



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. 2019/2020

Campus Universitario di Savona

Strategie di gestione e trattamento del paziente con Emicrania Vestibolare:
una revisione della letteratura.

Candidato:

Dott. FT Mario Scotton

Relatore:

Dott. FT OMPT Simone De Luca

ABSTRACT	1
1. Introduzione	2
Definizione e criteri diagnostici	2
Epidemiologia	3
Fisiopatologia	4
2. Obiettivi	6
3. Materiali e Metodi	6
3.1. Raccolta dei dati	6
3.2. Criteri di selezione degli articoli	8
3.2.1 Criteri di inclusione	8
3.2.2 Criteri di esclusione	8
4. Risultati	9
4.1 Screening degli articoli	9
4.2 Analisi dei risultati degli studi inclusi	17
Gruppo A: trattamento farmacologico	17
4.2.1a Disabilità: Dizziness Handicap Inventory (DHI)	18
4.2.2a Intensità dei sintomi: Visual Analogue Scale (VAS)	18
4.2.3a Severità e impatto sulla qualità della vita (Vertigo Severity Score - VSS e Vestibular Disorders Activities of Daily Living Scale - VADL)	19
4.2.4a Durata dei sintomi e numero di episodi	19
4.2.5a Disturbi dell'umore correlati ai sintomi vestibolari (Beck Anxiety Inventory - BAI e Beck Depression Inventory BDI)	20
Gruppo B: trattamento non farmacologico	21
4.2.1b Disabilità - Dizziness Handicap Inventory (DHI)	21
4.2.2b Qualità della vita (Short Form 36 - SF36)	21
4.2.3b Sintomi depressivi e disturbi dell'umore (Hamilton Depression Scale: HAMD; Hamilton Anxiety Scale: HAMA; Hospital Anxiety Depression Scale: HADS)	21
4.2.4b Fattori psicosociali (Somatosensory Catastrophizing Scale - SSCS)	22
4.2.5b Impatto della cefalea sulla vita del paziente (Headache Impact Test: HIT-6)	22
4.2.6b Intensità dei sintomi (Visual Analogue Scale - VAS)	23
5. Discussioni	24
5.1 Limiti dello studio e implicazioni future	27
6. Conclusioni	28
7. Key points	28
8. Appendici	29
Appendice 1	29
Appendice 2	30
9. Bibliografia	31

ABSTRACT

Introduzione: Nonostante sia un quadro clinico spesso sottodiagnosticato in clinica, l'Emicrania Vestibolare (VM) rappresenta una delle forme di vertigine intermittente non triggered più comuni. Attualmente, per diagnosticare un quadro di VM, non si hanno a disposizione nè test diagnostici nè biomarkers specifici ed è necessario fare riferimento ai criteri diagnostici dell'International Bèrany Society for Neuro-Otology e dell'International Headache Society (IHS) del 2012. Il solo riferimento ai criteri diagnostici tuttavia può non essere sufficiente, in quanto le vertigini e i disturbi vestibolari associati rappresentano sintomi trasversali anche ad altre patologie, sia di interesse fisioterapico che di interesse medico-specialistico. Considerando l'eterogeneità delle manifestazioni cliniche sono pertanto richieste al professionista sanitario che se ne occupa specifiche competenze nel processo di diagnosi differenziale e nel ragionamento clinico.

Obiettivo: Effettuare un update degli studi presenti in letteratura per ricercare le migliori evidenze disponibili relative alla gestione e al trattamento del soggetto con emicrania vestibolare.

Materiali e metodi: La ricerca è stata eseguita su MEDLINE e su PEDro. Sono stati esclusi tutti gli articoli antecedenti al 2012, e quindi ai criteri diagnostici IHS, e tutti gli articoli non in lingua inglese. Per valutare l'efficacia del trattamento sono stati presi in considerazione i seguenti outcome: intensità, frequenza e durata degli episodi, disabilità percepita, qualità della vita, impatto dei sintomi psichiatrici.

Risultati: Alla fine del processo di selezione, sono stati inclusi nella revisione narrativa 10 articoli. È stato possibile includere solamente un trial clinico randomizzato controllato (RCT).

Sono stati indagati sia l'efficacia di trattamenti farmacologici che di riabilitazione vestibolare, dimostrando riduzioni statisticamente e clinicamente significative nelle diverse misure di outcome prese in considerazione.

Conclusioni: Esistono prove di bassa qualità che il trattamento farmacologico con farmaci di profilassi per l'Emicrania sia efficace anche per il trattamento di pazienti con Emicrania Vestibolare. Allo stesso modo, sono emerse prove di efficacia di bassa qualità anche in favore dei programmi di riabilitazione vestibolare, che hanno mostrato un'efficacia statisticamente significativa nel ridurre la sintomatologia correlata all'Emicrania Vestibolare.

1. Introduzione

1.1 Definizione e criteri diagnostici

L'Emicrania Vestibolare (Vestibular Migraine, VM) è una forma di vertigine intermittente non triggered che si associa ad emicrania e che rappresenta una delle cause più comuni di vertigine episodica, sia negli adulti che nei bambini.

Nonostante i nuovi studi diagnostici effettuati e la crescente mole di letteratura scientifica in merito che ne sottolineano la rilevanza clinica, l'Emicrania Vestibolare rimane una patologia poco conosciuta e spesso sottodiagnosticata in clinica [1]. Una possibile spiegazione alla mancata diagnosi di Emicrania Vestibolare può risiedere nel fatto che ad oggi non sono stati individuati nè test diagnostici nè segni fisici o biomarkers che siano patognomonici per la VM. [2,3] L'Emicrania Vestibolare è stata descritta per la prima volta nel 1999 da Dietrich e Brandt che l'hanno definita come un'entità clinica a sè stante caratterizzata da vertigini e disturbi vestibolari causalmente correlati ad attacchi di emicrania. Nel 2001 Neuhauser e colleghi hanno introdotto i primi criteri diagnostici, poi revisionati ed implementati dal consensus dell'International Bárány Society for Neuro-Otology e dell'International Headache Society (IHS) del 2012, e successivamente inclusi nell'appendice della nuova International Classification of Headaches Disorders (ICHD-3 beta version) come una patologia emergente che necessita di ulteriori ricerche. [1] I criteri diagnostici del 2012 sono presentati in maniera dettagliata nella Tabella 1. I sintomi vestibolari includono vertigini spontanee, vertigini con caratteristiche rotatorie e sensazioni di movimento del sè (interne) o dell'ambiente circostante (esterne), vertigini indotte da movimenti oculari e del capo o disequilibrio. Dai criteri, invece, non vengono inclusi stati di confusione mentale, depersonalizzazione, debolezza generalizzata o fatigue. L'intensità dei sintomi vestibolari deve essere da moderata a severa, tale cioè da non consentire il normale svolgimento delle attività di vita quotidiana o tale da costringere la persona a letto, e la durata dell'episodio può variare dai 5 minuti alle 72 ore. Per rientrare nei criteri diagnostici di VM sono necessari almeno 5 episodi e di questi, il 50% o più deve essere associato ad almeno una caratteristica tipica dell'emicrania. [4,5] Nonostante questi criteri diagnostici siano un punto di riferimento per la diagnosi di Emicrania Vestibolare, potrebbero non essere in grado di abbracciare ogni aspetto della patologia, comportando un aumento del rischio di non arrivare ad una diagnosi adeguata con conseguenze dirette sull'aumento dei costi socio-sanitari dovuti ad una gestione impropria. [2] Si rafforza a tal proposito la valenza di una valutazione attenta basata sul quadro clinico globale del paziente (sintomi associati rilevanti, pattern temporali di insorgenza e di durata) e non su una semplicistica valutazione qualitativa del sintomo che essendo poco affidabile e soggetta a bias cognitivi rischia di condurre il clinico ad una diagnosi inappropriata; l'identificazione dei pazienti con Emicrania Vestibolare costituisce una sfida per il professionista sanitario in quanto le vertigini e gli altri sintomi vestibolari come i disturbi dell'equilibrio (sensazione di instabilità,

sbandamenti, paura del movimento, aumentato rischio di caduta) o i disturbi oculari (nistagmo, deficit di coordinazione occhio-capo), rappresentano sintomi trasversali e possono pertanto essere caratteristici di quadri clinici di interesse fisioterapico ma anche di patologie che necessitano di un referral ad uno specialista. Tra le principali patologie che devono necessariamente rientrare nel processo di diagnosi differenziale per l'identificazione dell'Emicrania Vestibolare si annoverano la Vertigine Posizionale Parossistica Benigna (BPPV), la Sindrome di Menière (MD), la vertigine di origine cervicale (intermittente-episodica o continua) o la vertigine psicosomatica ma anche quadri con cause di competenza prettamente medico-specialistica ma che spesso si presentano con una manifestazione clinica di tipo vestibolare come le Cefalee primarie, le Cervical Artery Dysfunctions (CAD), la Fistola o le Ischemie del tronco encefalico e/o cerebellari. [3]

Figura 1: Criteri diagnostici della Barany Society e IHS 2012 per la diagnosi di Emicrania Vestibolare [1].

Table 1 Vestibular migraine diagnostic criteria

A. At least five episodes fulfilling criteria C and D
B. A current or past history of migraine without aura or migraine with aura
C. Vestibular symptoms of moderate or severe intensity, lasting 5 min to 72 h
D. At least 50 % of episodes are associated with at least one of the following three migrainous features
Headache with at least two of the following four characteristics
Unilateral location
Pulsating quality
Moderate or severe intensity
Aggravation by routine physical activity
Photophobia and phonophobia
Visual aura
E. Not better accounted for by another ICHD-3 diagnosis or by another vestibular disorder

1.2 Epidemiologia

Nello studio di Formeister et al. del 2018, una survey condotta sulla popolazione negli Stati Uniti, l'Emicrania Vestibolare si presenta con una prevalenza del 2,7% tra gli adulti, risultando così essere una delle cause più comuni di vertigini episodiche [3] assieme alla Vertigine Posizionale Parossistica Benigna (BPPV) e alla Sindrome di Meniere (MD), le cui prevalenze in questo studio si attestano rispettivamente al 1,6% e allo 0,2-0,5%.

Da uno studio retrospettivo (Domínguez-Durán et al. 2020) in cui vengono confrontate la prevalenza della VM tra la popolazione generale e i pazienti di centri specializzati (cure terziarie), emerge che nella popolazione generale la prevalenza di sindromi vestibolari episodiche non triggered è del 18,2% e, di questo, il 71,9% ha una diagnosi di VM. Se invece si considerano i centri di cura terziaria la prevalenza di sindromi vestibolari episodiche non triggered aumenta al 39,2% di cui il 32,9% è Emicrania Vestibolare, rendendola seconda solo alla Vertigine Posizionale Parossistica Benigna (BPPV) che presenta una prevalenza del 52,8% di cui però il 26,9% a risoluzione spontanea (% BPPV scende a 47% nelle strutture di cura terziaria). [6]

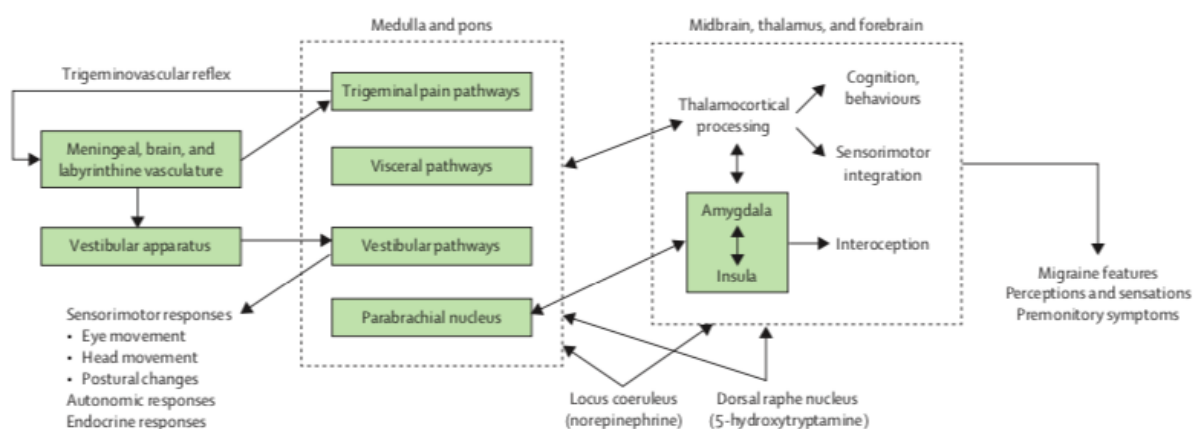
Dai valori riportati si deduce che quando si esaminano i dati riguardanti le patologie neuro-otologiche non si deve analizzare solo il loro indice di prevalenza, ma anche l'impatto che possono avere sia sul sistema sanitario che sulla vita del paziente. A questo proposito, se osservare gli studi epidemiologici condotti sulla popolazione generale consente di estrapolare dati su incidenza e prevalenza totali delle varie patologie, analizzare quelli provenienti dai centri specializzati permette di trarre anche informazioni riguardo ai quadri clinici più impattanti che potrebbero necessitare di maggiori risorse e di una maggiore specializzazione da parte del personale sanitario. [6] Ad ulteriore conferma dell'impatto socio-economico dell'Emicrania Vestibolare, da uno studio di coorte (Zhu et al. 2020) si evince che i pazienti con VM hanno punteggi più bassi nelle scale di valutazione sulla qualità della vita se comparati a quelli di soggetti senza "dizziness" e livelli più alti di ansia e depressione rispetto ai pazienti con altri deficit vestibolari episodici intermittenti come la BPPV. [7]

1.3 Fisiopatologia

Sebbene la fisiopatologia che sottende l'Emicrania Vestibolare rimanga in larga parte sconosciuta ed incerta, negli ultimi anni sono state formulate varie ipotesi. Queste tentano di spiegarne la patogenesi attraverso meccanismi genetici, infiammatori e neurochimici, ispirandosi principalmente alle più solide conoscenze relative alla fisiopatologia dell'emicrania [3,5]. A tal proposito, alcuni studi dimostrano una stretta interazione a vari livelli tra l'emicrania e le vie vestibolari, e proprio questa sovrapposizione potrebbe in parte spiegare la variabilità dei sintomi che caratterizzano tale quadro clinico. In particolare ci sono numerosi substrati anatomici che correlano le regioni del tronco encefalico, associate all'emicrania, con i nuclei vestibolari. È stato constatato che il nucleo caudale parabrachiale (situato nel tronco encefalico) riceve sia input afferenti nocicettivi trigeminali che input vestibolari, ma anche che lo stesso nervo trigemino influisce sull'orecchio interno innervando i vasi che irrorano la coclea. L'attivazione trigeminovascolare è pertanto uno dei meccanismi proposti per spiegare il legame fisiopatologico tra emicrania e vertigini. La possibile causa dell'Emicrania Vestibolare potrebbe risiedere proprio in questo sistema di connessioni reciproche e nell'attivazione diretta dei nuclei vestibolari da parte del sistema trigeminovascolare con conseguenze sull'orecchio interno. [4,5,8]

Questa ipotesi, tuttavia, non è da sola in grado di spiegare la fisiopatologia dell'Emicrania Vestibolare. A tal proposito, Ho et al. hanno ampliato l'idea che siano solo vie strettamente trigeminali a controllare la regolazione vascolare e la percezione del dolore nell'emicrania, creando un framework fisiopatologico (Figura 2) che si basa sulla sovrapposizione delle vie del SNC responsabili del dolore, dell'equilibrio e del senso di benessere, includendo all'interno del modello una componente cognitivo-comportamentale, una componente neurosensoriale e una componente interolettiva. Vengono infatti presi in considerazione circuiti per l'elaborazione di trigger, sia esterni che interni, e sintomi premonitori. I trigger esterni includono le vie sensoriali, visive, uditive, somatosensoriali e chimiche, unite a fenomeni vascolari, mentre quelli interni comprendono fluttuazioni ormonali e stress. Tutti questi fattori trigger determinano delle risposte eccitatorie che esitano nell'attivazione di strutture come l'ipotalamo e l'amigdala, come confermato da studi condotti utilizzando imaging funzionale, che mostrano un'attività alterata associata all'emicrania. Altri modulatori rilevanti di questi circuiti includono il locus coeruleus e i nuclei del rafe dorsale, la cui attivazione è mediata in gran parte rispettivamente da noradrenalina e serotonina. [9,10]

Figura 2: Framework fisiopatologico dell'Emicrania Vestibolare. Vengono mostrate schematicamente le vie collegate ai domini interolettivi, cognitivo-comportamentali e delle performance sensori-motorie all'interno dei circuiti dell'emicrania. [9]



È opportuno ricordare però che le più comuni forme di Emicrania hanno una base poligenica, con almeno 47 loci che ne influenzano la suscettibilità, e pertanto si può assumere che anche per quanto riguarda l'Emicrania Vestibolare ci sia un'importante componente genetica. Il locus per la familiarità per VM è stato collegato ai cromosomi 22q12 e 5q35, ma nonostante non sia stato ancora identificato alcun difetto genetico specifico, da studi prospettici emerge una storia familiare positiva per emicrania e vertigini rispettivamente nel 70% e nel 66% dei casi. [11]

2. Obiettivi

Ad oggi la maggior parte degli studi presenti in letteratura sull’Emicrania Vestibolare sembrano essere di limitata qualità metodologica, pertanto le evidenze che ne emergono possono essere considerate relativamente affidabili e generalizzabili. È necessario sottolineare inoltre che l’incertezza sulle cause che sottendono la VM e l’assenza di test clinici o elementi valutativi in grado di discriminare ed identificare i soggetti affetti da tale patologia, si aggiungono all’eterogeneità delle manifestazioni cliniche che spesso si sovrappongono ad altri quadri patologici rendendo la gestione ed il trattamento di questi pazienti estremamente complesso e sfidante per il clinico. Dunque, lo scopo di questa revisione è quello di effettuare un update degli studi presenti in letteratura per ricercare le migliori evidenze disponibili relative alla gestione e al trattamento del soggetto con emicrania vestibolare e individuare il miglior approccio clinico da utilizzare in ambito fisioterapico. Si cercherà, pertanto, di rispondere al seguente quesito clinico:

“Di quali strategie di trattamento può avvalersi il fisioterapista per la gestione dei pazienti con emicrania vestibolare? E qual è la loro efficacia?”.

3. Materiali e Metodi

3.1. Raccolta dei dati

L’analisi della letteratura è stata svolta nel periodo temporale compreso tra Ottobre 2020 e Marzo 2021 consultando le banche dati di MEDLINE attraverso i motori di ricerca di Pubmed (National Library of Medicine) e PEDro (Physiotherapy Evidence Database). La ricerca avanzata su Pubmed è stata condotta utilizzando l’opzione “timeline”, selezionando solo gli articoli pubblicati dal 2012 in poi, per coerenza con la data di pubblicazione dei criteri diagnostici della Bàràny Society e IHS (2012) ed inoltre è stato utilizzato il filtro “english” per confinare la ricerca ai soli articoli in lingua inglese. La stringa di ricerca è stata costruita distinguendo i termini liberi (keywords) e i termini Mesh (Medical Subject Headings) in due categorie: 1) popolazione: disordini vestibolari associati ad emicrania 2) intervento: trattamenti farmacologici e non farmacologici (con focus particolare su tipologie specifiche di esercizi). Per ampliare i risultati, i termini liberi e i termini Mesh appartenenti alla stessa categoria sono stati associati con l’operatore booleano “OR” mentre è stato utilizzato l’operatore booleano “AND” per unire i termini tra le due categorie e aumentare la specificità della ricerca. All’interno della stringa di ricerca non sono state inserite appositamente le keywords relative alle misure di outcome al fine di aumentarne la sensibilità e per evitare di eliminare records potenzialmente validi. Le misure di outcome sono tuttavia

state considerate all'interno dei criteri di inclusione e di esclusione per la successiva selezione degli articoli. La stringa di ricerca utilizzata su Pubmed è stata poi adattata per la ricerca avanzata su Pedro; i dettagli delle stringhe di ricerca sono riportati nella Tabella 1. Gli articoli emersi sono stati poi revisionati e selezionati da un singolo soggetto ed in caso di incertezza relative all'inclusione o esclusione di un articolo è stato consultato un secondo valutatore.

Tabella 1: Le stringhe di ricerca utilizzate per la revisione della letteratura.

DATABASE	STRINGA DI RICERCA
MEDLINE - PubMed	((((((((("vestibular migraine") OR ("migraine-associated vertigo")) OR ("migraine-associated dizziness")) OR ("migraine associated vertigo")) OR ("migraine associated dizziness")) OR ("migraine-related vestibulopathy")) OR ("migraine related vestibulopathy")) OR ("migraine associated vestibulopathy")) OR ("migraine related vertigo")) OR ("migraine-related vertigo")) AND (((((((((((((((((((((((therapeutics[MeSH Terms]) OR ("drug therapy"[MeSH Terms])) OR (rehabilitation[MeSH Terms])) OR (exercise[MeSH Terms])) OR (therapy[MeSH Terms])) OR (therapy[MeSH Subheading])) OR (therapeutics)) OR (therapeutic)) OR ("drug therapy")) OR ("drug therapies")) OR (therapy)) OR (therapies)) OR (rehabilitation)) OR ("vestibular rehabilitation")) OR (treatment)) OR (treatments)) OR ("pharmacological treatment")) OR ("nonpharmacological treatment")) OR ("non pharmacological treatment")) OR ("vestibular therapy")) OR ("conservative treatment")) OR ("vestibular exercise")) OR ("vestibular exercises")) OR ("eye-head coordination")) OR ("gaze stabilization exercise*")) OR ("gaze stabilization")) OR ("eye movement")) OR ("ocular motility"))
PEDro	vestibular migraine

3.2. Criteri di selezione degli articoli

3.2.1 Criteri di inclusione

Sono stati inclusi nella revisione solo gli studi che si ponevano come obiettivo primario quello di valutare l'efficacia di uno specifico trattamento, sia farmacologico che non farmacologico, in popolazioni di pazienti con Emicrania Vestibolare. Sono state prese in considerazione differenti tipologie di disegni di studio: trials randomizzati controllati (RCT), trials randomizzati non controllati, studi di coorte, studi caso-controllo e studi trasversali, purchè il campione fosse estratto da una popolazione di soggetti adulti (età maggiore di 16 anni) con diagnosi di VM secondo i criteri della Barany Society e dell'International Headache Society (IHS). Sono stati inclusi gli articoli che quantificavano l'efficacia del trattamento utilizzando le misure di outcome soggettive ed oggettive maggiormente utilizzate in clinica per la popolazione con emicrania vestibolare come: il miglioramento dei sintomi, la durata dell'episodio, l'intensità dell'episodio (VAS), la frequenza e la durata del periodo tra gli episodi (numero di episodi al mese), la qualità della vita (VADL, VSS), la disabilità percepita (DHI), il distress psicologico (BAI, BDI, HAMD, HAMA, HADS), elementi di economia sui costi/benefici legati ad una diagnosi precoce.

3.2.2 Criteri di esclusione

Sono stati esclusi dalla revisione tutti gli studi con data di pubblicazione antecedente al 2012 e tutti gli studi non in lingua inglese. Non sono stati presi in considerazione gli studi secondari come revisioni narrative e revisioni sistematiche della letteratura, ma anche gli studi primari descrittivi di minore rilevanza clinica come case series e case report. Indipendentemente dalla tipologia e dalla metodologia dello studio sono stati esclusi gli studi in vitro o condotti su soggetti animali e gli articoli di cui non è stato possibile reperire abstract o full-text. Tra gli studi pubblicati dopo il 2012, sono stati esclusi quelli che includevano popolazione di pazienti di età inferiore ai 16 anni o reclutati utilizzando criteri diagnostici precedenti a quelli della Barany Society e IHS (Neuhauser 2001).

Dopo la lettura del full-text sono stati esclusi gli studi che includevano popolazioni con malattie cerebrovascolari pregresse, disturbi neurologici o psichiatrici pre-esistenti (es. convulsioni, deterioramento cognitivo, sclerosi multipla), diagnosi accertate di cefalea primaria (in accordo con la classificazione IHS III edizione 2018) o con altri disturbi vestibolari concomitanti. Infine, non sono stati inclusi nella revisione, gli studi in cui gli autori hanno utilizzato misure di outcome differenti da quelle considerate nei criteri di inclusione della revisione.

4. Risultati

4.1 Screening degli articoli

La ricerca su MEDLINE ha prodotto 296 risultati. La ricerca su PEDro ha prodotto 2 risultati. Ogni articolo è stato valutato da una singola persona ed in caso di dubbio è stato chiesto il parere di un collaboratore. Con l'applicazione dei filtri sono stati esclusi 40 articoli perchè non in lingua inglese e 63 articoli perchè pubblicati prima del 2012.

Dalla lettura di titolo e abstract (n= 195), applicando i criteri di esclusione della revisione sono stati esclusi altri 56 articoli (n= 29: popolazione dello studio non idonea; n= 1: misure di outcome riportate non coerenti; n= 1: journal pre-proof; n= 12: disegno dello studio non coerente; n= 1: studio su animali; n= 7: full-text non disponibile; n = 5: popolazione arruolata con criteri diagnostici antecedenti a quelli del 2012).

In seguito, dalla lettura del full-text e in particolare analizzando la metodologia utilizzata dagli autori degli articoli rimasti (n=139), sono stati esclusi 129 articoli (n= 17: criteri diagnostici utilizzati per reclutare i pazienti con VM antecedenti a quelli della Barany Society e IHS del 2012; n= 19: popolazione dello studio non coerente con i criteri di inclusione; n= 12: obiettivo dello studio e misure di outcome non coerenti con quelle previste dai criteri di inclusione; n= 81: disegno dello studio escluso dai criteri metodologici della presente revisione (es. case report, case series, studi secondari). Al termine del processo di screening sono stati inclusi 10 articoli sui quali è stata realizzata una sintesi qualitativa e le cui caratteristiche principali sono riassunte nella Tabella 2.

Di seguito, nella flowchart, sono esposti i passaggi del processo di screening e di selezione degli articoli.

Figura 3: La flowchart mostra i procedimenti metodologici che hanno portato alla selezione degli articoli.

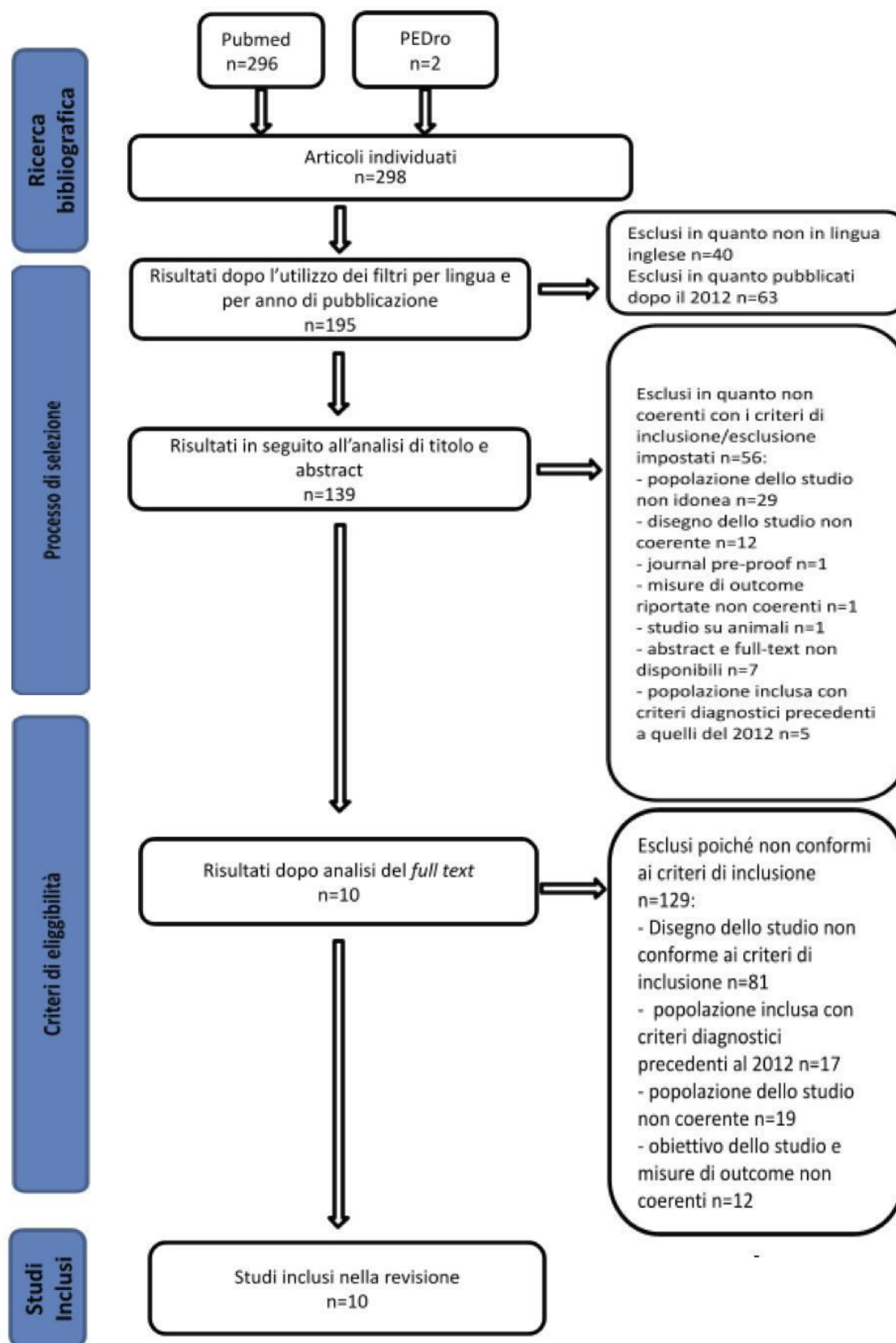


Tabella 2: riassunto delle principali caratteristiche degli studi inclusi nella revisione al termine del processo di selezione.

Autore e anno di pubblicazione	Tipologia dello studio	Popolazione dello studio	Tipologia di trattamento	Misure di outcome	Risultati
Liu L. et al. (2020) [19]	trial clinico non randomizzato non controllato.	14 pazienti con diagnosi di Emicrania Vestibolare.	Un mese di Riabilitazione Vestibolare; ai pazienti è stato insegnato un protocollo di esercizi della durata di 10 minuti da eseguire 2 volte al giorno per 4 settimane (es. eye-follow, gaze-stability, eye-head coordination e progressioni).	Dizziness Handicap Inventory (DHI), 36-Item Short-Form sulla qualità della vita (SF-36), Hamilton Depression Scale (HAMD) e Hamilton Anxiety Scale (HAMA).	Riduzione statisticamente significativa dei punteggi al DHI ($p = 0,03$) e alla HAMA ($p = 0,02$) dopo 4 settimane di riabilitazione vestibolare. No differenze significative nei punteggi HAMD. All' SF-36 i punteggi relativi allo stato fisico ($p = 0,037$) e emotivo ($p = 0,047$) erano significativamente maggiori nei pazienti dopo VR rispetto al baseline. No differenze statisticamente significative negli altri aspetti indagati dal questionario (funzionalità, sfera sociale, salute mentale, vitalità, dolore, salute generale).
Domínguez-Durán et al. (2020) [14]	studio prospettico multicentrico.	31 pz con VM secondo i criteri IHS 2012.	Trattamento farmacologico di profilassi per 5 settimane con Acetazolamide (5 pz; dose: 250mg/24h) vs Amitriptilina (16 pz; 10mg/24h) vs Flunarizina (1 pz; 5mg/24h) vs Propranololo (4 pz; 10mg/24h) vs	Riduzione dell'intensità dei sintomi vestibolari con Visual Analogue Scale (VAS 0-100), intensità cefalea (VAS 0-100), numero di attacchi/mese.	Dopo 5 settimane di trattamento l'intensità dei sintomi vestibolari è diminuita in modo statisticamente significativo passando da un valore VAS medio di 70.7 a 45.8 ($p < 0.001$). Anche l'intensità dell'emicrania è scesa da un valore VAS di 68.8 alla baseline a 47.8 ($p = 0.003$). No differenze tra i diversi trattamenti farmacologici nel ridurre

			Topiramato (5 pz; 25mg/24h).		l'intensità dei sintomi vestibolari e della cefalea e il numero di attacchi mensili.
Beh (2020); [21]	studio retrospettivo.	19 pazienti (17 donne) con attacchi acuti di Emicrania Vestibolare secondo IHS 2012.	Stimolazione nervo Trigemino (eTNS): in una sessione di trattamento di 20 minuti, vengono erogati impulsi elettrici preprogrammati con un'ampiezza di 250 μ s, una frequenza di 60 Hz e un'intensità massima di 16 mA (slope progressivo da 1 a 16 mA su 14 min).	Visual Analogue Scale (VAS) per intensità/severità dei sintomi vestibolari e della cefalea (se presente), prima e 15 minuti dopo il trattamento.	Punteggio VAS medio delle vertigini di 6,6 (\pm 2,1) prima dell'eTNS e 2,7 (\pm 2,6) dopo il trattamento. Il miglioramento medio è stato del 61,3% (\pm 32,6). Durante gli episodi di VM, 14 su 19 hanno avuto mal di testa prima della somministrazione di eTNS. La VAS media della cefalea: 4,8 (\pm 2,4) prima di eTNS ed 1,4 (\pm 2,4) post-trattamento. Il miglioramento medio è stato del 77,2% (\pm 32,7).
Çelik et al. (2020) [15]	studio retrospettivo.	38 pazienti con diagnosi di VM in accordo con criteri IHS 2012. (27 donne; 71,7%).	Trattamento farmacologico con propranololo (20 mg 2v/die. Dopo 1 mese, aumentata a 40 mg o 60 mg 2v/die in pazienti con peso corporeo \leq 60 kg o >60 kg,rispettivamente).	Durata dei sintomi (giorni/mese), numero di episodi, intensità episodi (Visual Analog Scale - VAS), disabilità (Dizziness Handicap Inventory-DHI), frequenza (Vertigo Symptom Scale-VSS), qualità della vita (Vestibular Disorders Activities of Daily Living Scale (VADL).	Le differenze tra i valori pre e post trattamento sono statisticamente significative per tutti i parametri valutati. Significativa diminuzione dei punteggi al DHI (punteggio medio ad inizio trattamento di 50.21 ± 22.39 e di 9.31 ± 9.86 al termine del trattamento con $p<0.001$), alla VAS (da valore medio di 7.52 ± 2.28 a 1.34 ± 2.05 con $p<0.001$) e alla VADL (da 186.63 ± 79.65 a 55.52 ± 51.89 con $p<0.001$).

Liu F. et al. (2017) [13]	Compari-son trial randomizzato in singolo cieco.	75 pazienti (età >18 anni) con diagnosi di VM o pVM (probable VM) secondo criteri IHS. I soggetti sono stati randomizzati in 3 gruppi: a) 25 pz in trattamento con venlafaxina (VG) b) 25 con flunarazina (FG) c) 25 con acido valproico (VAG). n. 10 pazienti persi al follow-up.	3 mesi di trattamento; a) VG: 25 mg di venlafaxina (Efexor XR, 75 mg) prima di coricarsi per i primi 6 giorni, successivamente dose giornaliera totale di 37,5 mg. b) FG: 10 mg di flunarizina (Sibelium, 5 mg) prima di coricarsi per l'intero periodo di trattamento. c) VAG: acido valproico (Depakin, 500 mg) con dose 1.000 mg/die per l'intero periodo di trattamento.	Dizziness Handicap Inventory (DHI), frequenza della vertigine (numero di episodi/mese), Vertigo Severity Score (VSS).	Riduzione statisticamente significativa dei punteggi DHI dopo il trattamento con tutti e tre i farmaci ($p < 0,05$), senza differenze statisticamente significative tra i tre gruppi ($p > 0,05$). Il cambiamento nel punteggio alla VSS era incoerente dopo il trattamento nei tre gruppi: VG e FG mostravano una diminuzione del punteggio VSS rispettivamente con $p=0$ e $p=0.03$ mentre gruppo VAG non mostrava effetti evidenti su VSS ($p=0.27$); è stata tuttavia osservata una diminuzione della frequenza degli attacchi di vertigini ($p=0$) nel gruppo VAG. Efficacia della VG sulla frequenza degli attacchi di vertigini ($p=0$) mentre il gruppo FG non ha riportato una diminuzione statisticamente significativa ($p=0.06$).
Sugaya N. et al. (2017) [20]	Studio prospettico (comparativo).	251 pz (195 femmine) con dizziness, VM e tension type headache (TTH) divisi in 2 gruppi: 1) HIT-6 ≥ 50 alla baseline: 28 pz con VM e 79 con TTH;	Pazienti ospedalizzati per 5 giorni ed istruiti ad eseguire un programma di riabilitazione vestibolare di 30 minuti. Training per i riflessi vestibolo-spinali (VSR) e vestibolo-oculari (VOR).	Headache Impact Test (HIT-6), Dizziness Handicap Inventory (DHI), Hospital Anxiety Depression Scale (HADS), Somatosensory Catastrophizing Scale (SSCS). Valutazione al giorno dell'ospedalizzazione (baseline-	Miglioramenti degli outcomes nel gruppo 1 (TTH e VM). DHI: effetto del tempo (main effect of time) $F=164.46$ $p<0.0001$; effetto del gruppo (main effect of group) $F=17.37$ ($p<0.0001$). HADS-A: 8.86 ± 4.40 a T1, 6.93 ± 4.98 a T2, 7.07 ± 4.31 a T3. (main effect of time $F= 34.12$, $p<0.0001$; main effect of group $F= 23.87$,

		2) HIT-6 < 49 alla baseline: 144 pz (4 pz con VM senza emicrania).		T1), a 1 mese (T2) e a 4 mesi (T3).	<p>p<0.001; interaction F = .10, p= NS).</p> <p>HADS-D: 7.57 ± 3.68 a T1, 6.04 ± 3.70 a T2, 5.54 ± 3.95 a T3 (main effect of time F= 32.64 p<0.0001; main effect of time F=21.00 p<0.0001).</p> <p>SSCS: riduzione del punteggio sia a T2 che a T3 (91.48 ± 20.86 a T1, 70.93 ± 24.24 a T2, 70.26 ± 23.18 a T3).</p> <p>All'analisi della varianza: main effect of time F=66.80 con p <0.0001 e main effect of group F= 6.16 con p=0.002.</p> <p>HIT-6: main effect of time F= 22.43 p<0.0001; main effect of group F=214.24 p<0.0001.</p> <p>Test post-hoc: i gruppi VM e TTH hanno punteggi migliori rispetto al gruppo senza emicrania da T1 a T3.</p>
Salmito MC et al. (2016) [16]	studio osservazionale longitudinale retrospettivo.	47 pazienti con VM (criteri IHS 2012).	3 mesi di trattamento farmacologico per profilassi.	Visual Analogue Scale (VAS).	Emerge efficacia dei farmaci utilizzati per profilassi ma non c'è nessuna differenza statisticamente significativa tra i vari farmaci utilizzati.
Celebisoy N. et al. (2016) [17]	Studio retrospettivo (singolo centro).	36 pazienti con VM (criteri IHS 2012).	Tre mesi di trattamento farmacologico con acetazolamide (250 mg/die la prima settimana e 500 mg/die in due dosi dopo la prima settimana).	Intensità (VAS) e frequenza degli episodi di cefalea e vertigine (numero di episodi/mese).	La frequenza media degli attacchi di vertigini era 3,9 episodi/mese prima del trattamento e 1,44 episodi/mese dopo il trattamento (p<0.01). I valori medi per l'intensità delle vertigini alla VAS erano di 5,62 cm prima del trattamento e di 2,28 cm dopo il trattamento (p<0.01). Riduzione significativa della frequenza media

					degli attacchi di cefalea (da 4,31 a 2,85 episodi/mese. $p<0.01$). I valori medi per l'intensità della cefalea alla VAS erano di 6,26 cm prima del trattamento e di 4,03 cm dopo il trattamento ($p<0.01$).
Salviz M et al. (2015) [12]	Trial clinico randomizzato e controllato (RCT).	64 pazienti con VM (criteri IHS 2012) divisi in 2 gruppi: 26 pazienti per gruppo hanno concluso lo studio.	33 pazienti trattati per 3 mesi con propranololo (Gruppo P) con dose flessibile da 40 mg a 160 mg/die e 31 con venlafaxina (Gruppo V), 37,5 mg prima di coricarsi per 2 settimane, poi dosaggio crescente da 75 mg prima di coricarsi fino a 150 mg/die.	Outcome primario: miglioramento dei sintomi vestibolari nei pz con VM. Follow-up alla baseline e a 4 mesi con DHI, VSS e numero di episodi. Outcome secondario: associazione tra miglioramento sintomi vestibolari e sintomi psichiatrici: follow up alla baseline e a 3 mesi con Beck Anxiety Inventory (BAI) e Beck Depression Inventory (BDI).	I risultati mostrano parità di efficacia tra V e P per il miglioramento dei sintomi vertiginosi; La media di attacchi vertiginosi è scesa da 12.6 ± 1.8 a 1.9 ± 0.7 episodi/mese nel gruppo P e da 12.2 ± 11.8 a 2.6 ± 1.1 nel gruppo V. La diminuzione è risultata statisticamente significativa ($p<0.001$) senza tuttavia dimostrare differenze statisticamente significative tra i due gruppi ($p=0.657$). La venlafaxina (V) può essere superiore al propranololo (P) nel migliorare i sintomi depressivi: il punteggio alla BAI del gruppo P è passato da 25.9 ± 2.3 alla baseline a 18.4 ± 2.0 al follow-up a 3 mesi ($p=0.001$), il punteggio del gruppo V è passato da 25.2 ± 2.5 a 14.0 ± 2.2 ($p<0.001$). Non ci sono state differenze statisticamente significative tra i due gruppi ($p=0.270$). Il punteggio BDI del gruppo P è passato da 16.9 ± 1.7 alla baseline a 14.9 ± 1.9 al follow-up a 3 mesi, non mostrando una differenza

					<p>statisticamente significativa ($p=0.131$); il punteggio BDI del gruppo V è passato da 18.5 ± 1.8 a 10.0 ± 1.5 mostrando una differenza statisticamente significativa ($p=0.001$). L'effetto del trattamento si è dimostrato statisticamente differente tra i due gruppi, in favore del gruppo V ($p=0.002$).</p>
<p>Taghdiri F. et al. (2014) [18]</p>	<p>studio retrospettivo (singolo centro).</p>	<p>24 pazienti con VM (criteri IHS 2012).</p>	<p>Trattamento farmacologico con Cinnarazina per 3 mesi ($37,5$ mg/die prima di coricarsi i primi 3 giorni e in seguito 75 mg fino al termine del trattamento).</p>	<p>Follow up alla baseline e a 1-2-3 mesi. Outcome primario: frequenza di attacchi mensili di emicrania e disturbi vestibolari. Outcomes secondari: durata dell'attacco (ore/mese) e intensità (VAS).</p>	<p>La frequenza media di episodi di emicrania al mese è diminuita da $3,92 \pm 0,9$ episodi a $0,75 \pm 0,7$ ($p < 0,001$) al follow up a 3 mesi. Anche durata media e intensità mediana delle ore di emicrania/mese sono state ridotte rispettivamente da $23,58 \pm 15,8$ ore e VAS 8 alla baseline a $2,58 \pm 3,0$ ore e VAS 1 al follow up a 3 mesi ($p < 0,001$). Riduzione statisticamente significativa dei 3 outcomes ad 1 mese di follow-up.</p>

4.2 Analisi dei risultati degli studi inclusi

Per maggiore ordine nell'esposizione dei risultati e per semplificarne l'analisi, si è deciso di suddividere gli articoli che hanno superato il processo di screening in due gruppi. Questa suddivisione è stata fatta anche per mettere in evidenza le principali opzioni di trattamento attualmente disponibili per popolazioni di pazienti con Emicrania Vestibolare e per indirizzare l'interesse delle varie figure professionali (medici, fisioterapisti, psicologi) che si avvicinano a questo complesso quadro clinico:

- il primo gruppo prende in considerazione gli articoli che non includono al loro interno un trattamento riabilitativo per la gestione dei pazienti con Emicrania Vestibolare (trattamento solamente farmacologico);
- il secondo gruppo prende invece in considerazione gli articoli che includono al loro interno un approccio riabilitativo o altri metodi di trattamento non farmacologici (come ad esempio la stimolazione elettrica del nervo trigemino).

Questa suddivisione è stata fatta anche per mettere in evidenza le principali opzioni di trattamento attualmente disponibili per popolazioni di pazienti con Emicrania Vestibolare e per indirizzare l'interesse delle varie figure professionali (medici, fisioterapisti, psicologi) che si avvicinano a questo complesso quadro clinico.

Considerata l'eterogeneità degli articoli inclusi nella revisione, con lo scopo di rendere più chiara ed immediata la comprensione dei risultati all'interno dei due gruppi, si è deciso di suddividerli ulteriormente in base agli outcome utilizzati dagli autori nei diversi studi.

Gruppo A: trattamento farmacologico

Sono stati inclusi 7 studi che hanno indagato l'efficacia del trattamento farmacologico nei pazienti con Emicrania Vestibolare: 1 studio randomizzato controllato (RCT) [12], 1 comparison trial randomizzato in singolo cieco [13], 1 studio di tipo prospettico [14] e 4 studi retrospettivi [15,16,17,18]. Gli autori hanno condotto gli studi avvalendosi di diverse tipologie di approccio farmacologico che differivano tra loro non solo per la tipologia di farmaco scelto, ma anche per il dosaggio dello stesso e per la durata complessiva del trattamento. Tre studi [15,17,18] hanno valutato l'efficacia di un solo farmaco, 1 studio ha messo a confronto due farmaci diversi [12] e altri 3 studi [13, 14, 16] hanno confrontato l'efficacia di più di tre farmaci. Inoltre, data l'eterogeneità delle misure di outcome utilizzate dagli autori per

stimare l'efficacia del trattamento, si è deciso di riportare i risultati degli articoli che hanno superato il processo di selezione suddividendoli per tipologia di outcome.

4.2.1a Disabilità: Dizziness Handicap Inventory (DHI)

Tre studi hanno indagato l'efficacia del trattamento farmacologico nel ridurre la disabilità correlata ai sintomi vestibolari misurando i valori al DHI alla baseline e dopo un follow-up a breve/medio termine (3-4 mesi). Gli studi sono concordi nel sostenere l'efficacia del trattamento farmacologico per la riduzione della disabilità percepita, mostrando però dei livelli di significatività differenti. In accordo con i risultati riportati da Salviz et al [12], il trattamento farmacologico con Venlafaxina o Propranololo sembra ridurre la disabilità correlata ai sintomi vertiginosi nei pz con Emicrania Vestibolare in modo clinicamente ma non statisticamente significativo. Nel gruppo P il valore DHI è diminuito passando da 55.8 ± 2.7 alla baseline a 31.3 ± 3.7 al follow-up a 4 mesi, mentre nel gruppo V è passato da 50.9 ± 2.5 a 19.9 ± 2.9 . L'efficacia del trattamento è stata rispettivamente di -24.5 ± 3.7 e di -31.0 ± 3.6 ($p = .190$). Una riduzione statisticamente significativa viene dimostrata invece sia dal lavoro di Celik et al [15], dove il punteggio medio di 50.21 ± 22.39 ad inizio trattamento è diminuito a 9.31 ± 9.86 ($p < 0.001$) al termine del trattamento, sia dal lavoro di Liu et al [13] dove una diminuzione statisticamente significativa nei punteggi totali al DHI è stata dimostrata in tutti e 3 i gruppi valutati ($p < 0.05$), senza differenze statisticamente significative tra gruppi ($p > 0.05$). Nello specifico nel gruppo V i punteggi DHI totali sono passati da 41.74 a 31.3 ($p = 0.001$), nel gruppo F da 46.64 a 39.82 ($p = 0.019$) e nel gruppo AV da 46.80 a 38.7 ($p = 0.02$).

4.2.2a Intensità dei sintomi: Visual Analogue Scale (VAS)

Dai cinque studi presi in considerazione emerge un sostanziale accordo nel dire che il trattamento farmacologico è efficace nel ridurre l'intensità dei sintomi nei pazienti con Emicrania Vestibolare. Tuttavia dall'analisi dei risultati non emerge una tipologia di farmaco superiore ad un'altra. Nello studio prospettico di Duran et al. 2020 [14] dove 31 pz con VM sono stati trattati con 5 farmaci differenti (Acetazolamide, Amitriptilina, Flunarazina, Propranololo e Topiramato), la VAS (0-100) dopo 5 settimane di trattamento è scesa da un valore medio di 70.7 a 45.8, con una differenza statisticamente significativa ($p < 0.001$). Nello stesso studio è stata valutata anche l'intensità dell'emicrania, che è scesa da un valore VAS di 68.8 alla baseline a 47.8 dopo il trattamento ($p = 0.003$). Nello studio di Celik et al. [15] il valore VAS medio è passato da un punteggio di 7.52 ± 2.28 alla baseline a 1.34 ± 2.05 alla fine del trattamento ($p < 0.001$).

I risultati dello studio di Salmito et al. 2016 [16] confermano che l'80,9% dei pz trattati ha riportato un miglioramento con il trattamento farmacologico di profilassi e che tutti i farmaci utilizzati hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo ($p < 0.001$). Più precisamente l'intensità media

dell'emicrania è passata da un punteggio di 7.87 cm alla prima valutazione eseguita 30 giorni prima del trattamento a 3.32 cm alla valutazione dopo 3 mesi di trattamento. L'intensità media dei sintomi vestibolari era 7.04 cm 30 giorni prima dell'inizio del trattamento e 3.05 al follow-up a 3 mesi. Nello studio retrospettivo di Celbisoy et al 2016 [17], l'intensità media e mediana dei sintomi vestibolari della VAS alla baseline era di 5.62 e 5 cm rispettivamente, e di 2.28 e 2 dopo 3 mesi di trattamento ($p < 0.01$). I valori alla VAS per l'intensità media e mediana dell'emicrania erano di 6.26 e 6 cm alla baseline e 4.03 e 4 cm dopo 3 mesi di trattamento ($p < 0.01$).

Analogamente, anche nello studio di Taghdiri et al. 2014 [18] l'intensità degli attacchi di emicrania è passata da VAS 8 alla baseline a VAS 1 dopo 3 mesi di trattamento, dimostrando una riduzione statisticamente significativa ($p < 0.05$).

4.2.3a Severità e impatto sulla qualità della vita (Vertigo Severity Score - VSS e Vestibular Disorders Activities of Daily Living Scale - VADL)

La severità dei sintomi vestibolari e l'impatto di questi sulla qualità della vita è stata valutata in tre studi; in due studi è stata utilizzata la VSS [12,13] e in uno studio la VADL [15].

Salviz et al. [12] ha dimostrato una riduzione statisticamente significativa ($p < 0.001$) dei punteggi alla VSS sia nei pazienti trattati con Propranololo (da 7.3 ± 0.3 alla baseline a 2.1 ± 0.4 al follow-up a 4 mesi) sia con Venlafaxina (da 7.9 ± 0.3 alla baseline a 1.8 ± 0.5 al follow-up a 4 mesi) senza mostrare differenze statisticamente significative tra i due gruppi. Nello studio di Liu et al. 2017 [13], il cambiamento nel punteggio alla VSS è risultato invece incoerente nei tre gruppi dopo il trattamento: VG e FG mostravano una diminuzione del punteggio VSS rispettivamente con $p=0$ e $p=0.03$ mentre il gruppo VAG non mostrava effetti evidenti sul punteggio VSS ($p=0.27$).

Nello studio di Celik et al [15] la variazione del punteggio alla VADL si è dimostrata statisticamente significativa ($p < 0.001$) passando da 186.63 ± 79.65 a 55.52 ± 51.89 .

4.2.4a Durata dei sintomi e numero di episodi

Cinque studi hanno indagato l'efficacia del trattamento sulla durata dei sintomi. I risultati hanno dimostrato un sostanziale accordo nell'affermare che un trattamento farmacologico è efficace nel ridurre significativamente sia la durata del singolo episodio sia la frequenza degli stessi. Nello studio di Celik et al [15] la durata media dei sintomi è stata di 115.15 ± 23.60 giorni all'anno alla baseline e di 12.86 ± 7.92 giorni dopo il trattamento, dimostrando una riduzione statisticamente significativa ($p < 0.001$). Anche la frequenza degli attacchi si è ridotta passando da un attacco 2 volte/die prima del trattamento ad un attacco ogni 2 mesi al termine del trattamento ($p < 0.001$).

Liu et al [13] hanno dimostrato una riduzione del numero di attacchi mensili nel gruppo di pazienti trattati con Acido Valproico (da 5.1 a 2.35 attacchi/mese; $p=0$) e anche nel gruppo di pazienti trattati

con Venlafaxina (da 5.83 a 3.09 attacchi/mese; $p=0$). Diversamente, nessun effetto è stato riscontrato nel gruppo di pazienti trattati con Flunarazina (da 4.95 a 4.15 attacchi/mese; $p=0.06$).

Nello studio di Celbisoy et al 2016 [17] sono state valutate sia la frequenza delle vertigini sia la frequenza dell'emicrania (episodi/mese) alla baseline e dopo 3 mesi di trattamento. La frequenza media degli attacchi di vertigini era 3,9 episodi/mese prima del trattamento e 1,44 episodi/mese dopo il trattamento ($p<0.01$) mentre la frequenza media degli attacchi di emicrania era 4,31 episodi/mese prima del trattamento e 2,85 episodi/mese dopo il trattamento ($p<0.01$).

Nell'RCT di Salviz 2015 [12] è stato indagato il numero di episodi nell'ultimo mese alla baseline e dopo 4 mesi di trattamento. Anche se un controllo completo è stato possibile solo in 10 pazienti (38%) del gruppo trattato con Propranololo e in 13 pazienti (50%) del gruppo trattato con Venlafaxina, la media di attacchi vertiginosi è scesa da 12.6 ± 1.8 a 1.9 ± 0.7 episodi/mese nel gruppo P e da 12.2 ± 11.8 a 2.6 ± 1.1 nel gruppo V. La diminuzione è risultata statisticamente significativa ($p<0.001$) senza tuttavia dimostrare differenze statisticamente significative tra i due gruppi ($p=0.657$).

Dallo studio di Taghdiri et al 2014 [18] è emerso che un trattamento di 3 mesi con Cinnarazina sembra avere un'efficacia nella riduzione della frequenza e della durata dei sintomi. La frequenza media di episodi di emicrania al mese è diminuita da $3,92 \pm 0,9$ episodi/mese alla baseline a $0,75 \pm 0,7$ ($p<0,001$) al follow up a 3 mesi. Anche durata media dell'emicrania calcolata in numero di ore/mese è stata ridotta da $23,58 \pm 15,8$ ore/mese a $2,58 \pm 3,0$ ore/mese al follow up a 3 mesi ($p<0,001$).

4.2.5a Disturbi dell'umore correlati ai sintomi vestibolari (Beck Anxiety Inventory - BAI e Beck Depression Inventory BDI)

Solo l'RCT di Salviz et al [12] ha indagato la correlazione tra il miglioramento dei sintomi vestibolari e i sintomi psichiatrici. I punteggi sono stati calcolati alla baseline e dopo 3 mesi di trattamento. Il punteggio alla BAI del gruppo P è passato da 25.9 ± 2.3 alla baseline a 18.4 ± 2.0 al follow-up a 3 mesi ($p=0.001$), il punteggio del gruppo V è passato da 25.2 ± 2.5 a 14.0 ± 2.2 ($p<0.001$). Non ci sono state differenze statisticamente significative tra i due gruppi ($p=0.270$).

Il punteggio BDI del gruppo P è passato da 16.9 ± 1.7 alla baseline a 14.9 ± 1.9 al follow-up a 3 mesi, non mostrando una differenza statisticamente significativa ($p=0.131$) mentre il punteggio BDI del gruppo V è passato da 18.5 ± 1.8 a 10.0 ± 1.5 mostrando una differenza statisticamente significativa ($p=0.001$). L'effetto del trattamento si è dimostrato statisticamente differente tra i due gruppi, in favore del gruppo V ($p=0.002$).

E' stata poi analizzata l'associazione tra sintomi psichiatrici e sintomi vestibolari utilizzando la regressione logistica lineare. Nel gruppo P, i punteggi alla BAI e alla BDI non risultavano correlati al DHI e non influenzavano il punteggio alla VSS ($F=1.40$; $p=0.265$), mentre nel gruppo V il miglioramento nei punteggi alla BAI e alla BDI era associato al miglioramento nel punteggio totale al DHI ($F=6.565$; $p=0.002$). Non è stata dimostrata invece una correlazione tra i punteggi nelle scale per

i sintomi psichiatrici nè per i punteggi al VSS ($F=1.397$; $p=0.270$) nè per la riduzione nel numero di attacchi in un mese ($F=1.61$; $p=0.386$).

Gruppo B: trattamento non farmacologico

Sono stati inclusi 3 studi che hanno indagato l'efficacia di trattamenti non esclusivamente farmacologici. Di questi, 2 studi prospettici [19,20] hanno incluso nell'intervento un programma di riabilitazione vestibolare che comprendeva movimenti di capo/collo e training dei riflessi vestibolo-oculari (VOR) e vestibolo-spinali (VSR) [appendice 1]. Uno studio retrospettivo [21] ha indagato invece l'efficacia di un trattamento con stimolazione elettrica del nervo Trigemino. Anche in questo caso le misure di outcome utilizzate sono state diverse e pertanto l'analisi dei risultati è stata suddivisa in base a queste per una maggiore chiarezza espositiva.

4.2.1b Disabilità - Dizziness Handicap Inventory (DHI)

Gli studi che hanno impostato un trattamento attraverso un programma di riabilitazione vestibolare hanno indagato l'efficacia di quest'ultimo nel ridurre la disabilità correlata ai sintomi vestibolari. Analizzando i risultati dei due studi è emersa un'efficacia statisticamente significativa della riabilitazione nel ridurre i punteggi al DHI. Dallo studio di Liu et al [19] è emersa una riduzione statisticamente significativa del punteggio al questionario da 33.71 ± 18.45 a 23.14 ± 16.03 ($p=0,03$) a 4 settimane. Nello studio di Sugaya et al. [20] il punteggio DHI è stato valutato alla baseline (T1), ad 1 mese (T2) e a 4 mesi (T3) e si sono rilevati un effetto tempo $F=164.46$ ($p<0.0001$) ed un effetto gruppo $F=17.37$ ($p<0.0001$). Ai test post-hoc il punteggio del gruppo di pazienti con VM a T1 era maggiore rispetto al punteggio del gruppo di pazienti senza emicrania. A T2 e T3 si dimostrava una diminuzione dei punteggi al DHI nel gruppo di pazienti con VM.

4.2.2b Qualità della vita (Short Form 36 - SF36)

Solo l'articolo Liu et al 2020 [19] ha valutato l'efficacia del trattamento riabilitativo sulla qualità della vita nei pazienti con Eemicrania Vestibolare, mostrando un miglioramento statisticamente significativo al follow-up ad 1 mese, nelle sottoscale relative al *role-emotional* (57.14 ± 51.36 alla baseline e 85.71 ± 31.25 al follow-up ad 1 mese; $p=0.047$) e *role-physical* (55.36 ± 35.36 alla baseline e 82.14 ± 33.15 al follow-up; $p=0.037$). Non è stata dimostrata invece nessuna differenza statisticamente significativa per tutte le altre sottoscale della SF-36.

4.2.3b Sintomi depressivi e disturbi dell'umore (Hamilton Depression Scale: HAMD; Hamilton Anxiety Scale: HAMA; Hospital Anxiety Depression Scale: HADS)

Due studi [19,20] hanno indagato l'efficacia del trattamento riabilitativo per i sintomi depressivi ed i disturbi dell'umore, e sebbene abbiano utilizzato misure di outcome differenti, entrambi sono concordi

nel dire che un programma di riabilitazione vestibolare può essere efficace nella riduzione dei sintomi depressivi e dello stato d'ansia presenti nei pazienti con Emicrania Vestibolare. Sono emerse riduzioni clinicamente significative in entrambi gli studi, mentre la significatività statistica è stata dimostrata solo parzialmente. In particolare, dallo studio di Liu 2020 [19] ad un mese di follow-up è emerso un miglioramento statisticamente significativo nel punteggio della HAMA (da 10.43 ± 5.65 alla baseline a 6.00 ± 3.80 al follow up ad 1 mese; $p=0.002$) mentre il punteggio alla HAMD non ha dimostrato nessun cambiamento statisticamente significativo (9.29 ± 6.34 alla baseline e 6.43 ± 5.27 all follow-up ad 1 mese; $p=0.064$).

Lo studio di Surgaya et al. 2017 [20] ha indagato gli stessi outcome utilizzando però la Hospital Anxiety Depression Scale (HADS). Nel gruppo di pazienti con Emicrania Vestibolare i punteggi alla HADS-A erano: 8.86 ± 4.40 a T1, 6.93 ± 4.98 a T2, 7.07 ± 4.31 a T3. (main effect of time $F= 34.12$, $p<0.0001$; main effect of group $F= 23.87$, $p<0.001$; interaction $F= .10$, $p= NS$). I punteggi alla HADS-D erano: 7.57 ± 3.68 a T1, 6.04 ± 3.70 a T2, 5.54 ± 3.95 a T3 (main effect of time $F= 32.64$ $p<0.0001$; main effect of group $F= 21.00$ $p<0.0001$). I risultati dell'analisi della varianza indicano dunque che si verifica una riduzione statisticamente significativa dei sintomi nel tempo e che essere nel gruppo di pazienti con Emicrania Vestibolare si associa ad un punteggio più elevato sia alla HADS-A sia alla HADS-D. Tuttavia per queste misure di outcome non sono stati eseguiti i test post-hoc e pertanto non è possibile stabilire se ci sia una reale efficacia statisticamente significativa del trattamento riabilitativo tra i diversi gruppi.

4.2.4b Fattori psicosociali (Somatosensory Catastrophizing Scale - SSCS)

Lo studio di Sugaya [20] è stato l'unico ad aver indagato i fattori psicosociali, valutando la catastrofizzazione dei pazienti utilizzando la Somatosensory and Catastrophizing Scale. Come riportato in Tabella 2, i risultati nel gruppo VM indicano una riduzione del punteggio sia a T2 che a T3 (91.48 ± 20.86 a T1, 70.93 ± 24.24 a T2, 70.26 ± 23.18 a T3) e all'analisi della varianza: main effect of time $F= 66.80$ con $p < 0.0001$ e main effect of group $F= 6.16$ con $p=0.002$. Analizzando i dati emerge che la catastrofizzazione tende a diminuire nel tempo in modo statisticamente significativo e che appartenere al gruppo di pazienti con VM si associa statisticamente a punteggi più alti alla SSCS. Non è possibile tuttavia stabilire se l'efficacia del trattamento riabilitativo sia statisticamente significativa nel ridurre la media dei punteggi tra i diversi gruppi su cui si basa l'analisi.

4.2.5b Impatto della cefalea sulla vita del paziente (Headache Impact Test: HIT-6)

Lo studio di Sugaya [20] ha indagato l'impatto della cefalea sulla vita del paziente attraverso l'Headache Impact Test HIT-6; i risultati hanno dimostrato una riduzione statisticamente significativa ai punteggi HIT-6 per i gruppi VM e TTH trattati con un protocollo di riabilitazione vestibolare. All'analisi della varianza è emerso: main effect of time $F= 22.43$ $p<0.0001$; main effect of group $F=$

214,24 $p < 0.0001$. Ai test post-hoc è emerso altresì che i gruppi VM e TTH hanno punteggi migliori rispetto al gruppo senza emicrania da T1 a T3, con punteggi a T1 > dei punteggi a T2 e T3 nei gruppi VM e TTH.

4.2.6b Intensità dei sintomi (Visual Analogue Scale - VAS)

L'intensità dei sintomi vestibolari e della cefalea è stata analizzata solamente dallo studio di Beh 2020 [21]. I risultati mostrano un'efficacia statisticamente significativa del trattamento con stimolazione elettrica del nervo Trigemino nella riduzione dell'intensità dei sintomi, sebbene il follow-up fosse a breve termine. In particolare, il punteggio medio alla Visual Analogue Scale (VAS 0-10) dei sintomi vertiginosi era di 6,6 ($\pm 2,1$; mediana 7) prima dell'eTNS e di 2,7 ($\pm 2,6$; mediana 3) dopo il trattamento; il miglioramento medio della gravità dei sintomi vertiginosi è stato del 61,3% ($\pm 32,6$; mediana 50,0%). Il punteggio medio alla VAS della cefalea era di 4,8 ($\pm 2,4$; mediana 4,5) prima di eTNS e di 1,4 ($\pm 2,4$; mediana 0) dopo il trattamento; il miglioramento medio dell'intensità della cefalea è stato del 77,2% ($\pm 32,7$; mediana 100,0%).

5. Discussioni

Lo scopo di questa revisione della letteratura è stato quello di indagare le migliori evidenze disponibili per la gestione e il trattamento del soggetto con Emicrania Vestibolare e dunque di individuare il miglior approccio clinico a disposizione dei professionisti sanitari che se ne occupano. Dalla letteratura revisionata è stato possibile reperire un solo trial clinico randomizzato controllato (RCT) [12], a testimonianza della limitata attenzione della comunità scientifica e della bassa rilevanza scientifica degli studi disponibili riguardo a questo specifico argomento.

In base ai risultati cui pervengono i vari autori e gruppi di studio, attualmente il trattamento maggiormente utilizzato è quello di tipo farmacologico, che sebbene sia basato principalmente sulla prescrizione e somministrazione di farmaci impiegati nella profilassi per l'Emicrania, sembra dimostrare una rilevanza clinicamente e statisticamente significativa anche nei soggetti con emicrania vestibolare.

La sostanziale differenza tra i due approcci clinici risiede nel fatto che, se per l'Emicrania esistono delle Linee Guida validate che raccomandano (livello A) alcune tipologie di trattamento farmacologico (come ad esempio Topiramato, Propranololo e Metoprololo) per ridurre la frequenza e la severità degli attacchi [22], per quanto riguarda l'Emicrania Vestibolare, ad oggi, non ci sono evidenze altrettanto robuste che confermino la superiorità di un farmaco rispetto ad un altro o che forniscano indicazioni in merito alle tempistiche e alla posologia che dovrebbe avere un trattamento farmacologico di profilassi [11]. Pertanto, nei pazienti con VM la scelta del farmaco da utilizzare dovrebbe sempre tenere in considerazione le comorbidità del paziente, mentre per quanto riguarda il piano di cura è auspicabile optare per una posologia incentrata sulla gradualità, utilizzando un dosaggio inizialmente basso con la possibilità di un aumento graduale nelle settimane successive, sempre monitorando le risposte del paziente. Quanto detto assume una rilevanza clinica notevole se si considera che si sono riscontrati effetti avversi nella maggior parte dei pazienti che hanno preso parte agli studi basati su una proposta terapeutica di tipo farmacologico. Nello studio di Celbisoy [17], dei 50 pazienti arruolati inizialmente, 5 sono stati persi al follow-up e 6 hanno abbandonato lo studio per effetti collaterali che, seppur di minore intensità, sono stati riscontrati anche su larga scala nella restante parte del campione preso in esame: 34 pazienti su 39 (87,2%) hanno riportato parestesie, 26 (66,7%) alterazione del gusto, 19 (48,7%) fatigue e 4 (10,3%) nausea. Un ulteriore riscontro proviene dallo studio di Dominguez-Duran [14], nel quale sono stati riportati effetti collaterali ai farmaci simili ai precedenti nel 92,3% dei pazienti che hanno ricevuto il trattamento, mettendo in risalto la problematica delle ricadute che questi eventi avversi possono provocare sull'aderenza al piano terapeutico. Inoltre, l'88% dei pazienti presi in esame presentava comorbidità in anamnesi, a testimonianza del fatto che la scelta del farmaco più idoneo potrebbe risentire della storia clinica del singolo paziente e pertanto esserne necessariamente subordinata. Le stesse difficoltà procedurali sono state registrate nello studio retrospettivo di Power

[23] che ha mostrato risultati simili: 54 pazienti su 80 (68%), già al primo follow-up dopo 6 settimane, hanno richiesto un cambio di terapia farmacologica dovuto agli effetti avversi causati dal farmaco scelto inizialmente.

Proprio alla luce dei frequenti effetti collaterali associati all'utilizzo di farmaci, alcuni autori hanno cercato di stimare l'efficacia dei trattamenti non farmacologici a disposizione del clinico. Degli studi presenti in letteratura che indagano l'efficacia di programmi di riabilitazione vestibolare in pazienti con VM (appendice 1), solo due studi prospettici [19,20] hanno soddisfatto i criteri di inclusione della revisione, mettendo in evidenza quanto la riabilitazione vestibolare sia scarsamente utilizzata e probabilmente di efficacia sottostimata per questa tipologia di pazienti. Ciò che potrebbe giustificare lo scarso impiego di programmi riabilitativi mirati è che, mentre per il trattamento farmacologico è possibile seguire le linee guida disponibili sull'Emicrania (essendo la VM un sottogruppo di questa), nel caso della riabilitazione vestibolare ciò non accade poichè ad oggi non siamo a conoscenza di trial clinici randomizzati controllati che ne indagano l'efficacia nemmeno in pazienti con Emicrania. L'American Physical Therapy Association sottolinea l'efficacia della riabilitazione vestibolare nei pazienti con ipofunzionalità vestibolare rispetto a trattamenti sham o rispetto al wait and see, sia per quanto riguarda la severità e l'intensità dei sintomi, sia per la qualità della vita, la funzionalità e i fattori psicosociali [24]. Sulla base di questi capisaldi, benchè la presenza di attacchi di Emicrania potrebbe minare l'aderenza al trattamento, un approccio riabilitativo potrebbe essere consigliato anche per questa tipologia di pazienti con lo scopo di migliorare eventuali alterazioni di equilibrio e per ridurre il rischio di caduta e l'intensità della cefalea [20,25]. La scarsità di studi che indagano l'efficacia della riabilitazione vestibolare in popolazioni di pazienti con Emicrania (e soprattutto che la mettano a confronto con gruppi di controllo), si riflette anche sulle popolazioni di pazienti con Emicrania Vestibolare. Nonostante questo, gli unici due studi inclusi in questa revisione consentono di mettere a confronto due popolazioni diverse tra loro: mentre nello studio di Liu [19] tutti i 14 pazienti inclusi non avevano mai effettuato un trattamento farmacologico di profilassi, nello studio di Sugaya [20] la popolazione era stata selezionata tra pazienti che riportavano storia di vertigine persistente e fallimento di precedenti protocolli di trattamento, sia farmacologico (trattamento con Betaistina) sia non farmacologico (consigli sullo stile di vita come l'importanza dell'attività fisica regolare e dell'igiene del sonno). I risultati riportati in Tabella 2, indicano come la fisioterapia può essere efficace nel ridurre in modo significativo i sintomi dei pazienti con Emicrania Vestibolare, sia per quanto riguarda l'intensità, la durata e la frequenza degli attacchi sia in termini di disabilità correlata.

Pertanto, considerata l'alta percentuale di effetti avversi legati ai trattamenti farmacologici e gli elevati costi socio-sanitari correlati a questo quadro clinico, sarà di indubbia importanza verificare ed eventualmente confermare i risultati di questi studi con successivi trial clinici randomizzati controllati (RCT) con una maggiore numerosità campionaria e con adeguati gruppi di controllo con lo scopo di raggiungere un triplice obiettivo: offrire un'alternativa terapeutica clinicamente rilevante per il paziente

(soprattutto per quelli con altre comorbidità), ridurre il rischio di effetti avversi con conseguente aumento della compliance e contenere i costi sanitari legati al trattamento attraverso l'utilizzo di protocolli riabilitativi.

Come si è già approfondito nelle precedenti pagine di questa revisione, il quadro clinico dei pazienti con Emicrania Vestibolare rappresenta una sfida per i professionisti che si avvicinano ad esso, sia al momento della diagnosi che al momento della scelta del miglior piano di trattamento individualizzato. La sua complessità, inoltre, aumenta esponenzialmente se si prende in considerazione anche l'impatto che i sintomi psichiatrici, i disturbi dell'umore e i fattori psicosociali possono avere sulla qualità della vita e sul vissuto di malattia di queste persone, costituendo una vera e propria "sfida nella sfida" per il clinico. Recentemente si sta assistendo ad un aumento dell'interesse degli autori alla sfera psico-sociale dei pazienti con emicrania ed emicrania vestibolare, con l'obiettivo di individuare le strategie più efficaci per limitarne l'impatto prognostico negativo. Quanto affermato trova riscontro nella review di Von Brevern e Lempert del 2020 [26], dove viene riportato che i sintomi psichiatrici complicano il quadro clinico in circa il 50% dei pazienti con Emicrania Vestibolare, ma anche dallo studio cross-sectional di Balci et al 2020 [27] in cui dal confronto tra pazienti con Emicrania Vestibolare, pazienti con Emicrania senza disturbi vestibolari e controlli sani, è emerso che le *orange flags*, valutate attraverso la Panic Agoraphobic Spectrum Self- Report version (PAS-SR), sono risultate preponderanti nei pazienti con VM rispetto agli altri due gruppi e nei pazienti con Emicrania se confrontati con i controlli sani. Infatti, lo stato d'ansia rientra nel quadro clinico dell'Emicrania, ma sembrerebbe che i sintomi vestibolari possano fungere da ulteriore trigger ed alimentare questa condizione, inficiando così la qualità della vita dei pazienti: punteggi maggiori al PAS-SR erano correlati anche a punteggi più alti al DHI, riflettendo una maggiore sensazione soggettiva di disabilità correlata allo stato d'ansia e al panico [27]. Sulla base dei risultati di questi studi e del modello bio-psico-sociale, anche alcuni lavori inclusi in questa revisione hanno valutato la presenza di *orange flags* (sintomi depressivi e stato d'ansia) e *yellow flags* (catastrofizzazione), cercando di dare risposte sull'efficacia del trattamento anche sotto quest'ottica. Dopo essere andati a calcolare i punteggi alla baseline e al termine del trattamento utilizzando scale dedicate, si è potuto osservare come una profilassi con Venlafaxina potrebbe essere preferita ad altre tipologie di farmaco in pazienti con VM e disturbi dell'umore. Questo fa ipotizzare la possibilità che ci siano farmaci che, a parità di efficacia per quanto riguarda le misure di outcome relative ai sintomi vestibolari (intensità, frequenza, durata dei sintomi, disabilità), possano essere utilizzati in via preferenziale quando i punteggi dei questionari relativi alla sfera psichiatrica sono alti alla baseline. Un'altra interessante possibilità riguarda l'efficacia del trattamento riabilitativo nella riduzione indiretta dei disturbi dell'umore e dei fattori psicosociali, benchè la significatività statistica sia stata registrata soltanto per la riduzione dello stato d'ansia nello studio di Liu [19]. Soffermarsi su questi aspetti e trovare delle soluzioni in grado di migliorarli rappresenta una prospettiva di notevole interesse sia per i ricercatori che per i clinici, in quanto consentirebbe di prendere in carico il paziente

nella sua globalità senza tralasciare aspetti importanti della patologia che al contrario, se trascurati, potrebbero rendere fallimentare o solo parzialmente efficace il trattamento.

5.1 Limiti dello studio e implicazioni future

Questa revisione presenta al suo interno alcune limitazioni. La prima criticità individuata risiede nella limitata letteratura a disposizione, che si caratterizza per studi con bassa numerosità campionaria, scarsa qualità metodologica ed elevata eterogeneità dei disegni di studio. Questi aspetti, uniti all'assenza di RCT con gruppi di controllo inerti (trattamento sham o placebo), oltre a limitare la validità interna dei singoli studi, ne riducono ed inficiano la generalizzabilità e la trasferibilità dei risultati nella popolazione di riferimento e nei vari contesti clinici. Infatti, non è possibile stabilire con certezza quanto l'efficacia emersa sia da attribuire effettivamente al trattamento analizzato o quanto influisca nei risultati il decorso naturale della sintomatologia. Questo processo è complicato ulteriormente dalla difficoltà nel reclutare un elevato numero di pazienti a causa delle problematiche che si incontrano anche solo a pervenire ad una corretta diagnosi di Emicrania Vestibolare, in quanto non si può fare affidamento su indagini strumentali o biomarkers specifici; inoltre risulta estremamente complesso anche il processo di diagnosi differenziale in quanto i pazienti possono riferire una sintomatologia parzialmente o quasi totalmente sovrapponibile ad altri quadri clinici come ad esempio la Sindrome di Meniere o l'Emicrania stessa. In questo ambito, appare più che mai evidente la necessità di sviluppare articoli e trial clinici con qualità metodologica e rilevanza clinica superiori, che permettano di pervenire a conclusioni più robuste e maggiormente trasferibili nella pratica clinica.

6. Conclusioni

Esistono prove di bassa qualità che il trattamento farmacologico basato su farmaci di profilassi per l'Emicrania sia efficace anche per il trattamento di pazienti con Emicrania Vestibolare. Il trattamento ha mostrato riduzioni in tutte le misure di outcome indagate: intensità, frequenza e durata dei sintomi, disabilità percepita, qualità della vita e disturbi dell'umore. Al contempo, l'analisi degli studi inclusi non ha consentito di dimostrare alcuna superiorità di un intervento farmacologico rispetto ad un altro, pertanto la scelta della tipologia di trattamento resta a discrezione del clinico, principalmente in base alle comorbidità individuate nel singolo paziente.

In termini di trattamento non farmacologico, sono emerse prove di efficacia di bassa qualità a favore dei programmi di riabilitazione vestibolare che hanno mostrato un'efficacia statisticamente significativa nel ridurre la sintomatologia correlata all'emicrania vestibolare. Alla luce di questi risultati, la riabilitazione vestibolare potrebbe rappresentare una valida opzione per ridurre gli elevati costi socio-sanitari e per fornire un'alternativa terapeutica ai pazienti con comorbidità multiple o con effetti indesiderati correlati al trattamento farmacologico.

7. Key points

- L'Emicrania vestibolare, nonostante sia una patologia spesso sottodiagnosticata, rappresenta una delle cause più comuni di vertigine intermittente non triggered;
- L'attivazione trigeminovascolare è uno dei meccanismi proposti per spiegare il legame fisiopatologico tra emicrania e vertigini;
- Esiste una sovrapposizione tra le vie del SNC responsabili del dolore, dell'equilibrio e del senso di benessere, influenzata da trigger interni (fluttuazioni ormonali e stress) ed esterni (vie sensoriali e chimiche, fenomeni vascolari, componente genetica);
- Il trattamento farmacologico, basato su farmaci per la profilassi dell'emicrania, ha dimostrato una significatività statistica e clinica nel ridurre non solo la durata, la frequenza e l'intensità dei sintomi, ma anche la disabilità correlata ai sintomi vestibolari e i disturbi dell'umore associati a VM;
- La riabilitazione può essere una valida alternativa al trattamento di tipo farmacologico soprattutto nei pazienti con comorbidità;

8. Appendici

Appendice 1

Di seguito vengono riportati in maniera completa ed estesa i protocolli di riabilitazione vestibolare e di esercizi vestibolo-oculari utilizzati dagli autori nei rispettivi studi inclusi nella revisione.

Liu et al. [11]:

Il protocollo riabilitativo è stato condotto da 2 fisioterapisti e doveva essere eseguito due volte al giorno con sessioni da 10 minuti ciascuna, per 4 settimane, e prevedeva i seguenti compiti:

1- Ruota la testa da un lato all'altro per 10 secondi seguendo con lo sguardo la direzione in cui è ruotata. Ripeti questo movimento una volta ogni 10s.

2- Annuisci (nodding) per 10 secondi. Guarda nella direzione in cui ruota la testa. Ripeti questo movimento una volta ogni 10 s.

3- Tenendo in mano un piccolo oggetto statico e situato a circa 30 cm davanti a te, muovi la testa avanti e indietro mantenendo lo sguardo fisso sull'oggetto.

4- Tenendo l'oggetto fermo a circa 30 cm davanti a te, annuisci (nodding), mantenendo lo sguardo sull'oggetto.

5- Per aumentare gradualmente la difficoltà: passare prima dalla posizione seduta alla stazione eretta, poi dalla stazione eretta al cammino e da una superficie piana ad una superficie irregolare.

Prima di iniziare gli esercizi veniva chiesto al paziente di rilassarsi con un esercizio di respirazione che consisteva nel rallentare il tempo di inspirazione/espiazione (4-6 secondi per fase).

Sugaya et al. [68]:

I pazienti inclusi nello studio erano disposti a sottoporsi ad un trattamento di tipo intensivo e sono stati ospedalizzati per 5 giorni, divisi in gruppi da 8-10 persone. Ad ogni gruppo è stato insegnato come eseguire un programma di riabilitazione vestibolare della durata di 30 minuti che comprendeva un training dei riflessi vestibolo-oculari (VOR) e vestibolo-spinali (VSR). Il programma di allenamento per la componente VOR comprendeva 7 esercizi: (1) movimento oculare orizzontale rapido, (2) movimento oculare verticale rapido, (3) eye-follow orizzontale, (4) eye-follow verticale, (5) gaze-stability orizzontale, (6) gaze-stability verticale, (7) gaze-stability in inclinazione laterale. Ogni movimento degli occhi o della testa è stato ripetuto 20 volte. L'allenamento VSR consisteva in otto esercizi statici e cinque esercizi dinamici. Gli otto esercizi statici erano: (1) alzarsi e sedersi con gli occhi aperti, tre volte; (2) alzarsi e sedersi con gli occhi chiusi, tre volte; (3) in piedi con gli occhi chiusi e i piedi aperti per 20s; (4) in piedi con gli occhi chiusi e i piedi chiusi per 20s; (5) in piedi in posizione

tandem con il piede destro davanti per 20s; (6) in piedi in posizione tandem con il piede sinistro davanti per 20s; (7) equilibrio monopodalico destro per 20s e (8) equilibrio monopodalico sinistro per 20 s. I cinque esercizi dinamici sono stati: (1) ruota di 180° a sinistra, tre volte; (2) ruota di 180 ° a destra, tre volte; (3) camminare con andatura tandem per 10 m; (4) camminare con movimenti orizzontali del capo per 10m e (5) camminare con movimenti verticali del capo per 10 m. Durante il periodo di ospedalizzazione, i pazienti eseguivano questi esercizi tre volte al giorno sotto la supervisione di un fisioterapista. Dopo 5 giorni, tutti i pazienti avevano imparato ad eseguire gli esercizi in autonomia e sono stati quindi istruiti a continuare il programma di riabilitazione vestibolare tre volte al giorno anche dopo la dimissione.

Appendice 2

Acronimi e abbreviazioni delle scale di valutazione utilizzate dagli autori nei vari studi inclusi nella revisione:

- VAS: Visual Analogue Scale;
- DHI: Dizziness Handicap Inventory;
- VADL: Vestibular Disorders Activities of Daily Living;
- VSS: Vertigo Severity Score;
- BAI: Beck Anxiety Inventory;
- BDI: Beck Depression Inventory;
- HAMA: Hamilton Anxiety Scale;
- HAMD: Hamilton Depression Scale;
- HADS: Hospital Anxiety Depression Scale;
- HIT-6: Headache Impact Test;
- SSCS: Somatosensory Catastrophizing Scale;
- SF-36: Short Form 36;
- PAS-SR: Panic Agoraphobic Spectrum Self- Report version.

9. Bibliografia

- [1] Dieterich M, Obermann M, Celebisoy N “Vestibular migraine: the most frequent entity of episodic vertigo”, *J Neurol.* 2016 Apr; 263 Suppl 1:S82-9, Epub 2016 Apr 15. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27083888/>
- [2] Zhou C, Shi S, Yu Q, Chen Q “A Novel Diagnostic Prediction Model for Vestibular Migraine”, *Neuropsychiatr Dis Treat* 2020 Jul 29; 16:1845-1852. doi: 10.2147/NDT.S255717. eCollection 2020
- [3] Byun YJ, Levy DA, Nguyen SA, Brennan E, Rizk HG “Treatment of Vestibular Migraine: A Systematic Review and Meta-analysis”, *Laryngoscope* 2021 Jan; 131(1):186-194. doi: 10.1002/lary.28546. Epub 2020 Feb 21.
- [4] Nowaczewska M “Vestibular migraine - an underdiagnosed cause of vertigo. Diagnosis and treatment” *Neurol Neurochir Pol*, 2020; 54(2):106-115. doi: 10.5603/PJNNS.a2020.0031. Epub 2020 Apr 14.
- [5] Karaaslan Z, Özçelik P, Ulukan C, Ulusoy C, Orhan KS, Orhan EK “Plasma levels of inflammatory mediators in vestibular migraine”, *Int J Neurosci*, 2020 Apr; 130(4):330-335. doi:10.1080/00207454.2019.1681994. Epub 2019 Oct 24.
- [6] Domínguez-Durán E, Moreno-de-Jesús C, Prieto-Sánchez-de-Puerta L, Mármol-Szombathy I, Sánchez-Gómez S “Identifying Training, Diagnostic and Therapeutic Needs From a Comparison in the Distribution of Vestibular Disorders in Primary Care and in a Neurotology Unit”, *Front. Neurol.* (2020); 11:605613. doi: 10.3389/fneur.2020.605613
- [7] Zhu C, Li Y, Ju Y, Zhao X “Dizziness handicap and anxiety depression among patients with benign paroxysmal positional vertigo and vestibular migraine”, *Medicine (Baltimore)* 2020 Dec 24; 99(52):e23752. doi: 10.1097/MD.00000000000023752
- [8] El Sherif M, Reda MI, Saadallah H, Mourad M “Eye movements and imaging in vestibular migraine”, *Acta Otorrinolaringol Esp*, Jan-Feb 2020; 71(1):3-8. doi: 10.1016/j.otorri.2018.10.001. Epub 2019 Jan 22.

- [9] Furman JM, Marcus DA, Balaban CD “Vestibular migraine: clinical aspects and pathophysiology”, *Lancet Neurol* 2013; 12: 706–15 doi:10.1016/S1474-4422(13)70107-8.
- [10] Wu X, Qiu F “Correlation of 5-HTR6 gene polymorphism with vestibular migraine”, *J Clin Lab Anal* 2020 Feb; 34(2):e23042. doi: 10.1002/jcla.23042. Epub 2019 Oct 6.
- [11] Lempert T, von Brevern M “Vestibular Migraine”, *Neurol Clin* 2019 Nov; 37(4):695-706. doi: 10.1016/j.ncl.2019.06.003. Epub 2019 Aug 20.
- [12] Salviz M, Yuce T, Acar H, Karatas A, Acikalin R “Propranolol and venlafaxine for vestibular migraine prophylaxis: A randomized controlled trial”, *Laryngoscope* 2016 Jan; 126(1):169-74. doi: 10.1002/lary.25445. Epub 2015 Jul 30.
- [13] Liu F, Ma T, Che X, Wang Q, Yu S “The Efficacy of Venlafaxine, Flunarizine, and Valproic Acid in the Prophylaxis of Vestibular Migraine”, *Front Neurol* 2017 Oct 11; 8:524. doi: 10.3389/fneur.2017.00524. eCollection 2017.
- [14] Domínguez-Durán E, Montilla-Ibáñez MA, Álvarez-Morujo de Sande MG, Domènech-Vadillo E, Bécares-Martínez C, González-Aguado R, Guerra-Jiménez G “Analysis of the effectiveness of the prophylaxis of vestibular migraine depending on the diagnostic category and the prescribed drug”, *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020 Apr; 277(4):1013-1021. doi: 10.1007/s00405-020-05802-5. Epub 2020 Feb 1.
- [15] Çelik O, Toker G, Eskiizmir G, İncesulu A, Süyür NS “The Effectiveness of Medical Prophylactic Treatment on Vestibular Migraine and Its Effect on the Quality Of Life”, *J Int Adv Otol*. 2020 Apr; 16(1):28-33. doi: 10.5152/iao.2019.6522.
- [16] Salmito MC, Duarte JA, Golçalves Morganti LO, Brandão PV, Nakao BH, Villa TR et al. “Prophylactic treatment of vestibular migraine”, *Braz J Otorhinolaryngol*, Jul-Aug 2017; 83(4):404-410. doi: 10.1016/j.bjorl.2016.04.022. Epub 2016 Jun 2.
- [17] Çelebisoy N, Gökçay F, Karahan C, Bilgen C, Kirazlı T, Karapolat H et al. “Acetazolamide in vestibular migraine prophylaxis: a retrospective study”, *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016 Oct; 273(10):2947-51. doi: 10.1007/s00405-015-3874-4. Epub 2016 Jan 4.

- [18] Taghdiri F, Togha M, Jahromi SR, Refaean F “Cinnarizine for the prophylaxis of migraine associated vertigo: a retrospective study”, Springerplus 2014 May 7; 3:231. doi: 10.1186/2193-1801-3-231. eCollection 2014.
- [19] Liu L, Hu X, Zhang Y, Pan Q, Zhan Q, Tan G et al. “Effect of Vestibular Rehabilitation on Spontaneous Brain Activity in Patients With Vestibular Migraine: A Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging Study”, Front Hum Neurosci 2020 Jun 12; 14:227. doi: 10.3389/fnhum.2020.00227. eCollection 2020.
- [20] Sugaya N, Arai M, Goto F “Is the Headache in Patients with Vestibular Migraine Attenuated by Vestibular Rehabilitation?”, Front Neurol 2017 Apr 3;8:124. doi: 10.3389/fneur.2017.00124. eCollection 2017.
- [21] Beh SC “External trigeminal nerve stimulation: Potential rescue treatment for acute vestibular migraine”, J Neurol Sci 2020 Jan 15;408:116550. doi: 10.1016/j.jns.2019.116550. Epub 2019 Oct 25.
- [22] Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E “Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society”, Neurology 2012 Apr 24; 78(17):1337-45. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182535d20
- [23] Power L, Shute W, McOwan B, Murray K, Szmulewicz D “Clinical characteristics and treatment choice in vestibular migraine”, J Clin Neurosci 2018 Jun; 52:50-53. doi: 10.1016/j.jocn.2018.02.020. Epub 2018 Mar 14.
- [24] Carvalho GF, Schwarz A, Szikszay TM, Adamczyk WM, Bevilacqua-Grossi D, Luedtke K “Physical therapy and migraine: musculoskeletal and balance dysfunctions and their relevance for clinical practice”, Braz J Phys Ther Jul-Aug 2020; 24(4):306-317. doi: 10.1016/j.bjpt.2019.11.001. Epub 2019 Nov 29.
- [25] Whitney SL, Wrisley DM, Brown KE, Furman JM “Physical therapy for migraine-related vestibulopathy and vestibular dysfunction with history of migraine”, Laryngoscope. 2000; 110:1528-1534. doi: 10.1097/00005537-200009000-00022.
- [26] Von Brevern M, Lempert T “Vestibular Migraine: Treatment and Prognosis”, Semin Neurol 2020 Feb; 40(1):83-86. doi: 10.1055/s-0039-3402067. Epub 2019 Dec 30.

[27] Balçı B, Akdal G “Imbalance, motion sensitivity, anxiety and handicap in vestibular migraine and migraine only patients”, *Auris Nasus Larynx*, 2020.02.015; <https://doi.org/10.1016/j.anl>.

Ringraziamenti

A tutti i docenti e collaboratori del Master. Alla passione e alla professionalità, all'entusiasmo e alle conoscenze. È fantastico poter imparare da menti illuminate come le vostre.

A Simone, che con grande competenza e grandissima pazienza mi ha accompagnato nella stesura di questa tesi. Sei di un altro livello.

Ai miei genitori, che non mi hanno mai fatto mancare nulla di ciò che realmente conta nella vita. Un grazie forse è riduttivo.

A mia sorella Francesca, che anche se un pochino più distante resta sempre un esempio da seguire e una costante fonte di ispirazione.

A Sofia, che inaspettatamente è entrata nel mio mondo e ha reso questi mesi impegnativi un po' più leggeri e spensierati.

Agli Amici di una vita, che ve lo dico a fa', sapete già tutto.

A Bonda, Ploz, Casa Livio e il gemellaggio Veneto-Friuli.

Alla forza di volontà, alla fatica. Grazie.

"A goal without a plan is just a dream"