

# **UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E  
CHIRURGIA**

**DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE**

**Direttore: Prof. Edoardo Stellini**

**U.O.C. DI OTORINOLARINGOIATRIA**

**Direttore: Prof. Piero Nicolai**

**TESI DI LAUREA**

**Risultati a lungo termine degli innesti intraoperatori  
di nervo facciale nella chirurgia dello  
schwannoma vestibolare.**

**Relatore: Chiar.ma Prof.ssa Elisabetta Zanoletti**

**Correlatore: Dott. Leonardo Franz**

**Laureanda:**

**Margherita Terenzani**

**Anno accademico: 2023-2024**





## INDICE

|         |  |    |
|---------|--|----|
| 1.      | Riassunto.....   | 1  |
| 2.      | Abstract.....  | 4  |
| 3.      | Anatomia del distretto.....                                | 7  |
| 3.1     | Osso temporale e piramide del temporale.....               | 8  |
| 3.1.1   | Condotta Uditivo Interno.....                              | 11 |
| 3.1.2   | Orecchio interno.....                                      | 15 |
| 3.2     | Angolo Pontocerebellare (APC).....                         | 16 |
| 3.3     | Sistema arterioso dell'APC.....                            | 18 |
| 3.3.1   | Arteria cerebellare anteriore-inferiore (AICA).....        | 18 |
| 3.3.2   | Arteria cerebellare posteriore-inferiore (PICA).....       | 20 |
| 3.4     | I nervi cranici dell'APC.....                              | 22 |
| 3.4.1   | Nervo vestibolo-cocleare (VIII nervo cranico).....         | 22 |
| 3.4.1.1 | Clinica del danno al nervo vestibolo-cocleare.....         | 24 |
| 3.4.2   | Nervo facciale (VII nervo cranico).....                    | 24 |
| 3.4.2.1 | Anatomia del nervo facciale.....                           | 24 |
| 3.4.2.2 | Funzionalità del nervo facciale.....                       | 26 |
| 3.4.3   | Altri nervi dell'APC.....                                  | 29 |
| 4.      | Il Neurinoma dell'acustico (NA).....                       | 32 |
| 4.1     | Definizione, eziologia e epidemiologia.....                | 32 |
| 4.2     | Aspetti anatomopatologici.....                             | 35 |
| 4.3     | La biologia molecolare del NA.....                         | 36 |
| 4.3.1   | Gene e proteina NF2.....                                   | 36 |
| 4.3.2   | NA correlati alla NF2.....                                 | 38 |
| 4.3.3   | NA sporadici.....  | 38 |
| 4.4     | Profilo clinico del NA.....                                | 39 |
| 4.4.1   | Ipoacusia neurosensoriale monolaterale.....                | 40 |
| 4.4.2   | Acufene.....   | 42 |
| 4.4.3   | Vertigini.....   | 44 |
| 4.4.4   | Sintomi compressivi del nervo facciale.....                | 45 |
| 4.5     | Diagnosi di NA.....  | 46 |
| 4.5.1   | La diagnostica audiologica.....                            | 46 |
| 4.5.1.1 | Audiometria tonale.....                                    | 46 |
| 4.5.1.2 | Audiometria vocale.....                                    | 47 |
| 4.5.1.3 | Potenziali uditivi evocati al tronco encefalico (ABR)..... | 50 |
| 4.5.2   | La diagnostica vestibolare.....                            | 53 |
| 4.5.3   | L'Imaging.....   | 55 |
| 4.6     | Stadiazione del NA.....                                    | 59 |
| 4.7     | Trattamento del NA.....                                    | 60 |
| 4.7.1   | Iter terapeutico.....                                      | 61 |
| 4.7.1.1 | Tumori di grado Koos I e II.....                           | 61 |
| 4.7.1.2 | Tumori di grado Koos III.....                              | 65 |
| 4.7.1.3 | Tumori di grado Koos IV.....                               | 66 |
| 4.7.2   | Radioterapia.....  | 66 |

|         |   |     |
|---------|---|-----|
| 4.7.3   | Trattamento chirurgico.....   | 68  |
| 4.7.3.1 | Approccio Retrosigmoideo (RS).....  | 69  |
| 4.7.3.2 | Approccio trans-labirintico (TLAB).....   | 70  |
| 4.7.3.3 | Approccio endoscopico transcanalare<br>transpromontoriale.....  | 71  |
| 4.7.3.4 | Approccio attraverso la fossa cranica media (FM).....   | 72  |
| 4.7.3.5 | Complicanze associate alla chirurgia.....   | 73  |
| 5.      | Lesione del nervo facciale e innesto nervoso.....   | 75  |
| 5.1     | Neurofisiologia della paralisi periferica del nervo facciale: generalità.....                         | 75  |
| 5.2     | Valutazione intra-operatoria del nervo facciale (IOFNM).....  | 76  |
| 5.3     | Lesione del nervo facciale in exeresi di NA.....  | 79  |
| 5.4     | Innesto nervoso come trattamento della lesione di nervo facciale.....                                 | 81  |
| 5.5     | Valutazione clinica e strumentale della funzionalità del nervo<br>Facciale.....                       | 85  |
| 5.5.1   | Valutazione clinica.....  | 85  |
| 5.5.2   | Valutazione strumentale.....  | 88  |
| 5.5.2.1 | Elettromiografia ad ago.....  | 88  |
| 5.5.2.2 | Elettromiografia di superficie.....   | 89  |
| 6.      | Scopo dello studio.....   | 92  |
| 7.      | Materiali e Metodi.....   | 93  |
| 8.      | Risultati.....  | 101 |
| 8.1     | Dati demografici e clinici al momento dell'intervento di exeresi di<br>NA.....                        | 101 |
| 8.2     | Dati clinici ed elettrofisiologici pre-operatori.....   | 102 |
| 8.3     | Dati clinici ed elettrofisiologici ad ago e di superficie post-operatori<br>all'ultimo follow-up..... | 103 |
| 8.4     | Strategie riabilitative e Facial Disability Score (FDI).....  | 106 |
| 8.5     | Associazione tra dati elettromiografici di superficie e score clinici....                             | 106 |
| 8.6     | Associazione tra i dati elettromiografici di superficie e il Facial Disability<br>Index.....          | 109 |
| 8.7     | Associazione tra i dati elettromiografici di superficie e altri parametri.....                        | 111 |
| 9.      | Discussione.....  | 113 |
| 9.1     | Performance dei singoli muscoli all'sEMG.....   | 113 |
| 9.2     | Associazione tra parametri elettromiografici e score clinici.....                                     | 115 |
| 9.3     | L'impatto del grado di funzionalità dei singoli muscoli sul punteggio<br>HBS e SFGS.....              | 115 |
| 9.4     | L'impatto dei singoli muscoli sulla scala FDI.....  | 118 |
| 9.5     | Punti di forza e limiti di questo studio.....   | 119 |
| 10.     | Conclusioni.....  | 120 |
| 11.     | Bibliografia.....   | 122 |

## **INDICE DELLE ABBREVIAZIONI**

AAOHNS – American Academy of Otolaryngology and Head and Neck Surgery

ABR – Auditory Brainstem evoked Response

AC – Air Conduction

AICA – Arteria Cerebellare Anteriore-Inferiore

APC – Angolo pontocerebellare

BC – Bone Conduction

CSL – Canale semicircolare laterale

CUE – Condotto Uditivo Esterno

CUI – Condotto Uditivo Interno

cVEMP – Potenziali evocati vestibolari miogenici cervicali

FDI – Facial Disability Index

FM – Fossa cranica Media

HBS – House-Brackmann Score

HIT – Head Impulse Test

HPS – Hearing Preservation Surgery

IOFNM – Intra-operative Facial Nerve Monitoring

MUAP – Motor Unit Action Potential

NA – Neurinoma dell'acustico

nEMG – Elettromiografia ad ago

NF2 – Neurofibromatosi di tipo 2

oVEMP – Potenziali evocati vestibolari miogenici oculari

PICA – Arteria Cerebellare Posteriore-Inferiore

PTA – Valore della media tonale

RMN – Risonanza Magnetica Nucleare

RS – Retrosigmoideo

RT – Radioterapia

SDR – Soglia di Percezione

SDS – Soglia di Intellezione

SDT – Soglia di Detezione

sEMG – Elettromiografia di superficie

SFGS – Sunnybrook Facial Grading System

SRS – Stereotactic Radiosurgery

SRT – Stereotactic Radiotheraphy

TC – Tomografia Computerizzata

TLAB – Translabirintico

VIN – Vibration Induced Nystagmus

VPPB – Vertigine Posizionale Parossistica Benigna

VS – Schwannoma Vestibolare



## 1. RIASSUNTO

### **Introduzione**

Una delle complicanze della terapia chirurgica del neurinoma dell'acustico (NA) è la lesione del nervo facciale. Dal punto di vista fisiopatologico, quest'ultima può essere conseguenza sia di fattori legati all'estensione del tumore, che di fattori legati alla procedura chirurgica stessa. Intra-operativamente viene infatti monitorata l'attività del nervo facciale, durante la dissezione microchirurgica che permette una dissezione precisa ed il più possibile conservativa della funzione. In caso di lesione del nervo con perdita di continuità o di sacrificio viene effettuato un innesto nervoso per permettere il successivo ripristino della funzionalità del nervo. Valutare la funzionalità di quest'innesto nel follow-up post-operatorio riveste una importanza cruciale: dal punto di vista clinico usando sistemi di grading come la scala House-Brackmann (HB) e il Sunnybrook Facial Grading System (SFGS), dal punto di vista strumentale tramite elettromiografia ad ago (nEMG) e di superficie (sEMG), meno invasiva della prima. L'utilizzo di EMG ha permesso di definire il recupero dell'innesto in modo più preciso rispetto alle categorie eterogenee

Infine, uno studio condotto sul lungo termine permette di evidenziare l'effettivo miglioramento dei sintomi della paralisi e l'eventuale insorgenza di sincinesie.

### **Obiettivo dello studio**

Lo scopo principale dello studio è stato quello di descrivere nel lungo termine l'outcome funzionale, sia dal punto di vista clinico che strumentale, dell'innesto del nervo facciale, eseguito usando il nervo grande auricolare, in seguito a chirurgia di NA. Scopo secondario è stato quello di approfondire l'utilizzo della sEMG nella valutazione strumentale della funzionalità del nervo facciale, oltre alla nEMG.

### **Materiali e Metodi**

E' stato condotto uno studio di coorte longitudinale su pazienti operati di NA, presi in carico dall'Otorinolaringoiatria dell'Azienda Ospedaliera-Università di Padova. Sono state incluse 16 procedure, avvenute tra gennaio 2012 e dicembre 2023, su un totale di 241. Tutte le procedure riguardano NA, con eccezione di un caso che si è

poi rivelato intraoperativamente un neurinoma con origine direttamente dal nervo facciale. Il gruppo studio è rappresentato da 8 pazienti maschi e 8 femmine, nei quali il nervo facciale è stato interrotto durante l'intervento chirurgico e immediatamente riparato mediante innesto nervoso interposto. In tutte le procedure di innesto il nervo donatore è stato il nervo Grande Auricolare.

La funzione del nervo facciale preoperatoria è stata valutata clinicamente secondo la scala HB e tramite nEMG.

La valutazione del nervo facciale postoperatoria è stata registrata con la scala HB sia alla dimissione che successivamente all'ultimo follow-up, dove è stata integrata dal SFGS e sEMG.

## **Risultati**

Gli esiti a lungo termine dell'innesto di nervo facciale, sono stati riportati con la classificazione di HB e Sunnybrook e valutati mediante elettromiografia di superficie. Quest'ultima ha fatto emergere differenze tra la ripresa di funzionalità dell'innervazione dei diversi muscoli, con tendenza all'ipertono in particolare del Mentalis e dello Zigomatico. Questi ultimi riscontri sono stati ottenuti grazie alla valutazione tramite sEMG, che ha permesso di mantenere il focus dell'analisi sull'esito elettrofisiologico della reinnervazione post-innesto e non solamente clinico ispettivo. Infatti, i punteggi degli score clinici come l'SFGS si limitano a valutare la simmetria facciale raggiunta, senza poter analizzare in maniera oggettiva la ripresa di funzionalità nervosa, non potendo tener conto direttamente delle caratteristiche elettrofisiologiche dei pattern di reinnervazione disfunzionale. Nonostante questo, è stata comunque dimostrata un'associazione statisticamente significativa tra i parametri elettromiografici sEMG e lo score HBS, evidenziando in particolare l'impatto potenziale dei muscoli Levator labii alaeque nasi e Orbicularis Oculi nella composizione del suo punteggio.

## **Conclusioni**

Data l'assenza di studi in letteratura che analizzano l'influenza dei singoli muscoli mimici sulla composizione degli score clinici, ovvero riguardante l'apprezzamento quantitativo del recupero delle varie componenti della mimica del nervo facciale,

l'sEMG ha permesso di evidenziare i ruoli di ciascun muscolo nella composizione degli score, nonché di evidenziare in modo oggettivo gli esiti molto eterogenei dell'innesto di nervo facciale in chirurgia di NA.

Al fine di ottenere dati maggiormente generalizzabili e di caratterizzare più nel dettaglio l'attività mioelettrica e i pattern di reinnervazione dei singoli muscoli, sono necessari ulteriori studi prospettici con numerosità campionarie maggiori, preferibilmente in contesto multicentrico.

## 2. ABSTRACT

### **Introduction**

One of the complications of surgical therapy for vestibular schwannoma (VS) is facial nerve damage. From a pathophysiological perspective, this can be a consequence of factors related to the tumor's extension as well as factors related to the surgical procedure itself. Intraoperatively, facial nerve activity is monitored during micro-surgical dissection, allowing for precise and as function-preserving dissection as possible. In cases of nerve damage resulting in loss of continuity or nerve sacrifice, a nerve graft is performed to allow subsequent restoration of nerve function. Assessing the functionality of this graft in the postoperative follow-up is crucial: clinically, using grading systems like the House-Brackmann (HB) scale and the Sunnybrook Facial Grading System (SFGS), and instrumentally through needle electromyography (nEMG) and surface electromyography (sEMG), the latter being less invasive. The use of EMG has enabled a more precise definition of graft recovery compared to heterogeneous categories.

Finally, a long-term study allows us to highlight the actual improvement in paralysis symptoms and the potential onset of synkinesis.

### **Objective of the study**

The main aim of the study was to describe the long-term functional outcome, both clinically and instrumentally, of facial nerve grafting using the great auricular nerve following VS surgery. The secondary aim was to explore the use of sEMG in the instrumental assessment of facial nerve function, in addition to nEMG.

### **Materials and Methods**

A longitudinal cohort study was conducted on patients operated on for VS and followed by the Otolaryngology Department of the Azienda Ospedaliera-Università of Padua. Sixteen procedures, performed between January 2012 and December 2023, out of a total of 241, were included. All procedures involved VS, with the exception of one case that was intraoperatively revealed to be a neuroma originating directly from the facial nerve. The study group consisted of 8 male and 8 female

patients whose facial nerves were interrupted during surgery and immediately repaired by interposing a nerve graft. In all graft procedures, the donor nerve was the great auricular nerve.

Preoperative facial nerve function was clinically evaluated using the HB scale and nEMG.

Postoperative facial nerve evaluation was recorded with the HB scale at discharge and during the last follow-up, where it was integrated with the SFGS and sEMG.

## **Results**

The long-term outcomes of facial nerve grafting were reported using the HB and Sunnybrook classifications and evaluated through surface electromyography. The latter highlighted differences in the recovery of innervation functionality in different muscles, with a tendency towards hypertonia, particularly in the Mentalis and Zygomatic muscles. These findings were obtained through sEMG evaluation, which allowed the analysis to focus on the electrophysiological outcome of post-graft reinnervation rather than solely clinical inspection. Clinical scores like the SFGS are limited to assessing achieved facial symmetry without being able to objectively analyze nerve function recovery, as they do not directly account for the electrophysiological characteristics of dysfunctional reinnervation patterns. Nevertheless, a statistically significant association was demonstrated between sEMG electromyographic parameters and the HB score, particularly highlighting the potential impact of the Levator labii alaeque nasi and Orbicularis Oculi muscles in its score composition.

## **Conclusions**

Given the absence of studies in the literature that analyze the influence of individual facial muscles on clinical score composition, specifically regarding the quantitative assessment of the recovery of various components of facial nerve mimicry, sEMG has made it possible to highlight the roles of each muscle in score composition and to objectively reveal the highly heterogeneous outcomes of facial nerve grafting in VS surgery.

To obtain more generalizable data and to characterize in greater detail the myoelectric activity and reinnervation patterns of individual muscles, further prospective studies with larger sample sizes, preferably in a multicenter context, are necessary.

## **INTRODUZIONE**

### **3. ANATOMIA DEL DISTRETTO**

La comprensione della morfologia della regione in cui si sviluppa il neurinoma dell'acustico (NA) è fondamentale per comprendere la malattia e le opzioni terapeutiche disponibili. In particolare, è importante approfondire lo studio della parte petrosa dell'osso temporale, del condotto uditivo interno (CUI), sede più comune di sviluppo del NA, e dell'angolo pontocerebellare (APC). Quest'ultimo è caratterizzato da una complessa anatomia, soprattutto per quanto riguarda i rapporti tra le sue strutture vascolo-nervose, in particolare il nervo vestibolococleare, il nervo facciale e l'arteria cerebellare antero-inferiore (AICA). La spiccata varietà dei sintomi clinici associati alla crescita di una neoformazione in tale sede si rimanda infatti alla sovversione della struttura dell'APC e delle sue componenti.

### 3.1 OSSO TEMPORALE E PIRAMIDE DEL TEMPORALE

L'osso temporale è un osso pari e simmetrico che partecipa alla costituzione della base cranica e, in piccola parte, della volta; contiene al suo interno gli organi dell'udito e dell'equilibrio (orecchio medio e interno). È situato posteriormente alla grande ala dello sfenoide, anteriormente all'osso occipitale e inferiormente all'osso parietale. L'osso temporale deriva da cinque abbozzi embrionali che si fondono per formare l'osso definitivo che è costituito dalle porzioni squamosa, timpanica e petrosa. La parte squamosa è una lamina disposta sagittalmente nella faccia laterale della volta cranica. La parte timpanica, posta sotto alla squama ed esternamente alla parte petrosa, ha la forma di un anello incompleto che delimita il meato acustico esterno e partecipa alla formazione del cavo del timpano e dell'orifizio d'ingresso della tuba uditiva. La parte petrosa, a forma di piramide diretta medialmente e in avanti, partecipa alla costituzione della base del cranio incuneandosi tra la grande ala dello sfenoide e la parte basilare dell'occipitale. Continua esternamente e posteriormente nel processo mastoideo(1).

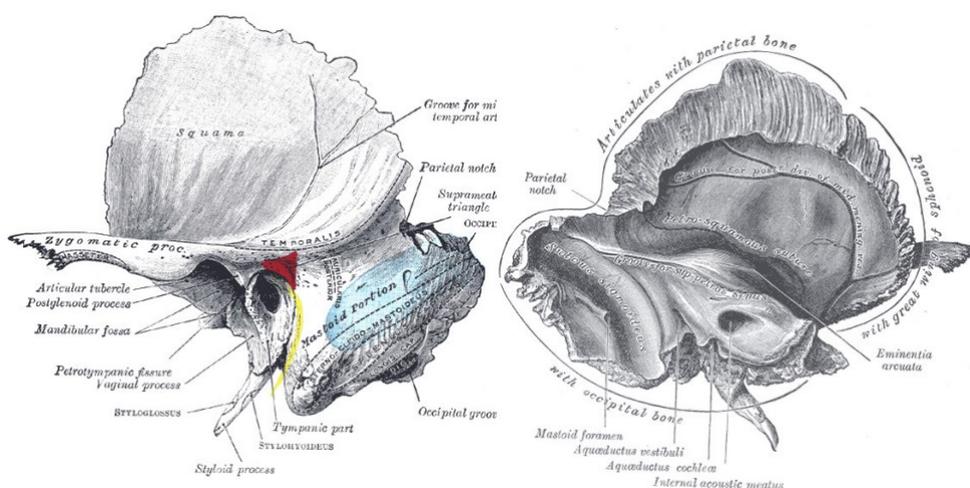


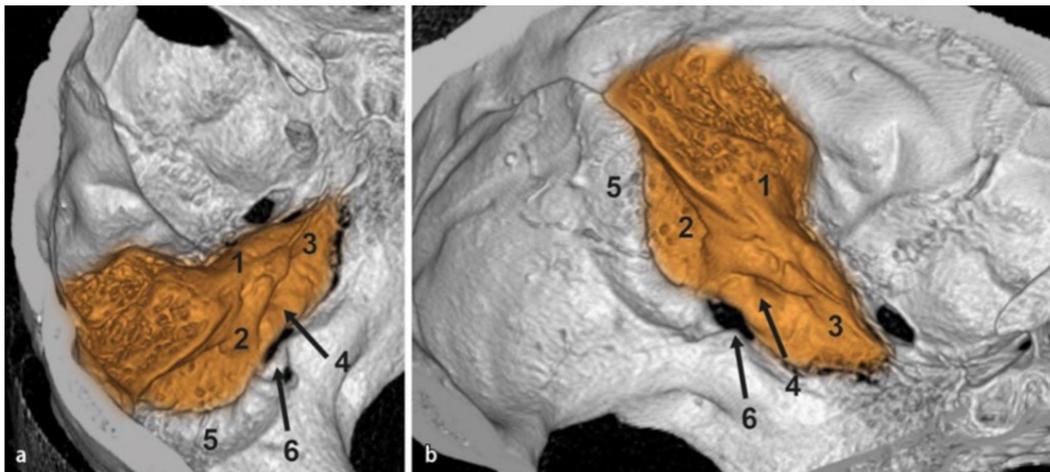
Figura 3.1-1 Visione della superficie esterna dell'osso temporale sinistro: antro timpanico in rosso, seno trasverso, nervo faciale in giallo, seno trasverso in azzurro. Visione della superficie interna.(2)

Ulteriori elementi di rilievo sono il processo mastoideo, trabecolare e variabilmente pneumatizzato, e il processo stiloideo, sede di inserzione dei muscoli stiloidei. All'osso temporale sono, inoltre, associati il meato acustico esterno, visibile sulla sua superficie laterale, ed il meato acustico interno, visibile sulla superficie mediale,

che si continua nel condotto uditivo interno (CUI) in cui decorrono i nervi facciale e vestibolococleare.

Lo studio della struttura della parte petrosa (o rocca petrosa o piramide del temporale) è particolarmente rilevante ai fini della nostra ricerca, in quanto sede della crescita del NA.

La parte petrosa del temporale ha la forma di una piramide quadrangolare con l'asse maggiore orizzontale diretto da dietro in avanti e lateromedialmente; in essa si possono descrivere: una base, un apice, quattro facce e quattro margini. La base è rivolta esternamente e corrisponde al meato acustico esterno. L'apice tronco è rivolto anteromedialmente e presenta l'apertura interna del canale carotideo scavato nella piramide; è incastrato tra la radice della grande ala e il corpo dello sfenoide.



*Figura 3.1-1 Visualizzazione in senso cranio-caudale della porzione petrosa del temporale a livello della base del cranio a) visione anteroposteriore, b) visione mediolaterale. Si individuano: 1. Superficie anteriore della piramide del temporale; 2) superficie posteriore; 3) apice; 4) meato acustico interno; 5) solco del seno sigmoideo; 6)forame giugulare. (3)*

Le facce della piramide sono distinte in anteriore, posteriore, anteroinferiore e inferiore; le prime due sono endocraniche, le altre esterne.

La faccia anteriore, medialmente alla fessura petrosquamosa, presenta una sottile lamina ossea, il tegmen tympani, che chiude in alto la cavità del timpano. Più medialmente è visibile una sporgenza determinata dalla presenza del canale semicircolare superiore, l'eminenza arcuata. In vicinanza dell'apice il ganglio del

nervo trigemino si adagia sull'impronta trigeminale. Davanti all'eminenza arcuata si trova l'apertura del canale per il nervo grande petroso, seguito dal rispettivo solco; ancora più anteriormente, si trovano l'apertura del canale per il nervo piccolo petroso e il suo solco.

La faccia posteriore della piramide presenta, in senso mediolaterale: il foro acustico interno che immette nel meato acustico interno in cui passano il nervo facciale, il nervo vestibolococleare e i vasi labirintici; la fossa subarcuata e l'apertura del canalicolo del vestibolo, da cui fuoriesce il sacco endolinfatico. Il fondo del meato acustico interno è suddiviso dall'incrocio di una cresta trasversale e di una verticale in quattro aree. L'area superoanteriore o facciale, che presenta l'orifizio interno del canale del facciale percorso dal nervo omonimo; l'area anteroinferiore o cocleare, corrisponde alla base del modiollo della chiocciola ed è caratterizzata da piccoli fori disposti a spirale che formano il tractus spiralis foraminosus, attraversato dai fasci del nervo cocleare; le aree posterosuperiore e posteroinferiore o aree vestibolari superiore e inferiore, corrispondono al vestibolo dell'orecchio interno e presentano numerosi piccoli fori per il passaggio dei fasci del nervo vestibolare. In un foro isolato, situato dietro all'area posteroinferiore, il foro singolare, passa il nervo ampollare posteriore, ramo del nervo vestibolare.

La faccia anteroinferiore della piramide del temporale corrisponde nei suoi due terzi laterali alla fossa mandibolare, medialmente forma la parete mediale della cavità del timpano ed è in rapporto con la parte cartilaginea della tuba uditiva.

La faccia inferiore della piramide è visibile nella faccia esterna della base cranica. Procedendo in senso lateromediale, presenta: il foro stilo mastoideo, apertura esterna del canale del facciale attraversato dal nervo omonimo; il processo stiloideo circondato dalla sua guaina, da cui originano i muscoli stiloglosso, stilofaringeo e stiloioideo e i legamenti stiloioideo e stilomandibolare. Anteromedialmente al processo stiloideo è visibile la fossa giugulare in cui è accolto il bulbo superiore della vena giugulare interna. Davanti alla fossa giugulare si trova l'apertura esterna del canale carotideo; all'interno di quest'ultimo l'arteria carotide interna percorre l'interno della piramide fino al suo apice, sede dell'apertura interna del canale carotideo. Tra la fossa giugulare e l'apertura esterna del canale carotideo sono

visibili l'apertura esterna del canale timpanico percorso dal nervo omonimo, ramo del glossofaringeo, e la fossetta petrosa, in cui sbocca il canalicolo della chiocciola.

Il margine superiore della piramide è posto tra la faccia anterosuperiore e quella posteriore, divide la fossa cranica media dalla posteriore e accoglie il solco per il seno petroso superiore.

Il margine posteriore della piramide, posto tra la faccia posteriore e l'inferiore, lateralmente e medialmente si articola con le parti laterali dell'osso occipitale; nella parte intermedia presenta l'incisura giugulare divisa in due parti dalla presenza della spina giugulare che, con l'analoga incisura dell'osso occipitale delimita il foro giugulare. Attraverso il foro passano i nervi glossofaringeo, vago e accessorio, l'arteria meningea posteriore e la vena giugulare interna. Nella porzione più mediale del margine decorre il solco per il seno petroso inferiore.

Il margine inferiore della piramide è situato tra la faccia inferiore e quella anteroinferiore; libero medialmente, nella sua parte media contribuisce a delimitare l'apertura esterna del canale carotideo. Alla sua parte laterale si sovrappongono il margine inferiore della parte timpanica e la guaina del processo stiloideo.

Il margine anteriore divide le facce anteroinferiore e anteriore. Nel suo tratto laterale è separato dalla parte squamosa mediante la fessura petrosquamosa; più medialmente, si articola dapprima con la grande ala dello sfenoide quindi, nella sua parte libera delimita, insieme alla grande ala, il foro lacero(1).

### **3.1.1 Condotto Uditivo Interno**

Il condotto uditivo interno (CUI), detto anche meato acustico interno, si trova nell'osso temporale ed è situato tra l'orecchio interno e la fossa cranica posteriore. Comprende il nervo vestibolococleare (VIII nervo cranico), il nervo facciale (VII nervo cranico), l'arteria labirintica e il ganglio vestibolare. La conoscenza dell'anatomia e delle relazioni tra queste strutture riveste un ruolo fondamentale nella valutazione e nella gestione delle patologie che coinvolgono il condotto uditivo interno(4).

Il CUI inizia nell'osso temporale all'interno della cavità cranica in corrispondenza di un'apertura di forma ovale chiamata porus acusticus internus. Il canale attraversa

il segmento petroso dell'osso temporale, che si trova tra l'orecchio interno e la fossa cranica posteriore. È rivestito dalla dura e riempito di liquor cefalo-rachidiano. Il canale, arrotondato e liscio, ha una lunghezza media di 8,5 mm (da 5,5 a 10 mm) e un diametro di circa 4 mm(5).

Il condotto si restringe man mano che si sposta verso il fondo, una sottile placca cribrosa di osso che segna il confine laterale del canale, separandolo da coclea, vestibolo e canale osseo del nervo facciale (canale di Falloppio). È diviso in segmenti superiori e inferiori dalla cresta trasversale (detta anche cresta falciforme). La metà superiore è ulteriormente divisa in segmenti anteriori e inferiori dalla *Bill's Bar*, una cresta ossea verticale che prende il nome dall'otologo William House. Queste due spine formano tre strutture ossee distinte attraverso le quali si trovano i rami del nervo facciale e del nervo vestibolococleare. La porzione posteriore del fondo è occupata dalla dall'area vestibolare superiore e inferiore, una serie di piccolissime aperture che le fibre dei nervi vestibolari attraversano per raggiungere le strutture del vestibolo e dei canali semicircolari(6).

Il nervo vestibolococleare corre più spesso posteriormente al nervo facciale nel condotto uditivo interno. Nel segmento mediale del condotto uditivo interno, circa 3 - 4 mm dal fondo, i nervi cocleari e vestibolari si uniscono per formare un unico nervo comune. La porzione vestibolare è ulteriormente segmentata in porzioni superiori e inferiori a livello del fondo. La porzione superiore del nervo vestibolare innerva tre strutture: i canali semicircolari superiore e laterale e l'utricolo. La porzione inferiore innerva le restanti strutture vestibolari: il canale semicircolare posteriore e il sacco. Le proiezioni afferenti ai nervi vestibolari superiori e inferiori si uniscono nel CUI al ganglio vestibolare, detto anche ganglio di Scarpa. È interessante notare che il ganglio vestibolare è uno dei primi gangli a raggiungere la piena maturità, già nella prima settimana di vita postnatale(7).

Il nervo facciale raggiunge il fondo del CUI a livello del quadrante anterosuperiore. A partire da tale livello, inizia il tratto labirintico del suo decorso intrapetroso (vedasi anche sezione 3.4.2).

Il nervo intermedio è un ramo del nervo facciale situato posteriormente al nervo facciale e anteriormente al nervo vestibolare superiore nel canale uditivo interno.

Trasporta le fibre sensoriali e parasimpatiche del nervo facciale e si unisce alla componente motoria principale del nervo facciale in corrispondenza del ganglio genicolato(4).

### Relazioni anatomiche tra i nervi all'interno del CUI(8)

All'interno del CUI, i nervi ruotano in senso antiorario nell'orecchio destro dall'orecchio interno verso l'estremità del tronco encefalico e viceversa per l'orecchio sinistro (Fig. 3.1-3 A,B).

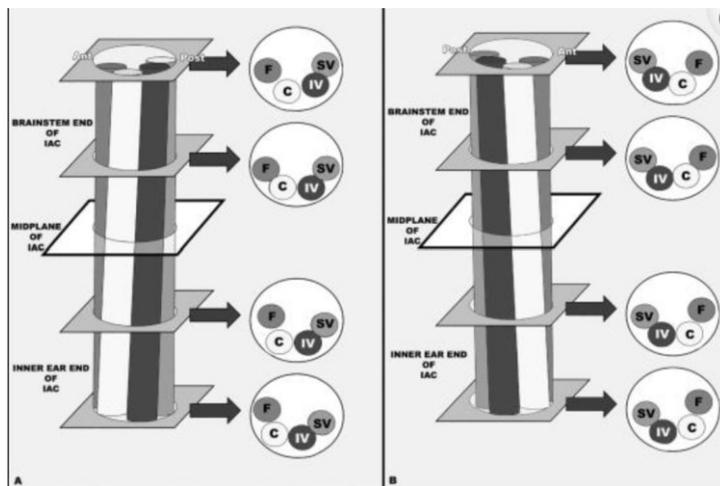


Figura 3.1-2 Illustrazione schematica delle relazioni anatomiche variabili dei nervi all'interno della IAC, (A) che mostra una rotazione in senso antiorario dall'estremità dell'orecchio interno verso l'estremità del tronco encefalico della IAC sul lato destro e (B) che mostra una rotazione in senso orario dall'estremità dell'orecchio interno verso l'estremità del tronco encefalico della IAC sul lato sinistro. Abbreviazioni: Ant, anteriore; C, nervo cocleare; F, nervo facciale; IAC, condotto uditivo interno; IV, nervo vestibolare inferiore; Post, posteriore; SV, nervo vestibolare superiore.(8)

Il nervo vestibolare superiore è costantemente posizionato al di sopra del nervo vestibolare inferiore e il nervo cocleare è situato al di sotto del nervo facciale lungo tutto il suo percorso nel CUI.

### Al fondo del CUI

Al fondo del CUI il nervo facciale è situato anteriormente e leggermente superiormente al nervo vestibolo-cocleare (Fig. 3.1-4 A,C).

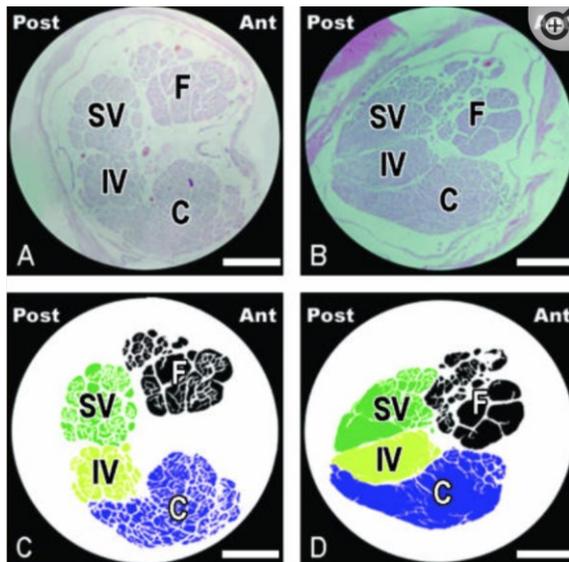


Figura 3.1-3 Fotografie e illustrazioni schematiche dei nervi vestibolo-cocleari e facciali del lato sinistro che mostrano la rotazione in senso orario dall'estremità dell'orecchio interno verso l'estremità del tronco encefalico del CUI. Le sezioni istologiche sono state colorate con ematossilina ed eosina e fotografate con ingrandimento. (A) Sezione istologica e (C) illustrazione schematica dall'estremità dell'orecchio interno; (B) sezione istologica e (D) illustrazione schematica dall'estremità del tronco encefalico della IAC. Barre di scala, 50  $\mu$ m. Abbreviazioni: Ant, anteriore; C, nervo cocleare; F, nervo facciale; IV, nervo vestibolare inferiore; Post, posteriore; SV, nervo vestibolare superiore.(8)

### All'estremità prossimale del CUI

All'estremità prossimale del CUI i nervi vestibolari superiore e inferiore salgono e il nervo facciale scende leggermente, posizionandosi anteriormente al nervo vestibolo-cocleare (Fig. 3.1-4 B,D). Il nervo cocleare ha una forma a mezzaluna all'estremità del tronco encefalico del CUI (Fig. 3.1-4 B,D).

Le fibre nervose dei nervi vestibolari superiori e inferiori aumentano di numero dalla fine dell'orecchio interno verso il tronco encefalico, mentre quelle dei nervi facciali e cocleari diminuiscono. Di conseguenza, la sezione trasversale media dei nervi, sia a destra che a sinistra, segue il seguente ordine:  $C > F > SV > IV$  (secondo le abbreviazioni della Figura 3.1-4), sia nell'estremità del tronco encefalico sia in quella dell'orecchio interno. La variazione del numero di fibre che formano i fasci dei nervi vestibolari, cocleari e facciali tra le estremità dell'orecchio interno e del tronco encefalico del CUI suggerisce la presenza di connessioni tra i fasci nervosi all'interno del CUI. I fasci dei nervi vestibolari superiori e inferiori mostrano un aumento del numero di fibre nervose dall'estremità dell'orecchio interno verso l'estremità del tronco encefalico del CUI, mentre i fasci dei nervi facciali e cocleari

mostrano una riduzione del numero di fibre nervose su entrambi i lati. Alcuni dei fasci di nervi vestibolari superiori e inferiori possono ricevere fibre dai fasci di nervi facciali e/o cocleari (Figura 3.1-5).

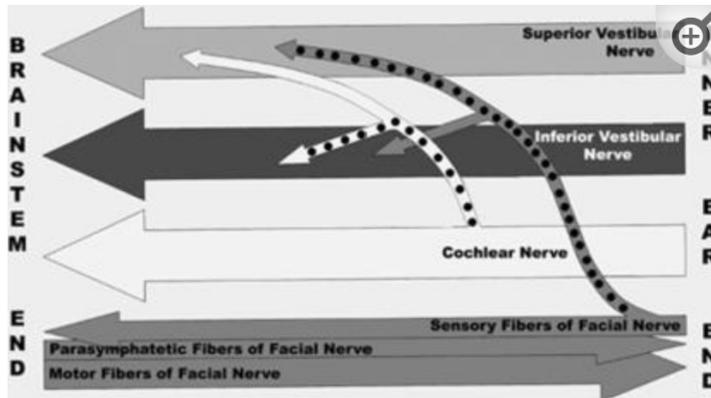


Figura 3.1-4 Illustrazione schematica dei risultati del presente studio che mostra le connessioni di fibre tra i fasci nervosi della IAC (le connessioni sono contrassegnate da punti neri).<sup>(8)</sup>

### 3.1.2 Orecchio interno

La piramide del temporale ospita le strutture dell'orecchio medio e interno. L'orecchio medio corrisponde alla cavità timpanica, una cavità localizzata nella porzione laterale della rocca petrosa ed al cui interno si trova la catena ossiculare, costituita da incudine, martello e staffa, che permette la trasmissione delle vibrazioni sonore dalla membrana timpanica alla finestra ovale. Quest'ultima rappresenta il punto di continuità tra orecchio medio e orecchio interno. L'orecchio interno consta di due parti: il labirinto osseo, che definisce le cavità in cui si localizza la seconda porzione, il labirinto membranoso. La parte centrale del labirinto osseo è costituita da una cavità ovoidale, in cui si aprono i canali semicirculari ossei e l'acquedotto del vestibolo: i canali semicirculari, rappresentanti i due terzi di una circonferenza si aprono sul vestibolo con cinque orifizi, orientati nei tre piani dello spazio, costituiscono un sistema adatto alla rilevazione di accelerazioni angolari prodotte dalla rotazione della testa. La coclea è costituita, invece, da un canale osseo, spiraleggiante e avvolto attorno ad una struttura di forma conica detta modiolo, internamente suddiviso in 3 parti: scala vestibolare, scala media e scala timpanica<sup>(9)</sup>. La sua funzione è duplice: trasmettere le vibrazioni generate dalle onde sonore all'Organo del Corti e successivamente inoltrare l'informazione uditiva a livello centrale.

### 3.2 ANGOLO PONTOCEREBELLARE (APC)

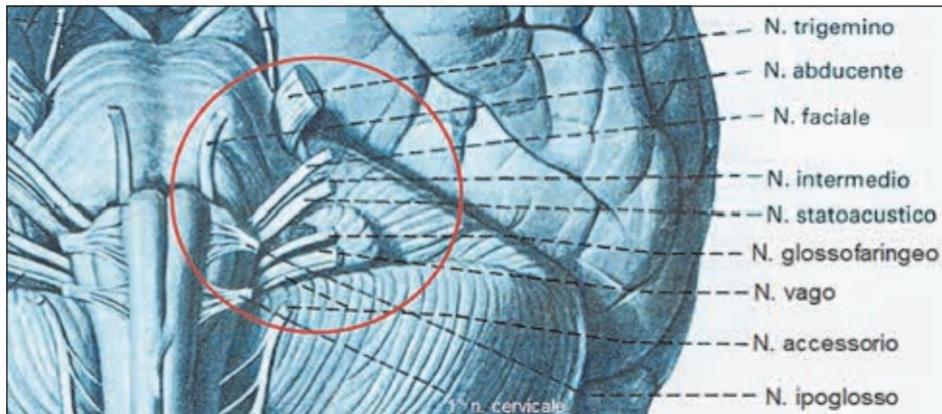


Figura 3.2-1 Angolo ponto cerebellare(1)

L'APC è una fessura a forma di V rivolta verso la faccia posteriore dell'osso temporale. È delimitata dai lembi superiore e inferiore della fessura pontocerebellare, formata dal ripiegamento della superficie petrosa del cervelletto attorno al pons e al peduncolo cerebellare medio(10,11).

Nello specifico, l'APC può essere considerato come uno spazio potenziale piuttosto che reale, costituito da una particolare area topografica triangolare della fossa cranica posteriore delimitata:

- superiormente dai peduncoli cerebellari medi;
- inferiormente dal corpo restiforme del bulbo;
- medialmente dalla superficie antero-inferiore (antero-ventrale) del cervelletto e dalla superficie antero-inferiore del flocculo, e dal tronco cerebrale (superficie laterale del ponte di Varolio);
- lateralmente dal foglietto durale posto a rivestimento della faccia posteriore della rocca petrosa, dalla tonsilla cerebellare e dal flocculo(1,12)

Otto nervi cranici (dal IV all'XI) e le loro origini sono situati vicino o all'interno dell'APC. I nervi trocleare e trigemino si trovano vicino alla porzione superiore della fessura pontocerebellare, mentre il nervo abducente si trova alla sua base. I nervi facciali e vestibolococleari si trovano al centro dell'APC, mentre i nervi glossofaringeo, vago e accessorio sono vicini all'arto inferiore della fessura pontocerebellare(10,11).

L'APC può essere considerato come comprendente tre compartimenti neurovascolari: superiore, medio e inferiore.

- Il compartimento superiore contiene i nervi oculomotori, trocleari e trigeminali insieme all'arteria cerebellare superiore (SCA), che viaggia nella fessura cerebello-mesencefalica.
- Il compartimento medio contiene l'arteria cerebellare anteriore inferiore (AICA) all'interno della fessura pontocerebellare in rapporto diretto con i nervi cranici VI, VII e VIII.
- Il compartimento inferiore contiene l'arteria cerebellare posteriore inferiore (PICA) nella fessura cerebellomedullare, accompagnata dai nervi glossofaringeo, vago e accessorio(13).

L'APC è definibile quindi come una porzione della fossa cranica posteriore che in condizioni fisiologiche si configura come uno spazio più virtuale che reale. In presenza di quadri patologici di tipo espansivo, è invece osservabile un incremento delle sue dimensioni, a cui può associarsi l'insorgenza di quadri clinici di varia entità (da sfumati a progressivamente più gravi), derivanti dall'effetto compressivo sulle strutture presenti. Una neoformazione espansiva dell'APC determina, infatti, la sovversione dei delicati rapporti anatomotopografici del distretto, con l'alterazione funzionale dei nervi, dei vasi, del tronco encefalico, del cervelletto o del sistema circolatorio del liquor(13).

### 3.3 SISTEMA ARTERIOSO DELL'APC

#### 3.3.1 Arteria cerebellare anteriore-inferiore (AICA)

Nell'angolo ponto-cerebellare quasi a contatto con il pacchetto stato-acustico-faciale decorre l'AICA (Antero Inferior Cerebellar Artery), i cui rami vengono esposti durante l'esecuzione di approcci chirurgici per l'APC, per il clivus, per il IV ventricolo ed negli approcci chirurgici transtemporale e occipitale.

L'AICA origina dal terzo inferiore o medio dell'arteria basilare e rifornisce il meato uditivo interno e la superficie antero-inferiore del cervelletto. Sorge come arteria singola (72%) o come arteria duplicata (26%) o triplicata (2%)(13). L'AICA nasce a livello del pons e viaggia tra i nervi cranici VI, VII e VIII per raggiungere il peduncolo cerebellare medio. Si dirige quindi lungo la fessura cerebellopontina, dove infine rifornisce la superficie petrosa del cervelletto(14). L'AICA viaggia in prossimità del complesso facciale-vestibolococleare, spesso correndo tra il VII e VIII nervo cranico prima di consegnare i suoi rami terminali. Da essa si diparte l'arteria labirintica (LA), che entra nel meato uditivo interno insieme ai nervi facciali e vestibolococleari(15). L'LA nasce dalla porzione meatale dell'AICA in circa il 90% e dall'arteria basilare nel 10% dei pazienti. Nell'85% dei casi decorre tra il nervo facciale e il nervo oculomotore, o passa sopra il settimo e ottavo nervo cranico ventralmente. Ha un unico tronco nel 60% dei casi ed è bi-arteriosa nel 40%(15).

L'AICA può essere suddivisa in quattro segmenti: pontino anteriore, pontino laterale, flocculopeduncolare e corticale. In particolare, il segmento pontino laterale decorre in prossimità del meato acustico interno ed è ulteriormente suddivisibile in sotto-segmenti detti "nerve related", per via dello stretto rapporto con il pacchetto stato-acustico-faciale. Ciascuno dei sotto-segmenti può presentarsi singolo o doppio, con un'importante variabilità anatomica interindividuale, dipendente dalla modalità di rapporti stabiliti da AICA con il fascio nervoso, ovvero con facciale-intermedio e vestibolococleare.

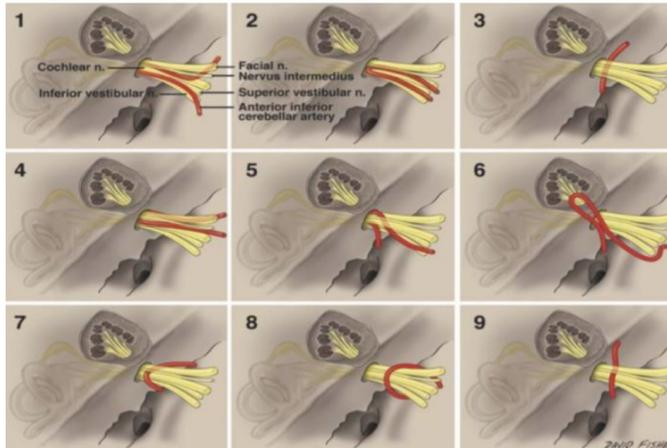


Figura 3.3-1: Le possibili configurazioni del segmento pontino-laterale dell'AICA a livello del meato acustico interno(16)

Nello specifico, nel tratto pontino laterale si riconoscono le seguenti quattro parti<sup>18</sup>:

- Premeatale: dall'origine a livello della basilare al bordo anteriore del meato acustico interno;
- Meatale: tratto in prossimità del meato acustico interno; nel 56% dei casi l'arteria forma un loop a convessità laterale che può lambire (61%) od impegnarsi nel CUI (10%); la maggioranza dei loops meatali decorre su un piano orizzontale sopra o sotto i nervi, su un piano obliquo o verticale qualora il loop attraversi il pacchetto faciale-stato-acustico;
- Loop subarcuato: in alcuni APC, il loop forma una seconda curva, dirigendosi verso la fossa subarcuata;
- Postmeatale: distalmente ai nervi, decorre medialmente vascolarizzando il cervelletto ed il tronco encefalico; nell'80% dei casi è un tratto singolo, nel 20% è doppio per divisione del segmento meatale in due segmenti postmeatali.

Lungo il suo decorso AICA emette rami collaterali. Dal segmento pontino anteriore originano rami per il plesso corioideo del forame di Luschka e rami ricorrenti per il nervo abducente.

Dalla parte pontino laterale, prendono origine i seguenti rami collaterali:

- Arterie labirintiche (o uditive interne): entrano nel CUI insieme al nervo facciale ed al vestibolococleare, invia rami ai nervi, all'osso e alla dura, termina dando origine alle arterie vestibolare, cocleare e cocleovestibolare; in alcuni casi origina direttamente dalla basilare (17%);
- Arterie ricorrenti perforanti: decorrono verso il meato, fanno un loop nel meato, assumono decorso ricorrente portandosi a vascolarizzare la porzione extrameatale dei nervi facciale e cocleovestibolare, e tronco encefalico;
- Arteria subarcuata: origina dal loop subarcuato, entra nel canale subarcuato (posto ortogonalmente all'arco descritto dal canale semicircolare superiore) per irrorare la rocca petrosa adiacente ai canali semicircolari ; talvolta origina dal CUI;
- Arteria subarcuata-cerebellare; presenta origine in genere prossimale al loop meatale, passa inferiormente ai nervi del CUI e a livello della fossa subarcuata dà origine all'arteria subarcuata e si dirige al cervelletto.

La stretta relazione spaziale tra l'AICA (arteria inferiore cerebellare anteriore) e il complesso stato-acustico-facciale riveste importanza nel contesto del conflitto neurovascolare. I sintomi che ne derivano includono emiatassia cerebellare, acufeni, ipoacusia, vertigini di natura centrale o periferica, nistagmo, alterazioni motorie o sensoriali del viso e altri segni associati a una compressione a livello pontocerebellare.

### **3.3.2 Arteria cerebellare posteriore-inferiore (PICA)**

Di solito, il segmento intracranico dell'arteria vertebrale (VA), nella sua porzione distale, dà origine al suo ultimo ramo, l'arteria cerebellare posteriore inferiore (PICA).

La PICA può anche originare indipendentemente dall'arteria basilare (BA) o come tronco comune con l'arteria cerebellare anteriore inferiore (AICA). La PICA irriga la porzione posteriore inferiore del cervelletto, il territorio spinale dorsale in associazione con le arterie spinali posteriori e la superficie spinale laterale in associazione con l'AICA.

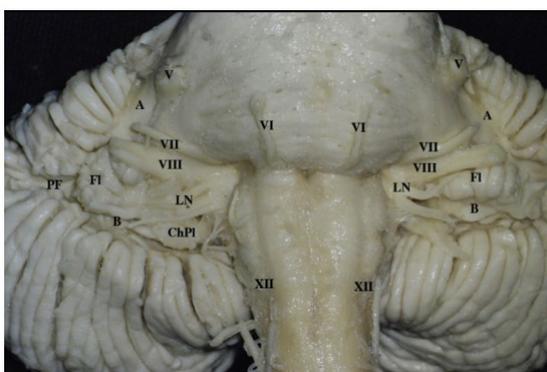
La PICA ha la traiettoria più variabile delle arterie cerebellari e la relazione più complessa con i nervi cranici. Nella sua traiettoria, decorre sopra il nervo glossofaringeo in un range di 14-27,5% dei casi, e tra le radici del nervo accessorio nel 20-38% dei casi; mentre nel 5-23,8% dei casi attraversa le fibre dell'origine apparente del nervo vago e nel 21,4-32,5% dei casi passa tra il nervo vago e il nervo accessorio.

Una volta raggiunto il margine inferiore del ponte, incrociando a tale livello il peduncolo cerebellare inferiore, si divide infine in un ramo laterale (che si distribuisce all'emisfero cerebellare anastomizzandosi con i rami cerebellari della basilare) e un ramo mediale (che decorre tra l'emisfero cerebellare e la superficie ventrale del verme, irrorando in particolare quest'ultimo)(17).

### 3.4 I NERVI CRANICI DELL'APC

Il nervo vestibolococleare e il nervo facciale sono i nervi passanti per l'APC la cui trattazione ci risulta più interessante. Infatti il nervo vestibolococleare viene interessato direttamente dal NA, mentre il nervo facciale, la sua lesione intra-operatoria e la successiva ricostruzione sono tra i punti cardini di questo studio.

Altri nervi localizzati nell'APC e potenzialmente danneggiati dall'effetto massa del NA sono i nervi cranici trigemino, abducente, glossofaringeo, vago e accessorio.



*Figura 3.4-1 Anterior view of brainstem and cerebellum: A: cerebello-pontine fissure superior limb; B: cerebello-pontine fissure inferior limb; PF: petrous fissure; V: trigeminal nerve; VI: abducens nerve; VII: facial nerve; VIII: cochleo-vestibular nerve; LN: lower cranial nerves; XII: hypoglossal nerve; Fl: flocculus; ChPl: choroid plexus(18)*

#### 3.4.1 Nervo vestibolococleare (VIII nervo cranico)

Il nervo stato-acustico o vestibolocoleare (ottavo nervo cranico) è un nervo sensoriale. È composto da due nervi: il nervo cocleare, che trasmette il suono, e il nervo vestibolare, che controlla l'equilibrio. È un nervo intracranico che va dai recettori sensoriali nell'orecchio interno ai nuclei del tronco encefalico e infine alle aree uditive: il giro post-centrale e il cortex uditivo temporale superiore. Le lesioni più comuni responsabili dei danni all'VIII nervo cranico sono gli schwannomi vestibolari, (o neurinomi dell'acustico, NA).

Il nervo cocleare trasporta stimoli acustici e ha origine nel ganglio spirale (di Corti) situato nel modiolo della coclea. Gli assoni formano quindi il nervo cocleare che poi entra nel meato acustico interno, dove si unisce al nervo vestibolare per formare il nervo stato-acustico che attraversa l'APC; in questa sede, il nervo cocleare giace

posteriormente e lateralmente rispetto al nervo vestibolare. Corre vicino al nervo facciale, all'arteria uditiva interna e alla vena cerebellare laterale superiore(19).



*Figura 3.4-2 HRMR assiale T2: nervo stato-acustico nell'APC con divisione nel meato acustico interno in nervi cocleari, anterolaterali e vestibolari posteriori, Benoudiba (2013)*



*Figura 3.4-3 TC assiale pesata in T2, perpendicolare all'asse del nervo: superiormente anteriore: nervo facciale, inferiormente anteriore: il più grande nervo cocleare, superiormente posteriore: nervo vestibolare superiore, inferiormente posteriore: nervo vestibolare inferiore, Benoudiba (2013)*

Il nervo vestibolare trasporta stimoli relativi alla gravità e all'accelerazione lineare e angolare della testa, correlati al senso dell'equilibrio. Le sue fibre originano nel meato acustico interno dal ganglio vestibolare (di Scarpa), e si connettono poi con le macule dell'utricolo e del sacco e le creste ampollari dei canali semicircolari, terminando infine nei nuclei vestibolari del tronco encefalico.

Dalla loro origine nella fossetta retro-olivare, i nervi stato-acustici procedono anteriormente ed esternamente insieme al nervo facciale e al nervo intermedio, passando davanti all'flocculo cerebellare per raggiungere il meato acustico interno. A questo punto, il nervo si divide nelle sue due componenti vestibolare e cocleare.

Il nervo vestibolare si divide in due rami, superiore e inferiore. Il ramo superiore si connette alla macula dell'utricolo e alle ampolle dei canali semicircolari superiori laterali, mentre il ramo inferiore si connette alla macula del sacco e all'ampolla del canale semicircolare posteriore.

Il nervo cocleare, più medialmente e voluminoso, occupa il fondo del meato acustico interno e si connette alle strutture dell'organo di Corti attraverso il tractus spiralis foraminosus. Le fibre del ganglio spirale di Corti passano attraverso canalicoli nella lamina spirale ossea per raggiungere le cellule acustiche dell'organo di Corti.

#### **3.4.1.1 Clinica del danno al nervo vestibolococleare**

Processi patologici o fratture coinvolgenti l'angolo pontocerebellare, il meato acustico interno o l'orecchio interno possono ledere il nervo statoacustico. I sintomi quali la vertigine e il nistagmo sono classici del coinvolgimento del nervo vestibolare, mentre lesioni delle fibre cocleari possono dare sintomi quali ronzio continuo, tinnito, acufeni e ipoacusia(1). Si rimanda ai capitoli 4.4 e 4.5 per la trattazione approfondita della clinica e delle tecniche diagnostiche correlate al danno al nervo vestibolocoleare.

#### **3.4.2 Nervo facciale (VII nervo cranico)**

##### **3.4.2.1 Anatomia del nervo facciale**

Il settimo nervo cranico è costituito da due componenti distintive: il nervo facciale propriamente detto e il nervo intermedio (di Wrisberg).

Il nervo facciale propriamente detto è composto da fibre motorie somatiche che originano dal nucleo motorio facciale pontino e si distribuiscono ai muscoli mimici della faccia, ai peli del cuoio capelluto, al padiglione auricolare e ad altri muscoli derivati embriologicamente dal secondo arco branchiale, come lo stapedio, lo stiloioideo e il ventre posteriore del digastrico.

Il nervo intermedio è un nervo misto quasi completamente di tipo viscerale, le cui fibre sensitive viscerali hanno origine nel ganglio genicolato. I prolungamenti periferici di questi neuroni si dirigono ai due terzi anteriori della lingua, dove raccolgono la sensibilità gustativa specifica, mentre i prolungamenti centrali si connettono con la parte craniale del nucleo del tratto solitario. Nel ganglio genicolato ha origine anche un piccolo contingente di fibre sensitive somatiche che raccolgono la sensibilità esterocettiva di una stretta area cutanea del padiglione auricolare, veicolandola al nucleo della radice discendente del trigemino.

La componente motoria del nervo intermedio comprende fibre pregangliari parasimpatiche che originano da due nuclei differenti: superiormente, dal nucleo mucinosolacrimale (nucleo lacrimatorio, di Yagida), nascono le fibre eccitosecretorie per la ghiandola lacrimale e per le ghiandole della mucosa del naso e del palato; inferiormente, dal nucleo salivatorio superiore, originano le fibre che portano stimoli effettori viscerali per le ghiandole sottomandibolare e sottolinguale e per le ghiandole salivari minori della lingua. Lungo il decorso di queste ultime fibre parasimpatiche sono intercalati i gangli sottomandibolare e sottolinguale annessi al nervo linguale, ramo del nervo mandibolare.

Il nervo facciale emerge dal tronco encefalico, ai limiti tra bulbo e ponte, in corrispondenza della fossa sopraolivare. Il nervo facciale propriamente detto è situato medialmente al nervo intermedio, che a sua volta è posto medialmente rispetto al nervo vestibolococleare. Procedendo insieme nella fossa cranica posteriore in direzione del meato acustico interno, si dirigono in avanti e lateralmente passando sopra al flocculo del cervelletto: nell'impegnare il meato acustico interno, il facciale propriamente detto è in alto, mentre l'intermedio è posto al di sotto appoggiato alla componente vestibolococleare che è foggata a doccia per accoglierlo.

Al fondo del meato acustico, al livello della parte anteriore della fossa superiore, le due componenti del nervo facciale, ancora distinguibili, perforano l'involucro meningeo per entrare nel canale del facciale.

Il canale del facciale, scavato all'interno della piramide del temporale, è diviso classicamente in tre segmenti consecutivi separati da due tratti con improvviso cambiamento di direzione detti ginocchi. Il primo segmento, orizzontale e perpendicolare all'asse della piramide del temporale, è diretto lateralmente e in avanti e passa fra le formazioni della chiocciola e del vestibolo; il secondo segmento corre indietro e fuori, circa parallelamente all'asse della piramide, fra vestibolo e cassa del timpano; il terzo segmento si porta verticalmente in basso fra cassa del timpano e processo mastoideo e sbocca all'esterno della base cranica in corrispondenza del foro stilomastoideo, dietro al processo stiloideo. All'interno del canale il nervo facciale e il nervo intermedio hanno due diversi destini: mentre il

facciale, senza interruzione, percorre tutto il canale, il nervo intermedio, a livello del primo ginocchio, finisce come entità anatomica, mettendo capo al ganglio genicolato che rappresenta il reale centro trofico delle sue fibre sensitive. Dal ganglio genicolato, le fibre sensitive in esso originate e le fibre pregangliari parasimpatiche che lo attraversano procedono perifericamente confluendo in parte nel nervo facciale e in parte nel nervo grande petroso superficiale.

Il nervo facciale prosegue invece lungo il canale e, da nervo unicamente motore, si fa nervo misto, motorio e sensitivo. Emergendo dal foro stilomastoideo nello spazio laterofaringeo retrostiliano, il nervo facciale piega in avanti lateralmente al processo stiloide e, perforando la fascia parotidea profonda posteriore, si porta nella loggia parotidea. Attraversa a tutto spessore la ghiandola parotide mantenendosi laterale all'arteria carotide esterna e alla vena retromandibolare; si dirige in basso, fuori e in avanti verso il margine posteriore del ramo della mandibola in prossimità del collo del condilo, prima del quale si divide nei suoi rami terminali: il tronco temporofacciale e il tronco cervicofacciale. Lungo il decorso nel canale, il nervo facciale emette alcuni rami collaterali intrapetrosi; fuori del canale invia altri rami collaterali extrapetrosi(1).

#### **3.4.2.2 Funzionalità del nervo facciale**

Il nervo facciale innerva i muscoli mimici, presenti ad un livello estremamente superficiale, tanto che le fibre collagene legate all'unità muscolare sono intrecciate con quelle del derma della cute. A ciò consegue che la contrazione delle fibre muscolari determina il movimento della cute, creando aree di depressioni e linee perpendicolari alla direzione delle fibre muscolari che donano espressività al volto. Inoltre, la muscolatura mimica è costituita da fibre e siti di inserzione molto intrecciati tra loro, determinando delle difficoltà nell'isolare la contrazione di un unico gruppo muscolare.(20)

Vengono riportati nella tabella sottostante i muscoli mimici innervati dal nervo facciale. La conoscenza della loro anatomia è propedeutica alla comprensione della clinica della paralisi del nervo facciale e dei metodi di valutazione sia clinici che strumentali adoperati per la valutazione del grado di lesione del nervo.

|                            | <b>Nome</b>                        | <b>Origine</b>   | <b>Inserzione</b>                            | <b>Azione</b>  |
|----------------------------|------------------------------------|--|--|--|
| <b>MUSCOLI DELLA BOCCA</b> | Orbicolare della bocca             | Modiolo labiare  | Labbra                                       | Incrispamento, chiusura e contrazione delle labbra, compressione contro i denti                              |
|                            | Buccinatore                        | Rafe pterigo-mandibolare   | Con fibre del muscolo orbicolare della bocca | Retrazione delle commessure labiali o angoli della bocca, compressione delle guance (contrazione simultanea) |
|                            | Elevatore del labbro superiore     | Osso mascellare e zigomatico, sopra il foro infra-orbitale                   | Con fibre del muscolo orbicolare della bocca | Sollevamento del labbro superiore  |
|                            | Zigomatico maggiore                | Osso zigomatico vicino alla sutura zigomatico-temporale                      | Angolo della bocca                           | Sollevamento laterale della commessura labiale   |
|                            | Risorio                            | Fascia parotidea   | Angolo della bocca                           | Retrazione della commessura labiale  |
|                            | Depressore dell'angolo della bocca | Superficie antero-laterale della mandibola                                   | Cute degli angoli della bocca                | Abbassamento della commessura labiale  |
|                            | Depressore del labbro inferiore    | Mandibola: tra la linea mediana della superficie anteriore e il foro mentale | Cute del labbro inferiore                    | Abbassamento in parte laterale del labbro inferiore e sua eversione  |
| <b>MUSCOLI DEL MENTO</b>   | Mentoniero                         | Fossa incisiva della mandibola   | Cute del mento                               | Sollevamento della protuberanza mentoniera,  |

|                               |   |  |   |   |
|-------------------------------|---|--|---|---|
|                               |   |  |   | con corrugamento della cute del mento e del labbro inferiore con sua protrusione ed eversione         |
| <b>MUSCOLI DEL NASO</b>       | Nasale                                  | Osso mascellare e cartilagini alari del naso   | Ponte del naso  | Compressione della narice e abbassamento dell'ala del naso  |
|                               | Procero                                 | Cartilagini nasali laterali e aponeurosi che rivestono la porzione inferiore delle ossa nasali | Aponeurosi del ponte nasale e della cute della fronte | Corrugamento della cute del dorso del naso e abbassamento all'angolo mediale della rima palpebrale    |
| <b>MUSCOLI DELLE PALPEBRE</b> | Orbicolare dell'occhio                  | Margine mediale dell'orbita  | Cute che circonda le palpebre                         | Chiusura delle palpebre; corrugamento perpendicolare della cute della fronte in vicinanza dell'orbita |
|                               | Corrugatore del sopracciglio            | Margine orbitale dell'osso frontale vicino alla sutura nasale                                  | Sopracciglio  | Abbassamento mediale del sopracciglio; aggrottamento delle sopracciglia (contrazione simultanea)      |
| <b>MUSCOLI DELLO SCALPO</b>   | Occipito-frontale (porzione occipitale) | Linea nucale superiore e regione adiacente della porzione mastoidea dell'osso temporale        | Galea aponeurotica                                    | Retrazione dell'aponeurosi epicranica   |

|  |                                       |   |  |   |
|--|---------------------------------------|---|--|---|
|  | Occipito-frontale (porzione frontale) | Galea aponeurotica  | Cute del sopracciglio e ponte del naso | Protrazione dell'aponeurosi epicranica e sollevamento della cute delle sopracciglia |
| <b>MUSCOLI DEL PADIGLIONE AURICOLARE</b> | Auricolare antero-superiore           |   |  |   |
| <b>MUSCOLI DEL COLLO</b>                 | Platisma                              | Fascia della regione superiore del torace tra la seconda cartilagine costale e l'acromion della scapola | Mandibola e cute delle guance          | Corrugamento della cute del collo, abbassamento della mandibola                     |

Tabella 1: Muscoli mimici: origine, inserzione azione (Lotter, M., Quinci, A. (2012))

Oltre che per la funzionalità motoria, il nervo facciale è responsabile delle informazioni gustative e sensoriali tattili della lingua, e la regolazione di parte della secrezione salivare e della lacrimazione.

L'approfondimento della fisiopatologia del danno al nervo facciale, in particolare nel contesto di exeresi di NA, è tra gli argomenti principali di questa tesi. Si rimanda al capitolo 4.8 per la continuazione del trattamento della lesione del nervo facciale e della sua riparazione mediante innesto, nonché delle varie metodiche di valutazione della funzionalità del nervo facciale, sia cliniche che strumentali.

### 3.4.3 Altri nervi dell'APC

Il nervo trigemino (V nervo cranico) è un nervo misto somatico, prevalentemente sensitivo. È costituito da fibre efferenti motrici somatiche branchiali, che originano dal nucleo motore del trigemino (nucleo masticatore) e si distribuiscono ai muscoli masticatori. Le fibre afferenti somatiche generali propriocettive originano da neuroni pseudounipolari nel nucleo mesencefalico del trigemino e terminano nel nucleo spinale del trigemino. Le fibre sensitive somatiche generali esteroceettive provengono dai neuroni pseudounipolari del ganglio di Gasser, raccogliendo la

sensibilità esterocettiva della faccia e delle cavità orale e nasale, e terminano nei nuclei sensitivi del trigemino. Le radicole emergono dalla faccia ventrale del ponte, si riuniscono in due radici: la radix major (fibre sensitive esterocettive) e la radix minor (fibre motrici e sensitive propriocettive). Lesioni al trigemino possono causare formicolii, parestesie o nevralgie.

Il nervo abducente (VI nervo cranico) è un nervo motore somatico che innerva il muscolo retto laterale del bulbo oculare, responsabile del movimento orizzontale degli occhi. Le fibre efferenti motrici originano dal nucleo dell'abducente, emergono dal solco bulbo-pontino, attraversano il plesso venoso basilare e il seno cavernoso, e raggiungono la cavità orbitaria. Una lesione a questo nervo altera l'abduzione dell'occhio.

Il nervo glossofaringeo (IX nervo cranico) è un nervo misto con fibre sensitive e motorie. Le fibre sensitive originano dai gangli superiore e inferiore petroso e raccolgono la sensibilità della faringe e del terzo posteriore della lingua, inclusa l'informazione gustativa. Le fibre motorie innervano il muscolo stilofaringeo. Il nervo emerge nella porzione superiore del solco laterale posteriore del bulbo, decorre sotto il flocculo in una guaina comune con il vago e l'accessorio, e diventa extracranico attraversando il forame giugulare. Lesioni a questo nervo influenzano la deglutizione, la fonazione e la sensibilità gustativa.

Il nervo vago (X nervo cranico) è un nervo misto con funzioni sensoriali, motorie e parasimpatiche. Le fibre sensitive viscerali originano dai gangli giugulare e nodoso, raccolgono informazioni viscerali e somatiche da un vasto territorio dalla base cranica alla cavità addominale. Le fibre motorie innervano i muscoli del palato, faringe, laringe ed esofago prossimale. Il vago emerge dal solco laterale posteriore del bulbo, tra i nervi glossofaringeo e accessorio. Lesioni al vago possono causare problemi nella deglutizione, fonazione, sensibilità gustativa e alcuni riflessi.

Il nervo accessorio (XI nervo cranico) ha due porzioni: una spinale e una vagale. La porzione spinale, di tipo motorio somatico, emerge dal cordone laterale del midollo e innerva i muscoli sternocleidomastoideo e trapezio. La porzione vagale emerge dal bulbo, si unisce alla porzione spinale e segue il decorso dei nervi glossofaringeo e vago.

Il nervo ipoglosso (XII nervo cranico) è un nervo motore somatico che innerva i muscoli della lingua e i muscoli genioioidei e sottoioidei. Origina dal solco laterale anteriore del bulbo, tra la piramide e l'oliva, e le sue radicole attraversano il canale dell'ipoglosso. Lesioni a questo nervo compromettono la motilità della lingua.

## 4. IL NEURINOMA DELL'ACUSTICO

### 4.1 DEFINIZIONE, EZIOLOGIA ED EPIDEMIOLOGIA

Il Neurinoma dell'acustico (NA) o Schwannoma Vestibolare (VS) è una neoplasia dei nervi periferici prevalentemente benigna che origina dalle cellule di Schwann. A volte, possono essere osservati aspetti istologici di malignità, come un alto numero di mitosi e atipie cellulari, sebbene i neurinomi maligni rappresentino solo il 2% dei casi totali(12).

La localizzazione più frequente dei neurinomi riguarda i nervi cranici e del collo (25-45% dei casi). La seconda localizzazione più comune è la superficie ventrale degli arti superiori. Solo i nervi ottico e olfattorio non sviluppano questa neoplasia, che si trova più frequentemente a livello del nervo acustico.

Il NA è un tumore endocranico benigno che origina dalle cellule di Schwann del nervo vestibolococleare (VIII nervo cranico). Rappresenta il 5-10% dei tumori intracranici, il 25-33% delle neoplasie della fossa cranica posteriore ed è la neoplasia più frequentemente osservata nell'APC, rappresentando il 75-86% delle masse riscontrate in questa sede(10). Tra i motivi per cui il NA origina così frequentemente dal nervo vestibolare è stata evidenziata la tendenza sia del nervo vestibolare che del ganglio a una iperproduzione di cellule di Schwann. Inoltre, è stato evidenziato come i tumori di questo tipo che vengono riconosciuti più precocemente nel CUI originino dalla porzione vestibolare dell'VIII nervo cranico, superiore o inferiore, nella zona di transizione tra il rivestimento mielinico centrale e quello periferico, detta zona di transizione o anche Obersteiner-Redlich Zone. Tale ipotesi è stata messa in dubbio da altri autori, i quali hanno riscontrato che la neoplasia può originare da tutta la porzione distale del nervo senza una specifica preferenza di sede(21).

#### **Eziologia**

L'eziologia del NA è poco conosciuta. Sono stati proposti diversi fattori di rischio, come l'esposizione alle radiazioni durante l'infanzia (Schneider et al, 2008), il rumore forte (Edwards et al, 2006; Schlehofer et al, 2007; Hours et al, 2009), le allergie (Schlehofer et al, 2007), l'epilessia (Schoemaker et al, 2007), i campi

elettromagnetici a radiofrequenza indotti dall'uso a lungo termine del telefono cellulare (Schoemaker et al, 2005; Ahlbom et al, 2009), l'alto stato socioeconomico (Schüz et al, 2010) e alcune esposizioni occupazionali (Prochazka et al, 2010; Samkange-Zeeb et al, 2010). Tuttavia, tutti questi rimangono ancora ipotesi, a causa della mancanza di prove consistenti. L'unico fattore eziologico ben stabilito al momento è la Neurofibromatosi di tipo 2 (NF2) (Welling, 1998)(22).

La NF2 è una malattia genetica rara autosomica dominante con un'incidenza stimata di 1 ogni 25.000 e una penetranza del 95%. Questa condizione predispone il soggetto a sviluppare schwannomi di grandi dimensioni che interessano soprattutto entrambi i settimi nervi cranici e meningiomi multipli, causata dalla mutazione del gene NF2. La patologia è associata a elevata morbilità a causa degli effetti compressivi delle masse a livello intracranico e intraspinale e può portare a morte precoce (23). La NF2 e la sua correlazione con il NA verranno approfonditi successivamente.

La grande maggioranza dei casi di NA è, tuttavia, sporadica e di eziologia sconosciuta.

### **Epidemiologia**

Il NA rappresenta il 6-8 % dei tumori endocranici e si configura come il tumore più frequentemente riscontrabile nell'APC, costituendo l'85% del totale delle masse in tale sede(12) ed entrando in diagnosi differenziale con altre neoformazioni, quali il meningioma (10% dei casi), i tumori epidermoidi (6%), le cisti aracnoidali e i lipomi (molto rare).

I tassi di incidenza riportati di NA variano a livello mondiale: da 1 a 20 casi per milione di abitanti all'anno, secondo i risultati di Larjavaara et al(22), anche se studi più recenti hanno stimato un range di variabilità minore, compreso tra 0,3 e 2,3 casi per 100 000 abitanti per anno(24). Oltre alla variazione del rischio tra le popolazioni, questo potrebbe riflettere diversi sistemi di classificazione con comparabilità incerta tra i registri, così come la variabilità nella completezza della copertura delle registrazioni. I tassi di incidenza di NA riportati per varie popolazioni sono costantemente aumentati negli anni precedenti (Stangerup et al,

2004; Tos et al, 2004; Propp et al, 2006; Stangerup et al, 2010)(24–27). Le nuove tecnologie diagnostiche (soprattutto la risonanza magnetica, MRI), assieme a una maggiore consapevolezza sia dei medici che dei pazienti sintomatici potrebbero aver contribuito all'aumento. Inoltre, il miglioramento della registrazione delle neoplasie cerebrali potrebbe aver influenzato i tassi di incidenza riportati.

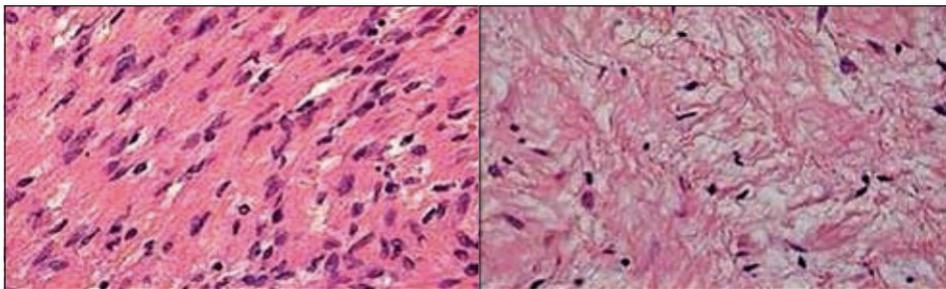
Inoltre, è stato evidenziato un trend in aumento anche per quanto riguarda l'età alla diagnosi, con una mediana di 49,2 anni nel 1976 e di 60 anni nel 2015(22).

## 4.2 ASPETTI ANATOMOPATOLOGICI

Il Neurinoma dell'acustico è una neoplasia intracranica benigna che prende origine dalle cellule di Schwann che rivestono gli assoni della porzione vestibolare dell'VIII nervo cranico (raramente ne viene interessata la porzione acustica o il nervo facciale); pertanto il nome corretto del tumore non è Neurinoma, bensì Schwannoma vestibolare, anche se nella pratica clinica è usata più spesso la prima dicitura, adottata anche in questa tesi. Gli aspetti istologici di malignità, caratterizzati da atipie cellulari ed alto numero di mitosi si verificano solamente nel 2% dei casi.

La neoplasia si presenta di colorito bianco-giallastro; all'esame istologico la morfologia e l'ordinamento delle cellule tumorali può evidenziare due tipologie microscopiche cellulari, le tipo A di Antoni, e le tipo B di Antoni:

- Le tipo A di Antoni si presentano con scarso stroma interposto ed aree ad elevata cellularità, di aspetto allungato, con nuclei disposti a palizzata, organizzate in fascicoli intrecciati di cellule fusiformi e cellule eosinofile, chiamati noduli o corpi di Verocay (*Fig. 4.2-1*);
- Le tipo B di Antoni sono cellule globose, polimorfe, con nuclei ovali e contorni regolari, che appaiono circondate da tessuto connettivo lasso, evidenziandosi abbondante stroma di natura mixoide ma la cui cellularità è decisamente minore, senza la tipica disposizione a fasci e a palizzata.



*Figura 4.2-1: a sinistra le tipo A di Antoni, a destra le tipo B di Antoni(12).*

Le due forme classiche possono coesistere in aree differenti dello stesso tumore, con estensione variabile; coesistono con frequenza aree di necrosi e di degenerazione lipidica e cistica(12).

### 4.3 BIOLOGIA MOLECOLARE DEL NA

I neurinomi sono tumori benigni incapsulati delle cellule di Schwann, le principali cellule gliali periferiche, che non invadono il nervo ma piuttosto crescono intorno ad esso. La maggior parte degli schwannomi si sviluppa spontaneamente e solo il 4% è associato alla Neurofibromatosi di tipo 2 con perdita di funzione del gene NF2, e quindi anche del suo prodotto proteico denominato Merlin.

È oggi riconosciuto che le alterazioni del gene NF2 siano un evento causativo nella tumorigenesi degli schwannomi.

#### 4.3.1 Gene e proteina NF2

Il gene NF2 è stato identificato nel 1993, e la proteina che codifica è stata chiamata Merlin, acronimo delle prime lettere di moesin-, ezrin-, radixin-like protein, parte della famiglia delle proteine associate al citoscheletro della banda 4.1 (proteine della famiglia ERM). Tradizionalmente, le proteine di questa famiglia funzionano per elaborare segnali dalla matrice extracellulare e trasmettere questi segnali a valle a proteine all'interno della cellula. La perdita della funzione di Merlin rende le cellule del sistema nervoso suscettibili a proliferazione e motilità incontrollate(28), oltre che ad avere giunzioni aderenti difettose con perdita dell'inibizione da contatto(29).

Merlin agisce come soppressore tumorale e la sua inattivazione porta alla perdita della proteina e allo sviluppo di tumori come schwannomi, meningiomi, amartomi ed ependimomi. Questi possono verificarsi come entità sporadiche o come parte della sindrome autosomica dominante neurofibromatosi di tipo 2 (NF2).

#### Struttura del gene e della proteina

La proteina Merlin, chiamata anche schwannomina, è espressa ubiquitariamente nei tessuti umani e anche in una varietà di tessuti embrionali. Nei tessuti adulti, l'espressione significativa si trova nelle cellule di Schwann, nelle cellule meningeali, nel cristallino e nel nervo.

Il gene NF2 si trova sul cromosoma 22, banda 22q12.2, è composto da 17 esoni con splicing alternativo e produce due isoforme principali: I (esoni 1-15 e 17, 595 aa) e

II (esoni 1-16, 590 aa). Le isoforme differiscono solo all'estremità C-terminale(30), e solo l'isoforma I ha la capacità di agire come soppressore tumorale.

Come altre proteine ERM, Merlina può formare interazioni testa-coda C-terminale e passare tra una conformazione aperta/inattiva e una chiusa/attiva, a seconda che la Ser528 nel dominio C-terminale sia rispettivamente fosforilata o meno. La fosforilazione può essere compiuta da chinasi attivate da p21 (PAK) e dalla proteina chinasi A dipendente da c-AMP. Solo Merlina ipofosforilata (attivo) sulla Ser518 funziona come soppressore tumorale.

### **Interazioni e Ruoli di Segnalazione di Merlin**

Merlina interagisce con un'incredibile numero di proteine, tra cui proteine della superficie cellulare, proteine coinvolte nella dinamica del citoscheletro e proteine coinvolte nella regolazione del trasporto ionico. La caratteristica principale delle cellule prive del prodotto proteico NF2 è la perdita dell'inibizione da contatto della proliferazione (31) e la presenza di giunzioni aderenti difettose. Pertanto, è comprensibile che le cellule prive di Merlina mostrino adesione deregolata alla matrice extracellulare, come dimostrato anche nelle cellule di schwannoma(32).

### **Spettri Mutazionali del Gene NF2**

Le mutazioni del gene NF2 includono difetti di splicing, frameshift, mutazioni nonsense e missenso. In totale ci sono 345 mutazioni del gene NF2. È stato anche dimostrato che il gene NF2 ha un alto tasso di mutazioni de novo, circa il 50%, che suggerisce un alto tasso di mutazione per questo gene.

La conseguenza delle mutazioni dipende dal tipo e dalla loro posizione nel gene NF2. Ad esempio, le mutazioni troncanti nonsense o le mutazioni frameshift che vengono diagnosticate in giovane età svilupperanno un fenotipo clinico severo con un numero maggiore di schwannomi, mentre quei pazienti con NF2 che presentano grandi delezioni, indel in-frame e mutazioni missenso soffrono di una malattia molto più lieve (32,33).

Gli studi sulla perdita di eterozigosi dimostrano che i pazienti NF2 possiedono una mutazione inattivante eterozigote costituzionale di un allele del gene NF2, e i tumori che sviluppano presentano una mutazione somatica dell'allele rimanente.

Inoltre, l'inattivazione biallelica del gene NF2 è un evento genetico caratteristico di tutti gli schwannomi sporadici e di circa il 60% dei meningiomi sporadici.

#### **4.3.2 NA correlati alla NF2**

La formazione di schwannomi nel contesto della NF2 è causata da mutazioni germinali nel gene NF2 su 22q12. L'incidenza alla nascita della NF2 è stata stimata come 1 caso su 33.000-40.000 individui. Il segno distintivo di questo disturbo è la presenza di schwannomi vestibolari bilaterali (29).

#### **4.3.3 NA sporadici**

I NA si verificano anche sporadicamente, con un'incidenza di circa 1,3 per 100.000(34). Uno studio basato sulla popolazione in Danimarca ha mostrato un'incidenza stimata di 11,5 casi per milione di abitanti all'anno, mentre il registro nazionale dei tumori degli Stati Uniti ha riportato 1,1 casi per 100.000 persone all'anno. La perdita dell'espressione del prodotto proteico del gene NF2 è un evento comune a tutti i casi di NA.

## 4.4 PROFILO CLINICO

Il NA presenta notevole variabilità clinica e nelle fasi iniziali è spesso asintomatico o si associa a manifestazioni cliniche lievi. In genere la diagnosi della condizione ha luogo in seguito alla comparsa di sintomi otologici o neurologici, e meno frequentemente la diagnosi avviene incidentalmente (prevalenza delle diagnosi incidentali tra 0 e 2,4%).

In presenza di sintomatologia, i sintomi otologici sono i più comuni e includono ipoacusia progressiva, tinnito unilaterale e vertigine. I sintomi neurologici hanno riscontro meno frequente e coincidono con la progressione della patologia, sono associati a danno a livello dei nervi faciale e trigemino ed al presentarsi di cefalea e idrocefalo(35).

Attualmente i sintomi neurologici sono più rari, grazie all'evoluzione delle tecniche di imaging e alla possibilità di diagnosi precoce, rendendo invece più comune nella pratica clinica la presenza di sintomi otologici(36).

In relazione con il quadro anatomo-patologico e con i grado di compromissione delle strutture nervose del condotto uditivo interno o dell'APC si riconoscono tre fasi, che caratterizzano il decorso clinico della patologia (questa suddivisione ha la finalità di favorire la comprensione del quadro clinico piuttosto che riflettere il reale andamento della malattia, che vede le 3 fasi tra loro sovrapposte in una categorizzazione più sfumata). Il decorso clinico della patologia vede l'alternarsi delle seguenti fasi(12):

1. Fase otologica: insorgenza di ipoacusia neurosensoriale monolaterale, acufeni monolaterali e vertigini, associati alla crescita intrameatale del neurinoma.
2. Fase otoneurologica: manifestazioni cliniche dovute alla compressione delle strutture nervose dell'APC e del tronco cerebrale. Si assiste a:
  - Aumento della gravità dell'ipoacusia e degli acufeni.
  - Segni di sofferenza trigeminale, come formicolii all'emivolto, ipoparestesia e nevralgie.
  - Sintomatologia facciale: lieve o sfumato deficit motorio.
  - Segni di interessamento dei nervi misti (IX-X-XI).
  - Segni di alterazione dell'oculomozione.

- Ipotonia, atassia, dismetria, tremori, da sofferenza cerebellare.
3. Fase neurologica (o dell'ipertensione endocranica): quando il neurinoma raggiunge dimensioni ragguardevoli, la sintomatologia ed i segni clinici possono variare in base all'entità della compressione, fino al verificarsi di una vera e propria sindrome da ipertensione endocranica, con cefalea, vomito e disturbi del visus dovuti a papilla da stasi (edema della papilla ottica). Un'ulteriore compressione cerebellare o bulbo-pontina può determinare l'exitus del paziente. Nel corso degli ultimi anni, però, l'introduzione di presidi quali ABR ed RM, unitamente alla sensibilizzazione degli operatori del settore, hanno consentito una diagnosi più precoce del NA e oggi è decisamente raro che si giunga alle manifestazioni cliniche tardive.

#### **4.4.1 Ipoacusia neurosensoriale monolaterale**

L'ipoacusia è solitamente il primo sintomo suggestivo per la presenza di un neurinoma.

- L'ipoacusia, che si presenta nel 90% circa dei pazienti, può esordire sia in modo subdolo, con andamento lentamente progressivo e/o fluttuante, che improvvisamente.
- Si presenta isolata nel 35% circa dei casi, o associata ad acufeni nel 15%; nel 9% dei casi possono coesistere disturbi dell'equilibrio con modalità quanto più varie.

L'ipoacusia improvvisa, a cui si attribuisce, spesso erroneamente, etiologia vascolare o virale, si verifica nel 2-26% circa dei casi e come primo sintomo dal 2 al 5% dei casi, mentre si può arrivare al 26% nell'evoluzione della malattia. Presumibilmente la forma improvvisa può essere determinata da spasmo o occlusione dell'arteria uditiva interna come risultato della compressione esercitata dal tumore, o come conseguenza di un'emorragia intratumorale(37).

Una piccola quota di pazienti presenta udito normale o perdita uditiva, casualmente, simmetrica. Il 15% circa dei pazienti ha udito soggettivamente normale, e di questi circa il 4% presenta udito normale anche audiometricamente, ed il 7% udito audiometricamente simmetrico.

Diversi sono gli studi in letteratura che hanno valutato l'eventuale relazione tra i dati audiometrici e le caratteristiche del NA.

Secondo alcuni autori la risposta audiometrica non è correlata con l'età, il sesso, o con la sede e/o la dimensione del tumore(38), potendo presentarsi, come primo sintomo, una perdita uditiva percentualmente sovrapponibile sia nei neurinomi intra che negli extra canalari.

Ma in contrapposizione a quanto sopradetto esistono in letteratura studi comprovanti una certa correlazione fra la dimensione del neurinoma e l'ipoacusia(39): normoacusia nei neurinomi di piccola dimensione, ipoacusia prevalentemente sulle medie ed alte frequenze nei neurinomi di dimensioni intermedie, ipoacusia pantonale fino all'anacusia nei neurinomi di grandi dimensioni.

Il primo segno di coinvolgimento della porzione cocleare dell'VIII è rappresentato dalla perdita di discriminazione vocale, decisamente sproporzionata rispetto alla soglia audiometrica tonale dell'orecchio coinvolto. Nei tumori dell'acustico di piccole dimensioni, la funzione uditiva è prima disturbata dalla compressione, e solo in tempi più tardi, dalla distruzione delle fibre nervose. Il risultato è, quindi, una perdita progressiva della discriminazione verbale, cui si accompagna solo minima o moderata alterazione della soglia per i toni puri. Altri sintomi correlati alla perdita parziale delle fibre nervose possono essere rappresentati dalla fatica d'ascolto e dall'assenza del recruitment. Dandy, già nel 1934, e Schuknecht e Woellner nel 1955, spiegarono il perché di questa sintomatologia attraverso studi sugli animali da esperimento che dimostravano come il 75% delle fibre può essere distrutto senza che questo provochi alcuna (o trascurabile) perdita della soglia per i toni puri, a condizione che non coesistano lesioni a carico dell'Organo di Corti. Ma mentre il 25% delle fibre nervose può essere sufficiente per la trasmissione dello stimolo soglia, sono necessarie molte più fibre perché venga assicurata una valida discriminazione vocale(12).

## **Ipoacusia e prognosi**

L'ipoacusia e quindi l'audiometria tonale, oltre a costituire un importante strumento per sospettare la presenza di NA e impostare di conseguenza l'iter diagnostico, possono fornire spunti prognostici interessanti. L'audiometria vocale d'altra parte, non viene sempre svolta in quanto non significativa per la diagnosi. Nonostante questo si è rivelata un buon fattore predittivo del decorso clinico della patologia: i pazienti con NA intracanalare e discriminazione vocale normale al momento della diagnosi hanno un rischio significativamente minore di progressione dell'ipoacusia nel corso della malattia(40).

### **4.4.2 Acufene**

L'acufene, anche detto tinnito, è la percezione di un suono in assenza di un reale stimolo acustico, associata ad attività spontanea o a una condizione patologica che interessa l'apparato uditivo. L'acufene monolaterale è un frequente sintomo del NA, più comunemente associato alla progressione della condizione (considerando l'intero corso della malattia la manifestazione interessa tra il 50% e l'85% dei pazienti(39,41)) e rientrante tra le manifestazioni iniziali nel 6% dei casi.

È opportuno osservare che, negli ultimi 25 anni, la proporzione di pazienti che lamentano ipoacusia neurosensoriale monolaterale presenta un trend in decrescita, mentre si è notato un incremento di sintomi in passato meno comuni all'esordio clinico, tra i quali il tinnito(42).

L'acufene non si presenta con caratteri di tipicità: può essere costante o intermittente, ad alta o bassa frequenza, con vari gradi di severità e tendenza ad aggravarsi o a restare stazionario. Si presenta in genere quale sintomo di accompagnamento dell'ipoacusia neurosensoriale, meno comunemente in pazienti affetti normoacusici.

Per quanto la frequenza di acufene sia elevata nei pazienti affetti da NA, i soggetti con handicap severo o catastrofico rappresentano solo il 15,4%, mentre i casi con handicap non significativo o lieve si approssimano al 50%(43).

L'impatto dell'exeresi del neurinoma sugli acufeni rappresenta ancora attualmente un argomento molto controverso. Di fatto, l'exeresi di NA può associarsi a

scomparsa, diminuzione, aumento o assenza di variazione del tinnito qualora sia già presente pre-operatoriamente, o al suo esordio solo post-operazione (44,45). Sono stati condotti studi finalizzati ad individuare una relazione tra dimensioni del tumore e acufene. Si cita lo studio di Baguley et al(46), dimostrante un minore sviluppo di tinnito nei pazienti con tumori di maggiori dimensioni; ciò esclude il valore predittivo del tinnito riguardo le dimensioni del NA. Si sottolinea che attualmente non esiste una visione univoca della questione. Per quanto riguarda la sede, l'acufene è più frequentemente associato a neurinoma extra canalare, ma presente anche nel caso di tumore intracanalare(47).

### **Fisiopatologia dell'acufene nel NA**

In letteratura sono stati ipotizzati diversi meccanismi capaci di ingenerare l'acufene nel NA(12,46):

1. Fusione di fasci di fibre del nervo cocleare dovuta alla compressione esercitata dal tumore, (effetto efaptico): man mano che un NA cresce e occupa spazio all'interno del CUI, comprime le fibre nervose uditive portando a un "cross talk" tra loro per accoppiamento efaptico. Sunderland(48) aveva osservato che la formazione di tali "sinapsi artificiali" fosse caratteristica di *"qualsiasi lesione... che porta al fallimento delle proprietà isolanti della guaina nervosa, che si tratti di sezione del nervo, schiacciamento da legatura o anche compressione moderata, introduce... una sinapsi artificiale creata dove gli assoni denudati sono a contatto."* Questo significherebbe che l'attività casuale di una o più fibre nervose genererebbe un pattern attraverso molte fibre del nervo uditivo, venendo percepito come un suono di acufene.
2. Disfunzione cocleare dovuta all'ischemia da compressione e/o alla degradazione biochimica: Schucknecht(49) propose come meccanismi dell'ischemia la compromissione del flusso sanguigno nell'arteria labirintica interna nel CUI e/o la degradazione biochimica della coclea e del labirinto vestibolare, confermate poi anche dagli studi di Jahnke e Neuman(50).
3. Disfunzione del sistema efferente successiva alla compressione delle fibre efferenti nel nervo vestibolare inferiore: un'ipotesi alternativa considera la presenza di fibre efferenti mediali e laterali all'interno della divisione inferiore

del nervo vestibolare. Nei NA che si manifestano al di sopra del nervo vestibolare inferiore ci si può aspettare che venga ridotta l'efficacia dell'influsso efferente sulla coclea e che questo, di conseguenza, possa forse causare segnali nella via uditiva periferica afferente che vengono percepiti come fossero più intensi di come normalmente sarebbero percepiti. Quindi un segnale (tinnito) potrebbe apparire più intenso quale esito delle lesioni nel CUI(51).

4. Riorganizzazione corticale successiva alla perdita uditiva: quest'ultima ipotesi avrebbe valore solo nei casi di perdita uditiva da NA, mentre non spiegherebbe la presenza degli acufeni nei pazienti con NA, ma normoacusici.

#### 4.4.3 Vertigini

È da considerarsi decisamente infrequente il caso in cui la vertigine rappresenti il segno clinico di esordio di un NA (meno del 14% dei casi, anche se alcuni autori riportano solo lo 0,5% dei casi con vertigine o instabilità posturale come unico sintomo di esordio). Solitamente si presentano come disturbi aspecifici dell'equilibrio piuttosto che come vertigini franche, per quanto in letteratura sono riportati casi in cui il sintomo vertiginoso sia sovrapponibile a quello di una VPPB (52,53). Secondo recenti studi,

- il sintomo vertigine, non meglio specificato e comprendente le sensazioni di instabilità posturale (dizziness), incide per circa il 75% dei casi;
- la sola instabilità posturale si manifesta tra il 30 ed il 35% dei casi;
- la vertigine franca ad esordio improvviso e di durata rilevante con nausea e vomito incide nel 5-7% dei casi circa(52), senza carattere di stabilità: possono, infatti, durare da pochi minuti ad alcune ore, essere riferite sia come oggettive che come soggettive, ed ancor più raramente di forte intensità.

Così come non esiste una netta correlazione fra la dimensione del NA e la sintomatologia vertiginosa, allo stesso modo le caratteristiche intrinseche della neoplasia, evidenziabili alla RM, quali densità, omogeneità o presenza di aree cistiche all'interno, non consentono di individuare nesso alcuno con il sintomo.

#### **4.4.4 Sintomi compressivi del nervo facciale**

I sintomi del nervo facciale sono poco comuni e, la presenza di una paresi del nervo facciale al momento della diagnosi, dovrebbe aumentare significativamente il sospetto per un tumore primario del nervo facciale o di una neoplasia. Ciononostante, diversi studi riportano un'incidenza limitata di debolezza facciale o spasmo emifacciale in pazienti con NA, con un'incidenza complessiva compresa tra l'1 e il 4%. I disturbi del gusto sono ancora più rari (41,61). Può manifestarsi una diminuzione della sensibilità del condotto uditivo esterno e/o della faccia posteriore del padiglione auricolare, definita come segno di Hitselberger. È dovuto alla disfunzione della componente sensoriale del nervo facciale quando il tumore si espande all'interno dell'APC(56).

#### **Altri sintomi**

Si ricorda inoltre la presenza di una minoranza di pazienti con presentazione clinica atipica, che manifesta una sintomatologia diversa da quella esaminata fino ad ora all'esordio. Prendendo come riferimento i risultati dello studio di Foley et al (2017)(42), tra questi sintomi atipici si riportano atassia (4%), cefalea (2%), intorpidimento facciale (2%) e ancora più raramente (<1%) otalgia, dolore facciale, sincope.

## 4.5 DIAGNOSI DI NA

La diagnosi del NA prevede l'adozione di tecniche audiovestibolari e di tecniche di imaging. I sintomi che portano il paziente all'osservazione clinica sono riferibili alla progressiva compromissione della funzione uditiva ed al possibile coinvolgimento vestibolare(12).

La diagnostica audiovestibolare permette di ottenere una valutazione strumentale dei deficit rilevati all'obiettività clinica e di selezionare i pazienti da destinare ad approfondimento diagnostico con RMN, gold standard diagnostico.

### 4.5.1 La diagnostica audiologica

La presenza di sintomi uditivi monolaterali o asimmetrici (quali ipoacusia o tinnito), improvvisi o progressivi, deve porre il sospetto di NA e portare al successivo approfondimento strumentale del paziente. I risultati dei test permettono di definire, entro certi limiti, la sede (orecchio medio o orecchio interno e vie acustiche) interessata dalla condizione(12). È necessario segnalare l'esistenza di altre metodiche di approfondimento più specifiche delle citate la cui considerazione non è rilevante ai fini del presente studio.

#### 4.5.1.1 Audiometria tonale

L'audiometria tonale è la tecnica audiologica soggettiva (necessitante della collaborazione attiva dell'esaminando) che permette la valutazione quantitativa della funzione uditiva tramite la definizione della soglia uditiva del soggetto per i toni puri (con frequenza pura, priva di armoniche). I suoni puri sono presentati ad intensità liminare (ovvero al livello minimo di udibilità dei suoni puri percepibili dall'orecchio umano) e in un range di frequenze tra 125 e 8000 Hz. Sono somministrati al paziente separatamente per ciascun orecchio, una frequenza per volta e in due step: tramite cuffie in una prima fase (valutazione della via aerea), tramite un vibratore posto sulla mastoide e collegato all'audiometro nella seconda fase (via ossea). Il paziente indica poi all'audiometrista il tono più debole percepito per ciascuna frequenza. Da questo test si ottiene l'audiogramma, un grafico che vede le frequenze crescenti dei suoni puri (Hz) sull'asse orizzontale, e l'intensità

(dB) percepita in difetto rispetto alla soglia di riferimento sull'asse verticale. Il tracciato rappresenterà la soglia uditiva del soggetto in esame.

Nel caso di NA, l'ipoacusia riscontrata sarà di tipo neurosensoriale, con sovrapposizione del deficit rilevato per via aerea al deficit rilevato per via ossea e calo prevalente riscontrato alle alte frequenze.

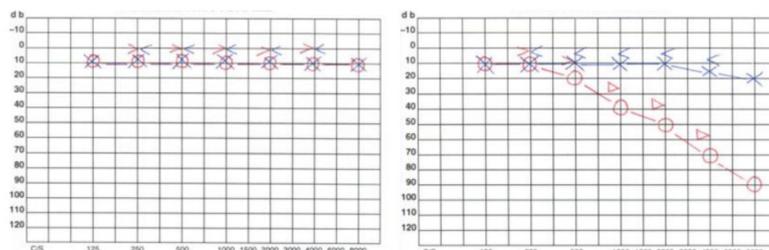


Figura 4.5-1: Audiometrie tonali di un soggetto normoacustico e con ipoacusia neurosensoriale asimmetrica, rispettivamente. Legenda: in rosso l'orecchio dx; in blu l'orecchio sx; < > via ossea; O X via aerea (con il primo simbolo riferito all'orecchio dx, ed il secondo simbolo riferito all'orecchio sx)(57)

#### 4.5.1.2 Audiometria vocale

L'audiometria vocale è una tecnica audiologica soggettiva qualitativa, atta a misurare la capacità del sistema uditivo di interpretare la voce umana. Vede prima la presentazione al paziente di uno stimolo verbale, che poi deve essere ripetuto dal paziente per confermare la sua capacità di discernere la parola ascoltata. L'esaminatore valuta quindi la correttezza o meno delle risposte del paziente. Lo stimolo verbale viene preso da liste di parole monosillabiche di senso compiuto, bisillabiche di senso compiuto, liste di frasi o liste di unità verbali senza significato, dette logotomi. Lo stimolo può essere inviato in campo libero o in cuffia. Da questo test si ottiene un grafico che definisce la funzione d'intelligibilità del soggetto, ovvero la sua capacità di dare risposte corrette (espresse in percentuali e riportate sull'asse verticale) alle varie intensità dello stimolo (asse orizzontale). A livello grafico sono rilevanti tre punti:

- la soglia di detezione (SDT), ovvero intensità (dB) alla quale lo stimolo è percepito ma non compreso (0% di intellegibilità);
- la soglia di percezione (SDR), corrispondente all'intensità alla quale l'esaminando comprende correttamente il 50% degli stimoli;

- la soglia di intellesione (SDS), ovvero l'intensità necessaria per cui l'esaminando comprenda correttamente il 100% degli stimoli.

In campo clinico non sempre la soglia di intellesione viene raggiunta, pertanto è stata proposta la sua sostituzione con il valore di intelligibilità massima raggiunto. La linea che unisce le tre soglie è detta curva di articolazione, ha normalmente una forma a S italiana, in condizioni patologiche se ne osserva la traslazione orizzontale verso destra e l'eventuale modifica del profilo(57).

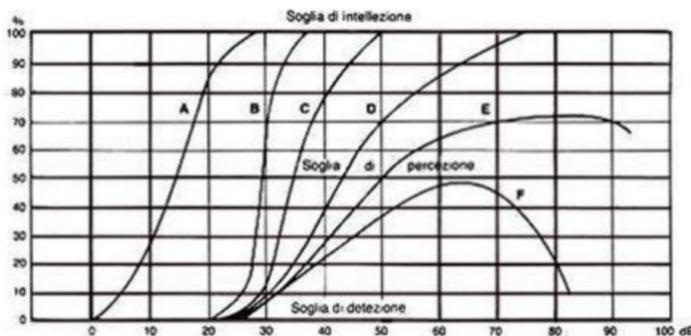


Figura 4.5-2: Tracciato audiometrico vocale: il tracciato (a) indica la tipica curva ad s italiana corrisponde ad un esame non patologico; le altre curve mostrano diversi gradi e tipi di ipoacusia (57)

### Classificazione della funzionalità uditiva

Dato l'esito degli esami audiometrici, i pazienti possono essere classificati in base all'entità del deficit uditivo. Secondo le linee guida dell'American Academy of Otolaryngology and Head Neck Surgery (AAOHNS), sono individuabili 4 classi funzionali (A-D) definite da due parametri: la PTA, ovvero il valore della media tonale da 0,5 a 4 kHz, e la percentuale di discriminazione vocale (SDS) a un'intensità di 40dB al di sopra della prima sensazione uditiva(58).

| SCHEMATIZED FORM OF AMERICAN ACADEMY OF OTOLARYNGOLOGY – HEAD AND NECK SURGERY CLASSIFICATION |   |                           |
|---|---|---------------------------|
| Class   | Pure-Tone Thresholds (Average, 0.5, 1, 2, 3 kHz)      | Speech Discrimination (%) |
| A   | 30 dB or less and                                     | 70 or greater             |
| B   | 30 dB or less and                                     | 50 to 69                  |
| B   | More than 30 dB, but less than or equal to 50 dB, and | 50 or greater             |
| C   | Greater than 50 dB and                                | 50 or greater             |
| D   | Any level   | Less than 50              |

Figura 4.5-3: Classificazione dell'udito di pazienti con NA secondo le linee guida della AAOHNS(58)

Altra scala di riferimento è quella delineata da Gardner e Robertson, che utilizza la PTA (calcolata tra 0,5 e 4 kHz) e la SDS per classificare i pazienti in 5 gradi, da I a V; i gradi I-II sono considerati caratterizzati da “residuo uditivo sfruttabile”, ovvero garantiscono al soggetto un livello di funzione uditiva residua necessaria e sufficiente a sostenere una conversazione telefonica(59).

| GARDNER-ROBERTSON HEARING SCALE |          |        |
|---------------------------------|----------|--------|
| Grade                           | PTA (dB) | SD (%) |
| I: Good                         | 0-30     | 70-100 |
| II: Serviceable                 | 31-50    | 50-69  |
| III: Non-serviceable            | 51-90    | 5-49   |
| IV: Poor                        | 90-100   | 1-4    |
| V: Deaf                         | 0        | 0      |

Figura 4.5-4: Classificazione dell'udito secondo la Gardner-Robertson Hearing Scale(59)

La Consensus Conference di Kyoto ha determinato un'evoluzione ulteriore e prevede la suddivisione dei pazienti in 6 stadi (A-F) in base alla valutazione della funzione uditiva mediante la PTA, calcolata sulle frequenze 0,5-1-3 kHz, e la SDS(60).

| Classe uditiva (Kyoto) | % Pazienti |
|------------------------|------------|
| A                      | 9%         |
| B                      | 34%        |
| C                      | 14%        |
| D-E                    | 43%        |

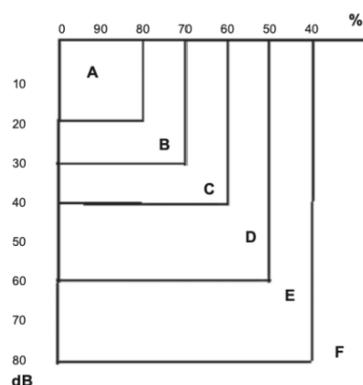


Figura 4.5-5: Classificazione della funzione uditiva secondo il protocollo di Kyoto

Sono stati condotti molteplici studi(38,61) di popolazione su pazienti affetti da NA con l'intento di indagare l'entità della perdita uditiva al momento della diagnosi. È stata osservata notevole variabilità clinica: nella tabella soprastante vengono riportati i risultati di Diallo et al (2006), dove i soggetti affetti da NA sono stati classificati in relazione alla funzionalità uditiva secondo il protocollo di Kyoto(62).

Non è, quindi, da trascurare la possibilità che la perdita uditiva possa anche essere simmetrica o addirittura assente dal lato del NA. Risulta per questo significativo valutare quali sintomi siano suggestivi di NA e orientino alla diagnosi nei pazienti

normoacusici. Lo studio condotto da Lusting et al (1998), dato un campione di 546 soggetti affetti, il 5% dei quali normoacusici, definisce disequilibrio e vertigini (41%) come i sintomi indicativi di NA di più frequente riscontro in assenza di perdita uditiva(63).

Escludendo i pazienti normoacusici, ci si chiede attualmente quanto il riscontro di un deficit rilevato ai test di diagnostica audiologica sia suggestivo di un possibile NA. Significativa è l'analisi di Gimsing che, paragonando dati audiologici di pazienti con ipoacusia asimmetrica da NA e pazienti in cui lo stesso sintomo era riconducibile ad altre cause, giunse alla conclusione che il riscontro di un'asimmetria  $\geq 20$  dB in due frequenze adiacenti o  $\geq 15$  dB in due frequenze nell'intervallo 2-8 kHz fosse indicativa della presenza di un neurinoma con una sensibilità del 90%(64).

Si riporta infine la regola del 3000 (Saliba et al. 2009), adottata oggi nello screening di NA: una differenza interaurale  $\geq 15$  dB nella frequenza 3.000 Hz deve porre sospetto di diagnosi di NA, ed è di conseguenza indicato eseguire un approfondimento con RMN o la ripetizione dell'esame audiometrico a distanza. La sensibilità di questo iter diagnostico si è rivelata pari al 73% nella diagnosi di NA(57,65).

#### **4.5.1.3 Potenziali uditivi evocati troncoencefalici (ABR)**

I potenziali evocati uditivi precoci, anche detti ABR (Auditory Brainstem evoked Response) indagano la funzionalità del tronco encefalico. Il test registra i potenziali d'azione che originano dalla via uditiva in seguito alla somministrazione dello stimolo sonoro.

Il test è rapido e non invasivo, anche se è influenzato dal tipo di stimolo somministrato e dal livello di ipoacusia del paziente (per questo è preferibile sia svolto successivamente ai test audiometrici). I suoni sono somministrati al paziente tramite cuffie mentre la registrazione della risposta avviene mediante elettrodi di superficie, tipicamente posizionati al vertice del capo, sui lobi o alle mastoidi. Gli stimoli possono essere click (caratterizzati da una breve onda quadra 100  $\mu$ s) o tone bursts (descritti da una breve onda sinusoidale)(66).

Il risultato del test consiste in una serie di onde, numerate da I a VII, ciascuna riconducibile all'attivazione di un tratto differente della via acustica, che si estende dal nervo vestibolococleare alla regione talamica:

- onda I: porzione laterale (distale) del n. vestibolococleare
- onda II: porzione mediale (prossimale) del n. vestibolococleare
- onda III: nuclei cocleari e olivare superiore,
- onda IV: lemnisco laterale
- onda V: collicolo inferiore
- onde VI e VII: corpo genicolato mediale.

Le onde di maggiore interesse sono la I, la II e la V. Ciascuna onda è caratterizzata da tre parametri: l'ampiezza, la latenza rispetto alla somministrazione dello stimolo e l'intervallo che intercorre tra onde successive. Lo studio dei potenziali uditivi evocati di un soggetto prevede il confronto tra la latenza e l'ampiezza delle onde registrate a livello dell'orecchio affetto e il valore corrispondente registrato a livello dell'orecchio controlaterale (il confronto può avere luogo anche rispetto a valori normali di riferimento). Viene riportata la *Figura 4.5-6*, che rappresenta i valori di latenza normali per 90 dB, in un adulto sano(67).

| Wave      | Latency (ms) | Generators   |
|-----------|--------------|--|
| I         | 1-2          | Distal cochlear nerve  |
| II        | 2-3          | Proximal cochlear nerve  |
| III       | 3-4          | Cochlear nucleus   |
| IV        | 4-5          | Contralateral superior olivary complex                                       |
| V         | 5-6          | Inferior colliculus  |
| Intervals |              |  |
| I-V       | 4            | Progression of auditory information from cochlea to contralateral colliculus |
| I-III     | 2.2          | Progression of auditory information in cochlear nerve                        |
| III-V     | 1.8          | Cerebral auditory information processing                                     |

*Figura 4.5-6: valori normali di latenza e corrispondenza anatomica delle onde in test ABR, Kerneis et al (2023).*

Nel caso invece di un NA, il pattern tipico è quello caratteristico di una lesione retrococleare(12,57):

- aumento della latenza dell'intervallo I-III di 2,5 ms, del III-V di 2,3 ms, del I-V di 4,4 ms; aumento assoluto della latenza dell'onda V oltre i limiti di norma;
- differenza interaurale dell'onda V superiore a 0,40 ms, per quanto Portmann et al considerino indicativo di aumento anche un valore compreso tra 0,2-0,3 ms;
- aumento della differenza interaurale degli intervalli I-V;
- alterazioni della morfologia o riduzione dell'ampiezza, fino alla totale scomparsa di una o più onde.

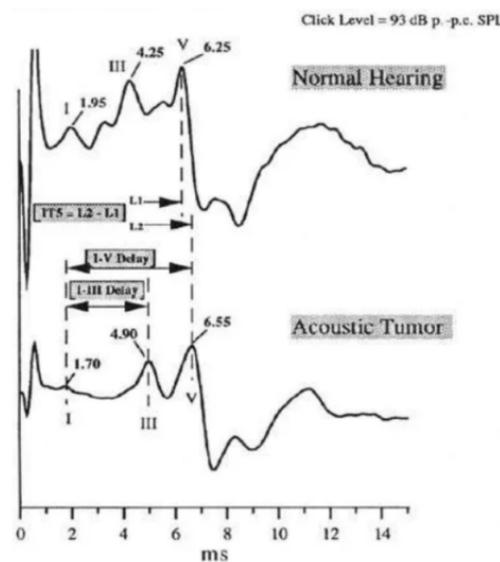


Figura 4.5-7: ABR patologico in paziente con NA, Triulzi et al. (2022)

Questo tipo di risultato all'ABR correla fortemente con la diagnosi di NA, come riporta lo studio di Shih et al (2009): data la popolazione esaminata, è stato documentato un aumento della differenza interaurale dell'intervallo I-V nella quasi totalità dei pazienti, un aumento della latenza dell'onda V nel 96,7% dei pazienti e un aumento dell'intervallo I-V nel 90% dei pazienti. È stata inoltre individuata una correlazione significativa tra anomalie dell'intervallo III-V e dimensioni della massa superiori a 2cm(68).

Le alterazioni di ABR rappresentano un importante mezzo per il clinico per definire la necessità di approfondimenti diagnostici in caso di sospetto NA. Considerando il pattern ABR tipico del NA, è osservabile una sensibilità complessiva del test del 90%(12), valore che si avvicina al 100% per masse di dimensioni > 2 cm e tende a ridursi al diminuire delle dimensioni del tumore(69). Si segnala invece una ridotta sensibilità del test, spesso normale, in caso di NA intracanalare. Si ritiene quindi consigliabile procedere all'esecuzione di un RM con gadolino in tutti i soggetti sospetti, indipendentemente dall'esito dell'ABR(70).

#### 4.5.2 La diagnostica vestibolare

Come considerato nella trattazione del profilo clinico tipico del paziente affetto da NA, all'esordio i sintomi vertiginosi sono infrequenti e ampiamente variabili, tanto da non rendere possibile l'individuazione di un pattern di manifestazioni vestibolari comune ai pazienti affetti dalla condizione. Alla variabilità clinica osservata, si accompagna una marcata variabilità di espressione semeiologica vestibolare non strumentale: se consideriamo il nistagmo, per esempio, esso può essere spontaneo e di ampiezza variabile, assente o presente (anche in assenza sintomi vertiginosi concomitanti); può associarsi a scuotimento cefalico oppure presentarsi a direzione fissa o variabile(52,71). In sostanza, non si individua una specificità del segno clinico che sia espressione di NA(72).

In genere i soggetti con NA manifestano precocemente e con maggiore frequenza ipoacusia neurosensoriale e tinnito; per questo la diagnostica audiologica risulta essere di gran lunga più determinante ai fini della diagnosi precoce. Lo studio dei deficit vestibolari nell'iter diagnostico di NA occupa quindi una posizione secondaria, se non nella minoranza di casi che esordiscono con sintomi vestibolari, nelle diagnosi tardive o nel caso di pazienti in cui la diagnostica audiologica sia dubbia o l'ipoacusia bilaterale o assente.

I test vestibolari di maggiore impiego clinico sono i seguenti:

- Test calorico bitermico;
- Test vibratorio mastoideo (Vibration Induced Nystagmus);
- Head impulse test (HIT);
- Potenziali evocati miogenici cervicali e oculari (CVEMPs e OVEMPs).

Le prove termiche vestibolari sono test che permettono di indagare i disturbi dell'equilibrio mediante la stimolazione delle formazioni vestibolari. Il **test calorico bitermico** permette di valutare la funzione del canale semicircolare laterale (CSL). È condotto sul paziente in posizione supina con il capo sollevato di 30 gradi, posizione determinante la disposizione del CSL secondo un piano verticale. Il test prevede l'iniezione di acqua alla temperatura di 44° e 30°C nel condotto uditivo esterno (previa ispezione finalizzata ad escludere affezioni dello

stesso) e la misurazione della risposta del CSL, ovvero la verifica della comparsa del nistagmo e la misurazione della sua intensità. Lo studio condotto da Piras et al (2013) evidenzia il riscontro di una iporeflessia vestibolare omolaterale alla lesione nel 69% dei pazienti affetti da NA, osservata sia nei soggetti che riportavano ipoacusia (38%) sia nei pazienti normoacusici (31%). Ne deriva che il test è sensibile(73). Si è osservata inoltre l'esistenza di correlazione tra risposta al test e dimensioni del neurinoma: la risposta al test diminuisce all'aumentare delle dimensioni della neoplasia originante dalla porzione prossimale del nervo(74).

Il **test vibratorio mastoideo** (Vibration Induced Nystagmus, VIN) è un test evocante il nistagmo mediante somministrazione di stimolazioni vibratorie a varie frequenze a livello del processo mastoideo, della fronte o del muscolo sternocleidomastoideo. Il nistagmo evocato è registrato con videonistagmografia, con riferimento al "baseline nystagmous movement" tipico del soggetto in esame(75). Nello studio di Piras et al. è stata riscontrata positività al test (esito patologico) nel 46% dei casi (73), minore rispetto al test calorico. Nel caso di lesioni totali del sistema vestibolare, il test presenta, invece, sensibilità sovrapponibile al test calorico. Viene quindi suggerito lo svolgimento di entrambe le metodiche (test calorico + VIN), in modo da raggiungere valori di sensibilità e specificità vicini al 100%(76). Studi recenti ipotizzano l'utilizzo del VIN quale efficiente metodo di screening per il NA in pazienti che presentino ipoacusia neurosensoriale asimmetrica, dato il riscontro sperimentale di sensibilità e specificità elevate (rispettivamente dell'81,8% e del 73,9%) in caso di stimolazione mastoidea(77).

L'**head impulse test** (HIT) misura la funzionalità dei canali semicircolari. Il paziente, con indosso un paio di occhiali registranti i movimenti oculari e un giroscopio rilevante i movimenti della testa, è invitato a fissare un punto target alla distanza di 1.1/1.3 m. L'esaminatore, ponendosi dietro al paziente, ne tiene la testa tra le mani ed esegue bruschi movimenti in serie di ampiezza tra i 10° e i 20°, corrispondenti ai piani dei canali semicircolari (horizontal, left anterior-right posterior, right anterior, left posterior). I risultati dei movimenti oculari rapportati alla velocità di movimento della testa sono posti a confronto con valori di riferimento medi. Data la sensibilità ridotta, l'HIT vede la sua applicazione principale nella quantificazione della funzione vestibolare residua e quindi nella

pianificazione della gestione post-operatoria del paziente, piuttosto che nella diagnosi vera e propria del danno vestibolare(78).

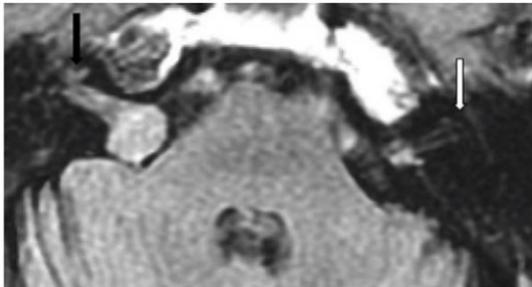
I **potenziali evocati vestibolari miogenici cervicali (cVEMP)** prevedono la somministrazione di uno stimolo acustico per via aerea (AC) e la successiva registrazione della risposta mediante elettrodi, posti bilateralmente sulla parte più prominente dei muscoli sternocleidomastoidei (altri elettrodi necessari al test sono i reference electrodes posti sulle clavicole, e i ground electrodes localizzati sulla parte superiore dello sterno). Lo stimolo, agendo sui recettori saccolari otolitici, evoca il riflesso arcaico vestibolo-collico inducendo l'attivazione del muscolo. I potenziali evocati vestibolari miogenici oculari (oVEMP) sono invece registrati mediante il posizionamento di elettrodi a livello della palpebra inferiore: lo stimolo, in questo caso vibratorio, è somministrato a livello della mastoide (BC), viene percepito dai recettori utricolari e induce una risposta miogenica che è registrata dagli elettrodi. Generalmente, questi test risultano alterati in circa il 50% dei pazienti con NA(78).

#### **4.5.3 L'Imaging**

Per quanto la sintomatologia d'esordio del NA sia sempre di tipo audio-vestibolare e la diagnosi precoce presupponga l'esecuzione di test che valutino in primis il sistema uditivo, e secondariamente la funzionalità vestibolare, la conferma diagnostica è sempre appannaggio dell'imaging, nello specifico dell'esame di RMN cerebrale, con o senza mezzo di contrasto paramagnetico. La RMN è la metodica più sensibile nella valutazione della patologia interessante l'APC e il CUI, e gioca un ruolo chiave nell'individuazione, nella caratterizzazione, nella definizione dei rapporti e nel management delle neoplasie di tale distretto. L'utilità della RMN non è, quindi, limitata alla sola fase di diagnosi: si osserva, infatti, l'esecuzione di risonanze seriate tanto nel follow-up del paziente in osservazione (finalizzata a stimare la crescita della massa), quanto nella fase preoperatoria (per la pianificazione operatoria) e nel post-operatorio, al fine di valutare eventuali ricorrenze o individuare residui neoplastici.

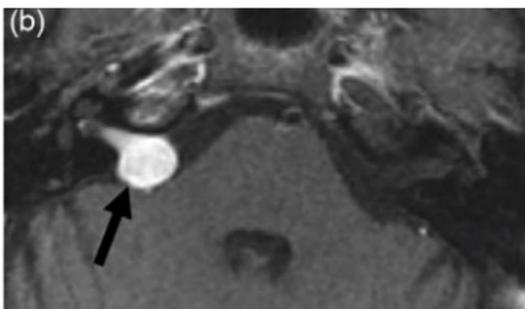
Le linee guida per la caratterizzazione di una massa localizzata nell'APC e l'identificazione di un sospetto neurinoma prevedono l'esecuzione di RMN T1

pesate (senza e con somministrazione di contrasto), seguite da RMN T2 pesate, diffusion weighted imaging (DWI) and fluid attenuated inversion sequences (in riferimento a EANO guideline on the diagnosis and treatment of vestibular schwannoma, 2020)(36).



*Figura 4.5-8: MRI del CUI con NA destro utilizzando assiale FLAIR (con forte soppressione del segnale di CSF). Freccia nera: CUI destro occupato da NA; freccia bianca CUI controlaterale anatomicamente normale.(79)*

Le immagini di risonanza T1 pesate sono ottenute in prima istanza senza contrasto, e successivamente a seguito della somministrazione di gadolino, m.d.c paramagnetico. Il NA appare iperintenso rispetto al liquor, da isointenso a ipointenso rispetto alla sostanza grigia e generalmente connotato da una chiara interfaccia che lo separa dal limitrofo tessuto cerebrale. La somministrazione del gadolino si associa a marcata captazione del m.d.c da parte della massa e alla possibilità che ne consegue di individuare tumori di dimensioni molto ridotte.



*Figura 4.5-9: MRI T1 pesata post-gadolino di NA destro, proiezione assiale(79)*

Alle sequenze T2, il liquido cefalorachidiano appare iperintenso, al contrario di strutture quali i nervi e lo stesso NA (il neurinoma appare come una massa nera e ipointensa in contrasto con lo sfondo chiaro rappresentato dal liquor).

Per quanto le sequenze T1 con gadolino siano le più utilizzate per la diagnosi di NA, si è osservato che nel caso si utilizzino tecniche a strati sottili e ad elevata risoluzione in T2, la sensibilità è paragonabile a quella di T1 con contrasto (79,80).

Tra le sequenze T2 pesate di maggiore interesse si ricordano le sequenze T2 STAR, molto sensibili alla deposizione di calcio ed emosiderina a livello tissutale che rendono possibile individuare sedi di microcalcificazione (tipiche di meningioma) e di microemorragia a carico di vasi aberranti della neoplasia (è possibile, anche se rara, la necrosi cistico emorragica della massa). Questi eventuali riscontri hanno valore di tipo prognostico, data la correlazione individuata tra l'estensione delle microemorragie ed il danno a carico del nervo.

Altre sequenze T2 di rilievo sono le sequenze 3D CISS (Constructive Interference in Steady State) e DRIVE, che permettono l'ottenimento di immagini a strati di spessore sub-millimetrico. Esse rendono possibile l'individuazione di NA intracanalari con sensibilità e specificità tanto elevate da essere attualmente adottate quali sequenze gold standard nello screening dei pazienti, con conseguente utilizzo delle immagini T1 pesate con gadolino nello studio dei casi dubbi o nel planning chirurgico(57).



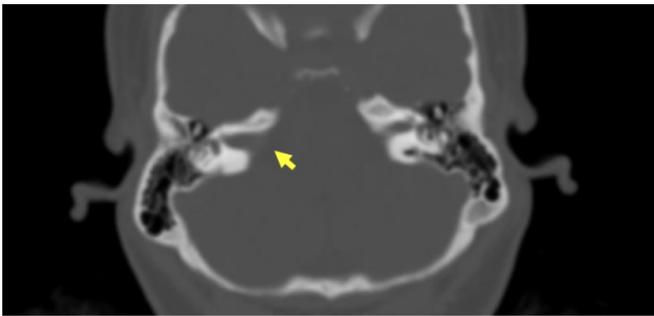
*Figura 4.5-10: MRI T2 pesata che utilizza steady state acquisition, proiezione assiale(79)*

Le sequenze T1 restano rilevanti in particolare nel follow up del paziente, permettendo di valutare la crescita della massa e le variazioni nel tempo del pattern di acquisizione del mdc da parte della massa (Antoni A - omogeneo; Antoni B - disomogeneo).

Oltre alla RMN il clinico spesso si avvale della tomografia computerizzata (TC), complementare alla RM nella valutazione del NA, fornendo informazioni rilevanti

in merito all'anatomia della base cranica (nello specifico riguardanti la parte petrosa del temporale) in previsione dell'intervento chirurgico. Essa garantisce, infatti, la visualizzazione del CUI e del labirinto osseo, permette di studiare le celle mastoidee e di definirne il grado di pneumatizzazione (rilevante in quanto associato, se elevato, ad un maggior rischio di liquorea nel postoperatorio) (81).

La TC è inoltre adottabile laddove la RMN sia controindicata, per quanto spesso non renda possibile l'individuazione di piccole masse intracanalari, anche in presenza di contrasto(36,79).



*Figura 4.5-11: Immagine TC di NA destro, con il tipico slargamento del CUI dato dalla neoformazione(57)*

## 4.6 STADIAZIONE

La gestione terapeutica del NA pone centrale attenzione non solo alla dimensione della massa ma anche ai rapporti che essa stabilisce con le strutture dell'orecchio interno e dell'APC. Sono state proposte diverse classificazioni, tra cui si evidenzia la classificazione di Koos: è finalizzata alla stratificazione dei tumori sulla base della loro estensione extrameatale e degli effetti compressivi osservati a livello del tronco encefalico. Il recente studio condotto da Erickson et al (2019) ne attesta l'affidabilità (si osservi che, nonostante l'esteso utilizzo clinico e i riferimenti in letteratura, precedentemente la validità del sistema non era stata verificata). Di seguito si elencano le 4 classi caratteristiche(82).

- Koos I: neoplasia localizzata all'interno del condotto uditivo interno, di dimensioni inferiori a 1 cm;
- Koos IIA: estensione all'angolo ponto-cerebellare inferiore a 10mm, misurata dal labbro del meato acustico interno;
- Koos IIB: estensione all'APC tra 11 e 18mm;
- Koos III: estensione a tronco encefalico e cervelletto ma senza compressione delle strutture (dimensioni inferiori a 3cm);
- Koos IV: estensione a tronco encefalico e cervelletto con compressione delle strutture (dimensioni maggiori di 3cm)(36).

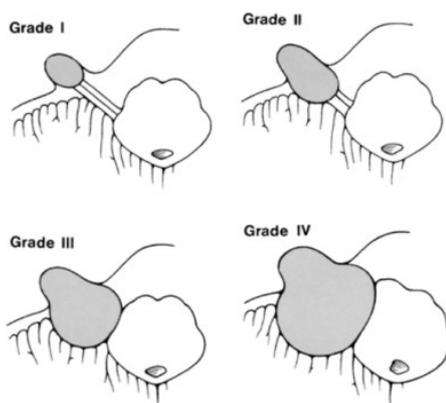


Figura 4.6-1: Diagramma riassuntivo del tumor grading system delineato da Koos; (83)

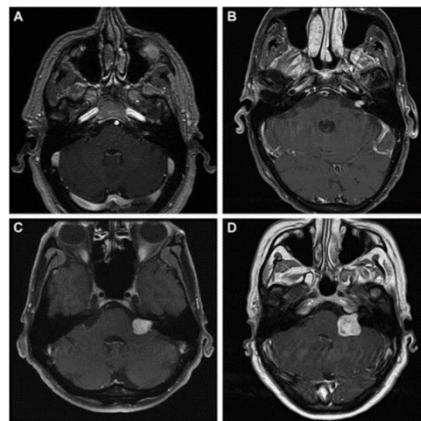


Figura 4.6-2: Sezioni di RMN rappresentative dei gradi Koos I (immagine A), Koos II (immagine B), Koos III (immagine C), Koos IV (immagine D). Zanoletti et al. (2019)

## 4.7 STRATEGIE TERAPEUTICHE

Avvenuta la conferma della diagnosi di NA, sono da considerare le possibili opzioni terapeutiche a disposizione. La scelta è definita in relazione alle caratteristiche del paziente e delle massa rilevata. Esistono vari approcci possibili, che includono:

- l'osservazione mediante "wait and scan approach" (con esecuzione di RM cerebrali ripetute regolarmente nel tempo);
- il trattamento chirurgico (volto alla rimozione del tumore senza mirare alla preservazione uditiva) e chirurgia di preservazione dell'udito (Hearing Preservation Surgery, HPS);
- la radioterapia, considerando le metodiche stereotassica a dose singola o multifrazionata, in particolare gamma-knife o cyber-knife(12).

In particolare, i fattori che orientano la scelta dell'approccio terapeutico si possono elencare come segue(84):

- dimensioni e sede della massa;
- pattern di crescita del tumore;
- età del paziente, presenza di comorbidità, performance status;
- deficit uditivo (alterazioni audiometriche);
- altri sintomi associati quali cefalea, disturbi vestibolari, deficit di altri nervi cranici, tra cui l'interessamento e danno del nervo facciale.

Lo studio di Paldor et al (2017) permette di approfondire quelli che sono i fattori predittivi di crescita tumorale, a sua volta fattore decisivo nella scelta terapeutica. Si sono dimostrati rilevanti il trend di crescita nel primo anno di osservazione per la stima del successivo aumento delle dimensioni, insieme all'eventuale evoluzione cistica ed emorragica del tumore e l'assunzione di terapia ormonale. Età e sesso del paziente, localizzazione della massa e la sua dimensione assoluta alla diagnosi, presenza di perdita uditiva e vertigine alla diagnosi sono tutti fattori che non sono risultati invece rilevanti come predittori di crescita (85).

#### **4.7.1 Iter terapeutico**

Ad oggi non vi è ancora uniformità nella gestione della patologia in quanto non esistono linee guida di trattamento universalmente valide che indirizzino la scelta terapeutica.

##### **4.7.1.1 Tumori di grado Koos I e II**

Il piccolo schwannoma vestibolare è definito come un tumore di dimensioni pari o inferiori a 10 mm nell'APC e, in varia misura, nel canale uditivo interno (CUI). La sfida attuale è promuovere un trattamento in cui la diagnosi precoce permetta di evitare ulteriori perdite funzionali, garantire una cura definitiva e ridurre al minimo l'impatto sul sistema sanitario. Osservazione, chirurgia e radioterapia (RT) sono le tre possibili opzioni terapeutiche, ma le loro indicazioni sono oggetto di dibattito (86). I risultati a breve e medio termine supportano sia l'osservazione sia la radioterapia, ma, considerando il follow up a lungo termine, i risultati della chirurgia possono apparire vantaggiosi (88,89). La disponibilità di dati sulle terapie non chirurgiche sta tuttavia permettendo un cambiamento nelle prospettive attuali (90–92). In ogni caso, le tre opzioni terapeutiche (osservazione, RT e chirurgia) debbono essere discusse sulla base delle seguenti considerazioni.

##### **Osservazione**

L'osservazione è stata un trattamento di prima linea ampiamente utilizzato nei tumori di piccole-medie dimensioni ed era basata sull'assunto che la maggior parte dei tumori piccoli non crescono (93). Questo ha sostenuto la scelta dei protocolli di attesa rafforzati da uno stretto follow-up, ma l'avvento di tecniche di misurazione volumetrica più accurate ha dimostrato un tasso di crescita tumorale del 65% (94), mettendo in dubbio la validità di questa scelta terapeutica. Inoltre, i risultati della chirurgia sui tumori piccoli sono superiori a quelli sui tumori di medie-grandi dimensioni (91,92,95,96), tenendo anche presente di come l'intervento di exeresi di un tumore di dimensioni maggiori sia associato a esiti peggiori per il nervo facciale(90). Considerando infatti gli esiti per il nervo facciale, i pazienti operati al momento della diagnosi mostrano un outcome migliore rispetto ai pazienti assegnati alla gestione conservativa e operati dopo una crescita del tumore stabilita.

La conclusione è quindi che si dovrebbe attuare il trattamento chirurgico non appena si stabilisca la crescita del NA, indipendentemente dalle dimensioni del tumore(86).

La letteratura recente (91,92) indica che 1 cm nell'APC è la dimensione critica che permette una buona preservazione del nervo facciale. Assegnare un tumore di 1 cm all'osservazione comporta un rischio maggiore di compromissione della funzione facciale in caso di chirurgia ritardata.

### **Radioterapia**

La radioterapia (RT) è un'alternativa di trattamento attivo alla chirurgia. Secondo le linee guida più recenti, l'irradiazione del tumore è indicata dopo che ne viene osservata la crescita (97). Lerner (98) ha riportato gli esiti della radioterapia primaria sui nervi facciali e altri nervi cranici in tumori di piccole-medie dimensioni; il tasso del 5,3% di paresi facciale a breve termine è evoluto in un compromissione facciale persistente nel 4% dei casi. I tumori intrameatali con estensione fino al fondo sembrano essere a maggior rischio di paresi facciale post-trattamento, poiché il tratto labirintico più fragile viene esposto alle radiazioni, non diversamente dalla coclea. Il confronto tra chirurgia e RT con i dati attualmente disponibili mostra che entrambe le terapie hanno risultati subottimali con piccole differenze nei tassi. Il punto chiave è che i dati sulla preservazione del nervo facciale e altre complicazioni dopo radioterapia primaria non includono l'esito della chirurgia secondaria nei casi di fallimento. In quest'ultimo caso, i risultati si sono rivelati scarsi sia riguardo la funzione del nervo facciale (66% di compromissione del nervo facciale) sia sul raggiungimento della resezione incompleta(99).

### **Microchirurgia**

Alla luce di quanto appena detto riguardo l'osservazione e la RT, la microchirurgia diventa un'ottima scelta terapeutica nei NA di piccole dimensioni. Considerando infatti gli esiti del nervo facciale, dopo l'osservazione fallita o la radioterapia, in cui l'esito scarso sul nervo facciale dopo la chirurgia di salvataggio si somma alla perdita dovuta al trattamento primario, la chirurgia proattiva precoce appare essere un'alternativa preferibile alle terapie non chirurgiche. La microchirurgia ha

permesso la preservazione della funzione del nervo facciale con HBS I-II nel 95% dei casi, e HBS > III nel 5% dei casi, inclusi quelli con innesto nervoso dovuto alla perdita di continuità intraoperatoria. Questi risultati supportano il ruolo della chirurgia primaria nei piccoli tumori in crescita, come riportato recentemente in letteratura (86,91,92).

L'approccio translabirintico e retrosigmoideo con meatotomia retrolabirintica rappresentano le principali procedure microchirurgiche, assieme ai più rari approcci transmeatali. Le indicazioni per TLAB o HPS sono basate sull'udito, sull'età/rischio chirurgico e sul desiderio del paziente.

Nella pratica clinica, la decisione di intraprendere la via chirurgica nel piccolo NA dipende in gran parte dalla possibilità di preservare l'udito. Se la conservazione dell'udito è l'obiettivo primario, l'approccio chirurgico l'HPS deve essere favorito, indipendentemente dalla crescita del tumore, nel più breve tempo possibile dopo la diagnosi. Quando l'udito non è preservabile, si consiglia la chirurgia translabirintica.

La definizione di udito degno di preservazione è dibattuta. Alcuni autori sostengono che finché il punteggio di discriminazione del parlato (SD) è migliore del 50%, l'udito è considerato funzionale. Questo perché gli apparecchi acustici possono essere utilizzati in questi casi con qualche beneficio. Tuttavia, la maggior parte degli autori utilizza la classe A dell'AAO-HNS (PTA < 30 dB e SD > 70%) come definizione di buon udito e la classe B (PTA < 50 dB e SD > 50%) come definizione di udito funzionale, quindi degno di conservazione (100).

Si vuole sottolineare infine il punto di forza della via chirurgica, ovvero il suo ruolo nella cura definitiva della malattia, finora trascurato nel bilanciare le terapie conservative come l'osservazione e la radioterapia rispetto alla chirurgia, può essere assegnato solo alla chirurgia.

### **Conclusioni: la terapia del piccolo NA**

Riassumendo quindi l'iter terapeutico del piccolo NA, questo consta delle tre terapie attuali: osservazione, chirurgia e radioterapia. Mentre la chirurgia può ottenere un risultato definitivo, l'osservazione e la radioterapia necessitano di un

follow-up più lungo per la valutazione dell'outcome. Una terapia non chirurgica può essere valutata in modo solido se il risultato include l'intero corso della terapia in termini di risultati a lungo termine e gli effetti della terapia secondaria nei casi di fallimento, in particolare la chirurgia di salvataggio.

In caso di fallimento delle strategie di osservazione o della radioterapia, un'eventuale chirurgia secondaria comporta come prezzo peggiori risultati sul nervo facciale, rispetto a un intervento precoce. La chirurgia sembra essere superiore in termini di cura definitiva con rapido recupero alla vita normale e nessuna o minima ulteriore perdita o complicazione. La dimensione critica di 10 mm è convenzionalmente fissata per un tumore piccolo, che difficilmente entra in contatto con il tronco encefalico e permette il minor trauma chirurgico. Le due terapie chirurgiche, TLAB e HPS, sono diverse considerando scopo, esecuzione e impatto sul paziente. La chirurgia TLAB non può preservare l'udito, ma presenta potenzialmente i più bassi tassi di complicanze, essendo una via prevalentemente extradurale (86).

Quando l'udito è l'obiettivo, l'HPS è un'opzione che richiede la scelta sia del paziente che del chirurgo.

Tenuto conto delle informazioni appena riportate, è utile avere una visione più chiara dell'effettiva prognosi dei pazienti con diagnosi di piccolo neurinoma: Zanoletti et al.(100) ha fornito una revisione sistematica della letteratura sulla storia naturale del NA, che mostra come, in media, il 37% dei pazienti diagnosticati con un NA unilaterale/sporadico di dimensioni piccole o medie mostrerà poi una crescita tumorale entro 3,4 anni di osservazione. Il 55% dei pazienti manterrà un udito funzionale e il 50% dei pazienti che presentano un buon udito alla diagnosi lo manterrà entro 4,9 anni di osservazione.

Sulla base di questi dati, si capisce come un trattamento attivo di NA di dimensioni piccole o medie debba attendere la documentazione della crescita tumorale, al fine di evitare il sovratrattamento e gli effetti collaterali del trattamento che potrebbero essere peggiori rispetto al decorso spontaneo della malattia stessa. Tuttavia, considerazioni individuali o sintomi possono giustificare un trattamento attivo

senza documentazione della crescita tumorale, ad esempio vertigini/severe variabili o lo scopo di preservare l'udito.

Quando si considera un trattamento attivo per preservare l'udito in pazienti con un NA di dimensioni piccole o medie, bisogna sempre riconoscere che un buon udito e/o un udito funzionale viene preservato spontaneamente in almeno la metà dei pazienti entro 4,9 anni di osservazione, soprattutto se la discriminazione del parlato è normale alla diagnosi. Se si sceglie effettivamente un trattamento attivo, i risultati dovrebbero essere pubblicati e confrontati con i dati attuali.

#### **4.7.1.2 Tumori di grado Koos III**

La maggior parte dei pazienti con tumori di grado Koos III presenta sintomi del nervo vestibolare o cocleare; la paresi facciale è comunque rara. Il trattamento è generalmente indicato, poiché un ulteriore ingrandimento del tumore minaccia la compressione del tronco encefalico e la funzione dei nervi cranici vicini, e i rischi del trattamento aumentano anche con l'aumentare delle dimensioni del tumore. Gli obiettivi del trattamento sono il controllo del tumore e la preservazione della funzione del nervo facciale e dell'udito, se ancora presente.

Sia la chirurgia che la SRS/SRT devono essere discusse, e la selezione del trattamento è individualizzata in base alla dimensione del tumore, alla funzione del nervo cranico, all'età e alle comorbidità del paziente, alla idoneità per la chirurgia e alle preferenze del paziente. Con tumori più grandi, la dimensione della componente cisternale del tumore è una considerazione chiave per l'ammissibilità alla radioterapia e la pianificazione, poiché il gonfiore e l'effetto di massa locale possono aumentare transitoriamente dopo la radioterapia. La SRS/SRT comporta rischi immediati inferiori di disfunzione dei nervi cranici, ma la chirurgia può essere più definitiva se viene raggiunta una resezione totale macroscopica. La preservazione del nervo facciale è una considerazione chirurgica chiave, e quando la resezione totale macroscopica non è possibile, il tumore residuo può essere osservato o trattato con SRS/SRT adiuvante, a seconda delle dimensioni e delle preferenze del paziente(87).

#### **4.7.1.3 Tumori di grado Koos IV**

I tumori di grado Koos IV hanno grandi componenti cisternali che causano compressione del tronco encefalico e spostamento dei nervi cranici. Il diametro massimo del tumore è tipicamente >3 cm. L'obiettivo primario del trattamento è la decompressione del tronco encefalico e dei nervi cranici, che è tradizionalmente realizzata con la chirurgia. Tuttavia, la resezione completa può comportare notevoli rischi di perdita o ulteriore deterioramento della funzione dei nervi cranici. Quando una resezione completa non può essere raggiunta in sicurezza, il tumore residuo può essere trattato con SRS/SRT postoperatoria o osservato fino a una ulteriore progressione.

Per selezionati pazienti con tumori di grado Koos IV che non hanno effetti di massa sintomatici o sintomi locali debilitanti, vi è una crescente esperienza con l'uso di SRS/SRT come alternativa alla chirurgia immediata, sebbene i dati sugli esiti a lungo termine siano molto limitati. Nella pratica clinica l'uso viene limitato a pazienti che hanno significative comorbidità che precludono una chirurgia sicura ed con estrema cautela in pazienti che hanno sintomi da effetto di massa e/o necessità di steroidi(87).

#### **4.7.2 Radioterapia**

Le tecniche di radioterapia conformazionale guidata da immagini utilizzate per trattare il NA includono SRS, SRT e l'uso della radioterapia con fotoni o, meno comunemente, con protoni.

##### **Radiochirurgia stereotassica (SRS)**

La SRS utilizza più fasci convergenti per somministrare una singola dose elevata di radiazioni a un volume di trattamento radiograficamente discreto, riducendo così al minimo i danni alle strutture adiacenti. Questo può essere realizzato con il gamma knife o un acceleratore lineare. La SRS è una tecnica appropriata per tumori fino a circa 2-3 cm di diametro. Per la terapia del NA dovrebbe essere utilizzata una dose SRS a frazione singola di 12-13 Gy per favorire la preservazione dell'udito e minimizzare il rischio di lesione dei nervi cranici (36,101). Non vi è differenza nel controllo radiografico con dosi diverse, e studi storici che utilizzano dosi marginali

di trattamento più elevate (fino a 22 Gy) hanno riscontrato tassi inaccettabilmente alti di tossicità ai nervi cranici con un follow-up a lungo termine (102,103).

Nei pazienti trattati con SRS con gamma knife è rilevabile un tasso di controllo della crescita tumorale compreso tra il 93 e il 100% (104–106). Seguendo i pazienti post-trattamento nel lungo periodo, si riscontra un variabile pattern di risposta: si osserva la riduzione del volume della massa in circa il 40% dei casi e la presenza di volume inalterato nel 50% delle osservazioni. Si rileva, inoltre, una quota di pazienti (pari al 15-30%) che, a 1-3 anni dal trattamento, reca un transitorio aumento del volume della massa e un'ipointensità centrale alla RMN. Il peculiare quadro in questione non richiede trattamento e la sua evoluzione può comportare sia la riduzione spontanea della massa, sia lo stabilizzarsi delle sue dimensioni ad un volume superiore a quello osservato pre-trattamento (107,108). Il fallimento della SRS si osserva in circa il 2-5% dei pazienti trattati e corrisponde al riscontro della crescita tumorale e della progressione della malattia ad oltre tre anni dal trattamento. In questi casi gli approcci possibili consistono nella ripetizione della radiochirurgia o nella programmazione dell'intervento chirurgico. Studi dimostrano l'efficacia della riesecuzione della SRS nella quasi totalità dei casi, data la difficoltà dell'eventuale asportazione post SRS per via del riscontro di aderenze tra le strutture dell'APC e per la maggiore sensibilità dei nervi cranici alla dissezione(109).

### **Complicanze riguardanti i nervi cranici**

La SRS espone il paziente al rischio di compromissione della funzione dei nervi faciale e vestibolare. I principali fattori predittivi del deficit dei due nervi sono le dimensioni del tumore e la dose di radiazioni utilizzata. Considerate le dosi comprese tra 12 e 13 Gy ad oggi somministrate per il trattamento, il rischio di deficit del nervo facciale è pari all'1%, quello di disfunzione trigeminale risulta del 1,8%(110). Lo studio di Isaac Yang et al. (2009) si focalizza sull'analisi dei parametri maggiormente implicati nella conservazione della funzione del nervo faciale e individua una minore probabilità di danno in pazienti con NA < 1,5 cm cubi, trattati con dosi inferiori a 13 Gy. La tossicità associata alla somministrazione di dosi più elevate si ipotizza derivare dalla più importante fibrosi all'interno del

NA e nei tessuti circostanti (inclusi il nervo facciale, la coclea e lo stesso nervo vestibolare) provocata dal trattamento. Lo studio evidenzia, inoltre, una migliore conservazione della funzione del nervo facciale nel soggetto giovane (di età inferiore ai 57 anni)(111).

### **Radioterapia stereotassica (SRT)**

La SRT utilizza la stessa tecnica della SRS (più fasci convergenti), ma la dose totale è somministrata in una serie di sessioni di trattamento (frazionate). L'intento del frazionamento è ridurre il danno da radiazioni alle strutture neurali critiche pur preservando il controllo del tumore. La SRT è una alternativa comunemente utilizzata alla SRS a frazione singola per tumori più grandi. La dose può essere somministrata utilizzando frazionamento convenzionale (dosi giornaliere di 1,8-2 Gy fino a una dose totale di 50-54 Gy) o ipofrazionamento (3-7 Gy per frazione fino a una dose totale di 21-35 Gy).

Con tecniche e dosaggi contemporanei, la radioterapia per i NA raggiunge tassi di controllo locale  $\geq 90\%$  a dieci anni (87). Il principale fattore di rischio per il fallimento locale dopo la radioterapia è la grande dimensione iniziale del tumore ( $>3$  cm).

### **4.7.3 Trattamento chirurgico**

Il trattamento chirurgico del NA rappresenta la strategia terapeutica finalizzata all'exeresi completa della massa tumorale, associata al tentativo da parte del chirurgo di preservare la funzione del nervo facciale e le funzioni uditive del paziente. Si sottolinea che negli ultimi decenni è avvenuto uno shift del target principale del trattamento chirurgico dalla totale resezione della massa alla preservazione funzionale, in particolare nei casi di exeresi complessa (112).

Le varie strategie chirurgiche sfruttano vie d'accesso e approcci alternativi scelti in relazione alle caratteristiche del tumore (sede e dimensioni), all'esposizione necessaria per rimuovere la massa, alla funzione uditiva residua, alle variazioni anatomiche individuate tramite l'imaging, alle comorbidità del paziente e all'esperienza del chirurgo. I principali approcci sono:

- Approccio della fossa cranica media (FM)

- Approccio retrosigmoideo (RS)
- Approccio translabirintico (TLAB)
- Approccio transcanalare transpromontoriale

Si sottolinea nuovamente come l'obiettivo della chirurgia del neuroma acustico (NA) sia la rimozione completa del tumore. L'exeresi radicale del NA si associa a un tasso di recidiva inferiore al 3%, offrendo benefici a lungo termine superiori rispetto alla rimozione parziale, che ha un rischio di recidiva del 21/22%, giustificando così i rischi dell'intervento.

Tuttavia, in alcuni casi selezionati, è preferibile eseguire una rimozione subtotale del tumore. Ad esempio, nei soggetti anziani con un elevato rischio operatorio o nei casi di masse di grandi dimensioni che comprimono il tronco encefalico, il debulking della massa può ridurre gli effetti compressivi.

Vengono approfonditi di seguito i vari approcci chirurgici menzionati in precedenza.

#### **4.7.3.1 Approccio Retrosigmoideo (RS)**

L'approccio retrosigmoideo si distingue per l'esecuzione di una craniotomia retrosigmoidea, l'apertura della dura e dell'APC. Per evitare la retrazione strumentale del cervelletto, è essenziale un corretto posizionamento del paziente e un'adeguata anestesia, che permettono una retrazione spontanea facilitata dalla deliquorazione. Il tumore viene esposto e dissezionato nell'APC, rispettando il nervo vestibolococleare e il nervo facciale. La porzione intra-meatale della lesione viene trattata dopo un'adeguata esposizione del CUI. Questa esposizione deve preservare il labirinto e, per evitare di invaderlo accidentalmente, ne vengono esposti i riferimenti ossei (canale superiore e posteriore). Dopo la fresatura del CUI fino al fondo (meatotomia retrolabirintiva), la rimozione del tumore si completa con il nervo cocleare e facciale sotto visione diretta.

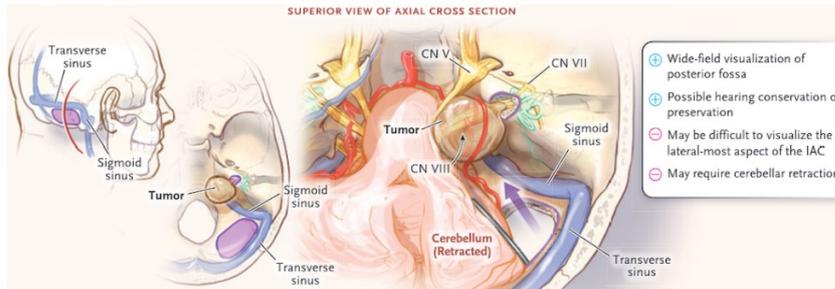


Figura 4.7-1: Vista superiore della sezione trasversale assiale nell'approccio retrosigmoideo. (113)

I vantaggi dell'approccio RS sono caratterizzati da:

- Possibilità di conservare l'udito del paziente;
- Rapidità di accesso all'APC;
- Migliore esposizione del polo caudale dello VS e dei nervi cranici inferiori(114).

Gli svantaggi includono la retrazione del cervelletto e le potenziali complicanze neurochirurgiche maggiori che ne possono derivare. Diversi studi hanno evidenziato un aumento del rischio di liquorrea e di cefalea persistente post-operatoria.

#### 4.7.3.2 Approccio trans-labirintico (TLAB)

L'approccio translabirintico al trattamento del NA rappresenta una strategia di tipo ablativo. Come tale presenta lo svantaggio di una limitata conservazione della funzione uditiva. Il trattamento per questo si associa alla possibilità di riabilitare la perdita uditiva mediante un impianto cocleare(115).

Questa rappresenta la via di accesso più diretta alle strutture vascolo-nervose dell'APC, consentendo l'esposizione completa del decorso del nervo facciale ed è considerata l'approccio ideale nei casi di tumori di grandi dimensioni con grave deficit uditivo. Le controindicazioni includono la presenza di un unico orecchio udente o un'otite media cronica attiva, che richiede una petrosectomia subtotale con chiusura del condotto uditivo esterno prima del trattamento chirurgico. La tecnica TLAB consente una demolizione completa del condotto uditivo interno, inclusa la sua parte laterale fino al fondo, facilitando così la rimozione completa del tumore. Inoltre, durante la dissezione, il nervo facciale viene seguito nella sua parte

mastoidea e infralabirintica. Un vantaggio significativo di questo approccio rispetto a quello suboccipitale tradizionale è la posizione supina del paziente, con la testa girata, che riduce il rischio di complicanze associate alla posizione neurochirurgica tipica (semi-seduta in pronazione), come l'embolia e il danno cerebellare dovuto alla retrazione eccessiva dell'emisfero cerebellare(12).

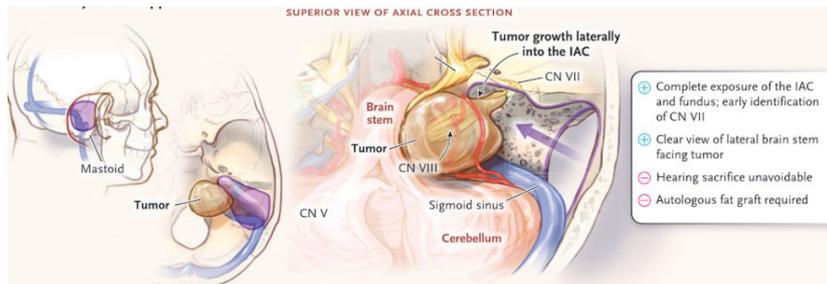


Figura 4.7-3: Vista superiore della sezione trasversale assiale nell'approccio translabirintico. (113)

La procedura della via translabirintica comporta la rimozione della mastoide, del labirinto con i canali semicircolari fino al vestibolo, e l'esposizione del condotto uditivo interno dopo aver esposto la dura della fossa cranica media, la dura della fossa posteriore e il bulbo della giugulare. Fondamentalmente, si tratta di una craniectomia presigmoidea. Grazie alla rimozione dell'osso petroso, l'angolo ponto-cerebellare viene ampiamente esposto e il cervelletto, dopo l'apertura della dura, non subisce retrazione. Il tumore viene rimosso dopo aver esposto il nervo facciale al fondo del condotto uditivo interno e alla sua radice. La cavità che si forma dopo l'asportazione della lesione viene riempita con grasso prelevato dall'addome. Questa via chirurgica ha un impatto ridotto sul cervelletto e sulle strutture nobili intradurali, ma comporta la perdita dell'udito. È utilizzata per tumori di qualsiasi dimensione quando non è presente udito, o quando è presente udito scarsamente funzionale o non preservabile.

#### 4.7.3.3 Approccio endoscopico transcanalare transpromontoriale

L'approccio endoscopico transcanalare transpromontoriale è una via chirurgica sperimentale recentemente introdotta che utilizza sia il microscopio che l'endoscopio in modo complementare per sfruttare spazi chirurgici naturali, come il condotto uditivo esterno e l'orecchio medio, al fine di raggiungere il nervo acustico. Sebbene questa tecnica non consenta la conservazione dell'udito, è caratterizzata da

una significativa riduzione dell'invasività dell'intervento. Trova indicazione nel trattamento di piccoli neurinomi acustici intracanalari, specialmente nei pazienti che presentano deterioramento dell'udito o sintomi vertiginosi invalidanti(12,115).

#### **4.7.3.4 Approccio attraverso la fossa cranica media (FM)**

Questa tecnica offre una completa esposizione del versante endocranico della base cranica e del pacchetto acustico-facciale nel condotto uditivo interno (CUI). Attualmente, è indicata per tumori di piccole dimensioni che non si estendono nell'angolo ponto-cerebellare e per pazienti con un buon udito prima dell'intervento. Come l'approccio RS, anche questo approccio mira alla conservazione dell'udito del paziente(36).

La procedura chirurgica inizia con un'incisione preauricolare-temporale, seguita dalla dissezione del tessuto cutaneo, sottocutaneo e muscolo temporale. Successivamente, viene eseguita una craniotomia di forma quadrangolare o rettangolare per fissare il retrattore, con due terzi della finestra anteriori al processo zigomatico e il terzo posteriore sopra il condotto uditivo esterno. Il limite caudale dovrebbe corrispondere al pavimento della fossa cranica media, quello posteriore al seno petroso superiore e quello anteriore all'arteria meningea media. Dopo l'apertura della dura, vengono identificati il nervo grande petroso superficiale e l'eminenza arcuata, che vengono fresati per individuare il canale semicircolare superiore. L'esposizione della linea blu del canale semicircolare aiuta a definirne la direzione e la posizione dell'ampolla. Successivamente, vengono identificati i punti di riferimento principali per individuare il condotto uditivo interno (CUI), che appare come un'area blu. Il condotto viene esposto distalmente per circa 270° e prossimalmente per circa 150° per evitare danni al giro basale della coclea. Si procede quindi alla fresatura del fondo del canale, dove il nervo facciale è separato dalla Bill's bar dal vestibolare superiore e si trova cranialmente rispetto al piano del CUI, quindi appare per primo. La dura viene aperta longitudinalmente sulla parete dorsale del condotto nella sua porzione posteriore, in corrispondenza del nervo vestibolare, e la dissezione del tumore viene condotta in senso latero-mediale. Al termine dell'intervento, il difetto meatale viene chiuso con un frammento di muscolo temporale e l'opercolo osseo viene riposizionato. I limiti di questa via sono

rappresentati dalla posizione del nervo facciale, che si trova supero-anteriormente nel CUI(116).

#### **4.7.3.5 Complicanze associate alla chirurgia**

L'insorgenza di complicanze varia a seconda della via d'accesso utilizzata e dell'esperienza del chirurgo. La disfunzione del nervo facciale è la complicanza più significativa. Il tasso di conservazione del nervo facciale dipende dalle dimensioni del tumore: la rimozione di masse di 3 cm preserva la funzione del nervo facciale solo nel 60/70% dei casi, con esiti peggiori associati all'approccio TL (117).

Nel caso degli approcci di HPS (FM e RS) la perdita uditiva rappresenta un altro importante aspetto da considerare. Il tasso di perdita uditiva è notevolmente variabile e dipende dalle dimensioni della neoplasia e dalla funzione uditiva pre-intervento. Considerando lo studio condotto da Ansary et al (2012), tra i pazienti con NA di dimensioni inferiori a 1,5 cm, la proporzione di soggetti con perdita uditiva post-operatoria risulta inferiore nel caso in cui si scelga l'approccio FM (43,6%) anziché il RS (associato a perdita uditiva nel 64,3% dei casi).

In caso di masse tra 1,5 e 3 cm, si riesce a preservare l'udito solo nel 20 e 30% dei casi trattati con gli approcci FM e RS, rispettivamente(117). Considerando, infine, pazienti con piccoli tumori intracanalari trattati con approccio RS il successo nella preservazione dell'udito si osserva nel 74-88% dei casi (118).

Vengono riportate di seguito le possibili complicanze peri- e post-operatorie associate ai diversi approcci chirurgici.

Nel caso di intervento chirurgico mediante l'approccio translabirintico è possibile il verificarsi di (118):

- Ematoma subdurale (0,4%), dell'APC (0,6%) o del tronco (0,14%)
- Edema cerebellare (0,28%)
- Afasia transiente (0,14%)
- Disfunzione dei nervi cranici (0,14%)
- Liquorrea (7,1%)
- Trombosi dei seni (5%) (119)

Nel caso si adotti l'approccio retrosigmoideo, le possibili complicanze sono:

- Ematomi dell'APC (2,2%)
- Idrocefalo (2%)
- Liquorrea (10,3%)
- Meningite (1%, maggiore in caso di liquorrea)
- Cefalea post intervento (fino al 17%)
- Complicanze neurologiche maggiori come ictus e persistenti disfunzioni cerebellari (1,8%)
- Trombosi dei seni (5%) (119)

È importante sottolineare che tutti i trattamenti considerati comportano un rischio post-operatorio di complicanze gravi con un elevato rischio di mortalità, come ematomi, embolia polmonare e trombosi dell'arteria basilare. Queste complicanze sono più comuni nei soggetti di età superiore ai 65 anni che hanno subito l'exeresi di neuromi acustici di grandi dimensioni.(118).

Tra le complicanze sopra menzionate, il nostro studio si incentra sulla lesione del nervo facciale intra-operatoria. In generale, le procedure otoneurologiche alla base del cranio, ma in particolare la chirurgia del neurinoma dell'acustico, sono infatti associate a un rischio di danno al nervo facciale non indifferente. Complessivamente, si stima che questo evento si verifichi in circa il 15% dei pazienti, con la possibilità di esiti funzionali ed estetici permanenti in un numero non trascurabile di casi(120).

In particolare, in questo studio verrà approfondito l'impatto della riparazione tramite innesto nervoso della lesione del nervo facciale, la cui tecnica chirurgica viene affrontata nella sez. 5.4.

Focus di questa tesi è inoltre lo studio di nuove tecniche di valutazione della funzionalità del nervo facciale, in particolare dell'elettromiografia di superficie. Si rimanda quindi alla sez. 5.5.1.2 per la spiegazione tecnica del funzionamento dell'sEMG.

## **5. LESIONE DEL NERVO FACCIALE E INNESTO NERVOSO**

### **5.1 NEUROFISIOLOGIA DELLA PARALISI PERIFERICA DEL NERVO FACCIALE: GENERALITA'**

La paralisi del nervo facciale periferica è data dalla lesione del II motoneurone (sottonucleare) con compromissione del movimento sia volontario sia involontario di tutta la muscolatura dell'emivolto. Tale condizione patologica si differenzia dalla paralisi del facciale centrale, in cui la lesione ha sede a livello sopranucleare o del 1° motoneurone e si presenta con alterazione del movimento volontario della regione inferiore del volto (al di sotto della rima palpebrale).(20)

Quando si fa riferimento a lesioni alle fibre nervose, si può far riferimento a tre tipi di lesione:

- neurotmesi: il nervo risulta macroscopicamente interrotto;
- assonotmesi: gli assoni risultano interrotti, le strutture connettivali interne (endonevrio/perinevrio) possono essere variabilmente coinvolte, mentre l'epinevrio è conservato;
- neuroaprassia: è presente un danno della guaina mielinica senza interruzione di continuità dell'assone, con un blocco funzionale temporaneo(12),

Nel caso di paralisi del facciale come sequela chirurgica le tipologie di danno possono essere diverse: il nervo può essere gravemente lesionato e si parla quindi di neurotmesi, oppure semplicemente traumatizzato.

Infatti, la neurofisiologia prevede che le fibre interrotte vadano incontro ad una degenerazione walleriana, con degenerazione mentre il corpo cellulare risulta ancora integro. In seguito alla degenerazione del tratto distale, avviene la rigenerazione del tratto prossimale grazie alla proliferazione di neurofibrille che cercano di ristabilire una continuità progredendo nella guaina del nervo degenerato. Nel caso in cui l'interruzione delle fibre nervose sia completa, non sempre le fibre neogenerate ripercorrono le stesse vie nervose presenti prima della lesione. Ciò determina l'innervazione di distretti diversi da quelli innervati in precedenza. Tale

fenomeno determina sintomi quali: le sincinesie, presenza a schema fisso di un'attività muscolare involontaria in concomitanza con attività muscolare di un altro distretto muscolare; e il fenomeno delle lacrime di coccodrillo, in cui le fibre deputate all'innervazione delle ghiandole salivari innervano le ghiandole lacrimali(121).

Tra i processi di recupero si differenziano la rigenerazione assonale e lo sprouting. La rigenerazione assonale è rappresentata dalla ricostruzione dell'assone da parte della cellula nervosa rimasta integra nel suo corpo cellulare; mentre lo sprouting è un fenomeno compensativo rappresentato dalla crescita assonale collaterale verso gli organi bersagli denervati (122).

## **5.2 VALUTAZIONE INTRA-OPERATORIA DEL NERVO FACCIALE (IOFNM)**

Il monitoraggio intraoperatorio del nervo facciale (IOFNM) è uno strumento ben consolidato utilizzato durante le procedure che comportano il rischio di lesioni iatrogene ai nervi. La risposta neurale può essere valutata intraoperatoriamente con diversi metodi, ma l'elettromiografia (EMG) è il più frequentemente utilizzato, e consiste nel registrare l'attività muscolare scheletrica misurando e tracciando le variazioni del potenziale di membrana delle cellule muscolari(123).

Studi precedenti hanno stabilito l'accuratezza del monitoraggio intraoperatorio nell'identificazione del nervo facciale(124), nonché la convenienza economica quando utilizzato per interventi chirurgici all'orecchio e al cranio temporale(125). Le indicazioni per il monitoraggio del nervo facciale sono diventate sempre più varie e includono parotidectomie, impianti cocleari, trattamenti chirurgici di tumori della fossa media o posteriore, e in generale qualsiasi procedura otologica che possa comportare un rischio per il VII nervo cranico(126).

Gli obiettivi principali dell'IOFNM includono(127):

- Identificazione precoce del nervo facciale nei tessuti molli, nel tumore e nell'osso;
- Avvertire il chirurgo di una stimolazione facciale inattesa;

- Mappare il corso del nervo facciale nell'osso temporale o nel tumore utilizzando la stimolazione elettrica;
- Migliorare la preservazione neurale riducendo il trauma meccanico al nervo facciale durante la rerouting o la dissezione del tumore;
- Valutare la prognosi della funzione del nervo facciale alla fine della rimozione del tumore.

Molti fattori supportano l'uso di IOFNM. Innanzitutto, l'anatomia tridimensionale del nervo facciale all'interno dell'osso temporale è complessa e la completa delimitazione di questa struttura è spesso ostacolata dal tessuto malato coesistente. Inoltre, segmenti discendenti non sono rari e potrebbero non essere facilmente distinti dal rivestimento mucoso ipertrofico o dal tessuto di granulazione(96).

Il IOFNM completo viene eseguito utilizzando elettrodi accoppiati corrispondenti ai seguenti muscoli: frontale, orbicolare dell'occhio, orbicolare della bocca e mentale. Di solito ne vengono utilizzati almeno tre. È necessario anche un elettrodo di massa, spesso posizionato sullo sterno. Il chirurgo ha anche a sua disposizione una sonda di stimolazione che può essere utilizzata per provocare intenzionalmente uno stimolo elettrico in una certa area. Con questa manovra, è possibile investigare la presenza del nervo nella regione toccata. Questa strategia può funzionare come un sistema di navigazione. Ogni volta che una corrente elettrica viene scaricata sul nervo, viene innescato un potenziale d'azione, portando a spasmi facciali e fluttuazioni specifiche e a breve latenza nella linea di base. A causa di questa catena di eventi, il monitor emette un allarme che avvisa il chirurgo della vicinanza del nervo facciale.

I potenziali dell'unità motoria sostenuti con una frequenza  $>30$  Hz sono chiamati "neurotonici". Questo tipo di attività deriva da stimoli intensi, irritazione o lesione. Appare durante il IOFNM come un'oscillazione inaspettata, la cui interpretazione dipende dalla fase chirurgica in cui si verifica e dal tipo di anestesia a cui il paziente è sottoposto. In caso di anestesia generale stabile, non ci si aspetta alcuna contrazione muscolare spontanea. Pertanto, in questo scenario, qualsiasi grande fluttuazione nei record di base dovrebbe essere accuratamente verificata. La sonda

di stimolazione può essere utilizzata per confermare la vicinanza del nervo facciale all'area che veniva manipolata quando si è verificato l'evento anomalo(123).

Le registrazioni elettromiografiche ottenute durante il IOFNM possono essere significativamente influenzate da fattori individuali, come l'obesità e condizioni neuromuscolari preesistenti, ma anche dalla profondità e dal tipo di anestesia. Il tipo di anestesia più utilizzato per stabilire i parametri del IOFNM è l'anestesia totale intravenosa combinando propofol con oppioidi(128). Il propofol viene però rapidamente metabolizzato in modo che la sua concentrazione nel sangue si riduca rapidamente a livelli in cui la registrazione neurofisiologica non è solitamente compromessa. Dosi maggiori di propofol, tuttavia, hanno un effetto negativo significativo sul IOFNM.

Quando i pazienti sono sedati, può essere comunque presente un certo livello di coscienza e attività muscolare spontanea. Questo potrebbe spiegare oscillazioni isolate nelle registrazioni del nervo facciale intraoperatorie durante la chirurgia. Ogni volta che si verifica un evento elettrico, il team chirurgico deve valutare la possibilità di potenziale danno al nervo. Questa valutazione dovrebbe includere la fase chirurgica in cui si è verificato l'evento, la profondità anestetica corrispondente, le caratteristiche dell'oscillazione e la concomitanza di movimenti facciali volontari. Ad esempio, nelle fasi iniziali della procedura il nervo facciale non è a grande rischio e il paziente non è ancora in sedazione profonda, pertanto eventuali oscillazioni sono probabilmente da rimandare a attività spontanea. D'altra parte, qualsiasi alterazione che appare durante la manipolazione vicino al canale del nervo facciale deve servire come allarme di potenziale lesione, a meno che non ci siano prove convincenti del contrario. In ogni caso, se persiste qualsiasi incertezza, il chirurgo può anche utilizzare la sonda di stimolazione per verificare la presenza del nervo nel sito sotto manipolazione(123).

### **L'Impatto del IOFNM sulla Conservazione Anatomica e Funzionale del Nervo Facciale in chirurgia di NA**

Uno studio di Harner et al. ha incluso 91 pazienti monitorati e ha riscontrato miglioramenti consistenti. Per i tumori grandi, la conservazione anatomica del nervo facciale è aumentata dal 41% nel gruppo non monitorato al 71% nel gruppo

monitorato. Notevoli miglioramenti funzionali sono stati osservati a 3 mesi e a 1 anno nei pazienti monitorati(129). Harner et al. hanno concluso che l'IOFNM migliora significativamente la conservazione del FN con minori deformità postoperatorie, sottolineando l'indispensabilità del monitoraggio.

Niparko et al. (130) e Leonetti et al. (131) hanno ulteriormente supportato questi risultati. Niparko et al. hanno scoperto che l'IOFNM era associato a una migliore funzione facciale un anno dopo l'intervento nei pazienti con tumori grandi (>2 cm), mentre per i tumori più piccoli i risultati migliori nel gruppo monitorato non raggiungevano la significatività statistica.

Infine, Dickins e Graham (132) hanno valutato 108 pazienti suddivisi in tre gruppi: non monitorati, monitorati con un sistema di rilevamento del movimento e monitorati con EMG. Hanno riscontrato che l'87% del gruppo monitorato con EMG aveva una funzione facciale eccellente postoperatoria, rispetto al 39% del gruppo non monitorato.

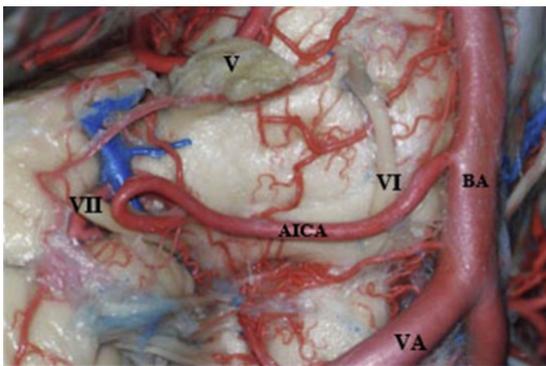
### **5.3 LESIONE DEL NERVO FACCIALE IN EXERESI DI NA**

Fin dai suoi primi sviluppi, la chirurgia oto-neurologica e della base cranica ha progressivamente ridotto la morbilità e ha mirato a ridurre l'impatto sul nervo facciale, in termini di conservazione anatomica e funzionale.

Il nervo facciale è rischio di lesione in corso di chirurgia a livello della base cranica, sia a causa della malattia stessa sia degli approcci chirurgici adoperati. Il danno può coinvolgere qualsiasi tratto del nervo, dalla sua origine a livello del ponte, fino al suo tratto extratemporale e parotidi; la relazione anatomica tra tumore e nervo, la traiettoria del corridoio chirurgico e i limiti dei margini di resezione nel caso di malattie maligne sono possibili ragioni della sua lesione.

Sebbene benigni, i tumori più frequenti dell'APC come il NA, possono aderire strettamente al nervo facciale o diventare di dimensioni tali da inficiare la conservazione del nervo. L'eventuale coinvolgimento delle fibre nervose può infatti portare a stress meccanico durante la dissezione chirurgica.

L'anatomia del nervo facciale stesso lo mette a rischio di danni da trazione, specialmente a livello dell'interfaccia tra la parte estensibile (il tratto cisternale) e quella inestensibile (il tratto labirintico), confinato nel canale osseo del falloppio. Inoltre, la relazione anatomica della sua porzione intracranica con strutture vascolari, come l'AICA e la PICA (Figura 1.4-4), complica ulteriormente la dissezione chirurgica in questi punti, mentre la coagulazione estensiva dei vasa nervorum può portare a danni ischemici.



*Figura 5.3-1 Vista anteriore destra del percorso dell'AICA. Questa arteria attraversa il fascio cocleo-vestibolare-facciale, forma un anello e, dopo aver dato diversi rami collaterali, si dirige all'indietro per raggiungere il cervelletto: BA: arteria basilare; VA: arteria vertebrale; V: nervo trigemino (CN V); VI: nervo abducente (CN VI); VII: nervo facciale (CN VII). (18)*

Particolari considerazioni dovrebbero essere applicate ai casi di tumori che originariamente sorgono dal nervo facciale, come gli schwannomi del nervo facciale o gli emangiomi del ganglio genicolato, dove il trattamento del tumore comporta la necessità di interrompere il nervo.

In alcuni casi, è inevitabile la sezione diretta del nervo e dei suoi rami periferici su margini patologicamente chiari, ad esempio in caso di una resezione sicura in presenza di malattia benigna, come il NA, particolarmente aggressiva. Conseguentemente, diventa necessaria la sua ricostruzione morfologica e/o funzionale adeguata e la successiva riabilitazione. In questi casi, l'interposizione di un innesto nervoso serve per ripristinare la funzionalità del nervo facciale nel post-operatorio(133).

### **Classificazione della gravità della lesione: la scala di Sunderland**

La gravità della lesione del nervo motorio viene comunemente descritta utilizzando la scala di Sunderland, che mette in relazione il grado di disfunzione con la

microanatomia della lesione(134). Ogni assone motorio è circondato da mielina prodotta dalle cellule di Schwann e intorno alla mielina c'è una membrana di tessuto connettivo chiamata endonevrio. Gli assoni, avvolti in mielina ed endonevrio, sono raggruppati in fascicoli, ciascuno circondato da perinevrio. Molti fascicoli, circondati da epinevrio, costituiscono il nervo stesso.

Si riporta di seguito la Classificazione di Sunderland:

- Classe I: Blocco di conduzione temporaneo dovuto a demielinizzazione focale con integrità assonale. Prognosi: recupero completo.
- Classe II: Distruzione assonale con endonevrio intatto. Prognosi: recupero completo.
- Classe III: Distruzione assonale con violazione dell'endonevrio; il perinevrio rimane intatto. Prognosi: lieve a moderata sincinesi.
- Classe IV: Distruzione assonale con violazione dell'endonevrio e del perinevrio; solo l'epinevrio rimane intatto. Prognosi: sincinesi severa.
- Classe V: Distruzione di tutti i componenti del nervo, inclusa l'epinevrio; una lesione da transezione. Prognosi: paralisi flaccida persistente.

Questo sistema di classificazione illustra la relazione tra la gravità della lesione e lo sviluppo della sincinesi. Mentre tutte le lesioni traumatiche del nervo facciale si presentano con debolezza, solo le lesioni più gravi, caratterizzate da discontinuità anatomica del nervo, portano a una paralisi flaccida permanente; questo sottolinea l'importanza della riparazione del nervo per migliorare i risultati.

## **5.4 INNESTO NERVOSO COME TRATTAMENTO DELLA LESIONE DEL NERVO FACCIALE**

### **Indicazioni alla riparazione del nervo e le sue modalità**

La principale indicazione per la riparazione del nervo facciale è una lesione di Classe V di Sunderland al tronco principale o a un ramo extratemporale del nervo facciale. Quando la lesione si verifica intraoperatoriamente, la gravità può essere autoevidente e la riparazione primaria può essere effettuata al momento della lesione; questo approccio è preferibile. Viene fornito di seguito un algoritmo,

secondo Alejandro J. Matos Cruz et al(135)., per guidare la selezione delle tecniche di valutazione e gestione per i pazienti con trauma del nervo facciale. In breve:

- Se i monconi prossimali e distali del nervo possono essere avvicinati senza tensione, è indicata la coaptazione diretta end-to-end(136).
- Se i monconi prossimali e distali del nervo possono essere avvicinati entro 6 mm l'uno dall'altro senza tensione, è indicata la coaptazione utilizzando un connettore per nervi (137,138).
- Se entrambi i monconi sono accessibili ma non possono essere avvicinati senza tensione, è indicato un innesto nervoso interposizionale. L'innesto interposizionale utilizza più comunemente il nervo auricolare maggiore o il nervo surale e dovrebbe idealmente essere eseguito solo quando la durata della paralisi è di un anno o meno.
- Se più del 50% del diametro del nervo è stato danneggiato, come in una lesione da trapano durante una mastoidectomia, il segmento lesionato dovrebbe essere resezionato e, se possibile, dovrebbe essere eseguita una neurorrafia primaria; se necessario, può essere utilizzato un innesto interposizionale.

Nel nostro studio sono stati considerati in particolare pazienti appartenenti al terzo dei quattro scenari appena descritti. E' stato effettuato su ciascuno di loro un innesto interposizionale usando il nervo grande auricolare, motivo per cui verrà approfondita questa tecnica senza soffermarsi sulle specifiche delle altre possibili strategie chirurgiche di riparazione del nervo facciale.

### **Coaptazione del nervo facciale con innesto interposizionale**

Se il gap tra i monconi nervosi prossimali e distali è troppo lungo per consentire una neurorrafia primaria, può essere utilizzato un innesto interposizionale, o "a cavo", per colmare la distanza. L'inserimento di un innesto a cavo richiede necessariamente due neurorrafie anziché una in una riparazione primaria; ciò aumenta significativamente il rischio di perdita assonale. Questo rischio può essere mitigato invertendo la direzione anatomica del nervo innestato; l'estremità distale dell'innesto viene suturata al moncone nervoso prossimale e viceversa. Questa pratica teoricamente permette a ogni fascio presente all'estremità distale

dell'innesto, ora posizionato prossimalmente, di avere un tratto continuo fino all'estremità prossimale dell'innesto, ora situato distalmente. Si sottolinea come al momento, invece che la sutura delle estremità, viene preferito il loro semplice accostamento con le estremità dell'innesto e la loro tenuta in posizione avvalendosi di una colla di fibrina, il cui utilizzo permette una procedura meno traumatica che la neurorrafia con sutura.

Tipicamente, vengono utilizzati nervi sensoriali per il materiale dell'innesto: più comunemente, i nervi auricolare maggiore o surale e occasionalmente i nervi cutanei antebrachiali mediale o laterale (139). In rari casi, possono essere utilizzati nervi motori come innesti, generalmente quando vengono già sacrificati come parte di un prelievo di innesto più ampio. Sono disponibili anche innesti nervosi da cadavere, sebbene i risultati procedurali riportati siano inferiori agli autoinnesti nervosi(135).

In particolare, il nervo auricolare maggiore origina dalle radici nervose cervicali seconda e terza, fornendo sensibilità alla parte inferiore dell'auricola, al lobulo e a parte della pelle che ricopre il processo mastoideo e la ghiandola parotide. Può fornire 7 cm o più di lunghezza, e il suo diametro è di circa 1,5 mm, rendendolo una misura adatta per il nervo facciale(140). Il nervo auricolare maggiore si avvolge attorno al bordo posteriore del muscolo sternocleidomastoideo a circa un terzo della lunghezza del muscolo dalla sua inserzione sulla punta mastoidea, un punto da cui emanano anche i nervi occipitale minore, cervicale trasverso e sopraclavicolare. Da lì, si dirige superiormente fino a iniziare a ramificarsi 2-3 cm sotto il lobulo, correndo 1-2 cm posteriormente, ma sullo stesso piano, alla vena giugulare esterna, appena sotto il platisma(140). Dimensioni, lunghezza e posizione rendono il nervo auricolare maggiore molto conveniente per la riparazione del nervo facciale; è spesso accessibile durante la procedura associata alla lesione iniziale del nervo facciale.



*Figura 5.4-1: Immagine intraoperatoria del graft del nervo facciale tenuto in posizione con colla di fibrina. Sia il nervo surale (frecce) che il nervo auricolare maggiore (asterisco) sono utilizzati perché il tumore si estendeva dall'angolo pontocerebellare alla ghiandola parotidea. Il nervo surale prelevato è diviso (V) per anastomizzare entrambi i due rami periferici principali del nervo facciale.(135)*

### **Controindicazioni alla riparazione**

- La paralisi facciale incompleta e ritardata è una controindicazione alla riparazione del nervo facciale. In entrambe le situazioni, il nervo è intatto e dovrebbe essere lasciato recuperare spontaneamente(141).
- L'assenza di attività elettrica, in particolare la mancanza di potenziali d'inserzione o di fibrillazione, all'elettromiografia (EMG) preoperatoria dei muscoli bersaglio indica atrofia della giunzione neuromuscolare con possibile fibrosi dei muscoli e un'incapacità di accettare la reinnervazione(139).
- I pazienti con neoplasie in stadio avanzato o altre malattie croniche che probabilmente ridurranno l'aspettativa di vita potrebbero non vivere abbastanza a lungo da giustificare il rischio chirurgico della reinnervazione facciale.

### **Complicanze**

I fattori di rischio per il fallimento della riparazione del nervo includono la paralisi prolungata di più di 6 a 12 mesi prima dell'intervento, l'età avanzata o lo stato di salute precario e l'esecuzione di multiple neurorrafie, come richiesto per gli innesti interposizionali. Ogni neurorrafia introduce opportunità aggiuntive di perdita assonale. La radioterapia postoperatoria non sembra influenzare gli esiti funzionali, anche se è noto che la chemioterapia causa paralisi facciale.

Quando il nervo facciale viene riparato prossimalmente al pes anserinus (la principale biforcazione del nervo facciale nei rami superiore (temporofacciale) e

inferiore (cervicofacciale)) o viene eseguito un trasferimento del nervo al tronco principale, l'outcome atteso è il movimento sincinetico. Il movimento sincinetico non è una complicanza di per sé, ma rappresenta un risultato subottimale. La sincinesia può compromettere i movimenti volontari, in particolare il sorriso, risultando in una marcata asimmetria facciale e una minore qualità della vita nonostante il ripristino del tono e del movimento. Attualmente si ritiene che sia principalmente dovuta alla deviazione degli assoni verso diverse giunzioni neuromuscolari rispetto a quelle innervate prima del danno(135).

Inoltre, gli assoni che terminano in giunzioni neuromuscolari multiple anziché singole causeranno movimenti discordanti e aumenteranno la frequenza di scarica basale del muscolo innervato e il suo tono di riposo. Le iniezioni di tossina botulinica e la terapia fisica facciale sono le opzioni di trattamento principali, ma la neurectomia selettiva e la miomectomia sono state anche impiegate con successo(135).

Quando un nervo non danneggiato viene sacrificato nell'inserimento o nel trasferimento, c'è sempre il rischio di morbidità del sito donatore. L'ipoestesia al sito di prelievo dei nervi auricolare maggiore e surale è comune, e di solito comporta solo intorpidimento del lobo auricolare e del piede e caviglia laterali, rispettivamente. Anche se raramente, esiste il potenziale sviluppo di neuromi dolorosi in questi siti. Questi neuromi possono essere trattati con escissione e seppellimento dell'estremità nervosa tagliata nel muscolo.

## **5.5 VALUTAZIONE CLINICA E STRUMENTALE DELLA FUNZIONALITA' DEL NERVO FACCIALE**

La valutazione della funzionalità del nervo facciale può essere registrata sia clinicamente, tramite scale quali l'House Brackmann Score (HBS) e il Sunnybrook Facial Grading Scale (SFGS), sia per via strumentale tramite EMG ad ago e di superficie.

### **5.5.1 Valutazione clinica**

Approfondendo gli score clinici, l'HBS è stato approvato dal comitato per le disfunzioni del nervo facciale dell'American Academy of Otolaryngology-Head &

Neck Surgery come standard di riferimento per la classificazione delle paralisi facciali. È stato introdotto dagli otorinolaringoiatri di Los Angeles, Dr. John W. House e Dr. Derald E. Brackmann nel 1985. Il sistema utilizza una scala a sei punti, dove il grado I corrisponde alla normalità e il grado VI alla paralisi flaccida completa (*Fig. 5.5-1*). Sebbene sia semplice da usare in ambito clinico, non è stato adottato su larga scala perché non è abbastanza sensibile da registrare cambiamenti clinicamente significativi (142,143).

| Grade | Description                 |   |
|-------|-----------------------------|---|
| I     | Normal                      | Normal symmetrical function.  |
| II    | Mild dysfunction            | Slight weakness noticeable only on close inspection. Complete eye closure with minimal effort. Slight asymmetry of smile with maximal effort. Synkinesis barely noticeable, contracture or spasm is absent. |
| III   | Moderate dysfunction        | Obvious weakness, but not disfiguring. May not be able to lift eyebrow. Complete eye closure and asymmetric mouth movement with maximal effort; obvious but not disfiguring synkinesis.                     |
| IV    | Moderate severe dysfunction | Obvious disfiguring weakness; inability to lift brow; incomplete eye closure and asymmetry of mouth with maximal effort; severe synkinesis.   |
| V     | Severe dysfunction          | Motion barely perceptible; incomplete eye closure, slight movement of corner of mouth; synkinesis.  |
| VI    | Total paralysis             | No movement; loss of tone; no synkinesis, contracture or spasm.   |

*Figura 5.5-1: House Brackmann Grading Scale(144)*

A causa delle limitazioni del sistema di classificazione HBS, sono stati proposti alcuni nuovi sistemi di classificazione, come quelli di Burres e Fisch, Nottingham, Yanagihara, Sydney e Sunnybrook (Toronto). Tra questi, il SFGS, usato anche in questo studio, presenta vantaggi significativi. L'SFGS comprende una scala regionale che valuta la simmetria facciale a riposo, i movimenti volontari e la sincinesia. Il punteggio composito varia da 0 a 100, dove 100 corrisponde a una funzione facciale normale e 0 corrisponde a una paralisi completa (*Fig 5.5-2*).

| Sunnybrook Facial Grading System  |  |   |
|---|--|---|
| Resting Symmetry  | Symmetry of Voluntary Movement   | Synkinesis  |
| Compared to normal side   | Degree of muscle EXCURSION compared to normal side   | Rate the degree of INVOLUNTARY MUSCLE CONTRACTION associated with each expression   |
| Eye (choose one only)<br>normal <input type="checkbox"/> 0<br>narrow <input type="checkbox"/> 1<br>wide <input type="checkbox"/> 1<br>eyelid surgery <input type="checkbox"/> 1<br>Cheek (nasio-labial fold)<br>normal <input type="checkbox"/> 0<br>absent <input type="checkbox"/> 2<br>less pronounced <input type="checkbox"/> 1<br>more pronounced <input type="checkbox"/> 1<br>Mouth<br>normal <input type="checkbox"/> 0<br>corner drooped <input type="checkbox"/> 1<br>corner pulled up/out <input type="checkbox"/> 1<br>Total <input type="checkbox"/> 0<br>Resting Symmetry score Total X 5 <input type="checkbox"/> 0 | Degree of muscle EXCURSION compared to normal side<br>Unable to initiate movement<br>Initiates slight movement<br>Initiates movement with mild excursion<br>Movement almost complete<br>Movement complete<br>Standard Expressions<br>Brow lift (FRO) <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 0<br>Gently eye closure (OCS) <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 0<br>Open mouth Smile (SYG/RIS) <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 0<br>Snarl (LLA/LLS) <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 0<br>Lip Pucker (OOS/OOI) <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 0<br>Gross Asymmetry<br>Severe Asymmetry<br>Moderate Asymmetry<br>Mild Asymmetry<br>Normal Asymmetry<br>Total <input type="checkbox"/> 0<br>Voluntary movement score: Total X 4 <input type="checkbox"/> 0 | NONE: no synkinesis or mass movement<br>MILD: slight synkinesis of one or more muscles<br>MODERATE: obvious synkinesis of two or more muscles<br>SEVERE: disfiguring synkinesis gross movement of several muscles<br><input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 0<br><input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 0<br><input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 0<br><input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 0<br><input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 0<br>Synkinesis score: Total <input type="checkbox"/> 0 |
| Patient's Name _____<br>Diagnosis _____<br>8/16/2009 _____<br>Date _____  | Vol mov't score <input type="checkbox"/> 0 = Resting symm score <input type="checkbox"/> 0 = Synk score <input type="checkbox"/> 0 = Composite Score: <input type="checkbox"/> 0   |   |

© 1992 Ross BG, Fradet G, Nedzelski JM  
Sunnybrook Health Science Centre  
Permission not required to produce unaltered

Figura 5.5-2: Sunnybrook Facial Grading Scale (SFGS)(145)

L'SFGS è ripetibile, ha una minima variabilità interosservatore e intraosservatore ed è reattivo ai cambiamenti nel tempo e come conseguenza dei trattamenti. Inoltre, è un sistema affidabile anche con valutatori inesperti, e l'affidabilità è eccellente quando eseguito in modo intuitivo. Berner et al.(146), nel 2019 hanno riportato che il sistema di classificazione Sunnybrook è ideale per valutare la sincinesia facciale rispetto a HBS, affermando però anche come il SFGS sia convertibile in HBS (Tabella 2)(145).

| HBS | SFGS  |
|-----|-------|
| I   | 100   |
| II  | 70-99 |
| III | 43-69 |
| IV  | 26-42 |
| V   | 13-25 |
| VI  | 0-12  |

Tabella 2: Conversione HBS e SFGS

## 5.5.2 Valutazione strumentale

### 5.5.2.1 Elettromiografia ad ago

L'elettromiografia ad ago (EMG) è la tecnica di registrazione e analisi dei potenziali d'azione derivati dalle singole fibre muscolari delle unità motorie (MUAP), sia a riposo che durante la contrazione volontaria, utilizzando un elettrodo ad ago inserito nel muscolo. L'EMG ad ago comporta l'inserimento di un elettrodo ad ago in un muscolo, la registrazione e l'amplificazione dei segnali elettrici generati dalle fibre muscolari a riposo o in contrazione, e l'interpretazione dei segnali per determinare la funzione delle fibre muscolari e delle unità motorie(147).

L'ampiezza e la durata del MUAP dipendono dal numero di fibre muscolari innervate all'interno dell'unità motoria. L'utilità clinica della nEMG aumenta a partire dalle 2-3 settimane dal danno nervoso, in seguito alla perdita dell'eccitabilità del nervo. Infatti, la nEMG è in grado di individuare segni indiretti di degenerazione del nervo da tale momento fino a 3-6 mesi dal danno assonale. La nEMG, se ripetuta nel tempo, permette inoltre di dimostrare l'insorgenza di processi di reinnervazione. I muscoli testati con la nEMG comprendono solitamente il *frontalis*, l'*orbicularis oculi*, l'*orbicularis oris* e lo *zigomatico*. I parametri elettrofisiologici valutati di norma sono i seguenti:

1. Attività inserzionale
2. Attività mioelettrica a riposo
3. Attività durante la contrazione volontaria
4. Attività sincinetica.

L'attività motoria volontaria dà luogo a un segnale che correla dal punto di vista dell'ampiezza con l'intensità della contrazione, in ragione del numero di unità motorie reclutate. In condizioni fisiologiche, è possibile rilevare un'attività elettrica al momento dell'inserzione dell'ago. Durante le prime fasi del danno nervoso periferico, le membrane delle fibre muscolari sono elettricamente instabili. Ciò causa un prolungamento della durata dell'attività inserzionale. Nelle paralisi inveterate, al contrario, la degenerazione fibrotica del muscolo porta a una riduzione delle fibre muscolari vitali, con

conseguente riduzione della durata dell'attività inserzionale rilevabile. L'attività spontanea patologica, associata a quadri di denervazione, si configura sotto forma di potenziali di fibrillazione, scariche complesse ripetitive e serie di deflessioni positive acute. Nel caso in cui si instauri un processo di reinnervazione, i segni di denervazione tendono a scomparire entro circa 2-4 settimane dal momento del danno nervoso. La persistenza dei segni di denervazione indica, al contrario, l'assenza di un processo rigenerativo e si associa a prognosi funzionale peggiore. Nel corso del processo di reinnervazione, possono comparire caratteristiche elettromiografiche tipiche, con potenziali polifasici di ampiezza aumentata, dovuti al riarrangiamento delle unità motorie, che tendono a comprendere un maggior numero di fibre muscolari.

#### **5.5.2.2 Elettromiografia di superficie**

Fulcro di questo studio, è invece la valutazione effettuata tramite EMG di superficie.

L'elettromiografia di superficie (sEMG) rappresenta uno strumento diagnostico non invasivo, che consente la registrazione transcutanea dell'attività mioelettrica, utilizzando multipli canali di acquisizione. Si tratta di un sistema che consente la valutazione dei potenziali d'azione prodotti dai muscoli e diffusi attraverso i tessuti molli sovrastanti e la cute, senza necessità di introdurre elettrodi ed ago nel muscolo stesso. Data l'assenza di invasività, tale metodica può essere considerata una modalità potenzialmente molto vantaggiosa nello studio della funzionalità e della coordinazione muscolare, permettendo multiple acquisizioni su vari canali contemporaneamente, cosa che risulterebbe meno agevole con elettrodi ad ago (120,148). Tuttavia, al momento, non esistono protocolli di sEMG standardizzati per la valutazione della muscolatura facciale e sono riportate in letteratura poche esperienze inerenti al suo utilizzo tanto in condizioni fisiologiche quanto in quelle patologiche(148).

Da un punto di vista elettrofisiologico, il dato sEMG appare come un tracciato interferenziale, la cui ampiezza dipende dal livello di stimolazione delle unità

motorie arruolate, ma anche dal loro numero assoluto e dall'impedenza dei tessuti sottocutanei e cutanei, risentendo, così, anche delle caratteristiche anatomiche e antropometriche della regione del volto indagata. Da ciò consegue una potenziale difficoltà nella comparazione diretta tra muscoli differenti nello stesso soggetto e tra soggetti differenti. Per tale motivo, appare più appropriato esprimere i parametri quantitativi in forma normalizzata, piuttosto che come valori assoluti.

I muscoli più agevolmente valutabili con la sEMG sono quelli più superficiali, fra i quali si annoverano il *frontalis*, l'*orbicularis oculi*, lo zigomatico, il *levator labii superioris alaeque nasi*, l'*orbicularis oris*, il *depressor anguli oris*, il *depressor labii* e il *mentalis*.

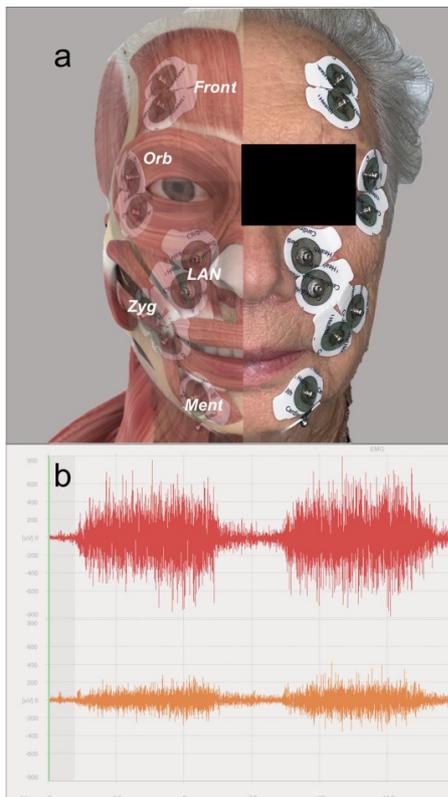


Figura 5.5-3: (a) Posizione degli elettrodi di superficie in riferimento ai muscoli testati (*Front*: frontale; *Orb*: orbicolare dell'occhio; *LAN*: elevatore del labbro superiore e dell'ala del naso; *Zyg*: zigomatico; *Ment*: mentale); (b) esempio di segnale sEMG grezzo (dai muscoli elevatore del labbro superiore e dell'ala del naso): le ampiezze del potenziale miogenico sembrano essere inferiori sul lato affetto (in arancione) rispetto a quello sano (in rosso)(120).

Sono stati descritti i pattern di attivazione di questi muscoli durante una serie di movimenti facciali standardizzati in condizioni fisiologiche, rilevando una

sostanziale simmetria dell'ampiezza del segnale sEMG (con una variabilità, comunque, entro il 30%) e un'indipendenza funzionale della regione periorale da quella peri-oculare(149).

Questi dati, pur non avendo la funzione di esprimere dei parametri di normalità per quanto riguarda l'ampiezza del segnale registrato, consentono comunque di desumere alcuni concetti generali: l'assenza di una franca dominanza di lato nei soggetti sani e la sostanziale indipendenza in condizioni fisiologiche di aree differenti del volto(148,149).

## **6. SCOPO DELLO STUDIO**

1. Scopo primario dello studio è valutare le caratteristiche cliniche, neurofisiologiche e di qualità della vita in un gruppo di pazienti sottoposti a ricostruzione del nervo facciale con innesto autologo a seguito di paralisi in intervento di exeresi di NA.
2. Scopo secondario dello studio è valutare eventuali associazioni tra i dati neurofisiologici e le caratteristiche cliniche e di qualità della vita in un gruppo di pazienti sottoposti a ricostruzione del nervo facciale con innesto autologo a seguito di paralisi in intervento di exeresi di NA.

## **7. MATERIALI E METODI**

Lo studio è stato condotto in conformità ai principi della Dichiarazione di Helsinki. I dati sono stati gestiti in accordo con le leggi italiane sulla privacy e sui dati sensibili e con le regole interne della nostra istituzione.

### **7.1 Selezione del campione**

E' stato condotto uno studio di coorte retrospettivo longitudinale su un gruppo di pazienti selezionato all'interno dei pazienti operati di NA presso il centro di riferimento terziario UOC di Otorinolaringoiatria dell'ospedale di Padova, pazienti che durante l'intervento hanno subito una lesione definitiva del nervo facciale e sono stati ricostruiti con innesto. Sono state incluse un totale di 16 procedure avvenute tra gennaio 2012 e dicembre 2023 sul totale di 241 neurinomi operati.

### **7.2 Criteri di inclusione/esclusione**

- Tutte le procedure riguardavano NA, con eccezione di un caso con diagnosi pre-operatoria di NA, che si è poi rivelato intraoperativamente un neurinoma con origine direttamente dal nervo facciale.
- Pazienti con storia di tumori primitivi, non precedentemente trattati con radioterapia o per altre lesioni della basecranica laterale.

### **7.3 Studio del campione**

Per i pazienti arruolati sono state raccolte retrospettivamente in un database dedicato le seguenti informazioni:

- Caratteristiche demografiche generali
- Diagnosi e caratteristiche cliniche della lesione pre-trattamento
- Trattamento chirurgico
- Funzione del nervo facciale pre e post-trattamento
- Riabilitazione logopedica
- Trattamenti chirurgici funzionali / di correzione
- Valutazione funzionale e dell'alimentazione

Ogni variabile categorica è stata analizzata con percentuale sul totale, mentre le variabili continue sono state studiate tramite media, mediana, intervallo complessivo e intervallo interquantile.

### **7.3.1 Caratteristiche demografiche generali**

Ogni paziente è stato categorizzato secondo il genere, la data di nascita e l'età al momento dell'intervento chirurgico.

### **7.3.2 Diagnosi e stadiazione pre-trattamento**

Tramite lo studio degli esami radiologici per ogni paziente sono state valutate la sede primitiva della lesione e la lateralità, nonché le dimensioni all'angolo pontocerebellare. Quest'ultima viene valutata tramite RM mirata allo studio delle strutture della fossa cranica posteriore, con sequenze standard a strato sottile (da 0,3 mm a 3 mm) TSE T1, T2-pesate e T2-pesate STAR centrate sui piani assiale e coronale, con sequenze 3D CISS (Constructive Interference in Steady State) o DRIVE che forniscono immagini GE fortemente T2 dipendenti con strati di spessore sub millimetrico.

Tutti i casi sono stati suddivisi utilizzando la classificazione di Koos, score finalizzato alla stratificazione dei tumori sulla base della loro estensione extrameatale e degli effetti compressivi osservati a livello del tronco encefalico.

### **7.3.3 Trattamento chirurgico**

Tramite l'analisi degli atti operatori chirurgici l'intero campione clinico è stato valutato in relazione al tipo di chirurgia eseguita. Per ogni paziente sono state analizzate le seguenti caratteristiche dell'atto chirurgico in cui è stato confezionato l'innesto di nervo facciale:

- Tipo di approccio chirurgico:
  - Translabirintico: incisione retroauricolare con estensione posteriore verso la punta della mastoide. Ciò consente un rapido accesso al canale acustico interno, al nervo facciale e al tumore.
  - Retrosigmoideo: incisione suboccipitale che espone i seni trasversi e sigmoidali, seguita da una successiva manipolazione cerebellare che espone il canale acustico interno(35).

Si specifica inoltre che un paziente considerato nello studio, eleggibile in quanto innestato, sia stato sottoposto a petrossectomia subtotale a scopo di exeresi di una recidiva, mentre la prima operazione di resezione di NA era stata fatta con approccio translabirintico.

- Durata dell'intervento (min);
- Sacrificio del nervo facciale e sua motivazione (adesione del NA al nervo facciale, dimensioni eccessive del NA, per permettere la preservazione dell'AICA, se sezionato durante l'emostasi, se coinvolgimento da parte del tumore del nervo facciale stesso);
- Eventuale ricostruzione e nervo donatore (tutti gli innesti considerati derivano da interposizione del nervo grande auricolare);
- Numero di giorni di ricovero;
- Eventuali complicanze insorte nel periodo peri-operatorio (liquorrea, febbre, edema cerebellare, instabilità).

#### **7.3.4 Valutazione del nervo facciale**

Per tutti i pazienti della coorte è stata analizzata la funzione del nervo facciale dal punto di vista clinico sia nella fase di studio pre-operatoria sia successivamente all'intervento chirurgico.

Su tutti i pazienti inoltre è stato eseguito il monitoraggio intraoperatorio del nervo facciale mediante un sistema di monitoraggio dell'integrità nervosa EMG a 4 canali NIM-response 3.0 (Ref. 8,253,002, Medtronic ENT, Jacksonville, USA). Quattro elettrodi a coppia bipolare subdermici ( Ref. 534643, Inomed Medizintechnik GmbH, Emmendingen, Germany) sono stati posizionati nei muscoli frontale, orbicolare degli occhi, orbicolare delle labbra e mento. Una sonda monopolare, dritta, flessibile con punta di diametro 1,4 mm (Ref. 525608, Inomed Medizintechnik GmbH, Emmendingen, Germany) è stata utilizzata per stimolare il nervo.

#### **Valutazione pre-operatoria**

La funzione del nervo facciale preoperatoria è stata valutata clinicamente secondo il sistema di classificazione di House-Brackmann (HB), una scala di sei punti con

il grado I che è normale e il grado VI che è una paralisi flaccida. Qualsiasi riduzione del punteggio indica il miglioramento della paralisi facciale(145).

La valutazione pre-operatoria è stata completata tramite EMG ad ago; si specifica come quest'ultimo esame non sia stato svolto presso l'UOC di Otorinolaringoiatria dell'Azienda Ospedaliera di Padova, ma che i pazienti siano stati indirizzati a centri esterni.

Quando la paralisi del FN era evidente preoperatoriamente, è stata registrata la durata tra l'insorgenza dei sintomi e l'intervento chirurgico.

### **Valutazione post-operatoria**

La valutazione clinica del nervo facciale postoperatoria è stata registrata con la scala HB sia alla dimissione che successivamente all'ultimo follow-up, per soddisfare lo scopo dello studio di un confronto a lungo termine. Al controllo più recente di follow-up, la valutazione HB è stata integrata dal Sistema di Gradazione Facciale di Sunnybrook (SFGS); sono stati riportati il guadagno di simmetria a riposo e la presenza di sincinesie.

Nella scala SFGS il punteggio finale (composito) deriva dal totale dei movimenti volontari meno il punteggio totale della simmetria a riposo e della sincinesia totale. Il punteggio varia da 0 a 100, dove 0 indica una paralisi totale e 100 una funzione facciale normale. Ogni incremento del punteggio indica un miglioramento della paralisi facciale(145).

E' stata condotta inoltre un'EMG ad ago post-operatoria; come per l'EMG ad ago pre-operatoria, è stata svolta presso centri esterni all'Azienda Ospedaliera di Padova.

### **Valutazione elettromiografica di superficie (sEMG)**

All'ultimo follow up, per il monitoraggio della funzionalità del NF è stata impiegata l'elettromiografia di superficie (sEMG), tramite un dispositivo EMG senza fili multi-canale Wave Plus Wireless con sensori Mini Wave Infinity bipolari (Cometa Systems, Bareggio, Italia). Ogni sensore era dotato di elettrodi Ag/AgCl Kendall ARBO H124SG (Cardinal Health, Dublin, OH, USA). Per ridurre il cross-talk e massimizzare il rapporto segnale-rumore, la distanza tra gli elettrodi è stata fissata

a 8 mm, orientando gli elettrodi parallelamente alle fibre del muscolo testato. Ogni gruppo muscolare è stato testato contemporaneamente sia sul lato affetto che sul lato sano contro laterale.

I muscoli testati, con i relativi compiti di movimento (come derivato dalla sequenza della scala di Sunnybrook) ripetuti in due trial per movimento, erano i seguenti:

1. Mentalis (chiusura delle labbra);
2. Levator labii alaeque nasi (sguardo irato);
3. Zygomatico/risorio (sorriso con la bocca aperta);
4. Orbicularis oculi (chiusura degli occhi);
5. Frontalis (rughe della fronte)(120).

La scelta di tali muscoli rispecchia i gruppi funzionali testati nella valutazione clinica mediante la scala Sunnybrook. Ciascun gruppo funzionale muscolare è stato testato contemporaneamente sull'emivolto affetto e su quello controlaterale, utilizzando due canali del sistema EMG.

L'acquisizione del segnale elettromiografico per ciascun gruppo muscolare è avvenuta in condizioni di riposo e durante l'esecuzione dei movimenti facciali previsti per la valutazione mediante scala Sunnybrook. In particolare, sono stati previsti i seguenti movimenti

1. Protrusione delle labbra (mentalis/componente inferiore dell'orbicularis oris)
2. Ringhio/smorfia minacciosa (levator labii alaeque nasi)
3. Sorriso a bocca aperta (zigomatico/risorio)
4. Chiusura delle palpebre (orbicularis oculi)
5. Corrugamento della fronte (frontalis).

Ciascuno di questi movimenti è stato effettuato alla massima intensità di contrazione volontaria senza che venissero significativamente reclutati gruppi muscolari anatomicamente prossimi, ma funzionalmente eterogenei. Ogni contrazione volontaria di ciascun gruppo muscolare è stata ripetuta tre volte per ogni acquisizione elettromiografica.

I tracciati elettromiografici raccolti secondo il protocollo sopra descritto sono stati analizzati quantitativamente utilizzando il software EMG and Motion Tools (Cometa Systems, Bareggio, MI, Italia). Per la valutazione della simmetria dei pattern di attività elettromiografica di ciascun gruppo muscolare, i tracciati EMG acquisiti con due canali (uno per il lato sano e l'altro in corrispondenza di quello affetto) sono stati analizzati simultaneamente.

I tracciati elettromiografici grezzi sono stati sottoposti a un processo di smoothing basato sulla radice della media quadratica (RMS). Su ciascuna parte del tracciato corrispondente a una contrazione volontaria, è stato calcolato l'integrale dei valori di voltaggio EMG (IEMG). Il rapporto tra tale valore e la durata in secondi del periodo di contrazione analizzato ha fornito il valore medio di ampiezza del segnale EMG.

Per consentire il confronto inter- e intra-individuale delle attività dei singoli muscoli facciali, è stata calcolata la percentuale di attività di tali muscoli dal lato affetto, rispetto a quello sano. Sono stati inoltre creati degli indici di asimmetria (AI) basati sul confronto tra lato sano e lato affetto in termini di ampiezza del segnale mioelettrico, secondo la seguente formula:

$$AI_A = \frac{A_{sano} - A_{affetto}}{A_{sano} + A_{affetto}}$$

#### **7.4 Riabilitazione logopedica**

Per ogni paziente è stato valutato l'avvio di una riabilitazione logopedia (massaggi oro-facciali specifici, esercizi di propriocezione ed esercizi oro-facciali isometrici ed isotonicici accompagnati da feedback visivo, tattile, propriocettivo e cinestetico) e/o fisioterapica.

#### **7.5 Trattamenti chirurgici funzionali / di correzione**

Sono stati inoltre raccolti i dati relativi ad eventuali trattamenti chirurgici di correzione statica con posizionamento di pesetto palpebrale eseguiti dai pazienti con deficit post-operatorio del nervo.

## 7.6 Valutazione funzionale e dell'alimentazione

A completamento dell'analisi delle funzioni ancora compromesse nel paziente innestato di nervo facciale, è stato somministrato il questionario di autovalutazione Indice di Disabilità Facciale, a cui è stata aggiunta una sezione Oro-alimentare. L'Indice di Disabilità Facciale utilizzato è stato il Facial Disability Index (FDI)(150) tradotto e validato da pavese nel 2014 (151); si compone di due sotto-scale (Funzione Fisica e Funzione Sociale) ciascuna contenente 5 items. Ogni item ha un punteggio da 0 a 6 (0= molte difficoltà; 6=nessuna difficoltà), che sommato determina un punteggio convertito in centesimi per ogni sotto-scala, attribuendo valore 100 all'assenza di disabilità. La sezione Oro-alimentare aggiunta (*Fig 7.6-1*) ha lo scopo di approfondire l'analisi delle abilità deglutitorie dei pazienti.

| FUNZIONE FISICA   |  |  |  |   |  |
|---|--|--|--|---|--|
| 1. Quanta difficoltà ha avuto nel tenere il cibo in bocca, muovere il cibo all'interno della bocca o fare aderire il cibo alla guancia mentre mangia? |  |  |  |   |  |
| <input type="radio"/> nessuna difficoltà  | <input type="radio"/> piccola difficoltà | <input type="radio"/> qualche difficoltà | <input type="radio"/> molta difficoltà | <input type="radio"/> non l'ho fatto:<br>• per motivi di salute<br>• per altri motivi |  |
| 2. Quanta difficoltà ha avuto nel bere da una tazza? In genere ho bevuto con:   |  |  |  |   |  |
| <input type="radio"/> nessuna difficoltà  | <input type="radio"/> piccola difficoltà | <input type="radio"/> qualche difficoltà | <input type="radio"/> molta difficoltà | <input type="radio"/> non l'ho fatto:<br>• per motivi di salute<br>• per altri motivi |  |
| 3. Quanta difficoltà ha avuto nel pronunciare specifici suoni parlando? In genere ho parlato con:   |  |  |  |   |  |
| <input type="radio"/> nessuna difficoltà  | <input type="radio"/> piccola difficoltà | <input type="radio"/> qualche difficoltà | <input type="radio"/> molta difficoltà | <input type="radio"/> non l'ho fatto:<br>• per motivi di salute<br>• per altri motivi |  |
| 4. Quanta difficoltà ha avuto con l'occhio che lacrima eccessivamente o che diventa secco? In genere ho avuto:  |  |  |  |   |  |
| <input type="radio"/> nessuna difficoltà  | <input type="radio"/> piccola difficoltà | <input type="radio"/> qualche difficoltà | <input type="radio"/> molta difficoltà | <input type="radio"/> non l'ho fatto:<br>• per motivi di salute<br>• per altri motivi |  |
| 5. Quanta difficoltà ha avuto nel lavarsi i denti o sciacquarsi la bocca? In genere l'ho fatto con:   |  |  |  |   |  |
| <input type="radio"/> nessuna difficoltà  | <input type="radio"/> piccola difficoltà | <input type="radio"/> qualche difficoltà | <input type="radio"/> molta difficoltà | <input type="radio"/> non l'ho fatto:<br>• per motivi di salute<br>• per altri motivi |  |

| FUNZIONE SOCIALE   |                                    |                                   |                                       |                                 |                           |
|--|------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|---------------------------|
| 6. Per quanto tempo si è sentito calmo e in pace?  |                                    |                                   |                                       |                                 |                           |
| <input type="radio"/> sempre   | <input type="radio"/> quasi sempre | <input type="radio"/> molto tempo | <input type="radio"/> parte del tempo | <input type="radio"/> quasi mai | <input type="radio"/> mai |
| 7. Quante volte si è isolato dalle persone intorno a Lei?  |                                    |                                   |                                       |                                 |                           |
| <input type="radio"/> sempre   | <input type="radio"/> quasi sempre | <input type="radio"/> molto tempo | <input type="radio"/> parte del tempo | <input type="radio"/> quasi mai | <input type="radio"/> mai |
| 8. Quante volte si è arrabbiato con le persone intorno a Lei?  |                                    |                                   |                                       |                                 |                           |
| <input type="radio"/> sempre   | <input type="radio"/> quasi sempre | <input type="radio"/> molto tempo | <input type="radio"/> parte del tempo | <input type="radio"/> quasi mai | <input type="radio"/> mai |
| 9. Quante volte si è svegliato presto la mattina o molte volte durante il sonno notturno?  |                                    |                                   |                                       |                                 |                           |
| <input type="radio"/> sempre   | <input type="radio"/> quasi sempre | <input type="radio"/> molto tempo | <input type="radio"/> parte del tempo | <input type="radio"/> quasi mai | <input type="radio"/> mai |
| 10. Quante volte la Sua funzione facciale Le ha impedito di uscire a mangiare, fare spese o partecipare ad attività familiari e sociali? |                                    |                                   |                                       |                                 |                           |
| <input type="radio"/> sempre   | <input type="radio"/> quasi sempre | <input type="radio"/> molto tempo | <input type="radio"/> parte del tempo | <input type="radio"/> quasi mai | <input type="radio"/> mai |

| FUNZIONE ORO-ALIMENTARE   |  |   |   |   |   |
|---|--|---|---|---|---|
| 11. Quante difficoltà ha riscontrato nel gestire i cibi solidi (cracker, biscotti, pasta)?                                    |  |   |   |   |   |
| <input type="radio"/> nessuna difficoltà  | <input type="radio"/> piccola difficoltà | <input type="radio"/> qualche difficoltà: affaticamento | <input type="radio"/> necessario l'utilizzo di strategie per mangiare i cibi solidi                     | <input type="radio"/> molte difficoltà: non riesco a masticare il cibo solido | <input type="radio"/> evito di mangiare cibi solidi |
| Quando mangia preferisce masticare da un solo lato?   |  |   |   |   |   |
| <input type="radio"/> no  |  | <input type="radio"/> lato sano                         | <input type="radio"/> lato paralizzato  |   |   |
| Dopo aver deglutito le rimangono dei residui del cibo in bocca?   |  |   |   |   |   |
| <input type="radio"/> no  |  | <input type="radio"/> lato sano                         | <input type="radio"/> lato paralizzato  |   |   |
| 12. Quando mangia cibi solidi le esce cibo dalla bocca?   |  |   |   |   |   |
| <input type="radio"/> mai   | <input type="radio"/> raramente          | <input type="radio"/> a volte                           | <input type="radio"/> spesso  | <input type="radio"/> quasi sempre  | <input type="radio"/> sempre                        |
| Utilizza strategie per evitare la fuoriuscita del cibo?   |  |   |   |   |   |
| <input type="radio"/> no  |  | <input type="radio"/> sì specificare quali _____        |   |   |   |
| 13. Quante difficoltà ha riscontrato nel gestire i liquidi?   |  |   |   |   |   |
| <input type="radio"/> nessuna difficoltà  | <input type="radio"/> piccola difficoltà | <input type="radio"/> qualche difficoltà: affaticamento | <input type="radio"/> necessario di l'utilizzo di ausili diversi dal bicchiere, specificare cosa: _____ | <input type="radio"/> molte difficoltà: non riesco a bere i liquidi           | <input type="radio"/> evito di bere i liquidi       |
| 14. Quando beve, le esce liquido dalla bocca?   |  |   |   |   |   |
| <input type="radio"/> mai   | <input type="radio"/> raramente          | <input type="radio"/> a volte                           | <input type="radio"/> spesso  | <input type="radio"/> quasi sempre  | <input type="radio"/> sempre                        |
| Utilizza strategie per evitare la fuoriuscita del cibo?   |  |   |   |   |   |
| <input type="radio"/> no  |  | <input type="radio"/> sì specificare quali _____        |   |   |   |
| 15. Quando mangia cibi semiliquidi (yoghurt da bere, crema di verdure) o semisolidi (budino, purè), le esce cibo dalla bocca? |  |   |   |   |   |
| <input type="radio"/> mai   | <input type="radio"/> raramente          | <input type="radio"/> a volte                           | <input type="radio"/> spesso  | <input type="radio"/> quasi sempre  | <input type="radio"/> sempre                        |

Figura 7.6-1: FDI modificato a cui è stata aggiunta la sezione Oro-Alimentare. Immagine presa dal questionario usato negli ambulatori di logopedia presso l'Azienda Ospedaliera di Padova (AOPD), reparto di Otoneurologia.

## 7.7 Analisi statistica

Sono state eseguite statistiche descrittive inerenti alla distribuzione delle variabili demografiche, patologiche, cliniche ed elettromiografiche dei pazienti inclusi.

Le differenze fra le distribuzioni delle variabili continue sono state indagate mediante il test di Mann-Whitney. Laddove indicato, è stato applicato inoltre, per le variabili categoriche, anche il test esatto di Fisher.

Le correlazioni fra variabili continue sono state indagate mediante il modello di Spearman, mentre la loro associazione con la probabilità di outcome dicotomici è stata testata mediante regressione logistica.

Le analisi statistiche sono state effettuate mediante il software Stata 16.1 (College Station, Texas, USA), assumendo come livello di significatività statistica p-Values inferiori a 0,05.

## 8. RISULTATI

### 8.1 Dati demografici e clinici al momento dell'intervento di exeresi di NA

L'oggetto di questo studio è un gruppo di 16 pazienti a cui è stata a tutti confermata la diagnosi istologica di schwannoma vestibolare e sono stati conseguentemente sottoposti a intervento di exeresi di NA, le cui caratteristiche demografiche e della neoplasia sono riportate nella *Tabella 1*. La durata mediana dell'intervento è stata di 545,2 minuti (IQR: 499,5-631,3 minuti), e gli approcci chirurgici utilizzati sono stati l'approccio translabirintico (14 pazienti, 87,5%), retrosigmoideo (1 paziente, 6,3%) e petrosectomia subtotale (1 paziente, 6,3%, con recidiva di NA, precedentemente trattato con approccio translabirintico). Il ricovero post-operatorio ha avuto una durata di mediana di 9,5 giorni (IQR: 8,5-10 giorni).

| <b>Caratteristiche dei pazienti all'intervento di exeresi di NA</b> |                  | <b>N=16</b> |
|---|------------------|-------------|
| <b>Sesso</b>  |                  |             |
| Femmina, n° (%)   | 8 (50,0%)        |             |
| Maschio, n° (%)   | 8 (50,0%)        |             |
| <b>Età all'intervento, mediana (IQR)</b>                            | 65,0 (48,0-62,5) |             |
| <b>Dimensioni del NA, mediana (IQR)</b>                             | 22,0 (19,0-27,5) |             |
| <b>Classificazione di Koos</b>                                      |                  |             |
| Grado I, n° (%)   | 0 (0,0%)         |             |
| Grado II, n° (%)  | 5 (31,3%)        |             |
| Grado III, n° (%)   | 10 (62,5%)       |             |
| Grado IV, n° (%)  | 1 (6,3%)         |             |
| <b>Presenza di complicanze post-operatorie, n° (%)</b>              | 4 (25,0%)        |             |
| <b>House-Brackmann Scale (HBS) alla dimissione, mediana (IQR)</b>   | 5,0 (5,0-5,5)    |             |

*Tabella 1: caratteristiche demografiche e cliniche della popolazione oggetto di studio al momento dell'intervento di exeresi di Na*

In tutti i pazienti inclusi (vedasi sez. 7.1.2) il nervo facciale era stato sacrificato intraoperatoriamente e ricostruito con innesto, a causa delle seguenti motivazioni:

- Adesione della neoplasia al nervo facciale (12 pazienti, 75,0%);
- Dissezione della neoplasia in tumore Koos 4 (1 paziente, 6,3%);
- Sezione del nervo durante manovre di preservazione dell'AICA (1 paziente, 6,3%);
- Sezione del nervo durante manovre di emostasi (1 paziente, 6,3%);
- Riscontro intraoperatorio di origine della neoplasia a carico del nervo facciale (1 paziente, 6,3%).

Tutti i pazienti sono andati incontro a riparazione del nervo facciale tramite innesto nervoso di nervo grande auricolare. In 4 pazienti sui 16 inclusi (25%) sono state riscontrate complicanze post-operatorie, tra cui febbre, liquorrea dall'incisione chirurgica, instabilità emodinamica, edema cerebellare.

Il grado mediano della House-Brackmann Scale alla dimissione è stato di 5,0 (IQR: 5,0-5,5), vedasi anche *Tabella 1*.

## 8.2 Dati clinici ed elettrofisiologici pre-operatori

13 pazienti (81,3%) avevano dati di EMG ad ago pre-operatori disponibili. Di questi, 8 (50%) presentavano alterazioni EMG della funzionalità del nervo facciale. La *Tabella 2* riassume le caratteristiche della paralisi facciale pre-intervento: HBS, durata della paralisi e l'eventuale presenza di segni clinici evidenti di danno nervoso.

| Caratteristiche della paralisi facciale pre-intervento        | N=16          |
|---|---------------|
| Presenza di alterazioni all'EMG ad ago pre-operatorio, n° (%) | 8 (50%)       |
| HBS pre-operatorio, mediana (IQR)                             | 1,0 (1,0-1,5) |
| Danno clinico evidente, n° (%)                                | 4 (25%)       |
| Sofferenza subclinica, n° (%)                                 | 8 (50%)       |
| Durata della paralisi pre-operatoria in mesi, mediana (IQR)   | 0,0 (0,0-1,0) |

*Tabella 2: Dati clinici e elettrofisiologici pre-operatori della paralisi facciale*

### 8.3 Dati clinici ed elettrofisiologici ad ago e di superficie post-operatori all'ultimo follow-up

Dopo un follow-up mediano di 71,5 (37-99) mesi dall'intervento, 15 pazienti su 16 si presentavano vivi, senza recidiva di malattia, mentre uno era deceduto per altre cause. Sono stati valutate le scale House-Brackmann Scale e Sunnybrook Facial Grading System (SFGS), i cui valori di quest'ultima sono suddivisi in valutazione clinica a riposo, in movimento e della presenza di sincinesia; i valori sono riportati nella *Tabella 3*. A quest'ultimo follow-up è stata raggiunta una simmetria facciale a riposo in 4 pazienti (26,7%).

| <b>Ultimo follow-up</b>   | <b>N=15</b>      |
|---|------------------|
| <b>Mesi trascorsi dall'intervento all'ultimo follow-up, mediana (IQR)</b> | 71,5 (37,0-99,0) |
| <b>HBS, mediana (IQR)</b>   | 3,0 (3,0-4,5)    |
| <b>Sunnybrook Facial Grading System (SFGS) a riposo, mediana (IQR)</b>    | 5,0 (5,0-15,0)   |
| <b>SFGS in movimento, mediana (IQR)</b>                                   | 52,0 (50,0-63,0) |
| <b>SFGS sincinesie, mediana (IQR)</b>                                     | 3,0 (1,5-6,0)    |
| <b>SFGS totale, mediana (IQR)</b>   | 44,0 (32,5-48,0) |

*Tabella 3: valutazione clinica della paralisi facciale post-operatoria all'ultimo follow up.*

In concomitanza con la valutazione clinica, all'ultimo follow-up è stata svolta un'EMG di superficie in 11 pazienti (73,3%). Si riportano i valori riscontrati all'sEMG nella *Tabella 4* e nelle *Fig. 8.3-1* e *8.3-2*.

| <b>Ai-F</b><br><b>N = 10</b>                  | <b>F%</b><br><b>N = 10</b>                       | <b>Ai-O</b><br><b>N = 8</b>                   | <b>O%</b><br><b>N = 10</b>                        | <b>Ai-A</b><br><b>N = 10</b>                  | <b>A%</b><br><b>N = 10</b>                       | <b>Ai-Z</b><br><b>N = 10</b>                     | <b>Z%</b><br><b>N = 10</b>                        | <b>Ai-M</b><br><b>N = 11</b>                    | <b>M%</b><br><b>N = 11</b>                        | <b>MediaAi</b><br><b>N = 8</b>                | <b>Media%</b><br><b>N = 8</b>                    |
|---|--|---|---|---|--|--|---|---|---|---|--|
| 0,55  | 28,96  |   |   | 0,48  | 35,22  | -0,05  | 111,14  | 0,58  | 26,86   |   |  |
| -0,07   | 116,03   | 0,99  | 50,15   | -0,03   | 106,78   | -0,03  | 107,09  | 0,56  | 28,59   | 0,28  | 81,73  |
| 0,30  | 53,96  | -0,52   | 206,76  | 0,13  | 76,79  | 0,77   | 12,96   | 0,04  | 92,23   | 0,14  | 88,54  |
| 0,52  | 31,90  |   |   | 0,35  | 48,16  | -0,17  | 140,83  | -0,12   | 126,91  |   |  |
| 0,60  | 24,90  | 1,56  | 39,09   | -0,03   | 105,81   | -0,16  | 137,40  | -0,01   | 101,66  | 0,39  | 81,77  |
| 0,53  | 30,88  | 0,86  | 53,88   | 0,61  | 24,51  | 0,71   | 16,66   | 0,51  | 32,47   | 0,64  | 31,68  |
| 0,22  | 64,12  | -0,34   | 150,41  | 0,47  | 36,16  | 0,21   | 65,52   | 0,33  | 49,90   | 0,18  | 73,22  |
|   |  |   |   |   |  |  |   | -0,40   | 235,77  |   |  |
| 0,32  | 51,19  | 0,59  | 62,85   | 0,28  | 56,01  | 0,07   | 87,39   | -0,26   | 170,62  | 0,20  | 85,61  |
| 0,25  | 60,44  | 2,56  | 28,08   | 0,63  | 22,35  | -0,09  | 120,32  | 0,39  | 44,19   | 0,75  | 55,08  |
| 0,76  | 13,67  | 0,79  | 55,89   | 0,25  | 59,41  | 0,47   | 35,97   | 0,82  | 9,93  | 0,62  | 34,7   |
| <b>0,42</b><br><b>(0,25-</b><br><b>0,55)*</b> | <b>41,55</b><br><b>(28,96-</b><br><b>60,44)*</b> | <b>0,83</b><br><b>(0,13-</b><br><b>1,28)*</b> | <b>54,89</b><br><b>(44,62-</b><br><b>106,63)*</b> | <b>0,41</b><br><b>(0,05-</b><br><b>0,50)*</b> | <b>52,09</b><br><b>(29,87-</b><br><b>68,10)*</b> | <b>0,002 (-</b><br><b>0,13-</b><br><b>0,59)*</b> | <b>97,24</b><br><b>(26,32-</b><br><b>115,73)*</b> | <b>0,04 (-</b><br><b>0,19-</b><br><b>0,54)*</b> | <b>44,19</b><br><b>(27,73-</b><br><b>114,29)*</b> | <b>0,34</b><br><b>(0,19-</b><br><b>0,63)*</b> | <b>77,48</b><br><b>(44,89-</b><br><b>83,69)*</b> |

Tabella 4: Valori riscontrati all'EMG di superficie. Abbreviazioni: frontalis (F), orbicularis oculi (O), levator labii superioris alaeque nasi (A), zigomatico (Z), mentalis (M), Asimmetry Index (Ai), valori di attività percentuali del lato affetto rispetto al sano (l'iniziale del muscolo e "%"). I numeri contrassegnati con "\*" corrispondono ai valori della mediana (IQR) per ogni colonna.

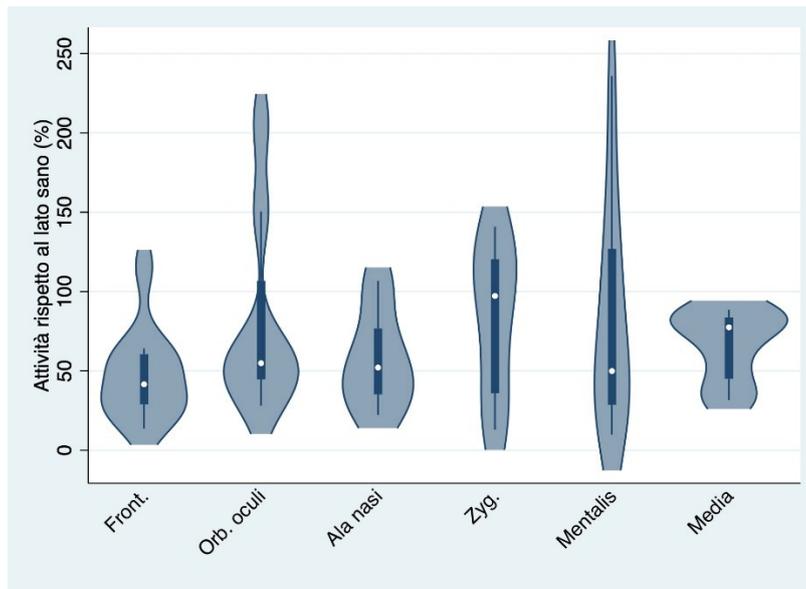


Figura 8.3-1: Distribuzione dei valori di attività percentuale dei singoli muscoli del lato affetto rispetto al lato sano, e della loro media per ogni paziente, riscontrati all'sEMG.

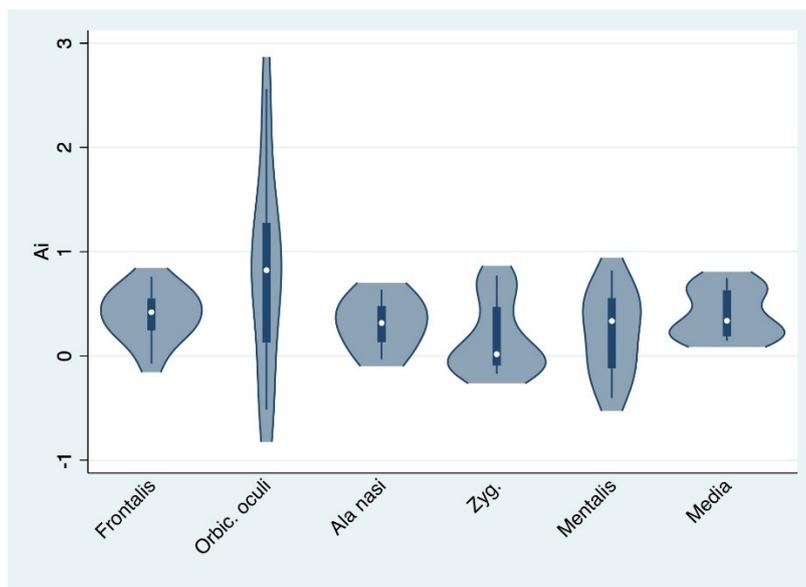


Figura 8.3-2: Distribuzione dei valori degli Asimmetry Index dei singoli muscoli, e della loro media per ogni paziente, riscontrati all'sEMG.

Sono state inoltre svolte indagini elettromiografiche ad ago in 13 pazienti su 15 (86,7%) per valutare la presenza di re-innervazione a seguito dell'innesto nervoso (Tabella 5).

| <b>EMG ad ago post-operatoria</b>   |  | <b>N=13</b>   |
|---|--|---------------|
| <b>Mesi trascorsi dall'intervento allo svolgimento dell'EMG ad ago, mediana (IQR)</b> |  | 6,0 (4,0-7,5) |
| <b>Presenza di re-innervazione, n° (%)</b>  |  | 6 (46,2%)     |

Tabella 5: EMG ad ago post-operatorie

#### 8.4 Strategie riabilitative e Facial Disability Score (FDI)

Dopo l'interposizione dell'innesto di facciale, il 73,3% dei pazienti ha seguito un percorso riabilitativo tramite logopedia, fisiochinesiterapia o entrambe. Inoltre, tutti i pazienti valutati all'ultimo follow-up (N=15) sono stati sottoposti a intervento di posizionamento di un pesetto palpebrale (1,2 o 1,4 grammi), per migliorare la chiusura della palpebra.

La valutazione dell'impatto della paralisi facciale sulla qualità di vita è stata analizzata tramite il Facial Disability Index (FDI) modificato, tramite implementazione di una sezione riguardo la Funzione Alimentare, oltre che Fisica e Sociale (Tabella 6).

| <b>Riabilitazione e valutazione del Facial Disability Index N=15 (FDI)</b> |                  |
|--|------------------|
| <b>Pazienti che hanno svolto riabilitazione (FKT o logopedia), n° (%)</b>  | 11 (73,3%)       |
| <b>FDI Funzione Fisica*, mediana (IQR)</b>                                 | 60,0 (55-72,5)   |
| <b>FDI Funzione Sociale*, mediana (IQR)</b>                                | 62,0 (48,0-84,0) |
| <b>FDI Funzione Alimentare*, mediana (IQR)</b>                             | 72,5 (65,0-82,5) |

Tabella 6: dati ottenuti dal questionario Facial Disability Index (FDI). \*dati disponibili su 10 pazienti

#### 8.5 Associazione tra dati elettromiografici di superficie e score clinici

I parametri elettromiografici di superficie presi in considerazione sono stati l'Asimmetry Index (Ai) dei singoli muscoli e la media totale dei suoi valori

(MediaAi), e la percentuale di azione del lato affetto rispetto al lato sano, sempre sia dei singoli muscoli che la media totale dei suoi valori (Media%).

Le *Tabelle 7 e 8* riportano i coefficienti di correlazione rho di Spearman e i rispettivi p-Value, in relazione ai confronti tra i dati sEMG e gli score clinici (Sunnybrook Facial Grading System (SBS) e House-Brackmann Score (HBS)).

|   | Muscolo                    | SFGS totale       |               | HBS               |               |
|---|----------------------------|-------------------|---------------|-------------------|---------------|
|   |                            | Spearman's $\rho$ | p-Value       | Spearman's $\rho$ | p-Value       |
| <b>Percentuale di azione del lato affetto rispetto al lato sano</b> | Frontalis                  | -0,1277           | 0,7253        | 0,0870            | 0,8110        |
|   | Orbicularis Oculi          | 0,5270            | 0,1796        | -0,5040           | 0,2029        |
|   | Levator labii alaeque nasi | 0,2553            | 0,4765        | <b>-0,6963</b>    | <b>0,0253</b> |
|   | Zigomatico                 | -0,3708           | 0,2915        | -0,0870           | 0,8110        |
|   | Mentalis                   | <b>-0,6925</b>    | <b>0,0182</b> | 0,2031            | 0,5492        |
|   | Media%                     | 0,0599            | 0,8880        | -0,6299           | 0,0941        |
|   | MediaAi                    | -0,5030           | 0,2039        | <b>0,7559</b>     | <b>0,0300</b> |
| <b>Asimmetry Index</b>  | Frontalis                  | 0,1277            | 0,7253        | -0,0870           | 0,8110        |
|   | Orbicularis Oculi          | -0,5270           | 0,1796        | 0,5040            | 0,2029        |
|   | Levator labii alaeque nasi | -0,2553           | 0,4765        | <b>0,6963</b>     | <b>0,0253</b> |
|   | Zigomatico                 | 0,3708            | 0,2915        | 0,0870            | 0,8110        |
|   | Mentalis                   | <b>0,6925</b>     | <b>0,0182</b> | -0,2031           | 0,5492        |
|   | Media%                     | 0,0599            | 0,8880        | -0,6299           | 0,0941        |
|   | MediaAi                    | -0,5030           | 0,2039        | <b>0,7559</b>     | <b>0,0300</b> |

Tabella 7: correlazione tra valori all'sEMG e gli score clinici SFGS e HBS.

|                | SFGS a riposo     |         | SFGS in movimento |         |
|----------------|-------------------|---------|-------------------|---------|
|                | Spearman's $\rho$ | p-Value | Spearman's $\rho$ | p-Value |
| <b>Media%</b>  | -0,1277           | 0,7631  | 0,3172            | 0,4440  |
| <b>MediaAi</b> | 0,2809            | 0,5003  | -0,5855           | 0,1272  |

Tabella 8: correlazione tra Media% e MediaAi e SFGS s riposo e in movimento

Da questi dati, si evidenziano come statisticamente significative (p-Value <0,05):

- La correlazione negativa (Spearman's  $\rho$  = -0,6963, p-Value=0,0253) tra il valore percentuale di azione del lato affetto del muscolo Levator labii alaeque nasi e il punteggio HBS;

- La correlazione positiva (Spearman's  $\rho = 0,6963$ , p-Value = 0,0253) tra l'Ai del muscolo Levator labii alaeque nasi e il punteggio HBS;
- La correlazione negativa (Spearman's  $\rho = -0,6925$ , p-Value = 0,0182) tra il valore percentuale di azione del lato affetto del muscolo Mentalis e il punteggio SFGS totale;
- La correlazione positiva (Spearman's  $\rho = 0,6925$ , p-Value = 0,0182) tra l'Ai del muscolo Mentalis e il punteggio SFGS totale;
- La correlazione positiva (Spearman's  $\rho = 0,7559$ , p-Value = 0,0300) tra la mediaAi e il punteggio HBS;

Si avvicina alla significatività statistica (p-Value = 0,094) anche la correlazione negativa (Spearman's  $\rho = -0,6299$ ) tra la Media% e il punteggio HBS.

Inoltre, è stato approfondito il rapporto tra i valori ottenuti all'sEMG e la presenza di un punteggio HBS basso (< 4) o alto ( $\geq 4$ ) (test di Mann-Whitney). La *Tabella 9* ne riporta i risultati, dove è stata evidenziata una correlazione statisticamente vicina alla significatività (p-Value = 0.0526) in particolare tra i valori all'sEMG (Ai e % di azione del lato affetto) del muscolo Orbicularis Oculi e i suoi rispettivi punteggi HBS. Lo stesso è stato trovato tra il valore della MediaAi e il punteggio HBS.

|                        | <b>Muscolo</b>             | <b>TotMediana (IQR)</b> | <b>HBS &lt; 4, Mediana (IQR)</b> | <b>HBS <math>\geq</math> 4, Mediana (IQR)</b> | <b>p-Value</b> |
|------------------------|----------------------------|-------------------------|----------------------------------|---|----------------|
| <b>Asimmetry Index</b> | Frontalis                  | 0,42 (0,25-0,55)        | 0,32 (0,22-0,55)                 | 0,53 (0,25-0,60)                              | 0,5688         |
|                        | Orbicularis Oculi          | 0,83 (0,13-1,28)        | 0,59 (-0,42, 0,89)               | 1,56 (0,86-2,56)                              | <b>0,0526</b>  |
|                        | Levator labii alaeque nasi | 0,41 (0,05-0,50)        | 0,28 (0,13-0,47)                 | 0,61 (-0,03-0,63)                             | 0,3051         |
|                        | Zigomatico                 | 0,002 (-0,13-0,59)      | 0,07 (-0,05-0,47)                | -0,09 (-0,16-0,71)                            | 0,5688         |
|                        | Mentalis                   | 0,04 (-0,19-0,54)       | 0,33 (-0,12-0,58)                | 0,45 (-0,30-0,48)                             | 0,4487         |

|   |                            |                      |                      |                       |               |
|---|----------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|---------------|
|   | MediaAi                    | 0,34 (0,19-0,63)     | 0,20 (0,15-0,24)     | 0,64 (0,39-0,75)      | <b>0,0526</b> |
| <b>% di azione del lato affetto rispetto al lato sano</b> | Frontalis                  | 41,55 (28,96-60,44)  | 52,19 (28,96-64,12)  | 30,88 (24,90-60,44)   | 0,5688        |
|   | Orbicularis Oculi          | 54,89 (44,62-106,63) | 62,85 (55,89-150,41) | 39,09 (28,08-53,88)   | <b>0,0526</b> |
|   | Levator labii alaeque nasi | 52,09 (29,87-68,10)  | 56,01 (36,16-76,79)  | 24,51 (22,35-105,81)  | 0,3051        |
|   | Zigomatico                 | 97,24 (26,32-115,73) | 87,39 (52,38-118,56) | 120,32 (16,66-137,40) | 0,5688        |
|   | Mentalis                   | 44,19 (27,73-114,29) | 49,90 (26,86-126,91) | 72,93 (35,40-202,24)  | 0,4497        |
|   | Media%                     | 77,48 (44,89-83,69)  | 81,73 (73,22-88,54)  | 55,08 (31,68-81,77)   | 0,2967        |

Tabella 9: Test di Mann-Whitney per rapportare i valori ottenuti all'sEMG e la presenza di un valore HBS alto o basso.

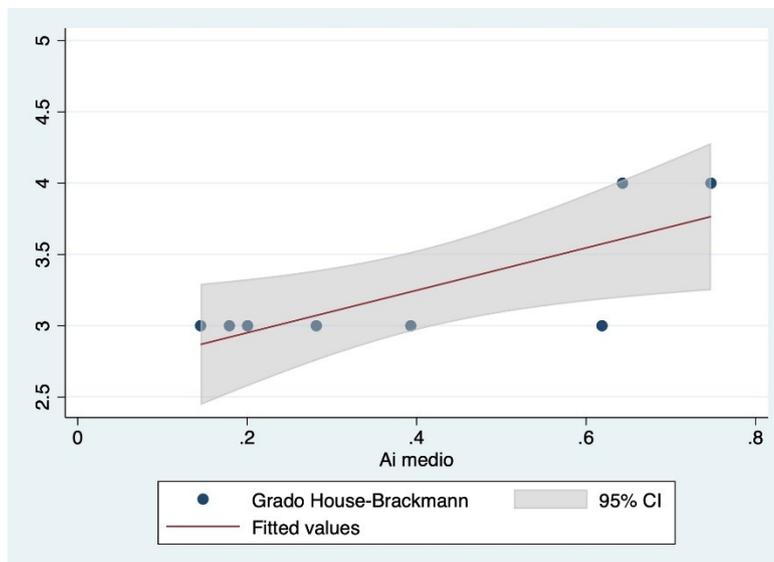


Figura 8.5-1: Associazione tra i punteggi HBS e i valori della media degli Asimmetry Index.

## 8.6 Associazione tra i dati elettromiografici di superficie e il Facial Disability Index

E' stata studiata la correlazione tramite la rho di Spearman tra i singoli punteggi del FDI (Funzione Fisica, Sociale e Alimentare) e i valori ottenuti dall'sEMG (Ai e

valore percentuale di azione del lato affetto rispetto al lato sano dei singoli muscoli) (Tabella 10).

|   | Muscolo                    | FDI Funzione Fisica |               | FDI Funzione Sociale |         | FDI Funzione Alimentare |               |
|---|----------------------------|---------------------|---------------|----------------------|---------|-------------------------|---------------|
|   |                            | Spearman's $\rho$   | p-Value       | Spearman's $\rho$    | p-Value | Spearman's $\rho$       | p-Value       |
| <b>Percentuale di azione del lato affetto rispetto al lato sano</b> | Frontalis                  | 0,3339              | 0,5177        | -0,5798              | 0,2278  | 0,5218                  | 0,2883        |
|   | Orbicularis Oculi          | <b>0,9487</b>       | <b>0,0513</b> | 0,0000               | 1,0000  | 1,0000                  | 0,0000        |
|   | Levator labii alaeque nasi | -0,3947             | 0,4387        | -0,3769              | 0,4615  | -0,1449                 | 0,7841        |
|   | Zigomatico                 | -0,5768             | 0,2307        | -0,4058              | 0,4247  | <b>-0,9856</b>          | <b>0,0003</b> |
|   | Mentalis                   | 0,3339              | 0,5177        | -0,1739              | 0,7417  | -0,4058                 | 0,4247        |
| <b>Asymmetry Index</b>  | Frontalis                  | -0,3339             | 0,5177        | 0,5798               | 0,2278  | -0,5218                 | 0,2883        |
|   | Orbicularis Oculi          | <b>-0,9487</b>      | <b>0,0513</b> | 0,0000               | 1,0000  | -1,0000                 |               |
|   | Levator labii alaeque nasi | 0,3947              | 0,4387        | 0,3769               | 0,4615  | 0,1449                  | 0,7841        |
|   | Zigomatico                 | 0,5768              | 0,2307        | 0,4058               | 0,4247  | <b>0,9856</b>           | <b>0,0003</b> |
|   | Mentalis                   | -0,3339             | 0,5177        | 0,1739               | 0,7417  | 0,4058                  | 0,4247        |

Tabella 10: presenza di correlazione tra i valori ottenuti all'sEMG e i punteggi FDI.

Dei risultati ottenuti, si sono dimostrati statisticamente significativi (p-Value < 0,05):

- La correlazione negativa (Spearman's  $\rho = -0,9856$ , p-Value = 0,0003) tra la percentuale di azione del lato affetto rispetto al lato sano del muscolo Zigomatico e il punteggio della Funzione Alimentare del FDI;
- La correlazione positiva (Spearman's  $\rho = 0,9856$ , p-Value = 0,0003) tra l'AI del muscolo Zigomatico e il punteggio della Funzione Alimentare del FDI;

- La correlazione positiva (Spearman's  $\rho = 0,9487$ , p-Value = 0,0513) tra la percentuale di azione del lato affetto rispetto al lato sano del muscolo Orbicularis Oculi e il punteggio della Funzione Fisica del FDI;
- La correlazione negativa (Spearman's  $\rho = 0,9487$ , p-Value = 0,0513) tra l'Ai del muscolo Orbicularis Oculi e il punteggio della Funzione Fisica del FDI;

### 8.7 Associazione tra i dati elettromiografici di superficie e altri parametri

E' stato visto, tramite test di Mann-Whitney, come la presenza di re-innervazione o meno all'elettromiografia ad ago post-innesto non influenzi i valori di Asimmetry Index all'EMG di superficie (nEMG): non è stata rilevata una differenza statisticamente significativa di distribuzione dei valori di Ai tra il gruppo di pazienti con re-innervazione all'nEMG e quelli senza re-innervazione (*Tabella 11*).

| Muscolo                           | Ai, mediana (IQR)  | AiReinnervazione sì, mediana (IQR) | AiReinnervazione no, mediana (IQR) | p-Value |
|-----------------------------------|--------------------|------------------------------------|------------------------------------|---------|
| <b>Frontalis</b>                  | 0,42 (0,25-0,55)   | 0,42 (0,02-0,58)                   | 0,54 (0,32-0,71)                   | 0,5637  |
| <b>Orbicularis Oculi</b>          | 0,83 (0,13-1,28)   | 0,93 (-0,18-1,42)                  | 1,68                               | 0,2888  |
| <b>Levator labii alaeque nasi</b> | 0,41 (0,05-0,50)   | 0,05 (-0,03-0,97)                  | 0,42 (0,28-0,59)                   | 0,1489  |
| <b>Zigomatico</b>                 | 0,002 (-0,13-0,59) | 0,34 (-0,13-0,76)                  | -0,09 (-0,15-0,34)                 | 0,3865  |
| <b>Mentalis</b>                   | 0,04 (-0,19-0,54)  | 0,28 (0,16-0,55)                   | 0,49 (0,01-0,76)                   | 0,5637  |

*Tabella 11: studio della correlazione tra i valori degli Ai totali e degli Ai di pazienti con presenza o meno di re-innervazione all'nEMG.*

Inoltre, non sono emerse correlazioni statisticamente significative (coefficiente di correlazione di Spearman, p-Value > 0,05) tra i valori ottenuti all'sEMG (Ai e valore percentuale di azione del lato affetto rispetto al lato sano dei singoli muscoli) e le dimensioni dell'NA all'APC (mm).

Infine, tramite regressione logistica è stata studiata la probabilità di raggiungimento di simmetria facciale alla valutazione clinica al crescere del valore di Ai del valore percentuale di azione del lato affetto rispetto al lato sano all'sEMG, sia dei singoli muscoli che della media totale (Media% e MediaAi).

Per quanto riguarda i valori di Ai, l'Odds Ratio si è mantenuto  $< 1$  in quasi tutti i casi (mediaAi 0.001, Orbicularis Oculi 0,412, Levator labii alaeque nasi 0,093, Zigomatico 0,356) tranne per il muscolo Mentalis (9,592). In nessuno di questi risultati si è arrivati ad una significatività statistica (p-Value  $< 0,05$ ).

Invece riguardo i valori di azione percentuale, l'Odds ratio si è mantenuto  $> 1$  in quasi tutti i casi (Media% 1,041, Orbicularis Oculi 1,007, Levator labii alaeque nasi 1,020, Zigomatico 1,002), ad esclusione del muscolo Mentalis (0,978). In nessuno di questi risultati si è arrivati ad una significatività statistica.

## 9. DISCUSSIONE

In questa ricerca, abbiamo applicato l'sEMG in un contesto clinico diverso dalle esperienze precedenti (120,152–154). Infatti, gli studi finora pubblicati (152–154) includevano solo casi di paralisi acuta del nervo facciale, mentre Franz et al. (120), nonostante prendesse in analisi disfunzioni di lunga durata post chirurgia di NA (che quindi poteva mostrare reinnervazione come nella nostra coorte di pazienti) comunque non approfondiva l'esito di un innesto nervoso. La presente indagine ha riportato i pattern di sEMG dei muscoli facciali in una serie omogenea di pazienti che mostrano gli esiti post-operatori di innesto nervoso dopo lesione del nervo facciale in chirurgia di exeresi di NA.

### 9.1 Performance dei singoli muscoli all'sEMG

Il processo di reinnervazione post-innesto è complesso, e i valori riscontrati all'sEMG per i singoli muscoli sono conseguentemente molto eterogenei. Prendendo in considerazione le mediane (IQR) dei valori percentuali di attività del lato affetto rispetto al lato sano per i singoli muscoli, mettendole in ordine crescente si ottiene: F% = 41,55 (28,96-60,44) < M% = 44,19 (27,73-114,29) < A% = 52,09 (29,87-68,10) < O% = 54,89 (44,62-106,63) < Z% = 97,24 (26,32-115,73). Si nota come i muscoli Frontalis e Mentalis abbiano mostrato il recupero minore post-innesto, non avendo raggiunto neanche il 50% di attività rispetto al lato sano. Attorno al 50% si sono stabilizzati i valori del Levator labii superioris alaeque nasi e dell'Orbicularis Oculi, mentre la mediana del muscolo Zigomatico si distacca di molto dagli altri valori avvicinandosi al 100%.

I muscoli Mentalis e Zigomatico possono inoltre essere presi come esempio rappresentativo dell'eterogeneità dei valori riscontrabili. Infatti:

- Mentalis: su 11 valori M% all'sEMG totali, 4 mostrano ipertono con un valore di attività percentuale del lato affetto rispetto al lato sano superiore a 100%;
- Zigomatico: su 10 valori Z% all'sEMG totali, 5 mostrano ipertono (Z% > 100%);

Lo sviluppo di ipertono può spiegare quindi i valori di IQR dei muscoli Mentalis e Zigomatico così elevati, rispettivamente 86,56 (114,29 – 27,73) e 89,41 (115,73 – 26,32), in particolare a confronto con gli IQR degli altri muscoli. Il muscolo Zigomatico mostra una mediana di 97,24% di attività rispetto al lato sano, il valore più alto riscontrato, ma tenendo conto del fatto che il 50% dei pazienti ha sviluppato un considerevole ipertono non si può definire questo recupero del tutto funzionale.

Nonostante alcuni valori superiori al 100%, i muscoli Frontalis ( $F\% > 100\%$  in 1 valutazione su 10 totali), Orbicularis Oculi ( $O\% > 100\%$  in 1 valutazione su 8) e Levator labii superioris alaeque nasi ( $A\% > 100\%$  in 2 valutazioni su 10) sembrano avere una tendenza minore allo sviluppo di ipertono.

Considerando ora i valori delle mediane degli Asimmetry Index per i singoli muscoli, se disposti in ordine crescente si ottiene:  $AiZ = 0,002 (-0,13-0,59) < AiM = 0,04 (-0,19-0,54) < AiA = 0,41 (0,05-0,50) < AiF = 0,42 (0,25-0,55) < AiO = 0,83 (0,13-1,28)$ . I valori dei muscoli Zigomatico e Mentalis si discostano di molto rispetto a quelli degli altri muscoli, il che è giustificato dalla loro tendenza a sviluppare ipertono, che fa sì che i valori di Ai siano più spesso  $< 0$  e che la mediana finale si avvicini a 0.

Da queste considerazioni si può quindi dedurre come il processo di reinnervazione post-innesto sia non sempre prevedibile, con un'eterogeneità rilevante sia tra pazienti che tra muscoli dello stesso paziente. Dal punto di vista neurofisiologico questi risultati così diversi tra loro sono verosimilmente da ricondursi al processo di reinnervazione post-innesto, caratterizzato da una variabilità intrinseca dovuta alla stessa tecnica chirurgica, che non permette di far combaciare perfettamente i due monconi del nervo lesionato o all'età del paziente (155).

Guardando inoltre l'analisi di regressione logistica, è stata studiata la probabilità di raggiungimento di simmetria facciale alla valutazione clinica al crescere del valore di Ai e del valore percentuale di azione del lato affetto rispetto al lato sano, sia dei singoli muscoli che della media totale (Media% e MediaAi). È ragionevole ritenere infatti che la probabilità di raggiungere la simmetria facciale sia inversamente proporzionale all'Asimmetry Index e direttamente proporzionale all'attività percentuale del lato affetto. Sebbene le analisi sul nostro campione abbiano

riscontrato dei trnd in tal senso, non è stata tuttavia raggiunta una significatività statistica, verosimilmente a causa della ristretta numerosità del campione analizzato.

## **9.2 Associazione tra parametri elettromiografici e score clinici**

Focus dello studio è stato poi verificare la concordanza tra parametri clinici ed elettromiografici di superficie, con lo scopo di confermare la validità dell'sEMG nel riportare il grado effettivo di funzionalità del nervo facciale post-innesto.

Dei due score clinici considerati, l'SFGS e l'HBS, nelle nostre analisi l'HBS è quello che ha portato, dal punto di vista statistico, a risultati maggiormente significativi. In particolare, la mediaAi in associazione con l'HBS all'ultimo follow-up ha mostrato una rho di Spearman di 0,7559 (p-Value = 0,0300): all'aumentare dell'asimmetria tra il potenziale d'azione dei due emivolti aumenta anche lo score HBS, indice di una compromissione più importante della funzionalità del nervo, e quindi nel nostro caso di un peggiore esito dell'innesto nervoso.

Similmente, un trend in termini di correlazione negativa (rho di Spearman = - 0,6299) è stato trovato per la Media%, rispecchiando quanto razionalmente atteso dal punto di vista neurofisiologico.

In letteratura ci sono già studi (149,156) che si sono espressi a favore dell'sEMG come tecnica affidabile nella valutazione della funzionalità del nervo facciale sia in pazienti sani che non, oltre che studi dove i parametri elettromiografici di superficie hanno dimostrato una buona associazione con gli score clinici comunemente usati nella pratica clinica (120).

## **9.3 L'impatto del grado di funzionalità dei singoli muscoli sul punteggio HBS e SFGS**

Prendendo invece in considerazione i parametri elettromiografici per i singoli muscoli e il punteggio HBS, i nostri risultati mostrano come il muscolo Levator labii alaeque nasi sembri influenzare maggiormente lo score clinico, essendo l'unico muscolo i cui parametri elettromiografici hanno raggiunto un p-Value < 0,05 nell'associazione con il punteggio HBS). In letteratura non ci sono studi che vanno

ad approfondire i ruoli dei singoli muscoli mimici nella composizione del punteggio HBS, e se qualcuno di questi muscoli abbia un'influenza maggiore rispetto ad altri. Si tenga innanzitutto presente come lo score di House-Brackmann sia molto semplice e immediato rispetto ad altre scale di valutazione comunemente usate nella pratica clinica: si compone di sole sei classi, e l'attribuzione di una rispetto ad un'altra non dipende da punteggi numerici ma interamente dall'impressione dell'esaminatore. Nel nostro studio le valutazioni cliniche sono state raccolte sempre dallo stesso esaminatore, il che potrebbe aver influenzato l'attribuzione di un peso diverso ad un movimento in particolare rispetto ad un altro nell'attribuzione dello score HBS.

Riprendendo le considerazioni sul muscolo Levator labii alaeque nasi, si ricorda come la sua funzione sia dilatare le narici e sollevare la pelle del labbro superiore. Il ruolo di questo muscolo nell'attribuzione del punteggio HBS potrebbe essere anche riconducibile alla sua posizione centrale nel viso, che lo pone al centro dell'attenzione anche dell'esaminatore nella valutazione della simmetria facciale del paziente.

Il muscolo Orbicularis Oculi ha mostrato una correlazione statisticamente significativa con il punteggio HBS. Inoltre, è stata evidenziata una differenza significativa tra i parametri elettromiografici del muscolo Orbicularis Oculi a seconda che il punteggio HBS fosse alto ( $\geq 4$ ) o basso ( $< 4$ ). Questi risultati ci suggeriscono il ruolo rilevante di questo muscolo nell'attribuzione del punteggio HBS.

L'azione dell'Orbicularis Oculi come muscolo mimico è quella di garantire la chiusura della rima palpebrale, e nel caso di una sua reinnervazione incompleta o impropria a seguito di innesto di nervo facciale, l'esito è la mancata chiusura della palpebra. Come per il muscolo Levator labii alaeque nasi, è probabile che la disfunzione palpebrale abbia un'influenza molto forte sull'immagine complessiva del viso, e che quindi vada a pesare molto sull'attribuzione del punteggio HBS. Infatti, una buona funzionalità dell'Orbicularis Oculi all'sEMG era accompagnata da bassi punteggi HBS, mentre una disfunzione palpebrale pronunciata, sempre rilevata all'sEMG, si è vista correlare poi con alti valori all'HBS.

La MediaAi ha mostrato in ognuna delle nostre analisi una buona associazione con il punteggio HBS, confermando la validità della tecnica elettromiografica nel dare valori veritieri a quella che è la presentazione clinica del paziente.

Contrariamente all'HBS, per la SFGS non sono state riscontrate significatività statistiche, se non nel caso del muscolo Mentalis. Quest'ultimo, nell'associazione tramite rho di Spearman tra i suoi parametri elettromiografici e il punteggio SFGS totale, è stato l'unico a fornire un risultato con  $p\text{-Value} < 0,05$  ( $p\text{-Value} = 0,0182$ ). Tuttavia, tale risultato ha dimostrato una correlazione di senso opposto rispetto a quanto atteso. Ciò si potrebbe spiegare con le seguenti ipotesi, tenendo presente la tendenza all'ipertono del muscolo Mentalis post-innesto: l'aumento dell'attività percentuale rispetto al lato sano dovrebbe, in linea generale, significare una buona ripresa del movimento grazie alla reinnervazione, permettendo una contrazione il più simile possibile a quella del muscolo sano. In questo caso, percentuali di azione elevate si manifestano preferenzialmente con ipertono, a discapito di un movimento svolto correttamente e della conseguente simmetria facciale, portando a un'obiettività valutata tramite SFGS più scarsa (per aumento delle sincinesie).

Il Sunnybrook Facial Grading System è uno degli score più accreditati per la valutazione della funzionalità del nervo facciale e degli esiti della sua paralisi. Se il suo obiettivo è dare un punteggio che si propone di descrivere in modo oggettivo la simmetria facciale, la sua precisione di valutazione basata sulla somma di singoli punteggi divisi per movimento risulta molto utile. Se invece si vuole prendere il SFGS come score descrittivo della funzionalità nervosa e della ripresa di attività del nervo post-paralisi, allora bisogna tenere presente possibili bias di valutazione, come la presenza di ipertono in certi muscoli e quindi in certi movimenti in particolare. L'sEMG risulta quindi un'ottima metodica per ottenere una valutazione oggettiva, che permette di verificare l'attendibilità del SFGS nel momento in cui si vuole valutare strettamente l'esito neurofunzionale della paralisi. Potrebbe essere utile quindi svolgere un'indagine con sEMG prima di procedere alla valutazione clinica, in modo da capire se i movimenti analizzati per la composizione del punteggio SFGS derivano da una reinnervazione incompleta piuttosto che impropria (ipertono). Dal punto di vista pratico l'uso dell'sEMG è agevolato inoltre dalla bassa invasività di questa tecnica elettromiografica.

#### 9.4 L'impatto dei singoli muscoli sulla scala FDI

Gli score FDI riguardanti la Funzione Fisica e la Funzione Sociale hanno mostrato una correlazione con i parametri elettromiografici rispettivamente dei muscoli Orbicularis Oculi e Zigomatico.

Della sezione Funzione Fisica, l'unica domanda su 5 totali che indaga la funzione del muscolo Orbicularis Oculi è, nella versione italiana tradotta e validata da Pavese, "Quanta difficoltà ha avuto con l'occhio che lacrima eccessivamente o che diventa secco?". I nostri risultati (O% + Funzione Fisica con  $\rho = 0,9487$ ; AiO + Funzione Fisica con  $\rho = -0,9487$ ) stanno a indicare il forte impatto che ha la mancata chiusura palpebrale sul punteggio di questa sezione, dati i due valori di  $\rho$  molto vicini agli estremi 1/-1 ( $p$ -Value = 0,0513; data la bassa numerosità del campione, è comunque un valore che prendiamo come indicativo di un trend statistico). Si ricorda ancora una volta come tutti i nostri pazienti abbiano un pesetto palpebrale, il che dovrebbe facilitare la chiusura dell'occhio. Di conseguenza, il riscontro di un'associazione così forte nonostante l'intervento di posizionamento del pesetto mostra la forte influenza che ha la paralisi dell'Orbicularis Oculi sulla qualità della vita.

L'associazione più forte con il punteggio della sezione Funzione Alimentare l'hanno avuta i parametri elettromiografici del muscolo Zigomatico (Z% + Funzione Alimentare con  $\rho$  di Spearman = -0,9856; AiZ + Funzione Alimentare con  $\rho$  di Spearman = 0,9856;  $p$ -Value = 0,0003 in entrambe). L'azione motoria del muscolo zigomatico è quella di sollevare e spostare lateralmente il labbro superiore e la commessura labiale, favorendo l'apertura della bocca; non è però un muscolo masticatorio e non partecipa direttamente alla continenza orale, quindi può non essere possibile un'univoca spiegazione di associazioni così forti con lo score di Funzione Alimentare, le cui domande si incentrano sul movimento masticatorio e sull'abilità a impedire la fuoriuscita di liquidi e solidi durante l'alimentazione. Nonostante questo, il contributo del muscolo Zigomatico nell'apertura della bocca può aver influito sul punteggio FDI abbastanza da spiegare le associazioni trovate. E' interessante notare, però, come le  $\rho$  di Spearman diano valori controversi, segnalando che un miglior punteggio FDI correla con una minor funzione e

maggiore asimmetria del muscolo Zigomatico rispetto alla controparte sana. Anche in questo caso, si può supporre che l'alto riscontro di ipertono abbia influenzato questi risultati; la presenza di ipertono si traduce in valori di  $A_i < 0$ , a differenza di una semplice ipofunzione che mostra valori di  $A_i > 0$ . Può essere quindi che lo score FDI Funzione Fisica abbia una correlazione inversa con  $A_iZ$  perché i pazienti che hanno paralisi dello zigomatico mostrano una performance migliore in questo score rispetto a chi ha un ipertono dello zigomatico. Lo stesso ragionamento può essere applicato ai risultati ottenuti con  $Z\%$ .

### **9.5 Punti di forza e limiti di questo studio**

La principale limitazione di questo studio risiede nel suo design retrospettivo monocentrico e nella dimensione relativamente limitata del campione, suggerendo la necessità di cautela nel generalizzare questi risultati. Rispetto ad altri studi disponibili (152–154), questa ricerca presenta anche alcuni punti di forza:

- La sostanziale omogeneità dei pazienti inclusi, tutti sottoposti a interposizione di innesto usando lo stesso nervo donatore (Grande Auricolare) dopo lesione del nervo facciale in intervento di exeresi di NA.
- L'uso di un metodo di analisi quantitativa basato sulla normalizzazione con Asymmetry Index e il valore di azione percentuale del lato affetto rispetto al lato sano, che permettono di interpretare e confrontare facilmente il livello di attivazione di ciascun muscolo studiato.
- L'uso dei correlati elettrofisiologici dei parametri considerati nelle scale SFGS e HBS, permettendo così una correlazione imparziale tra i dati clinici e quelli sEMG. Inoltre, l'uso di questa metodologia obiettiva e quantitativa per valutare i risultati funzionali delle lesioni del nervo facciale può essere generalizzata ad altri scenari clinici, permettendo agli utenti di confrontare i risultati funzionali in pazienti con danni al nervo facciale di origine diversa, ottenere dati di follow-up più accurati sia per scopi clinici che di ricerca e sviluppare nuove metriche quantitative con un potenziale valore semiologico.

## 10. CONCLUSIONI

Gli esiti a lungo termine dell'innesto di nervo facciale, valutati mediante elettromiografia di superficie, hanno fatto emergere differenze tra la ripresa di funzionalità dell'innervazione dei diversi muscoli, con tendenza all'ipertono in particolare del Mentalis e dello Zigomatico.

Questi ultimi riscontri sono stati ottenuti grazie alla valutazione tramite sEMG, che ha permesso di mantenere il focus dell'analisi sull'esito elettrofisiologico della reinnervazione post-innesto e non solamente clinico ispettivo. Infatti, i punteggi degli score clinici come l'SFGS si limitano a valutare la simmetria facciale raggiunta, senza poter analizzare in maniera oggettiva la ripresa di funzionalità nervosa, non potendo tener conto direttamente delle caratteristiche elettrofisiologiche dei pattern di reinnervazione disfunzionale. E' stata comunque dimostrata un'associazione statisticamente significativa tra i parametri elettromiografici sEMG e lo score HBS, evidenziando in particolare l'impatto potenziale dei muscoli Levator labii alaeque nasi e Orbicularis Oculi nella composizione del suo punteggio.

Data l'assenza di studi in letteratura che analizzano l'influenza dei singoli muscoli mimici sulla composizione degli score clinici, l'sEMG ha permesso di evidenziare i ruoli di ciascun muscolo nella composizione degli score, nonché di evidenziare in modo oggettivo gli esiti ~~molto~~ eterogenei dell'innesto di nervo facciale in chirurgia di NA.

Al fine di ottenere dati maggiormente generalizzabili e di caratterizzare più nel dettaglio l'attività mioelettrica e i pattern di reinnervazione dei singoli muscoli, sono necessari ulteriori studi prospettici con numerosità campionarie maggiori, preferibilmente in contesto multicentrico.



## 11. BIBLIOGRAFIA

1. Anastasi G CSCMCSDCR. Trattato Di Anatomia Umana - Vol 1. edimermes.; 2012.
2. Netter FrankH. Netter Gray. L'anatomia: Anatomia del Gray-Atlante di anatomia umana di Netter. 2018.
3. Yilmaz U. [Anatomy of the petrous portion of the temporal bone]. Radiologe. aprile 2014;54(4):323–6.
4. Panara K, Hoffer M. Anatomy, Head and Neck, Ear Internal Auditory Canal (Internal Auditory Meatus, Internal Acoustic Canal). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citato 17 aprile 2024]. Disponibile su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544288/>
5. Fatterpekar GM, Mukherji SK, Lin Y, Alley JG, Stone JA, Castillo M. Normal canals at the fundus of the internal auditory canal: CT evaluation. J Comput Assist Tomogr. 1999;23(5):776–80.
6. Rubinstein D, Sandberg EJ, Cajade-Law AG. Anatomy of the facial and vestibulocochlear nerves in the internal auditory canal. AJNR Am J Neuroradiol. 1996;17(6):1099–105.
7. Anniko M. Formation and maturation of the vestibular ganglion. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 1985;47(2):57–65.
8. Ozdoğmuş O, Sezen O, Kubilay U, Saka E, Duman U, San T, et al. Connections between the facial, vestibular and cochlear nerve bundles within the internal auditory canal. J Anat. luglio 2004;205(1):65–75.
9. Standing S. Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice. . 40th, ed Elsevier.

10. Samii M, Gerganov VM. Tumors of the cerebellopontine angle. In: Handbook of Clinical Neurology [Internet]. Elsevier; 2012 [citato 13 aprile 2024]. p. 633–9. Disponibile su: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444535023000136>
11. Sirikci A, Bayazit Y, Ozer E, Ozkur A, Adaletli İ, Cüce MA, et al. Magnetic resonance imaging based classification of anatomic relationship between the cochleovestibular nerve and anterior inferior cerebellar artery in patients with non-specific neuro-otologic symptoms. *Surg Radiol Anat.* dicembre 2005;27(6):531–5.
12. Raso F. AOOI: Il neurinoma dell'acustico. Genova; 2015.
13. Miller JP, Acar F, Hamilton BE, Burchiel KJ. Radiographic evaluation of trigeminal neurovascular compression in patients with and without trigeminal neuralgia: Clinical article. *JNS.* aprile 2009;110(4):627–32.
14. Rodríguez-Hernández A, Rhoton AL, Lawton MT. Segmental anatomy of cerebellar arteries: a proposed nomenclature: Laboratory investigation. *JNS.* agosto 2011;115(2):387–97.
15. Mcdermott AL, Dutt SN, Irving RM, Pahor AL, Chavda SV. Anterior inferior cerebellar artery syndrome: fact or fiction. *Clin Otolaryngol.* aprile 2003;28(2):75–80.
16. Alonso F, Kassem MW, Iwanaga J, Oskouian RJ, Loukas M, Demerdash A, et al. Anterior Inferior Cerebellar Arteries Juxtaposed with the Internal Acoustic Meatus and Their Relationship to the Cranial Nerve VII/VIII Complex. *Cureus* [Internet]. 16 agosto 2017 [citato 13 aprile 2024]; Disponibile su: <http://www.cureus.com/articles/8131-anterior-inferior-cerebellar-arteries-juxtaposed-with-the-internal-acoustic-meatus-and-their-relationship-to-the-cranial-nerve-vii-viii-complex>
17. Ballesteros-Acuña LE, Estupiñan HY, Gómez-Torres FA. Morphologic characterisation of the posterior inferior cerebellar artery. A direct anatomic study. *Folia Morphol.* 24 agosto 2022;81(3):559–66.

18. Mercier P, Bernard F. Surgical anatomy for hemifacial spasm. *Neurochirurgie*. maggio 2018;64(2):124–32.
19. Benoudiba F, Toulgoat F, Sarrazin JL. The vestibulocochlear nerve (VIII). *Diagnostic and Interventional Imaging*. ottobre 2013;94(10):1043–50.
20. Lotter, Quinci. *La riabilitazione delle paralisi del VII nervo cranico*. Piccin; 2012.
21. Xenellis JE, Linthicum, FH. On the Myth of the Glial/Schwann Junction (Obersteiner-Redlich Zone): Origin of Vestibular Nerve Schwannomas: *Otology & Neurotology*. gennaio 2003;24(1):1.
22. Larjavaara S, Feychting M, Sankila R, Johansen C, Klæboe L, Schüz J, et al. Incidence trends of vestibular schwannomas in Denmark, Finland, Norway and Sweden in 1987–2007. *Br J Cancer*. settembre 2011;105(7):1069–75.
23. Bachir S, Shah S, Shapiro S, Koehler A, Mahammedi A, Samy RN, et al. Neurofibromatosis Type 2 (NF2) and the Implications for Vestibular Schwannoma and Meningioma Pathogenesis. *IJMS*. 12 gennaio 2021;22(2):690.
24. Tos M, Stangerup SE, Cayé-Thomasen P, Tos T, Thomsen J. What Is the Real Incidence of Vestibular Schwannoma? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1 febbraio 2004;130(2):216.
25. Stangerup SE, Caye-Thomasen P, Tos M, Thomsen J. The Natural History of Vestibular Schwannoma. *Otology & Neurotology*. giugno 2006;27(4):547–52.
26. Stangerup SE, Tos M, Thomsen J, Caye-Thomasen P. True incidence of vestibular schwannoma? *Neurosurgery*. novembre 2010;67(5):1335–40; discussion 1340.
27. Propp JM, McCarthy BJ, Davis FG, Preston-Martin S. Descriptive epidemiology of vestibular schwannomas. *Neuro Oncol*. gennaio 2006;8(1):1–11.

28. Morrow KA, Shevde LA. Merlin: The wizard requires protein stability to function as a tumor suppressor. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*. dicembre 2012;1826(2):400–6.
29. Pećina-Šlaus N. Merlin, the NF2 Gene Product. *Pathol Oncol Res*. luglio 2013;19(3):365–73.
30. Hanemann CO. Magic but treatable? Tumours due to loss of merlin. *Brain*. marzo 2008;131(Pt 3):606–15.
31. Morrison H, Sherman LS, Legg J, Banine F, Isacke C, Haipek CA, et al. The NF2 tumor suppressor gene product, merlin, mediates contact inhibition of growth through interactions with CD44. *Genes Dev*. 15 aprile 2001;15(8):968–80.
32. Carroll SL. Molecular mechanisms promoting the pathogenesis of Schwann cell neoplasms. *Acta Neuropathol*. marzo 2012;123(3):321–48.
33. Ahronowitz I, Xin W, Kiely R, Sims K, MacCollin M, Nunes FP. Mutational spectrum of the NF2 gene: a meta-analysis of 12 years of research and diagnostic laboratory findings. *Hum Mutat*. gennaio 2007;28(1):1–12.
34. Celis-Aguilar E, Lassaletta L, Torres-Martín M, Rodrigues FY, Nistal M, Castresana JS, et al. The Molecular Biology of Vestibular Schwannomas and Its Association with Hearing Loss: A Review. *Genetics Research International*. 20 febbraio 2012;2012:1–10.
35. Gupta VK, Thakker A, Gupta KK. Vestibular Schwannoma: What We Know and Where We are Heading. *Head and Neck Pathol*. dicembre 2020;14(4):1058–66.
36. Goldbrunner R, Weller M, Regis J, Lund-Johansen M, Stavrinou P, Reuss D, et al. EANO guideline on the diagnosis and treatment of vestibular schwannoma. *Neuro-Oncology*. 11 gennaio 2020;22(1):31–45.

37. Sughrue ME, Kaur R, Kane AJ, Rutkowski MJ, Yang I, Pitts LH, et al. Intratumoral hemorrhage and fibrosis in vestibular schwannoma: a possible mechanism for hearing loss. *J Neurosurg.* febbraio 2011;114(2):386–93.
38. Lee SH, Choi SK, Lim YJ, Chung HY, Yeo JH, Na SY, et al. Otologic manifestations of acoustic neuroma. *Acta Oto-Laryngologica.* febbraio 2015;135(2):140–6.
39. Day AS, Wang CT, Chen CN, Young YH. Correlating the cochleovestibular deficits with tumor size of acoustic neuroma. *Acta Oto-Laryngologica.* gennaio 2008;128(7):756–60.
40. Caye-Thomasen P, Dethloff T, Hansen S, Stangerup SE, Thomsen J. Hearing in patients with intracanalicular vestibular schwannomas. *Audiol Neurootol.* 2007;12(1):1–12.
41. Brooker JE, Fletcher JM, Dally MJ, Briggs RJS, Cousins VC, Malham GM, et al. Factors associated with symptom-specific psychological and functional impact among acoustic neuroma patients. *J Laryngol Otol.* luglio 2014;128(S2):S16–26.
42. Foley RW, Shirazi S, Maweni RM, Walsh K, McConn Walsh R, Javadpour M, et al. Signs and Symptoms of Acoustic Neuroma at Initial Presentation: An Exploratory Analysis. *Cureus [Internet].* 15 novembre 2017 [citato 13 aprile 2024]; Disponibile su: <https://www.cureus.com/articles/8787-signs-and-symptoms-of-acoustic-neuroma-at-initial-presentation-an-exploratory-analysis>
43. Newman CW, Jacobson GP, Spitzer JB. Development of the Tinnitus Handicap Inventory. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery.* 1 febbraio 1996;122(2):143–8.
44. Berliner KI, Shelton C, Hitselberger WE, Luxford WM. Acoustic tumors: effect of surgical removal on tinnitus. *Am J Otol.* gennaio 1992;13(1):13–7.

45. Henrich DE, McCabe BF, Gantz BJ. Tinnitus and Acoustic Neuromas: Analysis of the Effect of Surgical Excision on Postoperative Tinnitus. *Ear Nose Throat J.* luglio 1995;74(7):462–6.
46. Baguley D, Humphriss R, Axon P, Moffat D. The Clinical Characteristics of Tinnitus in Patients with Vestibular Schwannoma. *Skull Base.* aprile 2006;16(2):049–58.
47. Haapaniemi J. Cochleovestibular Symptoms Related to the Site of Vestibular Schwannoma. *Acta Oto-Laryngologica.* gennaio 2000;120(543):14–6.
48. Sunderland S. Sunderland S. *Nerve Injuries and Their Repair: A Critical Appraisal.* Vol. 4. Edinburgh; 1991.
49. Schuknecht HF. *Pathology of the Ear.* 2nd ed. Philadelphia; 1993.
50. Jahnke K, Neuman T. *The fine structure of vestibular end organs in acoustic neuroma patients.* Kugler. Amsterdam, The Netherlands; 1992.
51. Maurer J, Hinni M, Beck A, Mann W. Effects of contralateral white noise stimulation on transitory evoked otoacoustic emissions in patients with acoustic neuroma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* marzo 1995;112(3):369–74.
52. Dunniway HM, Welling DB. Intracranial Tumors Mimicking Benign Paroxysmal Positional Vertigo. *Otolaryngol--head neck surg.* aprile 1998;118(4):429–36.
53. Taylor RL, Chen L, Lechner C, Aw ST, Welgampola MS. Vestibular schwannoma mimicking horizontal cupulolithiasis. *J Clin Neurosci.* agosto 2013;20(8):1170–3.
54. Matthies C, Samii M. Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic neuromas): clinical presentation. *Neurosurgery.* gennaio 1997;40(1):1–9; discussion 9-10.

55. Han IB, Chang JH, Chang JW, Huh R, Chung SS. Unusual causes and presentations of hemifacial spasm. *Neurosurgery*. luglio 2009;65(1):130–7; discussion 137.
56. Mehta GU, Lekovic GP, Maxwell AK, Brackmann DE, Slattery WH. Effect of Vestibular Schwannoma Size and Nerve of Origin on Posterior External Auditory Canal Sensation: A Prospective Observational Study. *Otol Neurotol*. ottobre 2020;41(9):e1145–8.
57. Triulzi C, Zanoletti E. Il problema della misurazione del neurinoma dell'ottavo nervo cranico: confronto tra tecnica lineare e volumetrica. 2022.
58. Committee on Hearing and Equilibrium. Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the evaluation of hearing preservation in acoustic neuroma (vestibular schwannoma) \*. *Otolaryngol--head neck surg*. settembre 1995;113(3):179–80.
59. Gardner G, Robertson JH. Hearing Preservation in Unilateral Acoustic Neuroma Surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. gennaio 1988;97(1):55–66.
60. Kanzaki J, Tos M, Sanna M, Moffat DA. New and Modified Reporting Systems from the Consensus Meeting on Systems for Reporting Results in Vestibular Schwannoma: *Otology & Neurotology*. luglio 2003;24(4):642–9.
61. Magdziarz DD, Wiet RJ, Dinces EA, Adamiec LC. Normal audiologic presentations in patients with acoustic neuroma: An evaluation using strict audiologic parameters. *Otolaryngol--head neck surg*. febbraio 2000;122(2):157–62.
62. Diallo BK, Franco-Vidal V, Vasili D, Négrevergne M, Darrouzet P, Diouf R, et al. [The neurotologic evaluation of vestibular schwannomas. Results of audiological and vestibular testing in 100 consecutive cases]. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 2006;127(4):203–9.
63. Lustig LR, Rifkin S, Jackler RK, Pitts LH. Acoustic neuromas presenting with normal or symmetrical hearing: factors associated with diagnosis and outcome. *Am J Otol*. marzo 1998;19(2):212–8.

64. Gimsing S. Vestibular schwannoma: when to look for it? *J Laryngol Otol.* marzo 2010;124(3):258–64.
65. Saliba I, Martineau G, Chagnon M. Asymmetric Hearing Loss: Rule 3,000 for Screening Vestibular Schwannoma. *Otology & Neurotology.* giugno 2009;30(4):515–21.
66. Seubert CN, Herman M. Auditory Evoked Potentials. In: Koht A, Sloan TB, Toleikis JR, curatori. *Monitoring the Nervous System for Anesthesiologists and Other Health Care Professionals* [Internet]. Boston, MA: Springer US; 2012 [citato 20 maggio 2024]. p. 47–68. Disponibile su: [https://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-0308-1\\_3](https://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-0308-1_3)
67. Kerneis S, Caillaud E, Bakhos D. Auditory brainstem response: Key parameters for good-quality recording. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* agosto 2023;140(4):181–5.
68. Shih C, Tseng F, Yeh T, Hsu C, Chen Y. Ipsilateral and Contralateral Acoustic Brainstem Response Abnormalities in Patients With Vestibular Schwannoma. *Otolaryngol--head neck surg.* dicembre 2009;141(6):695–700.
69. Robinette MS, Bauch CD, Olsen WO, Cevette MJ. Auditory Brainstem Response and Magnetic Resonance Imaging for Acoustic Neuromas: Costs by Prevalence. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1 agosto 2000;126(8):963.
70. Quaranta A, Zini C, Gandolfi A, Piazza F, De Thomasis G, Frisina A, et al. [Acoustic neuroma: clinical-functional finding, results and surgical complication]. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* ottobre 2001;21(5 Suppl 68):1–20.
71. Jeong H, Lee DH, Shin JE, Kim CH. Direction-changing spontaneous nystagmus in cerebellopontine angle tumour. *Journal of Clinical Neuroscience.* gennaio 2022;95:118–22.

72. Nam GS, Jung CM, Kim JH, Son EJ. Relationship of Vertigo and Postural Instability in Patients With Vestibular Schwannoma. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 1 giugno 2018;11(2):102–8.
73. Piras G, Brandolini C, Castellucci A, Modugno GC. Ocular vestibular evoked myogenic potentials in patients with acoustic neuroma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* febbraio 2013;270(2):497–504.
74. Suzuki M, Yamada C, Inoue R, Kashio A, Saito Y, Nakanishi W. Analysis of Vestibular Testing in Patients With Vestibular Schwannoma Based on the Nerve of Origin, the Localization, and the Size of the Tumor. *Otology & Neurotology.* ottobre 2008;29(7):1029–33.
75. Lee JM, Kim MJ, Kim JW, Shim DB, Kim J, Kim SH. Vibration-induced nystagmus in patients with vestibular schwannoma: Characteristics and clinical implications. *Clinical Neurophysiology.* luglio 2017;128(7):1372–9.
76. Dumas G, Perrin P, Schmerber S. Nystagmus induced by high frequency vibrations of the skull in total unilateral peripheral vestibular lesions. *Acta Oto-Laryngologica.* gennaio 2008;128(3):255–62.
77. Martin-Sanz E, Esteban-Sánchez J, González-Márquez R, Larrán-Jiménez A, Cuesta Á, Batuecas-Caletrio Á. Vibration-induced nystagmus and head impulse test screening for vestibular schwannoma. *Acta Oto-Laryngologica.* 1 aprile 2021;141(4):340–7.
78. Taylor RL, Kong J, Flanagan S, Pogson J, Croxson G, Pohl D, et al. Prevalence of vestibular dysfunction in patients with vestibular schwannoma using video head-impulses and vestibular-evoked potentials. *J Neurol.* maggio 2015;262(5):1228–37.
79. Dang L, Tu NC yau, Chan EY. Current imaging tools for vestibular schwannoma. *Current Opinion in Otolaryngology & Head & Neck Surgery.* ottobre 2020;28(5):302–7.

80. Mohan S, Hoeffner E, Bigelow DC, Loevner LA. Applications of Magnetic Resonance Imaging in Adult Temporal Bone Disorders. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*. agosto 2012;20(3):545–72.
81. Sriskandan N, Connor SEJ. The role of radiology in the diagnosis and management of vestibular schwannoma. *Clinical Radiology*. aprile 2011;66(4):357–65.
82. Erickson NJ, Schmalz PGR, Agee BS, Fort M, Walters BC, McGrew BM, et al. Koos Classification of Vestibular Schwannomas: A Reliability Study. *Neurosurg*. settembre 2019;85(3):409–14.
83. Koos WT, Day JD, Matula C, Levy DI. Neurotopographic considerations in the microsurgical treatment of small acoustic neurinomas. *Journal of Neurosurgery*. marzo 1998;88(3):506–12.
84. Nellis JC, Sharon JD, Pross SE, Ishii LE, Ishii M, Dey JK, et al. Multifactor Influences of Shared Decision-Making in Acoustic Neuroma Treatment. *Otology & Neurotology*. marzo 2017;38(3):392–9.
85. Paldor I, Chen AS, Kaye AH. Growth rate of vestibular schwannoma. *Journal of Clinical Neuroscience*. ottobre 2016;32:1–8.
86. Zanoletti E, Concheri S, Tealdo G, Cazzador D, Denaro L, d'Avella D, et al. Early surgery and definitive cure in small sporadic vestibular schwannoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. ottobre 2022;42(5):481–6.
87. Park, Vernick, Ramakrishna. Vestibular schwannoma (acoustic neuroma) [Internet]. 2024 [citato 23 maggio 2024]. Disponibile su: [https://www.uptodate.com/contents/vestibular-schwannoma-acoustic-neuroma?source=bookmarks\\_widget](https://www.uptodate.com/contents/vestibular-schwannoma-acoustic-neuroma?source=bookmarks_widget)
88. Carlson ML, Jacob JT, Pollock BE, Neff BA, Tombers NM, Driscoll CLW, et al. Long-term hearing outcomes following stereotactic radiosurgery for vestibular schwannoma: patterns of hearing loss and variables influencing audiometric decline. *J Neurosurg*. marzo 2013;118(3):579–87.

89. Kirchmann M, Karnov K, Hansen S, Dethloff T, Stangerup SE, Caye-Thomasen P. Ten-Year Follow-up on Tumor Growth and Hearing in Patients Observed With an Intracanalicular Vestibular Schwannoma. *NEUROSURGERY*. gennaio 2017;80(1):49–56.
90. Kaltoft M, Stangerup SE, Caye-Thomasen P. Facial Nerve Function After Vestibular Schwannoma Surgery Following Failed Conservative Management. *Neurosurgery*. 1 febbraio 2012;70(2):278–82.
91. Schwartz MS, Lekovic GP, Miller ME, Slattery WH, Wilkinson EP. Translabyrinthine microsurgical resection of small vestibular schwannomas. *J Neurosurg*. luglio 2018;129(1):128–36.
92. Zanoletti E, Mazzoni A, Chiumenti FA, d'Avella D, Cazzador D. Early Translabyrinthine Surgery for Small- and Medium-Sized Vestibular Schwannomas: Consecutive Cohort Analysis of Outcomes. *Otol Neurotol*. settembre 2022;43(8):962–7.
93. Stangerup SE, Caye-Thomasen P. Epidemiology and natural history of vestibular schwannomas. *Otolaryngol Clin North Am*. aprile 2012;45(2):257–68, vii.
94. Lees KA, Tombers NM, Link MJ, Driscoll CL, Neff BA, Van Gompel JJ, et al. Natural History of Sporadic Vestibular Schwannoma: A Volumetric Study of Tumor Growth. *Otolaryngol--head neck surg*. settembre 2018;159(3):535–42.
95. Prasad SC, Patnaik U, Grinblat G, Giannuzzi A, Piccirillo E, Taibah A, et al. Decision Making in the Wait-and-Scan Approach for Vestibular Schwannomas: Is There a Price to Pay in Terms of Hearing, Facial Nerve, and Overall Outcomes? *NEUROSURGERY*. novembre 2018;83(5):858–70.
96. Brackmann DE, Cullen RD, Fisher LM. Facial nerve function after translabyrinthine vestibular schwannoma surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. maggio 2007;136(5):773–7.

97. Marston AP, Jacob JT, Carlson ML, Pollock BE, Driscoll CLW, Link MJ. Pretreatment growth rate as a predictor of tumor control following Gamma Knife radiosurgery for sporadic vestibular schwannoma. *Journal of Neurosurgery*. agosto 2017;127(2):380–7.
98. Lerner DK, Lee D, Naples JG, Brant JA, Bigelow D, Alonso-Basanta M, et al. Factors Associated With Facial Nerve Paresis Following Gamma Knife for Vestibular Schwannoma. *Otology & Neurotology*. gennaio 2020;41(1):e83–8.
99. Lee HJ, Kim MJ, Koh SH, Chang WS, Moon IS. Comparing Outcomes Following Salvage Microsurgery in Vestibular Schwannoma Patients Failing Gamma-knife Radiosurgery or Microsurgery. *Otology & Neurotology*. ottobre 2017;38(9):1339–44.
100. Zanoletti E, Mazzoni A, Martini A, Abbritti RV, Albertini R, Alexandre E, et al. Surgery of the lateral skull base: a 50-year endeavour. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. giugno 2019;39(3, SUPPLEMENT 1):S1–146.
101. Germano IM, Sheehan J, Parish J, Atkins T, Asher A, Hadjipanayis CG, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Role of Radiosurgery and Radiation Therapy in the Management of Patients With Vestibular Schwannomas. *Neurosurgery*. 1 febbraio 2018;82(2):E49–51.
102. Kondziolka D, Lunsford LD, McLaughlin MR, Flickinger JC. Long-term outcomes after radiosurgery for acoustic neuromas. *N Engl J Med*. 12 novembre 1998;339(20):1426–33.
103. Flickinger JC, Lunsford LD, Linskey ME, Duma CM, Kondziolka D. Gamma knife radiosurgery for acoustic tumors: multivariate analysis of four year results. *Radiother Oncol*. maggio 1993;27(2):91–8.
104. Kano H, Kondziolka D, Khan A, Flickinger JC, Lunsford LD. Predictors of hearing preservation after stereotactic radiosurgery for acoustic neuroma: Clinical article. *JNS*. ottobre 2009;111(4):863–73.

105. Chopra R, Kondziolka D, Niranjan A, Lunsford LD, Flickinger JC. Long-Term Follow-up of Acoustic Schwannoma Radiosurgery With Marginal Tumor Doses of 12 to 13 Gy. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics*. luglio 2007;68(3):845–51.
106. Rueß D, Pöhlmann L, Grau S, Hamisch C, Hellerbach A, Treuer H, et al. Long-term follow-up after stereotactic radiosurgery of intracanalicular acoustic neurinoma. *Radiat Oncol*. dicembre 2017;12(1):68.
107. Pollock BE. Management of Vestibular Schwannomas that Enlarge after Stereotactic Radiosurgery: Treatment Recommendations Based on a 15 Year Experience. *Neurosurgery*. febbraio 2006;58(2):241–8.
108. Régis J, Delsanti C, Roche PH. Editorial: Vestibular schwannoma radiosurgery: progression or pseudoprogression? *Journal of Neurosurgery*. agosto 2017;127(2):374–9.
109. Hussein ST, Piccirillo E, Taibah A, Almutair T, Sequino G, Sanna M. Salvage surgery of vestibular schwannoma after failed radiotherapy: The Gruppo Otorologico experience and review of the literature. *American Journal of Otolaryngology*. marzo 2013;34(2):107–14.
110. Murphy ES, Suh JH. Radiotherapy for Vestibular Schwannomas: A Critical Review. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics*. marzo 2011;79(4):985–97.
111. Yang I, Sughrue ME, Han SJ, Fang S, Aranda D, Cheung SW, et al. Facial nerve preservation after vestibular schwannoma Gamma Knife radiosurgery. *J Neurooncol*. maggio 2009;93(1):41–8.
112. Microsurgery for Vestibular Schwannoma via Retrosigmoid Transmeatal Approach with Intraoperative Monitoring Techniques. *Balkan Med J*. 8 luglio 2021;38(4):212–21.
113. Carlson ML, Link MJ. Vestibular Schwannomas. *N Engl J Med*. 8 aprile 2021;384(14):1335–48.

114. Jackler RK, Pitts LH. Selection of surgical approach to acoustic neuroma. 1992. *Neurosurg Clin N Am.* aprile 2008;19(2):217–38, vi.
115. Chamoun R, MacDonald J, Shelton C, Couldwell WT. Surgical approaches for resection of vestibular schwannomas: translabyrinthine, retrosigmoid, and middle fossa approaches. *FOC.* settembre 2012;33(3):E9.
116. Carlson ML, Link MJ, Wanna GB, Driscoll CLW. Management of sporadic vestibular schwannoma. *Otolaryngol Clin North Am.* giugno 2015;48(3):407–22.
117. Ansari SF, Terry C, Cohen-Gadol AA. Surgery for vestibular schwannomas: a systematic review of complications by approach. *FOC.* settembre 2012;33(3):E14.
118. Zanoletti E, Faccioli C, Martini A. Surgical treatment of acoustic neuroma: Outcomes and indications. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy.* luglio 2016;21(4):395–8.
119. Rahimpour S, Friedman AH, Fukushima T, Zomorodi AR. Microsurgical resection of vestibular schwannomas: complication avoidance. *J Neurooncol.* novembre 2016;130(2):367–75.
120. Franz L, Marioni G, Daloiso A, Biancoli E, Tealdo G, Cazzador D, et al. Facial Surface Electromyography: A Novel Approach to Facial Nerve Functional Evaluation after Vestibular Schwannoma Surgery. *J Clin Med.* 19 gennaio 2024;13(2):590.
121. Alajmo. *Otorinolaringoiatria.* Piccin; 1995.
122. Lotter, Quinci. *La riabilitazione delle paralisi del VII nervo cranico, teorie e proposte terapeutiche.* 2012.
123. Mangia LRL, Santos VM, Mansur TM, Wiemes GRM, Hamerschmidt R. Facial Nerve Intraoperative Monitoring in Otologic Surgeries under Sedation and

Local Anesthesia - A Case Series and Literature Review. *Int Arch Otorhinolaryngol.* gennaio 2020;24(1):e11–7.

124. Pensak ML, Willging JP, Keith RW. Intraoperative facial nerve monitoring in chronic ear surgery: a resident training experience. *Am J Otol.* gennaio 1994;15(1):108–10.

125. Noss RS, Lalwani AK, Yingling CD. Facial nerve monitoring in middle ear and mastoid surgery. *Laryngoscope.* maggio 2001;111(5):831–6.

126. Edwards BM, Kileny PR. Intraoperative neurophysiologic monitoring: indications and techniques for common procedures in otolaryngology-head and neck surgery. *Otolaryngol Clin North Am.* agosto 2005;38(4):631–42, viii.

127. Acioly MA, Liebsch M, de Aguiar PHP, Tatagiba M. Facial nerve monitoring during cerebellopontine angle and skull base tumor surgery: a systematic review from description to current success on function prediction. *World Neurosurg.* dicembre 2013;80(6):e271-300.

128. Kim SM, Kim SH, Seo DW, Lee KW. Intraoperative neurophysiologic monitoring: basic principles and recent update. *J Korean Med Sci.* settembre 2013;28(9):1261–9.

129. Harner SG, Daube JR, Beatty CW, Ebersold MJ. Intraoperative monitoring of the facial nerve. *Laryngoscope.* febbraio 1988;98(2):209–12.

130. Niparko JK, Kileny PR, Kemink JL, Lee HM, Graham MD. Neurophysiologic intraoperative monitoring: II. Facial nerve function. *Am J Otol.* gennaio 1989;10(1):55–61.

131. Leonetti JP, Brackmann DE, Prass RL. Improved preservation of facial nerve function in the infratemporal approach to the skull base. *Otolaryngol Head Neck Surg.* luglio 1989;101(1):74–8.

132. Dickins JR, Graham SS. A comparison of facial nerve monitoring systems in cerebellopontine angle surgery. *Am J Otol.* gennaio 1991;12(1):1–6.
133. Franz L, Marioni G, Mazzoni A, De Filippis C, Zanoletti E. Contemporary Perspectives in Pathophysiology of Facial Nerve Damage in Oto-Neurological and Skull Base Surgical Procedures: A Narrative Review. *JCM.* 27 ottobre 2023;12(21):6788.
134. Sunderland S. The anatomy and physiology of nerve injury. *Muscle Nerve.* settembre 1990;13(9):771–84.
135. Matos Cruz AJ, Hohman MH, De Jesus O. Facial Nerve Repair. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citato 24 maggio 2024]. Disponibile su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560623/>
136. Sánchez-Ocando M, Gavilán J, Penarrocha J, González-Otero T, Moraleda S, Roda JM, et al. Facial nerve repair: the impact of technical variations on the final outcome. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* dicembre 2019;276(12):3301–8.
137. Liu D, Mi D, Zhang T, Zhang Y, Yan J, Wang Y, et al. Tubulation repair mitigates misdirection of regenerating motor axons across a sciatic nerve gap in rats. *Sci Rep.* 21 febbraio 2018;8(1):3443.
138. Boeckstyns MEH, Sørensen AI, Viñeta JF, Rosén B, Navarro X, Archibald SJ, et al. Collagen conduit versus microsurgical neuroorrhaphy: 2-year follow-up of a prospective, blinded clinical and electrophysiological multicenter randomized, controlled trial. *J Hand Surg Am.* dicembre 2013;38(12):2405–11.
139. Jandali D, Revenaugh PC. Facial reanimation: an update on nerve transfers in facial paralysis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* agosto 2019;27(4):231–6.
140. Altafulla J, Iwanaga J, Lachkar S, Prickett J, Dupont G, Yilmaz E, et al. The Great Auricular Nerve: Anatomical Study with Application to Nerve Grafting Procedures. *World Neurosurg.* maggio 2019;125:e403–7.

141. Danner CJ. Facial nerve paralysis. *Otolaryngol Clin North Am.* giugno 2008;41(3):619–32, x.
142. Bruins TE, van Veen MM, Werker PMN, Dijkstra PU, Broekstra DC. Associations Between Clinician-Graded Facial Function and Patient-Reported Quality of Life in Adults With Peripheral Facial Palsy: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 1 agosto 2021;147(8):717–28.
143. Chee GH, Nedzelski JM. Facial nerve grading systems. *Facial Plast Surg.* 2000;16(4):315–24.
144. Psillas G, Dimas GG, Sarafidou A, Didangelos T, Perifanis V, Kaiafa G, et al. Evaluation of Effects of Diabetes Mellitus, Hypercholesterolemia and Hypertension on Bell's Palsy. *JCM.* 27 maggio 2021;10(11):2357.
145. Mat Lazim N, Ismail H, Abdul Halim S, Nik Othman NA, Haron A. Comparison of 3 Grading Systems (House-Brackmann, Sunnybrook, Sydney) for the Assessment of Facial Nerve Paralysis and Prediction of Neural Recovery. *Medeni Med J.* 20 giugno 2023;38(2):111–9.
146. Berner JE, Kamalathevan P, Kyriazidis I, Nduka C. Facial synkinesis outcome measures: A systematic review of the available grading systems and a Delphi study to identify the steps towards a consensus. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* giugno 2019;72(6):946–63.
147. Levin KH, Chauvel P. *Handbook of Clinical Neurology, Vol. 160 (3rd series) Clinical Neurophysiology: Basis and Technical Aspects.*
148. Franz L, De Filippis C, Dalloiso A, Biancoli E, Iannacone FP, Cazzador D, et al. Facial surface electromyography: A systematic review on the state of the art and current perspectives. *American Journal of Otolaryngology.* gennaio 2024;45(1):104041.
149. Schumann NP, Bongers K, Guntinas-Lichius O, Scholle HC. Facial muscle activation patterns in healthy male humans: a multi-channel surface EMG study. *J Neurosci Methods.* 15 marzo 2010;187(1):120–8.

150. VanSwearingen JM, Brach JS. The Facial Disability Index: reliability and validity of a disability assessment instrument for disorders of the facial neuromuscular system. *Phys Ther.* dicembre 1996;76(12):1288–98; discussion 1298-1300.
151. Pavese C, Cecini M, Camerino N, De Silvestri A, Tinelli C, Bejor M, et al. Functional and social limitations after facial palsy: expanded and independent validation of the Italian version of the facial disability index. *Phys Ther.* settembre 2014;94(9):1327–36.
152. De Sire A, Marotta N, Agostini F, Drago Ferrante V, Demeco A, Ferrillo M, et al. A Telerehabilitation Approach to Chronic Facial Paralysis in the COVID-19 Pandemic Scenario: What Role for Electromyography Assessment? *JPM.* 19 marzo 2022;12(3):497.
153. Wenceslau LGC, Sassi FC, Magnani DM, Andrade CRFD. Paralisia facial periférica: atividade muscular em diferentes momentos da doença. *CoDAS.* febbraio 2016;28(1):3–9.
154. Cui H, Zhong W, Yang Z, Cao X, Dai S, Huang X, et al. Comparison of Facial Muscle Activation Patterns Between Healthy and Bell’s Palsy Subjects Using High-Density Surface Electromyography. *Front Hum Neurosci.* 12 gennaio 2021;14:618985.
155. Parrino D, Franchella S, Frigo AC, Mazzoni A, Marioni G, Zanoletti E. Facial nerve sacrifice in lateral approaches to the skull base: Simultaneous reconstruction by graft interposition. *American Journal of Otolaryngology.* gennaio 2022;43(1):103210.
156. Ryu HM, Lee SJ, Park EJ, Kim SG, Kim KH, Choi YM, et al. Study on the Validity of Surface Electromyography as Assessment Tools for Facial Nerve Palsy. *J Pharmacopuncture.* 31 dicembre 2018;21(4):258–67.