



UNIVERSITÀ DI PISA

Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell'Area Critica

CORSO DI LAUREA SPECIALISTICA IN MEDICINA E CHIRURGIA

TESI DI LAUREA

Vertigini nell'infanzia.
Analisi della letteratura e casistica personale

Relatore
Chiar.mo Prof. Augusto Pietro Casani

Candidato
Caterina Kihlgren

Anno Accademico 2014/2015

SOMMARIO

| | |
|--|----|
| Sommario..... | 1 |
| RIASSUNTO | 3 |
| CAPITOLO 1: Introduzione | 5 |
| 1.1 Definizione..... | 5 |
| 1.2 Epidemiologia | 6 |
| 1.3 Eziopatogenesi | 7 |
| 1.3.1 Vertigine associata a emicrania | 8 |
| 1.3.2 Vertigine parossistica posizionale benigna | 15 |
| 1.3.3 Cinetosi..... | 16 |
| 1.3.4 Deficit vestibolare acuto unilaterale | 16 |
| 1.3.5 Parossismo vestibolare | 17 |
| 1.3.6 Fistola perilinfatica | 17 |
| 1.3.7 Vestibolopatia bilaterale | 18 |
| 1.3.8 Sindromi vestibolari centrali | 18 |
| 1.3.9 Sindromi vertiginose ereditarie e Malformazioni..... | 19 |
| 1.3.10 Vertigine somatoforme | 20 |
| 1.4 Anatomofisiologia del sistema vestibolare | 20 |
| 1.4.1 Canali semicircolari..... | 21 |
| 1.4.2 Recettori otolitici | 31 |
| 1.4.3 Lesione di un labirinto e plasticità vestibolare | 37 |
| 1.4.4 Percezione spaziale..... | 39 |
| 1.5 Indagini diagnostiche | 41 |
| 1.5.1 Valutazione vestibolare bedside | 42 |
| 1.5.2 Test vestibolari quantitativi | 43 |
| 1.5.3 Tecniche emergenti | 46 |

| | |
|---|----|
| 1.5.4 Test Vestibolare nei bambini..... | 46 |
| Capitolo 2: Materiale e metodi | 49 |
| Capitolo 3: Risultati..... | 51 |
| Capitolo 4: Discussione | 54 |
| Capitolo 5: Conclusioni | 64 |
| Bibliografia | 65 |

RIASSUNTO

Vertigine, dal latino *vertere*, girare, è il termine utilizzato per indicare la vera e propria vertigine rotatoria. *Dizziness*, è invece il termine utilizzato nei paesi anglosassoni, per indicare una serie di sensazioni, quali sensazioni di instabilità, pulsioni laterali, sensazione di camminare su una superficie soffice, sensazione di impellente svenimento, testa pesante o leggera.

Una percezione erronea del movimento può essere dovuta, nei bambini come negli adulti, ad un'anomalia nella normale funzione dei tre sistemi sensoriali principali: il sistema visivo, il sistema vestibolare e il sistema somatosensoriale.

Sebbene nei bambini lo spettro delle patologie che causano *dizziness* sia uguale a quello degli adulti, la frequenza delle diverse patologie è differente.

Vertigine e *dizziness*, specialmente nell'infanzia, sono spesso causa di un eccessivo numero di prescrizioni per test inutili e costosi a causa dell'ansia generata dalla mancanza di conoscenza e della mancanza di un algoritmo diagnostico chiaro.

Questo studio analizza, sulla base dell'esperienza clinica e dei dati della letteratura, tutte le caratteristiche anamnesiche rilevanti, al fine di proporre un algoritmo diagnostico che guidi il sospetto clinico del medico verso una corretta formulazione della diagnosi nel bambino vertiginoso senza chiari segni di coinvolgimento neurologico. Lo studio si basa sull'analisi retrospettiva dei reperti clinici e strumentali di 37 bambini sottoposti a completa valutazione otoneurologica per riferita sintomatologia vertiginosa. Tutte le diagnosi sono state confermate applicando i più recenti criteri diagnostici internazionali.

Nella nostra casistica la più comune causa di vertigine in età pediatrica è risultata quella di origine emicranica (38%), seguita dalla nevrite vestibolare (16%) e dalla vertigine psicogena (16%). La vertigine parossistica benigna dell'infanzia è stata diagnosticata in 4 pazienti (11%), mentre il torcicollo parossistico in un solo bambino di un anno. In un 8% (3 pazienti) la vertigine aveva un'origine post-traumatica. La Malattia di Menière è stata diagnosticata in 2 casi (5%). Una vestibolopatia bilaterale di origine sconosciuta è stata riscontrata come causa di una dizziness cronica in uno dei pazienti.

L'algoritmo ha pochi semplici step, basati principalmente su due aspetti fondamentali: andamento temporale della vertigine e presenza di sintomi uditivi durante la vertigine.

Considerazioni separate devono essere fatte per i casi nei quali è supposta un'origine traumatica; per questa ragione è stato proposto un diverso algoritmo che conduce a differenti diagnosi (come vertigine parossistica posizionale benigna o concussione cocleo-labirintica).

CAPITOLO 1: INTRODUZIONE

La vertigine e i disturbi dell'equilibrio non sono eventi rari nell'infanzia. Durante la crescita la disfunzione vestibolare può causare ritardo nel controllo posturale, vertigine episodica, mancanza di coordinazione, e sviluppo del *tilt* della testa parossistico. A volte è difficile fare una diagnosi corretta perché i bambini sono spesso incapaci di descrivere il loro disturbo vestibolare come *dizziness* o vertigine ^[1]. Possono anche trovare difficoltà nel dire quanto durano gli attacchi e ciò che li provoca o li accompagna. Una corretta diagnosi, tuttavia, è il presupposto per una terapia efficace. Si evitano così anche indagini inutili e si alleviano le preoccupazioni dei genitori. L'anamnesi dovrebbe focalizzarsi sulla differenziazione tra vertigine rotatoria e *dizziness*, così come tra vertigine episodica e vertigine sostenuta. Fattori scatenanti possono essere: cambiamenti di posizione del corpo e/o della testa, *pressing*, tosse, starnuti, deprivazione del sonno e lo *stress* psicosociale. Ai pazienti bisogna sempre chiedere se soffrono di mal di testa e se hanno sintomi cocleari (perdita dell'udito, tinnito) ^[2].

1.1 Definizione

Sebbene sia spesso difficile formulare una definizione appropriata e univoca di vertigine, in genere il termine vertigine (dal latino *vertere*, girare) indica una sintomatologia clinica caratterizzata da una sgradevole sensazione di movimento rotatorio del corpo o dell'ambiente circostante ^[3]. La vertigine è un sintomo non una patologia e il corretto *management* dipende dalla comprensione di cosa questo

sintomo rappresenta. La vertigine può anche essere una componente della *dizziness* ossia di quella sensazione di instabilità posturale che il paziente può riferire come una sensazione di “capogiro” (tabella 1) non meglio specificata ^[3]. La presenza di vertigine o di *dizziness* impone quindi un’accurata diagnosi differenziale tra disturbi di possibile origine otologica, neurologica o di altre cause mediche. Un’accurata anamnesi ed un attento esame obiettivo possono già di per sé fornirci informazioni sufficienti per effettuare una diagnostica differenziale tra le varie patologie causanti vertigini, possono aiutarci a valutare la necessità di ulteriori indagini diagnostiche o l’eventuale necessità di una consulenza specialistica.

Tab 1. Tipi di instabilità posturale

| | |
|---------------------------|--|
| Vertigine | Illusione di un movimento generalmente rotatorio di se stesso |
| Pre-sincope | Sensazione di perdita di coscienza |
| Disequilibrio | Instabilità posturale |
| Giramenti di testa | Sintomi vaghi, sensazione di disconnessione con l’ambiente circostante |

1.2 Epidemiologia

La vertigine e la *dizziness* sono più frequenti di quanto atteso dal pediatra di famiglia e dal neurologo pediatrico. La prevalenza di vertigine e *dizziness* nei bambini in età scolare è stata stimata del 15% (considerando almeno un attacco di vertigine nel corso degli ultimi 12 mesi ^[4]). Un altro recente studio epidemiologico su bambini di

10 anni nel Regno Unito (N = 6965) ha riportato una prevalenza di vertigine rotatoria del 5,7% ^[5]. La metà di questi bambini doveva interrompere quello che stava facendo a causa della *dizziness*. Inoltre, il 60% riportava anche mal di testa. Quasi il 20% ha subito un cambiamento di udito durante l'episodio di *dizziness*. Lo spettro di diagnosi è simile a quello degli adulti, ma le frequenze di incidenza sono differenti. Circa il 40% delle sindromi vertiginose nei bambini è legato all'emicrania (emicrania vestibolare, vertigine parossistica benigna dell'infanzia). L'emicrania è la causa più comune di vertigine ricorrente nei bambini. I disturbi somatoformi sono una causa comune di vertigine cronica nei bambini di età superiore ai 10 anni. La causa più comune di vertigine, la vertigine parossistica posizionale benigna (VPPB), è meno frequente nei bambini, ma è comunque causa di un'importante numero di diagnosi. ^[6]. Il deficit vestibolare unilaterale acuto nel corso di labirintiti infettive e parainfettive è più comune nei bambini che negli adulti ^[7]. Otite ricorrente, trauma cranico e storia familiare positiva predispongono alla labirintite ^[8]. La cinetosi è un problema frequente e rilevante nei bambini di età dai 4 ai 10 anni. I bambini con un numero di sindromi congenite rare (per esempio sindrome *CHARGE*) presentano un deficit vestibolare bilaterale. L'epilessia vestibolare è una rarità: sono stati riportati solo singoli casi provati in tutto il mondo ^[2].

1.3 Eziopatogenesi

Con il termine vertigine si intende una sensazione di movimento del corpo o dell'ambiente circostante. Il sintomo vertigine compare quando si verifica un'asimmetria nel sistema vestibolare che può essere causata da un deficit o da una disfunzione del labirinto, del nervo vestibolare o delle strutture vestibolari centrali

situate nel tronco encefalico. Pertanto, per convenzione, le cause di vertigine si dividono in centrali o periferiche ^[9]. Il sistema nervoso centrale riceve segnali da entrambi i labirinti destro e sinistro e confronta tali segnali tra loro. Quando la testa è ferma, scariche toniche provenienti da entrambe le afferenze vestibolari sono esattamente bilanciate. Durante il movimento, i labirinti destro e sinistro vengono alternativamente eccitati e inibiti, provocando una differenza destra-sinistra a livello dell'ottavo nervo cranico, che è riconosciuta come movimento. Le afferenze asimmetriche sinistra-destra che derivano da un disturbo vestibolare periferico unilaterale acuto sono interpretata dal sistema nervoso centrale come vertigini ^[9]. La vertigine causata da problemi dell'orecchio interno è detta "periferica", "otologica" o vertigine "labirintica". Pertanto qualsiasi patologia infiammatoria come ad esempio un raffreddore o un trauma cranico che coinvolga l'orecchio interno può causare una vertigine periferica. I pazienti con vertigine periferica tipicamente presentano lieve o moderato disequilibrio, nausea, vomito, ipoacusia, acufeni o otalgia. La vertigine centrale è invece determinata da una patologia a carico del sistema nervoso centrale (CNS) ^[10].

1.3.1 Vertigine associata a emicrania

Vertigine parossistica benigna

La vertigine parossistica benigna dell'infanzia è la più comune causa di vertigine episodica nei bambini tra i 2 e i 6 anni di età ^[11].

La presentazione clinica è caratterizzata da brevi attacchi di vertigine o *dizziness* (da secondi a minuti) spesso associati a nistagmo e squilibrio posturale. In alcuni casi l'attacco è accompagnato da nausea e vomito. Sintomi cocleari (perdita di udito e

tinniti) non sono tipici: i bambini non mostrano nessun segno di disfunzione vestibolare tra gli attacchi.

La frequenza degli attacchi varia molto. Il disturbo si manifesta solitamente nei primi due anni di vita e di solito scompare spontaneamente dopo il sesto anno di vita.

La VPB è associata ad una storia familiare positiva ed allo sviluppo di una emicrania tipica ^[7,12]. Anche il torcicollo parossistico ed il vomito periodico (altri equivalenti di emicrania) possono presentarsi con vomito o dizziness ^[13].

Criteri diagnostici ICHD III beta per la Vertigine Parossistica Benigna

A. Almeno 5 attacchi che soddisfino il criterio B

B. Episodi multipli con vertigini intense, che si verificano senza alcun sintomo premonitore e si risolvano spontaneamente nell'arco di minuti o ore. Spesso le vertigini sono associate a nistagmo o vomito. Talora, durante l'attacco può manifestarsi cefalea pulsante

C. L'esame neurologico, le funzioni audiometriche e quelle vestibolari risultano normali nel periodo intercritico

D. L'EEG è normale

Emicrania basilare / emicrania vestibolare

In diversi studi clinici più del 50% dei bambini che soffrono di vertigini hanno anche mal di testa ^[5,7].

Negli studi basati sulla popolazione la prevalenza dell'emicrania nei bambini va dal 3% nei più piccoli al 20% negli adolescenti ^[14,15,13].

L'emicrania vestibolare è caratterizzata da attacchi episodici di vertigine rotatoria o *dizziness* che dura da minuti ad ore e sono seguiti o accompagnati da cefalea e sensibilità a luce e rumore. Comunque anche negli adulti solo il 70% dei pazienti con emicrania vestibolare presenta mal di testa ^[16].

Nei bambini la presentazione varia e può essere atipica, particolarmente in quelli che hanno meno di 10 anni. Segni oculomotori centrali (saccadici di inseguimento) sono osservati comunemente tra gli attacchi ^[2].

Criteri diagnostici per l'emicrania vestibolare

Il legame tra l'emicrania e vertigini è stato riconosciuto già da alcuni neurologi dell'ottocento ^[17], ma studi sistematici sulla vertigine causata da emicrania sono iniziati solo un centinaio di anni più tardi ^[18,19]. Negli ultimi tre decenni, l'emicrania vestibolare ha preso forma come entità diagnostica ^[20].

La classificazione formulata dal "Committee for Classification of Vestibular Disorders of the Barany Society e dall' "International Classification of Headache Disorders" considera un'emicrania vestibolare ed un'emicrania vestibolare probabile ^[21].

1- Emicrania vestibolare

- A. Almeno 5 episodi con sintomi vestibolari di intensità moderata o severa che durano da 5 a 72 ore;
- B. Storia attuale o pregressa di emicrania con o senza aura secondo ICHD;

- C. Uno o più sintomi emicranici in almeno il 50% degli attacchi:
 - Cefalea
 - Fotofobia, fonofobia
 - Aura visiva
- D. Non meglio attribuibile ad altra diagnosi vestibolare o diagnosi ICHD;

2-Emicrania vestibolare probabile

- A. Almeno 5 episodi con sintomi vestibolari di intensità moderata o severa che durano da 5 a 72 ore.
- B. Solo uno dei criteri B e C per emicrania vestibolare è soddisfatto
- C. Non meglio attribuibile ad altra diagnosi vestibolare o diagnosi ICHD

Relazione dell'emicrania vestibolare con l'aura emicranica e l'emicrania di tipo basilare

Aura emicranica ed emicrania di tipo basilare sono termini definiti dal ICHD-2 ^[22].

Solo una minoranza di pazienti con esperienza di emicrania vestibolare ha vertigine che dura 5-60 minuti, come definito per un'aura. Ancor meno frequentemente hanno vertigine immediatamente prima dell'inizio del mal di testa, come richiesto dalla ICHD-2 per aura tipica con cefalea emicranica ^[22].

Perciò, episodi di emicrania vestibolare non possono essere considerati come aura emicranica.

Sebbene più del 60% dei pazienti con emicrania di tipo basilare abbiano vertigini, il ICDH 2 richiede almeno due manifestazioni del circolo posteriore di durata compresa tra 5 e 60 minuti, seguiti da una cefalea emicranica per un diagnosi di

emicrania di tipo basilare. Meno del 10% dei pazienti con emicrania vestibolare soddisfa questi criteri ^[23,24].

Così, l'emicrania vestibolare e l'emicrania di tipo basilare non sono sinonimi, anche se i singoli pazienti possono soddisfare i criteri diagnostici per entrambe le condizioni. Ulteriori studi sono necessari per definire la sovrapposizione e la delimitazione delle due condizioni ^[21].

Relazione dell'emicrania vestibolare con la vertigine parossistica benigna dell'infanzia

Mentre l'emicrania vestibolare può iniziare a tutte le età, la ICHD riconosce specificamente una manifestazione precoce chiamata vertigine parossistica benigna dell'infanzia. La diagnosi richiede cinque episodi di vertigini gravi, che avvengano senza preavviso e si risolvano spontaneamente dopo un lasso di tempo che va da qualche minuto ad ore. Tra gli episodi, esame neurologico, audiometria, funzioni vestibolari e EEG devono essere normali ^[22]. Un mal di testa lancinante unilaterale può verificarsi durante gli attacchi, ma non è un criterio obbligatorio. La vertigine parossistica benigna dell'infanzia è considerata come una delle sindromi precursori di emicrania. Pertanto non sono richieste precedenti cefalee emicraniche per la diagnosi. Dal momento che la classificazione di emicrania vestibolare non comporta alcun limite di età, la diagnosi può essere applicata nei bambini quando sono soddisfatti i rispettivi criteri. Solo ai bambini con diversi tipi di attacchi di vertigine, per esempio alcuni di breve durata (inferiore a 5 min) e alcuni più lunghi (più di cinque minuti), possono essere fatte entrambe le diagnosi ^[21].

Altri sintomi dell'emicrania vestibolare

Sintomi uditivi transitori ^[25], nausea, vomito, prostrazione, suscettibilità alla cinetosi possono essere associati all'emicrania vestibolare. Tuttavia, poichè si verificano anche con diversi altri disturbi vestibolari, non sono inclusi tra i criteri diagnostici ^[21].

I risultati dei test vestibolari nell'emicrania vestibolare

L'emicrania vestibolare è classificata interamente sulla base di caratteristiche cliniche, come riferito dal paziente. Proprio come nell'emicrania, non ci sono *markers* biologici per l'emicrania vestibolare. I risultati dei test possono essere patologici, in particolare durante o subito dopo un episodio ^[26,27], ma non sono sufficientemente specifici da servire come criteri diagnostici. Alterazioni gravi, nell'intervallo libero da sintomi, quali severa perdita dell'udito e *deficit* vestibolare completo unilaterale o bilaterale sono indicativi di altre cause ^[21].

Sovrapposizione dell'emicrania vestibolare con la malattia di Menière

L'emicrania è più comune nei pazienti con malattia di *Menière* ^[28]. Pazienti con caratteristiche sia della malattia di *Menière* che dell'emicrania vestibolare sono stati ripetutamente segnalati ^[28,29]. La fluttuante perdita di udito, il tinnito e la *fullness* (senso di ovattamento) possono verificarsi nell'emicrania vestibolare, ma la perdita di udito non progredisce a livelli severi ^[25,30]. Allo stesso modo, l'emicrania, la cefalea emicranica, la fotofobia e l'aura emicranica sono comuni durante gli attacchi della malattia di *Menière* ^[28,31]. La relazione fisiopatologica tra l'emicrania vestibolare e la malattia di *Menière* rimane incerta. Nel primo anno dopo l'inizio dei

sintomi, la differenziazione tra emicrania vestibolare e la malattia di *Menière* può essere impegnativa poichè la malattia di *Menière* può essere monosintomatica con sintomi vestibolari solo negli stadi precoci della malattia. Quando sono soddisfatti i criteri per la malattia di *Menière* ^[32], in particolare la perdita di udito, come documentato dall'audiometria, si può fare diagnosi di malattia di *Menière*, anche se si hanno sintomi dell'emicrania durante gli attacchi vestibolari. Solo ai pazienti che hanno due diversi tipi di attacchi, uno che soddisfa i criteri per l'emicrania vestibolare e l'altro per la malattia di *Menière*, possono essere diagnosticati i due disturbi. Una futura revisione della classificazione potrebbe includere una sindrome con sovrapposizione di emicrania vestibolare / malattia di *Menière* ^[33].

Fisiopatologia dell'emicrania vestibolare

Le vertigini correlate all'emicrania si basano su di una fisiopatologia specifica, che ha consentito di coniare il termine di “*migrainous vertigo*” (MV) ^[34]. In tale modello dall'attivazione del nucleo caudale trigeminale, attraverso un riflesso parasimpatico, viene ad indursi un fenomeno di vasodilatazione dei vasi cranici, ulteriormente potenziato dal rilascio da parte dei terminali trigeminali di neurochinina A e sostanza P. In tale meccanismo risulta anche coinvolto il sistema delle kinurenine e i suoi rapporti con lo stress, i circuiti glutamatergici e quelli serotoninergici ^[35]. Le connessioni tra nucleo caudale del trigemino e nuclei vestibolari determinano inoltre l'attivazione del nucleo dorsale del rafe (serotoninergico) e del nucleo del *locus coeruleus* (noradrenergico) ^[36]. Per contro, altri autori, mettono in discussione che la vertigine correlata all'emicrania, così come l'emicrania stessa, debbano essere considerati di natura centrale ^[37,38].

1.3.2 Vertigine parossistica posizionale benigna

La vertigine parossistica posizionale benigna è la più comune causa di vertigine. La sua prevalenza nell'arco della vita è di circa il 30%, e la sua incidenza aumenta con l'età ^[39]. Nei bambini, la BPPV è meno comune.

I fattori di rischio sono rappresentati dal trauma cranico e da una lesione vestibolare periferica avvenuta nel passato (ad esempio una neurite vestibolare). La base fisiopatologica del disordine è rappresentata dalla presenza di particelle di otoliti all'interno dei canali semicircolari (canalolitiasi). Il canale posteriore è affetto in circa il 90% dei casi ^[40]. I pazienti riferiscono di avere attacchi di vertigine rotatoria quando cambiano la posizione della testa rispetto alla gravità (ad esempio quando si sdraiano, si alzano dal letto, alzano lo sguardo). Gli attacchi durano da secondi a minuti. Una vertigine sostenuta che si verifica a riposo non può essere giustificata dalla BPPV.

Il test diagnostico fondamentale è rappresentato dal test di *Dix-Hallpike* (il paziente da seduto viene portato in posizione supina prima sul lato destro e poi su quello sinistro). Se c'è BPPV, si presenta un nistagmo con una breve latenza; batte rotatorio all'orecchio più basso e verticalmente alla fronte ed ha un carattere in crescendo-decrescendo. Allo stesso tempo il paziente prova una vertigine rotatoria. La BPPV dei canali orizzontali (circa il 10%) mostra un nistagmo orizzontale con la rotazione della testa a destra e a sinistra da una posizione supina ^[40]. La BPPV, tuttavia, non può essere esclusa se il nistagmo non è suscitato durante la manovra. Ad un paziente con storia tipica dovrebbe essere detto di ripetere la manovra diagnostica a casa il mattino per verificare se può essere provocata la vertigine ^[2].

1.3.3 Cinetosi

I bambini sotto i 2 anni sono molto resistenti alla cinetosi; in contrasto, i bambini tra i 4 e 10 anni sono più suscettibili rispetto agli adulti ^[40,41].

La causa della cinetosi si pensa essere un conflitto intersensoriale tra il sistema visivo e quello vestibolare. I bambini che hanno meno di 2 anni non usano il sistema visivo per l'orientamento spaziale dinamico ed è per questo che non soffrono di cinetosi ^[40].

Se segni vegetativi come nausea e vomito sono parte della cinetosi, è più probabilmente causata da oscillazioni verticali di bassa frequenza (0,2 Hz).

I movimenti della testa e la mancanza del controllo visivo peggiorano i sintomi ^[2].

1.3.4 Deficit vestibolare acuto unilaterale

Labirintite/Neurite vestibolare

La sindrome da *deficit* vestibolare acuto monolaterale è caratterizzata da vertigine rotatoria che dura per giorni, squilibrio posturale con cadute dal lato affetto, oscillopsia, nausea, e vomito. Nei bambini la labirintite virale spesso è associata a perdita di udito. Problemi cocleari non sono presenti nella neurite vestibolare, che è causata probabilmente da una riattivazione di un'infezione da *herpes* ^[42]. All'esame clinico i pazienti presentano un nistagmo rotatorio-orizzontale spontaneo con fasi rapide dal lato sano, impulsi della testa dal lato affetto, e ridotta risposta all'irrigazione calorica dell'orecchio ^[2].

Sindrome di Menière

I pazienti con sindrome di *Menière* si presentano con attacchi ricorrenti di vertigine rotatoria, nausea, vomito, e sintomi cocleari accompagnatori come: pressione

nell'orecchio, perdita dell'udito, e/o tinniti. Gli attacchi tipici durano da 20 minuti a poche ore.

L'eziologia presunta è l'idrope endolinfatica, che nei bambini è più spesso secondaria, verificandosi, per esempio, dopo una labirintite virale. Nel complesso, la sindrome di *Menière* è rara nei bambini, ma la sua incidenza potrebbe essere sottostimata ^[1].

1.3.5 Parossismo vestibolare

Parossismo vestibolare

I pazienti presentano brevi attacchi di vertigine (secondi) rotatoria, qualche volta provocati da movimenti della testa. In alcuni pazienti gli attacchi possono essere indotti dall'iperventilazione ^[43].

Come nella nevralgia trigeminale e nell'emispasmo facciale la base fisiopatologica della malattia è una compressione da parte di un vaso del nervo vestibolo-cocleare nella zona di ingresso nel tronco encefalico. Una MR (*CISS-sequence*) può rivelare il contatto del nervo; comunque, per la diagnosi è più importante la risposta al trattamento con carbamazepina ^[2].

1.3.6 Fistola perilinfatica

I pazienti presentano brevi attacchi di vertigine provocata da tosse, sforzi, starnuti, sollevamento pesi o forti rumori. I tipici attacchi durano secondi e si verificano anche con cambiamenti di pressione, per esempio, in aereo. Una fistola è più comune nei bambini che negli adulti ^[7].

A fini diagnostici gli attacchi possono essere provocati dalla manovra di Valsava; la pressione sul trago dell'orecchio può essere di molto aiuto.

Una fistola esterna si verifica se la finestra rotonda o ovale si rompe nell'orecchio medio; una fistola interna si verifica in presenza di una deiscenza (spontanea o post traumatica) del canale anteriore nella fossa cranica media ^[44].

Una TC ad alta risoluzione dell'osso mastoide può rivelare una displasia del labirinto e una deiscenza del canale superiore ^[2].

1.3.7 Vestibolopatia bilaterale

I pazienti con deficit vestibolare bilaterale presentano disturbi dell'andatura al buio e nei terreni non piani. L'oscillopsia si verifica comunemente mentre camminano per la perdita del riflesso vestibolo-oculare.

I fattori eziologici includono farmaci tossici (aminoglicosidi), meningite batterica e labirintite, schwannoma, ereditarietà e sindromi autoimmuni ^[45,46].

1.3.8 Sindromi vestibolari centrali

I disturbi vestibolari centrali sono dovuti a lesioni nel tronco encefalico (nuclei vestibolari, nuclei oculo-motori, fascio longitudinale mediale, formazione reticolare, tegmento mesencefalico) e nel cervelletto (flocculo e nodulo). Lesioni sopratentoriali (talamo, corteccia) causano raramente vertigine rotatoria, ma i pazienti affetti possono presentare *dizziness* e deviazione della verticale soggettiva ^[47].

L'esame clinico del *deficit* oculo-motore permette la diagnosi topografica delle sindromi vestibolari centrali. Nei bambini i tumori del tronco encefalico e del

cervelletto possono causare vertigine. Una RM dovrebbe essere eseguita se l'esame clinico mostra segni oculo-motori centrali. [2].

Atassia episodica di tipo 2

L'Atassia episodica di tipo 2 è un raro disturbo trasmesso in maniera autosomica dominante causato dalla mutazione del gene CACNA1A, che codifica per una subunità del canale del calcio P/Q. La mutazione causa una disfunzione delle cellule di *Purkinje* nel cervelletto.

I pazienti presentano attacchi di squilibrio dell'andatura, disartria, e vertigini provocati da esercizio fisico. Gli attacchi durano da minuti ad ore. Tra gli attacchi l'esame clinico mostra una sindrome cerebellare con segni oculo-motori (per esempio nistagmo battente in basso) e atassia dell'andatura. La sindrome di solito si manifesta nell'infanzia [2].

1.3.9 Sindromi vertiginose ereditarie e Malformazioni

Un certo numero di sindromi congenite sono associate ad una disfunzione vestibolare. Malformazioni del labirinto si possono verificare in seguito ad infezioni embrionali (rosolia, CMV). La displasia di Mondini e l'associazione *CHARGE* (coloboma, malformazioni cardiache, atresia delle coane, ritardo della crescita e dello sviluppo, ipoplasia genitale, malformazioni dell'orecchio) causano displasia delle strutture dell'orecchio interno. I pazienti quindi spesso si presentano con deficit vestibolare bilaterale [48 49].

Nella neurofibromatosi di tipo 2 i sintomi vestibolari sono causati da *shwannoma* vestibolare. Nella sindrome di *Usher* (di tipo 1) una perdita progressiva dell'udito e della visione va di pari passo con i *deficit* vestibolari ^[50].

L'atassia di *Friedreich*, le sindromi mitocondriali, e i disturbi metabolici (Malattia di *Refsum*) possono danneggiare la funzione vestibolare ^[2].

1.3.10 Vertigine somatoforme

Le sindromi somatoformi sono frequenti nell'adolescenza. Non ci sono studi sistematici sulla vertigine somatoforme nell'infanzia e nell'adolescenza ^[2]. Negli adulti giovani la “vertigine posturale fobica” è la diagnosi più frequente ^[51]. I pazienti con sindromi somatoformi si presentano con *dizziness* cronica e reperti normali all'esame clinico e ai test vestibolari. Solitamente i sintomi peggiorano in certe situazioni, (come a scuola o nei grandi magazzini) ^[2].

1.4 Anatomofisiologia del sistema vestibolare

Gli aspetti fondamentali della funzione vestibolare da considerare sono gli stimoli e la modalità di attivazione dei recettori vestibolari, la disposizione spaziale dei recettori, l'informazione sensoriale veicolata dalle fibre afferenti dai canali semicircolari e dagli organi otolitici, la circuitazione centrale, la plasticità vestibolare e la percezione spaziale.

1.4.1 Canali semicircolari

Il labirinto vestibolare è localizzato all'interno della rocca petrosa dell'osso temporale, posteriormente al labirinto acustico. È costituito dalle cavità ossee di tre canali semicircolari ossei e dal vestibolo a forma di cavità ovale (Figura 1). All'interno delle cavità vi sono canali e sacchi membranosi che contengono l'endolinfa. Tra le membrane e la parete ossea si trova la perilinf.

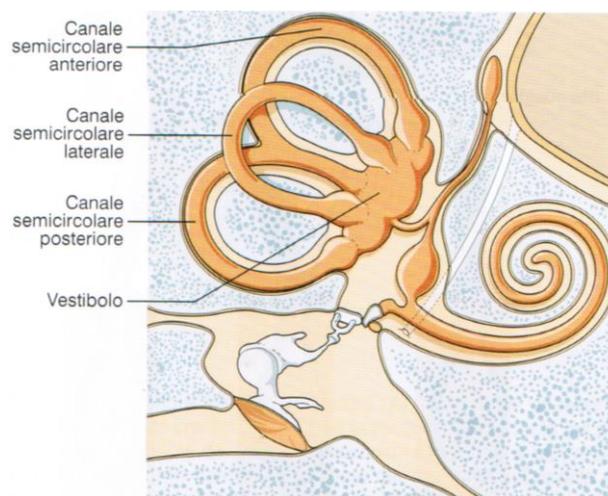


Figura 1. Labirinto vestibolare. Localizzato all'interno della rocca petrosa dell'osso temporale, posteriormente al labirinto acustico, è costituito dalle cavità ossee dei tre canali semicircolari anteriore, laterale e posteriore e dalla cavità ossea del vestibolo, che ha forma ovale.

Alle estremità anteriori dei canali sono presenti dilatazioni, dette ampolle, in cui sono localizzate le creste ampollari, organi recettoriali nervosi in grado di segnalare le accelerazioni angolari della testa. Nel vestibolo si trovano, invece, i recettori otolitici (l'utrículo e il sacco) che rilevano le accelerazioni rettilinee del capo.

Lo stimolo per i recettori dei canali semicircolari è l'accelerazione angolare della testa. In presenza di eventi accelerativi angolari, l'endolinfa contenuta nel labirinto

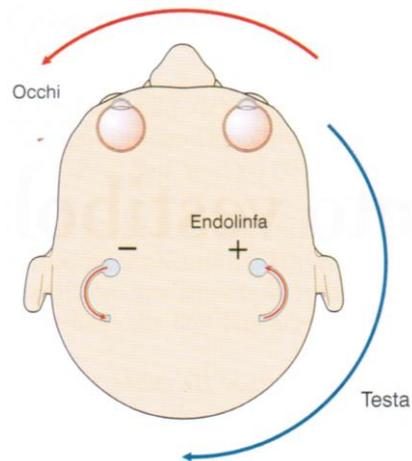


Figura 2. Accelerazione angolare della testa e disposizione spaziale dei canali semicircolari. In presenza di eventi accelerativi angolari l'endolinfa contenuta nel labirinto membranoso dei canali semicircolari si muove in senso opposto al movimento della testa. L'attivazione dei canali semicircolari provoca movimenti lenti degli occhi in direzione opposta allo spostamento della testa che consentono di mantenere costante lo sguardo durante la rotazione del capo.

membranoso dei canali semicircolari si muove in senso opposto al movimento della testa. In realtà, in riferimento a coordinate spaziali esterne, l'endolinfa rimane ferma per inerzia, mentre la struttura ossea si sposta solidale con la testa (Figura2). Tuttavia, in relazione alla testa è l'endolinfa a muoversi e a provocare la deflessione delle creste ampollari (Figura 3).

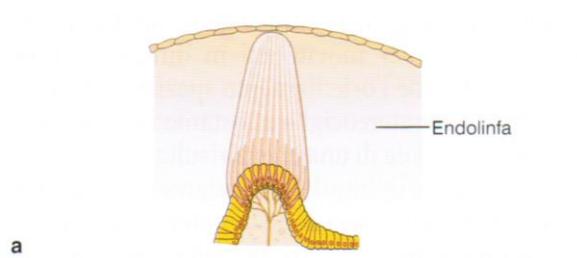


Figura 3a. L'endolinfa si muove in relazione alla testa provocando la deflessione delle creste ampollari. Lo spostamento può avvenire nella direzione delle ampolle (corrente ampullipeta) o in direzione opposta (corrente ampullifuga) secondo la direzione dell'accelerazione angolare.

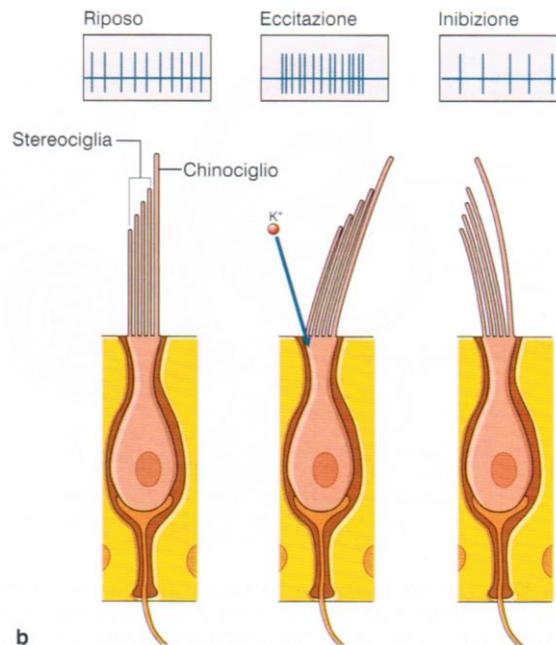


Figura 3b. La deflessione delle creste ampollari provoca l'eccitazione degli elementi recettoriali cigliati contenuti nelle creste ampollari. Questo fenomeno è possibile perché le cellule recettoriali sono provviste di stereociglia e di chinociglio. Le cellule recettoriali vengono depolarizzate quando il movimento dell'endolinfa provoca l'avvicinamento delle stereociglia al chinociglio, mentre vengono iperpolarizzate per i movimenti in direzione opposta.

Lo spostamento può avvenire nella direzione delle ampolle (*corrente ampullipeta*) o in direzione e opposta (*corrente ampullifuga*) secondo la direzione dell'accelerazione angolare. La deflessione delle creste ampollari provoca l'eccitazione degli elementi

recettoriali cigliati che sono contenuti nelle creste ampollari. Ciò occorre perché le cellule recettoriali sono provviste di stereociglia e di chinociglio (Figura 3,4).

Le cellule recettoriali vengono depolarizzate quando il movimento dell'endolinfa provoca l'avvicinamento delle stereociglia al chinociglio, mentre vengono iperpolarizzate per movimenti in direzione opposta (Figura 3). Poiché l'orientamento spaziale del chinociglio rispetto alle stereociglia è costante in tutte le cellule cigliate, le cellule di una cresta risultano essere o tutte eccitate o tutte inibite dallo spostamento della cresta.

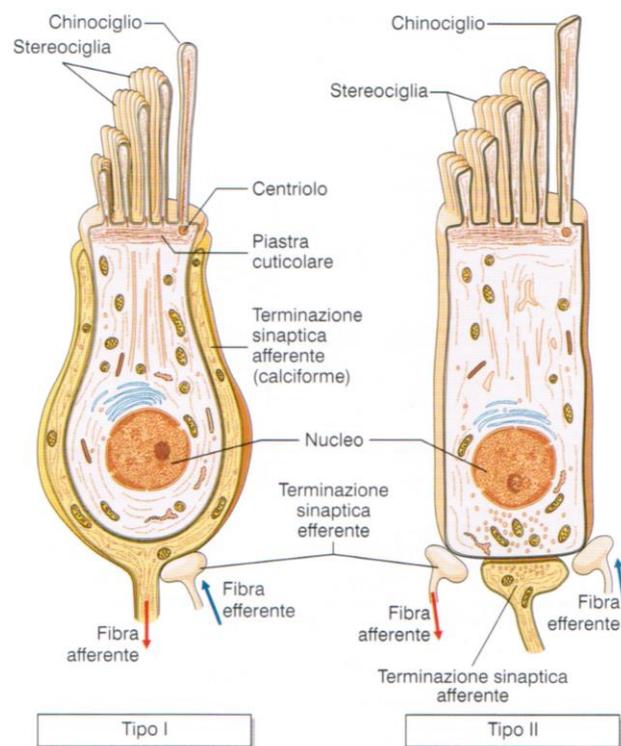


Figura 4. Cellule recettrici di tipo I e di tipo II.

Gli effetti della variazione di potenziale recettoriale si riflettono nella variazione della quantità di mediatore chimico liberato nelle sinapsi tra cellula recettrice e i

terminali delle fibre afferenti primarie. Il neurotrasmettitore è il glutammato che depolarizza il terminale afferente.

Ne consegue che la frequenza di scarica delle fibre afferenti incrementa a seguito della depolarizzazione recettoriale e si riduce per l'iperpolarizzazione. Se si considerano i canali semicircolari orizzontali, la rotazione della testa a destra provoca una corrente ampullipeta nel canale semicircolare di destra e una corrente ampullifuga in quello di sinistra. A destra si avrà una depolarizzazione nei recettori e un incremento nella frequenza di scarica delle afferenze di quel lato; dalla parte sinistra, si avrà una corrente ampullifuga e, quindi, iperpolarizzazione e decremento della frequenza di scarica.

Questi segnali raggiungono in prevalenza i nuclei vestibolari mediale e superiore dove provocano, attraverso la liberazione di glutammato, un aumento della scarica nei neuroni secondari dei nuclei vestibolari di destra e una diminuzione della scarica di quelli di sinistra.

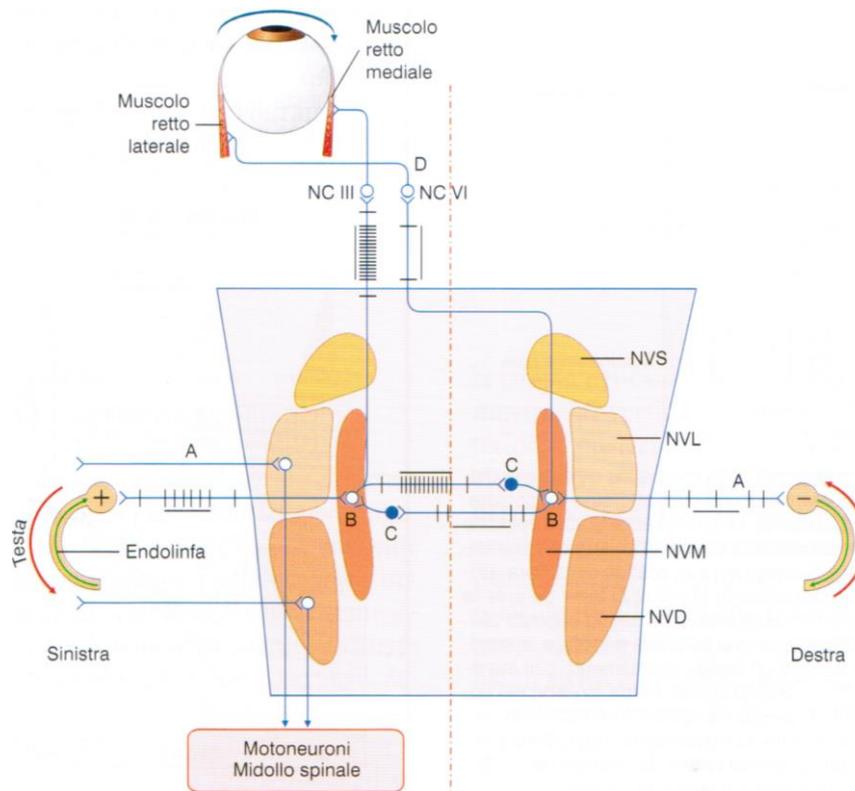


Figura 5. La rappresentazione schematica delle variazioni dell'attività di scarica nelle fibre afferenti vestibolari (A), nei neuroni di secondo ordine (B), negli interneuroni del sistema inibitore crociato (C) e nei motoneuroni dei nervi cranici (D) durante la rotazione della testa sul piano orizzontale. Gli impulsi nervosi sono indicati con brevi linee ortogonali alla fibra. La coppia dei canali semicircolari orizzontali è rappresentata ai due lati e la linea mediana (linea tratteggiata) al centro. La freccia verde indica il movimento ampullipeto dell'endolinfa nel canale semicircolare di sinistra durante la rotazione della testa verso sinistra (freccia rossa). La freccia blu attorno al globo oculare rappresenta la direzione del movimento oculare compensatorio. In seguito alla rotazione (il tempo di rotazione è indicato dalle barre continue sotto la scarica dei neuroni) la scarica delle fibre afferenti primarie (A) di sinistra aumenta, mentre quella delle fibre di destra diminuisce. Si può notare che il sistema inibitorio opera in modo tale da indurre un ulteriore incremento della frequenza di scarica sui neuroni secondari (B) dalla parte del lato attivato e un'ulteriore inibizione dal lato opposto. NVS, nucleo vestibolare superiore; NVL, nucleo vestibolare laterale; NVM, nucleo vestibolare mediale; NVD, nucleo vestibolare discendente; NCIII, nervo oculomotore; NCVI, nervo abducente.

Un sistema di connessioni tra i nuclei vestibolari dei due lati di tipo inibitorio modifica ulteriormente la scarica dei neuroni secondari. Infatti, i neuroni dei nuclei vestibolari ipsilaterali alla stimolazione vengono attivati dalla rotazione del capo e i

neuroni vestibolari controlaterali tramite un sistema commissurale inibitorio GABAergico. I neuroni controlaterali, già inibiti dal decremento della scarica delle fibre afferenti primarie, riducono ulteriormente la loro influenza commissurale sulle cellule del nucleo ipsilaterale. In definitiva, a motivo della presenza di questo circuito inibitorio internucleare, le differenze di scarica tra il lato eccitato e quello depresso vengono esaltate (Figura 5).

Le cellule recettrici sono di due tipi: cellule di tipo I e di tipo II.

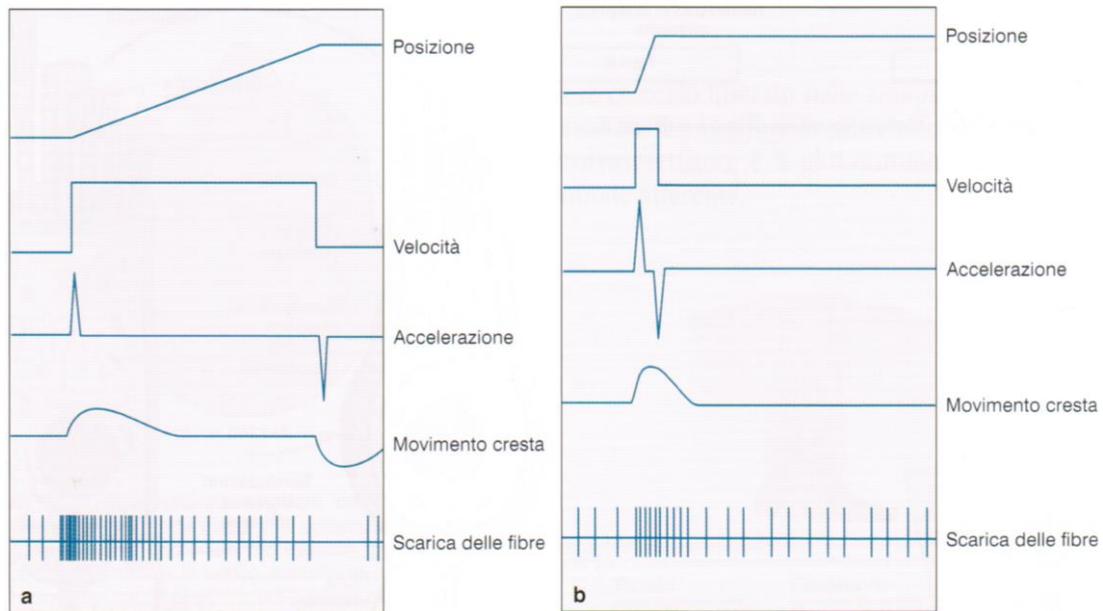
Le *cellule di tipo I*, a forma di fiasco, sono localizzate prevalentemente all'apice della creste (Figura 4). Le fibre afferenti che le innervano (tipo I) sono spesse e avvolgono con la propria espansione terminale la base e il corpo della cellula recettrice formando multipli contatti sinaptici. Su questa espansione terminale prende contatto sinaptico una fibra efferente.

Le *cellule di tipo II*, localizzate prevalentemente sui lati della cresta, sono invece di forma cilindrica e sono innervate da più di una fibra afferente sottile (tipo II) con una fibra efferente che fa sinapsi direttamente sulla cellula recettrice.

Alla diversità strutturale e di localizzazione corrisponde una diversità di soglia, di guadagno e di aumento delle risposte. Infatti, la frequenza di scarica di base delle fibre nervose spesse di tipo I è piuttosto bassa e irregolare, ma mostra un comportamento fasico con una notevole sensibilità all'accelerazione angolare e significativo adattamento. Le fibre nervose sottili di tipo II hanno, invece, un comportamento tonico con una frequenza di base maggiore e regolare, minore sensibilità dinamica e scarso adattamento.

È importante esaminare la relazione temporale esistente tra l'applicazione dell'accelerazione angolare e la scarica neuronale delle fibre afferenti. Lo stimolo che

muove l'endolinfa è presente solo nel momento in cui la velocità di rotazione della testa cambia (accelerazione angolare) (Figura 6).



*Figura 6. Effetti del movimento della testa sulla deviazione della cresta ampollare e sulla scarica di una fibra afferente vestibolare. **a**, la testa ruota a velocità costante: lo stimolo accelerativo coincide con l'inizio e provoca deflessione della cresta ampollare che si mantiene per alcuni secondi. Di conseguenza la scarica della fibra all'inizio aumenta e poi torna gradualmente al valore di base durante la rotazione. Al termine, lo stimolo accelerativo ha segno opposto (decelerazione), la cresta flette in direzione contraria e inibisce la scarica della fibra. **b**, la testa esegue un rapido spostamento con iniziale accelerazione e successiva decelerazione, come avviene nei comuni movimenti della testa. In queste condizioni la cresta flette immediatamente a seguito dello stimolo accelerativo, ma ritorna subito in posizione di riposo per la decelerazione. La scarica della fibra afferente mostra allora un incremento intenso, ma breve.*

Tuttavia l'effetto sulla cresta ampollare presenta un andamento temporale diverso a causa delle forze viscosi del sistema endolinfa-cresta. La cresta tende a spostarsi con ritardo e continua lo spostamento nei millisecondi dopo lo stimolo, attuando così una sorta di integrazione dell'energia dello stimolo accelerativo.

Il ritardo temporale è dimostrato anche dalla frequenza di scarica dei neuroni che continua dopo la cessazione dell'applicazione dello stimolo. Per effetto dell'integrazione recettoriale la scarica afferente dei neuroni vestibolari risulta in fase con la velocità piuttosto che con l'accelerazione.

Il sistema efferente è costituito da fibre nervose che originano da alcune aree del tronco dell'encefalo localizzate nella sostanza reticolare e nel nucleo del tetto.

Le fibre liberano acetilcolina e agiscono a livello presinaptico. Si costituisce così un sistema di controllo che modulerebbe l'attività afferente in particolari condizioni di stimolazione. Anche se non sono state fornite ancora evidenze conclusive, è possibile che il sistema efferente eserciti una sorta di controllo sui segnali vestibolari. Un'ipotesi non ancora pienamente confermata sostiene che il sistema efferente sia attivato durante ampi movimenti volontari del capo e provoca eccitazione a livello dei terminali delle fibre sensitive. Il risultato sarebbe quello di incrementare la scarica spontanea dei neuroni e di prevenirne il silenzio durante movimenti in direzione off. In questo modo, le fibre afferenti sarebbero in grado di ampliare l'ambito di risposta lineare e consentirebbero di rilevare correttamente anche notevoli deviazioni rotatorie del capo.

I canali semicircolari anteriore, posteriore e laterale sono localizzati da entrambi i lati in posizione ortogonale tra loro (Figura 7). Questa disposizione consente di rilevare le accelerazioni angolari nelle diverse direzioni dello spazio nel modo migliore.

Il canale semicircolare laterale è quasi sul piano orizzontale, inclinato 30° in alto e in avanti, gli altri canali sono verticali, deviati rispetto al piano sagittale di 56° il canale posteriore e di 41° il canale anteriore.

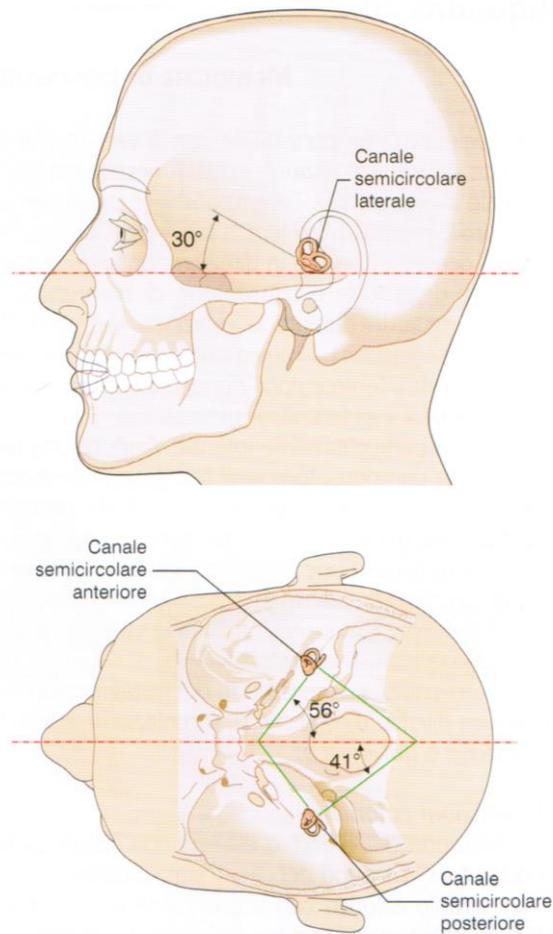


Figura 7. I canali semicircolari anteriore, posteriore e laterale sono localizzati da entrambi i lati in posizione ortogonale tra loro. Il canale semicircolare laterale è quasi sul piano orizzontale, inclinato 30° in alto e in avanti; gli altri canali sono verticali, deviati rispetto al piano sagittale di 56° il canale posteriore e 41° il canale anteriore.

Nel canale laterale è la corrente ampullipeta ad attivare i canali (*prima legge di Ewald*), mentre in quelli verticali è quella ampullifuga (*seconda legge di Ewald*). Ciò è dovuto alla diversa disposizione del chinociglio rispetto alle stereociglia dei recettori: nei canali laterali è più distante rispetto all'imboccatura del canale semicircolare, mentre in quelli verticali è più vicino.

Nei movimenti orizzontali viene attivata e inibita la coppia dei canali semicircolari laterali, mentre nei movimenti verticali vengono influenzati i canali anteriori e

posteriori. È il modo con cui si combinano attivazioni e inibizioni dei canali semicircolari che permette di riconoscere l'orientamento dello stimolo accelerativo. Infatti, la rotazione della testa sul piano frontale eccita i recettori di entrambi i canali semicircolari verticali di un lato e inibisce quelli del lato opposto, mentre la rotazione sul piano sagittale verso il basso attiva entrambi i canali anteriori e inibisce entrambi i posteriori. L'opposto accade nella rotazione verso l'alto.

È opportuno ricordare che le fibre vestibolari che provengono dai canali semicircolari raggiungono i neuroni vestibolari di secondo ordine dei nuclei superiore e mediale per i riflessi vestiboloculari, mentre le fibre che prendono contatto con i neuroni dei nuclei vestibolare laterale e discendente sono implicate nei riflessi del collo, del tronco e degli arti. I riflessi vestiboloculari e quelli vestibolocervicali servono a mantenere costante nello spazio rispettivamente lo sguardo e la testa.

1.4.2 Recettori otolitici

Gli organi recettoriali degli otoliti sono le macule dell'utricolo e del sacco. Localizzate nelle cavità del vestibolo tra i canali semicircolari e la coclea, le macule sono in grado di rilevare le accelerazioni rettilinee. In particolare, le macule otolitiche segnalano l'orientamento della forza di gravità rispetto alla posizione del capo e permettono di percepire la posizione della testa rispetto alla verticale. Le macule sono costituite da un epitelio sensoriale che proietta le ciglia verso la membrana otolitica posta sulla superficie delle cellule recettrici. Sopra la membrana otolitica vi è uno strato otoconiale composto di sali di calcio con densità superiore a quella dell'endolinfa (Figura 8).

Poiché lo strato otoconiale, con massa diversa, è relativamente libero di muoversi rispetto alla base, dove sono collocate le cellule recettoriali e le inserzioni delle ciglia, accelerazioni rettilinee applicate al sistema recettoriale determinano spostamenti della massa otoconiale in direzione opposta alla direzione dell'accelerazione. Ciò provoca lo spostamento delle stereociglia rispetto al chinociglio e la stimolazione dei recettori. Le forze accelerative rettilinee in grado di attivare i recettori otolitici sono quelle che agiscono sulla massa otoconiale tangenzialmente alla superficie otolitica. Come per le creste dei canali semicircolari, la posizione del chinociglio rispetto alle stereociglia delle cellule recettrici definisce la direzione del vettore di polarizzazione delle cellule e determina gli eventi eccitatori o inibitori.

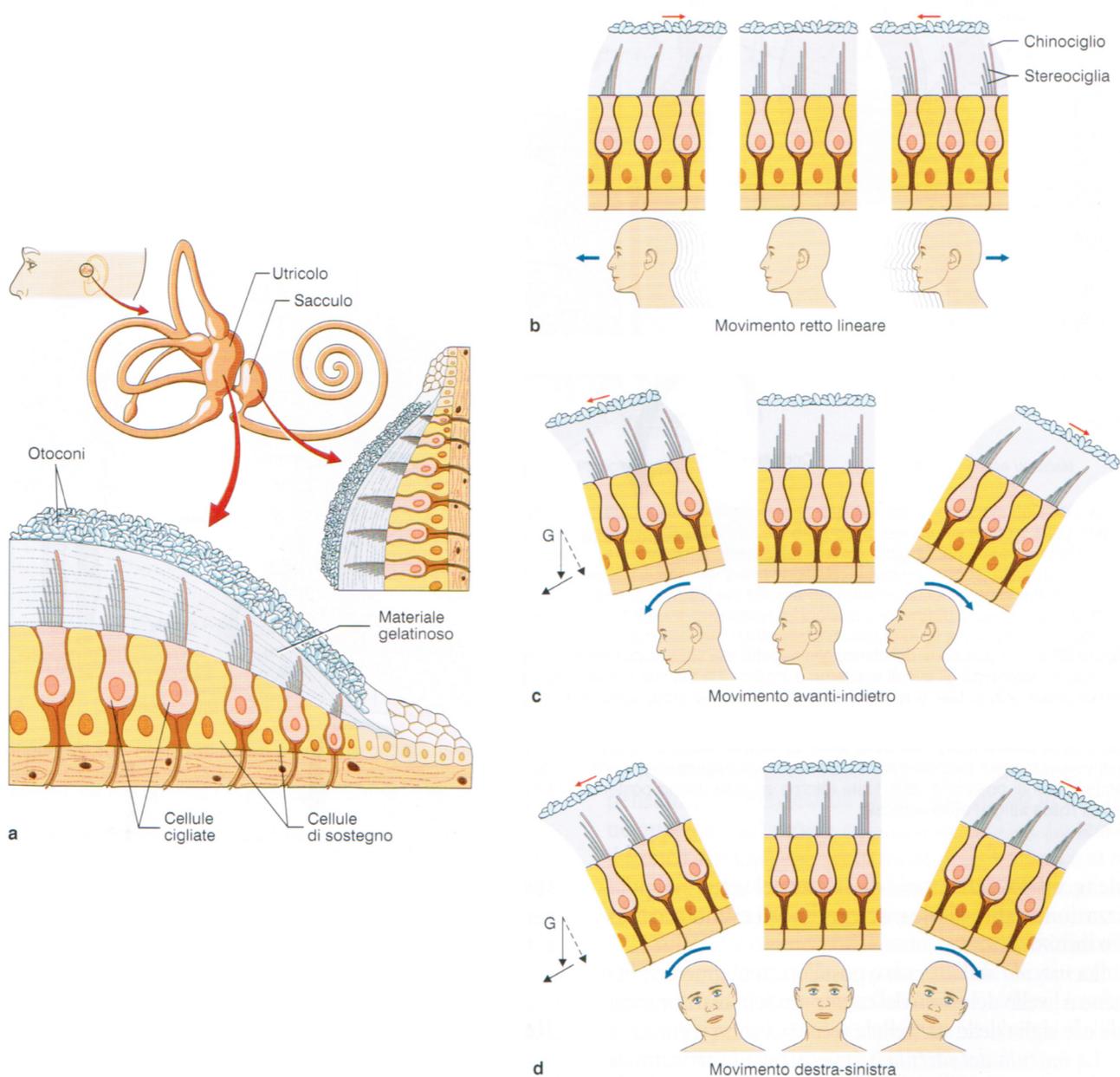


Figura 8. Le macule sono costituite da un epitelio sensoriale che proietta le ciglia verso la membrana otolitica stratificata sulla superficie delle cellule recettrici; le macule hanno orientamento orizzontale nell'utricle e verticale nel sacculo (a). Sopra la membrana otolitica vi è uno strato otoconiale composto di sali di calcio con densità superiore a quello dell'endolinfa. Poiché lo strato otoconiale, con massa diversa, è relativamente libero di muoversi rispetto alla base dove sono collocate le cellule recettoriali e le inserzioni delle ciglia, accelerazioni rettilinee applicate al sistema recettoriale determinano spostamenti della massa otoconiale in direzione opposta alla direzione dell'accelerazione, provocando uno spostamento delle stereociglia rispetto al chinociglio e la relativa stimolazione dei recettori (b). La macula presente nel sacculo percepisce gli spostamenti verticali (per esempio il movimento dell'ascensore) provocando l'attività recettoriale. In caso di inclinazione laterale o frontale della testa, invece, la forza di gravità (G) agisce tangenzialmente a livello della macula utricolare, spostando gli otoconi. Il movimento della massa otoconiale avvicina le stereociglia al chinociglio provocando depolarizzazione dei recettori (c) (d).

La *macula dell'utricolo* è posta orizzontalmente più o meno a livello del piano del canale semicircolare orizzontale e le ciglia delle sue cellule recettrici sono verticali.

La *macula del sacco* è invece posta verticalmente e le ciglia sono orientate orizzontalmente (Figura 9).

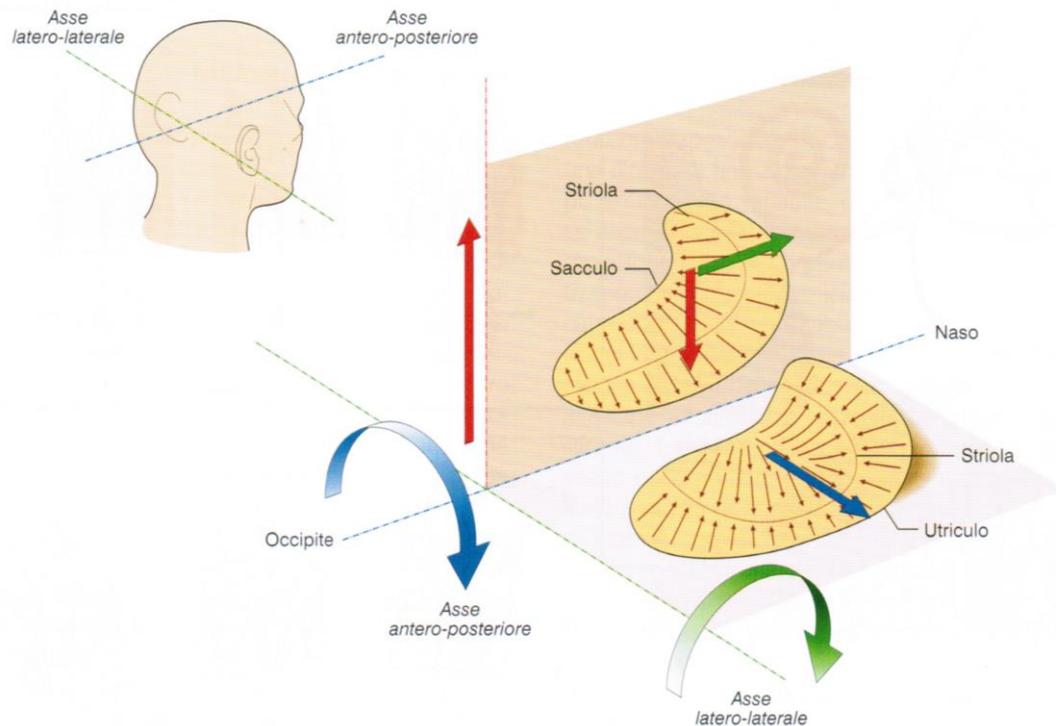


Figura 9. La posizione del chinociglio rispetto alle stereociglia nelle cellule recettrici definisce la direzione del vettore di polarizzazione delle cellule e determina gli eventi eccitatori o inibitori. La macula dell'utricolo è posta orizzontalmente, più o meno a livello del piano del canale semicircolare orizzontale, e le ciglia delle sue cellule recettrici sono in verticale. La macula del sacco è, invece, posta verticalmente e le ciglia delle sue cellule recettrici sono orientate orizzontalmente. Le frecce riportate sopra i recettori maculari indicano come agisce il vettore gravità durante i diversi movimenti della testa. Le cellule recettrici maggiormente attivate dalla gravità sono quelle che presentano il proprio vettore di polarizzazione (piccole frecce sulla superficie recettoriale) allineato con il vettore gravità. La freccia blu indica come agisce la gravità nei cambiamenti di posizione della testa attorno all'asse antero-posteriore, la freccia verde nei cambiamenti attorno all'asse latero-laterale e la freccia rossa lungo l'asse verticale.

Ogni cellula, a motivo della posizione del chinociglio rispetto alle stereociglia, possiede una preferenza direzionale indicata dal vettore di polarizzazione. I vettori di polarizzazione all'interno di ciascuna macula si orientano in modo da rilevare ogni possibile direzione delle forze accelerative. Nell'inclinazione della testa dal lato destro, per esempio, la componente della forza di gravità, che agisce tangenzialmente alla superficie dell'utricolo, sposta lateralmente verso l'esterno la massa otoconiale della macula di destra, nella stessa direzione del lato inclinato, e attiva i recettori. I recettori utricolari del lato sinistro sono invece inibiti, perché gli spostamenti della massa otoconiale avvengono in direzione opposta, verso l'interno.

I recettori del sacculo vengono stimolati dal sollevamento e dall'abbassamento del corpo con un meccanismo analogo, perché la massa otoconiale viene dislocata in direzione verticale.

In ogni modo, qualsiasi deviazione della testa nello spazio può essere rilevata in quanto vi sono gruppi recettoriali capaci di rispondere selettivamente per qualsiasi spostamento della testa.

Le fibre afferenti dal sacculo e dall'utricolo raggiungono prevalentemente i nuclei vestibolari laterale e discendente e, da qui, i neuroni di secondo ordine prendono contatto con i motoneuroni dei muscoli del collo, del tronco e degli arti per i riflessi vestibolospinali.

Il sistema otolitico partecipa, inoltre, all'avvio e al completamento di risposte riflesse degli occhi provocate da oscillazioni rettilinee della testa, quali i riflessi di traslazione, di verticalità e di convergenza oculare. Alcuni esempi di riflessi posturali di origine otolitica sono le contrazioni dei muscoli antigravitari in risposta alle oscillazioni del capo. Durante l'inclinazione del capo sul piano frontale si ha

attivazione dei recettori otolitici dell'utricolo dalla parte del lato inclinato e inibizione di recettori del lato opposto. Ciò provoca, attraverso i fasci vestibolospinali, la contrazione riflessa dei muscoli antigravitari dell'arto inferiore ipsilaterale e consente il mantenimento dell'equilibrio (Figura 10a).

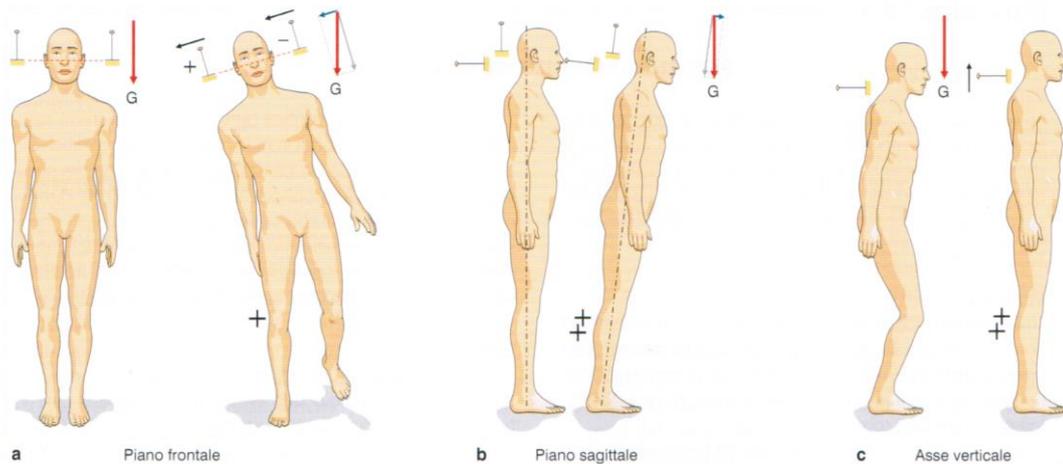


Figura 10. Esempi di riflessi posturali di origine otolitica: contrazioni dei muscoli antigravitari in risposta alle oscillazioni del capo. a, durante l'inclinazione del capo sul piano frontale, si ha attivazione dei recettori otolitici dell'utricolo dalla parte del lato inclinato e inibizione dei recettori del lato opposto. Ciò provoca, attraverso i fasci vestibolospinali, la contrazione riflessa dei muscoli antigravitari dell'arto inferiore ipsilaterale, consentendo il mantenimento dell'equilibrio. b, le inclinazioni verso l'avanti, sul piano sagittale, inducono, invece, attivazione di aree discrete dei recettori dell'utricolo e del sacculo di entrambi i lati e provocano la contrazione riflessa dei muscoli antigravitari di entrambi gli arti inferiori, con le logge muscolari anteriori e posteriori attivate secondo la presenza di oscillazioni indietro o in avanti. c, le accelerazioni rettilinee verticali, rilevate dal sacculo, attivano fibre vestibolospinali in grado di provocare l'estensione di entrambi gli arti inferiori. I segni + indicano il lato in cui avviene la contrazione riflessa.

Le inclinazioni verso l'avanti, sul piano sagittale, inducono, invece, attivazione di aree discrete dei recettori dell'utricolo e sacculo di entrambi i lati e provocano la

contrazione riflessa dei muscoli antigravitari di entrambi gli arti inferiori, con le logge muscolari anteriori e posteriori attivate secondo la presenza di oscillazioni indietro o in avanti (Figura 10b).

Infine, le accelerazioni rettilinee verticali, rilevate dal sacco, attivano fibre vestibolospinali in grado di provocare l'estensione di entrambi gli arti inferiori (Figura 10c).

1.4.3 Lesione di un labirinto e plasticità vestibolare

La lesione di un labirinto provoca una serie di effetti motori e posturali dovuti fondamentalmente alla riduzione della scarica tonica afferente dai canali semicircolari e dagli organi otolitici del lato leso.

Immediatamente dopo la lesione appare una serie di sintomi tonici e dinamici a livello posturale e oculare. I *sintomi tonici* sono riconducibili allo sbilanciamento dell'attività tonica dei nuclei vestibolari, perché riconoscono la propria genesi nello sbilanciamento dell'attività spontanea del nucleo vestibolare del sano rispetto a quello leso. Ciò induce risposte oculari e posturali tese a orientare tutto il corpo e gli occhi verso lato leso. Il nistagmo presenta la deviazione lenta degli occhi verso il lato leso (fase lenta compensatoria), interrotta da rapidi movimenti in direzione opposta (fase rapida anticompensatoria). La testa e il tronco si incurvano verso il lato della lesione, con rotolamenti e movimenti circolari di maneggio, e gli arti controlaterali alla lesione vanno in estensione. I sintomi dinamici consistono, invece, nella riduzione dell'ampiezza delle risposte riflesse degli occhi e della postura (riflesso vestiboloculare, riflessi vestibolo spinali) provocata dalla perdita funzionale dell'informazione dinamica sensoriale di un labirinto.

Una volta instauratosi il deficit vestibolare, si assiste a un processo di plasticità neuronale, chiamato compenso vestibolare, che conduce alla riduzione o scomparsa dei sintomi indotti dallo sbilanciamento. Lo sbilanciamento tonico della scarica dei neuroni vestibolari dei due lati, infatti, si attenua e, di conseguenza, il nistagmo e le deviazioni posturali tendono a ridursi fino a scomparire. I deficit dinamici rimangono, invece, alterati per molto più tempo e, anche a distanza di anni dalla lesione, i riflessi vestibolari, in particolare quelli sollecitati da stimolazioni molto rapide e intense, non recuperano la normale efficienza.

I meccanismi attraverso cui si realizza il compenso vestibolare consistono in processi di sostituzione sensoriale da parte di segnali propriocettivi e visivi, in controlli discendenti di aree cerebrali preposte al controllo dei segnali vestibolari e in fenomeni di adattamento plastico. Anche se il compenso vestibolare sembra essere multifattoriale e dipendere da processi che hanno luogo in numerose aree cerebrali (cervelletto, corteccia cerebrale, midollo spinale, olive inferiori), si ritiene che siano essenziali le modificazioni plastiche che avvengono all'interno dei nuclei vestibolari, poiché i neuroni vestibolari secondari tendono a recuperare di per sé il livello di attività iniziale.

Di fatto, i neuroni vestibolari mostrano significative modificazioni della sensibilità sinaptica e dell'eccitabilità neuronale dopo la lesione labirintica. Tali modificazioni provocano un aumento dell'attività tonica nei neuroni vestibolari del lato lesso e il ribilanciamento tra i due lati. Oltre al cambio dell'eccitabilità neuronale, sono stati dimostrati significativi adattamenti plastici a livello della trasmissione sinaptica con attivazione di recettori NMDA al glutammato, regolazione recettoriale in aumento e

riduzione dei recettori GABA A e GABA B e modulazione di recettori H3 dell'istamina.

Una volta raggiunto il pieno compenso vestibolare, una successiva lesione del lato sano provoca l'inversione dei segni di sbilanciamento (fenomeno di *Bectherew*). Ciò dimostra che i nuclei vestibolari del lato lesa hanno recuperato, dopo il compenso, un livello di attività elevato e lo mantengono indipendentemente dall'informazione del lato sano. Per questo motivo la successiva deafferentazione del lato sano è in grado di riprodurre i sintomi da labirintectomia opposti a quelli provocati dalla precedente deafferentazione vestibolare.

1.4.4 Percezione spaziale

Le informazioni sensoriali provenienti dai canali i semicircolari e dai recettori otolitici raggiungono tramite i nuclei vestibolari ventrale posteriore e ventrale laterale del talamo la corteccia sensitiva primaria e la corteccia parietale associativa. La RM nucleare funzionale ha permesso di individuare una marcata attivazione della corteccia insulare parieto-vestibolare e dell'area 7 durante intense stimolazioni vestibolari.

Le informazioni vestibolari che raggiungono la corteccia si combinano con quelle propriocettive e visive e, nell'insieme, consentono la percezione globale della posizione del corpo rispetto alle coordinate spaziali. E infatti, rilevante per l'equilibrio e per la corretta esecuzione motoria conoscere l'esatta collocazione, oltre che dei vari segmenti corporei, anche del baricentro rispetto alla base di impianto e alla verticale. Un altro importante riferimento che deve essere centralmente ricostruito è la posizione della linea mediana del corpo e il centro del meridiano

orizzontale nello spazio intorno al corpo (spazio peripersonale) e lontano dal corpo (spazio extrapersonale). In generale, si ritiene che il sistema vestibolare contribuisca all'informazione di posizione e di movimento del corpo permettendo, attraverso il sistema otolitico, la rilevazione della posizione del capo rispetto alla forza di gravità e segnalando, in modo molto efficiente, ogni brusca oscillazione della testa attraverso i recettori sensibili agli eventi accelerativi angolari (canali semicircolari) e rettilinei (recettori otolitici).

Il sistema propriocettivo dei muscoli e delle articolazioni, invece, non può fornire di per sé informazioni sulla posizione assoluta del corpo nello spazio ma è importante nel segnalare gli angoli articolari e gli spostamenti dei segmenti corporei tra loro. Si ritiene, comunque, che anche i propriocettori possano in qualche modo indicare la posizione del corpo rispetto alla verticale attraverso la percezione delle forze di carico a cui sono sottoposti a motivo della forza di gravità.

Altri segnali non propriamente propriocettivi, come quelli che provengono dai recettori tattili della cute dei piedi, e i segnali visivi possono fornire indicazioni di verticalità. Infatti, i recettori cutanei rilevano l'orientamento della forza di gravità in base a pressione esercitata dal corpo sulla pianta dei piedi e i recettori visivi forniscono elementi utili a ricostruire il senso del sopra e del sotto e la direzione della verticale attraverso l'orientamento delle immagini. Si pensi per esempio, alla verticalità delle pareti di una stanza e all'orizzontalità del pavimento e del soffitto.

In conclusione, diversi segnali contribuiscono alla costruzione dei riferimenti spaziali e a percepire la posizione del corpo nello spazio. Il modo con cui questi segnali combinano può seguire una strategia basso verso l'alto, partendo dall'individuazione della posizione dei piedi fino alla posizione della testa, oppure può utilizzare una

strategia opposta dall'alto verso basso, partendo dalla posizione della testa attraverso le informazioni vestibolari per poi scendere a localizzare gli altri segmenti corporei. È importante sottolineare il ruolo delle afferenze vestibolari e propriocettive nei meccanismi alla base dell'orientamento direzionale di un soggetto che si muove ed esplora lo spazio. Si è visto che molti neuroni dell'ippocampo hanno campi recettivi sensibili alle diverse posizioni spaziali (*place cells*). La lesione di quest'area provoca negli animali l'incapacità di orientarsi nell'esplorazione di uno spazio nuovo. Un contributo rilevante a questa capacità orientativa proviene proprio dal sistema vestibolare in quanto le *place cells* dell'ippocampo sono significativamente influenzate dai segnali vestibolari e perdono la propria caratteristica responsività posizionale dopo ablazioni delle fibre afferenti labirintiche ^[52] .

1.5 Indagini diagnostiche

I medici sono chiamati spesso a valutare i pazienti con vertigini e *dizziness* e a dare una spiegazione ai test vestibolari anomali. Di conseguenza, è utile avere una certa familiarità con i metodi utilizzati per verificare la funzione vestibolare.

Il riflesso vestibolo-oculare (VOR) è un riflesso che agisce con breve latenza e genera movimenti oculari che compensano le rotazioni della testa al fine di garantire una visione chiara durante la locomozione. Il VOR è l'indicatore più accessibile della funzione vestibolare. La valutazione del VOR richiede l'applicazione di uno stimolo vestibolare e la misurazione dei movimenti oculari risultanti.

I metodi di stimolazione del sistema vestibolare sono rappresentati da: irrigazione calorica, test con sedia rotatoria, e test di auto-rotazione ^[53].

1.5.1 Valutazione vestibolare bedside

Non tutti i pazienti con vertigini hanno bisogno di esami vestibolari quantitativi. L'esame clinico è in grado di fornire alcune informazioni qualitative sulla funzione vestibolare. I pazienti affetti da capogiro devono essere esaminati per nistagmo nelle posizioni di testa supina e laterale, così come dopo la manovra di Dix-Hallpike (Figura 11).

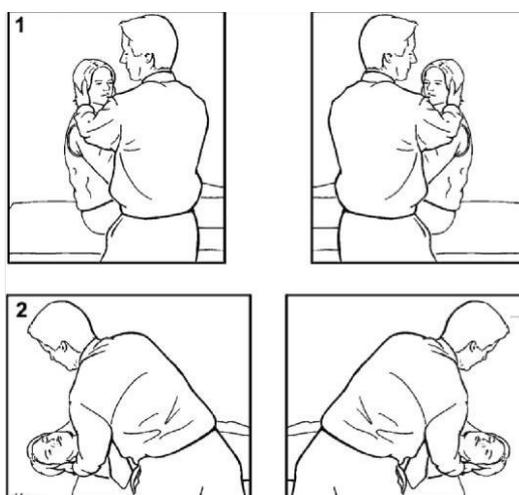


Figura 11. Manovra di Dix-Hallpike.

Il nistagmo spontaneo e quello *gazed-evoked* (provocato da uno sguardo fisso) possono aiutare a localizzare la lesione in un paziente con sospetto disturbo vestibolare [54,55]. Il nistagmo vestibolare periferico viene spesso soppresso dalla fissazione visiva, ma può essere visto durante l'esame del fondo oculare al buio. Gli occhiali di Frenzel hanno lenti da 10+ diottrie che impediscono la fissazione, permettendo di vedere il nistagmo vestibolare. La skew deviation e un'inclinazione della testa suggeriscono un disturbo unilaterale nei percorsi oculari-otolitici. Poco dopo un deficit vestibolare unilaterale, i pazienti spesso percepiscono un'inclinazione

da 10 a 30 gradi verso il lato leso ^[56,57]. Nel tempo, questa distorsione diminuisce, ma in alcuni casi può essere presente anche dopo che ha avuto luogo la compensazione vestibolare ^[53].

1.5.2 Test vestibolari quantitativi

Registrazioni del movimento degli occhi

Per testare un VOR affidabile, è importante verificare che gli altri tipi di movimenti oculari siano normali per due motivi. In primo luogo, una corretta interpretazione delle risposte VOR dipende da movimenti oculari intatti. In secondo luogo, le anomalie dei movimenti oculari stessi possono essere utili nel localizzare anomalie neurologiche. Il metodo più comunemente impiegato per registrare i movimenti degli occhi è l'elettro-oculografia (EOG). Questa tecnica misura la variazione di potenziale corneoretinale usando elettrodi posizionati intorno al canthus interno ed esterno degli occhi. L'EOG consente registrazioni di direzione, ampiezza e velocità dei movimenti oculari; questo non deve essere confuso con l'EOG usata nella oftalmologia per determinare la funzione della retina. La videonistagmografia a infrarossi è un metodo alternativo per determinare i movimenti degli occhi che utilizza telecamere a infrarossi per rilevare il movimento degli occhi al buio ^[58,59]. I movimenti oculari orizzontali sono i più importanti e i più semplici per registrare i movimenti degli occhi, perché quelli verticali sono associati al movimento delle palpebre. Tuttavia, i movimenti oculari verticali devono essere registrati per aiutare a determinare il nistagmo verticale. I movimenti degli occhi torsionali non sono registrati dall'EOG, ma possono essere visti sulle videoregistrazioni a infrarossi ^[53].

Metodi di stimolazione vestibolare

La misurazione del VOR è generalmente limitata alle risposte dei canali semicircolari orizzontali poiché vengono determinati in modo semplice e affidabile.

La funzione dei canali semicircolari verticali, dell'utricolo e del sacculo non sono testati da apparecchiature disponibili in commercio.

Due metodi vengono utilizzati durante le prove per stimolare l'apparato vestibolare: l'irrigazione calorica (aria o acqua di irrigazione dei canali uditivi esterni) o la rotazione della testa. L'irrigazione calorica produce una corrente di convezione di endolinfa quando il canale è orientato in verticale perchè fa andare verso il basso l'endolinfa quando fredda e la fa andare verso l'alto quando calda. Così l'irrigazione fredda provoca nistagmo opposto all'orecchio e l'irrigazione calda provoca nistagmo verso l'orecchio. L'irrigazione calorica è intrinsecamente limitata dalla efficacia del trasferimento di calore tra l'orecchio esterno ed interno. Un canale uditivo esterno piccolo od occluso riduce l'intensità dello stimolo calorico all'orecchio interno. Di conseguenza, una ridotta risposta può derivare da irrigazione inadeguata piuttosto che da disfunzione vestibolare.

Il test di rotazione può essere eseguito utilizzando una rotazione della testa attiva (volitiva) o passiva, a bassa frequenza o ad alta frequenza, solo la testa o tutto il corpo (in blocco). Ci sono due vantaggi principali del test di rotazione rispetto al test calorico. Innanzitutto, il test di rotazione non dipende dall'efficacia del trasferimento di energia termica attraverso l'orecchio medio e attraverso l'osso temporale. In secondo luogo, il test di rotazione permette una applicazione di stimoli rotazionali con frequenze multiple, mentre il test calorico è equivalente ad uno stimolo vestibolare singolo, di frequenza molto bassa (0.003 Hz) ^[60]. Uno dei principali

svantaggi del test di rotazione è che la rotazione colpisce entrambe le orecchie simultaneamente, il che lo rende meno utile per individuare lesioni unilaterali. Gli stimoli durante i test di rotazione sono di solito impulsi o rotazioni sinusoidali. Gli impulsi rotazionali richiedono una rapida accelerazione (di solito circa $100^\circ/\text{s/s}$) ad una velocità costante e, dopo che il nistagmo svanisce, un arresto improvviso durante il quale il nistagmo è registrato di nuovo. Le rotazioni sinusoidali vengono eseguite ruotando la testa o il corpo del paziente da un lato all'altro in modo che le registrazioni del movimento della testa appaiano come una serie di onde sinusoidali. La frequenza delle rotazioni si riferisce al numero di giri al secondo ed è espressa in Hertz. Il test del VOR viene fatto al buio o con gli occhi chiusi per evitare le influenze della visione sul VOR. Il VOR può anche essere soppresso da stanchezza o distrazione ^[61]. Di conseguenza, le attività di calcolo mentali (ad esempio, aritmetica mentale) sono utilizzati per ottimizzare le risposte VOR.

Per convenzione, la misurazione del VOR nei test di rotazione è espressa in termini di guadagno [velocità dell'occhio (componente lenta): velocità della testa] e di sfasamento, che è la differenza nei tempi tra movimento dell'occhio e movimento della testa. Un guadagno di 1.0 e uno sfasamento di 180° indicano funzione VOR perfetta, il che significa che gli occhi si muovono in sincronismo con il movimento della testa, ma nella direzione opposta. Il VOR è al suo meglio durante le oscillazioni della testa o rotazioni di 1 a 6 Hz come riscontrato nella locomozione naturale ^[62,63], ma è meno efficiente alle frequenze estremamente basse di movimento della testa. Il VOR può anche mostrare asimmetria, che è presente in alcuni casi di disfunzione vestibolare monolaterale ^[54,64].

1.5.3 Tecniche emergenti

Tra le tecniche emergenti importante è il video *head impulse test* (vHIT). Il test utilizza il riflesso vestibolo-oculare (VOR), evocata nel test di Halmagyi e Curthoys, e una telecamera montata su occhiali per registrare il riflesso. Un software elabora poi i dati. Il vHIT consente di determinare la posizione esatta di una lesione del canale all'interno dell'organo vestibolare ^[65].

I potenziali evocati vestibolari miogenici (VEMPs) sono diventati parte importante dei test otoneurologici. Essi sono registrati con l'elettromiografia in risposta a stimoli uditivi intensi e sono utilizzati per la valutazione della funzione degli otoliti. I VEMPs possono essere registrati sui muscoli cervicali e questo approccio si chiama "VEMPs cervicali", oppure sui muscoli extra-oculari e sono definiti "VEMPs oculari". La procedura VEMPs combinata può sostituire le singole oVEMPs e cVEMPs ^[66].

1.5.4 Test Vestibolare nei bambini

L'esame dell'equilibrio nei bambini è da tempo riconosciuto come un importante componente nella valutazione dello sviluppo dei bambini. Alcuni disturbi vestibolari riconosciuti solo in età adulta in realtà hanno la loro origine nell'infanzia ^[67] e la disfunzione vestibolare può provocare un ritardato controllo posturale, vertigine episodica, incoordinazione, e tilt della testa parossistico ^[68,69]. Nei bambini piccoli, l'equilibrio viene valutato da una serie di test clinici del controllo posturale ^[70]. Tuttavia, lo scarso controllo posturale non è specifico per la disfunzione vestibolare. Sorprendentemente, non ci sono studi che comparino i test di controllo posturale con i test vestibolari quantitativi ^[53].

La maturazione del sistema vestibolare.

Il sistema vestibolare è sviluppato anatomicamente e attivo funzionalmente dalla nascita ^[71], anche se le risposte vestibolari possono essere variabili ^[72,73]. I VOR sono scarsi nei neonati da 24 a 120 ore di vita, ma si normalizzano al secondo mese di età ^[74] e maturano ulteriormente nei primi 2 anni di vita ^[71].

Nei bambini l'esame clinico delle funzioni vestibolari periferiche e centrali deve includere l'esame dei movimenti oculari, l'*head impulse test*, e le prove di equilibrio. Poiché il nistagmo vestibolare-periferico è soppresso dalla fissazione visiva, è obbligatorio evitare la fissazione (con gli occhiali di Frenzel) durante la ricerca del nistagmo spontaneo. I circuiti neuronali per l'apparato motore dell'occhio e la funzione vestibolare si sviluppano, come detto sopra, entro il primo anno di vita e possono essere testati in modo affidabile già nei bambini piccoli ^[53].

L'*head impuse test* per la funzione del riflesso vestibolo oculare orizzontale è facilmente eseguibile al letto del paziente ^[75].

I sistemi video-oculografici con sensori inerti per la registrazione sincronizzata della velocità della testa e dell'occhio permettono la quantificazione dei VOR e sono ben tollerati ^[76].

Le risposte alla irrigazione calorica delle orecchie sono state registrate con successo nei bambini normali di un anno di età in molti studi. ^[53]. Il test rotazionale ha alcuni vantaggi sul test calorico se il primo obiettivo è quello di determinare la presenza o assenza della funzione vestibolare.

I bambini piccoli devono stare in braccio durante il test di rotazione della sedia e la vertigine è meno intensa nel test di rotazione della sedia che durante il test calorico. L'esaminatore cerca il nistagmo optocinetico durante la rotazione. La risposta

vestibolare del canale semicircolare orizzontale viene meglio osservato quando la sedia viene fermata dopo 5 – 10 rotazioni a velocità costante (circa 180°/s). Le fasi rapide del nistagmo vestibolare battono opposte alla direzione di rotazione (per esempio, a sinistra dopo aver fermato la rotazione della sedia verso destra). La durata del nistagmo dovrebbe essere simmetrica per le rotazioni a destra e a sinistra. Il test calorico e di rotazione sono stati studiati in bambini normali, con vertigini e con problemi di udito^[53]. L'oscillazione del corpo può essere quantificata dalla posturografia. I sistemi basati su accelerometri sono preferiti alle piattaforme di forza a causa del basso peso corporeo dei bambini. MR del cervello dovrebbe essere considerata in tutti i pazienti che presentano segni vestibolari centrali subacuti per escludere tumori, encefaliti, malformazioni e altro. ^[2]

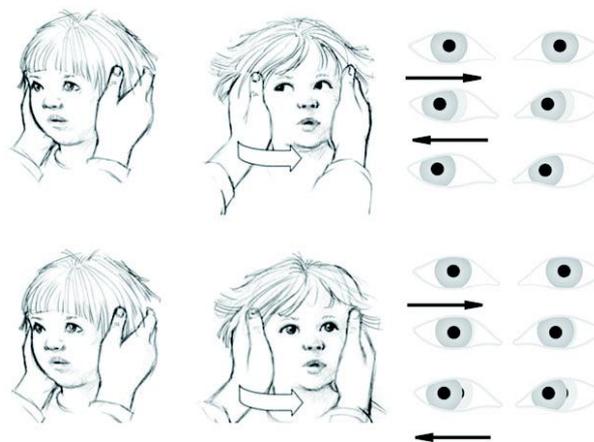


Figura 12. Head-impulse Test per la funzione del riflesso vestibolo oculare orizzontale (VOR).

Si chiede al paziente di fissare un punto (es. il naso dell'esaminatore). La testa viene girata verso sinistra e verso destra con poco scarto, ma grande accelerazione. Se la funzione VOR è normale (Figura superiore) gli occhi rimangono sull'obiettivo. L'immagine sulla retina rimane stabile.

Con il deficit VOR gli occhi si muovono insieme alla testa se girata dalla parte della lesione. Il paziente deve fare uno scossone correttivo per cercare l'obiettivo. Lo scossone può essere osservato dall'esaminatore ^[77].

CAPITOLO 2: MATERIALE E METODI

Questo studio è una review retrospettiva. La nostra coorte di pazienti è stata ottenuta applicando un filtro per età al nostro archivio digitale, dal gennaio 2011 al dicembre 2013. Dei 591 pazienti, sono stati scelti per il nostro studio 37 bambini. Con l'obiettivo di includere tutti i tipi di patologie che causano vertigini, non è stato applicato nessun vero criterio di esclusione: sono stati esclusi solo i pazienti con disturbi neurologici o malattie genetiche. Il database riporta tutti i dati clinici riguardanti l'età alla prima visita, il tipo e il numero di episodi vertiginosi, sintomi associati e problemi di salute generale. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un completo esame otoneurologico bedside (sono stati eseguiti l'*Head Shaking Test* e l'*Head Impulse Test* per la ricerca del nistagmo spontaneo, posizionale). Il *test di Dix-Hallpike* è stato utilizzato per rilevare il nistagmo posizionale. L'esame dei movimenti oculari (movimenti degli occhi orizzontali e verticali, test della fissazione orizzontale e verticale, inseguimento lento, saccadi) è stato eseguito con videonistagmografia ad infrarossi. È stato effettuato un test calorico bitermico con i parametri di Fitzgerald-Hallpike: 125 cc di acqua (44° C per lo stimolo caldo e 30° C per lo stimolo freddo) somministrati nel condotto uditivo esterno in 30 sec; la paresi del canale (CP) è stata considerata significativa se > 25%. I potenziali evocati vestibolari miogenici (VEMPs) sono stati registrati sul muscolo sternocleidomastoideo (cVEMPs). I test di Romberg e Unterberger con e senza visione sono stati usati per valutare clinicamente il controllo posturale e l'andatura. La posturografia statica è stata eseguita con una piattaforma di forza utilizzando un software dedicato. La Vertigine Parossistica Benigna (BPV) e il Torcicollo

Parossistico (PT) sono stati diagnosticati in base ai criteri diagnostici dell'International Headache Society (ICHD-III beta) ^[78]. Le linee guida del Comitato del 1995 sull'Udito e l'Equilibrio per la diagnosi e la valutazione della terapia nella Malattia di Menière (MD) sono state utilizzate per classificare la MD. Un'Emicrania Vestibolare (VM) "definita" o "possibile" è stata diagnosticata secondo i criteri IHS rivisti ^[13] e più recentemente con la classificazione della Barany Society 2012 ^[21]. I criteri ICD-10 sono stati applicati (insieme agli psichiatri) per diagnosticare la Vertigine Somatoforme (SV). La Dizziness Soggettiva Cronica (CSD) è stata diagnosticata in base ai criteri Mayo Clinic ^[79]. La valutazione audiologica attraverso la timpanometria e l'audiometria del tono puro sono state eseguite nella maggioranza dei casi. Ulteriori prove, come i potenziali evocati uditivi del tronco encefalico (ABR), l'elettroencefalografia (EEG), la tomografia computerizzata e la risonanza magnetica del cervello sono state eseguite solo quando indicate (i pazienti nei quali era sospettata un'origine emicranica della dizziness sono stati inviati al reparto di neurologia per escludere patologie centrali).

CAPITOLO 3: RISULTATI

La coorte comprende 37 bambini e adolescenti, 21 maschi (Fascia di età 1-17, età media 12,1 anni) e 16 femmine (Fascia di età 8-16, età media 13,4 anni). La storia familiare per emicrania è stata trovata in 18 pazienti (48%). Una ragazza di 16 anni in cura (con ansiolitici) è stata mandata da noi dall'Unità Psichiatrica. Il Disturbo di panico (PD) e il disturbo d'ansia generalizzato (GDA) sono stati diagnosticati rispettivamente in 1 e 2 soggetti. Due pazienti soffrivano di convulsioni febbrili. Due bambini avevano subito un trauma cranico circa 1 mese prima. Dei 37 casi, 16 soffrivano di mal di testa. L'esame del movimento oculare è risultato affidabile in 31 pazienti e ha mostrato movimenti di inseguimento lento lievemente interrotti in 6 pazienti con emicrania vestibolare (VM) e un tipico nistagmo parossistico posizionale in un bambino; non è stato rilevato nessun nistagmo spontaneo e non sono state trovate anomalie delle saccadi o durante la Doll Eye Manouvre. Un nistagmo in seguito a test di scuotimento era presente in 3 casi; *l'head impulse test* (cHIT) era affidabile e chiaramente positivo in 3 pazienti. Il test calorico bitermico è stato eseguito in 33 pazienti e ha mostrato una paresi del canale significativa in 6 pazienti affetti da nevrite vestibolare (VN) (5 unilaterali, 1 bilaterali), mentre 5 casi (che soffrivano di emicrania) hanno mostrato asimmetria della risposta calorica non classificabile come una chiara paresi del canale secondo la formula Jongkees. Poiché riteniamo che la valutazione audiologica sia un punto chiave nella valutazione di un bambino con vertigine, è stata eseguita una timpanometria e un'audiometria a tono puro in 35 dei 37 pazienti. Nella maggior parte dei casi i test erano nei limiti normali, mentre in 5 casi sono state trovate alcune anomalie audiologiche: in 2 casi la perdita

dell'udito ha colpito unilateralmente le basse frequenze e in 2 casi ha coinvolto le alte frequenze (1 caso unilateralmente, 1 caso bilateralmente); 1 paziente, con diagnosi di idrope endolinfatica ritardata omolaterale (DEH), aveva mostrato l'insorgenza di una profonda e improvvisa perdita dell'udito neurosensoriale 9 anni prima. La posturografia è stata eseguita in 32 pazienti ed è risultata patologica in 4 casi. VEMPs sono stati eseguiti in 33 pazienti e sono stati evocati in 29 (78%): è stata esclusa la presenza di un'effusione cronica dell'orecchio medio. L'eziologia più comune per dizziness è risultata l'emicrania vestibolare (14 pazienti, 38%), seguita da labirintite/neurite acuta (6 pazienti, 16%) e vertigine somatoforme (6 pazienti, 16%).

Frequenza della sindrome vertiginosa nei bambini

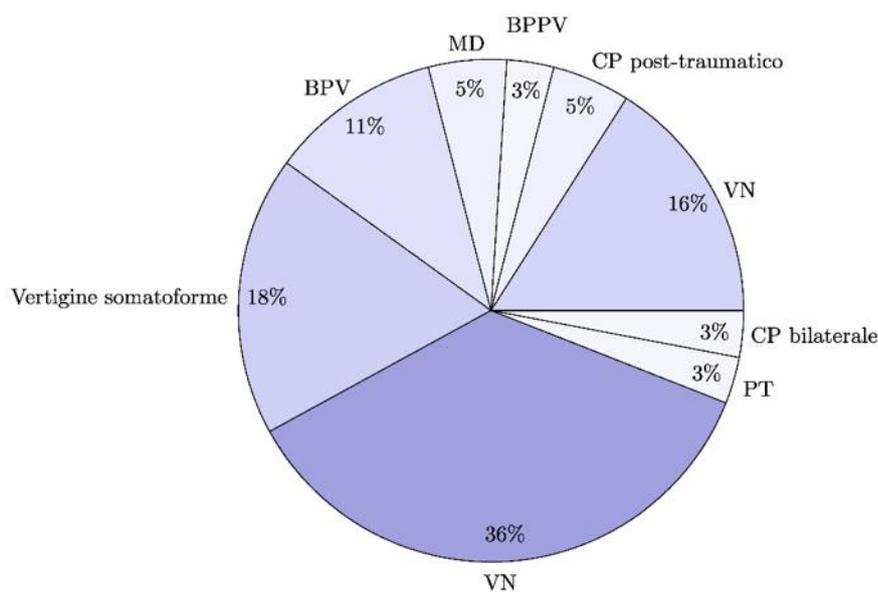


Figura 13. Frequenza della sindrome vertiginosa nei bambini CP: paresi del canale; VN: neurite vestibolare; BPPV: vertigine parossistica posizionale benigna; BPV: vertigine parossistica benigna; MD: sindrome di Menière.

Secondo i criteri IHS per le sindromi periodiche dell'infanzia, la BPV è stata diagnosticata in 4 pazienti (corrispondente al 11%) e il torcicollo parossistico è stato diagnosticato in un bambino di 1 anno. Come previsto, l'età media del gruppo con emicrania vestibolare era più vecchio (13,6 anni) di quella dei bambini con BPV o PT (7 anni). In 3 pazienti, la dizziness era di origine post-traumatica: in 1 caso abbiamo diagnosticato un VPPB (Tipico nistagmo parossistico) e in 2 pazienti la dizziness è stata causata da una concussione labirintica. Secondo i criteri AAO-HNS, ci sono stati 2 casi (5%) di MD, uno dei quali era una DEH omolaterale. In quest'ultimo caso, un danno vestibolare bilaterale di origine sconosciuta ha provocato una dizziness cronica in un bambino di 8 anni. Alla RM non è stata trovata nessuna anomalia del cervello o dell'orecchio interno alla. Le diagnosi sono riassunte nella figura 13.

CAPITOLO 4: DISCUSSIONE

La vertigine nell'infanzia è spesso caratterizzata da sintomi sfumati e di breve durata. Inoltre, alcuni aspetti della patologia, come i disturbi della deambulazione o le alterazioni dell'equilibrio, possono essere attribuiti a lievi problemi di coordinazione o a piccoli ritardi nello sviluppo motorio (pietre miliari del sistema motorio).

In aggiunta, nella nostra esperienza clinica, i bambini sono spesso trattati nello stesso tempo da diversi tipi di specialisti tra pediatri, psichiatri, neurologi, otorinolaringoiatri e oftalmologi. Inoltre, la notevole plasticità neurale nell'infanzia giustifica una migliore tollerabilità alla vertigini con durata più breve dei sintomi e una natura relativamente autolimitante della sindrome rispetto agli adulti. Tuttavia, la vertigine nei bambini deve essere tenuta in debito conto poiché può essere l'unico sintomo di un ampio spettro di patologie, che include neoplasie del sistema nervoso centrale o malformazioni dell'orecchio interno. La vertigine e la dizziness, soprattutto nell'infanzia, possono causare un numero eccessivo di prescrizioni mediche per test inutili e costosi, senza ottenere alcun aiuto per le decisioni terapeutiche. Ciò è spesso dovuto all'ansia causata da una mancanza di conoscenza; manca inoltre un protocollo o algoritmo diagnostico chiaro.

L'emicrania vestibolare, la vertigine parossistica benigna, la neurite vestibolare e la vertigine somatoforme sono le cause più comuni di vertigini nei bambini ^[2,80,81].

Circa il 40% delle sindromi vertiginose nei bambini sono legate all'emicrania ^[2].

Diversi studi mostrano alcune differenze che riguardano la prevalenza delle singole patologie che causano dizziness (la *dizziness* soggettiva cronica e la vertigine somatoforme sono spesso sottovalutate), ma la maggior parte degli autori concorda

sul fatto che la vertigine parossistica posizionale benigna e la malattia di Menière sono cause infrequenti di vertigine nei bambini ^[2,82] ; d'altra parte altri credono che l'incidenza della malattia di Menière nei bambini potrebbe essere sottovalutata ^[1], ma la sovrapposizione sintomatologica tra la malattia di Menière e l'emicrania vestibolare potrebbe spiegare questa discrepanza. Pazienti con caratteristiche di entrambi le malattia sono stati ripetutamente segnalati ^[28,29]. Fluttuante perdita di udito, tinnito e pressione sonora possono verificarsi nell'emicrania vestibolare, anche se la perdita dell'udito non progredisce fino a livelli gravi ^[25,30]. Allo stesso modo, emicrania, fotofobia e anche aura emicranica sono comuni durante gli attacchi della malattia di Menière ^[28,31]. Il rapporto fisiopatologico tra emicrania vestibolare e malattia di Menière rimane incerta ^[21]. Quando sono soddisfatti i criteri per la malattia di Menière ^[83], soprattutto la perdita dell'udito, come documentato dalla audiometria, dovrebbe essere diagnosticata la malattia di Menière, anche se sintomi dell'emicrania si verificano durante gli attacchi vestibolari. Solo ai pazienti che hanno due diversi tipi di attacchi, uno che soddisfa i criteri dell'emicrania vestibolare e l'altro quelli della malattia di Menière, devono essere diagnosticati entrambi i disturbi ^[21].

Alcune manifestazioni vestibolari possono apparire durante il risveglio mattutino o quando si va a dormire, suggerendo la vertigine parossistica posizionale o l'ipotensione ortostatica. Nella nostra serie, la vertigine parossistica posizionale benigna è stata diagnosticata solo in un caso (vertigine parossistica posizionale benigna post-traumatica dopo un trauma cranico minore); solo due ragazze hanno riportato sintomi che suggerivano ipotensione ortostatica, ma non è stato rilevato alcun calo della pressione sanguigna.

La vertigine parossistica posizionale benigna, causata da patologia otolitica (migrazione di cristalli otolitici nei canali o nella cupola dei canali semicircolari), è in primo luogo una patologia degli adulti. Questo tipo di vertigine posizionale si verifica raramente nei bambini e, solitamente, in seguito ad un trauma (trauma cranico a seguito di una caduta o un incidente stradale). Le caratteristiche sono le stesse degli adulti: le vertigini compaiono durante un cambiamento della posizione del corpo e sono accompagnate da un nistagmo geotropo. La sensazione vertiginosa è spesso meglio tollerata dai bambini che dagli adulti. I test otologici, vestibolari e neurologici sono normali, e il trattamento è effettuato come negli adulti con un movimento di liberazione (Semont-Toupet, Epley).

L'ipotensione ortostatica, invece, si trova principalmente nei bambini in rapida crescita (pre-pubertà e durante la pubertà) ed è dovuta ad uno scarso adattamento del sistema cardiovascolare ad improvvisi cambiamenti di posizione del corpo. La vertigine compare quando ci si alza la mattina (per un passaggio troppo rapida dalla posizione sdraiata a quella ortostatica) o quando si rimane in piedi per un periodo prolungato. Le sensazioni vertiginose sono accompagnate da un senso di vuoto della testa, fosfeni e mal di testa e durano da alcuni secondi a diversi minuti. Possono anche essere accompagnati da debolezza e, raramente, da perdita di coscienza. Le prove vestibolari sono normali, e la diagnosi è confermata dalla misurazione della pressione arteriosa nella posizione sdraiata, dopo 20 minuti di decubito dorsale, e nella posizione eretta ^[84].

L'emicrania vestibolare e la vertigine somatoforme sono invece abbastanza comuni nei bambini e sono spesso associate, soprattutto nelle femmine: in un recente studio, il tasso di prevalenza dei disordini somatoformi nei bambini e negli adolescenti è

risultato del 2,5% sulla base dei criteri ICD 10, mentre il resto delle cause psicogene erano depressione, disturbo di panico e disordine ossessivo-compulsivo ^[85].

La dizziness soggettiva cronica CSD è oggi definita come un disturbo psichiatrico che ha 3 caratteristiche: (1) dizziness non vertiginosa persistente con una durata di 3 mesi o più; (2) ipersensibilità agli stimoli motori; (3) difficoltà nei compiti visivi di precisione; i pazienti possono anche riferire storie di episodi passati di vertigine, suggerendo che un disturbo vestibolare preesistente potrebbe fungere da evento scatenante ^[79]. In caso di dizziness soggettiva cronica associata ad ansia, solo una minoranza di pazienti ha un disturbo d'ansia primario. La maggior parte ha infatti disturbi d'ansia che vengono attivati da o convivono con una malattia neuro-otologica. I pazienti hanno uno dei tra seguenti modelli di presentazione:

Vertigini soggettive cronica otogena: questi pazienti non hanno storia di disturbo d'ansia prima di sviluppare un deficit vestibolare acuto o altre patologie simili (ad esempio, neuronite vestibolare, vertigine posizionale benigna, attacco ischemico transitorio). È la malattia neuro-otologica che causa l'insorgenza di ansia.

Vertigini soggettiva cronica psicogena: questi pazienti non hanno alterazioni fisiche, e non hanno storia di disturbo vestibolare. Sviluppano dizziness nel corso del loro disturbo d'ansia primario.

Vertigini soggettive cronica interattiva: questi pazienti hanno storia di disturbo d'ansia o diatesi prima della comparsa di qualsiasi sintomo di dizziness. Sviluppano CSD e un peggioramento del loro disturbo d'ansia a seguito di un episodio acuto e transitorio di vera vertigine o condizione medica che causa dizziness ^[79].

Si è riscontrato inoltre che quasi il 20% dei pazienti con *dizziness* soggettiva cronica ha emicrania ^[86]. Questo è in linea con altri studi che esaminano l'associazione tra emicranie, disturbi vestibolari, e ansia ^[79].

Un tipico attacco di vertigine emicranica è caratterizzata da vertigine rotatoria che dura da qualche minuto ad ore ed è seguito o accompagnato da mal di testa e sensibilità alla luce e al rumore. Nei bambini come negli adulti, i sintomi vestibolari di emicrania possono essere precritici, critici e postcritici (rispettivamente prima, durante e dopo i sintomi vestibolari) ^[87].

La cinetosi, anche associata a iperestesia labirintica è un importante caratteristica del bambino con l'emicrania ^[81].

La vertigine parossistica benigna nell'infanzia è definita come un disturbo eterogeneo che è caratterizzato da ricorrenti brevi attacchi episodici di vertigini che si verificano senza preavviso e si risolvono spontaneamente nei bambini altrimenti sani; è oggi considerata come un precursore dell'attacco di emicrania ed è parte delle "Sindromi Periodiche dell'Infanzia" ^[88,89]. Tali entità cliniche comprendono, oltre alla vertigine parossistica benigna, la sindrome del vomito ciclico, l'emicrania addominale e il torcicollo parossistico benigno. La sindrome del vomito ciclico è caratterizzata da attacchi ripetuti di vomito, accompagnati da intensa nausea e periodi liberi da sintomi. L'emicrania addominale si presenta invece con attacchi ripetuti di dolore addominale che dura da 2 a 72 ore, accompagnato da anoressia, pallore, nausea e/o vomito. Il torcicollo parossistico benigno (BPT) è una discinesia parossistica episodica di rara ricorrenza caratterizzata dall'inclinazione della testa da un lato, associata ad una leggera rotazione, che si risolve spontaneamente dopo un lasso di

tempo che può variare da minuti a giorni. C'è una trasformazione nota delle sindromi periodiche dell'infanzia in emicrania con o senza aura in età adulta ^[90].

Marcelli et al. hanno riportato segni vestibolari sia centrali che periferici (nistagmo spontaneo-posizionale, nistagmo da scuotimento della testa, vertigine parossistica posizionale benigna, nistagmo indotto da vibrazione, assenza di potenziali miogenici vestibolari evocati) nel 73% dei pazienti con emicrania vestibolare ^[88]. Nella nostra coorte, una lieve paresi del canale è stata documentata in 5 casi (35%) e segni oculari centrali (inseguimenti interrotti) in 6 (42%) dei pazienti con emicrania vestibolare. Solo 1 dei pazienti con emicrania vestibolare avevano cVEMPs non evocabili.

Nel 10% dei casi di età compresa tra 5 o 6 anni, la dizziness sembra essere causata da problemi visivi ^[91]. I disturbi oculari di solito compaiono dopo i 6 anni di età, quando diventano più frequenti le attività che implicano un'attenzione prolungata. Le manifestazioni cliniche di solito si verificano alla fine del giornata o con la stanchezza. Tuttavia, esse potrebbero anche comparire al risveglio (in particolare per ipermetropia) o dopo una lunga esposizione allo schermo del computer o della televisione. La sempre crescente popolarità dei giochi del computer tra i bambini sembra infatti essere un fattore importante nello scatenare disturbi oculari latenti a causa dello sforzo che impongono sulla motilità oculare. I sintomi non sono correlati allo stare in piedi a lungo ma possono essere correlati invece al camminare o ai rapidi movimenti della testa. Essi non sono associati a fosfeni, allucinazione visiva, o rumore soggettivo delle orecchie e non sono associati neppure a perdita di coscienza. La dizziness associata a disturbi oculari è spesso invece associata al mal di testa, particolarmente in pazienti con storia personale o familiare di emicrania ^[91]. Nella

nostra coorte, non sono stati osservati problemi visivi (un solo bambino è stato mandato dall'oftalmologo a causa di strabismo).

In caso di brevi attacchi multipli di vertigine rotatoria, dovrebbe essere presa in considerazione la diagnosi di parossismo vestibolare; nella nostra coorte non è stato riportato nessun rilevamento alla risonanza magnetica che suggerisca un conflitto neuromuscolare.

La dimostrazione da parte della RM della compressione neurovascolare dell'ottavo nervo cranico supporta la diagnosi (100% di sensibilità negli adulti). Tuttavia è importante notare che la diagnosi di parossismo vestibolare viene raggiunta su basi cliniche. I dati raccolti sui pazienti adulti indicano insufficiente specificità della RM nella rilevazione della compressione neuro vascolare (65%). Tuttavia la RM dovrebbe comunque essere eseguita per escludere uno schwannoma vestibolare, che può causare episodi vertiginosi nonché patologie centrali come la sclerosi multipla. La sclerosi multipla causa parossismo tronco cerebrale con sintomi simili a quelli del parossismo vestibolare e carbamazepina a basso dosaggio ha un effetto positivo ^[92] .

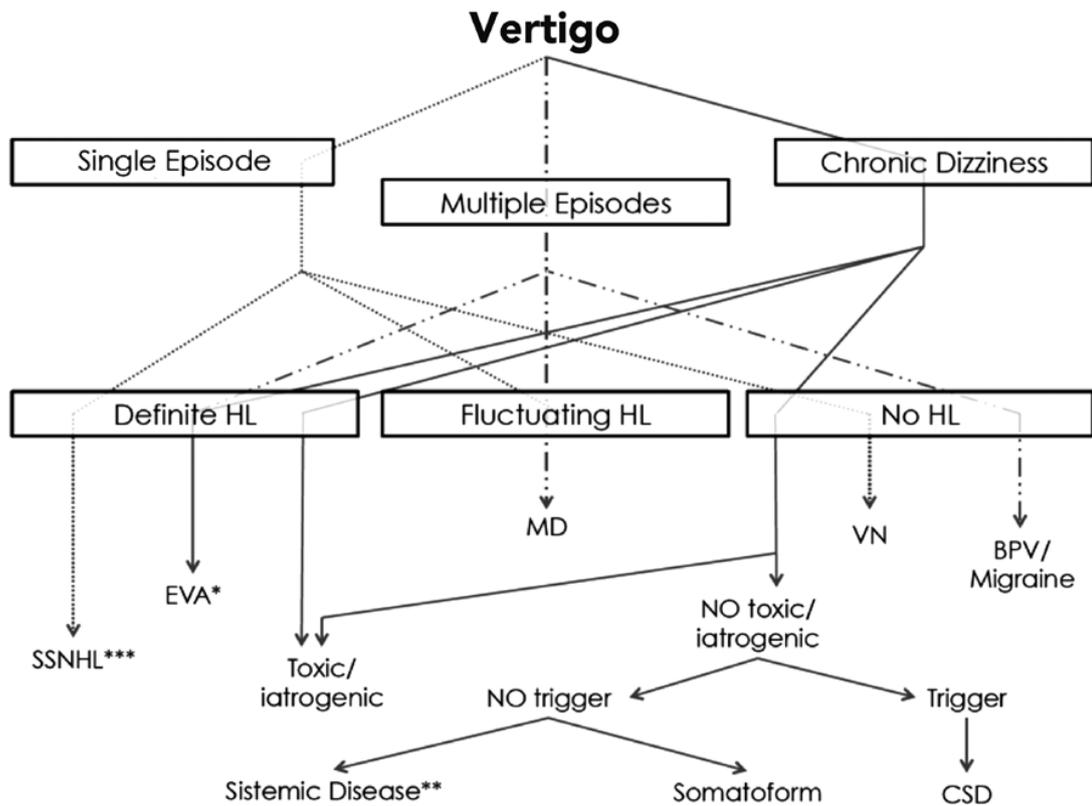


Figura 14. Algoritmo diagnostico per la vertigine pediatrica sulla base della storia clinica; i due principali checkpoints dell'anamnesi devono considerare le caratteristiche temporali (numero di episodi acuti/dizziness cronica) e il peggioramento dell'udito. BPPV: vertigine parossistica posizionale benigna; CSD: dizziness soggettiva cronica; SSNHL: perdita dell'udito neuro-sensoriale improvviso; EVA: acquedotto vestibolare dilatato; MD: sindrome di Menière; trigger: eventi singoli o multipli che causano lo sviluppo di CSD; VN: neurite vestibolare; BPV: vertigine parossistica benigna; HL: perdita di udito; * incluse sindromi genetiche e malformazioni dell'orecchio interno; ** diabete ipotiroidismo, disturbi elettrolitici; *** deve essere considerata una causa vascolare (malformazioni cardiache).

E' spesso eseguito un numero eccessivo di scansioni MR (o CT) nei bambini con vertigini: questo è probabilmente dovuto alla scarsa conoscenza e/o motivazioni medico-legali. Queste scansioni sembrano essere negative nel 57% dei casi e positive nella maggior parte dei pazienti (83%), ma solo quando sono rilevati segni neurologici durante l'anamnesi o l'esame clinico [93].

Al fine di fornire un migliore orientamento clinico, proponiamo un algoritmo diagnostico basato sulla storia clinica che può essere utilizzata in tutti i pazienti giovani con vertigini (senza segni neurologici e/o perdita di coscienza). Sulla base della letteratura e dell'esperienza clinica, riteniamo che un algoritmo diagnostico possa essere basato principalmente su due aspetti della esame clinico precoce: caratteristiche temporali (Numero di episodi acuti / dizziness cronica) e presenza / assenza di perdita uditiva (HL) (Figura 14,15).

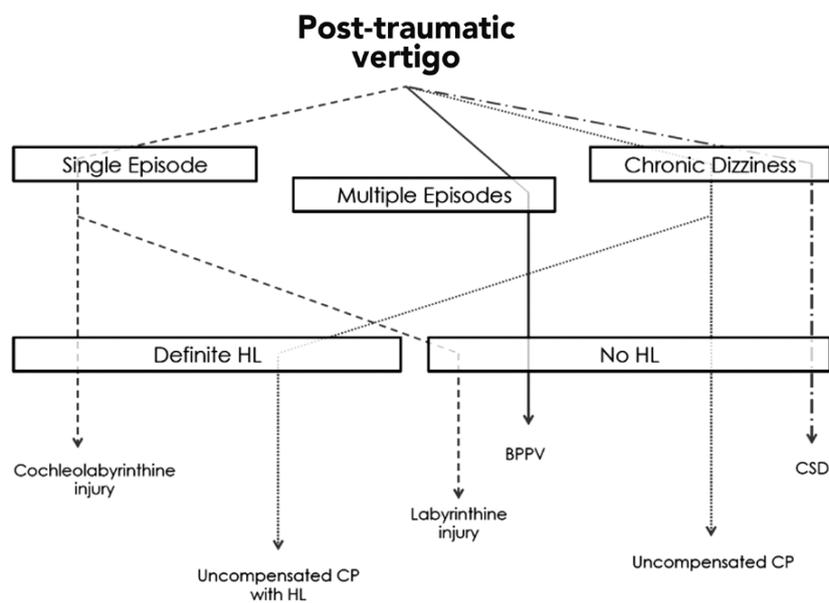


Figura 15. Algoritmo diagnostico basato sull'anamnesi per dizziness post-traumatica. CP: paresi del canale; BPPV: vertigine parossistica posizionale benigna; CSD: dizziness soggettiva cronica; HL: perdita di udito.

Considerazioni separate dovrebbero essere fatte per i casi in cui si suppone un'origine traumatica; per questo motivo è stato proposto un diverso algoritmo, che porta a diagnosi diverse (come la vertigine parossistica posizionale benigna post-traumatica o la concussione cocleare-labirintico) (Figura 15). Sottolineiamo l'importanza di considerare i disturbi psicogeni come un'importante causa di

dizziness cronica: i sintomi devono essere controllati sulla base dei criteri diagnostici CSD, tenendo conto ogni malattia precedente (o evento acuto) che agisce come fattore scatenante. Prima di questo, dovrebbe essere esclusa un'origine iatrogena (Figura 14). In questo studio l'impiego dell'algoritmo ha fornito una diagnosi che è stata confrontata con i criteri diagnostici specifici e con una scansione cerebrale negativa. Questo studio ha i seguenti limiti: (1) la videoregistrazione con dispositivo HIT è stata disponibile solo per gli ultimi due anni e non è stata utilizzata in tutti i pazienti; (2) si tratta di una revisione retrospettiva delle cartelle suggerendo un algoritmo diagnostico che deve essere convalidato.

CAPITOLO 5: CONCLUSIONI

Riteniamo che questo algoritmo possa essere un buon metodo per guidare la diagnosi nei bambini con vertigini quando non sono rilevati segni neurologici: l'algoritmo consta di pochi semplici passi e non richiede alcun dispositivo medico, aiutando i clinici a distinguere i sintomi e a guidare il sospetto clinico verso una valutazione diagnostica corretta. Lo studio richiede ulteriori indagini (preferibilmente studi prospettici e controllati) per la conferma della sua affidabilità e per ridurre il numero di risonanze magnetiche nei casi in cui non venga raggiunta una chiara diagnosi.

BIBLIOGRAFIA

1. Miyahara M, Hirayama M, Yuta A, Takeuchi K, Inoki T. Too young to talk of vertigo? *Lancet* 2009; **373**(9662): 516.
2. Jahn K, Langhagen T, Schroeder AS, Heinen F. Vertigo and dizziness in childhood - update on diagnosis and treatment. *Neuropediatrics* 2011; **42**(4): 129-34.
3. Post RE, Dickerson LM. Dizziness: a diagnostic approach. *American family physician* 2010; **82**(4): 361-8, 9.
4. Russell G, Abu-Arafeh I. Paroxysmal vertigo in children--an epidemiological study. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 1999; **49 Suppl 1**: S105-7.
5. Humphriss RL, Hall AJ. Dizziness in 10 year old children: an epidemiological study. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 2011; **75**(3): 395-400.
6. Jahn K. [Vertigo in children. Clinical presentation, course and treatment]. *Der Nervenarzt* 2009; **80**(8): 900-8.
7. Balatsouras DG, Kaberos A, Assimakopoulos D, Katotomichelakis M, Economou NC, Korres SG. Etiology of vertigo in children. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 2007; **71**(3): 487-94.
8. Niemensivu R, Kentala E, Wiener-Vacher S, Pyykko I. Evaluation of vertiginous children. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 2007; **264**(10): 1129-35.
9. Furman JM, Marcus DA, Balaban CD. Vestibular migraine: clinical aspects and pathophysiology. *The Lancet Neurology* 2013; **12**(7): 706-15.
10. Tusa RJ, Gore R. Dizziness and vertigo: emergencies and management. *Neurologic clinics* 2012; **30**(1): 61-74, vii-viii.
11. Basser LS. BENIGN PAROXYSMAL VERTIGO OF CHILDHOOD. (A VARIETY OF VESTIBULAR NEURONITIS). *Brain : a journal of neurology* 1964; **87**: 141-52.
12. Lindskog U, Odkvist L, Noaksson L, Wallquist J. Benign paroxysmal vertigo in childhood: a long-term follow-up. *Headache* 1999; **39**(1): 33-7.

13. Pakalnis A. Pediatric migraine: new diagnostic strategies and treatment options. *Expert review of neurotherapeutics* 2006; **6**(3): 291-6.
14. Milde-Busch A, Blaschek A, Borggrafe I, Heinen F, Straube A, von Kries R. Associations of diet and lifestyle with headache in high-school students: results from a cross-sectional study. *Headache* 2010; **50**(7): 1104-14.
15. Milde-Busch A, Blaschek A, Heinen F, et al. Associations between stress and migraine and tension-type headache: results from a school-based study in adolescents from grammar schools in Germany. *Cephalalgia : an international journal of headache* 2011; **31**(7): 774-85.
16. Strupp M, Versino M, Brandt T. Vestibular migraine. *Handbook of clinical neurology* 2010; **97**: 755-71.
17. E. Liveing, On megrim: sick headache and some allied health disorders: a contribution to the pathology of nerve storms, London (1873), 129–148.
18. A. Kuritzky, D.K. Ziegler and R. Hassanein, Vertigo, motion sickness and migraine, *Headache* 21 (1981), 227–231.
19. A. Kayan and J.D. Hood, Neuro-otological manifestations of migraine, *Brain* 107 (1984), 1123–1142.
20. H. Neuhauser, A. Radtke, M. von Brevern, M. Feldmann, F. Lezius, T. Ziese and T. Lempert, Migrainous vertigo: prevalence and impact on quality of life, *Neurology* 67 (2006), 1028–1033.
21. Lempert T, Olesen J, Furman J, et al. Vestibular migraine: diagnostic criteria. *Journal of vestibular research : equilibrium & orientation* 2012; **22**(4): 167-72.
22. International Headache Society Classification Subcommittee, International Classification of Headache Disorders. 2nd Edition, *Cephalalgia* 24(Suppl 1) (2004), 1–160. (www.ihsclassification.org/en/).
23. Neuhauser HK, Radtke A, von Brevern M, et al. Migrainous vertigo: prevalence and impact on quality of life. *Neurology* 2006; **67**(6): 1028-33.
24. Dieterich M, Brandt T. Episodic vertigo related to migraine (90 cases): vestibular migraine? *Journal of neurology* 1999; **246**(10): 883-92.
25. Johnson GD. Medical management of migraine-related dizziness and vertigo. *The Laryngoscope* 1998; **108**(1 Pt 2): 1-28.

26. von Brevern M, Zeise D, Neuhauser H, Clarke AH, Lempert T. Acute migrainous vertigo: clinical and oculographic findings. *Brain : a journal of neurology* 2005; **128**(Pt 2): 365-74.
27. Polensek SH, Tusa RJ. Nystagmus during attacks of vestibular migraine: an aid in diagnosis. *Audiology & neuro-otology* 2010; **15**(4): 241-6.
28. Radtke A, Lempert T, Gresty MA, Brookes GB, Bronstein AM, Neuhauser H. Migraine and Meniere's disease: is there a link? *Neurology* 2002; **59**(11): 1700-4.
29. Cha YH, Brodsky J, Ishiyama G, Sabatti C, Baloh RW. The relevance of migraine in patients with Meniere's disease. *Acta oto-laryngologica* 2007; **127**(12): 1241-5.
30. Radtke A, Neuhauser H, von Brevern M, Hottenrott T, Lempert T. Vestibular migraine--validity of clinical diagnostic criteria. *Cephalalgia : an international journal of headache* 2011; **31**(8): 906-13.
31. Brantberg K, Baloh RW. Similarity of vertigo attacks due to Meniere's disease and benign recurrent vertigo, both with and without migraine. *Acta oto-laryngologica* 2011; **131**(7): 722-7.
32. Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Meniere's disease. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Foundation, Inc. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 1995; **113**(3): 181-5.
33. Neff BA, Staab JP, Eggers SD, et al. Auditory and vestibular symptoms and chronic subjective dizziness in patients with Meniere's disease, vestibular migraine, and Meniere's disease with concomitant vestibular migraine. *Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology* 2012; **33**(7): 1235-44.
34. Neuhauser H, Leopold M, von Brevern M, Arnold G, Lempert T. The interrelations of migraine, vertigo, and migrainous vertigo. *Neurology* 2001; **56**(4): 436-41.
35. Fejes A, Pardutz A, Toldi J, Vecsei L. Kynurenine metabolites and migraine: experimental studies and therapeutic perspectives. *Current neuropharmacology* 2011; **9**(2): 376-87.
36. Furman JM, Balaban CD, Jacob RG, Marcus DA. Migraine-anxiety related dizziness (MARD): a new disorder? *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2005; **76**(1): 1-8.
37. Crevits L, Bosman T. Migraine-related vertigo: towards a distinctive entity. *Clinical neurology and neurosurgery* 2005; **107**(2): 82-7.

38. Gupta VK. Migraine-related vertigo: the challenge of the basic sciences. *Clinical neurology and neurosurgery* 2005; **108**(1): 109-10; reply 11-2.
39. Bachor E, Wright CG, Karmody CS. The incidence and distribution of cupular deposits in the pediatric vestibular labyrinth. *The Laryngoscope* 2002; **112**(1): 147-51.
40. Brandt T. Vertigo – its multisensory syndromes . 2 edn. London : Springer ; 1999.
41. Gahlinger PM. Motion sickness - How to help your patients avoid travel travail. *Postgraduate Medicine* 1999; **106**(4): 177-+.
42. Huppert D, Strupp M, Theil D, Glaser M, Brandt T. Low recurrence rate of vestibular neuritis: A long-term follow-up. *Neurology* 2006; **67**(10): 1870-1.
43. Hufner K, Barresi D, Glaser M, et al. Vestibular paroxysmia: diagnostic features and medical treatment. *Neurology* 2008; **71**(13): 1006-14.
44. Minor LB, Solomon D, Zinreich JS, Zee DS. Sound- and/or pressure-induced vertigo due to bone dehiscence of the superior semicircular canal. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery* 1998; **124**(3): 249-58.
45. Baloh RW, Jacobson K, Fife T. FAMILIAL VESTIBULOPATHY - A NEW DOMINANTLY INHERITED SYNDROME. *Neurology* 1994; **44**(1): 20-5.
46. Zingler VC, Cnyrim C, Jahn K, et al. Causative factors and epidemiology of bilateral vestibulopathy in 255 patients. *Annals of neurology* 2007; **61**(6): 524-32.
47. Dieterich M, Brandt T. OCULAR TORSION AND TILT OF SUBJECTIVE VISUAL VERTICAL ARE SENSITIVE BRAIN-STEM SIGNS. *Annals of neurology* 1993; **33**(3): 292-9.
48. Huygen PL, Verhagen WI. Peripheral vestibular and vestibulo-cochlear dysfunction in hereditary disorders. A review of the literature and a report on some additional findings. *Journal of vestibular research : equilibrium & orientation* 1994; **4**(2): 81-104.
49. Wiener-Vacher SR, Amanou L, Denise P, Narcy P, Manach Y. Vestibular function in children with the CHARGE association. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery* 1999; **125**(3): 342-7.
50. Kremer H, van Wijk E, Maerker T, Wolfrum U, Roepman R. Usher syndrome: molecular links of pathogenesis, proteins and pathways. *Human Molecular Genetics* 2006; **15**: R262-R70.
51. Strupp M, Glaser M, Karch C, Rettinger N, Dieterich M, Brandt T. The most common form of dizziness in middle age: phobic postural vertigo. *Der Nervenarzt* 2003; **74**(10): 911-4.

52. Conti. *Fisiologia medica*; 2005.
53. Fife TD, Tusa RJ, Furman JM, et al. Assessment: vestibular testing techniques in adults and children: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; **55**(10): 1431-41.
54. Baloh RW, Honrubia V. *Clinical neurophysiology of the vestibular system*. Philadelphia, PA: FA Davis, 1989.
55. Barber HO, Stockwell CW. *Electronystagmography*. St. Louis, MO: CV Mosby, 1980.
56. Vibert D, Hausler R, Safran AB. Subjective visual vertical in peripheral unilateral vestibular diseases. *Journal of vestibular research : equilibrium & orientation* 1999; **9**(2): 145-52.
57. Bohmer A. The subjective visual vertical as a clinical parameter for acute and chronic vestibular (otolith) disorders. *Acta oto-laryngologica* 1999; **119**(2): 126-7.
58. Linthicum FH Jr, Waldorf R, Luxford WM, Caltogirone S. Infrared/video ENG recording of eye movements to evaluate the inferior vestibular nerve using the minimal caloric test. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; **98**: 207–210.
59. Vitte E, Semont A. Assessment of vestibular function by videonystagmoscopy. *J Vest Res* 1995; **5**: 377–383.
60. Hess K, Baloh RW, Honrubia V, Yee RD. Rotational testing in patients with bilateral peripheral vestibular disease. *Laryngoscope* 1985; **95**: 85–88.
61. Jacobson GP, Newman CW, Kartush JM. *Handbook of balance function testing*. St. Louis, MO: Mosby Year Book, 1993.
62. Demer JL. Evaluation of vestibular and visual oculomotor function. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; **112**: 16–35.
63. Grossman GE, Leigh RJ, Abel LA, Lanska DJ, Thurston SE. Frequency and velocity of rotational head perturbations during locomotion. *Exp Brain Res* 1988; **70**: 470–476.
64. Maire R, van Melle G. Dynamic asymmetry of the vestibulo-ocular reflex in unilateral peripheral vestibular and cochleovestibular loss. *Laryngoscope* 2000; **110**(2 Pt 1): 256–263.
65. Pepas Renata P-DA, Smiechura Malgorzata, Konopka Wieslaw. Application of the Video Head Impulse Test in the diagnostics of the balance system in children. 2015.

66. Trandil H, El-Mahallawia TAG, , Soha M, Hamadab, Shereen E, Abdel Monemb. Vestibular evoked myogenic potentials (VEMPs) with different recording procedures. 2012.
67. Camarda V, Moreno AM, Boschi V, DiCarlo A, Spaziani G, Saponara M. Vestibular ototoxicity in children: a retrospective study of 52 cases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1981; 3: 195–198.
68. Staller SJ, Goin DW, Hildebrandt M. Pediatric vestibular evaluation with harmonic acceleration. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1986; 95: 471–476.
69. Tsuzuku T, Kaga K. Delayed motor function and results of vestibular function tests in children with inner ear anomalies. *Int J Pediatr Otolaryngol* 1992; 23: 261–268.
70. Eviatar L, Eviatar A. Neurovestibular examination of infants and children. *Adv Otorhinolaryngol* 1978; 23: 169–191.
71. Ornitz E, Atwell C, Walter D, Hartmann E, Kaplan A. The maturation of vestibular nystagmus in infancy and childhood. *Acta Otolaryngol* 1979; 88: 244–256.
72. Eviatar L, Eviatar A. The normal nystagmic response of infants to caloric and per-rotary stimulation. *Laryngoscope* 1979; 89: 1036–1044.
73. Melagrana A, D'Agostino R, Pasquale G, Taborelli G. Study of labyrinthine function in children using the caloric test: our results. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1996; 37: 1–8.
74. Weissman BM, DiScenna AO, Leigh RJ. Maturation of the vestibulo-ocular reflex in normal infants during the first 2 months of life. *Neurology* 1989; 39: 534–538.
75. Halmagyi GM, Curthoys IS. A clinical sign of canal paresis. *Arch Neurol* 1988; 45: 737–739.
76. Bartl K, Lehnen N, Kohlbecher S, Schneider E. Head Impulse Testing Using Video-oculography. In: Strupp M, Buttner U, Cohen B, eds. *Basic and Clinical Aspects of Vertigo and Dizziness*; 2009: 331-3.
77. Maki-Torkko E, Magnusson M. An office procedure to detect vestibular loss in children with hearing impairment. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2005; **262**(4): 328-30.
78. Headache Classification Committee. The international classification of headache disorders, cranial neuralgia and facial pain. 2nd edition. *Cephalalgia* 2004;24(Suppl 1):1-160.
79. Ruckenstein MJ, Staab JP. Chronic subjective dizziness. *Otolaryngologic clinics of North America* 2009; **42**(1): 71-7, ix.

80. Gioacchini FM, Alicandri-Ciufelli M, Kaleci S, Magliulo G, Re M. Prevalence and diagnosis of vestibular disorders in children: a review. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 2014; **78**(5): 718-24.
81. Szirmai A. Vestibular disorders in childhood and adolescents. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 2010; **267**(11): 1801-4.
82. Gruber M, Cohen-Kerem R, Kaminer M, Shupak A. Vertigo in children and adolescents: characteristics and outcome. *TheScientificWorldJournal* 2012; **2012**: 109624.
83. Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Menière's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;113:181-5.
84. Wiener-Vacher SR. Vestibular disorders in children. *International journal of audiology* 2008; **47**(9): 578-83.
85. Langhagen T, Schroeder AS, Rettinger N, Borggraefe I, Jahn K. Migraine-related vertigo and somatoform vertigo frequently occur in children and are often associated. *Neuropediatrics* 2013; **44**(1): 55-8.
86. Staab JP, Ruckenstein MJ. Expanding the differential diagnosis of chronic dizziness. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* 2007; **133**(2): 170-6.
87. Marcelli V, Russo A, Cristiano E, Tessitore A. Benign paroxysmal vertigo of childhood: A 10-year observational follow-up. *Cephalalgia : an international journal of headache* 2015; **35**(6): 538-44.
88. Marcelli V, Furia T, Marciano E. Vestibular pathways involvement in children with migraine: a neuro-otological study. *Headache* 2010; **50**(1): 71-6.
89. Headache Classification Subcommittee of the International Headache S. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia : an international journal of headache* 2004; **24 Suppl 1**: 9-160.
90. Winner P. Migraine-related symptoms in childhood. *Current pain and headache reports* 2013; **17**(8): 339.
91. Anoh-Tanon MJ, Bremond-Gignac D, Wiener-Vacher SR. Vertigo is an underestimated symptom of ocular disorders: dizzy children do not always need MRI. *Pediatric neurology* 2000; **23**(1): 49-53.
92. Lehnen N, Langhagen T, Heinen F, Huppert D, Brandt T, Jahn K. Vestibular paroxysmia in children: a treatable cause of short vertigo attacks. *Developmental medicine and child neurology* 2015; **57**(4): 393-6.

93. Riina N, Ilmari P, Kentala E. Vertigo and imbalance in children: a retrospective study in a Helsinki University otorhinolaryngology clinic. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* 2005; **131**(11): 996-1000.