



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

A.A. 2018/2019

Campus Universitario di Savona

La gestione dei sintomi residui dopo guarigione clinica da BPPV: revisione narrativa della letteratura

Candidato:

Dott. FT. Riccardo Tarda

Relatore:

Dott. FT. OMPT Simone De Luca

INDICE

ABSTRACT	4
1. INTRODUZIONE	5
1.1. Vertigine posizionale parossistica benigna	5
1.1.1. Descrizione della patologia	6
1.1.2. Incidenza e prevalenza	7
1.1.3. Eziologia	8
1.1.4. Patofisiologia	8
1.1.5. Diagnosi	9
1.1.6. Gestione e trattamento della patologia	11
1.2. Residual Dizziness	13
1.2.1. Descrizione della patologia	13
1.2.2. Incidenza e prevalenza	14
1.2.3. Patofisiologia	14
1.2.4. Valutazione e diagnosi	18
1.2.5. Trattamento	19
1.2.6. Scopo della revisione	20
2. MATERIALI E METODI	21
2.1. Obiettivi e quesito di revisione	21
2.1.1. Elaborazione del PICO	21
2.1.2. Criteri di inclusione	22
2.1.3. Criteri di esclusione	22
2.2. Strategia di ricerca	23
2.3. Valutazione della validità degli studi (RoB 1)	24
3. RISULTATI	25
3.1. Processo di selezione	25
3.1.1. Selezione degli studi	25

3.1.2.	Estrazione dei dati	25
3.2.	Caratteristiche degli studi	26
3.2.1.	Studi inclusi	26
3.2.2.	Descrizione dei sintomi residui e outcome	26
3.2.3.	Tipologia di interventi applicati negli studi	28
4.	DISCUSSIONE	34
4.1.	Effetti del trattamento tramite manovre di riposizionamento	34
4.1.1.	Confronto tra manovre di riposizionamento	34
4.1.2.	Restrizioni posturali	35
4.1.3.	Ripetizione delle manovre di riposizionamento	36
4.2.	Effetti della riabilitazione vestibolare	37
5.	CONCLUSIONI	40
5.1.	Implicazioni per la ricerca	43
5.2.	Key Points	44
APPENDICE	45
BIBLIOGRAFIA	50

ABSTRACT

Background: La vertigine posizionale parossistica benigna è una sindrome clinica caratterizzata da vertigini rotatorie di breve durata, provocate da cambiamenti di posizione della testa rispetto alla forza di gravità. Gli attacchi hanno una durata media di 40-60 secondi, sono caratterizzati dalla presenza del tipico nistagmo posizionale e possono essere accompagnati da sintomi vegetativi. Le manovre di riposizionamento canalicolare (CRM) rappresentano il trattamento di elezione, garantendo la riuscita del trattamento in oltre il 90% dei casi. Nonostante ciò dopo il trattamento tramite CRM, un'alta percentuale di pazienti, che varia dal 29,6% al 76,9%, continua a percepire un senso di instabilità definita come "residual dizziness" o "sintomi residui". Questa condizione può risolversi spontaneamente, oppure protrarsi per lungo tempo fino a cronicizzare e/o rappresentare l'esordio di condizioni cliniche più complesse come la vertigine posturale-percettiva persistente. I meccanismi patogenetici più accreditati alla base del fenomeno sono: la permanenza di residui otolitici nel canale non in grado di evocare il nistagmo ma capaci di provocare i sintomi, una disfunzione dell'utricolo, un ritardo nei meccanismi di compensazione centrale e la concomitante presenza di ansia e disturbi psicogeni.

Obiettivi: L'obiettivo del seguente elaborato è di indagare l'efficacia delle manovre di riposizionamento canalicolare e della riabilitazione vestibolare (VR) nel trattamento dei sintomi residui e dei disturbi ad essi associati.

Metodi: I database elettronici (MEDLINE e Cochrane Database) sono stati consultati a partire dal mese di Novembre 2019 e nella ricerca sono stati inclusi studi sperimentali o osservazionali, che avessero lo scopo di evidenziare l'efficacia del trattamento fisioterapico tramite l'utilizzo di CRM, della riabilitazione vestibolare o di altre forme di esercizio, in pazienti adulti (>18 anni) con sintomi residui soggettivi e/o oggettivi dopo guarigione clinica da BPPV. Inoltre, attraverso il Risk of Bias tool (RoB1), è stata eseguita una valutazione della validità interna degli studi randomizzati controllati (RCT) che indagavano l'efficacia dell'utilizzo di un protocollo di riabilitazione vestibolare.

Risultati: Le stringhe hanno prodotto un totale di 499 records. Dalla lettura del titolo, dell'abstract e dallo screening dei full-text sono stati inclusi 27 articoli: 10 RCT e 17 studi osservazionali, di cui 13 prospettici e 4 retrospettivi. Gli studi inclusi non mostrano differenze significative tra le diverse varianti delle CRM, e inoltre non sono consigliate le restrizioni posturali poiché sembrano aumentare i livelli di disabilità del paziente nei primi giorni post-trattamento. La ripetizione delle manovre di riposizionamento, invece,

sembra essere efficace sulla riduzione dei sintomi residui fino alla completa remissione. La riabilitazione vestibolare personalizzata, o secondo un protocollo di esercizi di Cawthorne e Cooksey, mostra dei miglioramenti dell'equilibrio, in particolare nei tasks dinamici e nel cammino, mentre si evidenziano risultati contrastanti sui sintomi soggettivi e sulla qualità della vita.

Conclusioni: Sembra confermata l'ipotesi che la persistenza di una piccola quantità di residui otolitici possa evocare sintomi di instabilità anche in assenza di nistagmo, e che la ripetizione delle manovre sia efficace nel ridurre la prevalenza e la durata di tali sintomi. La riabilitazione vestibolare si è rivelata utile nel favorire i processi di compensazione centrale e di adattamento del sistema vestibolare, migliorando l'equilibrio e riducendo il rischio di caduta, in particolare nei pazienti anziani. I risultati contrastanti sul miglioramento della qualità della vita sottolineano però la necessità di includere degli strumenti di valutazione che tengano conto degli aspetti di tipo psico-emotivo che possono interferire con la guarigione del paziente da questa condizione clinica.

1. INTRODUZIONE

1.1 Vertigine posizionale parossistica benigna

1.1.1 Descrizione della patologia

Una disfunzione del sistema vestibolare, definita vestibolopatia, causa spesso sintomi come vertigini, disturbi visivi e alterazioni dell'equilibrio, causando restrizioni significative dell'attività e della partecipazione degli individui che ne sono affetti. La causa della disfunzione, che può essere secondaria ad una patologia o ad un trauma, può essere individuata a livello centrale (cervello) o periferico (orecchio interno) all'interno del sistema vestibolare. In quest'ultimo caso, poiché il sistema vestibolare è replicato simmetricamente nella periferia, nella maggioranza dei casi le vestibolopatie si presentano unilateralmente, in modo asimmetrico. I disturbi più comuni sono rappresentati dalla vertigine posizionale parossistica benigna (BPPV), la neurite vestibolare, la sindrome di Meniere e la fistola perilinfatica. [1]

Tra i disturbi vestibolari periferici, la BPPV è la più comune, fu descritta per la prima volta da Bèrany nel 1921, ma il termine è stato coniato da Dix e Hallpike nel 1952. [2] La BPPV è una sindrome clinica caratterizzata da vertigini rotatorie di breve durata, provocate da cambiamenti di posizione della testa rispetto alla gravità, solitamente non si presentano perdite dell'udito e/o tinnito. [2,3] Gli attacchi sono descritti dal paziente come un senso di instabilità, con una sensazione di rotazione, i sintomi tipicamente hanno una durata di 40-60 secondi e sono provocati da gesti come rigirarsi nel letto, passare dalla posizione sdraiata a quella eretta (e viceversa), piegarsi in avanti o inclinare la testa all'indietro, se il paziente rimane fermo la vertigine si interrompe. [4] Possono essere presenti sintomi associati come senso di instabilità e sintomi vegetativi quali nausea, vomito, pallore e/o sudorazione e il caratteristico nistagmo posizionale. Questo è quasi sempre presente ed ha una latenza di pochi secondi per poi durare circa 10-20 secondi (transitorio e affaticabile). [2,5] Esistono diverse eziologie associate alla BPPV: le cause scatenanti più comuni sembrano essere i traumi alla testa (17%) e la neurite vestibolare (15%), tuttavia, nella maggior parte dei casi sembra essere idiopatica. [3]

1.1.2 Incidenza e prevalenza

L'incidenza della patologia è molto variabile, ma raggiunge il picco nella fascia di età compresa tra i 50 e i 70 anni, sebbene la condizione si riscontri in tutte le fasce d'età. L'incidenza della BPPV idiopatica varia da 11 a 64 per 100.000 all'anno, e aumenta di circa il 38% per decennio di vita. Da alcuni studi sembra emergere anche una certa familiarità per questo disturbo, in quanto i pazienti con storia familiare positiva per BPPV sembrano avere una probabilità di cinque volte maggiore rispetto alle persone senza storia familiare. [6,7]

La prevalenza nel corso della vita è del 3,2% nelle donne, dell'1,6% negli uomini e del 2,4% complessivamente, è quindi due volte più comune nelle donne rispetto agli uomini in tutte le fasce d'età, rimane invece quasi uguale per la BPPV post-traumatica e post-neurite. Il decorso naturale è tendenzialmente benigno, gli episodi di BPPV sono per lo più brevi con una durata media di 2 settimane. È una malattia ricorrente, oltre il 56% degli individui va in contro ad una recidiva, con un tasso di circa il 15% all'anno. Inoltre, la maggior parte dei pazienti presenta un'instabilità residua tra gli attacchi. In circa il 9% dei pazienti geriatrici si registrano episodi di BPPV che interferiscono con la qualità della vita aumentando il rischio di caduta e depressione. L'associazione tra BPPV e depressione, ansia e riduzione della qualità della vita è stata già dimostrata in numerosi studi. [2,8]

La vertigine posizionale parossistica benigna ha conseguenze psicosociali importanti, circa l'86% delle persone colpite va incontro a consulto medico, interruzione delle attività quotidiane o congedi per malattia. La malattia può portare a costi medici significativi se diagnosticata e trattata in modo errato, infatti, uno studio nordamericano riporta costi per individuo che ammontano a più di \$ 2000, la maggior parte dei quali spesso riguardano misure diagnostiche non necessarie e terapie inutili o non efficaci. Un altro fattore da tenere in considerazione è quello evidenziato da uno studio condotto nel Regno Unito che ha calcolato una latenza media di 92 settimane tra il primo colloquio con il medico di medicina generale e un trattamento efficace. [8,9]

1.1.3 Eziologia

L'esatta eziologia della BPPV è ancora oggetto di discussione, nel 58% dei casi si manifesta come forma idiopatica, ma può presentarsi anche come conseguenza di traumi alla testa (6-18%) e di patologie dell'orecchio interno incluse infezioni, infiammazioni o disfunzioni del microcircolo (3-9%). Numerosi sono i fattori associati alla BPPV, oltre a quelli già citati troviamo altre patologie dell'orecchio, emicrania, diabete, osteoporosi e intubazione. Presumibilmente, la maggior parte di queste condizioni promuove il distacco di otoconi dagli organi otolitici. L'associazione più forte si ha tra BPPV ed emicrania.

Il disturbo può insorgere con tre varianti topografiche, in base al canale semicircolare coinvolto: il canale più colpito è il posteriore, nell'80-90% dei pazienti, il canale laterale è diagnosticato nel 5-30% dei casi, mentre un coinvolgimento del canale anteriore è più raro (1-2% dei casi). La BPPV del canale laterale può presentarsi in due forme distinguibili dalla direzione in cui batte la fase veloce del nistagmo durante la manovra valutativa "supine head roll": la variante geotropa (la più comune) si riferisce al nistagmo che batte verso il suolo, mentre quella apogeotropa si riferisce al nistagmo che batte verso il soffitto. [2,10,11]

1.1.4 Patofisiologia

Le accelerazioni angolari (es. ruotare il capo) sono registrate dai canali semicircolari. Ognuno dei 3 canali, anteriore, posteriore e orizzontale, giace su di un piano perpendicolare rispetto agli altri, così da registrare le accelerazioni su ogni piano. I canali contengono un fluido chiamato endolinfa. L'organo di senso principale è la cresta ampollare, qui si trovano le stereociglia, adese tra loro a formare le cupole. Quando si muove il capo, per inerzia si generano dei flussi che tendono a piegare la cupola provocando la stimolazione del nervo vestibolare, questa condizione informa i centri encefalici di una rotazione in atto.

Le accelerazioni lineari, invece, sono rilevate dagli organi otolitici (cioè le macule dell'utricolo e del sacco). La parte sensitiva delle macule è ricoperta dalla membrana otolitica, le cilia sono inglobate in una sostanza gelatinosa che contiene gli otoliti (piccoli granuli di carbonato di calcio), è la presenza degli otoliti (o otoconi) a garantire il movimento della membrana grazie alla trazione gravitazionale che il loro

peso provoca su di essa. Lo spostamento di questa membrana in seguito a movimenti del liquido circostante causa delle deflessioni delle stereociglia che portano a cambiamenti del potenziale di membrana. Questi cambiamenti vengono trasmessi al cervello dalle fibre afferenti del nervo vestibolare e tali informazioni vengono poi confrontate con segnali visivi o somatosensitivi che permettono di rilevare la posizione della testa. [7]

I meccanismi patogenetici più accreditati alla base del fenomeno sono principalmente due: la canalolitiiasi e la cupololitiiasi. Secondo la teoria della canalolitiiasi, la presenza di detriti, rappresentati da otoconi liberi di circolare nei canali semicircolari, causano il movimento continuo dell'endolinfa anche dopo la fine del movimento della testa. L'alterazione del flusso endolinfatico che ne deriva deflette la cupola, modulando l'attività delle afferenze vestibolari nel canale interessato, ciò provoca gli attacchi di vertigine posizionale e il nistagmo. Meno comune, la cupololitiiasi, in cui i detriti aderiscono alla cupola dell'ampolla rendendola più sensibile e alterandone la trasmissione del segnale nervoso e di conseguenza l'integrazione a livello del SNC. [7,11]

Il ruolo dei recettori dei canali semicircolari è supportato dalla direzione del nistagmo posizionale, causato dalle connessioni eccitatorie e inibitorie dei recettori del canale con specifici muscoli extraoculari. In realtà, la presenza di detriti otoconiali è stata individuata anche nel canale semicircolare posteriore di soggetti senza una storia di BPPV. Questa scoperta non è in contraddizione con la fisiopatologia del disturbo, ma potrebbe indicare che il prerequisito per sviluppare una BPPV sintomatica è che una certa quantità di otoconi all'interno del canale interessato raggiunga una "massa critica" capace di alterare il flusso idrodinamico e di causare i sintomi tipici della malattia. [11]

1.1.5 Diagnosi

La diagnosi di BPPV varia in base al canale semicircolare coinvolto e al meccanismo fisiopatologico sottostante (canalolitiiasi o cupololitiiasi). La diagnosi definitiva si basa su una storia di vertigine posizionale ricorrente e richiede manovre diagnostiche posizionali che portano all'osservazione di un nistagmo posizionale specifico del canale. Le caratteristiche cliniche essenziali per la diagnosi sono la latenza, la direzione, il decorso temporale e la durata del nistagmo. I test di posizione comportano la provocazione di vertigini e nistagmo, diverse manovre testano i diversi canali semicircolari. [11,12]

Il nistagmo prodotto dalla manovra Dix-Hallpike (DH) per il canale posteriore mostra tipicamente 2 importanti caratteristiche. Innanzitutto, dopo l'esecuzione della manovra c'è un periodo di latenza che varia tipicamente da 5 a 20 secondi, tra l'inizio della vertigine soggettiva e quello del nistagmo oggettivo. In secondo luogo, la vertigine soggettiva provocata e il nistagmo aumentano e poi tendono a risolversi entro 60 secondi dall'esordio del nistagmo. La fase veloce del nistagmo provocato dalla manovra Dix-Hallpike mostra un caratteristico movimento misto torsionale e verticale con il polo superiore dell'occhio che batte verso l'orecchio affetto e la componente verticale che batte verso la fronte. Il nistagmo in genere inizia delicatamente, aumenta di intensità per poi diminuire e risolversi (crescendo-decrescendo nystagmus). Dopo che il paziente ritorna in posizione verticale il nistagmo si osserva nuovamente e la direzione può essere invertita. [13]

Se il DH risulta negativo il clinico può eseguire il "roll test" per il canale laterale. Con questa manovra il nistagmo può avere due varianti, che riflettono 2 tipi di BPPV del canale laterale. In questo caso la direzione del nistagmo posizionale cambia in base alla posizione della testa. Variante geotropa: più frequente, quando il paziente ruota il capo dal lato affetto, si verifica un nistagmo orizzontale molto intenso che batte verso l'orecchio posto in basso. Quando il paziente ruota il capo dal lato sano, il nistagmo è meno intenso e batte di nuovo verso l'orecchio in basso (di nuovo geotropo ma la direzione del nistagmo è cambiata). Variante apogeotropa: meno comune, il test provoca un nistagmo orizzontale che batte verso l'orecchio superiore. Ruotando il capo sul lato opposto il nistagmo cambierà direzione, battendo di nuovo verso l'orecchio posto più in alto. La forma apogeotropa sembra essere maggiormente associata al meccanismo della cupololitiasi.

È essenziale eseguire sempre entrambi i test in quanto in uno stesso paziente possono essere interessati più canali contemporaneamente. Per l'osservazione del nistagmo posizionale può essere utile utilizzare alcuni strumenti come gli occhiali Frenzel o la video-oculografia che ne permettono l'identificazione anche in casi di nistagmo debole che potrebbe sfuggire alla semplice osservazione clinica. [11,12,13]

Diagnosi differenziale

La diagnosi differenziale include vertigini posizionali di origine centrale a causa di lesioni delle strutture cerebrali e cerebellari, vertigini dovute a emicrania vestibolare e a problematiche vascolari del circolo

cerebellare posteriore. Test vestibolari e uditivi sono indicati solo quando si sospetta un disturbo preesistente dell'orecchio interno (ad es. Neurite vestibolare, malattia di Menière). Problematiche vertiginose derivanti da patologie del sistema nervoso centrale (SNC) possono essere escluse tramite un esame neurologico specifico, ma in alcuni casi possono essere difficili da diagnosticare. La risonanza magnetica cerebrale è indicata solo in presenza di segni o sintomi di lesione centrale, o quando le vertigini e il nistagmo presentano caratteristiche atipiche o non si risolvono con il trattamento adeguato per la BPPV.

Nella valutazione di tali pazienti bisogna far attenzione alla comparsa del nistagmo. I test posizionali devono essere somministrati solo in quei pazienti che non presentano un nistagmo spontaneo o evocato da stimoli visivi (gaze-evoked). Il nistagmo verticale è indicativo di una causa centrale solo quando si verifica spontaneamente e non durante i test posizionali come il test Dix-Hallpike.

Un ictus che si presenta con vertigine ed esame neurologico solo parzialmente positivo può essere identificato in modo affidabile utilizzando l'esame HINTS plus. In questo caso la presentazione clinica è diversa da quella di un paziente con BPPV. La neurite vestibolare e l'ictus cerebellare possono presentarsi con vertigini costanti della durata di ore o giorni, il nistagmo sarà spontaneo o gaze-evoked, il paziente può presentare dei sintomi associati come nausea, perdita dell'udito unilaterale, acufene, vomito e difficoltà a camminare. Il movimento della testa potrebbe aggravare i sintomi ma questa presentazione clinica è ben diversa dagli episodi di 20-30 secondi che si presentano cambiando posizione nel letto, tipici della BPPV. Se una qualsiasi delle componenti dell'esame HINTS plus risulta indicativa di un danno centrale, il paziente dovrà essere sottoposto a neuroimaging e adeguato trattamento. [2,4,11]

1.1.6 Gestione e trattamento della patologia

Esistono diverse opzioni di trattamento per la BPPV del canale posteriore e orizzontale. In molti casi, la remissione spontanea si verifica prima che venga chiesta la consulenza medica e i pazienti possono semplicemente cercare una spiegazione dei loro sintomi senza necessità di cure. L'intervallo medio tra l'inizio dei sintomi e la loro risoluzione spontanea è di 7 e 17 giorni rispettivamente nei pazienti con coinvolgimento del canale orizzontale e posteriore. [7,14]

Il ruolo delle tecniche manuali

Sono presenti prove di efficacia di livello 1 per il trattamento della BPPV. Questi trattamenti sono rappresentati dalle manovre di riposizionamento, che costituiscono il reference standard nel trattamento del canale posteriore e laterale, e portano ad una immediata riduzione della vertigine e del nistagmo posizionale. Il vantaggio di questo tipo di trattamento è un approccio terapeutico efficace, affidabile e non invasivo. È molto importante che il paziente riceva il trattamento adeguato nel minor tempo possibile, in quanto un ritardo nella diagnosi e nella gestione può portare a una riduzione della qualità della vita e maggior rischio di caduta, specialmente nella popolazione anziana. [2,10,14]

Le manovre per il trattamento del canale posteriore sono principalmente 2: le manovre di riposizionamento canalicolare (CRM), solitamente la manovra di Epley con le sue varianti, e la manovra liberatoria (LM), come descritta da Semont. Queste tecniche agiscono direttamente sulla liberazione degli otoconi aderenti alla cupola (cupololitiasi) e/o tramite lo spostamento e il riposizionamento dei detriti fuori dal canale semicircolare interessato (canalolitiasi). Diversi studi dimostrano come la manovra di Epley abbia un'efficacia a breve termine intorno al 90% con l'applicazione di sole 1-3 manovre e nel confrontarla con la manovra di Semont i risultati sono simili, una recente metanalisi Cochrane ha riportato risultati simili in termini di efficacia sia per la LM che per la CRM. Per il canale orizzontale, l'intervento ricade sulle manovre Gufoni e Barbecue roll, con percentuali di successo del 92-93%. [13,15]

È importante sottolineare come una singola seduta di CRM sia fino a 10 volte più efficace nella riduzione del nistagmo e della vertigine posizionale rispetto ad una settimana di esercizi Brandt-Daroff eseguiti 3 volte al giorno. [15-18]

Diverse varianti sono state proposte negli anni, associando restrizioni posturali post-manovra e applicazione di oscillazioni mastoidee con il presupposto di facilitare la liberazione degli otoliti, ma i risultati emersi da una recente meta-analisi indicano che l'uso di restrizioni posturali non migliora l'efficacia delle manovre di riposizionamento per il trattamento della BPPV, allo stesso modo, numerosi studi evidenziano nessun valore aggiuntivo dell'oscillazione mastoidea mantenuta durante l'esecuzione delle manovre di riposizionamento del canale posteriore. [3,16]

Riabilitazione vestibolare

Alle persone affette da BPPV dovrebbe essere offerta una gerarchia di interventi, a partire dalle manovre come trattamento di prima scelta, seguite da esercizi specifici di riabilitazione vestibolare post-manovra (VR). I due interventi sembrano avere un effetto sinergico nella riuscita del trattamento e, inoltre, la VR presenta il vantaggio di poter essere proposta a quei pazienti le cui comorbidità (ad esempio patologie del rachide, restrizione del movimento) controindicano l'utilizzo delle CRM. La riabilitazione vestibolare quindi può risultare maggiormente utile all'interno di un approccio multidisciplinare.

La riabilitazione vestibolare (VR) è una forma di terapia fisica che utilizza i movimenti della testa e del tronco per migliorare l'equilibrio, tramite la stimolazione del sistema vestibolare e la compensazione centrale: gli esercizi descritti da Brandt-Daroff (B-D) e da Cawthorne-Cooksey rappresentano le forme più comuni di VR. La VR è un metodo di trattamento semplice, economico ed efficace per migliorare il controllo dell'equilibrio e la qualità della vita nei pazienti con BPPV, e sebbene non riduca il tasso di recidiva, probabilmente perché non agisce direttamente sui meccanismi fisiopatologici alla base della BPPV, può comunque aiutare a gestire gli attacchi. [15,17-19]

1.2 Residual Dizziness

1.2.1 Descrizione della patologia

L'efficacia delle manovre di riposizionamento è ben riconosciuta in letteratura. Tuttavia, è importante notare che tale efficacia è misurata comunemente tramite i test posizionali, ovvero tramite la valutazione del nistagmo oggettivo e dei sintomi soggettivi riferiti dal paziente, senza considerare tutte le problematiche associate alla malattia. La CRM infatti risulta molto utile per fornire un rapido sollievo ai sintomi, ma i pazienti spesso possono riferire un'instabilità residua anche dopo la scomparsa delle vertigini tipiche e del nistagmo. Questi sintomi residui (SR), indicati in letteratura comunemente come "residual dizziness", implicano una sensazione non specifica di instabilità, senso di testa vuota/leggera, mal di testa, disorientamento, annebbiamento della vista o sonnolenza. Quindi, è necessario impostare

una valutazione che tenga in considerazione i disturbi fisici, funzionali e psico-emotivi anche dopo un trattamento efficace tramite CRM, in modo da poter gestire adeguatamente questa condizione. Questi sintomi infatti aumentano il rischio di caduta e la paura di cadere, causando importanti limitazioni nella vita quotidiana e nelle attività sociali del paziente. [20,21]

1.2.2 Incidenza e prevalenza

L'incidenza dei SR varia dal 29,6% al 76,9% dei soggetti con BPPV, così come la durata che solitamente va da pochi giorni a qualche settimana, anche se talvolta i sintomi possono persistere anche oltre i 3 mesi, con conseguenze fisiche e psicologiche avverse soprattutto nella popolazione di età superiore ai 65 anni, probabilmente a causa delle comorbidità preesistenti. La presenza di questi sintomi non sembra essere correlata al canale coinvolto né alla tipologia o alla gravità dei sintomi e del nistagmo, ma il fattore causale principale sembra essere legato al tempo intercorso tra l'insorgenza dei sintomi e il trattamento della BPPV tramite manovre, nonché alla presenza di comorbidità, tra cui l'emicrania, anche se ad oggi non esiste ancora completo accordo in letteratura. La presenza di SR, invece, sembra avere un legame significativo con i disturbi d'ansia, infatti alcuni studi hanno evidenziato che soggetti con ansia elevata mostrano vertigini più durevoli e maggiormente disabilitanti anche dopo gli episodi acuti di vertigine. [13,22,23]

1.2.3 Patofisiologia

Nella fase acuta della BPPV la presenza degli otoconi liberi nel canale semicircolare altera la dinamica dell'endolinfa e di conseguenza la sensibilità dei recettori deputati a percepire la variazione del movimento, ma a sua volta modifica anche la funzione degli organi otolitici a causa delle alterazioni a carico della macula. Pur liberando il canale, il trattamento fisico non è in grado di curare un eventuale danno residuo a livello maculare, facendo permanere così il conflitto tra gli input sensoriali afferenti dal sistema vestibolare e visivo. Dopo le manovre, dunque, si può osservare una remissione del nistagmo, ma può permanere una sorta di instabilità posturale residua. Le teorie patogenetiche proposte per spiegare la presenza di SR sono diverse, ma la vera causa è ancora argomento di discussione. [22]

Disfunzione dell'Utricolo

Poiché la BPPV è considerata un disturbo della macula, una disfunzione utricolare rappresenta un possibile fattore causale per l'origine dei SR. Un metodo semplice per rilevare la funzione otolitica di origine utricolare è rappresentato dal test della Visuale Verticale Soggettiva (SVV). In letteratura ci sono molti risultati contraddittori sui risultati di questo test in pazienti con BPPV, alcuni autori riportano variazioni nei valori del SVV immediatamente dopo le CRM. Queste alterazioni però sembrano essere rapidamente reversibili, e in questi casi una disfunzione utricolare potrebbe spiegare solo un disequilibrio di breve durata. Un modo più preciso per valutare la risposta otolitica rispetto al test SVV è l'analisi del riflesso oculo-vestibolare (OVR). I risultati indicano un decremento dell'ampiezza del riflesso OVR nei pazienti con BPPV, questa riduzione si mantiene nel canale affetto anche dopo diverse settimane dopo il trattamento. Questi risultati forniscono le prove che la BPPV di origine idiopatica è associata ad una disfunzione dell'utricolo, probabilmente a causa di un deficit della matrice che incorpora gli otoliti sulla macula, e che potrebbero causare uno squilibrio duraturo dopo la risoluzione della canalolitiassi. [22,24]

Un altro strumento utilizzato per la valutazione della funzione otolitica è l'analisi dei potenziali vestibolari miogeni evocati (VEMP). Il VEMP cervicale (cVEMP) viene utilizzato per valutare la funzione del nervo vestibolare inferiore (testando principalmente la funzione sacculare), mentre il VEMP oculare (oVEMP) esamina la funzione del nervo vestibolare superiore (testando principalmente la funzione utricolare). Precedenti studi hanno identificato che, in pazienti con BPPV, l'insorgenza di sintomi residui è correlata con anomalie nell'oVEMP, ma non del cVEMP, e questi dati sembrano rafforzare l'idea che una disfunzione utricolare possa essere responsabile della presenza di SR a causa della parziale degenerazione delle cellule ciliate presenti nell'utricolo. [25]

Posturografia dinamica

La funzione otolitica può essere indagata anche attraverso l'analisi dei dati raccolti tramite posturografia, ovvero l'analisi dell'oscillazione del corpo determinata dal riflesso vestibolo-spinale. Essa si basa sull'assunto che una disfunzione utricolare sarebbe presente nei pazienti con SR, in quanto questi fanno registrare una maggiore superficie di oscillazione all'esame posturografico post-trattamento rispetto ai soggetti senza residual dizziness. Anche se la posturografia non è in grado di testare la funzione degli otoliti in modo isolato, in quanto il controllo posturale è gestito da un sistema molto più complesso, è importante notare come episodi acuti di BPPV possano portare ad un'instabilità della funzione vestibolare che potrebbe alterare lo schema corporeo e il controllo posturale.

Ritardo nell'adattamento vestibolare

Secondo alcuni autori la genesi dei SR potrebbe risiedere nell'incapacità del sistema vestibolare di riadattarsi rapidamente a un nuovo stato funzionale: la presenza di detriti nel canale semicircolare, infatti, potrebbe alterare la scarica tonica del labirinto interessato portando ad un adattamento centrale che riequilibra l'attività dei nuclei vestibolari nel tentativo di minimizzare l'asimmetria che si è venuta a creare. Questo nuovo equilibrio tende a stabilizzare la perturbazione prodotta dagli otoconi liberi all'interno dei canali semicircolari. Dopo il trattamento tramite manovre di riposizionamento, il SNC abituato ormai alla nuova condizione potrebbe non essere capace di riadattarsi rapidamente allo stato originale, causando vertigini e instabilità residue. L'invecchiamento del sistema vestibolare relativo all'età e la ridotta capacità di compensazione nei pazienti anziani può spiegare la maggiore incidenza di SR in questo gruppo di soggetti. [22,23]

Persistenza di detriti nel canale e BPPV soggettiva

Altri autori suggeriscono che i sintomi residui dopo le manovre di riposizionamento potrebbero essere attribuiti alla persistenza di una piccola quantità di detriti otolitici residui nel canale semicircolare, capaci di provocare vertigini ma insufficienti a provocare una deflessione della cupola, e quindi il nistagmo specifico. [26]

Una condizione simile si ritrova nella forma soggettiva di BPPV. La BPPV soggettiva è un'entità clinica abbastanza comune con caratteristiche cliniche, demografiche e patogenetiche identiche alla BPPV tipica, ma in cui i test posizionali sono positivi solo per vertigine e non per la comparsa di nistagmo. Gli autori attribuiscono la mancanza del nistagmo a forme meno intense di cupololitiasi o canalolitiasi. È noto che la presenza di otoliti liberi nei canali semicircolari è abbastanza comune, ma la loro presenza può anche essere del tutto asintomatica, in quanto le manifestazioni cliniche della vertigine dipendono strettamente dalla densità, dal volume e dal numero delle particelle sospese, che possono variare a seconda del soggetto. Pertanto, il paziente può manifestare sintomi solo se viene superata una certa massa critica: inizialmente quindi, la vertigine può essere l'unica manifestazione clinica, finché con l'aumento dei detriti liberi non si delinea il quadro completo della BPPV. A conferma di questa teoria, il trattamento con le manovre di riposizionamento si è dimostrato altrettanto efficace senza differenze tra pazienti con BPPV soggettiva e BPPV tipica. [27]

Disfunzione autonoma

Alcuni autori sostengono che potrebbe esistere anche una relazione tra SR e una disfunzione autonoma, in quanto il sistema vestibolare, rilevando la posizione del capo e i suoi movimenti, possiede la funzione di inviare importanti informazioni al sistema nervoso centrale per la correzione della pressione sanguigna durante i cambiamenti della posizione del corpo. I pazienti che soffrono di SR dopo un trattamento fisico talvolta presentano una ipotensione ortostatica che potrebbe derivare da una disfunzione del sistema ortosimpatico. In particolare, gli organi otolitici sono responsabili della genesi del riflesso vestibolo-simpatico (RVS) e presumibilmente, una disfunzione utricolare o la persistenza di detriti nel canale interessato, potrebbe interferire con la normale risposta cardiovascolare. L'alterazione del RVS può di conseguenza condurre a difficoltà nel mantenimento della stabilità della pressione arteriosa durante le brusche modificazioni posturali e nel riallineamento spaziale dei vari segmenti corporei. Il contributo del RVS potrebbe essere compromesso nei pazienti con BPPV ed essere una potenziale causa dei sintomi residui riferiti nonostante un trattamento efficace. [38]

Ruolo dell'ansia e VPPP

Se una disfunzione otolitica sembra poter spiegare i sintomi residui di breve durata, la presenza di vertigini persistenti risulta essere principalmente correlata allo stress mentale, che a sua volta è influenzato dalla durata e dalle recidive degli attacchi di BPPV. [24]

È noto che l'ansia svolge un ruolo determinante nelle vertigini: gli intensi episodi di vertigine parossistica, possono rappresentare un evento stressante a causa della gravità dei sintomi e dell'imprevedibilità degli episodi. Numerosi studi mettono in relazione l'ansia e la paura di una recidiva con i sintomi residui, classificando quest'ultimi come espressione di disturbi psicogeni. [13,28]

Tre studi prospettici hanno evidenziato come un alto livello d'ansia registrato durante e dopo gli episodi di neurite vestibolare acuta o BPPV riuscisse a prevedere la persistenza delle vertigini a tre [56], sei [57] e dodici mesi [58]. Un alto livello di vigilanza può essere il processo patofisiologico iniziale che conduce allo sviluppo di vertigine cronica, originariamente descritta come "vertigine posturale fobica" e, più recentemente, "vertigine posturale-percettiva persistente" (VPPP). I sintomi principali di questa condizione sono vertigine non rotatoria e instabilità provocate dalla semplice postura eretta e dall'esposizione a stimoli visivi in movimento. In circa il 70% dei pazienti, una sindrome vestibolare strutturale (ad es. Neurite vestibolare, BPPV) è considerata essere un fattore scatenante la VPPP, che si

sviluppa secondariamente una volta che i sintomi acuti si sono risolti. I SR potrebbero rappresentare proprio i sintomi d'esordio di tale condizione, e se non adeguatamente gestiti, possono condurre alla persistenza di strategie di controllo posturale alterate, cambiamenti dell'integrazione multisensoriale e a una ridotta integrazione corticale dell'orientamento spaziale, di comune riscontro nei pazienti con VPPP. [28]

1.2.4 Valutazione e diagnosi

Oltre ai test posizionali, i pazienti con BPPV dopo un adeguato trattamento tramite CRM, devono essere ulteriormente valutati per l'eventuale comparsa di sintomi residui, di deficit dell'andatura e dell'equilibrio, in modo da prescrivere un trattamento impairment specifico. Questi pazienti dovrebbero anche essere monitorati sul loro stato d'ansia e sulla presenza di stati d'animo negativi in modo da offrire, se necessario, un supporto psicologico adeguato nell'ottica di un trattamento multidimensionale. Inoltre è importante tenere in considerazione che pazienti anziani presentano un peggiore recupero dell'equilibrio dinamico rispetto ai pazienti giovani, e più alti livelli di disabilità con conseguente aumento del rischio di caduta, soprattutto in condizioni in cui gli stimoli visivi e la propriocezione sono alterati. Pertanto risulta cruciale includere delle misure di outcome che tengano in considerazione tutti questi aspetti in modo da gestirli adeguatamente. [20,22]

Dizziness Handicap Inventory (DHI)

Il DHI è il questionario maggiormente utilizzato in clinica per valutare e quantificare la presenza di vertigini e sintomi di disequilibrio. Si tratta di un questionario autosomministrato composto da 25 item suddivisi in tre sottodomini (funzionale, emotivo e fisico) relativi all'impatto della vertigine sulla vita quotidiana, con un punteggio totale che va da 0 a 100 sulla base della frequenza dei sintomi. Nei pazienti affetti da BPPV, il punteggio mostra generalmente un sostanziale decremento subito dopo l'esecuzione delle manovre di riposizionamento, ma non raggiunge quasi mai il livello dei gruppi di controllo sani. Il dominio emotivo mostra i valori più bassi in questi pazienti, e sembra essere il fattore predittivo più rilevante per l'insorgenza di SR. Il DHI ha dei limiti nel valutare le reali prestazioni funzionali nella vita quotidiana, quindi dovrebbe essere associato ad altre scale di valutazione come la "activities balance scale" (ABS) o la "vestibular disorders activities of daily living scale" (VADL) al fine di ottenere una valutazione

completa. Un altro limite nell'uso del DHI è che non include domande specifiche sul senso di confusione, testa leggera o sul lieve mal di testa che spesso vengono riferiti da questi pazienti. [20,22]

Un altro strumento utilizzato per valutare la presenza di SR è la scala visuo-analogica (VAS) che per la sua forma e semplicità di utilizzo è adatta per una somministrazione quotidiana al paziente al fine di monitorare i sintomi durante il periodo di follow-up e ottimizzare la strategia terapeutica. [20,22]

1.2.5 Trattamento

I sintomi residui post-BPPV sono stati descritti solo da pochi anni. Un trattamento adeguato dovrebbe essere proposto in base ai risultati della valutazione fisica e delle misure di outcome somministrate al paziente. [24]

Terapia farmacologica e CBT

L'efficacia della terapia farmacologica è ancora controversa nel trattamento e nella prevenzione dei SR e diversi farmaci sono stati proposti per affrontare questi sintomi. La molecola più utilizzata è la betaistina dicloridrato che riduce l'asimmetria funzionale degli organi vestibolari, migliora il microcircolo del labirinto con un'azione vasodilatatoria e allevia la pressione del fluido endolinfatico.

Le vertigini residue potrebbero causare nervosismo, panico e insonnia e compromettere seriamente la qualità della vita dei pazienti. La presenza di questi sintomi e la prevalenza dei disturbi d'ansia potrebbe giustificare l'impiego di farmaci ad azione ansiolitica. In alternativa la terapia cognitivo comportamentale (CBT) potrebbe rivelarsi uno strumento efficace nel ridurre significativamente il ricorso a farmaci, avendo già dimostrato la sua efficacia nel trattamento della vertigine posturale-percettiva persistente. La CBT si focalizza prevalentemente sul presente, sullo sviluppo di strategie di coping che mirano alla soluzione dei problemi attuali e all'identificazione dei modi distorti di pensare, sulla modificazione di convinzioni irrazionali e sul cambiamento di comportamenti maladattivi. [24,26,29]

La riabilitazione vestibolare

L'approccio tramite riabilitazione vestibolare (RV) include una combinazione di tre diverse componenti dell'esercizio per affrontare gli impairments o le limitazioni funzionali identificate durante la valutazione: (1) esercizi di stabilizzazione dello sguardo; (2) esercizi di abituamento/compensazione e (3) training dell'equilibrio e del passo in diverse condizioni, statiche e dinamiche.

Si ritiene che il meccanismo alla base dell'efficacia della RV si basi sui seguenti tre aspetti: (1) *compensazione* ("abituamento" alla nuova situazione determinata dalla malattia), che si realizza grazie all'effetto compensatorio del SNC, secondo il concetto che l'esposizione ripetuta a uno stimolo provocativo determina una riduzione della risposta sintomatica a tale trattamento; (2) *adattamento*, con lo scopo di migliorare l'interazione visuo-vestibolare (coordinazione occhio-capo), sfruttando i movimenti ripetitivi e provocativi della testa e degli occhi per ridurre l'errore e ripristinare il guadagno del riflesso vestibolo-oculare, e (3) *sostituzione*, che prevede l'utilizzo di strategie utili a sostituire la funzione vestibolare, utilizzando altri sistemi sensoriali, quali la vista e il sistema propriocettivo. [15,17,18]

1.2.6 Scopo della revisione

Ci sono molti studi che indagano la presenza dei fattori di rischio per l'insorgenza dei sintomi residui, considerando il sesso, l'età dei partecipanti, il tempo di insorgenza dei sintomi, il canale coinvolto, la presenza di comorbidità o di disturbi d'ansia e della sfera psicologica. Molti di questi studi sulla base dei risultati ipotizzano un meccanismo patogenetico e tra quelli più accreditati possiamo elencare: la permanenza di residui otolitici nel canale, disfunzioni dell'utricolo, un ritardo nell'adattamento centrale e la presenza di ansia e disturbi psicogeni. Per quanto riguarda il trattamento, ad oggi sono presenti solo revisioni che prendono in considerazione il trattamento farmacologico tramite l'uso di ansiolitici e farmaci ad azione antiossidante e/o vasodilatatoria. L'obiettivo di questo elaborato è quello di indagare l'efficacia delle manovre di riposizionamento e dell'esercizio nel trattamento dei sintomi residui e dei disturbi ad essi associati, secondo il rationale della presenza di residui otolitici, di una disfunzione dell'utricolo e della ridotta capacità di compensazione del sistema nervoso centrale.

2. MATERIALI E METODI

2.1 Obiettivi e quesito di revisione

Per lo sviluppo della seguente revisione sono stati formulati i seguenti quesiti:

- Esistono differenze tra le diverse manovre di riposizionamento canalicolare nel ridurre il rischio di insorgenza, l'intensità e la durata dei sintomi residui, secondo il razionale della permanenza nel canale semicircolare di residui otolitici post-manovra?
- La ripetizione delle manovre è più utile rispetto ad una singola sessione di trattamento?
- La riabilitazione vestibolare aiuta a migliorare l'intensità e la durata dei sintomi residui e i disturbi posturali ad essi associati (sulla base dei meccanismi di compensazione, adattamento e sostituzione cui si basano gli esercizi) in modo da compensare ad una disfunzione utricolare o ad un inadeguato adattamento centrale?

2.1.1 Elaborazione del PICO

Nell'elaborare le strategie di ricerca, è stato utilizzato il modello PICO:

P: Adulti con persistenza di sintomi residui dopo che un adeguato trattamento per la BPPV ha portato alla scomparsa della vertigine e del nistagmo posizionale provocato dal test Dix-Hallpike o dal Roll test.

I: Manovre di riposizionamento (o liberazione) canalicolare descritte da Epley e Semont per il canale posteriore, manovre di Gufoni e Barbecue roll per il canale laterale, o altre manovre e varianti individuate in letteratura.

C: Riabilitazione vestibolare: esercizi di Brandt-Daroff, esercizi di Cawthorne-Cooksey e altre forme di esercizio attivo descritte in letteratura (esercizi di adattamento e di sostituzione/compensazione, esercizi oculomotori e di equilibrio).

O: Outcome primari: frequenza, durata e severità dei sintomi residui; Outcome secondari: equilibrio e controllo posturale statico e dinamico, disabilità, qualità della vita.

2.1.2 Criteri di inclusione

- **Tipologia di studi:** sperimentali o osservazionali con lo scopo di evidenziare l'efficacia di un trattamento di terapia fisica tramite l'utilizzo di manovre di riposizionamento, riabilitazione vestibolare o altra forma di esercizio eseguita in modo supervisionato o a domicilio dal paziente;
- **Tipologia di partecipanti:** uomini o donne adulti (>18 anni), con diagnosi clinica di BPPV (anamnesi e Dix-Hallpike positivo) che presentano sintomi residui soggettivi post-manovra descritti come: sensazione non specifica di instabilità, senso di testa vuota/leggera, mal di testa, disorientamento, annebbiamento della vista o sonnolenza e/o segni oggettivi di instabilità posturale in condizioni statiche e dinamiche;
- **Tipologia di interventi:** manovre di riposizionamento canalicolare eseguite dal clinico o esercizi di riabilitazione vestibolare (esercizi di Brandt-Daroff, esercizi di Cawthorne-Cooksey, esercizi di equilibrio statico, dinamico e gait training, esercizi oculomotori, manovre di riposizionamento eseguite attivamente dal paziente);
- **Tipologia di outcome:** prevalenza, frequenza, durata e severità dei sintomi residui, equilibrio, controllo posturale, disabilità e qualità della vita.

2.1.3 Criteri di esclusione

- Studi in cui viene somministrata una terapia farmacologica in associazione alle manovre di riposizionamento per il trattamento della BPPV;
- Studi che non considerano i test posizionali come criterio diagnostico e di riuscita del trattamento della BPPV;
- Studi in lingua diversa da quella italiana e inglese;
- Pazienti di età minore di 18 anni;
- Pazienti con vertigini derivanti da patologie del sistema nervoso centrale o da altra patologia vestibolare diversa dalla BPPV;

- Altre condizioni neurologiche o patologie gravi concomitanti (es. neuropatia periferica, ictus, morbo di Parkinson, lesioni del sistema nervoso centrale);
- Pazienti con Dix-Hallpike o Roll test negativo alla valutazione iniziale;

2.2 Strategia di ricerca

Ricerca elettronica

Non è stato applicato nessun limite alla data di pubblicazione degli studi. Sono stati selezionati solo studi in lingua inglese. I database elettronici sono stati consultati a partire dal mese di Novembre 2019. La ricerca è stata condotta consultando le seguenti banche dati:

- MEDLINE (attraverso PubMed)
- Cochrane Database (Central, The Cochrane Library)

Anche i titoli nella bibliografia degli articoli che soddisfacevano i criteri di ammissibilità sono stati sistematicamente ricercati per verificarne la rilevanza e, in caso siano risultati idonei, sono stati inclusi nell'elaborato.

Stringa di ricerca

Le specifica stringa di ricerca utilizzata per il database PubMed ha compreso l'uso degli operatori booleani "AND", "OR" ed è riportata qui di seguito:

("benign paroxysmal positional vertigo" OR "BPPV") AND ("Residual dizziness" OR "persistent dizziness" OR "Residual symptom*" OR "Non-specific dizziness" OR "utricle dysfunction" OR "non-vestibular dizziness" OR "dizziness" OR "imbalance*" OR "persistent imbalance" OR "postural control" OR "lightheadedness*") AND ("physical therapy" OR "physiotherapy" OR "exercise*" OR "habituation exercise*" OR "substitution exercise*" OR "adaptation exercise*" OR "vestibular exercise*" OR "vestibular rehabilitation" OR "maneuver*" OR "oculomotor exercise*" OR "canalith repositioning" OR "exercise program*" OR "rehabilitation" OR "therapy*" OR "gaze stability" OR "gaze exercise*")

2.3 Valutazione della validità degli studi (RoB 1)

Tutti gli studi clinici randomizzati controllati che indagano l'utilizzo della riabilitazione vestibolare sono stati valutati al fine di identificare possibili rischi di bias in linea con la metodologia standard della Cochrane Collaboration all'interno dei cinque domini soggettivi del Risk of Bias tool (RoB), come riportato nel Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions.

- Sequence generation (modalità di generazione delle assegnazioni - randomizzazione);
- Allocation concealment (modalità di assegnazione dei soggetti ai vari gruppi);
- Blinding (cecità);
- Incomplete outcome data (dati degli outcome incompleti);
- Selective reporting (errori nel report dei dati);

Della valutazione del rischio di bias negli studi inclusi è stata data una rappresentazione grafica secondo le modalità suggerite dalla Cochrane Collaboration.

3. RISULTATI

3.1 Processo di selezione

3.1.1 Selezione degli studi

Un totale di 499 records sono stati identificati attraverso la ricerca nei database. Di questi, sono stati selezionati 157 studi di possibile interesse per l'elaborato attraverso una lettura dei titoli e degli abstract, inoltre sono stati eliminati i duplicati comuni alle ricerche effettuate nelle diverse banche dati. Infine sono stati reperiti i full-text, e sottoposti a screening per valutarne l'effettiva eleggibilità sulla base dei criteri di inclusione ed esclusione, raggiungendo il numero di 27 articoli inclusi in questa revisione. L'intero processo di selezione è rappresentato graficamente nella flow-chart (Figura 1).

3.1.2 Estrazione dei dati

I dati più rilevanti estratti dagli studi inclusi sono stati raccolti ed elencati nelle apposite tabelle di sintesi dei dati. (Tabella 1, 2)

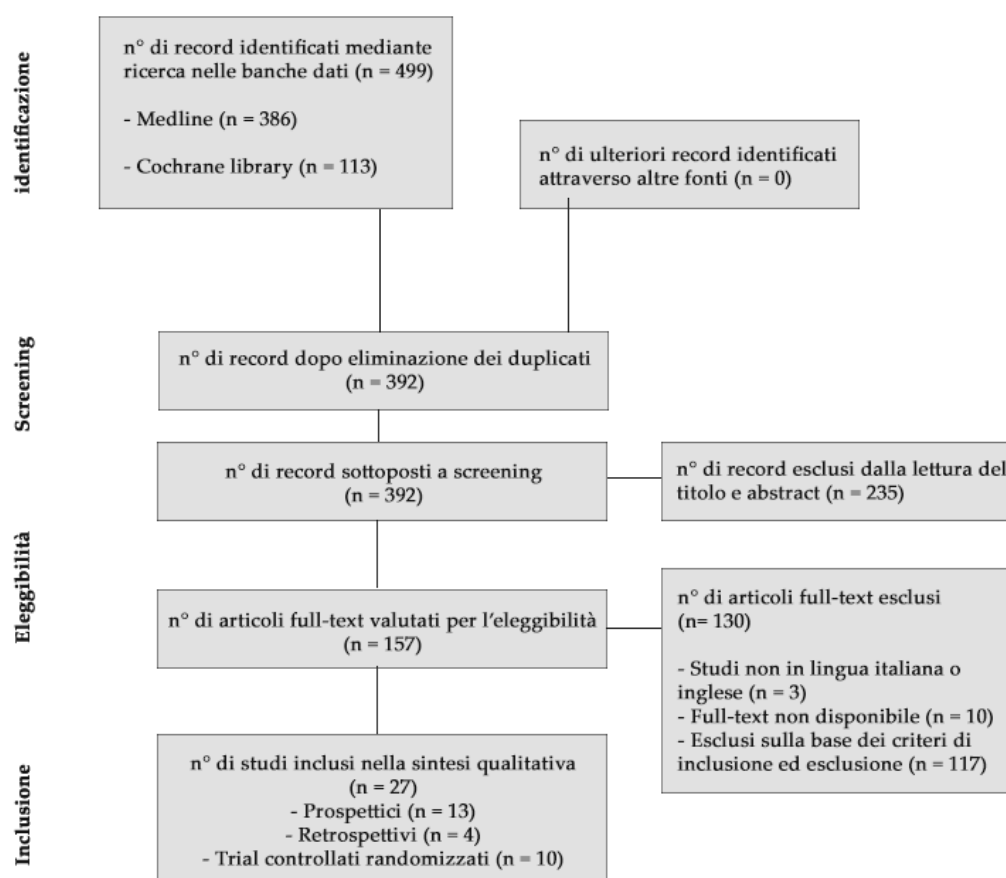


Figura 1: Flowchart riassuntiva del processo di ricerca e selezione degli articoli.

3.2 Caratteristiche degli studi

3.2.1 Studi inclusi

Gli studi inclusi in questa revisione sono 27; di questi, 8 mettono a confronto l'utilizzo di una manovra di riposizionamento canalicolare con una variante o con un'altra forma di trattamento, in dettaglio: 4 studi considerano l'applicazione di una forma di riabilitazione vestibolare in aggiunta alle manovre di riposizionamento [12, 32, 33, 34], 2 studi confrontano due manovre differenti [35, 36], 1 confronta l'efficacia della CRM rispetto ad un trattamento con manovra sham [37] e 1 studio con un gruppo di controllo di soggetti sani. [40] I restanti 19 articoli studiano l'efficacia di una manovra di riposizionamento senza confrontarla con un gruppo di controllo o, in alternativa, si tratta di studi osservazionali volti all'individuazione di un fattore di rischio per l'insorgenza dei sintomi residui. Per quanto riguarda il disegno di studio: 10 sono gli studi sperimentali randomizzati controllati e 17 gli studi osservazionali, di cui 13 prospettici e 4 retrospettivi.

3.2.2 Descrizione dei sintomi residui e outcome

Gli studi esaminati in questa revisione sono molto disomogenei tra loro e presentano delle differenze notevoli per quanto riguarda la prevalenza dei sintomi residui post-manovra, la tabella 2 riassume in dettaglio la manovra utilizzata per il trattamento e il numero di ripetizioni della stessa, la percentuale dei pazienti con sintomi residui ad ogni follow-up, e la descrizione qualitativa dei sintomi.

I sintomi residui sono descritti nella maggior parte degli studi come: una sensazione soggettiva di "testa vuota" (lightheadedness), "instabilità" (unsteadiness) o "disequilibrio" (imbalance), caratterizzata dall'essere continua e persistente, quindi non posizionale e non rotatoria rispetto alla vertigine provocata dalla BPPV. Il questionario di valutazione maggiormente utilizzato per la valutazione dei sintomi residui è il Dizziness Handicap Inventory (DHI) seguito dalla scala visuo-analogica (VAS) per misurare l'intensità del fenomeno vertiginoso. I risultati del DHI estratti dagli studi sono stati raccolti nella tabella 1.

Altri studi, oltre alla valutazione soggettiva da parte del paziente, includono delle misure di outcome per valutare la presenza di alterazioni del controllo posturale in condizioni statiche, dinamiche e funzionali. Gli studi che indagano questi aspetti utilizzano il Balance Master System (BMS) per somministrare al

paziente i test di equilibrio e registrare così le variazioni del centro di gravità durante la loro esecuzione. In particolare, nello studio di Vaduva et al. (2018) [12] l'esame posturografico viene effettuato con il Sensory Organization Test (SOT), che prevede il mantenimento dell'equilibrio in 6 condizioni con differenti informazioni visive. Nel SOT 1 i pazienti mantengono gli occhi aperti, mentre nel SOT 2 mantengono gli occhi chiusi. Nel SOT 3 i pazienti mantengono gli occhi aperti ma l'ambiente circostante si muove secondo uno schema di movimento antero-posteriore (A-P), mentre nelle condizioni SOT 4, 5 e 6, gli input visivi corrispondono rispettivamente a quelli descritti per il SOT 1, 2 e 3, ma in ognuna di esse si associa l'inclinazione del piano di appoggio, in modo da perturbare l'informazione propriocettiva degli arti inferiori e della caviglia. Per ogni condizione SOT, viene misurata l'oscillazione antero-posteriore del centro di gravità da cui poi si ricava un punteggio complessivo (PC), che offre una stima complessiva della stabilità posturale. Le due condizioni che valutano al meglio il sistema vestibolare sono la 5 e la 6: risultati anormali in queste due condizioni infatti, sembrano in grado di riflettere maggiormente l'impatto funzionale che le alterazioni vestibolari periferiche hanno sui pazienti. Nello studio di Ribeiro (2016) [34] l'equilibrio statico viene misurato usando la velocità di oscillazione del Centro di Gravità (CdG) tramite il Clinical Test of Sensory Interaction on Balance modificato (mCTSIB) e la velocità media di oscillazione del CdG (in gradi al secondo) dall'Unilateral Stance (US) test. Il mCTSIB esamina l'oscillazione posturale in quattro condizioni: in equilibrio su una superficie fissa con gli occhi aperti o chiusi e in equilibrio su una superficie instabile (in schiuma) con gli occhi aperti o chiusi. Nell'US test, i soggetti devono mantenere l'equilibrio sulla gamba dominante con gli occhi aperti o chiusi. Ogni prova prevede 3 tentativi di 10 secondi.

L'equilibrio dinamico viene studiato tramite i seguenti test: il Limite di Stabilità (LOS), che quantifica la distanza massima cui il paziente riesce a spostare intenzionalmente il proprio CdG, senza perdere l'equilibrio, il Walk Across (WA), che quantifica la progressione in avanti del passo facendo eseguire al paziente un'andatura casuale sui piatti di forza e il Tandem Walk (TW) che quantifica le caratteristiche del passo facendo camminare il paziente più rapidamente possibile, mantenendo un piede davanti all'altro. L'equilibrio nell'andatura viene valutato tramite il Dynamic Gait Index (DGI), una scala funzionale, composta da otto item che valutano diversi aspetti della deambulazione (andatura a diverse velocità, con movimenti verticali e orizzontali della testa, attraverso degli ostacoli). Anche nello studio di Chang (2008) [32] viene utilizzato il BMS e vengono somministrati alcuni dei test descritti in precedenza.

3.2.3 Tipologia di interventi applicati negli studi

Manovre di riposizionamento canalicolare

Le manovre di riposizionamento canalicolare sono utilizzate in tutti gli studi inclusi nella tesi, in quanto rappresentano il trattamento d'elezione per la gestione della BPPV. Garantiscono una riduzione della vertigine e la scomparsa del nistagmo posizionale, spesso intra-seduta, in circa il 90% dei casi. La manovra di Epley è quella maggiormente utilizzata per il trattamento del canale posteriore, in questa revisione 22 studi utilizzano questa manovra, seppur con delle varianti che riguardano principalmente la prescrizione di restrizioni posturali per 24/48h post-trattamento: viene in genere consigliato al paziente di mantenere una posizione reclinata del tronco e della testa per addormentarsi, di non dormire sul lato affetto, non piegarsi in avanti o fare movimenti bruschi con il capo. In diversi studi la manovra viene considerata "modificata" rispetto all'originale, in quanto spesso non prevede le limitazioni posturali, come originariamente descritto da Epley, e in nessun caso viene somministrato un farmaco sedativo. L'applicazione della manovra viene ripetuta nella stessa sessione da 1 fino ad un massimo di 5 volte o comunque fino alla scomparsa del nistagmo posizionale.

Le altre manovre descritte per il canale posteriore sono: la manovra di Semont (analizzata da 4 studi) e la Gans maneuver (1 studio). Per quanto riguarda il canale laterale, le manovre utilizzate sono: la Gufoni maneuver (4 studi), la Barbeque roll (4 studi), la Lempert roll (2 studi) e la "quick repositioning maneuver" descritta da Li et al. (2015). Il coinvolgimento del canale anteriore è più raro, considerato in 7 studi, viene trattato con la manovra di Epley inversa o la Yacovino maneuver.

L'applicazione dell'oscillazione mastoidea viene considerata in 3 studi: è utilizzata in caso diagnosi di cupololitiasi, con il rationale di migliorare il distacco degli otoliti dalla cupola prima dell'applicazione della manovra di riposizionamento, o come alternativa agli esercizi di Brandt-Daroff.

Le informazioni ricavate dagli studi riguardo la manovra utilizzata, il numero di ripetizioni e la descrizione dei sintomi residui post-trattamento sono state sintetizzate nella tabella 2.

Riabilitazione vestibolare

La riabilitazione vestibolare è somministrata ai pazienti dopo l'esecuzione delle manovre di riposizionamento in 4 studi, nei quali il programma di riabilitazione è personalizzato per il singolo paziente in base agli impairment individuati durante la valutazione, eccetto nello studio di Rodrigues et

coll. [33] dove viene somministrato un protocollo di esercizi standard a tutti i pazienti del gruppo sperimentale. Le sessioni, eseguite sotto la supervisione di un terapeuta, hanno una durata media di 40/60 minuti, mentre la frequenza differisce tra i vari studi: Ribeiro et coll. [34] propongono un protocollo più lungo, che prevede 2 sessioni alla settimana per 12 settimane, segue Chang (2008) [32] con 3 volte alla settimana per 4 settimane e Vaduva (2018) [12] con 8 sessioni giornaliere consecutive. Il protocollo di Rodrigues et coll. differisce dagli altri sia per la tipologia di esercizi sia per il ridotto numero di sedute: esso infatti prevede un trattamento basato sul protocollo modificato di esercizi di Cawthorne e Cooksey composto da 5 sessioni di allenamento che prevedono movimenti della testa e dello sguardo, partendo dalla posizione seduta fino ad arrivare a quella eretta e alla modifica del piano d'appoggio. Inoltre ai pazienti viene data l'indicazione di eseguire gli esercizi anche a domicilio.

Tutti gli esercizi proposti nei 4 studi hanno come obiettivo il miglioramento dell'equilibrio, e si basano sul principio della stimolazione del sistema vestibolare, della stabilizzazione dello sguardo e dell'interazione visivo-vestibolare tramite esercizi oculomotori. Sono studiati per favorire l'adattamento e la compensazione tramite l'alterazione degli input sensoriali visivi e propriocettivi. Le attività funzionali proposte sono utili per facilitare la risposta vestibolo-spinale e aiutare a ritrovare l'equilibrio migliorando la funzione fisica del paziente. In base ai miglioramenti del paziente, il programma viene modificato inter-seduta in modo da aumentare la difficoltà degli esercizi: la progressione prevede il passaggio da occhi aperti ad occhi chiusi, l'utilizzo di superfici instabili, l'aumento della velocità d'esecuzione, i cambi di direzione nel cammino e la riduzione della base d'appoggio. Gli interventi di riabilitazione vestibolare di ogni studio sono descritti in dettaglio in Appendice I.

Tabella 1: dati estratti dagli studi sui valori del questionario Dizziness Handicap Inventory (DHI);

Studio	Gruppi	DHI	Baseline	≤ 1 settimana	2 settimane	1 mese	6 settimane	2 mesi	3 mesi	6 mesi	
Casani 2019	CG (CRM)	DHI-Tot	38.53(±1.19)			24.06 (±0.96)		17.18 (±0.29)			
Rodrigues 2019	EG (CRM + VR)	DHI-Tot	38.82(±1.29)	1.88(±4.02)		0.59			0.59	0.24	
		DHI-P	16.35(±5.75)	0.24(±0.97)		N.d.			N.d.	N.d.	
		DHI-F	14.35(±8.34)	1.29(±2.64)		N.d.			N.d.	N.d.	
		DHI-E	8.12(±5.76)	0.35(±1.45)		N.d.			N.d.	N.d.	
	CG (CRM)	DHI-Tot	46.00(±26.60)	18.13(±21.25)		7.47				3.33	2.27
		DHI-P	17.07(±6.08)	5.87(±7.23)		N.d.				N.d.	N.d.
		DHI-F	16.40(±10.69)	7.60(±8.07)		N.d.				N.d.	N.d.
		DHI-E	12.40(±11.14)	4.67(±9.06)		N.d.				N.d.	N.d.

Ribeiro 2016	EG (CRM + VR) + restrizioni posturali	DHI-Tot	62 (26–84)**	38 (2–72)		12 (4–58)		8 (0–40)	8 (0–18)	
		DHI-P	24 (10–26)	14 (0–26)		10 (0–14)		4 (0–10)	0 (0–8)	
		DHI-F	22 (10–32)	16 (0–24)		4 (2–18)		0 (0–8)	0 (0–6)	
		DHI-E	12 (0–30)	14 (0–28)		8 (0–26)		0 (0–22)	0 (0–14)	
	CG (CRM) + restrizioni posturali	DHI-Tot	40 (22–70)	12 (0–38)		16 (0–32)		20 (8–42)	10 (4–24)	
		DHI-P	16 (12–24)	6 (0–14)		6 (0–12)		6 (0–10)	2 (0–10)	
		DHI-F	18 (4–30)	4 (0–16)		6 (0–12)		8 (0–20)	4 (2–14)	
		DHI-E	10 (2–16)	2 (0–10)		4 (0–10)		4 (0–12)	2 (0–4)	
Faralli 2016 *	Gruppo A (< 4 giorni)	DHI-Tot		18.47(±8.40)						
	Gruppo B (tra 5 e 8 giorni)			21.21(±8.11)						
	Gruppo C (> 9 giorni)			29.26(±8.15)						
Deng 2014	Epley + restrizioni posturali	DHI-Tot		50.96(±5.61)	47.12 (±6.42)	35.49 (±1.91)	20.39 (±7.81)	18.85 (±6.25)		
Martellucci 2016	Gruppo SR post Epley	DHI-Tot	60.6 (±10.96)	24.73(±8.42)						
		DHI-P	19.15 (±4.09)	6.42 (±3.70)						
		DHI-F	24.85 (±4.12)	10.12(±4.09)						
		DHI-E	17.09 (±5.39)	7.76 (±3.60)						

Note: CRM, manovre di riposizionamento canalicolare; DHI, dizziness handicap inventory; DHI-P, aspetto fisico; DHI-F, aspetto funzionale; DHI-E, aspetto emozionale; VRT, riabilitazione vestibolare; EG, experimental group; CG, control group; L'errore standard è descritto tra parentesi (±n); le scritte in grassetto indicano la significatività statistica del risultato tra i gruppi al follow-up considerato (p<0.05); * i tre gruppi differiscono per la durata della BPPV prima del trattamento tramite CRM, la durata è indicata tra parentesi; ** nello studio di Ribeiro (2016) i valori rappresentano la mediana, tra parentesi è descritto l'intervallo di variabilità; Lo studio di Tirelli 2016 [53] non viene incluso in tabella perché non descrive adeguatamente i risultati del questionario.

Tabella 2. Caratteristiche degli studi inclusi che applicano manovre di riposizionamento canalicolare indicando, quando possibile, il numero di manovre utilizzato e la descrizione della qualità e della durata dei sintomi residui.

Studio	Manovra e follow-up	Varianti	Numero di Manovre	% SR < 3 giorni	% SR 7 - 14 giorni	% SR > 1 mese	Sintomi residui
Martellucci 2016	Epley Follow-up: 3 giorni	N.d.	- 1 manovra (n=60)	22 (36.7%)			Senso di instabilità o testa vuota/leggera e/o vertigine non rotatoria con nistagmo non presente.
			- 2 manovre (n=22)	10 (45.45%)			
			- 3 manovre (n=4)	01 (25%)			
			Totale (n=86)	33 (38.37%)			

Seok 2008	Epley per PC-BPPV; reverse Epley maneuver e barbecue roll per AC e LC BPPV, rispettivamente Follow-up: 2-3 giorni	- Restrizioni posturali: dormire sul lato sano durante la notte. Auto trattamento tramite esercizi di Brandt-Daroff per il canale posteriore; - Per cupololitiasi del canale posteriore applicazione di vibrazioni mastoidee o esercizi di Brandt-Daroff prima della CRM	- 1 manovra (n=40) - 2 manovre (n=6) - 3 manovre (n=3) Totale (n=49)	23 (57.5%) 04 (66.7%) 03 (100%) 30 (61%)			Senso di testa leggera o instabilità continua o intermittente. Durata media SR: 16.4±17.6 giorni (range= 2-80 giorni, mediana= 10 giorni).
Teggi 2010	Semont maneuver per PC-BPPV; m-Epley per AC-BPPV; Gufoni e Lempert roll per LC-BPPV Follow-up: 2 giorni	N.d.	- 1 manovra (n=20) - 2 manovre (n=24) - 3 manovre (n=16) Totale (n=60)	07 (35%) 09 (37.5%) 06 (37.5%) 22 (36.7%)			Senso di instabilità o testa vuota/leggera e/o vertigine non rotatoria con nistagmo non presente. Durata media SR: 13.4±7.5 giorni
Teggi 2013	Semont maneuver per PC-BPPV; m-Epley per AC-BPPV; Gufoni e Lempert roll per LC-BPPV Follow-up: 2 giorni	N.d.	- 1 manovra (n=37) - 2/3 manovre (n=38) - > 3 manovre (n=15) Totale (n=90)	11 (29.7%) 12 (31.6%) 05 (33.3%) 28 (31.1%)			Senso di instabilità o testa vuota/leggera e/o vertigine non rotatoria con nistagmo non presente. Durata media SR: 12 giorni.
Dispe nza 2019	Gans manoeuvre (PSC), Gufoni manoeuvre (LC), Yacovino manoeuvre (AS). Follow-up: 1-2 settimane	N.d.	- 1 manovra (n=83) - > 1 manovre (n=65) Totale (n= 148)	34 (41%) 51 (78.5%) 85 (57.4%)			Senso di instabilità o testa vuota/leggera e/o vertigine non rotatoria con nistagmo non presente.
Martel lucci 2019	Epley Follow-up: 7 giorni	N.d.	- 1 manovra (n=29) - > 1 manovre (n=18) Totale (n= 47)	06 (20.7%) 07 (38.9%) 13 (27.7%)			Senso di instabilità o testa vuota/leggera e/o vertigine non rotatoria con nistagmo non presente.
Jalali 2019	Epley Follow-up: 7 giorni	N.d.	- Totale (n= 117)	88 (75.2%)			Sensazione di testa leggera, vertigine o instabilità intermittente in assenza del nistagmo.

Tirelli 2016	Epley (PC) o Lempert (LC) maneuver Follow-up: 2 settimane	N.d.	- 1 manovra (Totale n= 292)		178 (67.9%)		Pazienti senza nistagmo, vertigine rotatoria e nausea ai test posizionali ma con punteggio alla DHI >30.
Froehling 2000	Epley o sham Follow-up: 9.5±2.5 giorni (CRM) e 10.2±5.6 giorni (sham).	Restrizioni posturali, incluso l'uso di un collare.	1-5 manovre (n=24) Manovra sham (n=26)		4 (16.7%) 5 (19.2%)		Risposta del paziente alla domanda "Senti che la vertigine è completamente risolta?"
Ruckenstein 2007	Epley Follow-up: 14 giorni	Il gruppo B utilizza oscillazione mastoidea in aggiunta alla CRM	CRM + oscillazione (n=69) Solo CRM (n=68)		32% 40%		Sintomi residui di disequilibrio e testa leggera.
Faralli 2016	Epley Follow-up: 7 giorni	N.d.	Da 1 a 5 manovre Totale (n = 116)		41 (35.3%)		Disequilibrio senza vertigine posizionale.
Kim 2014	Epley (PC), reverse Epley (AC) e Barbecue roll (LC). Follow-up: 1 settimana	- I pazienti con LC-BPPV geotropa sono sottoposti a restrizioni posturali: dormire sul lato sano la notte successiva. - Ai pazienti con LC-BPPV apogeotropa viene somministrata la vibrazione mastoidea o gli esercizi di Brandt-Daroff prima della CRM	Totale (n = 58)		25 (43%)		Vertigine non-specifica, caratterizzata da senso di testa vuota continuo o intermittente. Durata SR: 3.4 giorni (range = 1.4-6.7giorni, SD 2.1) dalla prima CRM fino al prossimo follow-up.
Wei 2018*	Epley (AC), (PC), Barbecue (LC) Follow-up: 1 settimana, 1 e 3 mesi	N.d.	1 manovra (follow-up 1 sett.) (n=89) > 1 manovra (follow-up 1 mese) (n=124) > 2 manovre (Totale n=127)		48 (37.80%)	13 (10.24%) 0	Senso di instabilità prolungata nel tempo.
Von Brevern 2006	Epley (PC) Follow-up: 9.1 giorni (1-20) e 4 - 7 settimane	N.d.	Totale (n= 12)		10/12 (83.3%)	3/10 (30%)	Lieve disequilibrio prolungato.
Asawavichianginda	Group A: Epley maneuver Group B: Gruppo di	Restrizioni posturali: mantenere la testa in			1 sett: 16/24 (66.7%)	1 mese: 15/31 (48.4%) 3 mesi: 15/26 (57.7%)	Assenza di nistagmo ma persistenza di sintomi

2000**	controllo, no trattamento Follow-up: 1 - 2 settimane, 1 - 2 - 6 mesi	posizione neutra per 48 ore, anche durante il sonno.	Epley maneuver (n= 42) Control group no treatment (n= 43)		2 sett: 20/31 (64.5%) 1 sett: 19/20 (95%) 2 sett: 19/25 (76%)	6 mesi: 14/23 (60.9%) 1 mese: 16/23 (69.5%) 3 mesi: 16/21 (76.2%) 6 mesi: 11/18 (61.1%)	soggettivi riferiti dal paziente.
Vaduv a 2018	Epley (PC); Gufoni (LC); Hain-Yacovino (AC) Follow-up: 1 mese	N.d.	1 CRM (n = 229) >1 CRM (n = 132) Totale (n = 361)			41 (17.9%) 66 (50%) 107 (29.6%)	Testa leggera, disequilibrio o altri disturbi dell'equilibrio senza una vera vertigine rotatoria e con test posizionali negativi.
Deng 2014	Epley maneuver; Follow-up: a 3 giorni e fino alla completa risoluzione dei sintomi.	Restrizioni posturali per alcuni giorni.					Testa leggera o/e instabilità intermittente. Durata SR: 25.32 ± 8.34 giorni

Note: PC, canale posteriore; LC, canale laterale; AC, canale anteriore; CRM, manovra di riposizionamento canalicolare; "Numero di manovre": è descritto il numero di manovre utilizzate, tra parentesi il totale dei pazienti trattati con quelle manovre; *dopo il primo trattamento con 1 manovra i pazienti ripetono la manovra ogni settimana fino alla risoluzione dei sintomi. ** gli autori non descrivono il numero di CRM utilizzate, i risultati ai follow-up vengono descritti con la seguente formula: pazienti con SR / pazienti con Dix-Hallpike negativo.

4. Discussione

4.1 Effetti del trattamento tramite manovre di riposizionamento

Dopo l'esecuzione delle manovre di riposizionamento la permanenza di una piccola parte di residui otolitici nel canale potrebbe non essere più in grado di provocare il tipico nistagmo posizionale che si osserva nei pazienti con BPPV, ma la loro presenza, però, potrebbe comunque provocare un senso di instabilità residua ed al momento è una delle teorie patogenetiche più accreditate per la spiegazione dei sintomi residui. In questo senso alcune manovre potrebbero essere più efficaci di altre nel rimuovere accuratamente dal canale ogni detrito rimanente, o in alternativa, l'esecuzione di più manovre o l'aggiunta di una vibrazione mastoidea, potrebbe essere giustificata per una maggiore efficacia del trattamento.

4.1.1 Confronto tra manovre di riposizionamento

Gli studi che confrontano direttamente l'efficacia di manovre differenti sono 2: lo studio di Toupet (2012) [35], che confronta gli effetti a breve termine della manovra di Epley rispetto alla manovra di Semont-Toupet e lo studio di Ruckenstein (2007) [36] che indaga l'efficacia dell'aggiunta dell'oscillazione mastoidea alla manovra di Epley, rispetto alla sola manovra. Nello studio di Toupet (2012) gli autori chiedono ai pazienti di valutare l'intensità della vertigine rotatoria (vertigo) in modo distinto dall'intensità del senso di instabilità residua (dizziness). Dopo il trattamento si assiste ad una riduzione dell'intensità della vertigine in entrambi i gruppi, ma senza differenze statisticamente significative. Invece per quanto riguarda il livello di instabilità residua, i pazienti trattati con Epley mostrano valori maggiori nei primi 3 giorni post-trattamento. L'utilizzo di restrizioni posturali non sembra influenzare i sintomi nella prima settimana di osservazione, invece si registrano delle differenze nel numero di manovre terapeutiche utilizzate: i pazienti trattati con 2 o 3 manovre presentano un maggior senso di instabilità post-trattamento rispetto a chi riceve la manovra solo una volta. Per quanto riguarda l'oscillazione mastoidea, Ruckenstein et coll. (2007) indagano la presenza dei SR con un follow-up di 14 giorni: i sintomi residui sono presenti nel 32% dei pazienti trattati con vibrazione e nel 40% dei pazienti trattati senza vibrazione, nonostante ci sia una differenza tra i due gruppi, i risultati non sono statisticamente significativi ($p > 0.1$).

In questa revisione solo altri due studi utilizzano la vibrazione mastoidea, con una prevalenza di sintomi residui del 43% a 2 settimane di follow-up nello studio di Kim (2014) [38] e del 61% a 3 giorni post-trattamento nello studio di Seok (2008) [39].

4.1.2 Restrizioni posturali

Gli studi di Froehling (2000), Kim (2014), Seok (2008), Asawavichianginda (2000) e Deng (2014) [37, 38, 39, 40, 41] hanno in comune l'utilizzo delle restrizioni posturali (RP) post-trattamento, Froehling et al. propongono anche l'uso di un collare per limitare il movimento della testa.

Se consideriamo follow-up molto brevi, lo studio di Seok (2008) mostra che il 61% dei pazienti presenta SR nei primi 3 giorni post trattamento. Al contrario, gli studi di Teggi (2010, 2013) [42, 43] e Martellucci (2016) [23], che non utilizzano le restrizioni posturali, mostrano una presenza di sintomi residui, rispettivamente del 36,7%, 31,1% e 38,4% nei primi 3 giorni di follow-up. Questa differenza potrebbe derivare dal fatto che i pazienti sottoposti a restrizioni posturali possono andare incontro ad alcuni disturbi dovuti alle limitazioni imposte, come ad esempio: disturbi del sonno, difficoltà nello svolgimento delle attività quotidiane, e aumento della stiffness cervicale [30].

Inoltre anche la durata dei sintomi è minore negli studi che non utilizzano RP. Vediamo che negli studi di Deng (2014) e Seok (2018) la durata media è rispettivamente di 25,32 ($\pm 8,34$) e 16,4 ($\pm 17,6$) giorni, rispetto agli studi di Teggi (2010, 2013) che mostrano una durata media di 12 e 13,4 ($\pm 7,5$) giorni.

Stessi risultati emergono anche se si prendono in considerazione periodi di follow-up più lunghi, negli studi di Kim (2014), Asawavichianginda (2000) i sintomi residui sono presenti rispettivamente nel 43% e 64,5% dei pazienti dopo 2 settimane. Inoltre nello studio di Asawavichianginda et al. a distanza di 1 mese ancora circa la metà dei pazienti presenta dei sintomi di instabilità residua. Se consideriamo invece gli studi che non applicano le restrizioni posturali vediamo che i risultati sono molto eterogenei: la prevalenza a 2 settimane varia da 27,7% al 83,3%, e oltre le 4 settimane da 10 a 30%.

4.1.3 Ripetizione delle manovre di riposizionamento

Sono 8 gli studi in questa revisione che descrivono il numero di manovre utilizzate per il trattamento della BPPV: Vaduva (2018), Seok (2008), Teggi (2010-2013), Martellucci (2016-2019), Wei (2018) e Dispenza (2019). [12, 39, 42, 43, 23, 45, 46, 47] I risultati dei singoli studi sono descritti in dettaglio nella Tabella 2.

Vaduva et coll. (2018) nel loro studio dimostrano che i sintomi residui sono correlati al numero di manovre cui viene sottoposto il paziente in prima seduta. Hanno osservato che un'instabilità residua è presente nella metà dei pazienti che necessitano di più di una manovra, e che invece i pazienti sottoposti ad una sola CRM presentano una prevalenza di sintomi residui solo nel 17,9% dei casi. Stessi risultati emergono dallo studio osservazionale di Dispenza (2019) che evidenzia come i pazienti che vengono sottoposti a più di una manovra di riposizionamento nella stessa sessione presentano un maggior rischio di sviluppare SR nel periodo post-manovra. Nel loro studio il 41% dei pazienti sottoposti ad 1 manovra presenta SR, mentre la prevalenza tende ad aumentare fino al 78% dei pazienti che necessitano di 2 o più manovre. Inoltre nello studio viene fatto notare come tra gli 85 pazienti che presentano sintomi residui, 36 di loro rientrano nei criteri diagnostici per una diagnosi di BPPV soggettiva (s-BPPV), mentre solo 2 pazienti senza SR presentano s-BPPV al follow-up, avvalorando la teoria che una piccola parte di residui otolitici possa causare vertigini senza evocare il nistagmo.

Risultati contrastanti possono essere estratti dagli studi di Martellucci (2016, 2019), Seok (2008) e Teggi (2010, 2013), che invece non mostrano differenze statisticamente significative in termini di prevalenza tra i pazienti trattati con 1 CRM rispetto a quelli sottoposti a più sessioni di trattamento.

Nello studio di Wei (2018) i pazienti che riferiscono SR post-manovra ad un follow-up di una settimana, vengono sottoposti ad un'ulteriore manovra ogni 7 giorni fino alla completa risoluzione dei sintomi residui. La prima settimana il 37,8% dei pazienti guariti presenta SR, la percentuale si riduce a 10,24% ad 1 mese e ad una completa risoluzione dei sintomi in 5 settimane. Secondo gli autori la presenza di residui otolitici nel canale potrebbe causare la persistenza di sintomi residui, e quindi la ripetizione della manovra di riposizionamento porterebbe ad una completa pulizia del canale e alla conseguente scomparsa dei sintomi.

È interessante notare come gli studi che mostrano delle differenze significative sono anche quelli con un campione di studio più numeroso: 127 pazienti nello studio di Wei (2018), 148 nello studio di Dispenza (2019) e infine lo studio di Vaduva (2018) con il campione più numeroso della revisione, di 361 pazienti.

Gli studi però risultano eterogenei per la tipologia di manovra utilizzata nel trattamento del canale posteriore: la manovra di Epley viene utilizzata negli studi di Martellucci (2016-2019), Vaduva (2018), Seok (2008) e Wei (2018), la manovra di Semont da Teggi (2010, 2013) e la manovra di Gans da Dispenza (2019).

4.2 Effetti della riabilitazione vestibolare

In questo sottogruppo rientrano i 4 studi che considerano un programma di riabilitazione vestibolare nel trattamento dell'instabilità residua: Chang (2008), Ribeiro (2016), Vaduva (2018) e Rodrigues (2019).

Nello studio di Vaduva et al. gli autori sottopongono a posturografia dinamica computerizzata (CPD) i pazienti che presentano sintomi residui dopo un mese dalla risoluzione della BPPV, e somministrano un programma riabilitativo solo a chi presenta un determinato pattern vestibolare alla CPD.

Gli altri studi invece prevedono un confronto tra 2 gruppi: il gruppo di controllo sottoposto al trattamento tramite manovra di riposizionamento, e il gruppo sperimentale a cui in aggiunta viene somministrato un protocollo di riabilitazione vestibolare. Tutti gli studi utilizzano la manovra di Epley modificata per il trattamento della BPPV. Per quanto riguarda la riabilitazione vestibolare, solo lo studio di Rodrigues (2019) prevede un programma di trattamento standardizzato e unico per tutti i pazienti, basato sul protocollo di esercizi modificato di Cawthorne e Cooksey. Gli altri studi invece adattano il trattamento in base alle disfunzioni individuate alla valutazione iniziale. La descrizione dettagliata degli interventi è disponibile in Appendice I.

Nello studio di Chang (2008) i dati sull'equilibrio statico vengono raccolti tramite il Balance Master System, misurando la velocità di oscillazione del centro di gravità in due diverse condizioni: mantenimento della posizione bipodale su una superficie foam ed equilibrio in monopodale sulla gamba dominante. Una minor velocità del CdG equivale a migliori risultati in termini di stabilità. L'equilibrio dinamico ed il cammino vengono misurati tramite il Tandem Walk test e il Dynamic Gait Index (DGI). Ai soggetti inoltre viene chiesto di valutare l'intensità della loro vertigine su una scala VAS (0-10 cm). Ad un follow-up di 2 settimane i pazienti sottoposti al trattamento di riabilitazione vestibolare mostrano una velocità minore del CdG per quanto riguarda l'equilibrio su superficie foam e il mantenimento dell'equilibrio su una gamba, entrambi ad occhi chiusi, ($p < 0.01$), i miglioramenti si mantengono statisticamente significativi anche alla valutazione dopo 4 settimane ($P < 0.01$). Non sono state

riscontrate differenze significative intra o inter-gruppo sul mantenimento dell'equilibrio sulla superficie di foam con gli occhi aperti e nel test del cammino in tandem. Probabilmente, in questa condizione, i pazienti sembrano essere in grado di utilizzare gli input visivi per rilevare i cambiamenti posturali e di conseguenza compensare il deficit di equilibrio. I risultati del DGI mostrano a 2 e 4 settimane miglioramenti significativi all'interno di entrambi i gruppi, e inoltre i pazienti del gruppo sperimentale mostrano dei risultati migliori rispetto al gruppo di controllo dopo 4 settimane ($p < 0.05$). Riguardo l'intensità della vertigine rilevata con la VAS, si evidenziano miglioramenti all'interno di entrambi i gruppi senza alcuna differenza significativa tra essi. Questi risultati differiscono dalle conclusioni di Rodrigues et al., che invece, confrontando i valori della VAS, hanno osservato che il gruppo sottoposto a riabilitazione presenta un livello di vertigine inferiore rispetto al gruppo di controllo, e questa differenza si mantiene significativa per i successivi 3 mesi di follow up. Gli stessi autori confrontando i valori del Dizziness Handicap Inventory, evidenziano che il gruppo sperimentale presenta valori inferiori in tutti gli aspetti del questionario (fisico, funzionale ed emotivo) al termine del trattamento, con raggiungimento di una differenza statisticamente significativa durante i 6 mesi di follow-up. Questi dati dimostrano che il gruppo che ha eseguito gli esercizi oltre alle manovre di riposizionamento ha ottenuto maggiori benefici dal trattamento, e che questi risultati rimangono stabili anche a distanza di tempo.

Nello studio di Ribeiro (2016), i pazienti nel gruppo sperimentale ricevono un programma personalizzato di riabilitazione vestibolare, due volte la settimana, per un periodo di 12 settimane. Lo studio prende in considerazione una popolazione anziana, a partire da 65 anni in su. I risultati post-trattamento indicano che non ci sono differenze tra i due gruppi per quanto riguarda l'equilibrio statico misurato tramite Clinical Test of Sensory Interaction on Balance modificato (mCTSIB). Questo risultato differisce da quello dello studio di Chang et coll. che invece rilevavano dei miglioramenti significativi del gruppo sperimentale nella velocità dell'oscillazione del CdG su superficie in schiuma ad occhi chiusi. Riguardo l'equilibrio dinamico troviamo invece differenze significative a 9 e 13 settimane nella valutazione della massima escursione del Limite di Stabilità (LOS), a 5 e 9 settimane nel Walk Across (WA) test, a 13 settimane nella velocità di oscillazione al tandem walk e a 5 e 13 settimane nel DGI. Diversamente rispetto ai risultati dello studio di Rodrigues, tra i due gruppi non si evidenziano differenze nella qualità della vita misurata con questionario DHI e nell'intensità di vertigine misurata con scala VAS ad una, cinque, nove e tredici settimane.

Nello studio retrospettivo di Vaduva (2018) tutti i pazienti che presentano SR dopo l'esecuzione della manovra vengono sottoposti ad un esame di posturografia dinamica computerizzata tramite il Sensory

Organization Test (SOT). Nello studio, tra i pazienti che presentano SR, il 28% presenta un pattern vestibolare alla CPD, e cioè un punteggio al di sotto della norma nelle condizioni 5 e 6 del test. Questi pazienti vengono trattati con un protocollo di esercizi personalizzato sulla base dei risultati del test, che prevede 8 sessioni di riabilitazione consecutive. Tutti i pazienti sottoposti al protocollo di esercizi dimostrano di beneficiare dal trattamento, ottenendo una normalizzazione dei risultati della CPD, passando da una media di 55.9 nel punteggio complessivo pre-trattamento, a 69.4 post-trattamento. I pazienti sottoposti alla terapia riabilitativa riportano inoltre un miglioramento dei loro sintomi soggettivi di vertigine.

5. CONCLUSIONI

Le manovre di riposizionamento canalicolare rappresentano ad oggi il trattamento di elezione per i pazienti con vertigine posizionale parossistica benigna, come dimostrato da diverse revisioni e metanalisi, garantendo la riuscita del trattamento in oltre il 90% dei casi [7, 13, 15]. Nonostante ciò dopo il trattamento tramite manovre di riposizionamento, un'alta percentuale di pazienti continua a percepire un senso di instabilità e una sensazione di vertigine diversa da quella provocata tipicamente dagli attacchi acuti di BPPV o evocata dai test posizionali. Questa condizione in alcuni casi potrebbe risolversi spontaneamente o protrarsi per lungo tempo fino a cronicizzare e/o rappresentare l'esordio di condizioni cliniche più complesse come la vertigine posturale-percettiva persistente (VPPP). [24, 28]

Nella valutazione dei pazienti che presentano questa sintomatologia bisognerebbe affidarsi a degli strumenti che considerino anche il vissuto soggettivo del paziente, in quanto sono di comune riscontro disturbi e limitazioni nelle attività di vita quotidiana che potrebbero impedire la completa guarigione e far permanere uno stato di disabilità a lungo termine, specialmente nei soggetti anziani. [2] Inoltre per una corretta impostazione del trattamento è necessario individuare i fattori di rischio che causano il persistere della patologia. In questo senso è essenziale integrare una valutazione che preveda l'utilizzo di strumenti quali i patient-reported outcome measures (Prom), in grado di fornire il punto di vista del paziente sulla malattia, che non può essere rilevato con una misurazione clinica, ma che può essere importante per favorire l'aderenza al trattamento. Gli strumenti attualmente più utilizzati sono la Dizziness Handicap Inventory e la VAS: la prima, divisa in tre sottoscale (fisica, emotiva e funzionale), permette di valutare l'effetto delle vertigini sulla qualità della vita e la seconda consente di indagare la presenza e l'intensità di eventuali sintomi residui.

Relazione con i disturbi d'ansia

La presenza di SR non sembra essere correlata né al canale semicircolare coinvolto, né all'intensità dei sintomi o del nistagmo pre-trattamento con CRM, ma il principale fattore causale sembra essere invece legato alla durata della vertigine prima della risoluzione della BPPV, e inoltre sembra esserci una correlazione importante con la presenza concomitante di disturbi d'ansia. [22]. È comune, infatti, per i soggetti ansiosi sperimentare una sensazione di capogiro che, pur non costituendo una vera e propria forma di vertigine, può essere del tutto sovrapponibile in termini di percezione soggettiva, ai sintomi residui descritti dai pazienti dopo il trattamento della BPPV. [59, 60] Inoltre, fino al 20% dei pazienti con

ansia presenta “vertigine posturale fobica” (PPV), che costituisce una sindrome vestibolare funzionale in cui anche dopo la guarigione dalla patologia, permane la paura che determinate posizioni possano esacerbare ulteriori episodi vertiginosi. [61, 62] Tutto ciò può offrire una possibile spiegazione per la genesi dei SR in una certa percentuale di pazienti. In particolare i soggetti più colpiti da questa forma di vertigine sembrano essere gli anziani che presentano effetti psicologici e sociali avversi dovuti alla difficoltà nello svolgimento delle attività quotidiane o all’aumento della paura data dal rischio di caduta. [63] Una valutazione che preveda uno screening per i sintomi di ansia e depressione permetterebbe quindi di distinguere tra i pazienti che presentano sintomi residui legati a disturbi psicogeni da quelli in cui la causa è legata a fattori prevalentemente organici, e permetterebbe inoltre una migliore prognosi e qualità del trattamento. Dai risultati di questa revisione si evince come l’utilizzo di restrizioni posturali possa causare un aumento del livello di disabilità del paziente, specialmente nei primi giorni dopo il trattamento, impedendo la normale esecuzione delle attività quotidiane. Inoltre i pazienti sottoposti a restrizioni posturali presentano complessivamente una prevalenza e una durata dei sintomi residui maggiore, rispetto agli studi dove le RP non vengono applicate [37, 38, 39, 40, 41]. Le restrizioni quindi non dovrebbero essere considerate nel trattamento dei pazienti con BPPV, ma al contrario, questi dovrebbero essere incoraggiati a riprendere le proprie attività nel minor tempo possibile e dovrebbero essere esortati a muovere il collo per evitare un aumento della stiffness muscolare. [30]

Persistenza di residui otolitici

Uno degli obiettivi del presente elaborato era quello di valutare se la ripetizione delle manovre di riposizionamento fosse utile per ridurre la prevalenza dei sintomi residui, basandosi sull’assunto che una certa percentuale di residui otolitici possa rimanere all’interno del canale anche dopo l’esecuzione delle manovre. I residui otolitici rimanenti non sarebbero in grado di provocare il nistagmo posizionale, ma sembra che possano comunque alterare la fisiologica dinamica dell’endolinfa che, interferendo con gli input sensoriali dei recettori vestibolari, causerebbe un senso di instabilità residua al paziente [26]. Comunemente un paziente con BPPV si considera guarito se non presenta più i segni obiettivi misurabili di nistagmo posizionale che caratterizzano gli attacchi acuti di vertigine. Nonostante ciò, esiste una forma di BPPV, definita soggettiva (s-BPPV), in cui i pazienti mostrano la stessa storia clinica della BPPV oggettiva e la stessa positività ai test posizionali, eccetto per la presenza del nistagmo. [27] Questa forma di BPPV è molto frequente nei pazienti con sintomi residui come evidenziato dallo studio di Dispenza (2019), in cui oltre la metà dei pazienti con SR presenta una diagnosi di s-BPPV al follow-up, ma lo stesso

non si evidenzia nei pazienti senza SR. Queste evidenze dimostrano come per lo sviluppo della sintomatologia e per la comparsa dei segni oggettivi sia necessaria una determinata “quantità soglia” di otoliti dispersi nel canale, sotto la quale potrebbero non presentarsi i segni e i sintomi specifici. Teoria confermata da studi su cadavere che hanno mostrato che una piccola presenza di detriti otolitici può essere presente anche in pazienti che non hanno mai sofferto di vertigine. [11] L’osservazione del nistagmo quindi potrebbe non rappresentare il metodo valutativo migliore per individuare o meno la presenza di otoliti liberi nel canale e, di conseguenza, nemmeno determinare la completa guarigione del paziente dalla BPPV. Dallo studio di Vaduva et al. (2018) [12] si evince che i pazienti maggiormente a rischio di sviluppo di sintomi residui sono coloro che necessitano di più manovre per la negativizzazione del nistagmo, e ciò potrebbe essere causato da una maggiore massa di otoliti nei canali semicircolari, che rende più difficile il loro completo riposizionamento con una sola sessione di trattamento. Ripetere le manovre anche in assenza di nistagmo potrebbe quindi essere utile per ridurre i sintomi residui del paziente, come evidenziato dallo studio di Wei et al. (2018) [46], che mostrano una risoluzione totale dei sintomi dei pazienti ripetendo le CRM ogni settimana. Dal punto di vista del trattamento è quindi consigliato seguire settimanalmente il paziente fino alla completa risoluzione dei sintomi e, specialmente nei pazienti che necessitano di più manovre alla prima sessione, la ripetizione delle CRM rappresenta una valida opzione di trattamento per i sintomi residui.

Deficit dell’equilibrio e meccanismi di compensazione

In letteratura la riabilitazione vestibolare mostra dei risultati soddisfacenti sia nel miglioramento della qualità della vita che dell’equilibrio e del controllo posturale dei pazienti che soffrono di disfunzioni vestibolari, nei pazienti con disfunzioni croniche i miglioramenti si vedono anche nel dominio emozionale e nell’esecuzione delle attività di vita quotidiana. [64] I quattro studi [12, 32, 33, 34] di questo elaborato che utilizzano una forma di riabilitazione vestibolare hanno l’obiettivo comune di valutare se l’integrazione di un programma di riabilitazione vestibolare sia efficace anche in quei pazienti che soffrono di sintomi residui dopo BPPV, nel ridurre la durata dei sintomi e nel miglioramento del controllo posturale. Secondo gli autori la persistenza di tali alterazioni dell’equilibrio potrebbe essere causata da una disfunzione utricolare sottostante e sostenuta da un ritardo nei meccanismi di compensazione centrale. La popolazione più soggetta a queste alterazioni è quella anziana, a causa dell’invecchiamento delle cellule sensoriali vestibolari, e di un sistema nervoso che possiede ridotte capacità plastiche. I pazienti con più di 65 anni sono quindi più a rischio per lo sviluppo di patologie vestibolari e per la

persistenza dei sintomi residui a lungo termine. Nonostante ciò, come dimostrato anche dai lavori di Ribeiro (2016) e Vaduva (2018), anche i pazienti anziani ottengono dei miglioramenti significativi dalla riabilitazione vestibolare, in particolare nelle attività dinamiche e nella deambulazione. Questi risultati dimostrano che la capacità di riparazione e adattamento del sistema vestibolare rimane efficace anche nei pazienti in cui i meccanismi di compensazione sono potenzialmente alterati, e che l'esercizio rappresenta una forma di trattamento efficace nel velocizzare questi processi. Confrontando però anche i risultati degli studi di Chang (2008) e Rodrigues (2019) vediamo delle evidenze contrastanti per quanto riguarda i miglioramenti nella percezione soggettiva dell'intensità dei sintomi di vertigine e della qualità della vita. L'eterogeneità di questi risultati dimostra ancora una volta la complessità di questa condizione, e sottolinea la necessità negli studi futuri di includere degli strumenti di valutazione che tengano conto degli aspetti di tipo psico-emotivo che interferiscono con la guarigione del paziente.

5.1 Implicazioni per la ricerca

Limiti

Nella selezione degli studi del presente elaborato sono stati inclusi sia studi clinici sperimentali sia studi osservazionali, senza limiti temporali nella ricerca, in modo da raccogliere il maggior numero di dati disponibili in letteratura sui pazienti con presenza di sintomi residui post-trattamento da BPPV. Sono stati quindi sottoposti a valutazione qualitativa, tramite ROB, solamente gli studi clinici randomizzati che rispondevano al quesito relativo all'efficacia della riabilitazione vestibolare.

In fase di ricerca, inoltre, tramite i database sono stati impostati dei limiti relativi alla lingua utilizzata, selezionando solamente gli studi in lingua inglese o italiana. Questo potrebbe costituire un elemento di criticità in quanto, durante la fase di selezione, sono stati individuati tramite la lettura dell'abstract degli studi potenzialmente eleggibili, ma non rispondenti al criterio linguistico, che però ci si auspica possano essere considerati in future revisioni. A tal proposito si segnalano in particolare due studi in lingua cinese: Xu (2016) e Sun (2017) [65, 66] e lo studio di Wu et al., potenzialmente rilevante ma ancora in fase di ultimazione, e di cui è presente il protocollo [21].

5.2 Key Points

- Vi sono moderate evidenze che la presenza di una piccola quantità di residui otolitici possa provocare sintomi residui nei pazienti, anche in caso di negatività al test di Dix-Hallpike. In particolare, sembra esserci un'associazione tra sintomi residui e BPPV soggettiva. Secondo tale teoria è indicata la ripetizione delle manovre di riposizionamento fino alla completa scomparsa dei sintomi.
- Non si evidenziano differenze di efficacia nel miglioramento dei sintomi residui tra le diverse manovre di riposizionamento e nell'aggiunta di una vibrazione mastoidea alla manovra di Epley.
- Le restrizioni posturali non sono utili nel trattamento dei sintomi residui, al contrario, potrebbero aumentare il livello di disabilità e la prevalenza dei sintomi nella prima settimana post trattamento, e addirittura favorirne la persistenza.
- Vi è moderata efficacia a favore dell'integrazione di un programma di esercizi di riabilitazione vestibolare al trattamento tramite manovre di riposizionamento. Un protocollo di VR permette di migliorare l'equilibrio in condizioni dinamiche, nel cammino e ad occhi chiusi, che altrimenti rimarrebbero deficitarie nel lungo termine, soprattutto nei pazienti anziani.
- Evidenze discordanti sull'utilizzo della riabilitazione vestibolare per migliorare la qualità della vita e i sintomi soggettivi dei pazienti. Per il miglioramento di tali outcome sembra necessario associare una valutazione psicologica che indaghi l'ansia e la paura di cadere o di una recidiva.

APPENDICE I - Risk of Bias

Sintesi degli studi che applicano un protocollo di riabilitazione vestibolare.

Rodrigues 2019

Partecipanti	<p>Dimensione del campione: 32</p> <p>Gruppo A: I partecipanti vengono sottoposti ad un trattamento tramite manovre di riposizionamento canalicolare in base al canale coinvolto (n = 15)</p> <p>Gruppo B: Nel gruppo sperimentale, in aggiunta alle manovre, i pazienti eseguono un protocollo di esercizi modificato di Cawthorne e Cooksey (n = 17)</p>	
Obiettivo	<p>Valutare gli effetti aggiuntivi della riabilitazione vestibolare come risorsa terapeutica nel trattamento della BPPV, per migliorare i sintomi e ridurre le recidive.</p>	
Descrizione dell'intervento	<p>Numero di sedute: 5 sessioni di riabilitazione vestibolare</p> <p>Tipologia di esercizi: Esercizi del protocollo modificato di Cawthorne e Cooksey. Nella prima sessione i partecipanti eseguono esercizi che prevedono l'inseguimento oculare, muovendo il capo a destra e sinistra, e in su e giù. La seconda sessione prevede di alzarsi e sedersi 20 volte con occhi aperti e chiusi e di passare una palla sotto al ginocchio. Nella terza sessione si introducono esercizi di equilibrio statico in stazione eretta, in bi-monopodalica, occhi aperti e chiusi. Nella quarta sessione vengono proposti gli stessi esercizi ma utilizzando superfici instabili. Nella quinta ed ultima sessione vengono proposti esercizi dinamici, del cammino su superfici instabili e con movimenti del capo.</p>	
Outcome e follow-up	<p>Risultati valutati con il Dizziness Handicap Inventory (DHI) e la scala visuo-analogica (VAS), prima e dopo il trattamento e ad 1, 3 e 6 mesi dopo la fine della terapia.</p>	
Risultati	<p>Il gruppo sperimentale mostra un minore livello di intensità di vertigine alla scala VAS rispetto al gruppo di controllo misurato dopo il trattamento, i risultati rimangono statisticamente significativi anche a 3 mesi. Dall'analisi dei risultati del DHI si evidenzia una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi, il gruppo di controllo mostra dei valori più alti, che si mantengono a 6 mesi di follow-up.</p>	
Entry	Judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Quote: "Participants were randomly divided into two groups"
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Quote: "...through the RANDOMIZATION.Com site with the "Second generator plan..."

Blindings (performance bias and detection bias)	Unclear risk	It is not clear whether outcome assessors were blinded to group allocation
All outcomes		
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)	Low risk	No missing outcome data
All outcomes		
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Study protocol not available but all data appear to be reported

Ribeiro 2016

Partecipanti	<p>Dimensione del campione: 16</p> <p>Gruppo di controllo: trattato tramite manovre di riposizionamento canalicolare (n = 8)</p> <p>Gruppo sperimentale: sottoposto a riabilitazione vestibolare e a manovre di riposizionamento canalicolare (n = 8)</p>
Obiettivo	Valutare gli effetti a breve termine della riabilitazione vestibolare su equilibrio, sintomi vertiginosi e qualità della vita negli anziani con BPPV cronica
Descrizione dell'intervento	<p>Numero di sedute: Due sedute alla settimana della durata di 50 minuti, per 12 settimane</p> <p>Tipologia di esercizi: Programma individualizzato di esercizi di equilibrio, elaborato sulla base della valutazione iniziale del paziente. Esercizi oculomotori, di abituamento (movimenti ripetuti di capo e tronco), esercizi di equilibrio statico e dinamico, rinforzo muscolare degli arti inferiori. L'obiettivo primario degli esercizi è quello di stimolare il sistema vestibolare e promuovere la compensazione centrale.</p>
Outcome e follow-up	<p><u>Follow-up:</u> 1, 5, 9 e 13 settimane.</p> <p><u>Equilibrio statico:</u> misurando la velocità di oscillazione del centro di gravità (CdG) tramite il Clinical Test of Sensory Interaction on Balance (mCTSIB) e la velocità di oscillazione media del CdG nel Unilateral Stance test (US). <u>Equilibrio dinamico:</u> misurando la velocità media del CdG, e la massima escursione in percentuale del Limite di stabilità (LOS), la velocità (cm/sec) del test Walk Across (WA) e la velocità di oscillazione del CdG (°/sec) al Tandem Walt (TW). L'equilibrio durante task dinamici misurato tramite il Dynamic Gait Index (DGI). <u>Intensità soggettiva dei sintomi</u> con scala visuo-analogica (0-10 cm). <u>Disabilità:</u> Dizziness Handicap Inventory (DHI)</p>

Risultati	<p>Non si evidenziano differenze tra i gruppi riguardo all'equilibrio statico. Riguardo l'equilibrio dinamico ci sono differenze significative a 9 e 13 settimane nella valutazione della massima escursione del LOS, a 5 e 9 settimane nel WA test, a 13 settimane nella velocità di oscillazione al TW e da 5 a 13 settimane nel DGI. Nessuna differenza è stata individuata nella velocità del movimento del LOS. Nei risultati intra-gruppo, il gruppo sperimentale mostra miglioramenti significativi in tutti i parametri dell'equilibrio dinamico. Nel gruppo di controllo non si registrano miglioramenti.</p>	
Entry	Judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Quote: "Participants were randomly divided into two groups..."
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Quote: "...the randomization program was computer generated using a basic random number generator in blocks..."
Blindings (performance bias and detection bias) All outcomes	Low risk	Quote: "Two assessors blind to the subject's group assignment evaluated all participants at baseline and after one, five, nine and thirteen weeks"
Incomplete outcome data addressed (attrition bias) All outcomes	High risk	Quote: "Two participants opted out along the course of the study; one in the experimental group at nine weeks assessment and one in the control group at five weeks assessment due to personal problems and a fall, respectively."
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Study protocol not available but all data appear to be reported

Chang 2008

Partecipanti	<p>Dimensione del campione: 26</p> <p>Gruppo A: sottoposti a una o due manovre di Epley modificata durante un periodo di 2 settimane</p> <p>Gruppo B: sottoposti a manovra di Epley modificata e in aggiunta un programma di esercizi di riabilitazione vestibolare di 40 minuti, 3 volte alla settimana per 4 settimane</p>
Obiettivo	Indagare gli effetti di un programma di esercizi di riabilitazione vestibolare sull'equilibrio dei pazienti con BPPV
Descrizione dell'intervento	<p>Numero di sedute: 3 volte alla settimana per 4 settimane della durata di 40 minuti</p> <p>Tipologia di esercizi: Esercizi oculomotori per migliorare la stabilità dello sguardo e l'interazione visuo-vestibolare. Movimenti ripetitivi del capo per stimolare l'abituamento del sistema vestibolare. Esercizi di equilibrio che</p>

	enfaticizzano l'uso del sistema vestibolare tramite l'alterazione degli input visivi e propriocettivi. Attività funzionali per facilitare la risposta vestibolo-spinale e migliorare la funzione fisica con training del passo in diverse condizioni.	
Outcome e follow-up	<p>Equilibrio statico e dinamico misurato tramite il "Balance master system", misurando la velocità di oscillazione in condizioni di instabilità, con occhi aperti e chiusi.</p> <p>Test dell'andatura dinamica: valutata con 8 task, con variazioni della velocità del passo e con l'aggiunta di ostacoli.</p> <p>Intensità soggettiva dei sintomi con scala visuo-analogica (0-10 cm). Follow-up a 2 e 4 settimane.</p>	
Risultati	<p>I pazienti nel gruppo sperimentale mostrano dei miglioramenti dell'equilibrio statico a 2 e 4 settimane in particolare nelle attività ad occhi chiusi. Nessuna differenza significativa in condizioni dinamiche. I pazienti sottoposti a VR mostrano risultati migliori al Dynamic Gait Index a 4 settimane di follow-up. Entrambi i gruppi mostrano miglioramenti all'interno del gruppo ma nessuna differenza significativa tra i 2 gruppi.</p>	
Entry	Judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	<p>Quote: "Subjects were then randomly assigned to either the experimental group or the control group by an independent person who picked one of the sealed envelopes before to start of intervention"</p> <p>Randomization method is unclear</p>
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Quote: "...an independent person picked one of the sealed envelopes 30 minutes before the start of the intervention..."
Blindings (performance bias and detection bias) All outcomes	Low risk	Quote: "All of the measurements were executed by one evaluator who was blinded to the subjects' group assignment"
Incomplete outcome data addressed (attrition bias) All outcomes	High risk	Patients in the experimental group participated in vestibular stimulated exercise training for an average of 9.9 out of 12 sessions (82.7%).
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Study protocol not available but all data appear to be reported

Risk of Bias graph:

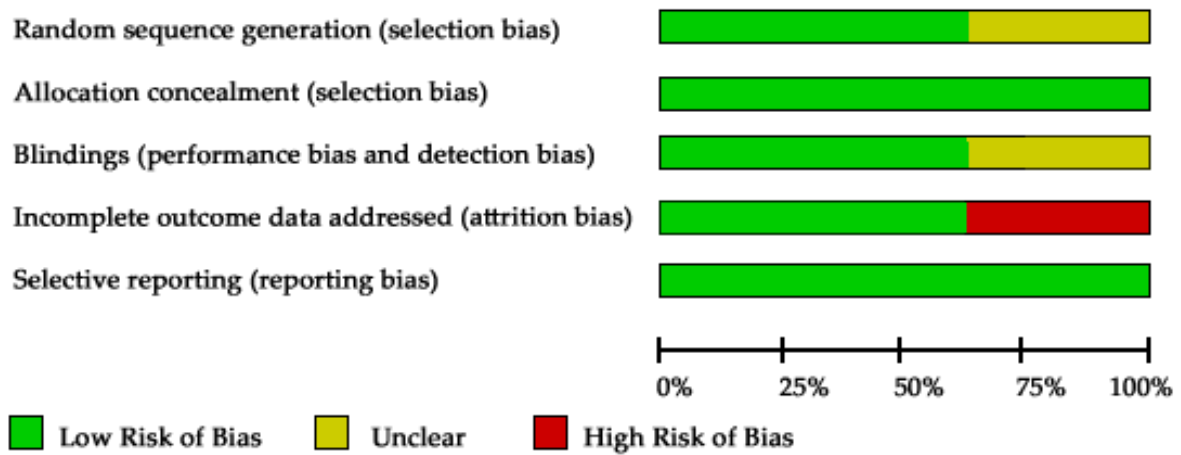
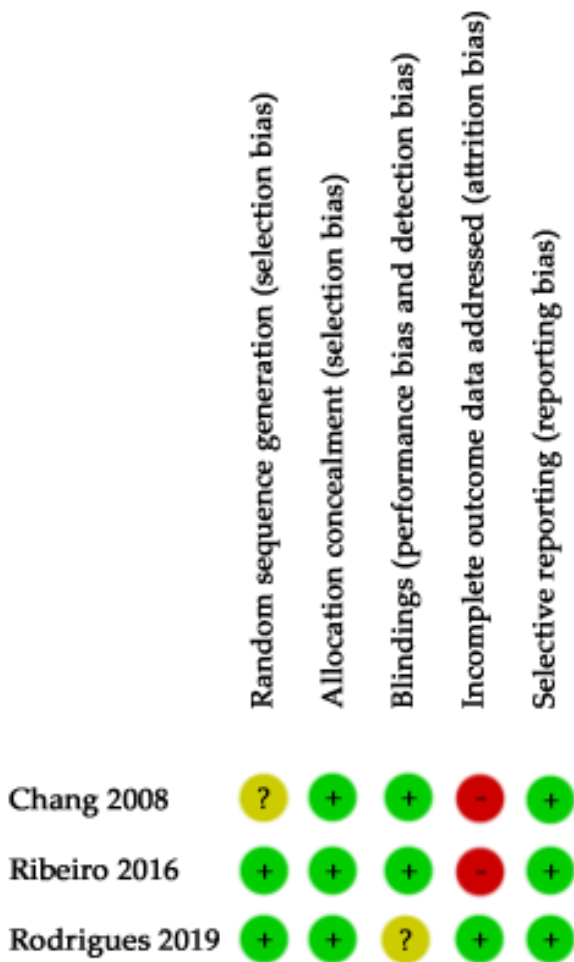


Grafico riassuntivo del rischio di bias complessivo:



BIBLIOGRAFIA:

1. McDonnell MN, Hillier SL. Vestibular rehabilitation for unilateral peripheral vestibular dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015
2. Bressi F, Vella P, Casale M, Moffa A, Sabatino L, Lopez MA, Carinci F, Papalia R, Salvinelli F, Sterzi S. Vestibular rehabilitation in benign paroxysmal positional vertigo: Reality or fiction? *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2017 Jun;30(2):113-122.
3. Hunt WT, Zimmermann EF, Hilton MP. Modifications of the Epley (canalith repositioning) manoeuvre for posterior canal benign paroxysmal positional vertigo (BPPV). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(4):CD008675. Published 2012 Apr 18. doi:10.1002/14651858.CD008675.pub2
4. Johns P, Quinn J. Clinical diagnosis of benign paroxysmal positional vertigo and vestibular neuritis. *CMAJ*. 2020 Feb 24;192(8):E182-E186.
5. Imai T, Takeda N, Ikezono T, Shigeno K, Asai M, Watanabe Y, Suzuki M; Committee for Standards in Diagnosis of Japan Society for Equilibrium Research. Classification, diagnostic criteria and management of benign paroxysmal positional vertigo. *Auris Nasus Larynx*. 2017 Feb;44(1):1-6.
6. B. Hwang, J. Kim, Chapter 8.1 - Translational Correlation: Vertigo, Editor(s): P. Michael Conn, Conn's Translational Neuroscience, Academic Press, 2017, Pages 185-189.
7. Hilton MP, Pinder DK. The Epley (canalith repositioning) manoeuvre for benign paroxysmal positional vertigo. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Dec 8;(12):CD003162.
8. von Brevern M, Radtke A, Lezius F, Feldmann M, Ziese T, Lempert T, Neuhauser H. Epidemiology of benign paroxysmal positional vertigo: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Jul;78(7):710-5.
9. Benecke H, Agus S, Kuessner D, Goodall G, Strupp M. The Burden and Impact of Vertigo: Findings from the REVERT Patient Registry. *Front Neurol*. 2013;4:136. Published 2013 Oct 2. doi:10.3389/fneur.2013.00136
10. Mandalà M, Salerni L, Nuti D. Benign Positional Paroxysmal Vertigo Treatment: a Practical Update. *Curr Treat Options Neurol*. 2019 Dec 5;21(12):66.
11. von Brevern M, Bertholon P, Brandt T, Fife T, Imai T, Nuti D, Newman-Toker D. Benign paroxysmal positional vertigo: Diagnostic criteria Consensus document of the Committee for the Classification of Vestibular Disorders of the Bárány Society. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2017 Nov-Dec;68(6):349-360.

12. Vaduva C, Estéban-Sánchez J, Sanz-Fernández R, Martín-Sanz E. Prevalence and management of post-BPPV residual symptoms. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2018;275(6):1429–1437. doi:10.1007/s00405-018-4980-x
13. Bhattacharyya N, Gubbels SP, Schwartz SR, et al. Clinical Practice Guideline: Benign Paroxysmal Positional Vertigo (Update). *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;156(3_suppl):S1–S47. doi:10.1177/0194599816689667
14. Wan TJ, Yu YC, Zhao XG, Tang P, Gong YS. Efficacy of betahistine plus cognitive behavioral therapy on residual dizziness after successful canalith repositioning procedure for benign paroxysmal positional vertigo. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:2965–2971. Published 2018 Nov 5. doi:10.2147/NDT.S182809
15. Rodrigues DL, Ledesma ALL, de Oliveira CAP, Bahamad Júnior F. Physical Therapy for Posterior and Horizontal Canal Benign Paroxysmal Positional Vertigo: Long-term Effect and Recurrence: A Systematic Review. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2018;22(4):455–459. doi:10.1055/s-0037-1604345
16. Kim HA, Park SW, Kim J, et al. Efficacy of mastoid oscillation and the Gufoni maneuver for treating apogeotropic horizontal benign positional vertigo: a randomized controlled study. *J Neurol*. 2017;264(5):848–855. doi:10.1007/s00415-017-8422-2
17. Amor-Dorado JC, Barreira-Fernández MP, Aran-Gonzalez I, Casariego-Vales E, Llorca J, González-Gay MA. Particle repositioning maneuver versus Brandt-Daroff exercise for treatment of unilateral idiopathic BPPV of the posterior semicircular canal: a randomized prospective clinical trial with short- and long-term outcome. *Otol Neurotol* 2012;33(08):1401–1407
18. Vaz DP, Gazzola JM, Lança SM, Dorigueto RS, Kasse CA. Clinical and functional aspects of body balance in elderly subjects with benign paroxysmal positional vertigo. *Rev Bras Otorrinolaringol (Engl Ed)* 2013;79(02):150–157
19. Tan J, Yu D, Feng Y, et al. Comparative study of the efficacy of the canalith repositioning procedure versus the vertigo treatment and rehabilitation chair. *Acta Otolaryngol* 2014;134(07):704–708
20. Sim E, Tan D, Hill K. Poor Treatment Outcomes Following Repositioning Maneuvers in Younger and Older Adults With Benign Paroxysmal Positional Vertigo: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2019;20(2):224.e1–224.e23. doi:10.1016/j.jamda.2018.11.019

21. Wu P, Cao W, Hu Y, Li H. Effects of vestibular rehabilitation, with or without betahistine, on managing residual dizziness after successful repositioning manoeuvres in patients with benign paroxysmal positional vertigo: a protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2019;9(6):e026711.
22. Giommetti G, Lapenna R, Panichi R, et al. Residual Dizziness after Successful Repositioning Maneuver for Idiopathic Benign Paroxysmal Positional Vertigo: A Review. *Audiol Res*. 2017;7(1):178. Published 2017 May 9. doi:10.4081/audiore.2017.178
23. Martellucci S, Pagliuca G, de Vincentiis M, et al. Features of Residual Dizziness after Canalith Repositioning Procedures for Benign Paroxysmal Positional Vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;154(4):693–701. doi:10.1177/0194599815627624
24. Teggi R, Nuti D. Residual Dizziness after Physical Treatment for Benign Paroxysmal Positional Vertigo. A Review of Recent Literature. ENT Department, San Raffaele Hospital, Milano, Italy. 2019;
25. Bremova T, Bayer O, Agrawal Y, et al. Ocular VEMPs indicate repositioning of otoconia to the utricle after successful liberatory maneuvers in benign paroxysmal positioning vertigo. *Acta Otolaryngol*. 2013;133(12):1297–1303. doi:10.3109/00016489.2013.829922
26. Di Girolamo S, Ottaviani F, Scarano E et al. Postural control in horizontal benign paroxysmal positional vertigo. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000;257:372-5.
27. Balatsouras DG, Korres SG. Subjective benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;146(1):98–103. doi:10.1177/0194599811425158
28. Staab JP, Eckhardt-Henn A, Horii A, et al. Diagnostic criteria for persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): Consensus document of the committee for the Classification of Vestibular Disorders of the Bárány Society. *J Vestib Res*. 2017;27(4):191–208. doi:10.3233/VES-170622
29. Casani AP, Navari E, Albera R, et al. Approach to residual dizziness after successfully treated benign paroxysmal positional vertigo: effect of a polyphenol compound supplementation. *Clin Pharmacol*. 2019;11:117–125. Published 2019 Aug 1. doi:10.2147/CPAA.S210763
30. De Stefano A, Dispenza F, Citraro L, et al. Are postural restrictions necessary for management of posterior canal benign paroxysmal positional vertigo?. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2011;120(7):460-464.
31. von Brevern M, Schmidt T, Schönfeld U, Lempert T, Clarke AH. Utricular dysfunction in patients with benign paroxysmal positional vertigo. *Otol Neurotol*. 2006;27(1):92-96.

32. Chang WC, Yang YR, Hsu LC, Chern CM, Wang RY. Balance improvement in patients with benign paroxysmal positional vertigo. *Clin Rehabil.* 2008;22(4):338-347.
33. Rodrigues DL, Ledesma ALL, Pires de Oliveira CA, Bahmad F Jr. Effect of Vestibular Exercises Associated With Repositioning Maneuvers in Patients With Benign Paroxysmal Positional Vertigo: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Otol Neurotol.* 2019;40(8):e824-e829.
34. Ribeiro KM, Freitas RV, Ferreira LM, Deshpande N, Guerra RO. Effects of balance Vestibular Rehabilitation Therapy in elderly with Benign Paroxysmal Positional Vertigo: a randomized controlled trial. *Disabil Rehabil.* 2017;39(12):1198-1206.
35. Toupet M, Ferrary E, Bozorg Grayeli A. Effect of repositioning maneuver type and postmaneuver restrictions on vertigo and dizziness in benign positional paroxysmal vertigo. *ScientificWorldJournal.*
36. Ruckenstein MJ, Shepard NT. The canalith repositioning procedure with and without mastoid oscillation for the treatment of benign paroxysmal positional vertigo. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2007;69(5):295-298.
37. Froehling DA, Bowen JM, Mohr DN, et al. The canalith repositioning procedure for the treatment of benign paroxysmal positional vertigo: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc.* 2000;75(7):695-700.
38. Kim HA, Lee H. Autonomic dysfunction as a possible cause of residual dizziness after successful treatment in benign paroxysmal positional vertigo. *Clin Neurophysiol.* 2014;125(3):608-614.
39. Seok JI, Lee HM, Yoo JH, Lee DK. Residual dizziness after successful repositioning treatment in patients with benign paroxysmal positional vertigo. *J Clin Neurol.* 2008;4(3):107-110.
doi:10.3988/jcn.2008.4.3.107
40. Asawavichianginda S, Isipradit P, Snidvongs K, Supiyaphun P. Canalith repositioning for benign paroxysmal positional vertigo: a randomized, controlled trial. *Ear Nose Throat J.* 2000;79(9):732-737.
41. Deng W, Yang C, Xiong M, Fu X, Lai H, Huang W. Danhong enhances recovery from residual dizziness after successful repositioning treatment in patients with benign paroxysmal positional vertigo. *Am J Otolaryngol.* 2014;35(6):753-757.
42. Teggi R, Giordano L, Bondi S, Fabiano B, Bussi M. Residual dizziness after successful repositioning maneuvers for idiopathic benign paroxysmal positional vertigo in the elderly. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010;268(4):507-511.

43. Teggi R, Quagliari S, Gatti O, Benazzo M, Bussi M. Residual dizziness after successful repositioning maneuvers for idiopathic benign paroxysmal positional vertigo. *ORL*. 2013;
44. Faralli M, Lapenna R, Giommetti G, Pellegrino C, Ricci G. Residual dizziness after the first BPPV episode: role of otolithic function and of a delayed diagnosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273(10):3157-3165.
45. Martellucci S, Attanasio G, Ralli M, et al. Does cervical range of motion affect the outcomes of canalith repositioning procedures for posterior canal benign positional paroxysmal vertigo?. *Am J Otolaryngol*. 2019;40(4):494-498.
46. Wei W, Sayyid ZN, Ma X, Wang T, Dong Y. Presence of Anxiety and Depression Symptoms Affects the First Time Treatment Efficacy and Recurrence of Benign Paroxysmal Positional Vertigo. *Front Neurol*. 2018;9:178.
47. Dispenza F, Mazzucco W, Mazzola S, Martines F. Observational study on risk factors determining residual dizziness after successful benign paroxysmal positional vertigo treatment: the role of subclinical BPPV. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2019;39(5):347-352.
48. Di Girolamo S, Paludetti G, Briglia G, Cosenza A, Santarelli R, Di Nardo W. Postural control in benign paroxysmal positional vertigo before and after recovery. *Acta Otolaryngol*. 1998;118(3):289-293.
49. Giacomini PG, Alessandrini M, Magrini A. Long-term postural abnormalities in benign paroxysmal positional vertigo. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2002;64(4):237-241.
50. Jalali MM, Gerami H, Saberi A, Razaghi S. The Impact of Betahistine versus Dimenhydrinate in the Resolution of Residual Dizziness in Patients with Benign Paroxysmal Positional Vertigo: A Randomized Clinical Trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2020;129(5):434-440.
51. Li J, Guo P, Tian S, Li K, Zhang H. Quick repositioning maneuver for horizontal semicircular canal benign paroxysmal positional vertigo. *J Otol*. 2015;10(3):115-117.
doi:10.1016/j.joto.2015.11.005
52. Stambolieva K, Angov G. Postural stability in patients with different durations of benign paroxysmal positional vertigo. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2006;263(2):118-122.
53. Tirelli G, Nicastro L, Gatto A, Tofanelli M. Repeated canalith repositioning procedure in BPPV: Effects on recurrence and dizziness prevention. *Am J Otolaryngol*. 2017;38(1):38-43.

54. Vaz DP, Gazzola JM, Lança SM, Dorigueto RS, Kasse CA. Clinical and functional aspects of body balance in elderly subjects with benign paroxysmal positional vertigo. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2013;79(2):150-157.
55. Wei W, Sayyid ZN, Ma X, Wang T, Dong Y. Presence of Anxiety and Depression Symptoms Affects the First Time Treatment Efficacy and Recurrence of Benign Paroxysmal Positional Vertigo. *Front Neurol.* 2018;9:178.
56. N. Heinrichs, C. Edler, S. Eskens, M.M. Mielczarek and C. Moschner, Predicting continued dizziness after an acute peripheral vestibular disorder, *Psychosom Med* 69 (2007), 700–707
57. S. Cousins, D. Kaski, N. Cutfield, Q. Arshad, H. Ahmad, M.A. Gresty, B.M. Seemungal, J. Golding and A.M. Bronstein, Predictors of clinical recovery from vestibular neuritis: A prospective study, *Ann Clin Transl Neurol* 4 (2017), 340–346.
58. F. Godemann, K. Siefert, M. Hantschke-Bruggemann, P. Neu, R. Seidl and A. Strohle, What accounts for vertigo one year after neuritis vestibularis— anxiety or a dysfunctional vestibular organ? *J Psychiatr Res* 39 (2005), 529–534.
59. Teggi R, Leone G, Bondi S, et al. Residual dizziness after successful repositioning maneuvers for idiopathic benign paroxysmal positional vertigo in the elderly. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011;268:507-11.
60. Faralli M, Ricci G, Ibba MC, et al. Dizziness in patients with recent episodes of benign paroxysmal positional vertigo: real otolithic dysfunction or mental stress? *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;38:375-80.
61. Brandt T. Phobic postural vertigo. *Neurology* (1996) 46(6):1515–9. doi:10.1212/ WNL.46.6.1515 36.
62. Brandt T, Dieterich M, Strupp M. *Vertigo and Dizziness: Common Complaints.* London: Springer-Verlag (2014). doi:10.1007/978-0-85729-591-0.
63. Sloane PD, Baloh RW. Persistent dizziness in geriatric patients. *J Am Geriatr Soc* 1989;37:1031-8.
64. Martins E Silva DC, Bastos VH, de Oliveira Sanchez M, et al. Effects of vestibular rehabilitation in the elderly: a systematic review. *Aging Clin Exp Res.* 2016;28(4):599-606.
65. Xu Y, Fu M, Zhang N. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2016;30(14):1146-1149.
66. Sun LB, Zheng ZY, Wang BQ, et al. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2017;31(12):897-900.