picco d'onda e l'isoelettrica, ma sul piano pratico è più agevole e riproducibile la misura delle ampiezze interpicco.

#### Confronto tra tracciati ipsi e contra

Tutte le onde in generale, e in particolare quelle comprese entro i primi 30 msec, di solito sono più ampie nei tracciati ipsi rispetto ai tracciati controlaterali.

Tipicamente il tracciato ipsilaterale si caratterizza per un'attività elettrica a polarità positiva, in genere ben definita e riproducibile, con un'ottima sovrapposibilità test-retest, attorno ai 16 msec, denominata p1, seguita da una più ampia attività a polarità negativa, ancora meglio definita e riproducibile, attorno ai 25 msec (n1); nel loro insieme queste due onde vengono definite complesso bifasico precoce (CBP). Una seconda coppia di oscillazioni positive-negative si colloca attorno ai 45 msec (p2) e 56 msec (n2). Infine, tra i 60 e i 150 msec di fine finestra può essere registrato in modo incostante un segnale bi o multifasico più tardivo (CMT).

Il tracciato controlaterale si caratterizza in maniera differenziale fondamentalmente per:

- a) una significativa incostanza di comparsa anche nel soggetto normale,
- b) una minore ampiezza, definizione e riproducibilità,
- c) una morfologia meno omogenea e prevedibile.

In sintesi, i caratteri del tracciato controlaterale ne decretano una scarsa utilizzabilità in ambito semeiologico e diagnostico.

#### Analisi del tracciato nel dominio delle frequenze

Anche nel dominio delle frequenze si possono sinteticamente riconoscere tre complessi di onde, che corrispondono rispettivamente al CBP, CBI e CMT: passando dal primo al terzo si passa da complessi ad elevata frequenza e voltaggio, fino a complessi con bassa frequenza e voltaggio.

#### Criteri di normalità

Il criterio più importante è la presenza/assenza del CBP ipsilaterale, la cui scelta semeiologica, per quanto riduttiva, risponde ad una serie di osservazioni e considerazioni:

1. l'inaffidabilità del tracciato controlaterale: se un'onda o un complesso può mancare in un soggetto normale in una quota rilevante di casi, la sua assenza in un paziente da esaminare non potrà fornire con certezza alcuna informazione sulla integrità del riflesso vestibolo-collico;
2. inaffidabilità del criterio di latenza: gli studi normativi relativi all'effetto dell'intensità di stimolazione sonora sulla latenza delle varie onde hanno mostrato una sostanziale stabilità delle misure di latenza all'interno di un range compreso tra

il massimo di 130 dB e i 90 dB SPL, al di sotto dei quali non è più riconoscibile alcuna onda;

3. scarsa affidabilità e bassa praticità del criterio di ampiezza: l'ampiezza del tracciato, e in particolare del CBP, dipende in misura sostanziale dal livello di pre-attivazione muscolare dello SCM, che non solo è di difficile se non impossibile standardizzazione tra un paziente e l'altro, ma sicuramente cambia rapidamente nel corso dell'esame per fenomeni di stanchezza, e il comportamento dell'ampiezza in relazione all'intensità dello stimolo sonoro efficace presenta una relazione variabile da caso a caso e non perfettamente prevedibile.

Oltre alla presenza/assenza del complesso p13-n23 sono importanti anche:

- l'analisi di soglia,
- la frequency tuning (di soglia e di ampiezza),
- la latenza.

Per esempio, nel sospetto di una patologia neurologica, come la sclerosi multipla, un parametro di scelta sufficientemente sensibile è l'aumento della latenza del CBP.

I cVEMPs da stimolazione simultanea

In prima approssimazione sono concepibili come una rappresentazione dei due singoli tracciati ipsilaterali compattati nella stessa schermata, con in alto per convenzione la risposta dell'emisistema destro e in basso quella della via vestibolo-collica sinistra. Questa approssimazione si avvicina molto alla realtà per l'incostanza o comunque il basso voltaggio delle piccole risposte controlaterali, che vanno a "diluirsi" nell'ampio contingente ipsilaterale, che comunque prevale o meglio si assolutezza nel prodotto finale.

In genere, la risposta binaurale è lievemente meno ampia, o a limite identica, alle corrispondenti risposte monoaurali.

Peraltro, la significatività del tracciato binaurale è semeiologicamente sovrapponibile a quella dei due tracciati monoaurali, e pertanto il test binaurale può, per praticità di impiego, sostituire quello monoaurale.

Infine, è riportata una fisiologica asimmetria in ampiezza delle risposte destra e sinistra nel tracciato da stimolazione binaurale.

#### Significato semeiologico dell'assenza dei cVEMPs

L'assenza del CBP ipsilaterale depone per una alterazione significativa del riflesso vestibolo-collico ipsilaterale, a qualunque livello nel suo decorso.

Sinteticamente si può distinguere tra:

- lesione recettoriale: in pazienti con malattia di Menière monolaterale in fase intercritica, con una buona soglia tonale, e una riflettività calorica ben conservata, vestibolare dal lato affetto;
- lesione neurale afferente: in presenza di un neurinoma dell'VIII nervo cranico intracanicolare, in pazienti con bilancio vestibolare calorico ancora nei limiti, il tracciato cVEMPs può apparire piatto, fornendo un buon indizio sull'origine del tumore dal nervo vestibolare inferiore, con le conseguenti implicazioni chirurgiche;
- lesione delle connessioni centrali: nella sclerosi multipla, per esempio, l'alterazione dei cVEMPs può contribuire ad infittire le maglie della rete diagnostica con la quale catturare alterazioni funzionali subcliniche;
- lesione neurale efferente: tra le possibili cause di assenza dei cVEMPs bisogna considerare anche le alterazioni a carico del nervo spinale, come nei pazienti operati

di svuotamento laterocervicale funzionale con preservazione anatomica dello spinale e buona funzione clinica dello SCM;

- lesione muscolare: l'alterazione del tracciato può essere riconducibile anche ad una alterazione dell'ultimo anello della catena vestibolo-collica, cioè lo SCM, per esempio in pazienti sottoposti ad intervento di allungamento del muscolo per torcicollo miogeno.

Ancora più a monte, esiste la possibilità di un'assenza del tracciato in caso di air-bone gap all'audiometria tonale, anche di modesta entità. Pertanto, l'assenza degli air-cVEMPs ci impone di testare il sistema per via ossea, con un vibratore o con un tapping, per ascludere che si tratti di un falso positivo di tipo "trasmissivo". A questo scopo, è essenziale che ogni esame cVEMPs sia preceduto da una precisa anamnesi audiologica (dalla quale potrebbe venir fuori una familiarità per otosclerosi, per esempio), oltre che da una valutazione strumentale minimale (con esame audiometrico tonale liminare, associato ad impedenzometria con riflessometria stapediale), per screenare eventuali alterazioni dell'orecchio medio in grado di interferire con la dinamica stapediale e la successiva stimolazione sacculare.

### *15.5 Indicazioni e limiti dei cVEMPs*

I cVEMPs sono una tecnica di stimolazione del labirinto vestibolare, monolaterale o bilaterale, con:

- 1) stimolazione principalmente acustica, eventualmente meccanica e potenzialmente elettrica;
- 2) impatto recettoriale maculare extracanalare;
- 3) pathway afferente neurale vestibolare inferiore;
- 4) efferenza spinale cervicale;

- 5) esplorazione lateralizzata;
- 6) necessità di minima, breve, ma reale cooperazione del paziente;
- 7) elevata praticità e celerità di esecuzione;
- 8) immediata ed agevole lettura ed interpretazione delle risposte.

Al pari delle prove termiche, i cVEMPs consentono una esplorazione separata dei due emisistemi vestibolari, al fine di individuare una eventuale ipovalenza o assenza di funzione monolaterale. In tal senso il confronto delle due risposte ipsilaterali, destra e sinistra, appare l'indicatore principale. Tenuto conto della fisiologica possibile asimmetria di ampiezza tra i due lati, una asimmetria reale può essere sostenuta essenzialmente da una totale o sub-totale assenza della risposta ipsilaterale di un lato rispetto alla risposta ipsilaterale del lato opposto. Pertanto, l'utilizzo della stimolazione binaurale come screening appare preliminarmente abbastanza interessante.

La tipologia dello stimolo e l'assenza di vertigine indotta, con un profilo di esame confortevole e non invasivo, ne raccomanda l'impiego:

- in ambito pediatrico al posto delle prove termiche, sopra il limite di età che consenta quel minimo di collaborazione indispensabile e individuabile in genere al di sopra dei 6-8 anni;
- in caso di otite cronica, specie se in presenza di una perforazione timpanica, per il rischio di infezione alle prove termiche;
- di fronte ad un paziente che esplicitamente, per precedenti esperienze fastidiose, richiede di non essere sottoposto a stimolazione calorica;
- nelle donne in gravidanza, per ridurre al minimo il disagio.

I cVEMPs sono tra i pochi indicatori dell'attività maculare utricolo-sacculare, e sono altamente specifici per disfunzione otolitica monolaterale. Inoltre, la risposta otolitica è registrabile anche in caso di severa ipoacusia percettiva, che non inficia la prova. Con

questo test è anche possibile individuare situazioni di deficit dissociato maculo-canalare.

Sempre nell'ambito della patologia otolitica, Colebatch e collaboratori hanno proposto l'impiego dei cVEMPs nello studio del fenomeno di Tullio, osservando come in questi casi la soglia di evocazione delle risposte risulti significativamente abbassata. Ancora più interessante, in questo senso, l'osservazione di Brantberg e collaboratori nella sindrome da deiscenza del canale semicircolare superiore di Minor, in cui anche in assenza di diagnostica per immagini è possibile sospettare la deiscenza a fronte di cVEMPs abnormemente ampi e con soglia abbassata.

I cVEMPs sono l'unico test in grado di indagare l'integrità selettiva del nervo vestibolare inferiore. Il dato più interessante in tal senso è senza dubbio l'esistenza di neurinomi dell'acustico con ABR negativo e nel contempo cVEMPs patologici<sup>322</sup>.

Altra applicazione interessante, che si basa sulla esplorazione della integrità funzionale del nervo vestibolare inferiore per mezzo del riflesso vestibolo-collico, è quella della predizione di possibile labirintoliti tardiva dopo deficit labirintico selettivo monolaterale, che spesso, ma non di regola, si complica nella sua evoluzione con una vertigine posizionale parossistica da litiasi del canale semicircolare posteriore. Già nel 1996 Murofushi e collaboratori<sup>297</sup> rilevarono che dopo una neurolabirintite vestibolare la persistenza di un'attività vestibolo-collica correlava con un successivo sviluppo di labirintoliti, mentre i casi con cVEMPs non evocabili non si complicavano mai con questo tipo di patologia.

Un applicazione di sicuro interesse pratico, oltre che teorico, è quella dello studio della malattia di Menière. Infatti, l'idrope tende ad essere prevalente in ambito cocleare, e pertanto coinvolge più facilmente le strutture più vicine, come il sacco, rispetto ai canali semicircolari; per questo motivo può accadere che il sacco sia la prima

subunità vestibolare ad essere interessata dai fenomeni idropici, anche in presenza di una perfetta riflettività calorica del canale semicircolare laterale alle prove termiche.

Sempre molto interessante nel campo dell'idrope l'osservazione di Seo e collaboratori<sup>323</sup> di un caso di disequilibrio acuto ricorrente, con alterazione monolaterale dei cVEMPs, che regredisce totalmente a seguito di infusione di furosemide. Al di là della singola osservazione, rimane l'intuizione di impiegare l'associazione di challenge osmotico e cVEMPs nella diagnosi di idrope saccolare.

Il riflesso vestibolo-collico, con il suo lungo decorso, si presta anche alla diagnostica di alterazioni strutturali a carico del sistema nervoso centrale, tali da interferire con l'integrità anatomico-funzionale del riflesso. Tra le applicazioni recensite in Letteratura, in questo senso, troviamo la sclerosi multipla<sup>324</sup>.

In Letteratura si trovano anche osservazioni sui cVEMPs nel torcicollo, in cui si rileva un'elevata probabilità di alterazione del riflesso vestibolo-collico.

L'efferenza non oculare, inoltre, consente di valutare un riflesso ad ingresso vestibolare in caso di impossibilità di leggere risposte nistagmiche (nistagmo congenito, cecità, gravi strabismi, paralisi dei muscoli oculari estrinseci, anoculia); analogamente, l'uscita non attuale inferiore garantisce una facile esplorabilità del riflesso vestibolo-spinale anche in caso di impossibilità per il paziente a mantenere la stazione eretta, o comunque in tutti quei disordini mioarticolari che possono inquinare la lettura vestibolare dei rilievi posturali statici o dinamici.

Salvo casi di grave defedamento, età molto avanzata, o impossibilità di collaborazione da parte del paziente, l'esame appare sempre effettuabile, magari riducendo il numero di stimolazioni e pertanto la durata dell'esame. Risulta, invece, impossibile l'esecuzione dell'esame in bambini piccoli non collaboranti, in pazienti incoscienti, dementi o per qualche motivo deliberatamente non collaboranti. Altro criterio di

esclusione è la presenza di progressi interventi cervicalicon danno a carico dello spinale o dello SCM.

L'esame per la sua praticità risulta eccellente nello screening vestibolare, o nei monitoraggi ripetuti, come in corso di sublabirintectomia con gentamicina.

### *15.6 Algoritmo operativo<sup>325</sup>*

Tutti i pazienti sufficientemente collaboranti sono sottoposti in prima istanza a stimolo aereo binaurale con capo anteroflesso su lettino orizzontale. Qualora si percepisca un certo grado di sforzo del paziente, si può rialzare lo schienale di 30°. In caso, invece, di pazienti defedati, anziani o comunque incapaci di mantenere per almeno 1 minuto la posizione richiesta, si esegue il test separato, destro e sinistro, con laterorotazione del capo senza contrazione muscolare (rotazione "passiva").

In tutti i casi si deve procedere alla sequenza test-retest per valicare il riconoscimento dei grafoelementi costanti e sovrapponibili, gli unici con dignità di onda.

In caso di mancata produzione di un CBP, occorre procedere ad una check list di verifiche da effettuare:

1. corretta uscita dalle cuffie (verifica dell'intensità sonora);
2. adeguato pre-tensionamento dello SCM (cambio della posizione, palpazione del ventre muscolare, ripetizione dopo riposo);
3. verifica dell'audiogramma per la presenza di air-bone gap, ricerca dell'effetto on-off alla riflessometria stapediale, esclusione di otosclerosi o altra otopatia con possibile blocco stapedo-ovalare nell'anamnesi;
4. registrazione di bone-cVEMPs;
5. registrazione di tap-cVEMPs;

6. se il complesso p1-n1 è ancora assente, il cVEMP è da considerarsi assente e il riflesso vestibolo-collico non evocabile.

Per esempio, se il test è stato eseguito con capo anteroflesso si passa al test in laterorotazione passiva (passando a quella attiva contro resistenza o con manovra di Jendrassik se il CBP è ancora assente); se invece il test è stato inizialmente eseguito in laterorotazione, dopo aver tentato con una rotazione attiva contro resistenza o con manovra di Jendrassik, si passa alla posizione anteroflessa.

Qualora alla fine di queste verifiche il CBP sia ancora assente, occorre di necessità procedere ad una stimolazione per via ossea, con vibratore (bone-cVEMPs) o con martelletto da riflessi (tap-cVEMPs).

Qualora neppure questo tipo di stimolazione esiti in un cVEMP e solo allora si può parlare a rigore di riflesso vestibolo-collico non evocabile.

## **16. Materiale e metodo**

Presso la cattedra di Audiologia dell'Università degli Studi di Firenze, nel periodo che va da ottobre 2009 a dicembre 2011 sono stati selezionati 15 pazienti con neurinoma dell'acustico, documentato alla risonanza magnetica (RM) dell'encefalo, e di dimensioni inferiori ai 2 cm.

Di questi, 4 erano giunti alla nostra osservazione per la comparsa di una sintomatologia audiologica e/o vestibolare e in seguito ad accertamenti, elettrofisiologici (ABR) e/o per immagini (RM), era stata documentata la presenza di una neoformazione dell'angolo ponto-cerebellare; in 7 pazienti la diagnosi era stata posta altrove, e quindi il nostro compito si è limitato al completamento degli accertamenti finalizzati al nostro studio; 4 pazienti, infine, ci sono stati inviati, come da accordi presi preventivamente per lo studio di questo tipo di pazienti, dalla S.O.D. di Radiologia (di Careggi in 3 casi e del Centro Traumatologico Ortopedico in 1 caso), in seguito al rilevamento alla RM dell'encefalo di un neurinoma dell'VIII nervo cranico, in pazienti provenienti dal territorio per uno studio mirato dell'angolo ponto-cerebellare, o che avevano effettuato la RM per altri motivi.

La nostra casistica si componeva di 5 maschi e 10 femmine, con un'età massima di 79 anni, un'età minima di 41, ed un'età media di 60.6 anni (Tab. 11).

Tab. 11. Pazienti con neurinoma dell'acustico documentato alla RM e selezionati nel periodo che va da ottobre 2009 a dicembre 2011.

NEURINOMA VIII N.C.	Totale	Femmine	Maschi
Numero di pazienti	15	10	5
Età media	60.6 (+/-11.1)	60.6 (+/-11.1)	60.5 (+/-12.3)
Range di età	41-79	51-79	41-72

In tutti i casi erano disponibili le immagini della RM dell'encefalo, sia quelle dirette, pesate in T1 e in T2, sia quelle in T1 ottenute dopo somministrazione di gadolinio, nelle scansioni assiali e nelle scansioni coronali.

Ai fini del nostro studio, tutti e 15 i pazienti sono stati sottoposti a tre test otoneurologici bed-side per lo studio del riflesso vestibolo-oculomotore (VOR), sia in condizioni dinamiche, a frequenza medio-bassa con l'head shaking test (HST) e alta con l'head impulse test (HIT), sia in condizioni statiche, con il test di iperventilazione, e ad un esame elettrofisiologico per lo studio del riflesso vestibolo-collico (VCR), con i potenziali evocati vestibolari miogeni cervicali (cVEMPs). Inoltre, per i pazienti in cui la diagnosi di neurinoma dell'acustico era stata posta sulla base di una RM dell'encefalo richiesta presso i nostri ambulatori per una positività degli ABR, questo tracciato era già disponibile; per gli altri pazienti, per i quali era stata effettuata direttamente una RM dell'encefalo, si procedeva alla registrazione anche degli ABR, laddove la soglia audimetrica tonale lo consentiva.

### *16.1 Head Shaking Test (HST)*

Con il paziente seduto sul lettino, dopo avergli fatto indossare la maschera da video-oculosopia, e dopo avergli fatto inclinare la testa in avanti di circa 30°, l'esaminatore afferrava la testa del paziente saldamente tra le sue mani, gli chiedeva di chiudere gli occhi, ed eseguiva circa 30 oscillazioni della testa sul piano orizzontale, ad una frequenza di 1-2 Hz, e con un'ampiezza di circa 30-40°; al termine dello scuotimento della testa, l'esaminatore chiedeva al paziente di riaprire gli occhi, e osservava l'eventuale comparsa di un nistagmo: veniva considerata significativa la comparsa di almeno 7-8 scosse di nistagmo.

### *16.2 Head Impulse Test (HIT)*

Con il paziente ancora in posizione seduta, l'esaminatore afferrava la testa del paziente tra le sue mani, la inclinava verso il basso di circa 30°, chiedeva al paziente di fissare il suo naso, e imprimeva alla testa del paziente delle rotazioni piccole ma rapide, casualmente verso destra o verso sinistra; alla fine di ciascuna rotazione l'esaminatore osservava se gli occhi del paziente rimanevano fissi sul suo naso, o se invece dopo aver seguito il movimento della testa verso un lato ritornavano sul naso dell'esaminatore con un saccadico di recupero in direzione opposta a quella di rotazione della testa: in quest'ultimo caso il test era considerato positivo.

### *16.3 Test di iperventilazione*

Anche questo test veniva eseguito con il paziente a sedere sul lettino, e sotto osservazione video-oculoscopica, come per l'HST, ma questa volta senza nessuna rotazione della testa. In questo caso l'esaminatore chiedeva semplicemente al paziente di eseguire dei respiri frequenti e profondi, a bocca aperta, per almeno un minuto, possibilmente scandendo il tempo al paziente e incitandolo per tutta la durata della prova; alla fine del test l'esaminatore osservava l'eventuale comparsa di un nistagmo: anche in questo caso veniva considerata significativa una risposta con almeno 7-8 scosse di nistagmo ben definite.

### *16.4 Potenziali Evocati Vestibolari Miogeni cervicali (cVEMPs)*

Dopo aver fatto sedere il paziente su un lettino posizionato in una cabina iposonorizzata e ipoecoica, all'interno della quale è installato un EP25

dell'Interacoustic, l'esaminatore procedeva alla preparazione della cute sgrassando le aree destinate all'applicazione degli elettrodi con una garza imbevuta di una soluzione di alcool-etero; a questo punto l'esaminatore procedeva all'applicazione di cinque elettrodi di superficie autoadesivi e pregelati, due negativi, ciascuno sul terzo medio dello SCM, due positivi, ciascuno sul terzo medio della clavicola, e uno di terra, sul giugulo. Dopo aver fatto indossare le cuffie al paziente e dopo aver controllato i valori di impedenza, l'esaminatore chiedeva al paziente di ruotare la testa verso il lato opposto a quello testato, di premere la fronte contro la sua mano, e di rimanere in questa posizione per tutta la durata dell'esame, e dava inizio alla registrazione dei potenziali. Ogni esame prevedeva la registrazione dei potenziali evocati da stimolazione prima dell'orecchio sano, con due tracciati (test e retest), e dopo dell'orecchio patologico, con altri due tracciati (test e retest). Per la stimolazione veniva usato un tone burst, con una frequenza di 500 Hz, un rise/fall time di 4 msec, un plateau di 2 msec, e una intensità di 130 dB SPL; la frequenza di ripetizione dello stimolo era di 4 Hz e complessivamente venivano utilizzate 100 ripetizioni per ogni registrazione; il segnale veniva amplificato e filtrato (le frequenze di taglio erano fissate a 10 e 150 Hz rispettivamente per i passa alto e i passa basso).

## **17. Risultati**

I 4 pazienti in cui la diagnosi di neurinoma dell'acustico era stata posta presso i nostri ambulatori erano tutte femmine, con un'età massima di 68 anni, un'età minima di 51 anni e un'età media di 61 anni.

Di queste, una paziente di 60 anni si era presentata presso i nostri ambulatori a gennaio del 2009 per la comparsa, da 2-3 giorni, di turbe posturali a tipo instabilità e sensazione di sbandamento alla deambulazione, e riferiva un acufene destro presente dal 2007 e che era aumentato di intensità negli ultimi 20 giorni, e una ipoacusia destra insorta improvvisamente da 2-3 giorni. Alla RM, dopo somministrazione di mdc per ev, era apprezzabile una impregnazione lineare riferibile ad un piccolo neurinoma o schwannoma dell'VIII nervo cranico nel contesto del canale acustico interno di destra, e che mostrava dimensioni regolari; il neurinoma si affacciava appena nella cisterna dell'angolo ponto-cerebellare corrispondente. Al momento dell'arruolamento nello studio (ottobre del 2009), all'audiometria tonale era presente una ipoacusia neurosensoriale pantonale con un soglia media (calcolata come media sulle frequenze di 500, 1000, 2000 e 4000 Hz) di 75 dB. I potenziali evocati uditivi mostravano un tracciato normale a sinistra per stimolazione a 120 dB SPL, e un'assenza di tutto il pattern delle onde a destra anche per stimolazione a 130 dB SPL, reperto già riscontrato ai potenziali eseguiti all'epoca del primo incontro con la paziente, motivo che ci ha indotto a richiedere la RM. I potenziali evocati vestibolari erano assenti a destra. Alla bedside examination si rilevava la presenza di un breve nistagmo deficitario seguito da un piccolo ma lungo nistagmo irritativo all'HST, di fugaci saccadici di recupero nelle rotazioni rapide della testa verso il lato patologico all'HIT, e di un nistagmo irritativo con una componente rotatoria consensuale al test di iperventilazione.

Una paziente di 68 anni era seguita presso i nostri ambulatori dal 1976 per la presenza di una ipoacusia neurosensoriale sinistra lentamente ingravescente, con acufene e lievi sensazioni di sbandamento. Già nel '76, la tomografia delle rocche, all'esame

comparativo dei condotti uditivi interni, mostrava una discreta asimmetria per una maggiore ampiezza del canale di sinistra, senza alterazioni strutturali a carico dell'orecchio interno; successivamente, ad una RM del 1996, veniva documentata la presenza di una piccola lesione focale riferibile a neurinoma dell'VIII nervo cranico di sinistra, in larga parte intracanalare, con una componente extracanalare subcentimetrica, e una impregnazione sostanzialmente omogenea, con solo minime e sfumate disomogeneità. Al momento dell'arruolamento, che risale a novembre del 2011, la paziente presentava una anacusia sinistra. Per ovvi motivi di soglia non sono stati eseguiti gli ABR. Viceversa, sono stati eseguiti i potenziali vestibolari miogeni, di cui però non abbiamo la documentazione. La paziente mostrava inoltre un piccolo nistagmo da head shaking di tipo deficitario, un fugace saccadico di recupero nelle rapide rotazioni della testa verso il lato patologico, e un piccolo nistagmo da iperventilazione, anche in questo caso di tipo deficitario.

Un'altra paziente, di 51 anni, giungeva alla nostra attenzione nel luglio del 2011, in quanto la settimana precedente, al risveglio era comparsa una intensa vertigine con nausea e vomito, associata ad ovattamento auricolare sinistro, acufene a tipo ronzio, ipoacusia sinistra e senso di testa pesante; nel corso delle settimane erano comparse brevi parestesie, saltuarie, alle estremità, e il resto della sintomatologia era solo parzialmente migliorato. Una TC del cranio-encefalo eseguita in regime di urgenza all'esordio della sintomatologia vertiginosa aveva rilevato solo la presenza di minimi esiti vascolari nella regione lenticolare ed insulare sinistra; invece, alla RM eseguita alla fine del mese seguente era presente all'interno del canale acustico interno di sinistra una formazione a margini netti delle dimensioni di circa 4.7 x 4.4 x 4.8 mm, che occupava la porzione inferiore e il fondo del canale stesso e che assumeva omogeneamente il mdc iniettato per vena; il reperto appariva da riferire in prima ipotesi a neurinoma dell'VIII nervo cranico. La paziente è stata arruolata nell'ottobre del 2011,

quando all'audiometria tonale si rilevava un calo uditivo limitato agli 8 KHz, la cui soglia si attestava intorno ai 70 dB (esito della sordità improvvisa di esordio, che aveva coinvolto anche i 2 e i 4 KHz, le cui soglie si attestavano rispettivamente intorno ai 30 e ai 35 dB, con successivo recupero limitato a queste due ultime frequenze). I potenziali evocati uditivi mostravano, come quelli effettuati 3 mesi prima, in seguito ai quali era stata richiesta la RM, una risposta normale a destra per stimolazione a 120 dB SPL, e a sinistra, a parità di stimolazione, un aumento delle latenze assolute della III e della V onda, con un aumento delle latenze interpicco I-III e I-V e un IT5 positivo, mentre risultava conservata la latenza interpicco III-V. Era invece presente una normale risposta vestibolo-collica del nervo vestibolare inferiore bilateralmente ai cVEMPs, anche se la risposta a sinistra mostrava una ampiezza leggermente inferiore rispetto a quella di destra. Infine, all'HST era presente un nistagmo deficitario con recovery, all'HIT si rilevava la presenza di un saccadico di recupero ma solo nelle prime rotazioni della testa verso il lato affetto, e dopo iperventilazione compariva un chiaro nistagmo irritativo.

Rientra in questo gruppo anche il caso di una paziente, di 67 anni, presentatasi alla nostra osservazione nel luglio del 2011, lamentando un'ipoacusia ingravescente più accentuata a sinistra, con acufeni diffusi in testa e senso di autofonia; non riferiva, invece, disturbi dell'equilibrio. La RM richiesta a questa paziente direttamente, senza prima effettuare uno studio con gli ABR, dato l'andamento lentamente ingravescente dell'ipoacusia e l'evidente asimmetria della soglia audiometrica tonale, mostrava dal lato di sinistra, nelle immagini T2 volumetriche, una scarsa rappresentazione del segnale relativo al labirinto membranoso in corrispondenza del giro basale della coclea; a tale livello nelle immagini dopo somministrazione di mdc si riconoscevano aspetti di impregnazione; i reperti descritti orientavano in prima ipotesi per la presenza di uno schwannoma cocleare del giro basale della coclea che sembrava minimamente slargato

nella porzione intermedia (Fig. 56, Fig. 57, Fig. 58). La paziente è stata selezionata per

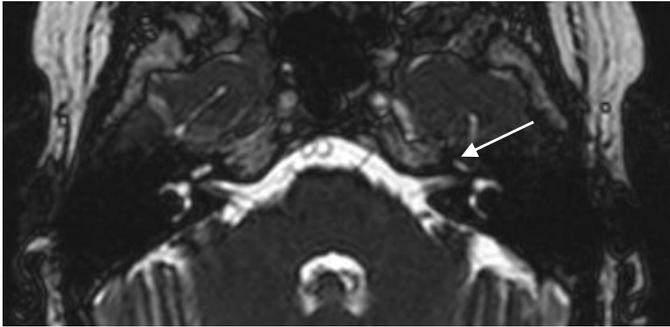


Fig. 56. Schwannoma cocleare sinistro (scansione assiale): scarsa rappresentazione del segnale del giro basale della coclea (freccia) nelle immagini T2-pesate.

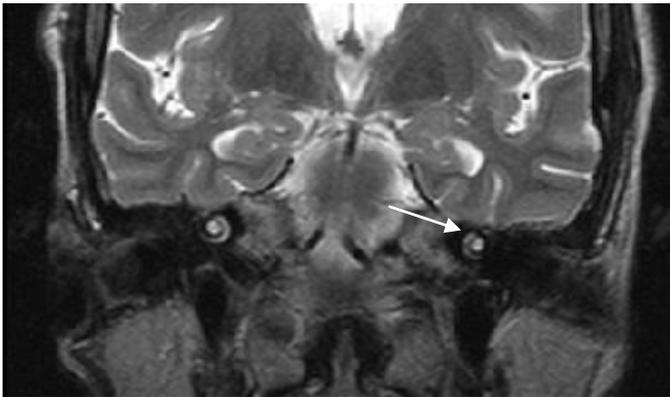


Fig. 57. Schwannoma cocleare sinistro (scansione coronale): scarsa rappresentazione del segnale del giro basale della coclea (freccia) nelle immagini T2-pesate.

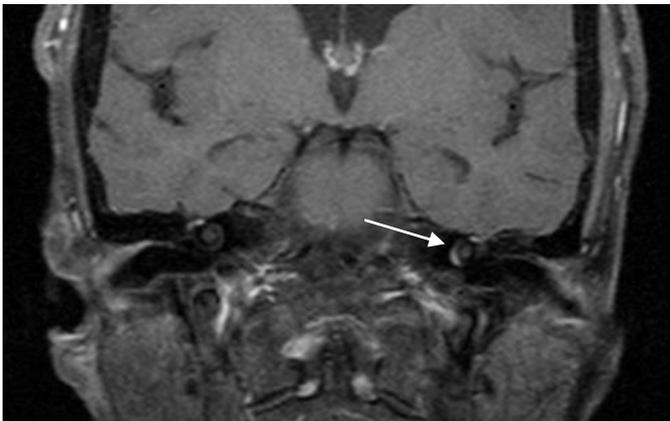


Fig. 58. Schwannoma cocleare sinistro (scansione coronale): iperintensità del segnale del giro basale della coclea (freccia) nelle immagini T1-pesate con mezzo di contrasto.

il nostro studio nel novembre 2011, quando da un punto di vista audiometrico presentava una ipoacusia neurosensoriale sinistra in discesa sui toni medio-acuti, con una soglia media (0.5, 1, 2 e 4 KHz) di 46.25 dB. Gli ABR, eseguiti in questo caso a posteriori ai fini del nostro studio, mostravano una normale risposta a destra a 110 dB SPL come intensità di stimolazione, mentre a sinistra a 130 dB SPL erano riconoscibili solo la III e la V onda del pattern, ma con valori di latenza, assolute e interpicco, nei limiti della norma, seppure di ampiezza ridotta rispetto alle controlaterali. Nella stessa

paziente si rilevava invece un'assenza di risposta a sinistra ai cVEMPs. I test otoneurologici bedside consentivano di rilevare solo la presenza di un nistagmo irritativo dopo iperventilazione, mentre risultavano negativi sia l'head impulse test che l'head shaking test.

Il gruppo di 7 pazienti in cui il neurinoma dell'acustico era stato scoperto da specialisti del territorio era costituito da 4 femmine, con un'età massima di 79 anni, un'età minima di 55 anni e un'età media di 63.3 anni, e 3 maschi con un'età massima, minima e media rispettivamente di 72, 45 e 60.5 anni.

In particolare, una donna di 55 anni giungeva alla nostra osservazione nel dicembre 2011, con una RM dell'encefalo eseguita nel maggio dello stesso anno e nella quale si apprezzava in corrispondenza del fondo del canale acustico interno di destra una piccola formazione ipointensa, omogenea, che occupava l'intero diametro del canale, senza modificarne i profili, e che dopo contrasto presentava un intenso enhancement; tale reperto era da attribuire con tutta probabilità ad un neurinoma dell'VIII nervo cranico. La paziente, sottoposta ad audiometria tonale, presentava una ipoacusia neurosensoriale destra in discesa sui toni medio-acuti con una soglia media (0.5, 1, 2 e 4 KHz) di 40 dB. Gli ABR mostravano una normale risposta a sinistra a 110 dB SBL, mentre risultava assente tutto il pattern delle onde a destra, anche per stimolazione a 130 dB SPL. Era invece presente una normale risposta vestibolo-collica del nervo vestibolare inferiore bilateralmente, pur con una minore ampiezza del complesso p13-n23 di destra rispetto a quello di sinistra. La paziente presentava inoltre un intenso nistagmo irritativo seguito da un piccolo nistagmo deficitario all'HST, un HIT negativo e un violento nistagmo irritativo al test di iperventilazione.

Un'altra donna, di 75 anni, veniva arruolata nel febbraio del 2011; si trattava di una paziente che arrivava a noi con una RM eseguita nell'ottobre dell'anno precedente e in cui, in corrispondenza del condotto uditivo interno di sinistra, era riconoscibile una

formazione nodulare di 3 x 5 mm circa, indissociabile dal pacchetto acustico-facciale e captante il mdc, riferibile a piccolo neurinoma intracanalare (tale reperto era stato documentato per la prima volta nel 2008 ed era rimasto sostanzialmente invariato, per dimensioni, morfologia e caratteristiche di segnale, ai controlli successivi). L'audiogramma tonale di questa paziente mostrava una ipoacusia neurosensoriale sinistra in discesa sui toni medio-acuti, la cui soglia media per le frequenze di 500, 1000, 2000 e 4000 Hz si attestava intorno ai 66.25 dB. All'esame ABR, inoltre, si rilevava una normale risposta a destra a 110 dB SPL di intensità di stimolazione, mentre a sinistra a 110 dB SPL il tracciato era completamente desincronizzato, a 120 e 130 dB SPL erano riconoscibili tutte le onde del pattern, con un aumento della latenza della III e della V onda, un aumento dell'I-III e dell'I-V e un IT5 positivo. Era presente invece una normale risposta vestibolo-collica del nervo vestibolare inferiore bilateralmente, seppure il complesso p13-n23 di sinistra fosse leggermente meno ampio di quello di destra. I test otoneurologici di bedside examination (HST, HIT e test di iperventilazione) erano tutti negativi.

Andando ancora più a ritroso nel tempo, nel novembre 2010 veniva selezionata per lo studio una donna di 71 anni, che 8 mesi prima aveva eseguito una RM dell'encefalo, dalla quale risultava che la cisterna dell'angolo ponto-cerebellare di destra era occupata da una lesione espansiva extracerebrale, rotonda, con diametro massimo di circa 11 mm, e che emergeva dal meato acustico interno adiacente (non si evidenziava comunque effetto di massa sul tronco-encefalo); nelle immagini ottenute dopo mdc, inoltre, la lesione in fossa cranica posteriore mostrava un intenso e omogeneo incremento di segnale che ne suggeriva la natura neurinomatosa: il radiologo concludeva pertanto per uno schwannoma del pacchetto acustico-facciale di destra con importante componente nella cisterna ponto-cerebellare. Peraltro, ad una RM di controllo effettuata 6 mesi dopo, appariva del tutto imm modificata, per dimensioni,

morfologia, caratteristiche di segnale e modalità di impregnazione, la formazione di tipo neurinomatosa a sviluppo intracanalare e cisternale, che occupava pressoché completamente il canale acustico interno, mentre con la sua componente cisternale, a morfologia tondeggiante di circa 1 cm, giungeva a ridosso del peduncolo cerebellare medio di destra (quest'ultimo non era deformato e non presentava alcuna alterazione di segnale). L'audiometria tonale di questa paziente mostrava un'ipoacusia neurosensoriale destra in discesa sui toni acuti, con soglie a 25, 45 e 65 dB rispettivamente sui 2, 4 e 8 KHz. Ai potenziali evocati uditivi si rilevava, per stimolazione a 120 dB SPL, un aumento bilaterale della latenza assoluta della III onda del pattern e della latenza interpico I-III. Riguardo ai potenziali evocati vestibolari miogeni, invece, l'esame mostrava un'assenza di risposta vestibolo-collica per stimolazione dell'orecchio destro. La paziente presentava inoltre un chiaro saccadico di recupero per rapida rotazione della testa verso il lato affetto, e un evidente nistagmo deficitario dopo iperventilazione, mentre risultava negativo il test di scuotimento cefalico.

L'ultima donna di questo secondo gruppo di pazienti aveva 79 anni, ed era stata inserita nello studio nel luglio del 2011, in quanto una RM eseguita 2 mesi prima documentava la presenza a livello della metà esterna del canale acustico interno di destra una formazione nodulare (5 mm circa) che subiva intensa impregnazione dopo somministrazione di mezzo di contrasto paramagnetico per vena: tale reperto era compatibile con un piccolo schwannoma del pacchetto acustico-facciale di destra. La paziente presentava una ipoacusia neurosensoriale destra pantonale, con una soglia media (500, 1000, 2000 e 4000 Hz) di 61.25 dB. Sottoposta allo studio dei potenziali evocati uditivi, si evidenziava la presenza di una normale risposta a sinistra per stimolazione a 110 dB SPL, mentre a destra a parità di stimolazione risultavano dubbie tutte e tre le onde principali del pattern, peraltro con uno slatenzamento della III e della

V onda, un aumento dell'I-III e dell'I-V e un IT5 positivo, e per stimolazione a 120 e 130 dB si rilevava invece una desincronizzazione del tracciato. I cVEMPs mostravano una buona risposta vestibolo-collica del nervo vestibolare inferiore bilateralmente. Alla bedside examination risultava positivo solo il test di iperventilazione, per la comparsa di un piccolo nistagmo irritativo, mentre erano negativi sia l'HIT che l'HST.

Gli altri pazienti di questo gruppo erano tre uomini, dei quali uno aveva 72 anni, uno 45 anni e uno 52 anni. Il primo di questi si era presentato a noi nel novembre del 2011, con una RM eseguita nel luglio dello stesso anno, e che mostrava la presenza di un espanso extra-assiale con morfologia a “cono di gelato”, localizzato all'interno del canale uditivo interno di destra, che appariva slargato; la componente aggettante nella cisterna dell'angolo ponto-cerebellare corrispondente (diametri massimi di circa 16 x 12 mm) non determinava effetto massa sul peduncolo cerebellare medio ipsilaterale e presentava una intensa impregnazione contrastografica, con una piccola area ipointensa centrale: il reperto appariva riferibile in prima ipotesi a neurinoma dell'acustico, e appariva sostanzialmente invariato rispetto ad una precedente RM eseguita 4 mesi prima. All'esame audiometrico tonale si rilevava la presenza di una ipoacusia neurosensoriale pantonale destra, la cui soglia media calcolata sulle frequenze di 0.5, 1, 2 e 4 KHz si attestava intorno ai 60 dB. All'esame ABR, a sinistra per stimolazione a 120 dB SPL sembravano riconoscersi la III e la V onda del pattern, con valori di ampiezza e latenze, assolute e interpicco, nei limiti della norma, mentre a destra per stimolazione a 130 dB SPL il tracciato appariva completamente desincronizzato e non sembrava riconoscersi alcuna onda del pattern. Anche i cVEMPs risultavano positivi, per l'assenza di risposta a destra. Infine, il paziente presentava un piccolo nistagmo deficitario all'head shaking, un piccolissimo nistagmo dello stesso tipo all'iperventilazione e un HIT debolmente positivo per rotazione della testa verso il lato patologico.

Il secondo paziente era giunto alla nostra osservazione nel dicembre del 2009, essendo stato sottoposto ad una RM dell'encefalo nel giugno dello stesso anno, dalla quale risultava che nelle sequenze T2 dipendenti, nel canale acustico interno di destra, era presente una circoscritta e sfumata ipointensità di segnale, e dopo somministrazione di mdc per via endovenosa, al suo interno si apprezzava una piccola formazione che si impregnava intensamente ed in maniera omogenea; il reperto era da riferire a schwannoma intracanalare dell'VIII nervo cranico. Ad una RM eseguita 2 mesi più tardi, la piccola formazione neurinomatosa presente a livello del canale acustico interno di destra (6-7 mm), e che subiva una evidente impregnazione dopo somministrazione di contrasto paramagnetico per vena, appariva del tutto immodificata (era inoltre libera la cisterna dell'angolo ponto-cerebellare corrispondente). Il paziente veniva quindi sottoposto ad audiometria tonale, dalla quale risultava una ipoacusia neurosensoriale destra pantonale, con una soglia media per le frequenze di 0.5, 1, 2 e 4 KHz pari a 68.75 dB. Il tracciato ABR di questo paziente mostrava una normale risposta a sinistra per stimolazione a 110 dB SPL e un'assenza di tutte le onde del pattern a destra alla massima intensità di stimolazione (130 dB SPL). Analogamente, i potenziali evocati vestibolari miogeni documentavano un'assenza di risposta a destra. Riguardo ai test otoneurologici, all'HST compariva un piccolo nistagmo deficitario, l'HIT risultava negativo e al test di iperventilazione era presente un più chiaro nistagmo deficitario.

Il terzo paziente era stato arruolato nel novembre del 2009, per la presenza alla RM eseguita due mesi prima di un neurinoma endocanalare dell'acustico a destra, di 7.9 x 5.4 mm. Tale reperto era già noto e risaliva all'agosto del 2008, quando la RM dell'encefalo mostrava la presenza di una neoformazione rotondeggiante, di circa 5 mm di diametro, nella porzione distale del meato acustico interno di destra, ad intensa ed omogenea impregnazione contrastografica; il reperto appariva suggestivo per un neurinoma dell'acustico appunto. Anche una RM eseguita nel marzo del 2009

confermava la presenza di una piccola formazione espansiva sul fondo del canale acustico interno di destra, le cui dimensioni massime erano all'epoca di 7 mm. L'ultima RM di controllo risaliva al maggio del 2010, e confermava la presenza di una formazione espansiva che occupava il canale acustico interno di destra (con un diametro, in quella fase, di 5.5 x 8.6 mm). Al momento dell'inserimento nello studio, il paziente mostrava all'audiometria tonale una ipoacusia neurosensoriale in discesa, con una soglia pari a 30, 35, 40, 45, 50, 75 e 80 dB rispettivamente sui 125, 250, 500, 1000, 2000, 4000, e 8000 Hz. I potenziali evocati uditivi erano presenti e normali a sinistra a 110 dB SPL, mentre era completamente assenti a destra a 120 dB SPL. Viceversa, si rilevava una normale risposta vestibolo-collica del nervo vestibolare inferiore bilateralmente, sebbene il complesso p13-n23 di destra presentasse una ampiezza leggermente inferiore rispetto a quello di sinistra. L'HST era negativo, all'HIT si osservavano pochi piccoli saccadici di recupero nelle rotazioni della testa verso l'orecchio patologico, e al test di iperventilazione compariva un piccolo nistagmo irritativo.

Rimane da considerare un ultimo gruppo di 4 pazienti, due maschi e due femmine, inviati alla nostra osservazione dalla S.O.D. di Radiologia, in 3 casi di Careggi e in 1 caso del Centro Traumatologico Ortopedico, con una RM che documentava la presenza di un neurinoma dell'acustico.

Una delle due pazienti, di 55 anni, ci era stata inviata nel marzo del 2010. Alla RM dell'encefalo, che risaliva a qualche giorno prima, era presente uno schwannoma vestibolare destro (con diametri di 6 x 9 x 12 mm), che originava dal forame acustico interno e si sviluppava nella cisterna dell'angolo ponto-cerebellare; si rilevava inoltre un minimo contatto sul peduncolo cerebellare intermedio adiacente, senza nessun coinvolgimento del cervelletto. La paziente presentava all'audiometria tonale una ipoacusia neurosensoriale destra su tutte le frequenze, tranne che sui 125 e 250 Hz, con

una soglia media per le frequenze di 500, 1000, 2000 e 4000 Hz di 55 dB. Agli ABR si rilevava un tracciato normale a sinistra per stimolazione a 120 dB SPL, mentre a destra a 130 dB SPL si documentava un aumento delle latenze assolute della III e della V onda del pattern, con un aumento delle latenze interpico I-III e I-V, un IT5 positivo, e un III-V invece conservato. Del tutto normale appariva invece la risposta vestibolo-collica bilateralmente allo studio dei potenziali evocati vestibolari miogeni. Altrettanto normali risultavano i 3 test otoneurologici, HST, HIT e test di iperventilazione.

L'altra paziente, di 59 anni, era arrivata a noi nell'aprile del 2010. La sua RM, eseguita il mese precedente, mostrava a livello del canale acustico interno di destra una piccola neoformazione del nervo acustico di circa 6 mm, che si impregnava marcatamente dopo mdc ev, reperto riferibile a schwannoma intracanalare dell'acustico. All'esame audiometrico tonale era presente una ipoacusia neurosensoriale destra, che interessava selettivamente i 500, i 1000, i 4000 e gli 8000 Hz, le cui soglie si attestavano rispettivamente sui 35, 30, 55 e 25 dB, ed era bilaterale e sostanzialmente simmetrica. I potenziali evocati uditivi erano presenti e normali bilateralmente per stimolazione a 110 dB SPL. Altrettanto presenti e normali risultavano i potenziali evocati vestibolari miogeni (solo leggermente meno ampi quelli di destra). Dei test bedside, l'unico positivo era il test di iperventilazione, che evocava un piccolo nistagmo deficitario, mentre erano negativi sia il test di scuotimento cefalico che il test di rotazione rapida della testa.

Uno dei due pazienti di questo gruppo, di 41 anni, era stato inviato alla nostra osservazione nel novembre del 2011, con una RM di 2 mesi prima, in cui a livello del pacchetto stato-acustico di sinistra si evidenziava una modularità di circa 1 cm, preminentemente localizzata in sede intracanalare, e che dopo mdc ev mostrava un omogeneo potenziamento del segnale T1; il reperto era compatibile con una lesione espansiva extra-assiale riferibile a neurinoma. Al momento dell'arruolamento nello

studio, il paziente era stato sottoposto ad audiometria tonale, che mostrava solo un modesto calo uditivo di tipo neurosensoriale sui 2 KHz a sinistra, con una soglia a 30 dB. Lo studio ABR risultava normale a destra a 110 dB SPL, mentre a sinistra a parità di stimolazione era presente un aumento delle latenze assolute della III e della V onda, oltre che degli interpicchi I-III e I-V, e un IT5 positivo (conservata invece la latenza interpicco III-V). I cVEMPs mostravano una normale risposta bilateralmente, con una ampiezza del complesso p13-n23 di sinistra solo leggermente inferiore rispetto a quello di destra. All'HST era presente un piccolo nistagmo deficitario, l'HIT era negativo, e al test di iperventilazione compariva un piccolo nistagmo irritativo.

L'ultimo paziente della nostra casistica, di 59 anni, si era presentato presso i nostri ambulatori nel novembre del 2011 per la presenza alla RM dell'encefalo, eseguita il mese precedente, di una piccola formazione nodulare isointensa alle strutture nervose, di circa 7 mm di dimensioni, nella porzione più laterale del canale acustico interno di sinistra, riferibile a neurinoma intracanalare dell'acustico (peraltro, il paziente nella stessa occasione aveva prima effettuato una TC del cranio ed encefalo, risultata negativa). Al momento dell'inserimento nello studio, il paziente presentava all'audiometria tonale una ipoacusia neurosensoriale sinistra in discesa sui toni medio-acuti, con una soglia media (0.5, 1, 2 e 4 KHz) di 48.75 dB. Agli ABR, a fronte di una normale risposta a destra per stimolazione a 110 dB SPL, si rilevava una desincronizzazione completa del tracciato a sinistra, con assenza di tutte le onde del pattern, a 130 dB SPL. Era invece presente il riflesso vestibolo-collico bilateralmente allo studio dei cVEMPs, anche se la risposta di sinistra era evidentemente meno ampia rispetto a quella di destra. Infine, tutti i 3 i test otoneurologici (HST, HIT e test di iperventilazione) risultavano negativi.

## **18. Discussione**

Sebbene la RM con gadolinio rappresenti il gold standard per la diagnosi di neurinoma dell'acustico, gli ABR costituiscono una metodica di screening utile per la selezione dei pazienti da sottoporre ad un approfondimento per immagini.

I potenziali evocati uditivi, però, hanno una bassa sensibilità se la neoformazione ha dimensioni inferiori ai 2 cm: per i tumori che hanno una componente extracanalare più piccola di 1.5 cm, per esempio, Hashimoto e collaboratori riportano una percentuale di falsi negativi di circa il 22%<sup>4</sup>; analogamente, Wilson e collaboratori rilevano una sensibilità pari a circa il 67% per i tumori a localizzazione esclusivamente intracanalare<sup>5</sup>.

Per aumentare la sensibilità degli ABR, intorno alla fine degli anni '90, Don e collaboratori<sup>6</sup> hanno implementato una nuova metodica di registrazione delle risposte evocate, i cosiddetti ABR "staked"; più recentemente Dort e collaboratori<sup>7</sup> hanno proposto, allo stesso fine, la tecnica degli ABR "power spectrum", come nuovo approccio per la valutazione dei pazienti con sintomi audiologici monolaterali.

Noi, invece, con il nostro studio abbiamo voluto verificare se era possibile ottenere una sensibilità più alta rispetto a quella dei soli ABR, nella diagnostica di screening del neurinoma dell'acustico, associando questo esame ad altri test di nostra pertinenza. In particolare, abbiamo pensato di combinare i potenziali evocati uditivi con tre test otoneurologici bed-side (HST, HIT e test di iperventilazione), e un esame elettrofisiologico, (i cVEMPs).

A questo scopo, presso la cattedra di Audiologia dell'Università degli Studi di Firenze, nel periodo che va da ottobre 2009 a dicembre 2011, abbiamo selezionato 15 pazienti con neurinoma dell'acustico di dimensioni inferiori ai 2 cm, documentato alla RM.

### *18.1 Aspetti generali*

In accordo con quanto riportato in letteratura<sup>17</sup>, anche nella nostra casistica si rileva una prevalenza del sesso femminile tra i pazienti con neurinoma dell'VIII nervo cranico, sebbene si tratti di un gruppo selezionato di pazienti, quelli con un neurinoma di dimensioni inferiori a 2 cm, tra tutti quelli che si sono presentati alla nostra osservazione con questo tipo di patologia nel periodo considerato.

Anche l'età media dei nostri pazienti (60.6 anni) è in linea con la letteratura: Selesnick e Jackler, in particolare, riportano una età media di insorgenza di circa 50 anni<sup>21</sup>; inoltre, considerando il solo gruppo di pazienti di sesso femminile, si tratta di donne tutte in età post-menopausale, in accordo con quanto riportato da Howitz e collaboratori<sup>17</sup>.

Per semplicità abbiamo suddiviso i nostri pazienti in tre gruppi: il primo gruppo era composto da 4 donne, in cui la diagnosi di neurinoma dell'acustico era stata posta presso i nostri ambulatori; il secondo gruppo comprendeva 7 pazienti, in cui il neurinoma dell'acustico era stato scoperto altrove da altri specialisti che poi avevano inviato i pazienti alla nostra osservazione; il terzo gruppo, infine, era costituito da 4 pazienti che erano arrivati a noi dalla S.O.D. di Radiologia, di Careggi o del Centro Traumatologico Ortopedico, dove avevano eseguito una RM dell'encefalo che documentava la presenza di un neurinoma dell'VIII nervo cranico.

Del primo gruppo di pazienti, 4 donne, trattandosi di pazienti visitate presso i nostri ambulatori, abbiamo a disposizione anche le informazioni anamnestiche relative al quadro clinico con cui il neurinoma si era manifestato. In tutti i casi erano presenti sia ipoacusia che acufeni dal lato affetto. Inoltre, in tutti i casi tranne uno, alla sintomatologia audiologica si associavano disturbi vertiginosi e/o posturali. L'ipoacusia era esordita come sordità improvvisa in 2 casi, mentre aveva avuto un decorso lentamente ingravescente negli altri 2; uno di questi ultimi 2 casi era quello in cui

mancava la sintomatologia vestibolare. Nessuna delle 4 pazienti riferiva sintomi diversi da quelli audiologici e/o vestibolari.

Di solito nei pazienti con neurinoma dell'acustico l'ipoacusia mostra un peggioramento graduale nel corso degli anni, fino ad arrivare alla anacusia. L'ipoacusia progressiva è dovuta alla compressione ab estrinseco delle fibre della branca cocleare dell'VIII nervo cranico da parte del tumore, che in alcuni casi può anche infiltrare il nervo; in altri casi è importante, piuttosto, il ridotto apporto ematico al nervo cocleare o alla coclea, per compressione dei vasa nervorum. Tuttavia il neurinoma dell'acustico si può manifestare anche in modo atipico dal punto di vista audiologico, per esempio con una sordità improvvisa, che secondo Selesnick e Jackler<sup>21</sup> si verifica in circa il 26% dei casi; percentuali sovrapponibili sono riportate anche da Matthies e collaboratori<sup>79</sup>. La sordità improvvisa è dovuta più probabilmente ad uno spasmo o ad una occlusione di uno dei rami cocleari dell'arteria uditiva interna, indotti dalla compressione da parte del neurinoma. Questo tipo di sordità può anche andare incontro ad un recupero spontaneo, come riportato da Berg e collaboratori<sup>80</sup>, ed è per questo motivo che è opportuno cercare questo tipo di tumore anche nei pazienti che si presentano con una sordità improvvisa, e anche se questa regredisce.

Raramente il paziente con neurinoma dell'acustico riferisce la presenza di una sintomatologia tipicamente vertiginosa; secondo uno studio condotto da Selesnick e Jackler<sup>21</sup>, la vertigine è presente solo nel 19% dei casi. Inoltre, in molti di questi pazienti il tumore è in genere di piccole dimensioni, mentre i neurinomi più grandi più difficilmente provocano una vera vertigine, sebbene questa possa essere presente nella storia pregressa di alcuni di loro; quindi la vertigine è un sintomo precoce nella evoluzione naturale del neurinoma, e diventa sempre meno frequente all'aumentare delle dimensioni del tumore. Probabilmente la vertigine è dovuta al danno a carico

delle fibre del nervo vestibolare o all'interruzione dell'apporto ematico al labirinto membranoso.

Più frequentemente il paziente con neurinoma dell'acustico riferisce una sensazione di disequilibrio, che secondo lo studio di Selesnick e Jackler<sup>21</sup> è presente in circa la metà dei casi. Il disequilibrio si comporta diversamente rispetto alla vertigine, diventando più frequente nei tumori di dimensioni più grandi, e probabilmente è dovuto all'instaurarsi di un deficit vestibolare monolaterale che non viene corretto dai meccanismi di compenso, o alla presenza di segnali abnormi che il nervo vestibolare danneggiato dal neurinoma invia ai nuclei vestibolari ipsilaterali.

Di tutti e 15 i pazienti, invece, abbiamo a disposizione le immagini della RM, il tracciato dell'audiometria tonale e dei potenziali evocati uditivi, e i risultati dei test otoneurologici bed-side (HST, HIT e test di iperventilazione). Di una paziente, infine, manca la risposta dei cVEMPs.

## *18.2 RMN*

La RM dell'encefalo documentava in tutti i casi, tranne uno, la presenza di una lesione espansiva a carico dell'VIII nervo cranico, che tipicamente mostrava un enhancement più o meno omogeneo dopo somministrazione del mezzo di contrasto per via endovenosa; nell'unica paziente in cui il nervo cocleo-vestibolare appariva libero da patologia, la RM documentava la presenza di uno schwannoma cocleare. In tutti i pazienti selezionati la neoformazione presentava dimensioni inferiori ai 2 cm, anche nel caso di una componente extracanalare, e anche nel caso dello schwannoma cocleare. In particolare (Tab. 12), in 5 casi il neurinoma occupava solo il terzo laterale del condotto uditivo interno (Fig. 59), in 4 casi si sviluppava lungo tutto il condotto (Fig. 60) e in 5 casi aggettava nella cisterna dell'angolo ponto-cerebellare (Fig. 61; in 2

di questi pazienti la neof ormazione raggiungeva il peduncolo cerebellare medio, Fig. 62); nel caso dello schwannoma cocleare, infine, la neof ormazione occupava il giro basale della coclea (Fig. 56, Fig. 57, Fig. 58).

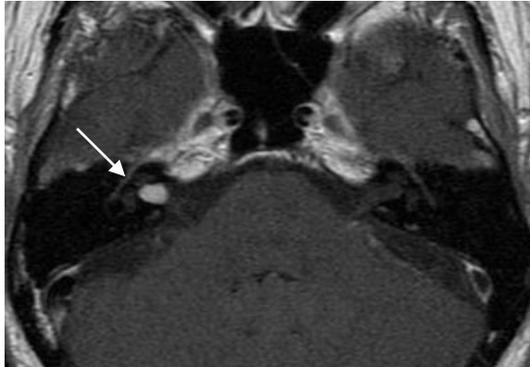


Fig. 59. Schwannoma vestibolare che occupa il terzo laterale del condotto uditivo interno (freccia).

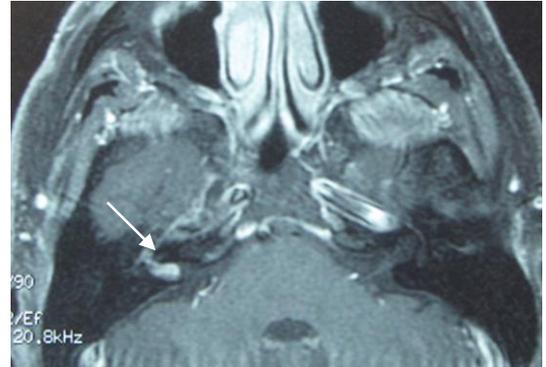


Fig. 60. Schwannoma vestibolare che si sviluppa lungo tutto il condotto uditivo interno (freccia).

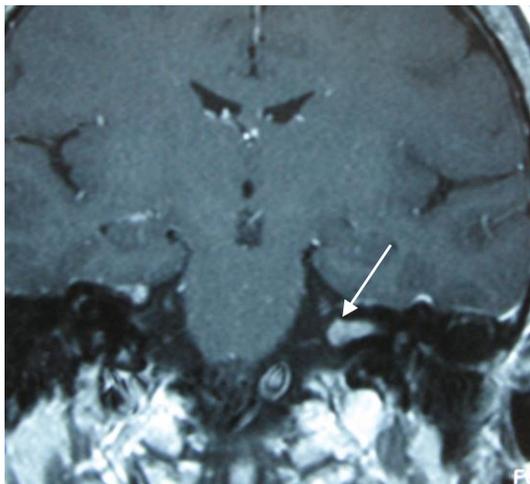


Fig. 61. Schwannoma vestibolare che si aggetta nell'angolo ponto-cerebellare (freccia).

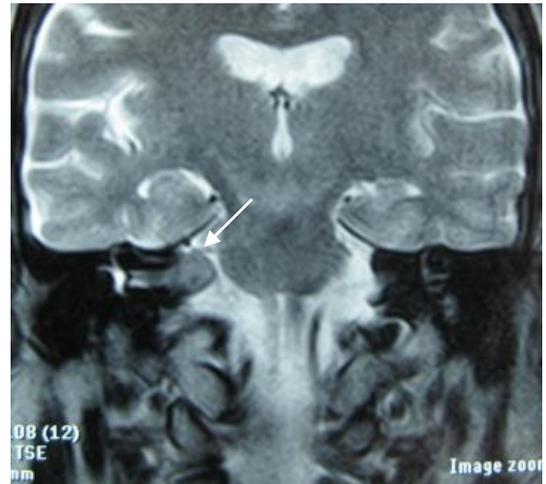


Fig. 62. Schwannoma vestibolare che si aggetta nell'angolo ponto-cerebellare e si avvicina al peduncolo cerebellare medio (freccia).

CUI laterale	5
CUI	4
CUI+APC	3
CUI+APC+PCM	2
coclea	1

Tab. 12. Sede del tumore (CUI: condotto uditivo interno; APC: angolo ponto-cerebellare; PCM: peduncolo cerebellare medio).

Un caso particolare è appunto quello della paziente del primo gruppo che non riferiva nessuna sintomatologia vertiginosa e/o posturale, ma si lamentava di una ipoacusia sinistra ingravescente con acufeni, e la cui RM mostrava una scarsa rappresentazione del segnale relativo al labirinto membranoso in corrispondenza del giro basale della coclea di sinistra nelle immagini T2 volumetriche, e dopo somministrazione del mdc documentava una impregnazione nella stessa partizione cocleare. Questo tipo di reperto orientava per la presenza di uno schwannoma cocleare del giro basale della coclea.

Gli schwannomi intracocleari sono tumori rari; in letteratura sono stati descritti meno di 100 casi<sup>326, 327</sup>. I neurinomi di solito interessano il nervo vestibolare o il nervo cocleare nel condotto uditivo interno e/o nell'angolo ponto-cerebellare, originando dalle cellule di Schwann perineurali, più spesso nel punto di giunzione tra queste e le cellule gliali nel condotto uditivo interno; ma le cellule di Schwann si trovano anche nel modiolo, vicino al ganglio spirale. Prima dell'avvento della RM, la diagnosi di questi tumori avveniva durante procedure chirurgiche effettuate per vari motivi sull'orecchio interno, o durante le autopsie; oggi, grazie soprattutto alle più recenti innovazioni nella tecnologia della RM, è possibile documentare la presenza anche di piccoli schwannomi intracocleari, e di rilevarne la localizzazione precisa<sup>328</sup>.

Un caso simile al nostro è stato descritto nel 2011 da Yoshida e collaboratori<sup>329</sup>: si trattava di una giovane ragazza di 19 anni, che come la nostra paziente riferiva una ipoacusia ingravescente da anni con acufene a destra, in assenza di sintomatologia vertiginosa e/o posturale; le immagini T1 e T2 pesate ottenute con una RM a 3 Tesla mostravano una neoformazione intracocleare, che si impregnava dopo somministrazione di gadolinio. In particolare, le ricostruzioni ricavate con le tecniche CISS (Costruttive Interference in the Steady State) e 3D rIR (three-Dimensional real Inversion Recovery) consentivano di stabilire che il tumore non aveva invaso il

condotto uditivo interno e che c'era uno spazio liquido, quindi libero da patologia, nel giro apicale della coclea. La paziente fu sottoposta ad exeresi per via transotica e l'esame istologico confermò la diagnosi di schwannoma.

Riguardo all'origine di questi tipi di tumori localizzati nella coclea sono state avanzate diverse ipotesi: il neurinoma può diffondere direttamente nella coclea dal modiolo o dal fondo del condotto uditivo interno, seguendo le vie dei liquidi endolabirintici, oppure può arrivare alla coclea indirettamente dal ganglio di Scarpa, attraverso le cavità vestibolari.

### *18.3 Audiometria tonale*

All'audiometria tonale solo una paziente presentava una anacusia, in tutti gli altri casi si rilevava una ipoacusia neurosensoriale. Dei 14 pazienti ipoacusici, 6 presentavano una ipoacusia in discesa (in un caso su tutte le frequenze, in 4 casi sui toni medio-acuti e in un caso solo sulle frequenze acute); 4 pazienti presentavano una ipoacusia pantonale, con una soglia media calcolata sulle frequenze di 500, 1000, 2000 e 4000 Hz rispettivamente di 60, 61.25, 68.75 e 75 dB; in 4 pazienti, infine, era presente una ipoacusia che interessava selettivamente i 2 KHz in un caso, gli 8 KHz in un altro caso, i 500, 1000, 4000 e 8000 Hz in un caso e tutte le frequenze tranne i 125 e i 500 Hz in un altro caso (Tab. 13).

anacusia	1
ipoacusia in discesa	6
ipoacusia pantonale	4
ipoacusia selettiva	4

Tab. 13. Audiometria tonale.

L'audiogramma di un paziente con neurinoma dell'acustico mostra in genere una perdita uditiva che inizialmente interessa preferenzialmente i toni acuti; questo è il caso di uno solo dei nostri pazienti, in cui la diagnosi era stata posta 8 mesi prima. Successivamente la soglia audiometrica peggiora progressivamente interessando anche le altre frequenze, pur mantenendo in genere un andamento in discesa, come in 6 casi del nostro gruppo.

Sono comunque descritti in letteratura anche casi di ipoacusia "in salita", per un coinvolgimento prevalente dei toni gravi, o anche delle ipoacusie cosiddette "a corda molle"<sup>78</sup>.

#### *18.4 ABR*

Riguardo ai potenziali evocati uditivi (Tab. 14), questi risultavano assenti in 6 pazienti: di questi, 3 presentavano una ipoacusia in discesa (in un caso su tutte le frequenze, con una soglia rispettivamente di 30, 35, 40, 45, 50, 75 e 80 dB sui 125, 250, 500, 1000, 2000, 4000, e 8000 Hz; in 2 casi sui toni medio-acuti, con una soglia media sui 500, 1000, 2000 e 4000 Hz di 40 e 48.75 dB); 3 pazienti presentavano invece una ipoacusia pantonale (con una soglia media calcolata sui 500, 1000, 2000 e 4000 Hz di 75, 68.75 e 60 dB).

In 5 casi si rilevava una risposta tipica di patologia retrococleare, cioè un aumento delle latenze assolute della III e della V onda del pattern e un aumento delle latenze interpico I-III e I-V, con un III-V conservato e un IT5 positivo. Due di questi pazienti presentavano una ipoacusia limitata ad una sola frequenza (i 2 KHz in un caso, con una soglia a 30 dB, e gli 8 KHz nell'altro caso, con una soglia a 70 dB); in un altro di questi pazienti il tracciato mostrava una desincronizzazione all'aumentare dell'intensità di stimolazione (si trattava del paziente con ipoacusia pantonale la cui soglia media si

attestava sui 61.25 dB); gli altri due pazienti presentavano una ipoacusia su tutte le frequenze tranne che sui 125 e 500 Hz, con una soglia media di 55 dB, in un caso, e una ipoacusia in discesa, con una soglia media di 66.25 dB, nell'altro caso.

La paziente con ipoacusia in discesa che interessava solo i toni acuti mostrava all'esame ABR un aumento della latenza assoluta della III onda e della latenza interpicco I-III da entrambi i lati.

In due casi, invece, si evidenziava una normale risposta ABR non solo dal lato sano, ma anche dal lato affetto: di questi due pazienti, uno presentava un'ipoacusia selettiva sui 500, 1000, 4000 e 8000 Hz, con una soglia rispettivamente a 35, 30, 55 e 25 dB, l'altro presentava una ipoacusia in discesa sui toni medio-acuti, con una soglia media di 46.25 dB. Quest'ultimo caso è quello della paziente con lo schwannoma localizzato nel giro basale della coclea, che come era lecito aspettarsi aveva provocato una ipoacusia neurosensoriale, in discesa sui toni acuti, senza segni di interessamento retrococleare.

Nell'unica paziente anacusica i potenziali uditivi non sono stati eseguiti, non essendoci le condizioni per evocare una risposta.

assenti	6
> III e V, > I-III e I-V, III-V normale e IT5 positivo	5
> III e I-III bilaterale	1
normali	2
non eseguiti	1

Tab. 14. ABR.

Gli ABR, quindi, risultavano positivi in 12 casi su 15 (12 su 14 se escludiamo la paziente in cui gli ABR non sono stati eseguiti, con una sensibilità dell'85.7%).

Inizialmente per i potenziali evocati uditivi è stata riportata una sensibilità maggiore del 90% nella detezione dei neurinomi dell'acustico. Selters e Brackmann<sup>330</sup>, in particolare, hanno rilevato un aumento della differenza interaurale della latenza della onda V in 35 pazienti su 36, e l'unico caso in cui non era presente questo tipo di reperto era quello di un paziente con neurinoma bilaterale. Analogamente, Josey e collaboratori<sup>331</sup> hanno riportato una sensibilità del 97%. Tuttavia, nel primo studio solo un tumore aveva un diametro di 0.8 cm, gli altri erano tutti più grandi, mentre nel secondo gruppo di pazienti la maggior parte dei tumori aveva un diametro compreso tra 1.5 e 3 cm; quindi in entrambi i casi si trattava di neurinomi di dimensioni piuttosto grandi, sicuramente maggiori rispetto a quelli del nostro gruppo di pazienti. Invece, se consideriamo i tumori di dimensioni più piccole, Gordon e Cohen<sup>332</sup> riportano per i neurinomi più piccoli di 1 cm una sensibilità del 69%. Questi risultati sono in accordo con quanto rilevato da Schmidt e collaboratori<sup>333</sup> in uno studio condotto nel 2001 su 58 pazienti con neurinoma dell'acustico, in cui è riportata una sensibilità del 58% per i tumori di dimensioni uguali o inferiori a 1 cm.

Peraltro, considerando complessivamente i risultati dei potenziali evocati uditivi in relazione al tipo di ipoacusia dei nostri pazienti, si rileva una estrema variabilità di comportamento, potendo ciascun paziente presentare una risposta normale, assente, o tipica di patologia retrococleare, indipendentemente dal tipo di curva audiometrica.

Quest'ultimo aspetto è perfettamente in linea con quanto rilevato da Schmidt e collaboratori<sup>333</sup>.

Due pazienti del nostro gruppo presentavano un ABR normale, nonostante la presenza di un neurinoma dell'acustico, seppure di piccole dimensioni (in un caso di 6 mm e nell'altro caso maggiore di 1 cm, ma minore di 2 cm); questi due pazienti comportano una percentuale di falsi negativi del 14.3%.

I primi studi riportati in letteratura attribuivano agli ABR percentuali di falsi negativi pari a circa il 5%<sup>334</sup>. In realtà, la sensibilità dei potenziali evocati uditivi in questo tipo di patologia è direttamente proporzionale alle dimensioni del tumore, e una percentuale variabile di neurinomi intracanalari, o extracanalari, se di dimensioni medio-piccole, possono sfuggire alla identificazione con questo tipo di indagine; a questo proposito, Don e collaboratori<sup>6</sup> riportano una percentuale di falsi negativi che arriva al 37% per i neurinomi localizzati nel condotto uditivo interno, mentre secondo uno studio di Wilson e collaboratori<sup>335</sup> i falsi negativi si attestano intorno al 9-11% per i neurinomi a sviluppo extracanalare e di dimensioni inferiori ai 2 cm.

Se escludiamo i due casi con ABR normale e l'unico caso in cui i potenziali evocati uditivi non sono stati eseguiti per la presenza di una anacusia, i rimanenti 12 pazienti presentavano un'assenza del tracciato in 6 casi, e un aumento delle latenze assolute della III e della V onda del pattern, un aumento delle latenze interpicco I-III e I-V, una normale latenza interpicco III-V e una differenza interaurale di latenza assoluta della V onda maggiore di 0.2 msec in 5 casi (a questi ultimi si aggiunge la paziente che mostrava un aumento bilaterale della latenza assoluta della III onda e della latenza interpicco I-III).

Questo risultato è solo in parte in linea con quanto riportato in uno studio condotto nel 2007 da Montaguti e collaboratori<sup>336</sup> su due gruppi di pazienti con ipoacusia neurosensoriale monolaterale, entrambi con ABR positivi, ma uno con neurinoma documentato dalla RM dell'encefalo, l'altro con RM negativa per patologia dell'angolo ponto-cerebellare. Secondo questi Autori, tra le alterazioni rilevabili allo studio dei potenziali evocati uditivi, solo l'assenza completa di risposta non giustificata dalla soglia audiometrica tonale e la presenza della sola I onda del pattern correlano con un'alta probabilità di presenza di neurinoma dell'acustico; il primo tipo di alterazione, infatti, è stato riscontrato nel 18% dei pazienti con neurinoma e nell'1.5% di quelli

senza neurinoma, e il secondo tipo di alterazione è stato rilevato rispettivamente nel 14% e nello 0.7% dei due gruppi di pazienti. Viceversa, gli altri tipi di alterazione, come l'aumento della latenza assoluta della V onda (con un intervallo I-V normale, o in assenza delle altre onde del pattern, o con un intervallo I-V aumentato), non hanno un valore predittivo particolare, in quanto sono presenti in percentuali pressochè identiche nei due gruppi; inoltre, l'aumento della latenza assoluta della V onda con un interpicco I-V normale è addirittura più frequente nei soggetti senza neurinoma rispetto a quelli con neurinoma (27.6% contro 2%).

Dal nostro studio, invece, si rileva che anche alterazioni più fini del tracciato ABR, come l'aumento della latenza assoluta della III e della V onda, associato ad un aumento dell'interpicco I-III e ad un IT5 positivo possono svelare la presenza di una patologia retrococleare. Peraltro, solo due dei 5 pazienti che mostravano uno slatenzamento della III e della V onda del pattern presentavano una soglia audiometrica tonale sui 2 e 4 KHz migliore rispetto a quella dei due gruppi di pazienti riportati nello studio di Montaguti e collaboratori (44 e 52 dB per i pazienti con il neurinoma, e 34 e 47 dB per quelli senza il neurinoma); non è dato di sapere quali fossero invece le dimensioni del neurinoma nei due gruppi.

### *18.5 cVEMPs*

Dell'unica paziente anacusica, alla quale non sono stati eseguiti gli ABR, non abbiamo a disposizione neppure la risposta dei potenziali evocati vestibolari, per motivi tecnici, nonostante questi fossero stati effettuati.

Negli altri 14 pazienti si rilevava un'assenza di risposta dal lato affetto in 5 casi, una minore ampiezza del complesso p13-n23 dal lato patologico in 7 casi e una normale risposta vestibolo-collica del nervo vestibolare inferiore nei rimanenti 2 casi (Tab. 15).

assenti	5
ampiezza ridotta	7
normali	2
non disponibili	1

Tab. 15. cVEMPs

Del gruppo di 5 casi con assenza del complesso p13-n23 fa parte anche la paziente con lo schwannoma cocleare; in questo caso è ipotizzabile che la neoformazione abbia avuto origine nella regione del ganglio di Scarpa della branca vestibolare dell'VIII nervo cranico, e successivamente abbia invaso la coclea insinuandosi attraverso le cavità vestibolari, giustificando l'assenza di risposta ai cVEMPs per una compromissione della funzionalità del nervo vestibolare inferiore. Degli altri 4 pazienti di questo gruppo, 3 mostravano alla RM un coinvolgimento, oltre che del condotto uditivo interno, anche della cisterna dell'angolo ponto-cerebellare (e in uno di questi la neoformazione raggiungeva il peduncolo cerebellare medio).

In tutti e 7 i casi in cui il complesso p13-n23 dal lato affetto appariva meno ampio del controlaterale, il neurinoma era limitato al condotto uditivo interno, e in 4 di questi casi interessava solo la sua porzione laterale; inoltre, in nessuno dei 7 casi la neoformazione superava il cm di diametro.

Dall'analisi di questi dati sembrerebbe che i neurinomi intracanalari abbiano minori ripercussioni sulla funzionalità del nervo vestibolare inferiore, determinando solo una riduzione di ampiezza dei potenziali evocati vestibolari; i neurinomi che presentano, invece, una componente che aggetta nell'angolo ponto-cerebellare più probabilmente provocano un danno tale da determinare la scomparsa del riflesso vestibolo-collico, verosimilmente a causa delle maggiori dimensioni.

Lo stesso comportamento è stato riscontrato da Suzuki e collaboratori<sup>337</sup>, su un gruppo di 130 pazienti con neurinoma dell'acustico monolaterale e sottoposti ad intervento chirurgico: in questo lavoro del 2008, gli Autori hanno rilevato che nei tumori a localizzazione "intermedia", cioè con una componente intracisternale, e in quelli a localizzazione "mediale", cioè a sviluppo nell'angolo ponto-cerebellare, le dimensioni della neoformazione nei pazienti con cVEMPs positivi erano significativamente maggiori rispetto a quelle dei pazienti con cVEMPs normali.

Rimangono da considerare gli unici 2 casi che presentavano una normale risposta vestibolo-collica. In uno di questi pazienti il neurinoma, le cui dimensioni massime superavano il cm, aggettava nell'angolo ponto-cerebellare e raggiungeva il peduncolo cerebellare medio; nell'altro paziente, invece, la neoformazione era confinata al terzo laterale del condotto uditivo interno, e raggiungeva appena i 5 mm di diametro. Se da una parte potrebbe essere lecito aspettarsi una normale risposta ai cVEMPs nel secondo caso, dall'altra è difficile spiegare come possa non essere stato coinvolto il riflesso vestibolo-collico nel primo caso. Un motivo potrebbe essere che il neurinoma in qualche caso può originare dal "nervo singolare", senza avere alcun effetto sulla funzionalità del nervo sacculare, giustificando una normale risposta ai cVEMPs.

Peraltro, già Tsutsumi e collaboratori<sup>338</sup> avevano notato che non esisteva una correlazione tra le dimensioni massime del neurinoma e la risposta ai potenziali evocati vestibolari; gli Autori, in quel caso, concludevano che probabilmente i cVEMPs non avevano una sufficiente sensibilità verso le disfunzioni del nervo vestibolare inferiore, o che potessero avere una sensibilità diversa a seconda del tipo di danno indotto dal neurinoma, che può comprimere le fibre nervose o interrompere l'apporto ematico al nervo.

Relativamente alla nostra casistica, escludendo la paziente di cui non abbiamo la risposta, anche i cVEMPs, come gli ABR, risultavano positivi in 12 casi su 14, con una sensibilità dell'85.7%.

A questo proposito, in uno studio condotto nel 2003 su 170 casi di neurinoma dell'acustico monolaterale, Patko e collaboratori<sup>339</sup> riportano che il 78.8% dei pazienti mostravano una disfunzione a carico della via vestibolo-collica documentata da un'assenza di risposta o da una risposta di ampiezza ridotta dal lato patologico, sia ai clicks che ai tone bursts. I loro risultati, peraltro, confermavano quanto già riportato in precedenza da altri Autori (Murofushi e collaboratori nel 1998<sup>318</sup> e Matsuzaki e collaboratori nel 1999<sup>322</sup>) su gruppi meno numerosi di pazienti con neurinoma dell'acustico (rispettivamente 21 e 33 pazienti), in cui i cVEMPs risultavano positivi in circa l'80% dei casi.

Da segnalare che per lo studio dei potenziali evocati vestibolari nel nostro gruppo di pazienti è stato utilizzato un tone burst, che secondo Patko e collaboratori<sup>339</sup> è in grado di evocare una risposta anche in una parte (23.5%) dei soggetti che presentano un'assenza di risposta ai clicks (e che nel loro studio corrispondono al 69.4% dei casi); quindi, è ipotizzabile che usando i clicks si possa ottenere una sensibilità ancora più alta per questo tipo di esame, poiché i clicks sarebbero in grado di rilevare una disfunzione saccolare anche di minore entità rispetto a quella rilevata dai tone bursts. Il motivo per cui un tone burst di 500 Hz è in grado di evocare una risposta migliore rispetto al click non è ancora ben noto, ma potrebbe essere riconducibile ad un recruitment più efficace delle afferenze saccolari primarie; non è comunque da escludere una stimolazione anche di altre parti del labirinto, come l'utricolo.

Inoltre, tutti e 12 i pazienti con cVEMPs positivi, per un'assenza del complesso p13-n23 o una sua riduzione di ampiezza rispetto al lato sano, presentavano un'alterazione anche del tracciato ABR, tranne in 2 casi che invece mostravano una normale risposta

ai potenziali evocati uditivi. D'altra parte, negli unici 2 pazienti con cVEMPs normali, gli ABR risultavano positivi (in entrambi i casi per un aumento delle latenze assolute della III e V onda del pattern e un aumento della latenza interpicco I-III, con un III-V conservato). Ne consegue che, escludendo la paziente anacusica in cui i potenziali evocati uditivi non sono stati eseguiti e di cui non abbiamo la risposta dei potenziali evocati vestibolari, in tutti e 14 i pazienti rimanenti almeno uno dei due test è risultato positivo.

Per quanto attiene ai test otoneurologici bed-side, tutti e tre, l'HST, l'HIT e il test di iperventilazione, sono stati effettuati in tutti e 15 i pazienti.

#### 18.6 HST

Il test da head shaking (Tab. 16) risultava negativo in 8 casi, mentre nei rimanenti 7 pazienti evocava un nistagmo, che batteva verso il lato affetto (irritativo) in 2 casi (in uno dei quali era seguito da un nistagmo deficitario) e verso il lato sano (deficitario) in 5 casi (in uno dei quali era seguito da un nistagmo irritativo, configurando un pattern a tipo "deficiency recovery"). Per l'HST, quindi, si rilevava una sensibilità del 46.6%.

negativo	8
positivo	7
irritativo	2
deficitario	5

Tab. 16. HST.

Analogamente, Asawavichiangianda e collaboratori<sup>253</sup> riportano per questo test, nei pazienti con schwannoma vestibolare, una sensibilità pari al 47.6%. Una sensibilità più bassa (22% circa) è invece riportata da Humphriss e collaboratori<sup>340</sup> nel 2003, in un gruppo di 102 pazienti sottoposti ad una valutazione otoneurologica in previsione di un intervento di exeresi della neoformazione. La più alta sensibilità rilevata da Asawavichiangianda e collaboratori può essere dovuta al fatto che i pazienti con neurinoma selezionati da questi Autori costituivano un sottogruppo di pazienti tra quelli che presentavano una disfunzione vestibolare periferica documentata (cioè tutti i pazienti con neurinoma mostravano un'alterazione ad almeno uno dei test vestibolari utilizzati da questi Autori); e se è vero che il nistagmo da head shaking<sup>340</sup> è più frequente nei pazienti che presentano anomalie ad uno o più dei test vestibolari, la sensibilità dell'HST nei pazienti con schwannoma vestibolare in questo studio diventa abnormemente alta. Non si può dire la stessa cosa per il nostro gruppo di pazienti, che invece, analogamente a quelli selezionati da Humphriss e collaboratori, comprende tutti i pazienti con neurinoma dell'acustico indipendentemente dalla presenza o meno di anomalie ad uno o più degli altri test vestibolari. Anzi, trattandosi di pazienti con neurinomi molto piccoli, che in 9 casi non superavano il cm, gli altri test sarebbero stati più probabilmente negativi.

Anche Humphriss e collaboratori, invece, riportano la presenza di un nistagmo da head shaking di tipo deficitario nell'86% dei loro pazienti (19 su 22), e di tipo irritativo in 3 pazienti su 22, percentuali sovrapponibili a quelle rilevate nel nostro gruppo di pazienti con HST positivo (nel 71.4% dei casi per la presenza di un nistagmo deficitario e nel 28.6% dei casi per la presenza di un nistagmo irritativo). Anche in altri lavori era già stata riportata una minore incidenza di nistagmi di tipo irritativo all'head shaking<sup>257, 260, 264, 341, 342, 256, 253, 343, 262, 265</sup>. Non è chiaro perché un certo numero di pazienti con neurinoma dell'acustico debba avere un nistagmo che batte verso il lato malato

all'HST: una spiegazione potrebbe essere che la demielinizzazione di uno dei due nervi vestibolari determina un caricamento asimmetrico del velocity storage mechanism, per una prevalenza dei segnali condotti lungo il lato affetto, verso cui batte il nistagmo che compare al termine dello scuotimento della testa, come conseguenza di una maggiore conducibilità del nervo interessato. Il nistagmo che batte verso il lato sano è invece quello atteso sulla base della seconda legge di Ewald, cioè come conseguenza di una prevalenza dei segnali eccitatori dal lato sano.

In un lavoro del 1998, Bance e collaboratori<sup>282</sup> hanno valutato la capacità del test da head shaking di indurre un nistagmo in presenza di una patologia vestibolare nota. Il test fu effettuato in 3 gruppi di soggetti: uno di 32 pazienti con neurinoma dell'acustico, sottoposti ad exeresi per via translabirintica, con un deficit labirintico completo, e in cui il test è stato eseguito almeno un mese prima dell'intervento; uno di 28 pazienti con neurinoma non operato ed un grado variabile di deficit labirintico; uno di 29 volontari senza sintomi e segni di patologia vestibolare. Gli Autori riportano in questo studio la comparsa di un nistagmo da head shaking nell'85% dei pazienti operati e nel 38.5% dei pazienti non operati. Quest'ultima percentuale è solo leggermente inferiore rispetto a quella riportata nel nostro lavoro (46.6%). Inoltre, il nistagmo batteva sempre verso il lato sano (cioè era di tipo deficitario) nel primo gruppo di pazienti, mentre nel secondo gruppo di pazienti il nistagmo da head shaking era di tipo deficitario nel 27% dei casi e irritativo nell'11.5% dei casi. Nella nostra casistica, invece, abbiamo riscontrato un nistagmo da head shaking di tipo deficitario in una percentuale di casi quasi tre volte più alta (71.4%) e di tipo irritativo in una percentuale di casi più alta del doppio (28.6%). Questi ultimi valori percentuali comportano comunque una proporzione tra i due tipi di nistagmi sovrapponibile a quella rilevata dagli Autori americani, e la maggiore sensibilità dell'HST nelle nostre mani può

almeno in parte spiegare la maggiore frequenza con cui sono stati rilevati i due tipi di nistagmi nel nostro studio.

Tutti e 7 i pazienti del nostro gruppo con HST positivo presentavano anche un'alterazione sia del tracciato ABR che di quello dei potenziali evocati miogeni (fatta eccezione per l'unica paziente in cui gli ABR non sono stati eseguiti e della quale non abbiamo la risposta dei cVEMPs). Non c'era però alcuna relazione tra il tipo di nistagmo da head shaking e il tipo di alterazione dei due potenziali evocati. Viceversa, degli 8 pazienti con HST negativo, 2 mostravano una normale risposta ai cVEMPs, entrambi però con un ABR patologico.

### *18.7 HIT*

L'altro test cefalico, l'HIT, risultava negativo in 9 pazienti; nei rimanenti 6 casi si rilevava la presenza di uno o più saccadici di recupero verso il lato sano per rotazione rapida della testa verso il lato affetto (Tab. 17). La sensibilità di questo test, quindi, risultava solo leggermente inferiore rispetto a quella dell'HST (40.0% contro 46.6%).

Una sensibilità sovrapponibile è riportata anche da Mandalà e collaboratori<sup>344</sup>, in uno studio condotto su 49 pazienti con schwannoma vestibolare, in cui i risultati relativi al test di iperventilazione e ad altri test audiologici e vestibolari, tra cui anche il test di Halmagyi-Curthoys, venivano confrontati con quelli ottenuti in un gruppo di 53 pazienti con ipoacusia neurosensoriale monolaterale. In questo studio, gli Autori riportano che la sensibilità del test di iperventilazione nella differenziazione dei due gruppi di pazienti era del 65.3%, mentre tutti gli altri test avevano una sensibilità significativamente più bassa: 40.8% per l'HST, 36.7% per l'HIT, 24.5% per l'head heave test<sup>345</sup>, 34.7% per il test vibratorio mastoideo<sup>346</sup>, 36.7% per gli ABR e 42.9% per le prove termiche.

Dei 6 nostri pazienti con HIT positivo, 3 mostravano un nistagmo consensuale, cioè di tipo deficitario, all'HST; evidentemente in questi pazienti il neurinoma aveva provocato un deficit del nervo vestibolare sia ad altissime frequenze di stimolazione (HIT) che alle frequenze medio-alte di stimolazione (HST). Più difficile da spiegare, invece, il caso di un paziente di questo gruppo con HIT positivo, ma con un nistagmo di tipo irritativo all'head shaking. Negli altri 2 casi l'HST risultava negativo. Dei 9 pazienti con HIT negativo, 6 presentavano anche un HST negativo, ma in ciascuno di questi ultimi almeno uno dei due potenziali evocati risultava positivo.

negativo	9
positivo	6

Tab. 17. HIT.

### *18.8 Test di iperventilazione*

Infine, riguardo al test di iperventilazione, quest'ultimo risultava negativo solo in 3 casi; in 7 casi si rilevava un nistagmo che batteva verso il lato affetto, cioè di tipo irritativo; in 5 casi il nistagmo indotto dall'iperventilazione batteva verso il lato sano, cioè era di tipo deficitario (Tab. 18). Complessivamente ne risulta una sensibilità, per questo tipo di test, dell'80.0% (cioè due volte e quasi due volte rispettivamente quella dell'HIT e dell'HST).

negativo	3
positivo	12
irritativo	7
deficitario	5

Tab. 18. Test di iperventilazione.

Nello studio di Bance e collaboratori<sup>282</sup>, gli Autori hanno valutato la capacità di indurre un nistagmo in presenza di una patologia vestibolare documentata anche per il test di iperventilazione, negli stessi gruppi di pazienti. In questo caso, il nistagmo da iperventilazione compariva nel 100% dei pazienti operati e nell'82% di quelli non operati. Quest'ultima percentuale è sovrapponibile a quella rilevata nella nostra casistica. Inoltre, nel primo gruppo di pazienti il nistagmo batteva sempre verso il lato non operato (cioè era di tipo deficitario), mentre nel secondo gruppo di pazienti il nistagmo batteva verso il lato sano nel 42% dei casi e verso il lato affetto (cioè era di tipo irritativo) nel 39% dei casi. Nel nostro studio, invece, abbiamo riscontrato un nistagmo da iperventilazione di tipo deficitario in una percentuale di casi sovrapponibile (41.6%) e di tipo irritativo in una percentuale di casi superiore (58.3%); quest'ultima differenza è verosimilmente legata al fatto che i neurinomi dei nostri pazienti in più della metà dei casi non superavano il cm di diametro, cioè erano molto piccoli, e quindi più probabilmente avevano determinato una demielinizzazione del nervo vestibolare di origine, con conseguente aumento della conducibilità nervosa lungo le fibre del nervo demielinizzato. Anche Bance e collaboratori<sup>282</sup>, in effetti, avevano notato che i neurinomi più piccoli, con dimensioni medie di 1 cm, si associavano più spesso ad un nistagmo irritativo, mentre quelli più grandi, con dimensioni medie di 1.5 cm inducevano più spesso un nistagmo di tipo deficitario, anche se la differenza non era statisticamente significativa.

Anche Choi e collaboratori<sup>347</sup>, in un lavoro del 2007 riportano una sensibilità del test di iperventilazione pari all'83%, in un gruppo di 23 pazienti con neurinoma dell'acustico. Anche questi Autori, inoltre, rilevano una maggiore incidenza del nistagmo irritativo (48% dei casi) rispetto a quello deficitario (30% dei casi), analogamente a quanto riportato nel nostro studio, peraltro anche con la stessa differenza di percentuale tra i due tipi di nistagmo (17-18% a favore del nistagmo irritativo). Anche nel lavoro degli

Autori coreani si rileva una maggiore tendenza dei neurinomi più piccoli ad associarsi ad un nistagmo di tipo irritativo (7 pazienti su 11 con una neoformazione più piccola di 1 cm), e per quelli più grandi ad indurre un nistagmo di tipo deficitario (7 su 8 pazienti con una neoformazione più grande di 1 cm).

La sensibilità più alta per questo test è riportata da Califano e collaboratori<sup>348</sup>, che riscontrano un nistagmo di iperventilazione nel 91.7% dei casi, in un gruppo di pazienti con neurinoma dell'acustico, nell'ambito di un'ampia popolazione di pazienti vestibolari. In questo lavoro, però, i due pattern di nistagmo, irritativo e deficitario, non sembrano essere significativamente correlati con le dimensioni del tumore, e semmai, a differenza degli altri studi, si rileva una leggera prevalenza del nistagmo di tipo deficitario nei neurinomi più piccoli di un cm (3 casi su 6) e una leggera prevalenza del nistagmo di tipo irritativo nei neurinomi più grandi di un cm (5 casi su 6). Evidentemente le dimensioni del neurinoma non sono l'unico parametro che determina la direzione del nistagmo, e per spiegare i diversi pattern di risposta bisogna prendere in considerazione anche altri meccanismi. Il nistagmo di tipo deficitario, per esempio, potrebbe essere dovuto ad un danno neuronale che non può essere corretto, neppure transitoriamente, dall'iperventilazione; ma questo fenomeno può verificarsi sia per una interruzione completa delle fibre del nervo vestibolare da parte di un tumore di grandi dimensioni, sia per una mancanza di aree di demielinizzazione lungo il nervo in presenza di tumori di piccole dimensioni; in situazioni di questo tipo, l'iperventilazione può compromettere i meccanismi di compenso vestibolare che si sono instaurati, e determinare l'insorgenza di un nistagmo deficitario per una prevalenza del firing dal lato sano.

I 12 pazienti del nostro gruppo in cui il test di iperventilazione risultava positivo mostravano anche un saccadico di recupero all'HIT e un nistagmo all'head shaking in 4 casi; invece, in 5 casi era positivo solo uno dei due test cefalici, e in 3 casi questi ultimi

erano entrambi negativi. Solo in 7 di questi 12 pazienti si rilevava una positività sia del test di iperventilazione che dell'HST, in 5 casi con lo stesso tipo di nistagmo (in 2 irritativo e in 3 deficitario), e in 2 casi con un nistagmo che batteva in opposte direzioni. Infine, in tutti e 3 i pazienti con test di iperventilazione negativo, anche l'HST e l'HIT risultavano negativi, ma 2 di questi mostravano una ridotta ampiezza del complesso p13-n23 ai cVEMPs e in tutti e 3 si rilevava un'alterazione del tracciato ABR.

Un ultimo commento lo merita il comportamento dei tre test otoneurologici nella paziente con schwannoma cocleare. In due di questi test è stato riscontrato un comportamento atteso, nel senso che sia il test da scuotimento cefalico (HST) che quello di rotazione rapida della testa (HIT) risultavano negativi; relativamente a questi due test era lecito aspettarsi questo risultato, dal momento che il neurinoma era localizzato all'interno della coclea e quindi era più probabile che non avesse provocato una lesione retrococleare, come testimoniato anche dal fatto che gli ABR di questa paziente erano normali. Invece, il test di iperventilazione induceva un nistagmo e questo era di tipo irritativo. Quest'ultimo reperto potrebbe essere in accordo con l'ipotesi che il neurinoma in questa paziente possa aver avuto origine dalla regione del ganglio di Scarpa della branca vestibolare dell'VIII nervo cranico, e in particolare dalla branca vestibolare inferiore, come testimoniato anche dal fatto che i cVEMPs di questa paziente erano assenti; inoltre, trattandosi di un neurinoma comunque di piccole dimensioni, è probabile che la neoformazione abbia lasciato intatta da un punto di vista funzionale la branca vestibolare superiore, da cui deriva la negatività sia dell'HST che dell'HIT, pur creandovi delle aree di demielinizzazione probabilmente da contatto, a giustificare la comparsa di un nistagmo irritativo dopo l'iperventilazione.

## **19. Conclusioni**

I potenziali evocati uditivi del tronco-encefalo sono stati considerati uno dei metodi più sensibili per la diagnosi di neurinoma dell'acustico, fin dalla loro prima descrizione relativa a questo tipo di impiego, che risale al 1977, da parte di Selters e Brackmann<sup>330</sup>. Da allora i vari studi che si sono succeduti hanno riportato una sensibilità del 93-98%<sup>331, 21, 349</sup>.

Negli ultimi 20 anni, tuttavia, la risonanza magnetica con gadolinio ha portato alla detezione di neurinomi dell'VIII nervo cranico di dimensioni sempre più piccole, e sebbene siano stati riportati casi sia di falsi positivi che di falsi negativi<sup>350, 351</sup>, si ritiene in genere che questo tipo di tecnica per immagini abbia una sensibilità vicina al 100% per questo tipo di patologia.

D'altra parte non tutti i pazienti possono essere sottoposti ad un esame per immagini, i cui costi sarebbero insostenibili; e oltre a questo, gli studi più recenti hanno dimostrato che i neurinomi più piccoli hanno una minore probabilità di essere rilevati dagli ABR.

La capacità di identificare i tumori più piccoli è importante per diversi motivi. Primo fra tutti il fatto che i risultati in termini di funzionalità del facciale<sup>352</sup> e di preservazione dell'udito sono migliori se l'intervento è eseguito su tumori più piccoli. Inoltre, il costo totale del paziente per il sistema sanitario in termini di ospedalizzazione e di cure successive è minore nei casi con tumori di più piccole dimensioni<sup>353, 354</sup>. Anche la ripresa dell'attività lavorativa da parte del paziente operato è influenzata dalle dimensioni del tumore, come dimostrato da un recente studio che ha rilevato una minore probabilità di ritorno alla propria occupazione nei soggetti sottoposti ad exeresi di neurinomi di grandi dimensioni, con ripercussioni negative sulla produttività.

Per tutti questi motivi è importante cercare di aumentare la sensibilità dei potenziali evocati uditivi, come tecnica di screening per l'accesso alla diagnostica per immagini, nei neurinomi di piccole dimensioni, cioè in quei casi in cui il tumore può sfuggire a questo tipo di esame.

Con il nostro lavoro ci siamo proposti di verificare se era possibile raggiungere questo obiettivo, associando gli ABR ad uno o più test vestibolari.

Dall'analisi dei nostri risultati si rileva che i potenziali evocati uditivi da soli sono in grado di identificare i pazienti con neurinoma dell'acustico, di dimensioni inferiori a 2 cm, nell'85.7% dei casi. La stessa sensibilità è stata riscontrata per i potenziali evocati vestibolari, mentre i test otoneurologici bed-side mostrano una sensibilità rispettivamente del 46.6% per l'HST, del 40.6% per l'HIT e dell'80.0% per il test di iperventilazione (Tab. 19). Quindi, i due tipi di potenziali evocati raggiungono una sensibilità più alta rispetto ai test bed-side, soprattutto rispetto a quelli cefalici; solo per il test di iperventilazione si rileva una sensibilità che si avvicina a quella degli ABR e dei cVEMPs.

ABR	85.7%
cVEMPs	85.7%
HST	46.6%
HIT	40.0%
test di iperventilazione	80.0%

Tab. 19. Sensibilità dei singoli test.

Il primo aspetto che emerge dal nostro lavoro è che gli ABR hanno una sensibilità maggiore rispetto a quelle più alte riportate nei vari studi in letteratura per i neurinomi di dimensioni inferiori ai 2 cm (69% per Gordon e Cohen<sup>332</sup>, 58% per Schmidt e collaboratori<sup>333</sup>). La stessa considerazione vale per i cVEMPs, che nelle nostre mani mostrano una sensibilità più alta rispetto a quanto rilevato in letteratura (78.8% per Patko e collaboratori<sup>339</sup>, 80% per Murofushi e collaboratori<sup>318</sup> e per Matsuzaki e collaboratori<sup>322</sup>). E' probabile che questa differenza di sensibilità sia legata

semplicemente ad una nostra più accurata tecnica di registrazione dei potenziali evocati.

Relativamente ai cVEMPs, inoltre, potrebbe essere utile utilizzare i clicks per evocare i potenziali vestibolari miogeni, rispetto ai tone bursts, per sensibilizzare ulteriormente l'esame. Sembra infatti, stando a quanto riportato da Patko e collaboratori<sup>339</sup>, che i clicks siano in grado di rilevare una disfunzione sacculare anche di modesta entità; viceversa i tone bursts sarebbero in grado di evocare una risposta anche da un nervo vestibolare in gran parte compromesso, purchè questo conservi anche solo una residua funzionalità. In effetti oggi sappiamo, grazie agli studi di Todd<sup>355</sup>, che il sacco ha una frequenza di risonanza di circa 500 Hz, e questo potrebbe essere il motivo per cui un tone burst di questa frequenza è in grado di evocare una risposta migliore rispetto al click.

Riguardo ai test otoneurologici, che il test di iperventilazione avesse una sensibilità più alta rispetto agli altri test bed-side lo avevano riscontrato anche Mandalà e collaboratori<sup>344</sup>. Al termine del loro lavoro, infatti, questi Autori concludevano che il test di iperventilazione è quello che mostrava la più "alta efficienza" nella diagnosi differenziale tra pazienti con schwannoma vestibolare e pazienti con ipoacusia neurosensoriale monolaterale senza neurinoma. Peraltro, questo test nelle nostre mani sembra raggiungere una sensibilità ancora più alta (80.0% contro 65.3%), ma questa differenza potrebbe essere legata al fatto che gli Autori senesi hanno utilizzato come metodo di osservazione del nistagmo gli occhiali di Frenzel, piuttosto che la video-oculosopia, che è certamente più sensibile<sup>356</sup>.

Inoltre, nella nostra casistica, come pure in quelle di Choi e collaboratori<sup>347</sup> e di Mandalà e collaboratori<sup>344</sup>, si riscontra una maggiore frequenza di nistagmi di tipo irritativo rispetto a quelli di tipo deficitario (58.3% contro 41.6% nel nostro lavoro, 48% contro 30% per gli Autori coreani, 59.4% contro 40.6% per gli Autori senesi).

Questo comportamento è sicuramente riconducibile al fatto che i pazienti selezionati sono quelli con neurinomi che in più della metà dei casi non superano il cm di diametro; si tratta quindi di neoformazioni di dimensioni piuttosto piccole, e che quindi più probabilmente hanno determinato una demielinizzazione del nervo vestibolare, con conseguente aumento della conducibilità nervosa all'iperventilazione. E anche nel lavoro di Bance e collaboratori<sup>282</sup>, che a differenza degli altri Autori riscontrano una leggera prevalenza di nistagmi deficitari rispetto a quelli irritativi (42% contro 49%), si nota una tendenza dei neurinomi più piccoli, con dimensioni medie di 1 cm, ad associarsi più spesso ad un nistagmo che batte verso il lato affetto, mentre quelli più grandi, con dimensioni medie di 1.5 cm, tendono ad associarsi più spesso ad un nistagmo che batte verso il lato sano.

Considerati complessivamente (Tab. 20), escludendo l'unica paziente alla quale non sono stati effettuati gli ABR perché anacusica e della quale non abbiamo a disposizione i risultati dei cVEMPs per motivi tecnici, gli altri 14 pazienti presentavano una positività di tutti e 5 i test utilizzati per lo studio (ABR, cVEMPs, HST, HIT e test di iperventilazione) in 3 casi, di 4 test in 5 casi, di 2 test in 5 casi e di un solo test in un caso. Quest'ultimo caso è quello di una paziente in cui risultavano positivi solo gli ABR; quindi, nei rimanenti 13 casi almeno uno degli altri test che abbiamo scelto di associare agli ABR risultava positivo; a questi possiamo aggiungere anche la paziente di cui non abbiamo a disposizione né i potenziali evocati uditivi, né quelli vestibolari, e in cui i tre test otoneurologici bed-side risultavano positivi.

tutti i test (ABR, cVEMPs, HST, HIT e test di iperventilazione)	3
4 test	5
2 test	5
1 test (ABR)	1

Tab. 20. Numero di pazienti con tutti i test (compresi l'HST e l'HIT), 4 test, 2 test e 1 test (ABR) positivi, esclusa la paziente in cui non sono stati eseguiti gli ABR e di cui non sono disponibili i cVEMPs.

In totale, dunque, i test da noi utilizzati a complemento degli ABR, considerati nel loro insieme ma separatamente da questi, hanno dato il loro contributo in 14 pazienti su 15 (cioè nel 93.3% dei casi). Questo vuol dire che, in questo tipo di pazienti, associando agli ABR un altro test elettrofisiologico e tre test bed-side, anche se gli ABR risultassero negativi, avremmo comunque una sensibilità del 93.3%, contro una sensibilità dell'85.7% dei soli ABR, con un aumento di 7.6 punti percentuali. Se poi consideriamo tutti i test, compresi gli ABR, nessun paziente della nostra casistica sfugge alla diagnosi, cioè raggiungiamo una sensibilità del 100% (Tab. 21).

cVEMPs, HST, HIT e test di iperventilazione senza ABR	93.3%
cVEMPs, HST, HIT e test di iperventilazione con ABR	100%

Tab. 21. Sensibilità dei test combinati, compresi l'HST e l'HIT, inclusa la paziente in cui non sono stati eseguiti gli ABR e di cui non sono disponibili i cVEMPs.

Purtroppo, date le limitate dimensioni del nostro gruppo di pazienti, abbiamo trovato solo due casi di neurinoma dell'acustico con ABR normale: uno di 6 mm e limitato al condotto uditivo interno, l'altro più piccolo di 2 cm e localizzato nella coclea. Questi due casi sarebbero sfuggiti alla diagnosi se per l'accesso alla RM fossero stati presi in considerazione solo i risultati dei potenziali evocati uditivi. In entrambi i casi, tuttavia,

altri due test tra quelli effettuati risultavano positivi, più precisamente i cVEMPs e il test di iperventilazione.

Se eliminiamo dalla valutazione i due test cefalici che da soli hanno mostrato la sensibilità più bassa, cioè l'HST e l'HIT (Tab. 22), escludendo anche in questo caso l'unica paziente alla quale non sono stati effettuati gli ABR e della quale non abbiamo a disposizione i risultati dei cVEMPs, gli altri 14 pazienti presentavano una positività di tutti e 3 i rimanenti test (ABR, cVEMPs e test di iperventilazione) in 8 casi, di 2 test in 5 casi, e di un solo test in un caso. Quest'ultimo caso è ancora quello della paziente in cui risultavano positivi solo gli ABR; quindi, nei rimanenti 13 casi almeno uno degli altri 2 test rimanenti (cVEMPs o test di iperventilazione) risultava positivo; a questi possiamo aggiungere anche la paziente di cui non abbiamo a disposizione i due potenziali evocati, e in cui il test di iperventilazione risultava positivo.

tutti i test (ABR, cVEMPs e test di iperventilazione)	8
2 test	5
1 test (ABR)	1

Tab. 22. Numero di pazienti con tutti i test (esclusi l'HST e l'HIT), 2 test e 1 test (ABR) positivi, esclusa la paziente in cui non sono stati eseguiti gli ABR e di cui non sono disponibili i cVEMPs.

Dunque, anche escludendo dalla valutazione i due test cefalici, gli altri due test da noi utilizzati a complemento degli ABR, considerati nel loro insieme ma separatamente da questi, hanno dato il loro contributo in 14 pazienti su 15 (cioè ancora nel 93.3% dei casi). E anche in questo caso, se consideriamo tutti e 3 i test, compresi gli ABR, nessun paziente della nostra casistica sfugge alla diagnosi, cioè raggiungiamo una sensibilità del 100%. Questo vuol dire che eliminando HST e HIT la nostra accuratezza non cambia (Tab. 23).

cVEMPs e test di iperventilazione senza ABR	93.3%
cVEMPs e test di iperventilazione con ABR	100%

Tab. 23. Sensibilità dei test combinati, esclusi l'HST e l'HIT, inclusa la paziente in cui non sono stati eseguiti gli ABR e di cui non sono disponibili i cVEMPs.

In conclusione, sulla base dei nostri risultati, riteniamo di poter suggerire di continuare ad utilizzare i potenziali evocati uditivi come primo test di screening per l'accesso alla diagnostica per immagini nei pazienti con ipoacusia neurosensoriale monolaterale o con asimmetria uditiva.

Se gli ABR risultano negativi, suggeriamo di associare a questi per lo meno i potenziali vestibolari miogeni, meglio se evocati da clik, e il test di iperventilazione, meglio se in video-oculosopia; se almeno uno di questi due ultimi test risulta positivo, a nostro avviso è opportuno richiedere una RM dell'encefalo con gadolinio, anche di fronte ad un normale tracciato ABR.

In particolare, riteniamo che siano da considerare fortemente suggestivi di patologia retrococleare, in presenza di un ABR normale, un complesso p13-n23 ipsilaterale al lato ipoacusico, o maggiormente ipoacusico, di minore ampiezza rispetto al controlaterale ai cVEMPs, e un nistagmo che batte verso l'orecchio ipoacusico, o maggiormente ipoacusico, cioè un nistagmo di tipo irritativo, al test di iperventilazione. Entrambi questi aspetti, infatti, sono indicativi di una neoformazione retrococleare di piccole dimensioni, tali da giustificare la presenza di un normale tracciato ABR in un soggetto con ipoacusia neurosensoriale monolaterale o asimmetrica.

Infine, l'HST e l'HIT sono test bed-side così rapidi da eseguire, che vale comunque la pena di utilizzare, perché potrebbero aggiungere informazioni importanti a quelle già a disposizione.

## BIBLIOGRAFIA

1. Tallan EM, Harner SG, Beatty CW, et al. “*Does the distribution of Schwann cells correlate with the observed occurrence of acoustic neuromas?*”. Am J Otol, 1993; 14: 131-134.
2. Valvassori GE. “*Cerebellopontine angle tumors*”. Otolaryngol Clin North Am, 1988; 21: 337-348.
3. Cueva RA. “*Auditory brainstem response versus magnetic resonance imaging for the evaluation of asymmetric sensorineural hearing loss*”. Laryngoscope, 2004 Oct; 114 (10): 1686-1692.
4. Hashimoto S, Kawase T, Furukawa K, Takasaka T. “*Strategy for the diagnosis of small acoustic neuromas*”. Acta Otolaryngol Suppl, 1991; 481: 567-569.
5. Wilson DF, Hodgson RS, Gustafson MF, Hogue S, Mills L. “*The sensitivity of auditory brainstem response testing in small acoustic neuromas*”. Laryngoscope, 1992; 102: 961-964.
6. Don M, Masuda A, Nelson R, Brakmann D. “*Successful detection of small acoustic tumors using the stacked derived-band auditory brain stem response amplitude*”. Am J Otol, 1997; 18: 608-621.
7. Dort JC, Cook EF, Watson C, Shaw G, Brown DK, Eggermont JJ. “*Power spectrum auditory brainstem response: novel approach to the evaluation of patients with unilateral auditory symptoms*”. J Otolaryngol Head Neck Surg, 2009 Feb; 38 (1): 59-66.
8. Sandifort E. Chapter IX. “*Observationes anatomico-pathologicae*”. Lugduni Batavorum, 1977: 116-120.
9. Cruveilhier J. *Anatomie pathologique du Corps Humain*, ii, part 26. Paris, 1835-1842: 1-8.

10. Bell C. Embracing the papers delivered to the Royal Society on the subject of nerves. In: Longman R, ed. *"The nervous system of the human body"*. London: Orme, Brown, and Green, 1830: 112-114.
11. Cushing H. *"Tumors of the nervous acoustic and the syndrome of the cerebellopontine angle"*. Philadelphia: WB Saunders, 1917.
12. Ramsden RT. *"A brilliant surgical result, the first recorded: Annandale's case, 3 May 1985"*. J Laryngol Otol, 1995; 109 (5): 369-373.
13. Dandy W. *Results of removal of acoustic tumors by the unilateral approach*". Arch Surg, 1941; 42: 1027-1033.
14. Mahaley MS Jr, Mettlin C, Natarajan N, et al. *Analysis of patterns of care of brain tumor patients in the United States: a study of the Brain Tumor Section of the AANS and the CNS and the Commission on Cancer of the ACS*". Clin Neurosurg, 1990; 36: 347-352.
15. Zulch KJ. *"Brain tumors. Their biology and pathology"*, 3<sup>rd</sup> ed. Berlin: Springer Verlag, 1986: 344-356.
16. Tos M, Stangerup SE, Caye-Thomasen P, et al. *"What is the real incidence of vestibular schwannoma?"*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2004; 130: 216-220.
17. Howitz MF, Johansen C, Tos M, et al. *"Incidence of vestibular schwannoma in Denmark"*. Am J Otol, 2000; 21: 690-694.
18. Nestor JJ, Korol HW, Nutik SL, Smith R. *The incidence of acoustic neuroma (Letter)*". Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1988; 114: 680.
19. Hardy M, Crowe SJ. *"Early asymptomatic acoustic tumor. Report of six cases"*. Arch Surg, 1936; 32: 292-301.
20. Leonard JR, Talbot ML. *Asymptomatic acoustic neurilemoma*". Arch Otolaryngol, 1970; 91: 117-124.

21. Selesnick SH, Jackler RH. "*Atypical hearing loss in acoustic neuroma patients*". Laryngoscope, 1993; 103: 437-441.
22. Bikhazi NB, Slattery WH 3rd, et al. "*Familial occurrence of unilateral vestibular schwannoma*". Laryngoscope, 1997; 107: 1176-1180.
23. Glasscock ME 3rd, Hart MJ, Vrabec JT. "*Management of bilateral acoustic neuroma*". Otolaryngol Clin North Am, 1992; 25: 449-469.
24. Allcutt DA, Hoffman HJ, Isla A, et al. "*Acoustic schwannomas in children*". Neurosurgery, 1991; 29: 14-18.
25. Weit RJ, Young NM, Monsell EM, et al. "*Age considerations in acoustic neuroma surgery: The horns of a dilemma*". Am J Otol, 1989; 10: 177-180.
26. Lanser MJ, Sussman SA, Frazer K. "*Epidemiology, pathogenesis, and genetics of acoustic tumors*". Otolaryngol Clin North Am, 1992; 25: 499-520.
27. Komatsuzaki A, Tsunoda A. "*Nerve origin of the acoustic neuroma*". J Laryngol Otol, 2001; 115: 376-379.
28. Eldridge R, Parry DM. "*Vestibular schwannoma (acoustic neuroma). Consensus development conference*". Neurosurgery, 1992; 30: 962-964.
29. Cleims JD, Ballad WJ, Baggot PJ, Lyon ST. "*Relative frequency of inferior vestibular schwannoma*". Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1986; 112: 190-194.
30. Sterkers JM, Perre J, Viala P, Foncin JF. "*The origin of acoustic neuromas*". Acta Otolaryngol, 1987; 103: 427-431.
31. Xenellis JE, Linthicum FH Jr. « *On the myth of the glial/schwann junction (Obersteiner-Redlich zone): Origin of vestibular nerve schwannomas* ". Otol Neurotol, 2003; 24: 1.
32. Luetje CM, Whitaker CK, Calloway LA, Veraga G. "*Histological acoustic tumor involvement of the VIIth nerve and multicentric involvement of the VIIIth*". Laryngoscope, 1983; 93: 1133-1139.

33. Tallan EM, Harner SG, Beatty CW. *“Does the distribution of Schwann cells correlate with the observed occurrence of acoustic neuromas?”*. AJO, 1993; 14: 131-134.
34. Amoils P, Lanser MJ, Jackler RK. *“Acoustic neuroma presenting as a middle ear mass”*. Otolaryngol Head Neck Surg, 1992; 107: 478-482.
35. Birzgalis AR, Ramsden RT, Curley JW. *“Intralabyrinthine schwannoma”*. J Laryngol Otol, 1991; 105: 659-661.
36. Couturier J, Delattre O, Kujas M, et al. *« Assessment of chromosome 22 anomalies in neurinomas by combined karyotype and RFLP analysis”*. Cancer Genet Cytogenet, 1990; 45: 55-62.
37. Wullich B, Kiechle-Schwarz M, Mayfrank L, Schempp W. *„Cytogenetic and in situ DNA-hybridization studies in intracranial tumors of a patient with central neurofibromatosis“*. Hum Genet, 1989; 82: 31-34.
38. Trofatter JA, MacCollin MM, Rutter JL, et al. *“A novel moesin-ezrin-, and radixin-like gene is a candidate for the neurofibromatosis 2 tumor suppressor”*. Cell, 1993; 72: 791-800.
39. Rouleau GA, Seizinger BR, Wertelecki W, et al. *“Flanking markers bracket the neurofibromatosis type 2 (NF2) gene on chromosome 22”*. Am J Hum Genet, 1990; 46: 323-328.
40. Wolff RK, Frazer KA, Jackler RK, et al. *“Analysis of chromosome 22 deletions in neurofibromatosis type 2 related tumors”*. Am J Hum Genet, 1992; 51: 478-485.
41. Murphy PR, Myal Y, Sato Y, et al. *Elevated expression of basic fibroblast growth factor messenger ribonucleic acid in acoustic neuromas”*. Mol Endocrinol, 1989; 3: 225-231.

42. Fraenzer JT, Pan H, Minimo L Jr, Smith GM, et al. "*Overexpression of the NF2 gene inhibits schwannoma cell proliferation through promoting PDGFR degradation*". Int J Oncol, 2003; 23: 1493-1500.
43. Lallemand D, Curto M, Saotome I, et al. "*NF2 deficiency promotes tumorigenesis and metastasis by destabilizing adherens junctions*". Genes Dev, 2003; 17: 1090-1100.
44. Kanter WR, Eldridge R. "*Maternal effect in central neurofibromatosis*". Lancet, 1978; 2: 903.
45. Hall JG. "*Possible maternal and hormonal factors in neurofibromatosis*". Adv Neurol, 1981; 29: 125-131.
46. Carroll RS, Zhang JP, Black PM. "*Hormone receptors in vestibular schwannomas*". Acta Neurochir (Wien), 1997; 139: 188-192.
47. Beatty CW, Scheithauer BW, Katzmann JA, et al. "*Acoustic schwannoma nad pregnancy: A DNA flow cytometric, steroid hormone receptor, and proliferation marker study*". Laryngoscope, 1995; 105: 693-700.
48. Filipo R, Petrangeli E, Monini S, et al. "*Expression of steroid receptors in acoustic neuroma*". Clin Otolaryngol, 1995; 20: 413-417.
49. Siglock TJ, Rosenblatt SS, Finck F, et al. "*Sex hormone receptors in acoustic neuromas*". Am J Otol, 1990; 11: 237-239.
50. Kasantikul V, Brown WJ. "*Estrogen receptors in acoustic neurilemmomas*". Surg Neurol, 1981; 15: 105-109.
51. Rehfeld JF, van Solinge WW, Tos M, Thomsen J. "*Gastrin, cholecystokinin and their precursors in acoustic neuromas*". Brain Res, 1990; 530: 235-238.
52. Rubinstein AB, Reichenthal E, Borohov H. "*Radiation-induced schwannomas*". Neurosurgery, 1989; 24: 929-932.

53. Muscat JE, Malkin MG, Shore RE, et al. "*Handheld cellular telephones and risk of acoustic neuroma*". *Neurology*, 2002; 58: 1304-1306.
54. Armed Forces Institute of Pathology. "*Tumors of the peripheral nervous system*". ATLAS, 1967 #672-231.
55. Kitamura K, Sugimoto M. "*Histological structures of bilateral acoustic tumors*". *Adv Oto-Rhino-Laryngol*, 1988; 42: 172-176.
56. Nager GT. "*Acoustic neurinomas: Pathology and differential diagnosis*". *Arch Otolaryngol*, 1969; 89: 252-279.
57. Rutka JA, Davidson G. "*Controversies in the histopathology of acoustic neuromas and their biological behavior*". In Tos M, Thomsen J (eds): *Proceeding of the First International Conference on Acoustic Neuroma*. Amsterdam, Kugler, 1992: pp 199-202.
58. Hebbar GK, McKenna MJ, Linthicum FH. "*Immunohistochemical localization of vimentin and S-100 antigen in small acoustic tumors and adjacent cochlear nerves*". *AJO*, 1990; 11: 310-313.
59. Duyvene de Wit LJ, Middlecote BD. "*Paired membrane-filament complexes in an acoustic neuroma*". *Ultrastruct Pathol*, 1990; 14: 429-438.
60. Marquet JF, Forton GE, Offeciers FE, Moeneclaeys LL. "*The solitary schwannoma of the eighth cranial nerve. An immunohistochemical study of the cochlear nerve-tumor interface*". *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1990; 116: 1023-1025.
61. Neely JG. "*Gross and microscopic anatomy of the eighth cranial nerve in relationship to the solitary schwannoma*". *Laryngoscope*, 1981; 91: 1512-1531.
62. Neely JG. "*Is it possible to totally resect an acoustic tumor and conserve hearing?*". *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1984; 92: 162-167.
63. Neely JG. "*Hearing conservation surgery for acoustic tumors: A clinicopathologic correlative study*". *Am J Otol*, 1985; 6 (suppl): 143-146.

64. McLean CA, Laidlaw JD, Brownbill DS, Gonzales MF. *“Recurrence of acoustic neurilemoma as a malignant spindle-cell neoplasm. Case report”*. J Neurosurg, 1990; 73: 946-950.
65. Wilkinson JS, Reid H, Armstrong GR. *“Malignant transformation of a recurrent vestibular schwannoma”*. J Clin Pathol, 2004; 57: 109-110.
66. Riccardi VM, Powell PP. *“Neurofibrosarcoma as a complication of von Recklinghausen neurofibromatosis”*. Neurofibromatosis, 1989; 2: 152-165.
67. Ducatman BS, Scheithauer BW. *“Postirradiation neurofibrosarcoma”*. Cancer, 1983 ; 51 : 1028-1033.
68. Lesser THJ, Janzer RC, Kleihues P, Fisch U. *“Clinical growth rate of acoustic schwannomas : Correlation with the growth fraction as defined by monoclonal antibody ki-67”*. Skull Base Surgery, 1991; 1: 11-15.
69. Pasquier B, Wozniak P, Gratacap B, Charachon R. *“Evaluation of the acoustic neuroma growth rate by immunohistochemical techniques”*. In Tos M, Thomsen J (eds): Proceeding of the First International Conference on Acoustic Neuroma. Amsterdam, Kugler, 1992: pp 173-176.
70. Charabi S, Engel P, Charabi B, et al. *“Immunohistochemical determination of the growth fraction in vestibular schwannoma”*. In Sterkers JM, Charachon R, Sterkers O (eds): Acoustic Neuroma and Skull Base Surgery. Kugler Publications, 1996.
71. Niemczyk K, Vaneecloo FM, Lecomte MH, et al. *“Correlation between ki-67 index and some clinical aspects of acoustic neuromas (vestibular schwannomas)”*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2000; 123: 779-783.
72. Bederson JB, von Ammon K, Wichmann WW, Yasargil MG. *„Conservative treatment of patients with acoustic tumors“*. Neurosurgery, 1991; 28: 646-651.
73. Baser ME, Jackson A, Wallace A, et al. *“Evaluation of Genotype-Phenotype Correlations for Vestibular Schwannoma Growth Rates in Neurofibromatosis 2”*.

Fourth International Conference on Vestibular Schwannoma and other CPA Lesions.

74. Lanser MJ, Jackler RK, Pitts LH. "*Intratumoral hemorrhage and cyst expansion as causes of acute neurological deterioration in acoustic tumor patients*". In Tos M, Thomsen J (eds): *Proceeding of the First International Conference on Acoustic Neuroma*. Amsterdam, Kugler, 1992: pp 229-234.
75. Lalwani AK, Butt FY, Jackler RK, et al. "*Facial nerve outcome after acoustic neuroma surgery: A study from the era of cranial nerve monitoring*". *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1994; 111: 561-570.
76. Tos M, Thomsen J. "*Synopsis on disagreements in measuring tumor size at the Copenhagen Acoustic Neuroma Conference*". In Tos M, Thomsen J (eds): *Proceeding of the First International Conference on Acoustic Neuroma*. Amsterdam, Kugler, 1992: pp 975-978.
77. Laasonen EM, Truopp H. "*Volume growth rate of acoustic neurinomas*". *Neuroradiology*, 1986; 28: 203-207.
78. Johnson EW. "*Auditory test results in 500 cases of acoustic neuroma*". *Arch Otolaryngol*, 1977; 103: 152-158.
79. Matthies C, Samii M. "*Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic neuromas): Clinical presentation*". *Neurosurgery*, 1997; 40: 1-9.
80. Berg HM, Cohen NL, et al. "*Acoustic neuroma presenting as sudden hearing loss with recovery*". *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1986; 94: 15-22.
81. Thomsen J, Tos M. "*Acoustic neuroma: Clinical aspects, audiovestibular assessment, diagnostic delay, and growth rate*". *AJO*, 1990; 11: 12-19.
82. Fahy C, Nikolopoulos TP, O'Donoghue GM. "*Acoustic neuroma surgery and tinnitus*". *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2002; 259: 299-301.

83. Parving A. *"Tinnitus before and after surgery for an acoustic neuroma"*. In Tos M, Thomsen J (eds): *Proceeding of the First International Conference on Acoustic Neuroma*. Amsterdam, Kugler, 1992: pp 891-894.
84. Edwards CH, Patterson JH. *"A review of the symptoms and signs of acoustic neurofibromata"*. *Brain*, 1951; 74: 144-190.
85. Selesnick SH, Jackler RK. *"Clinical manifestations and audiologic diagnosis of acoustic neuromas"*. *Otolaryngol Clin North Am*, 1992; 25: 521-551.
86. Hoffman RA, Brookler KH, Reich EJ. *"Trigeminal neuralgia symptomatic of acoustic neuroma"*. *NY State Med J*, 1979; 79: 1436-1438.
87. Snow RB, Fraser RAR. *"Cerebellopontine angle tumor causing contralateral trigeminal neuralgia: A case report"*. *Neurosurgery*, 1987; 21: 81-86.
88. Simon C, Brichet B, Decroocq F, et al. *"An electromyographic study of the facial nerve and its innervation territory by detection, stimulo-detection and blink reflex in preoperative acoustic neuroma"*. In Tos M, Thomsen J (eds): *Proceeding of the First International Conference on Acoustic Neuroma*. Amsterdam, Kugler, 1992: pp 63-65.
89. Hitselberger WE. *"External auditory canal hypesthesia"*. *Ann Surg*, 1966; 32: 741-743.
90. Pool JL, Pava AA. *"The Early Diagnosis and Treatment of Acoustic Nerve Tumors"*. Springfield, Charles C. Thomas, 1957.
91. Moffat DA, Baguley DM, Evans RA, Hardy DG. *"Mastoid ache in acoustic neuroma"*. *J Laryngol Otol*, 1989; 103: 1043-1044.
92. van Meter WS, Younge BR, Harner SG. *"Ophthalmic manifestations of acoustic neuroma"*. *Ophthalmology*, 1983; 90: 917-922.
93. Huygen PLM, Hoogland GA. *"Vestibular and oculomotor manifestations of cerebellopontine angle tumors"*. *Adv Oto Rhinol Laryngol*, 1984; 34: 57-70.

94. Odabasi AO, Buchman CA, Morcos JJ. "*Tumor associated hemorrhage in patients with acoustic neuroma*". Am J Otol, 2000; 21: 706-711.
95. Arienta C, Caroli M, Crotti FM. "*Subarachnoid hemorrhage due to acoustic neuroma*". Neurochirurgia, 1988; 31: 162-165.
96. Olsson JE, Barrs DM, Krueger WO, Gibbons DR. "*Use of receiver operating curves in the design of diagnostic strategies for retrocochlear lesions*". In Tos M, Thomsen J (eds): Proceeding of the First International Conference on Acoustic Neuroma. Amsterdam, Kugler, 1992: pp 77-81.
97. Moffat DA, Hardy DG, Baguley DM. "*Strategy and benefits of acoustic neuroma searching*". J Laryngol Otol, 1989; 103: 51-59.
98. Ramsden RT, Dutton JEM, Lye RH, Keith AO. "*The value of traditional audiovestibular tests in the diagnosis of acoustic neuroma*". In Tos M, Thomsen J (eds): Proceeding of the First International Conference on Acoustic Neuroma. Amsterdam, Kugler, 1992: pp 73-76.
99. Smith IM, Turnbull LW, Sellar RJ, et al. "*A modified screening protocol for the diagnosis of acoustic neuroma*". Clin Otolaryngol, 1990; 15: 167-171.
100. Fraysse B, Fraysse MJE, Bounaix MJ, et al. "*Acoustic neuroma with normal ABR*". In Tos M, Thomsen J (eds): Proceeding of the First International Conference on Acoustic Neuroma. Amsterdam, Kugler, 1992: pp 91-95.
101. Doyle KJ. "*Is there still a role for auditory brainstem response audiometry in the treatment of acoustic neuroma?*". Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1999; 125: 222-234.
102. Ruckenstein MJ, Cueva RA, Morrison DH, Press G. "*A prospective study of ABR and MRI in the screening for vestibular schwannoma*". Am J Otol, 1996; 17: 317-320.

103. Clemis JD, McGee T. "*Brainstem electric response audiometry in the differential diagnosis of acoustic tumors*". *Laryngoscope*, 1979; 89: 31-42.
104. Walsted A, Nielsen KB, Salomon G, Thomsen J, Tom M. "*Auditory brainstem response in the diagnosis of acoustic neuroma*". In Tos M, Thomsen J (eds): *Proceeding of the First International Conference on Acoustic Neuroma*. Amsterdam, Kugler, 1992: pp 87-90.
105. Moffat DA, Baguley DM, Hardy DG, Tsui YN. "*Controlateral auditory brainstem response abnormalities in acoustic neuroma*". *J Laryngol Otol*, 1989; 103: 835-838.
106. Filipo R, Delfini R, Fabiani M, et al. "*Role of transient-evoked otoacoustic emission for hearing preservation in acoustic neuroma surgery*". *Am J Otol*, 1997; 18: 746-749.
107. Prasher DK, Tun T, Brookes GB, Luxon LM. "*Mechanisms of hearing loss in acoustic neuroma: An otoacoustic emission study*". *Acta Otolaryngol*, 1995; 115: 375-381.
108. Bynke O, Daugaard-Larsen O, Harder H, et al. "*Otoneurological evaluation using ENG and dynamic posturography in patient operated on for cerebellopontine angle tumors*". In Tos M, Thomsen J (eds): *Proceeding of the First International Conference on Acoustic Neuroma*. Amsterdam, Kugler, 1992: pp 49-53.
109. Haralampiev KS, Mitrovic MZ. "*Neuro-otological diagnosis of acoustic neuroma*". In Tos M, Thomsen J (eds): *Proceeding of the First International Conference on Acoustic Neuroma*. Amsterdam, Kugler, 1992: pp 25-29.
110. Jenkins HA. "*Long-term adaptive changes of the vestibulo-ocular reflex in patients following acoustic neuroma surgery*". *Laryngoscope*, 1985; 95: 1224-1234.

111. Linthicum FH Jr. "*Electronystagmography findings in patients with acoustic tumors*". *Sem Hear*, 1983; 4: 47-53.
112. Nedzelski JM. "*Cerebellopontine angle tumors: Bilateral flocculus compression as a cause of associated oculomotor abnormalities*". *Laryngoscope*, 1993; 93: 1251-1260.
113. McFarland WH, Linthicum FH Jr, Waldorf RA. "*Auditory and vestibular tests (in acoustic neuroma)*". *Sem Hear*, 1989; 10: 313-326.
114. Moretz WH, Orchik DJ, Shea JJ Jr, Emmett JR. "*Low-frequency harmonic acceleration in the evaluation of patients with intracanalicular and cerebellopontine angle tumors*". *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1986; 95: 324-332.
115. Olsen JE, Wolfe JW, Engelken EJ. "*Symposium on low-frequency harmonic acceleration, the rotatory chair: Responses to low frequency harmonic acceleration in patients with acoustic neuromas*". *Laryngoscope*, 1981; 91: 1270-1277.
116. Levine SC, Anderson JH, Muckle R. "*Evaluation of acoustic neuroma patients with dynamic posturography*". In Tos M, Thomsen J (eds): *Proceeding of the First International Conference on Acoustic Neuroma*. Amsterdam, Kugler, 1992: pp 55-58.
117. Curtin HD, Hirsch WL Jr. "*Imaging of acoustic neuromas*". *Otolaryngol Clin North Am*, 1992; 25: 553-607.
118. Jackler RK, Shapiro MS, Dillon WP, et al. "*Gadolinium-DTPA enhanced magnetic resonance imaging in acoustic neuroma diagnosis and management*". *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1990; 102: 670-677.

119. Mueller DP, Gantz BJ, Dolan KD. "*Gadolinium enhanced MR of the postoperative internal auditory canal following acoustic neuroma resection via the middle fossa approach*". Am J Neuroradiol, 1992; 13: 197-200.
120. Haberman RS 2nd, Kramer MB. "*False-positive MRI and CT findings of an acoustic neuroma*". Am J Otol, 1989; 10: 301-303.
121. Han MH, Jabour BA, Andrews JC, et al. "*Non neoplastic enhancing lesions mimicking intracanalicular acoustic neuroma on gadolinium-enhanced MR images*". Radiology, 1991; 179: 795-796.
122. Lhuillier FM, Doyon DL, Halimi PM, et al. "*Magnetic resonance imaging of acoustic neuromas: Pitfalls and differential diagnosis*". Neuroradiology, 1992; 34: 144-149.
123. Anderson RE, Laskoff JM. "*Ramsay Hunt syndrome mimicking intracanalicular acoustic neuroma on contrast-enhanced MR*". Am J Neuroradiol, 1990; 11: 409.
124. Lalwani AK. "*Meningiomas, epidermoids, and other nonacoustic tumors of the cerebellopontine angle*". Otolaryngol Clin North Am, 1992; 25: 707-728.
125. Jackler RK, Lalwani AK. "*Preoperative differentiation between acoustic neuroma and meningioma of the cerebellopontine angle*". In Tos M, Thomsen J (eds): Proceeding of the First International Conference on Acoustic Neuroma. Amsterdam, Kugler, 1992: pp 939-944.
126. Traquina DN, Guttenberg I, Sasaki CT. "*Delayed diagnosis and treatment of acoustic neuroma*". Laryngoscope, 1989; 99: 814-818.
127. Tschudi DC, Linder TE, Fisch U. "*Conservative management of unilateral acoustic neuromas*". Am J Otol, 2000; 21: 722-728.
128. Walsh RM, Bath AP, Bance ML, et al. "*The natural history of untreated vestibular schwannomas. Is there a rule for conservative management?*". Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord), 2000; 121 (1): 21-26.

129. Hoistad DL, Melnik G, Mamikoglu B, et al. "Update on conservative management of acoustic neuroma". *Otol Neurotol*, 2001; 22: 682-685.
130. Perry BP, Gantz BJ, Rubinstein JT. "Acoustic neuromas in the elderly". *Otol Neurotol*, 2001; 22: 389-391.
131. Tonn JC, Schlake HP, Goldbrunner R, et al. "Acoustic neuroma surgery as an interdisciplinary approach: A neurosurgical series of 508 patients". *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 2000; 69: 161-166.
132. Haid CT, Wigand ME. "Advantages of the enlarged middle fossa approach in acoustic neuroma surgery: A review". *Acta Otolaryngol*, 1992; 112: 387-407.
133. Gjuric M, Wigand ME, Wolf SR. "Enlarged middle fossa vestibular schwannoma surgery: Experience with 735 cases". *Otol Neurotol*, 2001; 22: 223-230.
134. Jackler RK, Pitts LH. "Selection of surgical approach to acoustic neuroma". *Otolaryngol Clin North Am*, 1992; 25: 361-387.
135. Domb GH, Chole RA. "Anatomical studies of the posterior petrous apex with regard to hearing preservation in acoustic neuroma resection". *Laryngoscope*, 1980; 90: 1769-1776.
136. Kartush JM, Telian SA, Graham MD, Kemink JL. "Anatomic basis for labyrinthine preservation during posterior fossa acoustic tumor surgery". *Laryngoscope*, 1986; 96: 1024-1028.
137. Laine T, Johnsson L-G, Palva T. "Surgical anatomy of the internal auditory canal: A temporal bone dissection study". *Acta Otolaryngol*, 1990; 110: 78-84.
138. Driscoll CL, Jackler RK, Pitts LH, Banthia V. "Is the entire fundus of the internal auditory canal visible during the middle fossa approach for acoustic neuroma?". *Am J Otol*, 2000; 2: 382-388.

139. Chen JM, Fisch U. "*The transotic approach in acoustic neuroma surgery*". J Otolaryngol, 1993; 22: 331-336.
140. Cremers CWRJ, Theunissen EJJM, Marres EHMA, et al. "*Acoustic neuroma surgery in Nijmegen: Results with the translabyrinthine and modified transotic approaches*". In Tos M, Thomsen J (eds): Proceeding of the First International Conference on Acoustic Neuroma. Amsterdam, Kugler, 1992: pp 1-1002.
141. Falcioni M, Taibah A, Di Trapani G, et al. "*Inner ear extension of vestibular schwannomas*". Laryngoscope, 2003; 113: 1605-1608.
142. Kemink JL, Langman AW, Niparko JK, Graham MD. "*Operative management of acoustic neuromas: The priority of neurologic function over complete resection*". Otolaryngol Head Neck Surg, 1991; 104: 96-99.
143. Kemink JL, Tucci SA, Graham MD. "*Near-total and subtotal resection of acoustic neuroma*". In Tos M, Thomsen J (eds): Proceeding of the First International Conference on Acoustic Neuroma. Amsterdam, Kugler, 1992: pp 697-700.
144. Moffat DA, Hardy DG. "*Near-total, subtotal or partial removal of acoustic neuromas*". In Tos M, Thomsen J (eds): Proceeding of the First International Conference on Acoustic Neuroma. Amsterdam, Kugler, 1992: pp 691-696.
145. Pace-Balzan A, Lye RH, Ramsden RT, et al. "*Growth characteristics of acoustic neuromas with particular reference to the fate of capsule fragments remaining after tumor removal: Implications for patient management*". In Tos M, Thomsen J (eds): Proceeding of the First International Conference on Acoustic Neuroma. Amsterdam, Kugler, 1992: pp 701-703.
146. Thedinger BS, Whittaker CK, Luetje CM. "*Recurrent acoustic neuroma after suboccipital tumor removal*". Neurosurgery, 1991; 29: 681-687.

147. Bloch D, Oghalai JS, Jackler RK, Pitts LH. "*The role of less-than-complete resection of acoustic neuroma*". Otolaryngol Head Neck Surg, 2004; 130: 104-112.
148. Wigand ME, Haid T, Goertzen W, Wolf S. "*Preservation of hearing in bilateral acoustic neuromas by deliberate partial resection*". Acta Otolaryngol, 1992; 112: 237-241.
149. Barker FG II, Carter BS, Ojemann RG, et al. "*Surgical excision of acoustic neuroma: Patient outcome and provider caseload*". Laryngoscope, 2003; 11: 1332-1343.
150. House WF, Hitselberger WE. "*Fatalities in acoustic tumor surgery*". In House WF, Leutje CM (eds.): Acoustic Tumors. Baltimore, University Park Press, 1979, pp 235-264.
151. Sterkers JM. "*Life-threatening complications and severe neurologic sequelae in surgery of acoustic neurinoma*". Ann Otolaryngol Chir Cervicofac, 1989; 106: 245-250.
152. Wiet RJ, Teixido M, Liang JG. "*Complications in acoustic neuroma surgery*". Otolaryngol Clin North Am, 1992; 25: 389-412.
153. Slattery WH 3rd, Francis S, House KC. "*Perioperative morbidity of acoustic neuroma surgery*". Otol Neurotol, 2001; 22: 895-902.
154. Perneczky A, Perneczky G, Tschabitscher M, Samec P. "*The relationship between the caudolateral pontine syndrome and the anterior inferior cerebellar artery*". Acta Neurochir, 1981; 58: 245-257.
155. Hegarty JL, Jackler RK, Rigby PL, et al. "*Distal anterior inferior cerebellar artery syndrome after acoustic neuroma surgery*". Otol Neurotol, 2002; 23: 560-571.

156. de Almeida GM, Bianco E, Souza AS. "*Vasospasm after acoustic neuroma removal*". Surg Neurol, 1985; 23: 38-40.
157. Harders A, Gilbach J, Weigel K. „*Supratentorial space occupying lesions following infratentorial surgery: Early diagnosis and treatment*“. Acta Neurochir, 1985; 74: 57.
158. Lusting LR, Jackler RK. "*The vulnerability of the vein of Labbè during combined craniotomies of the posterior and middle fossae*". Skull Bases Surg, 1998; 8: 1-9.
159. Raskin JM, Benjamin E, Iberti TJ. "*Venous air embolism: Case report and review*". Mt Sinai J Med, 1985; 52: 367-370.
160. Bryce GE, Nedzelski JM, Rowed DW, Rappaport JM. "*Cerebrospinal fluid leaks and meningitis in acoustic neuroma surgery*". Otolaryngol Head Neck Surg, 1991; 104: 81-87.
161. Oghalai JS, Buxbaum JL, Pitts LH, Jackler RK. "*The effect of age on acoustic neuroma surgery outcomes*". Otol Neurotol, 2003; 24: 473-477.
162. Ramsden RT, Panizza F, Lye RH. "*The use of ionomeric bone cement in the prevention of CSF leakage following acoustic neuroma surgery*". In Tos M, Thomsen J (eds): Proceeding of the First International Conference on Acoustic Neuroma. Amsterdam, Kugler, 1992: pp 725-727.
163. Robson AK, Clarke PM, Dilkes M, Maw AR. "*Transmastoid axtracranial repair of CSF leaks following acoustic neuroma resection*". J Laryngol Otol, 1989; 103: 842-844.
164. Smith PG, Leonetti JP, Grubb RL. "*Management of cerebrospinal fluid otorhinorrhea complicating the retrosigmoid approach to the cerebellopontine angle*". Am J Otol, 1990; 11: 178-180.
165. Symon L, Pell MF. "*Cerebrospinal fluid otorhinorrhea following acoustic neuroma surgery*". (Technical note). J Neurosurg, 1991; 74: 152-153.

166. Kronenberg J, Findler G, Braham J. "*Cerebrospinal fluid otorrhea treated by extended subtotal petrosectomy with obliteration*". Skull Base Surgery, 1991; 1: 168-170.
167. Hardwidge C, Brydon H, Hockley AD, Proops D. "*Symptomatic aerocele after acoustic neuroma surgery*". In Tos M, Thomsen J (eds): Proceeding of the First International Conference on Acoustic Neuroma. Amsterdam, Kugler, 1992: pp 753-757.
168. Miller CF, Furman WR. "*Symptomatic pneumocephalus after translabyrinthine acoustic neuroma excision with nitrous oxide anesthesia*". Anesthesiology, 1983; 58: 281.
169. Blomsted GC. "*Post-operative aseptic meningitis*". Acta Neurochir, 1987; 89: 112-116.
170. Hwang P, Jackler RK. "*Lipoid meningitis due to aseptic necrosis of free fat graft placed during neurotologic surgery*". Laryngoscope, 1996; 106: 1482-1486.
171. Ross D, Rosegay H, Pons V. "*Differentiation of aseptic and bacterial meningitis in postoperative neurosurgical patients*". J Neurosurg, 1988; 69: 669-674.
172. Magliulo G, Zardo F, Damico R, et al. "*Acoustic neuroma: Postoperative quality of life*". J Otolaryngol, 2000; 29: 244-347.
173. Lee TK, Lund WS, Adams CB. "*Factors influencing the preservation of the facial nerve during acoustic surgery*". Br J Neurosurg, 1990; 4: 5-8.
174. Ruth HR, Luetje CM, Whittaker CK. "*Acoustic tumors: Preoperative measurement and correlation with postoperative facial nerve function*". Otolaryngol Head Neck Surg, 1985; 93: 160-163.
175. Tos M, Youssef M, Thomsen J, Turgut S. "*Causes of facial nerve paresis after translabyrinthine surgery for acoustic neuroma*". Ann Otol Rhinol Laryngol, 1992; 101: 821-826.

176. Harner SG, Daube JR, Beatty CW, Ebersold MJ. *"Intraoperative monitoring of the facial nerve"*. Laryngoscope, 1988; 98: 209-212.
177. Hammerschlag PE, Cohe NL. *"Intraoperative monitoring of the facial nerve in acoustic in cerebellopontine angle surgery"*. Otolaryngol Head Neck Surg, 1990; 103: 681-684.
178. Kanzaki J, Kunihiro T, O-Uchi T, et al. *"Preservation of facial nerve function in acoustic neuroma surgery by the extended middle cranial fossa approach"*. Acta Otolaryngol (Suppl), 1991; 487: 36-40.
179. House JW, Brackmann DE. *"Facial nerve grading system"*. Otolaryngol Head Neck Surg, 1985; 93: 146-147.
180. Croxson GR, Moffat DA, Hardy DG, Baguley DM. *"Role of post-operative electroneuronography in predicting facial nerve recovery after acoustic neuroma removal: A pilot study"*. J Laryngol Otol, 1989; 103: 60-62.
181. Kartush JM, Graham MD, LaRouere MJ. *"Meatal decompression following acoustic neuroma resection: Minimizing delayed facial palsy"*. Laryngoscope, 1991; 101: 674-675.
182. Luetje CM, Whittaker CK. *"The benefits of VII-VII neuroanastomosis in acoustic tumor surgery"*. Laryngoscope, 1991; 101: 1273-1275.
183. Fisch U, Dobie RA, Gmür A, Felix H. *"Intracranial facial nerve anastomosis"*. AJO, 1987; 8: 23-29.
184. Kanzaki J, Kunihiro T, O-Uchi T, et al. *"Intracranial reconstruction of the facial nerve. Clinical Observation"*. Acta Otolaryngol (Suppl), 1991; 487: 85-90.
185. Arringa MA, Brackmann DE. *"Facial nerve repair techniques in cerebellopontine angle tumor surgery"*. AJO, 1992; 13: 356-359.
186. Kunihiro T, Kanzaki J, O-Uchi T. *"Hypoglossal-facial nerve anastomosis. Clinical Observation"*. Acta Otolaryngol (Suppl), 1991; 487: 80-84.

187. Pitty LF, Tator CH. "*Hypoglossal-facial nerve anastomosis for facial nerve palsy following surgery for cerebellopontine angle tumors*". J Neurosurg, 1992; 77: 724-731.
188. Sabin HI, Bordi LT, Symon L, Compton JS. "*Facio-hypoglossal anastomosis for the treatment of facial palsy after acoustic neuroma resection*". Br J Neurosurg, 1990; 4: 313-317.
189. Sood S, Anthony R, Homer JJ, et al. "*Hypoglossal-facial nerve anastomosis. Assessment of clinical results and patient benefit for facial nerve palsy following acoustic neuroma excision*". Clin Otolaryngol, 2000; 25: 219-226.
190. Hoffman WY. "*Reanimation of the paralyzed face*". Otolaryngol Clinics N A, 1992; 25: 649-667.
191. May M. "*Gold weights and wire spring implants as alternatives to tarsorrhaphy*". Acta Otolaryngol Head Neck Surg, 1987; 113: 656-660.
192. Seiff S, Chang J. "*Management of ophthalmic complications of facial nerve palsy*". Otolaryngol Clin North Am, 1992; 25: 669-690.
193. Forton G, Moeneclaeys L, Declau F, Marquet J. "*The involvement of cochlear nerve in neurinomas of the eighth cranial nerve*". Arch Otorhinolaryngol, 1989; 246: 156-160.
194. Perre J, Viala P, Foncin J-F. "*Involvement of cochlear nerve in acoustic tumors*". Acta Otolaryngol, 1990; 110: 245-252.
195. Sekiya T, Møller AR, Jannetta PJ. "*Pathophysiological mechanisms of intraoperative and postoperative hearing deficits in cerebellopontine angle surgery: An experimental study*". Acta Neurochir, 1986; 81: 142-151.
196. Kveton JF. "*Delayed spontaneous return of hearing after acoustic tumor surgery: Evidence for cochlear nerve conduction block*". Laryngoscope, 1990; 100: 473-476.

197. Atlas MD, Harvey C, Fagan PA. "*Hearing preservation in acoustic neuroma surgery: A continuing study*". Laryngoscope, 1992; 102: 779-783.
198. Shelton C, Brackmann DE, House WF, Hitselberger WE. "*Acoustic tumor surgery. Prognostic factors in hearing conservation*". Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1989; 115: 1213-1216.
199. Shelton C. "*Hearing preservation in acoustic tumor surgery*". Otolaryngol Clin North Am, 1992; 25: 609-621.
200. Hinton AE, Ramsden RT, Lye RH, Dutton JE. "*Criteria for hearing preservation in acoustic schwannoma surgery: The concept of useful hearing*". J Laryngol Otol, 1992; 106: 500-503.
201. Offeciers FE, Forton G, Moeneclaeys L, et al. "*Hearing preservation in acoustic neuroma surgery: A myth*". In Tos M, Thomsen J (eds): Proceeding of the First International Conference on Acoustic Neuroma. Amsterdam, Kugler, 1992: pp 655-656.
202. Satar B, Jackler RK, Oghalai J, et al. "*Risk-benefit analysis of using the middle fossa approach for acoustic neuroma with >10 mm cerebellopontine angle component*". Laryngoscope, 2002; 112 (8 Pt 1): 1500-1506.
203. Sanna M, Zini C, Gamoletti R, et al. "*Hearing preservation: A critical review of the literature*". In Tos M, Thomsen J (eds): Proceeding of the First International Conference on Acoustic Neuroma. Amsterdam, Kugler, 1992: pp 631-638.
204. Brackmann DE, Owens RM, Friedman RA, et al. "*Prognostic factors for hearing preservation in vestibular schwannoma surgery*". Am J Otol, 2000; 21: 417-424.
205. Cohen NL, Lewis WS, Ransohoff J. "*Hearing preservation in cerebellopontine angle tumor surgery: The NYU experience 1974-1991*". Am J Otol, 1993; 14: 423-433.

206. Rowed DW, Nedzelski JM. "*Hearing preservation in the removal of intracanalicular acoustic neuromas via the retrosigmoid approach*". J Neurosurg, 1997; 86: 456-461.
207. Samii M, Matthies C. "*Management of 1000 vestibular schwannoma (acoustic neuromas): Hearing function in 1000 tumor resections*". Neurosurgery, 1997; 40: 248-260; discussion 260-262.
208. Shelton C, House WF. "*Hearing improvement after acoustic tumor removal*". Otolaryngol Head Neck Surg, 1990; 103: 963-965.
209. Shelton C, Hitselberger WE, House WF, Brackmann DE. "*Hearing preservation after acoustic tumor removal: Long term results*". Laryngoscope, 1990; 100: 115-119.
210. McKenna MJ, Halpin C, Ojemann RG, et al. "*Long-term hearing results in patients after surgical removal of acoustic tumors with hearing preservation*". AJO, 1992; 13: 134-136.
211. Miyamoto RT, Campbell RL, Fritsch M, Lochmueller G. "*Preservation of hearing in neurofibromatosis 2*". Otolaryngol Head Neck Surg, 1990; 103: 619-624.
212. Wigand ME, Haid T, Goertzen W, Wolf S. "*Preservation of hearing in bilateral acoustic neurinomas by deliberate partial resection*". Acta Otolaryngol, 1992; 112: 237-241.
213. Gadre AK, Kwartler JA, Brackmann DE, et al. "*Middle fossa decompression of the internal auditory canal in acoustic neuroma surgery: A therapeutic alternative*". Laryngoscope, 1990; 100: 948-952.
214. Jahrsdoerfer RA, Benjamin RS. "*Chemotherapy of bilateral acoustic neuromas*". Otolaryngol Head Neck Surg, 1988; 98: 273-282.

215. Pensak ML, Tew JM Jr, Keith RW, Van Loveren HR. "*Management of the acoustic neuroma in an only hearing ear*". Skull Base Surgery, 1991; 1: 93-96.
216. Driscoll CL, Jackler RK, Pitts LH, Brackmann DE. "*Lesions of the internal auditory canal and cerebellopontine angle in an only hearing ear: Is surgery ever advisable?*". Am J Otol, 2000; 21: 573-581.
217. Chovanes GI, Buchheit WA. "*Bilateral hearing loss after unilateral removal of an acoustic neuroma by the suboccipital approach: Case report*". Neurosurgery, 1986; 19: 452-453.
218. Walsted A, Salomon G, Thomsen J, Tos M. "*Hearing decrease after loss of cerebrospinal fluid: A new hydrops model?*". Acta Otolaryngol, 1991; 111: 468-476.
219. Tos M, Trojaborg N, Thomsen J. "*The contralateral ear after translabyrinthine removal of acoustic neuromas: Is there a drill-noise generated hearing loss?*". J Laryngol Otol, 1989; 103: 845-849.
220. Harris JP, Low NC, House WF. "*Contralateral hearing loss following inner ear injury: Sympathetic cochleolabyrinthitis?*". AJO, 1985; 6: 371-377.
221. Deans JA, Birchall JP, Mendelow AD. "*Acoustic neuroma and the contralateral ear: Recovery of auditory brainstem response abnormalities after surgery*". J Laryngol Otol, 1990; 104: 565-569.
222. Berliner KI, Shelton C, Hitselberger WE, Luxford WM. "*Acoustic tumors: Effect of surgical removal on tinnitus*". AJO, 1992; 13: 13-17.
223. Goel A, Sekhar LN, Langheinrich W, et al. "*Late course of preserved hearing and tinnitus after acoustic neurilemoma surgery*". J Neurosurg, 1992; 77:m 685-689.

224. Parving A, Tos M, Thomsen J, et al. "*Some aspects of life quality after surgery for acoustic neuroma*". Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1992; 118: 1061-1064.
225. LaRouere MJ, Graham MD, Kartush JM, et al. "*Vestibular compensation in acoustic neuroma patients*". In Tos M, Thomsen J (eds): Proceeding of the First International Conference on Acoustic Neuroma. Amsterdam, Kugler, 1992: pp 913-919.
226. Uyama K, Takahashi M, Saito A, et al. "*Questionnaire evaluation of balance in the performance of everyday activities after acoustic neuroma surgery*". Acta Otolaryngol (Suppl), 1991; 487: 91-98.
227. Magnusson M, Johansson R, Mercke U, et al. "*Postural control in subjects with acoustic neuroma and effects of surgery*". In Tos M, Thomsen J (eds): Proceeding of the First International Conference on Acoustic Neuroma. Amsterdam, Kugler, 1992: pp 921-923.
228. Schessel DA, Nedzelski JM, Rowed DW, Feghali JG. "*Headache and local discomfort following surgery of the cerebellopontine angle*". In Tos M, Thomsen J (eds): Proceeding of the First International Conference on Acoustic Neuroma. Amsterdam, Kugler, 1992: pp 899-904.
229. Wiegand DA, Fickel V. "*Acoustic neuroma-the patient's perspective: Subjective assessment of symptoms, diagnosis, therapy, and outcome in 541 patients*". Laryngoscope, 1989; 99: 179-187.
230. Chung JH, Rigby PL, Jackler RK, et al. "*Socioeconomic impact of acoustic neuroma surgery*". Am J Otol, 1997; 18: 436-443.
231. Wallner KE, Sheline GE, Pitts LH, et al. "*Efficacy of irradiation for incompletely excised acoustic neurilemmomas*". J Neurosurg, 1987; 67: 858-863.

232. Darrouzet V, Maire JP, Guerin J, Bebear JP. *"Fractionated radiation therapy in the treatment of stage III and IV cerebellopontine angle tumors: Preliminary results in 20 cases"*. In Tos M, Thomsen J (eds): *Proceeding of the First International Conference on Acoustic Neuroma*. Amsterdam, Kugler, 1992: pp 305-307.
233. Harsh GR, Thornton AF, Chapman PH, et al. *"Proton beam stereotactic radiosurgery of vestibular schwannomas"*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002; 54: 335-344.
234. Kuo JS, Yu C, Petrovich Z, Apuzzo ML. *"The CyberKnife stereotactic radiosurgery system: Description, installation, and an initial evaluation of use and functionality"*. *Neurosurgery*, 2003; 53: 1235-1239.
235. Flickinger JC, Kondziolka D, Niranjan A, Lunsford LD. *"Results of acoustic neuroma radiosurgery: An analysis of 5 years' experience using current methods"*. *J Neurosurg*, 2001; 94: 1-6.
236. Bush DA, McAllister CJ, Loredon LN, et al. *"Fractionated proton beam radiotherapy for acoustic neuroma"*. *Neurosurgery*, 2002; 50 (2): 270-273.
237. Williams JA. *"Fractionated stereotactic radiotherapy for acoustic neuromas"*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002; 54: 500-504.
238. Niranjan A, Lunsford LD, Flickinger JC, et al. *"Dose reduction improves hearing preservation rates after intracanalicular acoustic tumor radiosurgery"*. *Neurosurgery*, 1999; 45: 753-762.
239. Andrews DW, Suarez O, Goldman HW, et al. *"Stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy for the treatment of acoustic schwannomas: Comparative observations of 125 patients treated at one institution"*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001; 50: 1265-1278.

240. Kida Y, Kobayashi T, Tanaka T, Mori Y. “*Radiosurgery for bilateral neurinomas associated with neurofibromatosis type 2*”. *Surg Neurol*, 2000; 53: 383-389.
241. Ito K, Shin M, Matsuzaki M, et al. “*Risk factors for neurological complications after acoustic neuroma radiosurgery: Refinement from further experiences*”. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000; 48: 75-80.
242. Noren G. “*Long-term complications following gamma knife radiosurgery of vestibular schwannomas*”. *Stereotact Funct Neurosurg*, 1998; 70 (Suppl 1): 65-73.
243. Tago M, Terahara A, Nakagawa K, et al. “*Immediate neurological deterioration after gamma knife radiosurgery for acoustic neuroma*”. *J Neurosurg*, 2000; 93 (Suppl 3): 78-81.
244. Werner-Wasik M, Rudoler S, Preston PE, et al. “*Immediate side effects of stereotactic radiotherapy and radiosurgery*”. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999; 43: 299-304.
245. Couldwell WT, Mohan AL. “*Enlargement of a vestibular schwannoma after stereotactic radiotherapy*”. *Acta Neurochir (Wien)*, 2002; 144: 1319-1322.
246. Erfurth EM, Bulow B, Mikoczy Z, et al. “*Is there an increase in second brain tumors after surgery and irradiation for a pituitary tumor?*”. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2001; 55: 613-616.
247. Schulder M, Sreepada GS, Kwartler JA, Cho ES. “*Microsurgical removal of a vestibular schwannoma after stereotactic radiosurgery: Surgical and pathologic findings*”. *Am J Otol*, 1999; 20: 364-367.
248. Pollock BE, Lunsford LD, Kondziolka D, et al. “*Vestibular schwannoma management. Part II. Failed radiosurgery and the role of delayed microsurgery*”. *J Neurosurg*, 1998; 89: 949-955.

249. Battista RA, Wiet RJ. "*Stereotactic radiosurgery for acoustic neuromas: A survey of the American Neurotology Society*". Am J Otol, 2000; 21: 371-381.
250. Barany R. "*Untersuchungen über das Verhalten des Vestibularapparates bei Kopftraumen und ihre praktische Bedeutung*". Verhandlungen der Deutschen Otol Gessellschaft, 1907: 252-266.
251. Kamei T, Kimura K, Kaneko H, et al. "*Reevaluation of head shaking test as a method of nystagmus provocation*". Jpn J Otol, 1964; 67: 150-1534.
252. Goebel JA, Garcia P. "*Prevalence of post-headshake nystagmus in patients with caloric deficits and vertigo*". Otolaryngol Head Neck Surg, 1992; 106 (2): 121-127.
253. Asawavichiangianda S, Fujimoto M, Mai M, Desroches H, Rutka J. "*Significance of Head-shaking nystagmus in the evaluation of the dizzy patient*". Acta Otolaryngol (Stockh), 1999; supp 540: 27-33.
254. Spindler J, Schiff M. "*Variations of biphasic head shake response: physiology and clinical significance*". Adv. Otolaryngol, 1988; 42: 95-103.
255. Kamei T. "*Two types of head-shaking test in vestibular examination*". Acta Otolaryngol (Stockh), 1988; suppl 458: 108-112.
256. Harvey SA, Wood DJ, Feroah TR. "*Relationship of the head impulse test and head-shak nystagmus in reference to caloric testing*". Am J Otol, 1997; 18: 207-213.
257. Wei D, Hain TC, Proctor LR. "*Head-shaking nystagmus: association with canal paresis and hearing loss*". Acta Otolaryngol (stockh), 1989; 108: 362-367.
258. Hain TC, Spindler J. "*Head Shaking nystagmus*". In: Sharpe JA, Barber HO (eds): The vestibulo-Ocular reflex and Vertigo. Raven Press, New York, 1993.
259. Hain T, Fetter M, Zee D. "*Head-shaking nystagmus in patients with unilateral peripheral vestibular lesions*". Am J Otolaryngol, 1987; 8: 36-47.

260. Jacobson GP, Newman CW, Safadi I. "*Sensitivity and specificity of the head-shaking test for detecting vestibular abnormalities*". Ann Otol Rhinol Laryngol, 1990; 99: 539-542.
261. Burgio DL, Blakley BW, Myers SF. "*An evaluation of the head-shaking nystagmus test*". Otolaryngol Head Neck Surg, 1990; 105 (5): 708-713.
262. Guidetti G, Monzani D, Civiero N. "*Head shaking nystagmus in the follow-up of patients with vestibular diseases*". Clin Otolaryngol, 2002; 27: 124-128.
263. Vicini C, Casani A, Ghilardi P. "*Assessment of head shaking test in neuro-otological practice*". ORL, 1989; 51: 8-13.
264. Takahashi S, Fetter M, Koenig E, Dichgans J. "*The clinical significance of head-shaking nystagmus in the dizzy patient*". Acta Otolaryngol (Stockh), 1990; 109: 8-14.
265. Tseng HZ, Chao WY. "*Head-shaking nystagmus: a sensitive indicator of vestibular dysfunction*". Clin Otolaryngol, 1997; 22: 549-552.
266. Halmagyi GM, Curthoys IS. "*A clinical sign of canal paresis*". Arch Neurol, 1988; 45: 737-739.
267. Beynon GJ, Jani P, Baguley DM. "*A clinical evaluation of head impulse testing*". Clin Otolaryngol, 1998; 23: 117-122.
268. Schubert MC, Tusa RJ, Grine LE, Herdman SJ. "*Optimizing the Sensitivity of the Head Thrust Test for Identifying Vestibular Hypofunction*". Physical therapy, 2004; 84 (2): 151-158.
269. Halmagyi GM, Cremer PD, Curthoys IS, Tood MJ. "*Impulsive Testing of Individual Semicircular Canal Function*". Ann. N.Y. Acad. Sci., 2001; 942: 192-200.
270. Harvey SA, Wood DJ. "*The Oculocephalic response in the evaluation of the dizzy patient*". Laryngoscope, 1996; 106: 6-9.

271. Halmagyi GM, Curthoys IS, Aw ST, Tood MJ. *“The human vestibulo-ocular reflex after unilateral deafferentation. The results of High-Acceleration Impulsive Test”*. In: Sharpe JA, Barber HO (eds): *The vestibulo-Ocular reflex and Vertigo*. Raven Press, New York, 1993.
272. Weber KP, Aw ST, Tood MJ, McGarvie LA, Curthoys IS, Halmagyi GM. *“Head impulse test in unilateral vestibular loss”*. *Neurology*, 2008; 70: 454-463.
273. Weber KP, MacDougall HG, Halmagyi GM, Curthoys IS. *“Impulsive Testing of Semicircular-Canal Function Using Video-Oculography”*. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2009; 1164: 486-491.
274. Boleas-Aguirre M, Migliaccio AA, Carey JP. *“Vestibulo-Oculomotor Reflex Recording Using the Scleral Search Coil Technique. Review of Peripheral Vestibular Disorders”*. *Acta Otorrinolaringol Esp*, 2007; 58 (7): 321-326.
275. MacDougall HG, Weber KP, McGarvie LA, Halmagyi GM, Curthoys IS. *“The video head impulse test. Diagnostic accuracy in peripheral vestibulopathy”*. *Neurology*, 2009; 73: 1134-1141.
276. Bartl K, Lehnen N, Kohlbecher S, Schneider E. *“Head Impulse Testing Using Video-oculography”*. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2009; 1164: 331-333.
277. Lee H, Sohn S-I, Cho Y-W, Lee S-R, Ahn B-H, Park BR, Baloh RW. *“Cerebellar infarction presenting isolated vertigo: Frequency and vascular topographical patterns”*. *Neurology*, 2006; 67: 1178-1183.
278. Cnyrim CD, Newman-Toker D, Karch C, Brandt T, Strupp M. *“Bedside differentiation of vestibular neuritis from central “vestibular pseudoneuritis”*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008; 79: 458-460.
279. Newman-Toker DE, Kattah JC, Alvernia JE, Wang DZ. *“Normal head impulse test differentiates acute cerebellar strokes from vestibular neuritis”*. *Neurology*, 2008; 70: 2378-2385.

280. Kattah JC, Talkad AV, Wang DZ, Hsieh Y-H, Newman-Toker DE. "*HINTS to Diagnose Stroke in the Acute Vestibular Syndrome. Three-Step Bedside Oculomotor Examination More Sensitive Than Early MRI Diffusion-Weighted Imaging*". *Stroke*, 2009; 40: 1-8.
281. Leigh RJ, Zee D. "*The Neurology of Eye Movements*". New York, Oxford University Press, 1999.
282. Bance ML, O'Driscoll M, Patel N, Ramsden RT. "*Vestibular Disease Unmasked by Hyperventilation*". *Laryngoscope*, 1998; 108: 610-614.
283. Minor LB, Haslwanter T, Straumann D, Zee D. "*Hyperventilation-induced nystagmus in patients with vestibular schwannoma*". *Neurology*, 1999; 53: 2158-2168.
284. Rosengren SM, Welgampola MS, Colebatch JG. "*Vestibular evoked myogenic potentials: Past, present and future*". *Clinical Neurophysiology*, 2010; 121: 636-651.
285. Colebatch JG, Halmagyi GM. "*Vestibular evoked potentials in human neck muscles before and after unilateral vestibular deafferentation*". *Neurology*, 1992; 42 (8): 1635-1636.
286. Rosengren SM, McAngus Todd NP, Colebatch JG. "*Vestibular-evoked extraocular potentials produced by stimulation with bone-conducted sound*". *Clin Neurophysiol*, 2005; 116 (8): 1938-1948.
287. Young ED, Fernandez C, Goldberg IM. "*Responses of squirrel monkey vestibular neurons to audio-frequency sound and head vibration*". *Acta Otolaryngol (Stock)*, 1977; 84: 352-360.
288. Fernandez C., Goldberg J.M. "*Physiology of peripheral neurons innervating otolith organs of the squirrel monkey. I. Response to static tilts and long-duration centrifugal force*". *J. Neurophysiol*, 1976; 39: 970-984.

289. Lowenstein O, Roberts TDM. *"The localization and analysis of the responses to vibration from the isolated elasmobranch labyrinth. A contribution to the problem of the evolution of hearing in vertebrates"*. J Physiol (Lond), 1951; 114: 471-489.
290. Saidel WI, Popper AN. *"The saccule may be the transducer for directional hearing of nonstrariophyline teleosts"*. Exp Brain Res, 1986; 50: 149-152.
291. Cazals Y, Aran JM, Erre JP, Guilhaume A. *"Acoustic responses after total destruction of the cochlear receptor: brainstem and auditory cortex"*. Science, 1980; 210: 83-86.
292. Cazals Y, Erre JP, Arousseau C. *"Eight nerve auditory evoked responses recorded at the base of the vestibular nucleus in the guinea pig"*. Hear Res, 1987; 31: 93-7.
293. Didier A, Cazals Y, Arousseau C. *"Brainstem connections of the anterior and posterior parts of the saccule of the guinea pig"*. Acta Otolaryngol (Stockh), 1987; 104: 385-391.
294. McCue MP, Guinan JJ. *"Acoustically responsive fibres in the vestibular nerve of the cat"*. J Neurosci, 1994; 14: 6058-6070.
295. Witt HP, Bleecker JD, Mulder HH. *"Response of pigeon vestibular nerve to sound and vibration with audiofrequencies"*. J Acoust Soc Am, 1984; 75: 202-208.
296. Murofushi T, Curthoys DA, Topple AN. *"Responses of guinea pig primary vestibular neurons to clicks"*. Exp Brain Res, 1995; 103: 174-178.
297. Murofushi T, Halmagyi GM, Yavor RA, Colebatch JG. *"Absent vestibular evoked myogenic potentials in vestibular neurolabyrinthitis"*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1996; 122:845-848.

298. Murofushi T, Matsuzaki M, Chsih-Hsiu Wu. “*Short tone burst-evoked myogenic potentials on the sternocleidomastoid muscle*”. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg., 1999; 125: 660-664.
299. Kiang NYS, Crist AH, French MA, Edwards AG. “*Postauricular electric response to acoustic stimuli in humans*”. Q Progr Report 44 Research Laboratory of Electronics, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge. Mass, 1963; 68: 218-225.
300. Uchino Y, Sato H, Sasaki M, Imagawa M, Ikegami H, Isu N, Graf W. “*Sacculocollic reflex arcs in cats*”. J Neurophysiol, 1997; 77: 3003-3012.
301. Natout NHY, Terr LI, Linthicum FH, House WF. “*Topography of vestibulocochlear nerve fibers in the posterior cranial fossa*”. Laryngoscope, 1987; 97: 954-958.
302. Stein M B, Carpenter MB. “*Central projections of portions of the vestibular ganglia innervating specific parts of the labyrinth in the rhesus monkey*”. Am J Anat, 1967; 120: 281-318.
303. Carleton SC, Carpenter M B. “*Afferent and efferent connections of the medial inferior and lateral vestibular nuclei in the cat and monkey*”. Brain Res, 1983; 278: 29-51.
304. Cesaro P, KeravelY, Ollat H, Peschanski M, Sindou M. “*Le cerveau et la moelle eÂpinieÂre*”. In: Neuroanatomie fonctionnelle, vol 2: ANNP (eds). Lyon, 1995; 66-75.
305. Richmond FJR, AbrahamsVC. “*Morphology and distribution of muscle spindles in dorsal muscles of the cat neck*”. J Neurophysiol, 1975; 38: 1322-1339.
306. Suzuki JI, Cohen B. “*Head eye body and limb movements from semicircular canal nerves*”. Expl Neurol, 1964; 10: 393-405.

307. Wilson VJ, Wylic RM, Marco LA. "*Projection to the spinal cord from the medial and descending vestibular nuclei of the cat*". *Nature*, 1967; 215: 429-30.
308. Wilson VJ, Gacek RR, Maeda M, Uchino Y. "*Saccular and utricular input to cat neck motoneurons*". *J Neurophysiol*, 1977; 40: 63-73.
309. Colebatch JG, Rothwell JC. "*Vestibular-evoked EMG responses in human neck muscles*" (Abstract). *J Physiol (Lond)*, 1993; 473: 18.
310. Sato H, Imagawa M, Sasaki M, Ikegami H, Uchino Y. "*Connections between the saccular nerve and neck extensor and flexor motoneurons in decerebrate cats*". *Soc neurosi*, 1994; 20: 1192.
311. Rose PK, Sprott N. "*Proprioceptive and somatosensory influences on neck muscle motoneurons*". *Progr Brain Res*, 1979; 50: 255-262.
312. McGee TM, Olszewski J. "*Streptomycine sulfate and dihydrostreptomycin toxicity: behavioral and histopathologic studies*". *Arch Otolaryngol*, 1962; 75: 295-311.
313. Kushiro K, Zakir M, Ogawa Y, Sato H, Uchino Y. "*Saccular and utricular inputs to sternocleidomastoid motoneurons of decerebrate cats*". *Exp Brain Res*, 1999 (in press).
314. Ferbert-Viart C, Dubreuil C, Duclaux R. "*Vestibular evoked myogenic potentials in humans: a review*". *Acta Otolaryngol (Stockh)*, 1999; 119: 6-15.
315. Colebatch JG, Halmagyi GM, Skuse NF. "*Myogenic potentials generated by a click-evoked vestibulocollic reflex*". *J neurol neurosurg psychiatry*, 1994; 57: 190-197.
316. Colebatch JG, Rothwell JC, Bronstein A, Hudman H. "*Click-evoked vestibular activation in the Tullio phenomenon*". *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1994; 57: 1538-1540.

317. Lim CL, Clouston P, Sheean G, Yiannikas C. *“The influence of voluntary EMG activity and click intensity on the vestibular click evoked myogenic potential”*. Muscle Nerve, 1995; 18: 1210-1213.
318. Murofushi T, Matsuzaki M, Mizuno M. *“Vestibular evoked myogenic potentials in patients with acoustic neuromas”*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1998; 124: 509- 512.
319. Watson SRD, Colebatch JG. *“Vestibulocollic reflexes evoked by short-duration galvanic stimulation in man”*. Journal of Physiology, 1998; 513: 587-597.
320. Vicini C, Valli P, Valli S, Campanini A. *“Il nostro assetto di registrazione”*. I° CORSO INTERNAZIONALE VEMPs (Vestibular Evoked Myogenic Potentials) per Otorinolaringoiatri, Neurologi, Audiologi, Tecnici Audiometrici e Neurofisiopatologi. Bertinoro, 1 – 2 novembre 2002.
321. Vicini C, Sirri M, Casadio P, Fiasconi PC, Frassinetti S. *“Interpretazione dei tracciati”*. I° CORSO INTERNAZIONALE VEMPs (Vestibular Evoked Myogenic Potentials) per Otorinolaringoiatri, Neurologi, Audiologi, Tecnici Audiometrici e Neurofisiopatologi. Bertinoro, 1 – 2 novembre 2002.
322. Matsuzaki M, Murofushi T, Mizuno M. *“Vestibular evoked myogenic potentials in acoustic tumor patients with normal auditory brainstem responses”*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 1999; 256: 1-4.
323. Seo T, Yoshida K, Shibano A, Sakagami M. *“A possible case of saccular endolymphatic hydrops”*. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec, 1999 Jui-Aug; 61 (4): 215-218.
324. Shimizu K, Murofushi T, Sakurai M, Halmagyi M. *“Vestibular evoked myogenic potentials in multiple sclerosis”*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2000 Aug; 69 (2): 276-277.

325. Vicini C. *“Attualità in tema di potenziali evocati vestibolari: dal laboratorio alla pratica clinica”*. In: XXI Giornata Italiana di Nistagmografia Clinica; Palermo, 31 Marzo 2001.
326. DeLozier HL, Gacek RR, Dana ST. *“Intralabyrinthine schwannoma”*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1979; 88: 187-191.
327. Kennedy RJ, Shelton C, Salzman KL, Davidson HC, Harnsberger HR. *“Intralabyrinthine schwannomas: diagnosis, management, and a new classification system”*. Otol Neurotol, 2004; 25: 160-167.
328. Hegarty JL, Patel S, Fischbein N, Jackler RK, Lalwani AK. *“The value of enhanced magnetic resonance imaging in the evaluation of endocochlear disease”*. Laryngoscope, 2002; 112: 8-17.
329. Yoshida T, Sone M, Naganawa S, Nakashima T. *“Accuracy of 3.0 Tesla magnetic resonance imaging in the diagnosis of intracochlear schwannoma”*. Auris Nasus Larynx, 2011; 38: 551-554.
330. Selters WA, Brackmann DE. *“Acoustic tumor detection with brain stem electric response audiometry”*. Arch Otolaryngol, 1977; 103: 181-187.
331. Josey AF, Glasscock ME, Musiek FE. *“Correlation of ABR and medical imaging in patients with cerebellopontine angle tumors”*. Am J Otol, 1988; 9 (suppl): 12-16.
332. Gordon ML, Cohen NL. *“Efficacy of auditory brainstem response as a screening test for small acoustic neuromas”*. Am J Otol, 1995; 1: 136-139.
333. Schmidt RJ, Sataloff RT, Newman J, Spiegel JR, Meyers DL. *“The Sensitivity of Auditory Brainstem Response Testing for the Diagnosis of Acoustic Neuromas”*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2001; 127: 19-22.
334. Thornton ARD. *“An evaluation of the application of auditory brain stem response to the detection of VIIIth nerve tumors”*. In: Filipo R, Barbara M, editors.

- “Acoustic Neuroma: trends and controversies”*. The Hague: Kugler Publications; 1999. p. 37-52.
335. Wilson DF, Talbot JM, Mills M. *“A critical appraisal of the role of auditory brain stem response and magnetic resonance imaging in acoustic neuroma diagnosis”*. Am J Otol, 1997; 18: 673-681.
336. Montaguti M, Bergonzoni C, Zanetti MA, Rinaldi Ceroni A. *“Comparative evaluation of ABR abnormalities in patients with and without neurinoma of VIII cranial nerve”*. Acta Otorhinolaryngologica Italica, 2007; 27: 68-72.
337. Suzuki M, Yamada C, Inoue R, Kashio A, Saito Y, Nakanishi W. *“Analysis of Vestibular Testing in Patients With Vestibular Schwannoma Based on the Nerve of Origin, the Localization, and the Size of the Tumor”*. Otol Neurotol, 2008; 29: 1027-1031.
338. Tsutsumi T, Tsunoda A, Noguchi Y, Komatsuzaki A. *“Prediction of the Nerves of Origin of Vestibular Schwannomas With Vestibular Evoked Myogenic Potentials”*. Am J Otol, 2000; 21: 712-715.
339. Patko T, Vidal P-P, Vibert N, Tran Ba Huy P, de Waele C. *“Vestibular evoked myogenic potentials in patients suffering from an unilateral acoustic neuroma: a study of 170 patients”*. Clinical Neurophysiology, 2003; 114: 1344-1350.
340. Humphriss RL, Baguley DM, Moffat DA. *“Head-shaking nystagmus in patients with a vestibular schwannoma”*. Clin Otolaryngol, 2003; 28: 514-519.
341. Hall SF, Laird ME. *“Is head-shaking nystagmus a sign of vestibular dysfunction?”*. J Otolaryngol, 1992; 21: 209- 212.
342. Fujimoto M, Rutka J, Mai M. *“A study into the phenomenon of head-shaking nystagmus: its presence in a dizzy population”*. J Otolaryngol, 1993; 22: 376-379.

343. Katsarkas A, Smith H, Galiana H. "*Head-shaking nystagmus (HSN): the theoretical explanation and the experimental proof*". *Acta Otolaryngol*, 2000; 120: 177-181.
344. Mandalà M, Giannuzzi A, Astore S, Falco P, Nuti D. "*Hyperventilation-induced nystagmus in vestibular schwannoma and unilateral sensorineural hearing loss*" (in press).
345. Ramat S, Zee DS, Minor LB. "*Translational vestibuloocular reflex evoked by a head heave stimulus*". *Ann NY Acad Sci*, 2001; 942: 95-113.
346. Hamann KF, Schuster EM. "*Vibration-Induced Nystagmus – A Sign of Unilateral Vestibular Deficit*". *ORL*, 1999; 61: 74-79.
347. Choi K-D, Kim JS, Kim H-J, Koo J-W, Kim JH, Kim C-Y, Oh CW, Kee HJ. "*Hyperventilation-induced nystagmus in peripheral vestibulopathy and cerebellopontine angle tumor*". *Neurology*, 2007; 69: 1050-1059.
348. Califano L, Melillo MG, Vassallo A, Mazzone S. "*Hyperventilation-induced nystagmus in a large series of vestibular patients*". *Acta Otorhinolaryngologica Italica*, 2011; 31: 17-26.
349. Dornhoffer JL, Helms J, Hoehmann DH. "*Presentation and diagnosis of small acoustic tumors*". *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1994; 111: 232-235.
350. Levine SC, Antonelli PJ, Le CT, Haines SJ. "*Relative value of diagnostic tests for small acoustic neuromas*". *Am J Otol*, 1991; 12: 341-345.
351. vonGlass W, Haid C, Cidlinsky K, Stenglein C, Christ P. "*False positive MR imaging in the diagnosis of acoustic neuromas*". *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1991; 104: 863-867.
352. Weigand DA, Ojemann RG, Fickel V. "*Surgical treatment of acoustic neuroma in the United States: report from the Acoustic Neuroma Registry*". *Laryngoscope*, 1996; 106: 58-66.

353. van Leeuwen JPPM, Braspenning JCC, Meijer H, Cremers WRJ. "*Quality of life after acoustic neuroma surgery*". Ann Otol Rhinol Laryngol, 1996; 105: 423-430.
354. Moffat DA, Hardy DG, Baguley DM. "*Strategy and benefits of acoustic neuroma searching*". J Laryngol Otol, 1989; 103: 51-59.
355. Todd NPM, Rosengren SM, Colebatch JG. "*A short latency vestibular evoked potential (VsEP) produced by bone conducted acoustic stimulation*". J Acoust Soc Am, 2003; 114 (6): 3264-3272.
356. Guidetti G, Monzani D, Rovatti V. "*Clinical examination of labyrinthine-defective patients out of the vertigo attack: sensitività and specificity of three low-cost methods*". Acta Otorhinolaryngol Ital, 2006; 26: 96-101.