



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI  
DI GENOVA



## **Università degli Studi di Genova**

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili

### **Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici**

Campus Universitario di Savona

# **LA RIABILITAZIONE NELLE DISFUNZIONI VESTIBOLARI BILATERALI PERIFERICHE: QUALI EVIDENZE?**

Candidato:

**Dott. Ft Yuri Balbo**

Relatore:

**Dott. Ft OMT Chiara Arbasetti**

Anno Accademico 2015/2016

*A mia moglie*

## INDICE

<b>INTRODUZIONE</b> .....	5
<b>Generalità sulla patologia</b> .....	5
<b>Trattamento conservativo</b> .....	16
<b>Scopo della revisione</b> .....	19
<b>MATERIALI E METODI</b> .....	21
<b>Ricerca</b> .....	21
<b>Criteri di inclusione</b> .....	22
<b>Estrazione dei dati e Analisi</b> .....	23
<b>RISULTATI</b> .....	25
<b>Risultati della ricerca</b> .....	25
<b>Studi esclusi</b> .....	25
<b>Caratteristiche e risultati degli studi inclusi</b> .....	25
<b>Valutazione del rischio di bias</b> .....	33
<b>DISCUSSIONE</b> .....	35
<b>CONCLUSIONI</b> .....	38
<b>Implicazioni per la ricerca</b> .....	38
<b>Implicazioni cliniche</b> .....	39
<b>Limiti della revisione</b> .....	39
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	40
<b>APPENDICE</b> .....	44
<b>Appendice I - Valutazione del rischio di bias nei singoli studi</b> .....	44
<b>Appendice II - Caratteristiche degli studi esclusi</b> .....	49
<b>Appendice III - Risultati degli studi inclusi</b> .....	51

## ABSTRACT

**INTRODUZIONE:** Le disfunzioni vestibolari bilaterali (DVB) periferiche includono una serie di condizioni patologiche, determinate dal malfunzionamento bilaterale dei labirinti o dell'VIII paio di nervi cranici. I pazienti con DVB sperimentano una condizione clinica caratterizzata da disequilibrio, disorientamento spaziale, atassia, nausea, vertigini, oscillopsia e acufene. Le cause più comuni includono patologie autoimmuni dell'orecchio interno, condizioni neoplastiche, ototossicità e perdita di funzione idiopatica.

Sebbene la riabilitazione vestibolare sia considerata la terapia di elezione, pochi sono gli studi sperimentali che ne valutino la reale efficacia.

**OBIETTIVO:** Lo scopo del presente elaborato è quello di indagare la letteratura scientifica al fine di trarre conclusioni circa la validità degli attuali approcci riabilitativi alle DVB, nonché indicazioni per la pratica clinica.

**METODI:** La ricerca è stata condotta tra il mese di settembre 2016 e marzo 2017 sui *database* elettronici MEDLINE, PEDro e CENTRAL e ha puntato all'individuazione di *trial* clinici randomizzati controllati indaganti l'efficacia della riabilitazione vestibolare, nelle sue diverse forme, in pazienti adulti con DVB di origine periferica. Allo stesso scopo sono state anche vagliate le bibliografie degli articoli che hanno superato la prima fase di selezione.

**RISULTATI:** Cinque RCT hanno superato la fase di eleggibilità e sono stati inclusi nella sintesi qualitativa. Tre di questi hanno indagato l'effetto di interventi basati su esercizi di stabilizzazione dello sguardo e di sostituzione insieme a *gait* e *balance training*; i due restanti hanno previsto la somministrazione di protocolli di stimolazione vibrotattile ed elettrotattile sostitutiva della funzione vestibolare ridotta o assente.

**DISCUSSIONE:** Indipendentemente dalle criticità individuate nella sfera della qualità metodologica, criticità che riguardano gli ambiti della validità interna ed esterna, tutti gli articoli mettono in evidenza la superiorità della riabilitazione vestibolare rispetto ai controlli nel trattamento delle DVB.

**CONCLUSIONI:** In considerazione della qualità degli studi considerati, si ritiene esserci un basso livello di evidenza a favore della RV nel trattamento delle DVB. L'assenza di effetti collaterali e la facile riproducibilità dei protocolli di esercizio depongono a favore di una sua applicazione in ambito clinico. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi di maggior rigore metodologico, che forniscano evidenze di qualità superiore.

## **INTRODUZIONE**

### **Generalità sulla patologia**

Le disfunzioni vestibolari bilaterali periferiche (DVB) comprendono una serie di problematiche, di varia eziologia, caratterizzate dalla riduzione o dalla totale perdita di funzione a carico di entrambi i labirinti e/o dei nervi vestibolari (VIII nervo cranico) [1,2]. Diversi sono i termini con i quali nella letteratura scientifica ci si riferisce a tale problematica, a indicare una sostanziale mancanza di una definizione universalmente condivisa.

### **Epidemiologia**

Ancora molto esigui sono i dati relativi all'epidemiologia di questi disturbi. Si ritiene che le DVB siano problematiche che interessano prevalentemente soggetti di età medio alta, a probabile motivo del fatto che, in relazione agli andamenti demografici dell'epoca moderna, e cioè al progressivo aumento dell'aspettativa di vita, gli individui di età più avanzata hanno maggiori probabilità di entrare in contatto con gli agenti eziologici [1]. Secondo uno studio di Zingler et al. la diagnosi può riguardare qualsiasi fascia di età, ma la frequenza maggiore si ha tra i 61 e 70 anni. Lo stesso articolo riferisce come il tempo che intercorre tra il manifestarsi dei primi sintomi e la diagnosi sia piuttosto lungo, pari mediamente a 35 mesi circa, con differenza tra i due sessi (donne: 28 mesi; uomini: 37 mesi) [2].

Lo *United States National Health Interview Survey* del 2008 ha stimato un tasso di prevalenza negli USA pari a 28/100.000 individui adulti. Degli intervistati, coloro che presentavano positività ai criteri per DVB erano in maggioranza di etnia ispanica e di sesso femminile [3], in accordo con un lavoro di Kim et al. [4], ma in contrasto con quanto affermato nello studio di Zingler, in cui si stima un rapporto maschi/femmine di 3:2 [2].

### **Fattori eziologici**

Come già accennato, le DVB possono essere determinate da una moltitudine di problematiche di varia eziologia.

#### *Disfunzioni vestibolari bilaterali di causa idiopatica*

Si stima che dal 21% al 51% delle DVB sia di natura idiopatica [1,5], termine utilizzato per indicare quelle condizioni nelle quali non è possibile risalire a una causa scatenante. Tuttavia, è stato determinato che nei pazienti affetti da DVB idiopatica il tasso di prevalenza di emicrania è più

alto rispetto alla popolazione generale, a indicare un suo possibile ruolo nella genesi del disturbo [5].

### *Aminoglicosidi*

Statisticamente la maggior parte delle DVB è determinata dall'effetto ototossico di una categoria di farmaci antibiotici, gli aminoglicosidi, impiegati per contrastare infezioni batteriche da Gram negativi, micobatteri e nel trattamento della fibrosi cistica [1]. Di queste sostanze, tutte potenzialmente ototossiche, la neomicina è principalmente cocleotossica, mentre streptomina e gentamicina aggrediscono primariamente il sistema vestibolare [6]. In particolare, l'impiego sistemico di gentamicina, che può accumularsi per mesi nell'orecchio interno, è la principale causa di disordini vestibolari, che, in questo caso, compaiono senza essere preceduti da sintomi di avvertimento, come perdita di udito o tinnito [7]. L'effetto nefrotossico della molecola, inoltre, può essere causa di danno a carico dei reni con conseguente aumento dei livelli ematici della molecola stessa [1].

### *Chemioterapici*

L'unico agente chemioterapico ad avere un effetto vestibolotossico documentato è il cisplatino, noto anche per la sua tossicità renale [1].

### *Meningoencefalite*

Nel corso di una meningite, il processo infiammatorio, indipendentemente dalla causa, può portare a una riduzione della funzione dei vestiboli attraverso l'acquedotto vestibolare e cocleare. Nei casi di origine batterica, la perdita di funzione sembra essere determinata da una graduale ossificazione e disidratazione dei labirinti [1].

Le DVB di tale origine sono generalmente precedute da perdita di udito neurosensoriale.

### *Patologie autoimmuni dell'orecchio interno*

Le patologie autoimmuni dell'orecchio interno (in inglese *Autoimmune Inner Ear Disease*) tendono manifestarsi dapprima sotto forma di perdita di udito neurosensoriale per interessare successivamente anche il sistema vestibolare. La diagnosi avviene quando, in seguito alla somministrazione di steroidi, si ha un miglioramento significativo dell'udito [8].

### *Sindrome di Ménière bilaterale*

La sindrome di Ménière bilaterale si manifesta con sintomi che comprendono disequilibrio, oscillopsia e perdita di udito bilaterale, con coinvolgimento non simultaneo ma sequenziale degli apparati uditivi [9] e che giunge al suo culmine nell'arco di decenni [10]. Il coinvolgimento vestibolare, che solo raramente esita in una completa perdita della funzione, avviene solo anni dopo l'interessamento dell'udito [1].

### *Neurite vestibolare bilaterale*

Le DVB possono anche essere la diretta conseguenza di una neurite vestibolare bilaterale di origine virale, che si manifesta con disequilibrio persistente [11] e che nella maggior parte dei casi colpisce il nervo vestibolare superiore [1].

### *Altre cause*

Numerose sono le altre possibili cause di DVB e tra queste si annoverano la neurosifilide, oggi quasi completamente debellata grazie all'utilizzo di antibiotici, la neurosarcoide, alcune malformazioni congenite, come la malformazione di Mondini e la sindrome CHARGE, che si associano ad aplasia dei canali semicircolari, i traumi cranici, in cui alla ridotta di funzione vestibolare si accompagna, per il meccanismo traumatico, anche la perdita di udito, la neurofibromatosi di tipo 2, che porta alla formazione di schwannomi bilaterali [1]. Cause rare di DVB sono anche il deficit di vitamina B12 e di folato, la malattia di Creutzfeldt-Jakob, alti dosaggi di aspirina e furosemide e abuso di alcol. Inoltre, sembra essere verosimile ipotizzare l'esistenza di una predisposizione genetica, responsabile dei casi di DVB familiare [12].

### **Manifestazioni cliniche**

Le DVB sono responsabili di un ampio corredo sintomatologico, che nel complesso determina significative limitazioni nella capacità di portare a termine le normali attività della vita quotidiana e disabilità in ambito lavorativo con importanti conseguenze negative dal punto di vista socio-economico e ripercussioni sulla qualità di vita [5,13]. Inoltre, la scarsa comprensione della problematica da parte dei familiari dei soggetti affetti comporta un peggioramento della situazione [14].

I tre più frequenti e invalidanti sintomi lamentati dai pazienti sono il disequilibrio, l'oscillopsia e la perdita di udito. A questi si aggiungono altre manifestazioni cliniche variabili anche in relazione all'eziologia del disturbo [1].

### *Disequilibrio*

Sebbene non specifico di questa condizione, il disequilibrio sembra essere il sintomo riferito più frequentemente dai pazienti affetti da DVB [1], con percentuali che arrivano fino al 98.1-100% [4,5,15], e uno dei più invalidanti [3].

L'equilibrio, in individui sani, è il risultato dell'integrazione delle informazioni provenienti dai tre sottosistemi visivo, somato-sensitivo e vestibolare. I soggetti con problematiche a livello di quest'ultima sorgente di informazioni tentano di compensare, affidandosi alla vista e alla propriocezione; motivo per cui il disequilibrio tende a peggiorare nelle condizioni di ridotta visibilità o durante il cammino su superfici disomogenee, situazioni nelle quali l'apporto, in termini di *input*, degli altri due sistemi normalmente funzionanti è ovviamente ridotto [16]. Possono, inoltre, essere presenti comorbidità, come neuropatie, cataratta e impianto di protesi ortopediche, capaci di rendere meno efficienti anche i sottosistemi visivo e somato-sensitivo [1,12].

Il disequilibrio nei pazienti con DVB è alla base dell'elevata incidenza di cadute; incidenza che raggiunge tassi significativamente maggiori rispetto a quelli che si registrano nei soggetti con deficit unilaterali (% cadute deficit bilaterali VS % cadute deficit unilaterali: 51,1% VS 30%;  $\chi^2=6,26$ ;  $p=0,023$ ) [17].

### *Oscillopsia*

Tale sintomo, presente in una percentuale variabile di pazienti (dal 33% [4] al 68,5% [5]) consiste in un'errata sensazione di movimento dell'ambiente osservato durante i movimenti della testa, sia attivi sia passivi, di piccola e di grande ampiezza [1,18]. L'oscillopsia è determinata da una riduzione del guadagno del riflesso vestibolo-oculare (VOR), avente la funzione di mantenere stabile l'immagine sulla retina durante i movimenti del capo, e dall'incapacità del sistema di *pursuit* e del riflesso cervico-oculare (COR) di compensare [18]. Il fenomeno della visione offuscata pesa molto negativamente su attività come il cammino, la corsa e la guida, durante le quali gli occhi e la testa, a causa dell'inefficienza del VOR, si muovono nella stessa direzione, rendendo necessari dei movimenti saccadici di rifissazione [1,12,16,19].

### *Perdita di udito*

La perdita di udito non è un ritrovamento costante nell'ambito delle DVB [16] e la sua presenza è strettamente legata all'eziologia del disturbo; le condizioni determinate da ototossicità, ad esempio, non si associano a perdita di udito, mentre nelle DVB di origine autoimmune e in quelle causate da meningite o da sindrome di Ménière bilaterale la perdita di udito solitamente pre-

cede la comparsa di sintomi vestibolari [1,2]. Il coinvolgimento del sistema uditivo può, inoltre, essere simmetrico o asimmetrico e può verificarsi simultaneamente o sequenzialmente [5].

#### *Altri sintomi*

Altri reperti clinici possono essere presenti nei quadri di DVB con una grande variabilità. Tra questi i principali sono vertigine, di durata variabile da secondi a minuti [16], sintomi autonomici, disturbi cognitivi come difficoltà di concentrazione, tinnito, deficit della memoria spaziale [5,20], atassia e nistagmo, frequenti soprattutto in caso di associazione con degenerazione cerebellare [18] ed emicrania [2].

#### **Sottotipi clinici**

Finora sono stati descritti, in relazione ai sintomi caratterizzanti e all'andamento della patologia, quattro sottotipi clinici di DVB.

#### *Vertigine ricorrente e ipofunzione vestibolare bilaterale*

Tale fenotipo clinico è caratterizzato dal verificarsi di vertigini nell'arco di diversi anni, seguite dalla comparsa di sintomi indicativi di impairment della funzione vestibolare, come disequilibrio e oscillopsia [5,19]; le vertigini, tipicamente scatenate dallo stress o da sforzi, tendono a manifestarsi tra la seconda e la terza decade di età, mentre il coinvolgimento vestibolare diviene sintomatico tra la quarta e la quinta decade [12].

#### *Ipofunzione vestibolare a rapida progressione*

In questo sottogruppo, tipico delle problematiche di origine autoimmune o vestibolotossica, l'esordio e il decorso sono veloci [5,12].

#### *Ipofunzione vestibolare a lenta progressione*

È il sottotipo clinico in cui la patologia si sviluppa lentamente nell'arco di decine di anni, spesso senza essere preceduta da vertigini [5,12,19]. Interessa individui dalla seconda alla settima decade di vita con ampia variabilità in termini di gravità del disturbo [12].

#### *Ipofunzione vestibolare bilaterale con deficit neurologici*

È il fenotipo clinico in cui alla sintomatologia vestibolare si associa il coinvolgimento del sistema nervoso nella forma di atassia cerebellare e polineuropatia periferica [5,12,19].

## **Decorso naturale**

In letteratura compaiono pareri contrastanti sul decorso naturale delle DVB e manca una definizione univoca dei gradi di severità del disturbo. Lo studio di Zingler et al. [21] mostra come in un campione di 82 pazienti con *follow-up* medio a 51 mesi nell'80% delle osservazioni, indipendentemente dal fattore eziologico, non siano stati riscontrati incrementi della funzione vestibolare, ma anzi piccoli decrementi, probabilmente imputabili alla degenerazione delle strutture che si accompagna normalmente con l'invecchiamento. A ottenere miglioramenti sono stati solamente i pazienti con DVB post meningite. Tali ritrovamenti non combaciano con quanto affermato nello studio Black et al., secondo il quale la prognosi delle DVB causate dagli aminoglicosidi è buona [22]. Per le persone con DVB sarebbe addirittura comune tornare a svolgere attività come la guida e mansioni lavorative che non richiedano elevati livelli di equilibrio [1].

Alla luce di quanto appena riportato, appare chiaro come non sia possibile trarre conclusioni certe sul decorso naturale delle DVB.

## **Diagnosi**

Le DVB rappresentano ancora oggi una vera e propria sfida diagnostica, per il fatto che le proprietà psicometriche dei vari test utilizzati sono piuttosto limitate e a causa del fatto che mancano dei veri e propri criteri diagnostici [4,19,23]. In secondo luogo le modalità di presentazione clinica delle DVB sono piuttosto eterogenee [19]. I sintomi sono spesso subdoli e scarsamente riconoscibili, specie nelle forme a esordio graduale, con conseguenti ritardi nell'individuazione di una diagnosi corretta e nell'instaurazione di un appropriato regime di trattamento [18,24]. Ciò determina a sua volta problematiche di carattere socio-economico, che vanno dall'assenza protratta dal lavoro e dall'aumentato ricorso ai servizi sanitari alla cronicizzazione del disturbo [13,19]. Un altro problema risiede nella difficoltà dei pazienti stessi di caratterizzare e descrivere i propri disturbi.

Per questi motivi le DVB costituiscono una patologia sottostimata o spesso diagnosticata erroneamente [5,19].

Un processo diagnostico corretto dovrebbe fondarsi su un'esaustiva raccolta anamnestica [13] e su una valutazione quanto più completa possibile della funzione vestibolare, basata sia su esami clinici che laboratoristici [4].

### *Esame fisico del sistema vestibolare e neuro-otologico*

Allo scopo di individuare i segni del coinvolgimento vestibolare o di una qualche patologia neurologica, i soggetti sospettati di avere una DVB devono essere sottoposti a un accurato esame

neuro-otologico e vestibolare, con particolare attenzione all'oculomotricità [19]. Si ritiene che la diagnosi clinica di DVB possa basarsi sul risultato di tre soli test derivanti dall'osservazione diretta del paziente: *Head Impulse Test* (HIT), Test di Romberg eseguito su tappetino di gomma e *Dynamic Visual Acuity* (DVA) Test durante lo scuotimento della testa [23]. Questo protocollo di esame sembrerebbe tuttavia fallire nell'individuare i casi di interessamento lieve del sistema vestibolare e necessiterebbe, pertanto, di essere integrato con altri strumenti. In letteratura sono, perciò, descritte anche altre prove semeiologiche, tra cui la manovra di Dix-Hallpike, il *Supine Roll Test*, il *Video Head Impulse Test* o (V)HIT, l'*Head Shake Test*, il *Visually Enhanced Vestibulo-ocular Reflex Test*, il *Vibration Test* [19] e la deambulazione a occhi aperti e chiusi [18].

Saranno ora descritte in maniera più dettagliata le principali procedure diagnostiche.

### *Head Impulse Test (HIT)*

L'*Head Impulse Test*, descritto per la prima volta da Halmagyi and Curthoy nel 1988 [25], viene utilizzato per valutare il guadagno del VOR. Tale riflesso, in virtù della sua breve latenza, pari a circa 10 ms, è in grado in condizioni di normalità di mantenere lo sguardo fisso su un target visivo durante i movimenti della testa, producendo una rotazione degli occhi di uguale velocità ma direzione contraria. Nelle DVB, quando cioè il guadagno del VOR è diminuito bilateralmente, la stabilità dell'immagine è garantita solamente da riflessi visivi, che hanno una latenza molto maggiore, di 100 o più ms [23].

Alla base dell'HIT vi è il concetto chiave della fisiologia vestibolare, secondo il quale la stimolazione di un canale semicircolare produce un movimento oculare che si svolge sul piano del canale stesso [26]. Durante l'esecuzione del test, l'esaminatore, in piedi o seduto di fronte al paziente, dopo avergli chiesto di fissare un target visivo, imprime manualmente delle rotazioni brusche e improvvise del capo con un'ampiezza di circa 10-20° [23] a una velocità di 100-200°/s e con un picco di accelerazione compreso tra 1000 e 6000°/s<sup>2</sup> [19], in media pari a 3000°/s<sup>2</sup>.

L'HIT offre la possibilità di testare tutti i canali semicircolari, calibrando la direzione della rotazione, sebbene la sua corretta esecuzione sia piuttosto difficile [26].

In condizioni patologiche, gli occhi, anziché rimanere stabili sull'obiettivo, ruotano nella stessa direzione della testa, rendendo necessarie delle saccadi di rifissazione [23].

Data la sua complessità, il risultato è condizionato dal livello di *expertise* dell'esaminatore [1,12].

L'HIT può risultare negativo a causa di saccadi preprogrammate di compenso, in inglese *covert saccades* [16,19], o dare falsi positivi nei soggetti con problematiche cerebellari. Se il risultato

non è chiaramente patologico, è possibile ricorrere al (V)HIT, che sfrutta apparecchi di video-oculografia [16].

L'*Head Heave Test* è una variante dell'HIT, utilizzata per testare il guadagno del VOR durante accelerazioni lineari anziché angolari, e prevede l'esecuzione di improvvisi *shift* laterali della testa al posto di rapide rotazioni [12].

#### *Dynamic Visual Acuity (DVA) Test*

Il DVA, altrimenti noto come *Dynamic Illegible E (DIE) Test* [1], valuta la capacità del soggetto di riconoscere con precisione gli ottotipi su una tabella di Snellen o sul monitor di un computer [19], mentre l'esaminatore imprime movimenti passivi di rotazione della testa sui piani orizzontale e verticale a una frequenza compresa tra 0,5 e 2 Hz, a un'ampiezza di 15-30° per lato [1,23] e con una velocità di 150°/s, che è stato dimostrato essere la più appropriata per la diagnosi di problematiche bilaterali [19].

I movimenti sono eccessivamente rapidi per consentire al sistema di *smooth pursuit* di mantenere lo sguardo fisso sul target nei soggetti che a causa di una DVB presentano *impairment* del VOR. Come conseguenza l'acuità visiva dinamica risulta diminuita rispetto alle condizioni statiche. È considerata patologica una differenza di più di 2 righe, ma soggetti con gravi perdite della funzione vestibolare possono mostrare riduzione anche superiori a 4 o 5 righe [1,23].

Come l'HIT, anche il test per la DVA può dare falsi positivi, nelle condizioni in cui il COR o i riflessi visivi riescano a compensare il deficit del VOR [4,23].

Anche di questo test esistono delle varianti nelle quali, ad esempio, il paziente ruota attivamente il capo o cammina su un *tapis roulant* a diverse velocità.

In conclusione il test per la DVA può essere di aiuto nella diagnosi di DVB; tuttavia, la negatività a questa prova non esclude problematiche degli apparati vestibolari, così come la positività non ne implica necessariamente un coinvolgimento [19]. Inoltre, sia il DVA test che l'HIT sono eseguiti ad alta frequenza e in condizioni di illuminazione normale, mentre i deficit del sistema vestibolare tendono a manifestarsi, almeno nelle prime fasi, in relazione a stimoli di bassa frequenza e in ambienti dotati di scarsi luminosità. Per questo motivo, in caso di positività al test per la DVA, per confermare la diagnosi di DVB è necessario ricorrere alla valutazione con la sedia rotatoria [1], che sarà trattata in maniera più esaustiva in seguito.

#### *Test di Romberg*

Ideato per individuare i pazienti con atassia, il test di Romberg consiste nel valutare la stabilità posturale del paziente mentre mantiene la stazione eretta a piedi uniti, dapprima a occhi aperti e

successivamente a occhi chiusi. Il test è considerato positivo, quando, in seguito alla chiusura degli occhi si verifica un aumento dell'ampiezza delle oscillazioni o la caduta del paziente [16,23]. Tale prova non è, però, specifica per le problematiche vestibolari, dal momento che ha lo scopo di identificare l'atassia, che può essere anche di origine propriocettiva o cerebellare. Per rendere il test più sensibile nell'individuare pazienti con DVB, ne è stata proposta l'esecuzione su un tappetino di gomma, avente la funzione di limitare, o quantomeno di distorcere, le informazioni propriocettive. Tale variante si è dimostrata molto sensibile e specifica nel determinare ipofunzioni vestibolari uni e bilaterali [19,23].

### *Test calorico bitermico*

A differenza del test per la DVA e dell'HIT, il test calorico è in grado di valutare gli *impairment* del VOR alle basse frequenze [19,21] ed è l'unico test monoaurale ampiamente utilizzato in clinica. Bárány, ideatore del test nel 1914, riteneva che la stimolazione calorica del canale semicircolare orizzontale, attraverso un meccanismo di convezione, fosse in grado di indurre un flusso all'interno dell'endolinfa, generando un gradiente termico tra un lato e l'altro del canale; tale flusso, aiutato dalla gravità, produrrebbe deflessioni della cupola, eccitando o inibendo il nervo vestibolare. Scoperte più recenti hanno però permesso di comprendere come a determinare la risposta alla stimolazione calorica partecipino anche un fenomeno di espansione dell'endolinfa, una stimolazione termica aspecifica delle cellule ciliate [19] e l'effetto diretto del cambiamento della temperatura sulla frequenza di scarica del nervo vestibolare superiore, la quale è aumentata dalle temperature più alte e ridotta da quelle più basse [27]. La modulazione dell'attività del nervo vestibolare è poi responsabile della comparsa di nistagmo.

La variante del test alla quale oggi si fa affidamento nella maggior parte dei casi è quella descritta nel 1942 da Fitzgerald e Hallpike [27].

Il test si esegue con paziente supino e la testa a 30° di flessione, in modo tale che il canale semicircolare orizzontale sia collocato lungo un piano verticale [27]. Per ottenere risultati più attendibili, prima della somministrazione del test è necessario sospendere l'assunzione di farmaci antidepressivi e vestibolo soppressori; inoltre, la stanza nella quale viene eseguito il test deve essere completamente buia [19] o il paziente indossare gli occhiali di Frenzel [27].

Ogni irrigazione, in totale due per ogni orecchio, deve essere condotta con caratteristiche precise: una durata di 30 secondi, con un intervallo tra una stimolazione e l'altra di 5 minuti, volumi di acqua fredda e calda, a temperature rispettivamente di 30° e 44°, pari a 250 millilitri [19,27].

I dati ricavabili dal test sono principalmente la velocità media della fase lenta del nistagmo, la frequenza massima del nistagmo e il numero totale di scosse.

Lo stato di vigilanza del paziente è un parametro capace di alterare il risultato del test, dal momento che l'attività corticale è in grado di modificare il VOR. Il paziente deve, perciò, essere addestrato a mantenere uno stato di *arousal*, ad esempio contando all'indietro o ponendo continuamente attenzione alla sensazione di rotazione percepita [19,27]. Falsi positivi possono, infatti, verificarsi, quando tale condizione non è soddisfatta [19].

I criteri di positività al test disponibili in letteratura sono piuttosto variabili e non saranno pertanto trattati in questa sede; manca, inoltre, un *consensus* sul *range* di risposte necessarie per la diagnosi di DVB [4].

In generale è possibile affermare che la perdita completa della funzione vestibolare non si traduce necessariamente nell'assenza di una risposta alla stimolazione calorica bitermica [4].

Una variante del test prevede l'irrigazione con aria a temperature di 24° e 50° [27].

Le principali limitazioni di questa prova sono l'incapacità di testare altre porzioni del sistema vestibolare all'infuori dei canali semicircolari orizzontali e l'elevata complessità di esecuzione e di interpretazione dei risultati [19].

#### *Test della sedia rotatoria*

Il test della sedia rotatoria, in inglese *rotary* o *rotating* o *rotatory chair testing*, è a oggi il *gold standard* per la diagnosi di DVB [1,12]. È in grado di valutare il VOR, stimolando a una frequenza fisiologica entrambi i canali semicircolari orizzontali; se comparato al test calorico bitermico, esso ha una maggiore sensibilità nell'individuare le problematiche vestibolari di origine periferica [28].

Durante l'esecuzione della prova, i pazienti sono seduti su una sedia rotante allineata con l'asse verticale terrestre, con la testa assicurata all'apparecchiatura in modo da renderne il movimento solidale [28]; i pazienti vengono, quindi, sottoposti a movimenti angolari armonici a frequenze sinusoidali e velocità diverse. Durante le rotazioni, dei sistemi di video-oculografia registrano in particolare la fase lenta dei movimenti oculari.

Come per il test calorico, anche in questo caso è importante che i pazienti abbiano sospeso preventivamente l'assunzione di farmaci [19] e che vengano mantenuti in uno stato di vigilanza continuo [28]. Inoltre, il *setting* deve essere completamente buio [19].

Nelle DVB gli effetti più ampi si registrano alle basse frequenze, alle quali il guadagno è diminuito e la fase, che corrisponde alla relazione tra l'inizio del movimento oculare e velocità del movimento oculare, aumentata [1,19]. Tuttavia, pare che solo il 53% dei pazienti con DVB mostri risultati anomali.

Il test della sedia rotatoria è in grado di rilevare attività vestibolare residua persino quando non è stata misurata alcuna risposta al test calorico.

Nel complesso tale prova è molto costosa e non eseguibile in tutti i centri ospedalieri [1].

Data la complessità di esecuzione e di interpretazione e l'elevato numero di falsi negativi, il test della sedia rotatoria non può essere considerato come unico strumento nella diagnosi delle DVB.

### *Potenziali Evocati Vestibolari Miogenici*

I potenziali evocati vestibolari miogenici, in inglese *Vestibular Evoked Myogenic Potentials* (VEMPs), sono potenziali elettromiografici prodotti da una stimolazione acustica transitoria e misurati con elettrodi di superficie posizionati su muscoli cervicali (*cervical* VEMPs o cVEMPs) o oculari (*ocular* VEMPs o oVEMPs) in contrazione tonica [19]. In letteratura è ancora aperto il dibattito su quale sia la struttura responsabile dei VEMPs, ma si ritiene che gli oVEMPs siano mediati principalmente dalla stimolazione utricolare [19] e che cVEMPs misurino il riflesso vestibolo-cervicale indotto dalla macula sacculare [12,19].

Entrambi possono risultare ridotti o assenti nelle DVB (16); è tuttavia necessario precisare che un risultato anomalo a questo test non indica di per sé un deficit vestibolare [19].

La variante più comune di cVEMPs prevede la misurazione dei potenziali a livello del muscolo sternocleidomastoideo [1].

I parametri da tenere in considerazione sono il tasso di asimmetria interaurale, poco utile nelle problematiche bilaterali, e l'ampiezza tra picchi (*peak-to-peak amplitude*).

Nelle condizioni associate a perdita di udito, l'utilità di questo test è generalmente nulla, motivo per cui trova poco spazio nella diagnosi di DVB in soggetti di età avanzata [1]. È, invece, particolarmente utile nel discriminare le condizioni in cui si ha un coinvolgimento selettivo del nervo vestibolare superiore da quelle dove si ha un interessamento anche dell'inferiore [1].

La principale limitazione di questo test risiede nella mancanza di una procedura standardizzata per la misurazione e il confronto delle variabili da esso studiate [19].

### *Criteri diagnostici*

Nel loro studio del 2011, Kim et al. hanno per la prima volta realizzato il tentativo di proporre dei criteri diagnostici per il corretto inquadramento delle DVB, includendo sia i reperti anamnestici che l'esito di esami clinici laboratoristici [4]. Il risultato del loro lavoro è riassunto nella Tabella 1 alla pagina seguente.

## Criteria diagnostici

1. Sintomi solo durante la locomozione (A e/o B)
  - A. Instabilità
  - B. Oscillopsia
2. Valutazione clinica (bedside evaluation) (A e/o B)
  - A. HIT positivo in entrambe le direzioni orizzontali
  - B. DVA ridotta
3. Test laboratoristici (A e/o B)
  - A. Risposta ridotta al test calorico bitermico (sommatoria delle velocità della fase lenta del nistagmo  $<20^{\circ}/s$ )
  - B. Ridotto guadagno del VOR al test della sedia rotatoria
4. Esclusione di altre cause

## Valutazione

Diagnosi definitiva: presenti tutti e 4 i criteri

Diagnosi probabile: presenti criteri 2 e 3 in aggiunta al criterio 1 o 4

**Tabella 1:** Criteri diagnostici di DVB secondo Kim et al. [4]

## Trattamento conservativo

La riabilitazione vestibolare (RV) affonda le sue radici nel lavoro di Cooksey e Cawthorn degli anni 40 del secolo scorso ed è stata praticata per molti anni in maniera aneddotica, senza vere e proprie prove di efficacia [29]. Il paradigma ideato dai due studiosi prevede una sequenza di esercizi standardizzati con una progressione da movimenti oculari e della testa, alla flessione anteriore del busto e al passaggio dalla posizione seduta a quella eretta, fino al cammino, ai cambi di direzione e alle scale; il tutto prima a occhi aperti e successivamente a occhi chiusi [30].

La riabilitazione vestibolare oggi rappresenta la colonna portante del trattamento degli individui affetti da problematiche vestibolari di origine periferica [31] e da DVB [31,32].

Essa prevede la partecipazione attiva dei pazienti e può essere somministrata sia all'interno di strutture dedicate, sotto supervisione di personale specializzato, sia a domicilio [33].

Gli obiettivi del trattamento conservativo devono essere stabiliti sulla base degli *impairment* e delle limitazioni funzionali riscontrate durante la valutazione [31] e possono includere la riduzione del disequilibrio, l'incremento della stabilità posturale in condizioni statiche e durante *task* funzionali, il miglioramento della stabilità dello sguardo durante i movimenti del capo [29], il ritorno al lavoro, la promozione della qualità di vita e l'aumento della partecipazione sociale dei pazienti in un'ottica bio-psico-sociale.

Tre sono i pilastri su cui poggia la riabilitazione vestibolare [31]:

- Esercizi di stabilizzazione dello sguardo;
- Esercizi basati sul fenomeno dell'abitudine;
- Esercizi finalizzati al miglioramento di equilibrio e cammino;

Studi recenti hanno, inoltre, introdotto l'uso di protesi sensoriali di vario tipo, con la finalità di offrire un *feedback* sostitutivo della funzione vestibolare ridotta o persa [34]. Tali strumentazioni puntano a fornire informazioni sensoriali supplementari relative ai cambiamenti nella posizione e nell'orientamento del corpo per migliorare il controllo posturale [35].

### *Educazione e informazione*

Caposaldo della riabilitazione in senso lato, l'educazione svolge un ruolo di primo ordine anche nel trattamento di persone con problematiche a carico dell'apparato vestibolare. Il paziente deve, infatti, essere informato sui sintomi, sulla tipologia, sulla causa e sul meccanismo sottostanti alla sua patologia [16].

### *Esercizi di stabilizzazione dello sguardo*

Gli esercizi di stabilizzazione dello sguardo si fondano sui concetti di adattamento del riflesso vestibolo-oculare e di sostituzione, ai quali sono dedicati appositi esercizi.

Il fenomeno dell'adattamento, prodotto dall'instaurarsi di modificazioni a lungo termine nella risposta neuronale ai movimenti della testa, è ricercato attraverso esercizi che prevedono l'esecuzione di movimenti del capo sul piano orizzontale o verticale, mantenendo lo sguardo fisso su un obiettivo statico o dinamico, con lo scopo di alleviare i sintomi e incrementare la stabilità visiva e posturale, promuovendo cioè l'aumento del guadagno del VOR [31,36,37]. Gli esercizi di adattamento devono essere costruiti in modo da essere adattati al contesto specifico di ogni paziente, in maniera tale da riflettere l'ambiente nel quale egli svolge le sue ADL [33].

Nei soggetti con DVB, durante i movimenti del capo si verifica lo scivolamento retinico dell'immagine, fondamentale affinché si attuino quei cambiamenti cerebrali responsabili dell'adattamento del VOR [34].

Il fenomeno della sostituzione consiste, invece, nello sfruttare gli *input* sensoriali provenienti dal sistema visivo e somato-sensoriale per compensare i deficit dell'apparato vestibolare o per promuovere altri meccanismi finalizzati all'aumento del VOR, come la pre-programmazione centrale dei movimenti oculari, il sistema di *smooth pursuit* [31,34] e il COR [34]. Per potenziare il meccanismo di pre-programmazione centrale si può, ad esempio, chiedere al paziente di effettua-

re un ampio movimento degli occhi in orizzontale o in verticale verso un target visivo, seguito poi dalla rotazione del capo [31].

#### *Esercizi basati sul fenomeno dell'abitudine*

Si basano sull'assunto secondo il quale l'esposizione prolungata e ripetitiva a uno stimolo provocativo produrrebbe una diminuzione dell'entità della risposta allo stimolo stesso [31,34] e sono per questo riservati ai pazienti che lamentano sintomi indotti dal movimento, come vertigini [34]. Gli esercizi vengono, quindi, selezionati in relazione al movimento capace di scatenare una sintomatologia di grado lieve o moderato; in quest'ambito recentemente è stato proposto l'uso di stimoli otticocinetici e di realtà virtuali [31].

Quelli di Brandt e Daroff [38] rappresentano un illustre esempio di esercizi appartenenti a questa categoria, sebbene alcuni autori mettano in discussione che alla base della loro efficacia vi sia solo il fenomeno di abitudine [29].

Questa tipologia di approccio non è appropriata per i soggetti che hanno subito la perdita completa della funzione vestibolare bilaterale e che, pertanto, non sperimentano vertigini [39], ma possono trovare indicazione in quelli in cui il coinvolgimento bilaterale risulta incompleto e asimmetrico.

#### *Esercizi finalizzati al miglioramento di equilibrio e cammino*

La RV tipicamente si compone anche di esercizi di training del cammino e di equilibrio, aventi lo scopo di facilitare il ricorso agli *input* visivi e somato-sensoriali per compensare la perdita delle informazioni vestibolari.

Nel tentativo di migliorare l'equilibrio vengono generalmente proposti esercizi che prevedono, ad esempio, spostamenti di carico in stazione eretta, per migliorare il controllo del centro di gravità, o il mantenimento dell'equilibrio in condizioni di instabilità, indotta cambiando la base d'appoggio o alterando le informazioni visive attraverso la chiusura degli occhi e degli *input* somato-sensoriali, sostituendo o muovendo la superficie di appoggio. Il *training* della deambulazione si realizza proponendo al paziente di camminare con la testa ruotata o mentre svolge un'altra attività motoria [31].

#### *Biofeedback uditivo*

I sistemi di *biofeedback* uditivo, in inglese *auditory biofeedback* (ABF), sfruttano degli *input* uditivi codificati per veicolare informazioni sensitive relative alle oscillazioni posturali [35,40]. La scelta di ricorrere a questa tipologia di stimolo è stata dettata dalla similarità della stessa alle

informazioni di pertinenza degli otoliti [40]. I pazienti con DVB possono così integrare gli ABF con gli *input* vestibolari residui, migliorando il controllo della postura in statica e durante il cammino. Tale approccio presuppone l'integrità dell'apparato uditivo e, pertanto, la sua più grande limitazione risiede nell'inapplicabilità nei confronti dei pazienti che hanno subito una perdita completa di udito. Rimangono, inoltre, da affrontare i problemi concernenti il fattore confondente dei rumori ambientali [35].

#### *Stimolazione vibrotattile*

Un altro sistema a *feedback* consta nella stimolazione vibrotattile, indotta da apparecchi montati sulla testa o sul tronco e capaci di fornire informazioni propriocettive ai soggetti che hanno perso in parte o completamente la funzione del proprio apparato vestibolare. Sebbene ne sia stata dimostrata la capacità di ridurre il numero di cadute, l'utilizzo di tali apparecchiature al di fuori delle mura domestiche sembra essere limitato, prevalentemente per ragioni di tipo estetico [35].

#### *Stimolazione della lingua*

In virtù dell'elevata concentrazione di meccanocettori la lingua è in grado di trasmettere al cervello grandi quantità di informazioni con precisione più elevata della pelle; la saliva, inoltre, garantisce un buon contatto tra l'elettrodo e la lingua stessa. Per sfruttare queste particolarità sono stati, quindi, ideati dei sistemi capaci di convertire i movimenti della testa in stimoli elettrotattili indotti sulla lingua al fine di favorire il miglioramento della funzione di controllo posturale [35].

#### *Modifiche ambientali e comportamentali*

Nell'ambito del trattamento delle DVB è di fondamentale importanza fornire consigli sulle possibili modifiche ambientali da attuare nella propria abitazione, come assicurare un'illuminazione adeguata o sostituire pavimenti scivolosi, e comportamentali, tra cui evitare movimenti improvvisi e bruschi, pianificare i movimenti da eseguire negli ambienti affollati e lavorare in posizione seduta per ridurre il rischio di cadute. Può, inoltre, essere di grande aiuto fare ricorso ad ausili per la deambulazione [33].

### **Scopo della revisione**

La RV è il trattamento di elezione delle disfunzioni vestibolari di origine periferica sia unilaterali [31] che bilaterali [16,32,35,36,41]. Uno studio di Telian et al. afferma, tuttavia, che solo il 50% dei pazienti con DVB ne trarrebbe un reale giovamento [42].

Data l'esistenza in letteratura di pareri contrastanti circa l'efficacia della riabilitazione nelle DVB, il presente elaborato si pone l'obiettivo di analizzare criticamente le evidenze presenti sull'argomento, allo scopo di trarre conclusioni valide e utili ai fini della pratica clinica.

I *Preferred Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA) e il *Cochrane Handbook for Systematic Reviews* sono stati utilizzati come linea guida generale per la stesura della presente revisione mentre il software *Review Manager*, nella versione 5.3.5, è stato impiegato per la creazione dei grafici relativi alla valutazione del rischio di bias degli studi considerati.

## MATERIALI E METODI

### Ricerca

#### Fonti di informazione

La ricerca è stata condotta tra Settembre 2016 e Marzo 2017 e ha coinvolto i seguenti *database* elettronici:

- MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*);
- PEDro (*Physiotherapy Evidence Database*);
- CENTRAL (*The Cochrane Central Register of Controlled Trial*)

Sono state, inoltre, vagliate le bibliografie di tutti gli articoli inclusi dopo la prima fase di selezione, con lo scopo di individuare *trial* non identificati con la ricerca eseguita sui *database* elettronici.

#### Strategia di ricerca

In prima fase è stata effettuata su MEDLINE una ricerca preliminare, utilizzando il descrittore “bilateral vestibular” [tiab], al fine di individuare le parole chiave da utilizzare per la costruzione della stringa.

Le parole chiave individuate sono le seguenti:

- “Bilateral vestibular dysfunction, hypofunction, loss, pathology, disorder\*, damage, weakness, hyporeflexia, areflexia, neuronitis, deafferentation, failure, deficits”;
- “Bilateral vestibulopathy”;
- “Bilateral sequential vestibular pareris, neuronitis”;
- Intervention;
- “Physical therapy”;
- Physiotherapy;
- Exercise;
- “Vestibular rehabilitation”;
- Rehabilitation;

La stringa di ricerca utilizzata nel *database* MEDLINE è stata elaborata combinando le suddette parole chiave attraverso l’uso degli operatori booleani “AND” e “OR”. Si è, inoltre, fatto ricorso alla *Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)*; *PubMed format*, al fine di renderla più sensibile.

Nella tabella sottostante (Tabella 2) è riportata la strategia di ricerca utilizzata nelle diverse banche dati.

MEDLINE (PubMed)	PEDro	CENTRAL
("bilateral vestibular" [tiab] OR "bilateral vestibulopathy" [tiab] OR "bilateral sequential vestibular" [tiab]) AND (physiotherapy [mesh] OR rehabilitation OR intervention OR exercise OR "vestibular rehabilitation" )	"bilateral vestibular" bilateral vestibular "bilateral vestibulopathy" bilateral vestibulopathy "bilateral sequential vestibular" bilateral sequential vestibular	"bilateral vestibular dysfunction" "bilateral vestibular hypofunction" "bilateral vestibular loss" "bilateral vestibular pathology" "bilateral vestibulae disorder" "bilateral vestibular damage" "bilateral vestibular weakness" "bilateral vestibular hyporeflexia" "bilateral vestibular areflexia" "bilateral vestibular neuronitis" "bilateral vestibular deafferentation" "bilateral vestibular failure" "bilateral vestibular deficits" "bilateral vestibulopathy" "bilateral sequential vestibular paresis" "bilateral sequential vestibular neuronitis"
131 articoli	16 articoli	21 articoli

**Tabella 2:** Strategia di ricerca utilizzata nelle banche dati elettroniche

## Criteri di inclusione

### Tipologia degli studi

Al fine di trarre conclusioni più affidabili, nella presente revisione sono stati inclusi solamente *Trial* Clinici Randomizzati Controllati (RCT), ovvero studi sperimentali, i cui partecipanti vengono suddivisi, attraverso un processo di randomizzazione, all'interno di uno o più gruppi di studio, detti bracci sperimentali, e di uno o più gruppi di controllo. Inoltre, sono stati selezionati unicamente gli articoli, i cui *full text* sono disponibili in italiano o in inglese, mentre non sono stati posti limiti relativi all'anno di pubblicazione.

## **Tipologia di partecipanti**

Si è scelto di includere unicamente studi, che prendono in esame soggetti adulti, ovvero di età superiore ai 18 anni, affetti da problematiche vestibolari bilaterali di origine periferica di varia eziologia. Sono state, infatti, escluse le citazioni con oggetto di studio rappresentato da disturbi di origine centrale.

## **Tipologia di interventi**

Il ricorso al trattamento conservativo è uno dei criteri di eleggibilità degli articoli presi in considerazione nel presente lavoro. Gli interventi terapeutici consistono in diverse modalità di riabilitazione vestibolare (esercizi oculomotori, *balance retraining* e diverse tipologie di *biofeedback* a livello di testa, lingua e vita). Sono, pertanto, stati esclusi i lavori, nei quali si è fatto ricorso ad altri tipi di trattamento.

## **Estrazione dei dati e Analisi**

### **Selezione degli studi**

Nella prima fase di ricerca sono stati selezionati tutti gli articoli il cui titolo o *abstract* fosse pertinente all'oggetto della revisione e successivamente sono stati esclusi i duplicati. Degli studi giudicati idonei si è proceduto a ricercare i *full text*, per valutarne la rispondenza ai sopracitati criteri di eleggibilità. Si è, inoltre, ricercato il *full text* anche di tutti i *paper*, i cui *abstract* non contenessero informazioni sufficienti a stabilirne l'inclusione o l'esclusione.

Il processo di selezione è riportato in maniera più dettagliata nella sezione dei risultati.

I testi completi degli articoli sono stati reperiti tramite ricerca on-line condotta a partire dai siti internet delle banche dati consultate e in parte attraverso il Sistema Bibliotecario di Ateneo (SBA) dell'Università di Genova.

### **Sintesi dei dati**

Dagli studi inclusi si è proceduto a estrarre le caratteristiche rilevanti: partecipanti, eziologia, intervento e confronto, durata, misure di *outcome* e *follow-up*.

Data l'eterogeneità degli studi considerati, non è stato possibile effettuare una sintesi quantitativa dei dati.

### **Valutazione del rischio di bias**

Il rischio di bias e la qualità metodologica di tutti gli studi inclusi nel presente lavoro sono stati valutati attraverso il *Risk of bias Assessment Tool*, redatto dalla *Cochrane Collaboration*, allo

scopo di essere utilizzati in maniera critica per trarre conclusioni valide circa l'utilità della riabilitazione vestibolare nel trattamento delle patologie vestibolari bilaterali.

I risultati di tale processo sono consultabili nell'apposita sezione del capitolo successivo.

## RISULTATI

### Risultati della ricerca

Una prima ricerca sui *database* elettronici è stata condotta in data 1 Settembre 2016 e ha portato all'identificazione di 152 articoli. Il 25 Marzo 2017 una seconda ricerca sulle stesse banche dati ha permesso di individuare 14 citazioni aggiuntive, per un totale di 168. Dopo aver escluso i duplicati ( $n = 17$ ), si è proceduto a eseguire una prima fase di screening, durante la quale gli articoli reperiti sono stati valutati in relazione alla pertinenza di titolo e *abstract* agli obiettivi della revisione. Questo lavoro di selezione ha portato all'esclusione di 130 *record*. Delle rimanenti 22 citazioni l'autore ha provveduto a reperire e visionare attentamente i *full text*, allo scopo di determinarne l'eleggibilità e la rispondenza ai criteri di inclusione, che sono descritti nel capitolo precedente. Di questi sono state, inoltre, vagliate le bibliografie, con la finalità di trovare articoli eventualmente non reperiti sui *database* consultati; è stato così possibile identificare un'ulteriore citazione rilevante.

### Studi esclusi

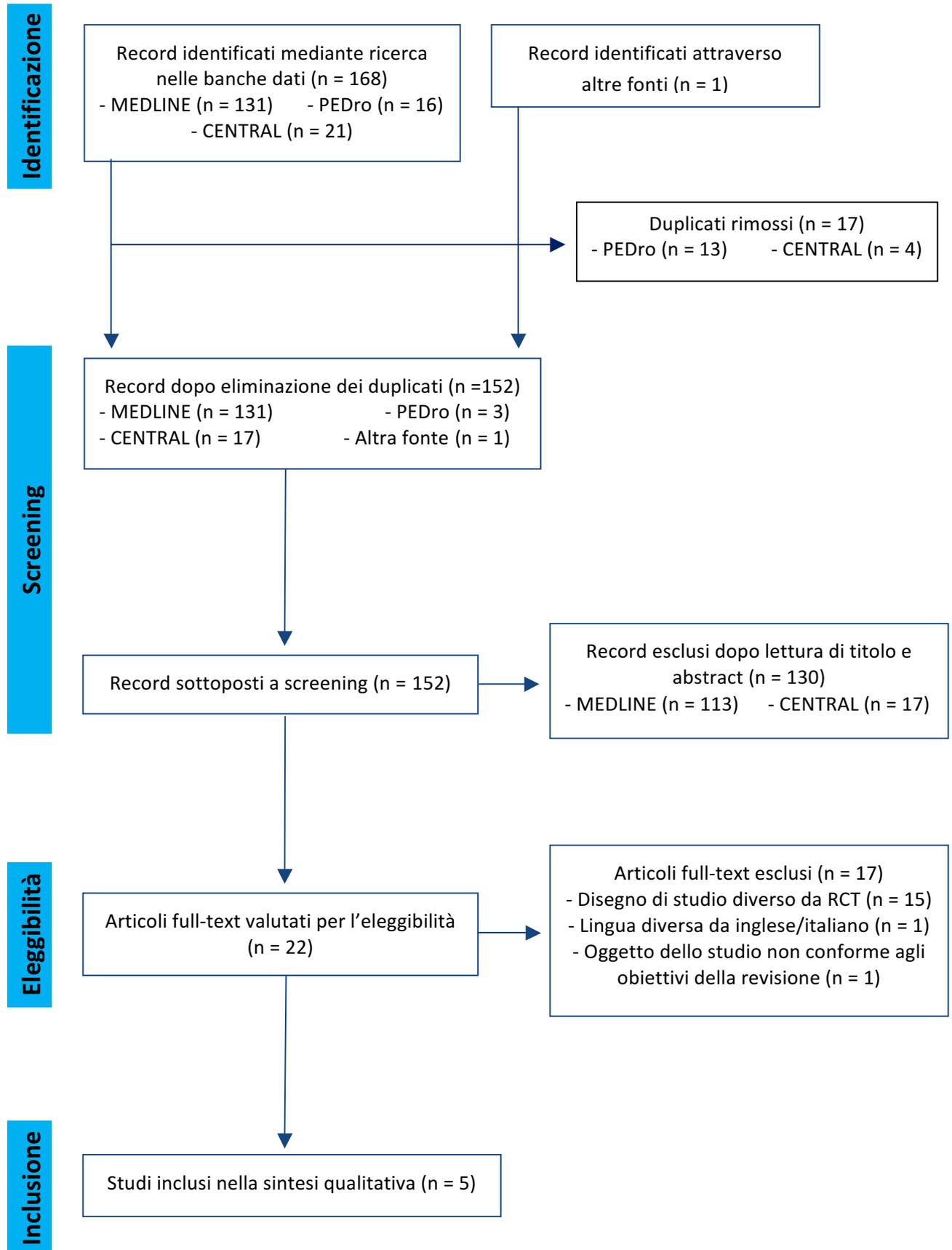
Degli articoli valutati per l'eleggibilità, 15 sono stati esclusi per il disegno di studio non conforme ai criteri di inclusione: Hall et al. 2016 [31] è una linea guida, Bardsley 2011, Cabrera Kang e Tusa 2013, Cohen 1994, Dieterich et al. 2017, Herdman 1997, Strupp et al. 2016, Tee e Chee 2005 [16,29,33,35,37,43,44] sono revisioni narrative, Porciuncula et al. 2012 [34] una revisione sistematica, Janssen et al. 2010 [45] uno studio di corte, Dozza et al. 2005 [40] uno studio caso-controllo, Brown et al. 2001, Gillespie et al. 1999, Herdman et al. 2015, Karapolat et al. 2014 [36,39,41,46] studi retrospettivi. Il criterio relativo alla lingua di pubblicazione ha portato all'esclusione di un lavoro di Strupp et al. del 2015 [47], mentre un *trial* randomizzato controllato è stato scartato, poiché non ha preso in considerazione soggetti affetti da disfunzioni vestibolari bilaterali [48].

### Caratteristiche e risultati degli studi inclusi

Al termine del processo di selezione, rappresentato graficamente nel *flow diagram* consultabile alla pagina seguente (Figura 1), la ricerca ha permesso di giungere a 5 citazioni, che sono stati inclusi nella sintesi qualitativa (Goebel et al. 2009, Herdman et al. 2007, Krebs et al. 1993, Krebs et al. 2003, Polat et al. 2010) [49,50,51,52,53].

In generale gli studi inclusi nella presente revisione sono molto eterogenei, sia per quanto riguarda la durata dei trattamenti proposti sia per le misure di *outcome* utilizzate e la tempistica

**Flow diagram:**



**Figura 1:** Rappresentazione grafica del processo di selezione degli studi.

dei *follow-up*. Ad accomunarli vi è, invece, la dimensione campionaria, che risulta essere molto limitata, fatta eccezione per lo studio di Krebs et al. pubblicato nel 2003 che ha visto l'iniziale partecipazione di 124 soggetti.

Una sintesi delle principali caratteristiche di ciascuno studio è contenuta nella tabella sinottica (Tabella 3) alla pagina seguente.

### **Popolazione**

I campioni di popolazione analizzati all'interno degli studi inclusi sono piuttosto ridotti: la dimensione campionaria ha, infatti, un *range* compreso tra gli 8 (Krebs et al. 1993) e i 124 partecipanti (Krebs et al. 2003). Tutti gli articoli hanno preso in esame soggetti in età adulta affetti da DVB; tuttavia espliciti criteri di inclusione e di esclusione sono stati dichiarati solamente da Herdman et al. (2007), da Krebs et al. (2003) e da Polat et al. (2010), così come l'eziologia del disturbo è stata indagata unicamente da due autori (Krebs et al. 1993 e Polat et al. 2010), che riportano per lo più casi di origine idiopatica e ototossica. Un solo articolo (Krebs et al. 2003) ha visto la partecipazione anche di soggetti con problematiche unilaterali e, nonostante il gruppo di intervento e di controllo fossero formati da coorti miste, le sintesi grafiche dei risultati sono state suddivise anche in relazione alla diversa natura del disturbo (unilateralità VS bilateralità).

Sebbene il numero totale fosse inizialmente di 177, sono visionabili i risultati relativi solamente a 135 soggetti. Nello studio di Herdman et al. del 2007 una paziente è stata esclusa dal gruppo di controllo, in quanto scarsamente compliant; ben 38, pari a circa il 30% del campione, sono invece i *dropout* dello studio di Krebs et al., pubblicato nel 2003: 4 partecipanti sono stati esclusi, poiché presentavano anche una cerebellopatia, 12, perché coinvolti in processi in atto o perché affetti da disturbi mentali tali da impedirne la partecipazione alle sedute riabilitative, 4 per sopraggiunta morte, mentre 18 si sono ritirati per motivi sconosciuti o sono stati persi al *follow-up*. Il lavoro di Polat et al. del 2010 ha visto l'esclusione di 3 pazienti: 2 per aver ritrattato il proprio consenso informato e 1 per scarsa *compliance*.

### **Tipologia ed effetto degli interventi**

Tutti gli studi inclusi hanno rispettato i paradigmi sui quali fonda la riabilitazione vestibolare, proponendo ai gruppi di intervento protocolli finalizzati all'ottimizzazione dei meccanismi di adattamento e di sostituzione e al miglioramento dell'equilibrio. Tale obiettivo è stato perseguito in tre casi (Herdman et al. 2007, Krebs et al. 1993 e 2003) con specifici programmi di esercizi e nei restanti due casi (Goebel et al. 2009 e Polat et al. 2010) con interventi basati sull'applicazione di protesi sensoriali.

CITAZIONE	N.	SESSO	POPOLAZIONE		EZIOLOGIA	INTERVENTO		DURATA	MISURE DI OUTCOME	FOLLOW-UP
			ETÀ	SUDDIVISIONE		GRUPPO 1	GRUPPO 2			
Goebel et al. 2009	9	6 M; 3 F	53,6 (30 – 82) S: 49 (31 – 63) C: /	S: 5 C: 4	Non specificata	Feedback vibrotattile su direzione e su magnitudine dei movimenti della testa	Feedback inefficace su verticale gravitazionale e su magnitudine della correzione necessaria in base a orientamento della testa	Singola sessione	SOT <i>Conditions 5 and 6</i> Score, DSVV	/
Herdman et al. 2007	13	8 M; 5 F	63,61 (46 – 73) S: 63,6 ± 9,4 (47 – 73) C: 63,6 ± 10,8 (46 – 73)	S: 8 (5 M; 3 F) C: 5 (3 M; 2 F)	Non specificata	VR: Esercizi di adattamento + esercizi di stabilizzazione dello sguardo + esercizi di sostituzione + esercizi di equilibrio e <i>training</i> del cammino	<b>Prime 6 sett.:</b> Esercizi neutri per sistema vestibolare + esercizi di equilibrio e <i>training</i> del cammino s/ mov. della testa <b>Dopo 6 sett.:</b> VR	6 settimane H	DVA (VA con testa stazionaria meno VA in movimento), oVAS e dVAS (VAS <sup>seduta</sup> - VAS <sup>cammino</sup> )	2 settimane, 4 settimane, 6 settimane
Krebs et al. 1993	8	1 M; 7 F	64,2 ± 12,7 (48 – 82) S: 67,3 (53 – 82) C: 61,1 (47,7 – 72,8)	S: 4 (4 F) C: 4 (1 M; 3 F)	Tossicità da amminoglicosidi; DVB idiopatica	<b>Staged VR:</b> Esercizi di adattamento + esercizi di sostituzione	<b>Prime 8 sett.:</b> Esercizi di rinforzo isometrico e di condizionamento <b>Sett. 9-16:</b> VR	S: 8 sett. OUT + 8 sett. H C: 16 sett. OUT	Velocità del cammino e tempo di doppio appoggio durante cammino libero, stabilità dinamica del <i>maximum moment arm</i> durante cammino cadenzato e salita di scale, DHI	8 settimane, 16 settimane

Krebs et al. 2003	T0: 124	T0: 45 M; 79 F	T0: 59,52 ± 19,87 (20 – 92)	T1: /	T0: 73 DVB, 51 UVH	Non specificata	Individually staged VR: esercizi di stabilizzazione dello sguardo + esercizi di equilibrio + esercizi di sostituzione (solo soggetti senza funzione vestibolare residua)	Prime 6 sett.: Esercizi di rinforzo isometrico	S: 6 sett. OUT + 6 sett. H (Totale: 12 sett.)	Velocità del cammino libero e ca- denzato, du- rata del ciclo di passo, larghezza BOS, tempo di doppio appoggio, velocità e spostamento verticale e mediolatera- le COM, COM-COP <i>maximum moment arm</i>	6 settimane, 12 settimane, 1 anno
	T1: 86	T1: 2/3 F	DVB: 59,56 ± 18,97 (27,7 – 90,3)	UVH: 59,42 ± 20,37 (20,3 – 82,6)	T1: 53 DVB, 33 UVH			Sett. 7-12: VR	C: 12 sett. OUT		
			S (DVB+UVH): 51,80 ± 19,34 (20,3 – 71,1)		S (DVB+UVH): 42						
			C (DVB+UVH): 67,77 ± 16,14 (27,7 – 90,3)		C (DVB+UVH): 44						
Polat et al. 2010	19	6 M; 13 F	56,26 (23 – 85)	S: 56,5 (28 – 85)	S: 11 (3M; 8 F) C: 8 (3M; 5F)	DVB idiopatica	Feedback elettrorattile di sostituzione vestibolare su lingua durante esercizi di equilibrio e deambulazione a occhi chiusi	Staged VR con componenti degli esercizi di Cooksey e Cawthorne	S:10 sessioni in 5 gg. C: 2 sett. OUT + 6 sett. H (Totale: 8 sett.)	CSOTS, DHI, test di Romberg, <i>standing test, stand- ing on foam test</i> e test di Fukuda	S: 1 giorno <i>post-training</i> , 7 giorni <i>post- training</i> , 1 anno C: 1 giorno <i>post-training</i> , 1 anno

**Tabella 3:** Caratteristiche degli studi inclusi.

Abbreviazioni: **BOS**, Base of Support; **C**, gruppo di controllo; **COM**, Center Of Mass; **COP**, Center Of Pressure; **CSOTS**, Composite Sensory Organization Test Score. **DHI**, Dizziness Handicap Inventory; **DSVV**, Dynamic, subjective Visual Vertical; **DVA**, Dynamic Visual Acuity; **dVAS**, grado di disequilibrio misurato con scala VAS; **H**, Home; **mov**, movimento; **OUT**, Outpatient; **oVAS**, grado di oscillopsia misurato con scala VAS; **S**, gruppo sperimentale; **SOT**, Sensory Organization Test; **T0**, prima dei dropouts; **T1**, dopo i dropouts; **UVH**, Unilateral Vestibular Hypofunction; **VA**, visual acuity; **VAS<sup>cammino</sup>**, punteggio VAS durante il cammino; **VAS<sup>seduta</sup>**, punteggio VAS in posizione seduta; **VR**, Vestibular Rehabilitation;

\*Nella sezione età le parentesi racchiudono il range.

Nell'ambito dei gruppi di controllo, gli autori hanno attuato diverse tipologie di interventi placebo, inclusi esercizi di rieducazione dei movimenti saccadici degli occhi e *balance training* con capo e collo fermi [50], esercizi di rinforzo isometrico [51,52], e *feedback* sensoriali inefficaci [49]. Il lavoro di Polat et al. (2010) ha previsto come trattamento di controllo un protocollo di riabilitazione vestibolare ispirato agli esercizi di Cooksey e Cawthorne. Krebs et al. (1993 e 2003) hanno, invece, implementato la riabilitazione vestibolare nel braccio di controllo dopo il primo *follow-up*, previsto rispettivamente a distanza di 8 e 6 settimane dall'inizio della sperimentazione.

### *Interventi basati su esercizio terapeutico*

Nello studio di Herdman et al. del 2007, gli appartenenti al gruppo sperimentale (n = 8) sono stati sottoposti a un programma di esercizi di stabilizzazione dello sguardo, incentrati sulla coordinazione occhio-testa (*eye-head coordination*) e sulla stimolazione dei meccanismi di adattamento e sostituzione, unitamente a *training* del cammino e dell'equilibrio. La posologia prevista è stata di 4/5 sessioni giornaliere della durata complessiva di sessanta minuti. Al termine delle 6 settimane di trattamento previste il punteggio della DVA è migliorato in maniera statisticamente significativa rispetto ai valori pre-trattamento nel solo braccio sperimentale (differenza medie [differenza deviazioni standard]: 0,127 logMAR<sup>1</sup> [0,017], p=0.001). Gli incrementi hanno riguardato 7 su 8 individui e in 5 casi i valori sono rientrati nel *range* di riferimento per l'età. Il miglioramento della misura oggettiva dell'acuità visiva non si è tuttavia accompagnato a riduzioni nella percezione soggettiva dell'oscillopsia, misurata con scala VAS; non sono stati riportati però dati numerici a supporto di questa osservazione.

Il gruppo di intervento dello studio Krebs et al. del 1993, composto da 4 soggetti, ha effettuato un programma di riabilitazione vestibolare suddiviso in tre fasi, anch'esso basato su esercizi di adattamento e di sostituzione con componenti di *gait* e *balance training*, una sessione settimanale supervisionata in ambulatorio più una o due sessioni giornaliere non supervisionate a domicilio per le prime 8 settimane, seguite da altrettante di sola riabilitazione domiciliare senza supervisione. Risultati statisticamente significativi si sono ottenuti nella velocità del cammino libero (p<0,008), nella durata del doppio appoggio (p<0,01), misurata in percentuale rispetto al ciclo del passo, e nel massimo braccio del momento<sup>2</sup> dello spostamento angolare dei due centri di pressione (COP) e di massa (COM) nel singolo appoggio durante il cammino cadenzato e la sali-

---

<sup>1</sup> La sigla logMAR si riferisce al logaritmo dell'angolo minimo di risoluzione visiva.

<sup>2</sup> Il braccio del momento angolare in un sistema di forze è la distanza perpendicolare tra un asse e la linea di azione di una forza. Il braccio del momento dello spostamento angolare di COM e COP è una misura di quanto il soggetto tolleri che il centro di gravità di tutto il corpo devii dal centro di pressione della forza di reazione.

ta di scale ( $p < 0,01$ ). Inoltre, il punteggio della *Dizziness Handicap Inventory* (DHI) è aumentato significativamente, però senza differenze tra i due bracci di studio (media dei due gruppi:  $12 \pm 6,2$  a 8 settimane e  $19,14 \pm 20,8$  a 16 settimane;  $p < 0,1$ ).

*Training* dell'equilibrio ed esercizi di stabilizzazione dello sguardo nelle due varianti di adattamento e sostituzione, riservate rispettivamente ai soggetti con funzioni vestibolari residue e a quelli privi di funzionalità di entrambi i vestiboli, sono alla base del protocollo sperimentale messo in atto in un *trial* pubblicato nel 2003 dallo stesso autore. Per tutta la durata dello studio, pari complessivamente a 12 settimane, i pazienti sono stati istruiti a effettuare almeno una sessione di esercizi al giorno per cinque giorni a settimana e sono stati poi invitati a proseguire per un intero anno.

Al completamento delle 12 settimane previste dal protocollo sperimentale sono stati registrati incrementi nella velocità di cammino libero (da 93 cm/s alla *baseline*, a 97 cm/s a 6 settimane fino a 103 cm/s a 12 settimane) con risultati simili anche nelle altre variabili, anche se i miglioramenti hanno riguardato solo 52 su 86 soggetti. In 47 soggetti si è verificata una riduzione del tempo di doppio appoggio (-23% rispetto alla *baseline*) e dello spostamento verticale del COM durante il cammino libero e cadenzato (da  $2,49 \pm 0,69$  cm a  $2,34 \pm 0,88$  cm).

A un anno di *follow-up*, tutti i parametri relativi al cammino a velocità preferita (velocità laterale e spostamento medio laterale del COM, ampiezza della base d'appoggio (BOS) nella fase di contatto iniziale ( $p < 0,0001$ )) sono apparsi in miglioramento per tutti e 27 i soggetti, mentre nell'ambito della deambulazione cadenzata le variazioni positive hanno interessato solamente l'ampiezza della BOS ( $p < 0,01$ ), la differenza massima nello spostamento di COM e di COP ( $p < 0,0001$ ) e il massimo braccio del momento dello spostamento angolare di COP e COM ( $p < 0,02$ ).

Anche in questo caso mancano dati numerici a supporto delle osservazioni fatte.

#### *Interventi di sostituzione con protesi sensoriali*

La finalità dello studio di Goebel et al. (2009) è quella di dimostrare l'efficacia di una protesi sensoriale applicata sul capo dei pazienti con la funzione di fornire *feedback* sostitutivi della funzione vestibolare parzialmente o completamente deficitaria. Per questo motivo, gli appartenenti al gruppo sperimentale ( $n = 5$ ) hanno effettuato un breve *training*, seguito da un singola sessione di trattamento secondo il paradigma di stimolazione direzionale; modalità nella quale il *feedback* vibrotattile era correlato alla direzione e alla magnitudine dei movimenti della testa. I pazienti sono perciò stati istruiti a muoversi in direzione opposta a quella in cui compariva la stimolazione.

Il confronto tra i punteggi ottenuti con e senza stimolazione ha rivelato una riduzione statisticamente significativa del *fall-no fall ratio* nella condizione 5 (occhi chiusi, superficie oscillante) e 6 (ambiente visivo e superficie oscillanti) del SOT ( $p=0.001$ ) e nel *time to fall* (TTF) nella condizione 5 (differenza medie [differenza deviazioni standard]: -8,84 [0,03],  $p<0.001$ ) e 6 (-7,01 [0,54],  $p<0.01$ ). Non sono stati ottenuti incrementi significativi del punteggio riguardante le strategie di equilibrio (STR) in alcuna delle due condizioni (10,93 [12,08],  $p=0.156$ ; 7 [8,32],  $p=0.259$  rispettivamente), né della percezione soggettiva della verticalità (DSVV).

L'intervento sperimentale al centro del lavoro di Polat et al. (2010) è consistito in un programma di esercizi di deambulazione ed equilibrio ispirati alle principali ADL da eseguire a occhi chiusi, muniti di protesi sensoriale capace di produrre una stimolazione elettrotattile sulla lingua; tale *feedback* sensoriale aveva la funzione di fornire ai pazienti informazioni su orientamento e posizione del capo, in maniera tale da permettere loro di correggere la propria postura e migliorare così l'equilibrio. Gli 11 soggetti del braccio sperimentale sono stati sottoposti a un totale di 10 sessioni di 20 minuti ciascuna in cinque giorni.

Al primo *follow-up* il *Composite Sensory Organization Test Score* ha subito significativi incrementi in tutti i partecipanti del gruppo sperimentale (differenza medie tra pre-trattamento e primo *follow-up*: -24,091;  $p<0,001$ ), ma i miglioramenti non si sono mantenuti al secondo *follow-up*, dove sono stati registrati valori simili al pre-trattamento (differenza medie tra pre-trattamento e secondo *follow-up*: -2,636;  $p>0,05$ ); le stesse variazioni hanno interessato anche il punteggio della DHI (differenza medie tra pre-trattamento e primo *follow-up*: 69,273;  $p<0,001$ ; differenza medie tra pre-trattamento e secondo *follow-up*: 6,182;  $p>0,05$ ).

Non sono stati riportati dati numerici riguardanti gli altri *outcome* (test di Romberg, *tandem standing test*, *standing on foam test* e test di Fukuda), ma l'autore ha riferito di aver verificato al primo *follow-up* miglioramenti nell'abilità dei pazienti di portare a termine le varie prove, con progressivo decremento della performance tra il primo e il secondo *follow-up*.

### **Outcome e follow-up**

Nell'ambito degli studi inclusi nella revisione si è riscontrata una discreta eterogeneità nella scelta degli *outcome*. Due studi (Krebs et al. 1993 e 2003) hanno preso in considerazione parametri cinetici e cinematici della stabilità posturale. In altri due *trial* (Goebel et al. 2009, Polat et al. 2010) il punteggio del SOT è stato utilizzato per quantificare l'equilibrio in condizioni sensoriali alterate. Nel primo studio è stato, inoltre, valutato il senso visivo di verticalità dinamica (DSVV). Herdman et al. hanno misurato la variazione del punteggio del

DVA *Test* e la percezione soggettiva di disequilibrio e di oscillopsia mediante scala VAS e in soli due casi (Krebs et al. 1993, Polat et al. 2010) gli autori hanno proceduto a stimare con la DHI la percezione soggettiva di disabilità.

Anche la durata dei *follow-up* è stata soggetta a una grande variabilità: si passa, infatti, da studi che non ne hanno previsti (Goebel et al. 2009) ad altri in cui sono stati effettuati a distanza di un anno (Krebs et al. 2003, Polat et al, 2010).

### **Setting terapeutico**

Mentre lo studio di Herdman et al. ha investigato il ruolo di un programma domiciliare di riabilitazione vestibolare, i due lavori di Krebs et al. hanno previsto una diversa combinazione di riabilitazione ambulatoriale e domiciliare. Il *trial* di Goebel et al. ha avuto luogo all'interno di una struttura di assistenza medica specialistica universitaria e quello di Polat et al. in due strutture ospedaliere.

## **Valutazione del rischio di bias**

### **Valutazione del rischio di bias nei singoli studi**

Il risultato della valutazione del rischio di bias per ognuno dei sei elementi previsti per ogni studio è riportato in apposite tabelle in appendice (Appendice I - Valutazione del rischio di bias nei singoli studi). La Figura 2, visionabile alla pagina seguente, costituisce la rappresentazione grafica di tale processo

### **Valutazione del rischio di bias tra gli studi**

La Figura 3, consultabile alla pagina seguente, mostra graficamente il risultato di tale processo. Da essa si evince una mancanza, trasversale a tutti gli studi, nel riportare nei risultati i dati di alcuni *outcome* pre-specificati. Inoltre, in un'alta percentuale di casi non sono stati considerati i *dropout*, né sono state effettuate analisi *intention to treat*. In due *trial*, poi, non è stata menzionata la cecità, desumendo che probabilmente non sia stata prevista. In molti casi, classificati come “*Unclear risk*”, non è stato possibile stabilire l'impatto di una possibile fonte di bias sui risultati ottenuti.

### Risk of bias graph:

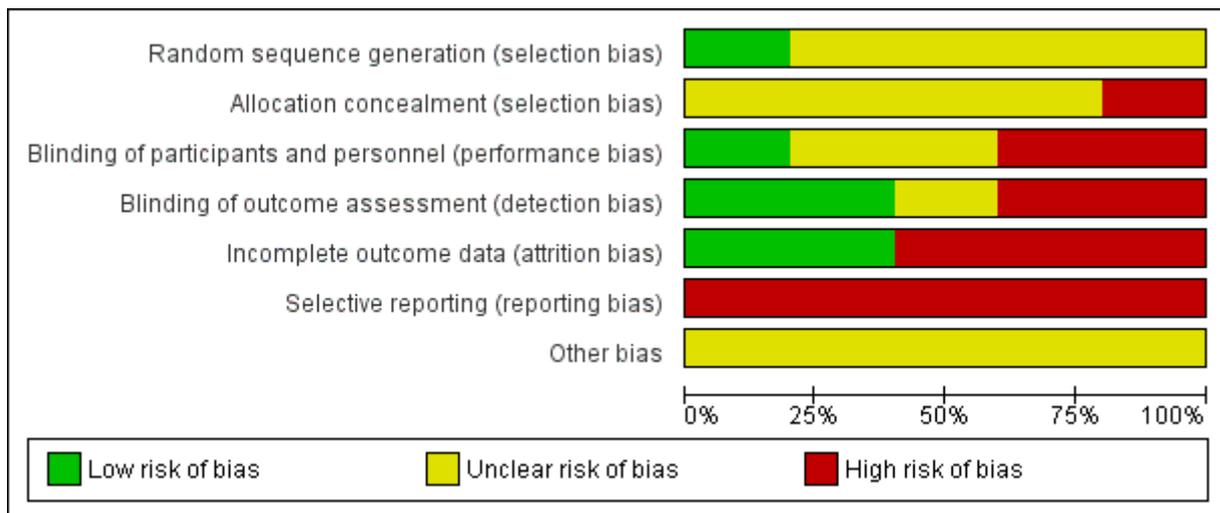


Figura 2: Rappresentazione grafica della percentuale di rischio di bias attraverso gli studi in relazione al giudizio dell'autore

### Risk of bias summary:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Goebel 2009 Feb	?	?	-	-	-	-	?
Herdman 2007 Apr	+	-	?	+	+	-	?
Krebs 1993 Oct	?	?	+	+	+	-	?
Krebs 2003 Feb	?	?	?	?	-	-	?
Polat 2010 Aug	?	?	-	-	-	-	?

Figura 3: Rappresentazione grafica del rischio di bias all'interno di ognuno degli studi inclusi secondo il giudizio dell'autore.

## DISCUSSIONE

La ricerca sui *database* elettronici ha portato a riscontrare la rispondenza di sole 5 citazioni ai criteri di selezione pre-specificati. Lo studio della validità interna, condotta con la *Risk of Bias Assessment Tool* della *Cochrane Collaboration*, permette di affermare che i suddetti *trial* clinici sono dotati di una bassa qualità metodologica; il che suggerisce di considerarne con le dovute precauzioni i risultati. Costante per tutti gli articoli considerati è il non aver riportato nella sezione dei risultati tutti i dati numerici ottenuti dalle analisi statistiche, rendendo spesso impossibile la fruizione degli stessi ai fini dell'elaborazione di una meta-analisi (*reporting bias*). Inoltre, per molti degli *outcome* considerati non sono stati indicati medie e deviazioni standard, valori necessari per il calcolo dell'*effect size*, indispensabile per determinare la rilevanza clinica e non puramente statistica del risultato di un trattamento [54]; tale mancanza rende, infatti, difficile trasformare un indice di significatività statistica in un giudizio di utilità clinica.

Tutti gli studi considerati, a eccezione di uno [52], hanno preso in esame campioni di popolazione molto ridotti, rendendo così difficile l'inferenza dei risultati.

Altra problematica riguarda l'assenza di analisi *intention to treat*, che avrebbe neutralizzato il rischio di *attrition bias*, dovuto alla perdita di dati relativi ai *dropout*. Gli unici studi di qualità migliore sono quelli di Herdman et al. 2007 [50] e Krebs et al. 1993 [51], i cui risultati godono, quindi, di maggiore forza.

La validità esterna dei lavori identificati risente negativamente soprattutto della necessità di strumentazioni costose e poco diffuse per la diagnosi di disfunzioni vestibolari bilaterali (sedia rotatoria, elettroistagmografia, studio dei potenziali evocati vestibolari miogeni) e dell'elevato livello di competenza richiesto per il loro utilizzo e per la somministrazione delle manovre diagnostiche (*Head Impulse Test*, *Head Heave Test*), rendendo, quindi, difficile identificare problematiche bilaterali in pazienti ad accesso diretto.

La durata della malattia non è stata considerata in alcuno studio come parametro in grado di influenzare l'effetto della riabilitazione vestibolare. Disturbi di durata più lunga potrebbero determinare effetti, che si esplicano in due direzioni opposte: se da un lato vi è, infatti, la possibilità che una durata maggiore si traduca in un aumento della capacità di compensare il deficit vestibolare con meccanismi sensoriali alternativi, dall'altro essa potrebbe, invece, contribuire ad aggravare nel tempo la condizione di disabilità.

I campioni analizzati sono composti da soggetti di età variabile, motivo per il quale è difficile determinare l'impatto di questa variabile sugli *outcome*; sembra, tuttavia, che la riabilitazione vestibolare sia efficace indipendentemente [31-52], anche se età e durata di malattia inferiori

potrebbero giocare un ruolo chiave nel recupero spontaneo [50]. Inoltre, dal momento che in molti casi non è stato specificato, non è possibile stabilire l'influenza del fattore causale del disturbo sulla riuscita del trattamento riabilitativo.

A rendere difficile il confronto tra i risultati degli articoli inclusi partecipa l'eterogeneità delle misure di *outcome* adottate.

Tutti gli studi, indipendentemente dalla tipologia di intervento attuata e di misurazioni effettuate, afferma l'efficacia della riabilitazione vestibolare nel trattamento di pazienti con disfunzioni vestibolari bilaterali di origine periferica.

Protocolli simili di esercizi di adattamento e sostituzione, incentrati sulla variabile combinazione di movimenti coordinati di testa/collo e occhi, e di allenamento del cammino e dell'equilibrio sono alla base degli interventi sperimentali messi in atto negli studi di Herdman et al. [50] e di Krebs et al. [51,52]. Le principali differenze risiedono nella diversa posologia di trattamento e nelle diverse tempistiche dei *follow-up* (maggiori dettagli su questi aspetti sono reperibili nella sezione dei risultati), fattori capaci di influenzare notevolmente il risultato dell'intervento riabilitativo. I tre lavori mettono in evidenza come la riabilitazione vestibolare abbia prodotto miglioramenti oggettivi di alcuni *outcome* (*Dynamic Visual Acuity* [50], velocità del cammino libero e cadenzato, durata del doppio appoggio, massimo braccio del momento dello spostamento angolare di centro di pressione e centro di massa, spostamento e velocità di spostamento verticale e mediolaterale del centro di massa, ampiezza della base d'appoggio, *Dizziness Handicap Inventory* [51,52]), a indicare degli incrementi nella stabilità di sguardo e postura; tuttavia, mentre lo studio di Krebs et al. del 1993 riporta una riduzione statisticamente significativa della percezione soggettiva del disequilibrio durante le ADL (punteggio *Dizziness Handicap Inventory*), Herdman et al. affermano che non vi è correlazione tra l'aumento dell'acuità visiva dinamica e la percezione soggettiva di disequilibrio e oscillopsia durante il cammino (punteggio VAS di oscillopsia e disequilibrio). La disabilità percepita dai pazienti con disfunzioni vestibolari bilaterali e misurata con la *Dizziness Handicap Inventory* potrebbe, quindi, dipendere non solo da fattori come oscillopsia e disequilibrio, ma anche da altri elementi non presi in considerazione, come ad esempio la capacità di sfruttare le altre fonti di *input* sensoriale o il verificarsi di cambiamenti plastici all'interno del sistema nervoso centrale, come ipotizzato nello studio di Polat et al. [53]. A dimostrazione di ciò, nessuno dei suddetti studi ha dimostrato cambiamenti nella funzione vestibolare attraverso variazioni nel guadagno del riflesso vestibolo-oculare. Inoltre, l'acuità visiva dinamica è stata misurata solo durante movimenti orizzontali della testa, ben diversi dalle oscillazioni verticali che si verificano durante il cammino e che possono, pertanto, essere responsabili dell'offuscamento della visione [50].

I due studi che hanno valutato l'efficacia di approcci basati sull'utilizzo di protesi sensoriali differiscono in maniera sostanziale per la tipologia di apparecchio utilizzato: a un sistema di stimolazione vibrotattile applicato sul capo dei pazienti (Figura 4), in grado di fornire informazioni sulla direzione e sull'intensità dello spostamento della testa [49], fa da contraltare un piccolo *device* (Figura 5), da portare appeso al collo, collegato a una placchetta da applicare sulla lingua, e responsabile della stimolazione elettrotattile relativa alle oscillazioni antero-posteriori e medio-laterali del capo [53].



**Figura 4:** Componenti dell'apparecchio di stimolazione vibrotattile utilizzato nello studio di Goebel et al. [49]



**Figura 5:** Apparecchio di stimolazione elettrotattile utilizzato nello studio di Polat et al. [53]

Sebbene i due lavori abbiano previsto posologie molto differenti, entrambi dimostrano effetti positivi sul numero di cadute e sull'equilibrio (punteggio *Sensory Organization Test*) [49,53]. Lo studio di Goebel et al. riporta tuttavia che non vi sono stati cambiamenti statisticamente significativi nella percezione soggettiva della verticalità (*Dynamic Subjective Visual Vertical*). Polat et al., invece, affermano di aver ottenuto dei miglioramenti anche in alcuni parametri del cammino e nei punteggi della *Dizziness Handicap Inventory* al primo *follow-up*, a confermare la possibilità, già espressa anni prima da Krebs et al., di ridurre la disabilità percepita dai pazienti. La mancanza di cambiamenti della *Dynamic Subjective Visual Vertical* [49] e la graduale riduzione dei punteggi del *Sensory Organization Test* e della *Dizziness Handicap Inventory* al secondo *follow-up* fino quasi ai valori pre-trattamento [53] suggeriscono che i meccanismi che sottendono al miglioramento (cambiamenti all'interno del sistema nervoso?) necessitano di tempi più lunghi per consolidarsi e coerentemente di protocolli di trattamento di durata maggiore.

## CONCLUSIONI

La presente revisione ha indagato la presenza in letteratura di studi randomizzati controllati attestanti l'efficacia dell'approccio riabilitativo sulle disfunzioni vestibolari bilaterali di origine periferica, dimostrando la sostanziale paucità e la bassa qualità metodologica dei lavori esistenti sull'argomento. In accordo con i principi della riabilitazione vestibolare, gli approcci descritti consistono in diverse combinazioni di esercizi di adattamento e sostituzione, *balance e gait training* e stimolazione sensoriale, ottenuta con appositi ausili, e affermano con voce univoca risultati positivi su diversi parametri cinetici e cinematici, sull'equilibrio e sulla stabilità posturale e dello sguardo e sul livello di disabilità percepita.

La domanda “La riabilitazione vestibolare è efficace nel trattamento delle DVB?”, alla luce di quanto espresso nella presente revisione, trova una risposta duplice: se si guarda, infatti, solamente al risultato degli studi indagati, la risposta sarebbe sicuramente affermativa; se si considerano, invece, la bassa qualità degli studi (elevato rischio di bias, problematiche di eterogeneità e di applicabilità, mancanza dei dati necessari per stabilire la rilevanza clinica dei risultati), l'entusiasmo dovrebbe essere frenato. In definitiva si ritiene esserci una bassa evidenza di superiorità dell'approccio fondato sulla riabilitazione vestibolare rispetto ai trattamenti di controllo. Ciononostante, la facile riproducibilità degli esercizi e l'assenza di effetti avversi documentati, suggeriscono che essa possa essere applicata a tutti i pazienti con problematiche vestibolari bilaterali.

### Implicazioni per la ricerca

Dalla revisione sono emerse numerose criticità, che riguardano soprattutto la qualità delle evidenze a oggi disponibili in letteratura. Di seguito si riportano, pertanto, alcune indicazioni che si spera possano essere utili per la realizzazione di *trial* futuri di qualità più elevata:

- Lo studio di campioni di popolazione di dimensioni maggiori aumenterebbe la forza dell'evidenza e renderebbe i risultati maggiormente generalizzabili;
- La stratificazione dei soggetti per età, eziologia e durata della malattia permetterebbe di stimare il peso di questi fattori sugli *outcome*;
- La descrizione più dettagliata delle metodiche di randomizzazione e di *blinding*, l'adozione di analisi *intention to treat*, insieme alla trascrizione completa dei risultati per ognuno degli *outcome* pre-specificati, permetterebbe di ridurre notevolmente il rischio dei rispettivi bias;

- Il ricorso a protocolli di stimolazione con protesi sensoriali di durata maggiore e a *follow-up* più lunghi, consentirebbe di valutare l'efficacia di tale tipologia di approccio a lungo termine;
- L'utilizzo di misure di *outcome* più facilmente applicabili in ambito clinico, aumenterebbe la validità esterna degli studi;

## **Implicazioni cliniche**

Sebbene gli studi inclusi non abbiano riportato alcun indice di significatività clinica relativo agli approcci utilizzati e nonostante da studi precedenti [42] risulti che solo il 50% dei pazienti ne tragga reale beneficio, la presente revisione mette in luce l'esistenza di un basso livello di evidenza a favore della riabilitazione vestibolare nel trattamento delle disfunzioni vestibolari bilaterali periferiche. Inoltre, emerge come tutti gli approcci indagati rappresentino un valido supporto ai pazienti nel miglioramento della stabilità posturale e dello sguardo e nella riduzione della disabilità percepita, indipendentemente dall'effettivo cambiamento della funzione vestibolare. A rendere la riabilitazione vestibolare facilmente fruibile nella pratica clinica quotidiana è la facile riproducibilità dei programmi di esercizio, nelle varianti di adattamento, di sostituzione e di *gait* e *balance training*, e la sostanziale assenza di qualsivoglia effetto avverso.

## **Limiti della revisione**

Due sono le principali limitazioni della presente revisione. In primo luogo, il lavoro è stato sì condotto in maniera metodica, ma né le linee guida del *PRISMA Statement* né tantomeno il *Cochrane Handbook for Systematic Reviews* sono stati seguiti pedissequamente, perdendo, pertanto, in fatto di rigore metodologico. In secondo luogo, la ricerca è stata condotta su tre soli *database* elettronici e non sono stati considerati né le riviste scientifiche cartacee, né la letteratura grigia.

## BIBLIOGRAFIA

1. Hain TC, Cherchi M, Yacovino DA. Bilateral vestibular loss. *Semin Neurol.* 2013 Jul;33(3):195–203.
2. Zingler VC, Cnyrim C, Jahn K, Weintz E, Fernbacher J, Frenzel C, et al. Causative factors and epidemiology of bilateral vestibulopathy in 255 patients. *Ann Neurol.* 2007 Jun;61(6):524–32.
3. Ward BK, Agrawal Y, Hoffman HJ, Carey JP, Della Santina CC. Prevalence and impact of bilateral vestibular hypofunction: results from the 2008 US National Health Interview Survey. *JAMA Otolaryngol-- Head Neck Surg.* 2013 Aug 1;139(8):803–10.
4. Kim S, Oh Y-M, Koo J-W, Kim JS. Bilateral vestibulopathy: clinical characteristics and diagnostic criteria. *Otol Neurotol Off Publ Am Otol Soc Am Neurotol Soc Eur Acad Otol Neurotol.* 2011 Jul;32(5):812–7.
5. Lucieer F, Vonk P, Guinand N, Stokroos R, Kingma H, van de Berg R. Bilateral Vestibular Hypofunction: Insights in Etiologies, Clinical Subtypes, and Diagnostics. *Front Neurol.* 2016;7:26.
6. Leis JA, Rutka JA, Gold WL. Aminoglycoside-induced ototoxicity. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 2015 Jan 6;187(1):E52.
7. Dulon D, Hiel H, Arousseau C, Erre JP, Aran JM. Pharmacokinetics of gentamicin in the sensory hair cells of the organ of Corti: rapid uptake and long term persistence. *C R Acad Sci III.* 1993 Jul;316(7):682–7.
8. Buniel MC, Geelan-Hansen K, Weber PC, Tuohy VK. Immunosuppressive therapy for autoimmune inner ear disease. *Immunotherapy.* 2009 May;1(3):425–34.
9. Nabi S, Parnes LS. Bilateral Ménière's disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009 Oct;17(5):356–62.
10. Huppert D, Strupp M, Brandt T. Long-term course of Ménière's disease revisited. *Acta Otolaryngol (Stockh).* 2010 Jun;130(6):644–51.
11. Schuknecht HF, Witt RL. Acute bilateral sequential vestibular neuritis. *Am J Otolaryngol.* 1985 Aug;6(4):255–7.
12. Jen JC. Bilateral vestibulopathy: clinical, diagnostic, and genetic considerations. *Semin Neurol.* 2009 Nov;29(5):528–33.
13. Grill E, Strupp M, Müller M, Jahn K. Health services utilization of patients with vertigo in primary care: a retrospective cohort study. *J Neurol.* 2014 Aug;261(8):1492–8.
14. Guinand N, Boselie F, Guyot J-P, Kingma H. Quality of life of patients with bilateral vestibulopathy. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2012 Jul;121(7):471–7.

15. Zingler VC, Weintz E, Jahn K, Huppert D, Cnyrim C, Brandt T, et al. Causative factors, epidemiology, and follow-up of bilateral vestibulopathy. *Ann N Y Acad Sci.* 2009 May;1164:505–8.
16. Strupp M, Feil K, Dieterich M, Brandt T. Bilateral vestibulopathy. *Handb Clin Neurol.* 2016;137:235–40.
17. Herdman SJ, Blatt P, Schubert MC, Tusa RJ. Falls in patients with vestibular deficits. *Am J Otol.* 2000 Nov;21(6):847–51.
18. Rinne T, Bronstein AM, Rudge P, Gresty MA, Luxon LM. Bilateral loss of vestibular function: clinical findings in 53 patients. *J Neurol.* 1998 Jul;245(6–7):314–21.
19. van de Berg R, van Tilburg M, Kingma H. Bilateral Vestibular Hypofunction: Challenges in Establishing the Diagnosis in Adults. *ORL J Oto-Rhino-Laryngol Its Relat Spec.* 2015 Sep 15;77(4):197–218.
20. Brandt T, Schautzer F, Hamilton DA, Brüning R, Markowitsch HJ, Kalla R, et al. Vestibular loss causes hippocampal atrophy and impaired spatial memory in humans. *Brain J Neurol.* 2005 Nov;128(Pt 11):2732–41.
21. Zingler VC, Weintz E, Jahn K, Mike A, Huppert D, Rettinger N, et al. Follow-up of vestibular function in bilateral vestibulopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008 Mar;79(3):284–8.
22. Black FO, Gianna-Poulin C, Pesznecker SC. Recovery from vestibular ototoxicity. *Otol Neurotol Off Publ Am Otol Soc Am Neurotol Soc Eur Acad Otol Neurotol.* 2001 Sep;22(5):662–71.
23. Petersen JA, Straumann D, Weber KP. Clinical diagnosis of bilateral vestibular loss: three simple bedside tests. *Ther Adv Neurol Disord.* 2013 Jan;6(1):41–5.
24. Leigh RJ, Thurtell M. Vestibular areflexia: under the radar. *Ann Neurol.* 2007 Jun;61(6):499–500.
25. Halmagyi GM, Curthoys IS. A clinical sign of canal paresis. *Arch Neurol.* 1988 Jul;45(7):737–9.
26. Migliaccio AA, Cremer PD. The 2D modified head impulse test: a 2D technique for measuring function in all six semi-circular canals. *J Vestib Res Equilib Orientat.* 2011;21(4):227–34.
27. Bhansali SA, Honrubia V. Current status of electronystagmography testing. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg.* 1999 Mar;120(3):419–26.
28. Chan FM, Galatioto J, Amato M, Kim AH. Normative data for rotational chair stratified by age. *The Laryngoscope.* 2016 Feb;126(2):460–3.
29. Herdman SJ. Advances in the treatment of vestibular disorders. *Phys Ther.* 1997 Jun;77(6):602–18.

30. Cooksey FS. Rehabilitation in vestibular injuries. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 1946 Mar;39:273–8.
31. Hall CD, Herdman SJ, Whitney SL, Cass SP, Clendaniel RA, Fife TD, et al. Vestibular Rehabilitation for Peripheral Vestibular Hypofunction: An Evidence-Based Clinical Practice Guideline: FROM THE AMERICAN PHYSICAL THERAPY ASSOCIATION NEUROLOGY SECTION. *J Neurol Phys Ther JNPT.* 2016 Apr;40(2):124–55.
32. Minor LB. Gentamicin-induced bilateral vestibular hypofunction. *JAMA.* 1998 Feb 18;279(7):541–4.
33. Tee LH, Chee NWC. Vestibular rehabilitation therapy for the dizzy patient. *Ann Acad Med Singapore.* 2005 May;34(4):289–94.
34. Porciuncula F, Johnson CC, Glickman LB. The effect of vestibular rehabilitation on adults with bilateral vestibular hypofunction: a systematic review. *J Vestib Res Equilib Orientat.* 2012;22(5–6):283–98.
35. Bardsley B. What is the most effective rehabilitation approach for patients with bilateral vestibular hypofunction? *Audiol Med.* 2011;9(2):52.
36. Gillespie MB, Minor LB. Prognosis in bilateral vestibular hypofunction. *The Laryngoscope.* 1999 Jan;109(1):35–41.
37. Cabrera Kang CM, Tusa RJ. Vestibular rehabilitation: rationale and indications. *Semin Neurol.* 2013 Jul;33(3):276–85.
38. Brandt T, Daroff RB. Physical therapy for benign paroxysmal positional vertigo. *Arch Otolaryngol Chic Ill 1960.* 1980 Aug;106(8):484–5.
39. Karapolat H, Celebisoy N, Kirazli Y, Ozgen G, Gode S, Gokcay F, et al. Is vestibular rehabilitation as effective in bilateral vestibular dysfunction as in unilateral vestibular dysfunction? *Eur J Phys Rehabil Med.* 2014 Dec;50(6):657–63.
40. Dozza M, Chiari L, Horak FB. Audio-biofeedback improves balance in patients with bilateral vestibular loss. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005 Jul;86(7):1401–3.
41. Brown KE, Whitney SL, Wrisley DM, Furman JM. Physical therapy outcomes for persons with bilateral vestibular loss. *The Laryngoscope.* 2001 Oct;111(10):1812–7.
42. Telian SA, Shepard NT, Smith-Wheelock M, Hoberg M. Bilateral vestibular paresis: diagnosis and treatment. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg.* 1991 Jan;104(1):67–71.
43. Cohen H. Vestibular rehabilitation improves daily life function. *Am J Occup Ther Off Publ Am Occup Ther Assoc.* 1994 Oct;48(10):919–25.
44. Dieterich M, Staab JP, Brandt T. Functional (psychogenic) dizziness. *Handb Clin Neurol.* 2017;139:447–68.

45. Janssen M, Stokroos R, Aarts J, van Lummel R, Kingma H. Salient and placebo vibrotactile feedback are equally effective in reducing sway in bilateral vestibular loss patients. *Gait Posture*. 2010 Feb;31(2):213–7.
46. Herdman SJ, Hall CD, Maloney B, Knight S, Ebert M, Lowe J. Variables associated with outcome in patients with bilateral vestibular hypofunction: Preliminary study. *J Vestib Res Equilib Orientat*. 2015;25(3–4):185–94.
47. Strupp M, Dieterich M, Zwergal A, Brandt T. [Peripheral, central and functional vertigo syndromes]. *Nervenarzt*. 2015 Dec;86(12):1573-1584; quiz 1585-1586.
48. Alessandrini M, Napolitano B, Micarelli A, de Padova A, Bruno E. P6 acupressure effectiveness on acute vertiginous patients: a double blind randomized study. *J Altern Complement Med*. 2012 Dec;18(12):1121–6.
49. Goebel JA, Sinks BC, Parker BE, Richardson NT, Olowin AB, Cholewiak RW. Effectiveness of head-mounted vibrotactile stimulation in subjects with bilateral vestibular loss: a phase 1 clinical trial. *Otol Neurotol Off Publ Am Otol Soc Am Neurotol Soc Eur Acad Otol Neurotol*. 2009 Feb;30(2):210–6.
50. Herdman SJ, Hall CD, Schubert MC, Das VE, Tusa RJ. Recovery of dynamic visual acuity in bilateral vestibular hypofunction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007 Apr;133(4):383–9.
51. Krebs DE, Gill-Body KM, Riley PO, Parker SW. Double-blind, placebo-controlled trial of rehabilitation for bilateral vestibular hypofunction: preliminary report. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. 1993 Oct;109(4):735–41.
52. Krebs DE, Gill-Body KM, Parker SW, Ramirez JV, Wernick-Robinson M. Vestibular rehabilitation: useful but not universally so. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. 2003 Feb;128(2):240–50.
53. Polat S, Uneri A. Vestibular substitution: comparative study. *J Laryngol Otol*. 2010 Aug;124(8):852–8.
54. Lee DK. Alternatives to P value: confidence interval and effect size. *Korean J Anesthesiol*. 2016 Dec;69(6):555–62.

## APPENDICE

### Appendice I - Valutazione del rischio di bias nei singoli studi

Goebel et al. 2009

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Citazione: "Subjects were randomized into 1 of 2 scalp vibrotactile paradigms." Non sono state fornite informazioni circa il metodo di randomizzazione.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Non è stato utilizzato alcun metodo di mascheramento dell'assegnazione.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	La cecità non è stata menzionata nello studio e probabilmente non prevista.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	High risk	La cecità non è stata menzionata nello studio e probabilmente non prevista.
Incomplete outcome data (attrition bias)	High risk	Citazione: "Because the correction paradigm was found to be ineffective, only data from the direction paradigm subjects (n = 5) were reported." A causa della mancanza di dati riguardanti il gruppo sottoposto a protocollo di correzione, i risultati possono aver subito un bias in favore del gruppo con paradigma di stimolazione direzionale.
Selective reporting (reporting bias)	High risk	Il protocollo di studio non è disponibile.  Citazione: "There were no significant effects of vibrotactile stimulation on the subject's sense of verticality during either on-center or eccentric rotation." Non sono stati riportati dati numerici riguardanti la DSVV.
Other bias	Unclear risk	Il campione di studio è piccolo (9 soggetti), non sono stati specificati i criteri di inclusione e di esclusione e l'eziologia dei disturbi non è stata riportata.

## Herdman et al. 2007

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Citazione: "Patients were assigned randomly to either the vestibular exercise or placebo exercise group. The randomization schedule was generated using a computer program for 2-sample randomization."
Allocation concealment (selection bias)	High risk	Il ricercatore che ha ottenuto il consenso informato e ha supervisionato gli esercizi avrebbe potuto essere a conoscenza dell'assegnazione, dal momento che la sequenza non gli è stata celata.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Unclear risk	Il ricercatore che ha supervisionato gli esercizi non era in cieco, i pazienti sì.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Citazione: "The group assignment [...] was concealed [...] from the investigator who performed the outcome measures."
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Un paziente nel gruppo di controllo è stato escluso dallo studio con motivazione, ma i dati mancanti non sono sufficienti a determinare un impatto clinicamente rilevante sui risultati dello studio.
Selective reporting (reporting bias)	High risk	I punteggi della oVAS e della dVAS pre-intervento e dei <i>follow-up</i> a 2-4-6 settimane non sono stati riportati nella sezione dei risultati.
Other bias	Unclear risk	Il campione di studio è piccolo (13 soggetti), i due gruppi erano composti da un numero differente di partecipanti (S: 8, C: 5) e l'eziologia dei disturbi non è stata riportata.

## Krebs et al. 1993

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Quote: "All subjects but one were randomly assigned to treatment group A or B." Non sono state fornite informazioni circa il metodo di randomizzazione.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Non è stato menzionato alcun metodo di mascheramento dell'assegnazione.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Citazione: "Subjects were told they would receive one of two types of physical therapy, but both the subjects and the assessment personnel were blind to group assignment and to other measurement results."
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Citazione: "Subjects were told they would receive one of two types of physical therapy, but both the subjects and the assessment personnel were blind to group assignment and to other measurement results."
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Sembra non manchino dati.
Selective reporting (reporting bias)	High risk	Il protocollo di studio non è disponibile; inoltre i dati numerici (medie e deviazioni standard) relativi alla <i>baseline</i> e ai <i>follow-up</i> non sono riportati, ad eccezione della velocità del cammino libero e cadenzato. Perciò i dati disponibili non sono utilizzabili ai fini di una meta-analisi.
Other bias	Unclear risk	Il campione di studio è piccolo (8 soggetti) e non sono stati specificati i criteri di inclusione e di esclusione.

## Krebs et al. 2003

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Citazione: "Subjects were randomly assigned to 2 groups." Non sono state fornite informazioni circa il metodo di randomizzazione.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Non è stato menzionato alcun metodo di mascheramento dell'assegnazione.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Unclear risk	Citazione: "We report here the largest double-blind, placebo-controlled randomized <i>trial</i> of VR" Non sono state fornite informazioni aggiuntive riguardo alla cecità.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Unclear risk	Citazione: "We report here the largest double-blind, placebo-controlled randomized <i>trial</i> of VR" Non sono fornite informazioni aggiuntive riguardo alla cecità.
Incomplete outcome data (attrition bias)	High risk	Citazione: "One hundred twenty-4 subjects enrolled; of these, 86 completed initial, 6-week, and 12-week tests."  I <i>dropout</i> sono stati 38, di cui 20 con motivazione; 18 per motivi sconosciuti o perché persi al <i>follow-up</i> . Inoltre, l'autore non ha specificato a quale gruppo appartenessero.  Citazione: "these long-term data may be biased in favor of those who complied with, and completed, the entire VR program".  Solo 27 di coloro che hanno completato il programma si sono sottoposti al <i>follow-up</i> , introducendo perciò un potenziale bias a causa della mole di dati mancanti.
Selective reporting (reporting bias)	High risk	Il protocollo di studio non è disponibile; per di più, i dati numerici (medie e deviazioni standard) relativi alla <i>baseline</i> e ai <i>follow-up</i> non sono stati riportati, a eccezione della velocità del cammino libero e della media dell'escursione del centro di massa. Perciò i dati disponibili non sono utilizzabili ai fini di una meta-analisi.
Other bias	Unclear risk	Alla <i>baseline</i> tra i due gruppi l'età media dei partecipanti era piuttosto diversa; l'eziologia dei disturbi non è stata riportata.

**Polat et al. 2010**

<b>Bias</b>	<b>Authors' judgement</b>	<b>Support for judgement</b>
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Citazione: "Patients were assigned randomly and equally either to the first group [...] or to the second group, to receive standard vestibular rehabilitation therapy."  Non sono state fornite informazioni circa il metodo di randomizzazione.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Non è stato menzionato alcun metodo di mascheramento dell'assegnazione.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	La cecità non è stata menzionata nello studio e probabilmente non prevista.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	High risk	La cecità non è stata menzionata nello studio e probabilmente non prevista.
Incomplete outcome data (attrition bias)	High risk	Citazione: "In the second group, two patients withdrew their informed consent and one patient did not participate in therapy regularly after the beginning of the study, so vestibular rehabilitation therapy was completed by only eight patients."  A causa dell'alta percentuale di <i>dropout</i> (~ 27%) nel gruppo di controllo, i risultati possono aver subito un bias in favore del gruppo di intervento.
Selective reporting (reporting bias)	High risk	Il protocollo di studio non è disponibile. Inoltre, nella sezione dei risultati non sono stati riportati tutti gli <i>outcome</i> pre-specificati ( <i>Tandem standing test</i> e <i>Standing on foam test</i> ); altri <i>outcome</i> (Test di Romberg e Test di Fukuna) sono stati discussi senza dati numerici di <i>baseline</i> e <i>follow-up</i> a supporto, sebbene i loro tempi medi siano stati inclusi nell'analisi statistica.  Tra i due gruppi i punteggi degli <i>outcome</i> sono stati presentati in modi diversi (differenza delle medie e p-value per il gruppo di intervento; media e deviazione standard per il gruppo di controllo) e i dati del <i>follow-up</i> a 1 anno non sono stati riportati.  Citazione: "Group two patients showed no statistically significant improvement in dizziness handicap inventory scores".  L'autore afferma che l'incremento nel punteggio della DHI non è stato statisticamente significativo, sebbene il p-value fosse pari a 0,034, quindi <0,05.
Other bias	Unclear risk	Il campione di studio è piccolo (19 soggetti) e il protocollo di trattamento ha previsto solo 10 sessioni in 5 giorni.

## Appendice II - Caratteristiche degli studi esclusi

Citazione	Ragioni per l'esclusione
Alessandrini et al. 2012	OGGETTO DI STUDIO Non sono trattate problematiche vestibolari bilaterali
Bardsley 2011	DISEGNO DI STUDIO Revisione narrativa
Brown et al. 2001	DISEGNO DI STUDIO Studio retrospettivo
Cabrera Kang e Tusa 2013	DISEGNO DI STUDIO Revisione narrativa
Cohen 1994	DISEGNO DI STUDIO Revisione narrativa OGGETTO DI STUDIO Non sono trattate problematiche vestibolari bilaterali
Dieterich et al. 2017	DISEGNO DI STUDIO Revisione narrativa OGGETTO DI STUDIO Tratta di vertigine psicogena
Dozza et al. 2005	DISEGNO DI STUDIO Studio caso-controllo ( <i>befor-after trial</i> )
Gillespie et al. 1999	DISEGNO DI STUDIO Studio retrospettivo
Hall et al. 2016	DISEGNO DI STUDIO Linea guida
Herdman 1997	DISEGNO DI STUDIO Revisione narrativa
Herdman et al. 2015	DISEGNO DI STUDIO Studio retrospettivo
Janssen et al. 2010	DISEGNO DI STUDIO Studio di coorte controllato
Karapolat et al. 2014	DISEGNO DI STUDIO Studio retrospettivo
Porciuncula et al. 2012	DISEGNO DI STUDIO Revisione sistematica
Strupp et al. del 2015	DISEGNO DI STUDIO Revisione narrativa LINGUA Full text in lingua tedesca

*(Continua)*

Strupp et al. 2016	DISEGNO DI STUDIO Revisione narrativa
Tee e Chee 2005	DISEGNO DI STUDIO Revisione narrativa

---

## Appendice III - Risultati degli studi inclusi

Citazione	Intervento	Controllo	Risultati
Goebel et al. 2010	<p><i>Feedback</i> vibrotattile di sostituzione sulla testa (paradigma direzionale): stimolazione relativa alla reale direzione e magnitudine dell'inclinazione del capo.</p> <p>Posologia: breve training iniziale + 1 sessione di trattamento.</p>	<p><i>Feedback</i> vibrotattile di sostituzione sulla testa (paradigma di correzione): stimolazione relativa a direzione della verticale gravitazionale e magnitudine della correzione necessaria in base all'orientamento del capo.</p> <p>Posologia: breve training iniziale + una sessione di trattamento e misurazione.</p>	<p>Misurazioni effettuate durante la seduta di trattamento: Riduzione SS del FNFR nelle condizioni 5 e 6 del SOT (<math>p=0,001</math>) e del TTF in entrambe le condizioni (<math>p&lt;0,001</math> e <math>p&lt;0,01</math> rispettivamente) in favore del gruppo sperimentale.</p> <p>No incrementi SS del punteggio riguardante le STR in alcuna delle due condizioni (<math>p=0,156</math> e <math>p=0,259</math> rispettivamente) né miglioramenti della DSVV.</p>
Herdman et al. 2007	<p>Esercizi di adattamento e stabilizzazione dello sguardo: movimenti verticali e orizzontali della testa con <i>target</i> visivo fisso.</p> <p>Esercizi di sostituzione: movimenti verticali e orizzontali di testa e occhi tra due <i>target</i>, enfatizzando una visione nitida.</p> <p>Esercizi di equilibrio e di deambulazione.</p> <p>Posologia: 4-5 sessioni/giorno per un totale di 20/40 minuti di esercizi delle prime due tipologie, + 20 minuti/giorno di esercizi della terza tipologia x 6 settimane.</p>	<p>Esercizi neutri per il sistema vestibolare: movimenti oculari saccadici con testa ferma, osservando un Ganzfeld (superficie omogenea).</p> <p>Esercizi di equilibrio e deambulazione senza movimenti del capo.</p> <p>Posologia: 4/5 sessioni/giorno per un totale di 20/40 minuti di esercizi della prima tipologia, + 20 minuti/giorno di esercizi della seconda tipologia x 6 settimane.</p>	<p><i>Follow-up</i> a 6 settimane:</p> <p>Miglioramento SS del punteggio della DVA rispetto a valori pre-trattamento solo nel gruppo sperimentale (7 pti su 8) (<math>p=0,001</math>) (incrementi verificatisi entro le prime 5,1 settimane dall'inizio); punteggio DVA di 5 pti rientrato nel <i>range</i> di riferimento per l'età.</p> <p>No differenze nel punteggio della oVAS.</p>
Krebs et al. 1993	<p>Esercizi di adattamento e sostituzione in combinazione: movimenti prima lenti e poi veloci del capo con fissazione di <i>target</i> statici o in movimento; movimenti del capo tra due <i>target</i> stazionari in posizione seduta ed eretta; ortostasi e deambulazione a OA o OC in diverse posizioni e su diverse superfici di appoggio anche in associazione a movimenti del capo.</p> <p>Posologia: 1 sessione/settimana supervisionata in clinica + 1-2 sessioni/giorno non supervisionate a domicilio x 8 settimane, seguite da 8 settimane di sola riabilitazione domiciliare non supervisionata.</p>	<p>Esercizi di rinforzo isometrico e di condizionamento nelle prime 8 settimane.</p> <p>RV come gruppo di intervento nelle settimane dalla 9<sup>a</sup> alla 16<sup>a</sup>.</p> <p>Posologia: 1 sessione/settimana supervisionata in clinica + 1-2 sessioni/giorno non supervisionate a domicilio x 8 settimane di trattamento di controllo, seguite da 8 settimane di riabilitazione vestibolare nella stessa modalità prevista per il gruppo sperimentale.</p>	<p><i>Follow-up</i> a 8 settimane:</p> <p>Miglioramenti SS di durata del doppio appoggio in percentuale del ciclo del passo (<math>p&lt;0,01</math>) e di massimo braccio del momento dello spostamento angolare di COM e COP nel singolo appoggio durante il cammino cadenzato e la salita di scale (<math>p&lt;0,01</math>) in favore del gruppo di intervento.</p> <p><i>Follow-up</i> a 16 settimane:</p> <p>Risultati SS in velocità di cammino libero (<math>p&lt;0,008</math>) in favore del gruppo sperimentale.</p> <p>Incremento SS del punteggio DHI senza differenze tra i due gruppi (<math>p&lt;0,1</math>) a 8 e 16 settimane.</p>

(Continua)

<p>Krebs et al. 2003</p>	<p>Esercizi di stabilizzazione dello sguardo per pti con FV residue: rotazione della testa con sguardo fisso su un target prima stazionario (<i>X1 viewing</i>) e successivamente in movimento in direzione opposta rispetto al capo (<i>X2 viewing</i>). <i>Gait e balance training</i> per pti con FV residue: mantenimento di ortostatismo su superfici varie e poi cammino in condizioni di luminosità ridotta. Esercizi di sostituzione per pti con FV assenti. <i>Gait e balance training</i> per pti con FV assenti basato su strategie di sostituzione sensoriale. Posologia: 1 sessione/settimana supervisionata in clinica + 1 sessione/giorno non supervisionate a domicilio x 5 giorni/settimana x 6 settimane, seguite da 6 settimane di sola riabilitazione domiciliare non supervisionata come sopra.</p>	<p>Esercizi di rinforzo isometrico nelle prime 6 settimane. RV come gruppo di intervento nelle settimane dalla 7<sup>a</sup> alla 12<sup>a</sup>. Posologia: 1 sessione/settimana supervisionata in clinica + 1 sessione/giorno non supervisionate a domicilio x 5 giorni/settimana x 6 settimane di trattamento di controllo, seguite da 6 settimane di riabilitazione vestibolare nella stessa modalità prevista per il gruppo sperimentale.</p>	<p><i>Follow-up</i> a 6 e 12 settimane: Incrementi SS della velocità di cammino libero dopo RV (52 pti su 86) e risultati simili anche nelle altre variabili del cammino. Riduzione SS della durata del doppio appoggio (47 pti su 86) e dello spostamento verticale del centro di massa (COM) durante cammino libero e cadenzato.  <i>Follow-up</i> 1 anno: Miglioramenti SS di velocità laterale e spostamento mediolaterale del COM, ampiezza di BOS in cammino libero (27 pti) (<math>p &lt; 0,0001</math>); Variazione SS di ampiezza di BOS (<math>p &lt; 0,01</math>), di differenza massima nello spostamento di COM e di COP (<math>p &lt; 0,0001</math>) e di massimo braccio del momento dello spostamento angolare di COP e COM (<math>p &lt; 0,02</math>) in cammino cadenzato.</p>
<p>Polat et al. 2010</p>	<p>Sostituzione sensoriale con stimolazione elettrotattile sulla lingua durante lo svolgimento di esercizi derivati dalle ADL, prima a OA, poi a OC: ortostasi e deambulazione su suolo normale, sedersi e alzarsi da sedia; ortostasi su superfici visco-elastiche, ortostasi in posizione del test di Romberg e in tandem, ortostasi e deambulazione su superfici irregolari; Posologia: 2 sessioni/giorno di 20 minuti per un totale di 10 sessioni.</p>	<p>RV con componenti degli esercizi di Cooksey e Cawthorne Posologia: 1 sessione/giorno di 30-45 minuti supervisionata per 5 giorni/settimana per 2 settimane + 2 sessioni/giorno di 20-30 minuti non supervisionate per 6 settimane.</p>	<p>Primo <i>follow-up</i> (primo giorno post-training): Incrementi SS del CSOTS (<math>p &lt; 0,001</math>) e del punteggio della DHI (<math>p &lt; 0,001</math>), miglioramento della capacità di svolgere il test di Romberg, il <i>tandem standing test</i>, lo <i>standing on foam test</i> e il test di Fukuda nel gruppo sperimentale; incrementi NSS dello CSOTS e del punteggio DHI, difficoltà nel mantenimento dell'ortostasi durante il test di Fukuda nel gruppo di controllo;  Secondo <i>follow-up</i> (settimo giorno post-training): Valori dello CSOTS e del punteggio della DHI simili al pre-trattamento (<math>p &lt; 0,05</math>), decremento della performance durante il cammino e altre attività quotidiane e incapacità di portare a termine il test di Fukuda; no differenze SS rispetto a valori pre-trattamento nel gruppo sperimentale;</p>

Abbreviazioni: **BOS**, base d'appoggio; **COM**, centro di massa; **COP**, centro di pressione; **CSOTS**, *Composite Sensory Organization Test Score*; **DHI**, *Dizziness Handicap Inventory*; **DVA**, *Dynamic Visual Acuity*; **FNFR**, *fall no fall ratio*; **FV**, funzioni vestibolari; **NSS**, non statisticamente significativi; **OA**, occhi aperti; **OC**, occhi chiusi; **oVAS**, VAS oscillopsia; **pti**, pazienti; **RV**, riabilitazione vestibolare; **SS**, statisticamente significativa; **STR**, strategie di equilibrio; **TTF**, *time to fall*;

## **Indice delle abbreviazioni**

(v)HIT: video Head Impulse Test  
ABF: Biofeedback uditivo  
ADL: Attività di vita quotidiana  
BOS: Base d'appoggio  
COM: Centro di massa  
COP: Centro di pressione  
COR: Riflesso cervico-oculare  
cVEMPs: Potenziali evocati vestibolari miogeni cervicali  
DHI: Dizziness Handicap Inventory  
DIE: Dynamic illegible E  
DSVV: Dynamic Subjective Visual Vertical  
DVA: Acuità visiva dinamica  
dVAS: disequilibrium Visual Analogue Scale  
DVB: Disfunzioni vestibolari bilaterali  
HIT: Head Impulse Test  
LogMAR: Logaritmo del massimo angolo di risoluzione  
oVAS: oscillopsia Visual Analogue Scale  
oVEMPs: Potenziali evocati vestibolari miogeni oculari  
RCT: Trial clinici randomizzati controllati  
RV: Riabilitazione vestibolare  
SOT: Sensory Organization Test  
STR: Sway strategy score  
TTF: Time to fall  
VAS: Visual Analogue Scale  
VEMPs: Potenziali evocati vestibolari miogeni  
VOR: Riflesso vestibolo-oculare  
VS: Versus