



Official Journal of the  
Italian Society of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery

Organo Ufficiale della  
Società Italiana di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale



*Argomenti di*  
**ACTA**  
*Otorhinolaryngologica Italica*

[www.actaitalica.it](http://www.actaitalica.it)

Vol. **XVII** • No. 1  
Giugno 2023

**I nutraceutici e l'apparato uditivo e vestibolare**

Vincenzo Marcelli, Edoardo Marcelli, Giuseppe Tortoriello, Arcangelo Menna

**PACINI  
EDITORE  
MEDICINA**

# Indice

Introduzione	1
L'orecchio interno	1
Il metabolismo energetico delle cellule ciliate e la suscettibilità al danno	2
La disfunzione dell'apparato uditivo e vestibolare	3
Il ruolo delle ROS	4
I nutraceutici	5
<i>Ginkgoselect</i>	5
<i>Zenzero</i>	6
<i>Coenzima Q</i>	6
<i>Lactium</i>	7
<i>Melatonina</i>	8
Conclusioni	9
Bibliografia	9

Volume XVII – Numero 1 – Giugno 2023

# Argomenti di ACTA Otorhinolaryngologica Italica

*Official Journal of the Italian Society of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery*  
Organo Ufficiale della Società Italiana di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale

Former Editors-in-Chief: C. Calearo, E. de Campora, A. Staffieri, M. Piemonte, F. Chiesa, G. Paludetti,  
M. Ansarin

#### Editorial Board

*Editor-in-Chief:*

C. Piazza

*President of S.I.O.:*

P. Nicolai

*Former Presidents of S.I.O.:* L. Coppo, A. Ottaviani, P. Puxeddu, G. Sperati, D. Passali, E. de Campora, A. Sartoris, P. Laudadio, M. De Benedetto, S. Conticello, D. Casolino, A. Rinaldi Ceroni, M. Piemonte, R. Fiorella, A. Camaioni, A. Serra, G. Spriano, R. Filippo, C.A. Leone, E. Cassandro, C. Vicini, M. Bussi, G. Paludetti, D. Cuda, G. Danesi

#### Italian Scientific Board

M. Alicandri-Ciuffelli, G. Bellocchi, A. Bertolin, A. De Vito, F. Dispenza, M. Falcioni, J. Galli, G. Giourgos, A. Greco, G. Marioni, A. Paderno, P. Petrone, C. Piazza, N.A.A. Quaranta, R. Teggi, D. Testa

#### International Scientific Board

J. Betka, P. Clement, M. Pais Clemente, R.W. Gilbert, M. Halmagyi, L.P. Kowalski, R. Laszig, C.R. Leemans, F. Marchal, G. O'Donoghue, M. Remacle, R.J. Salvi, B. Scola Yurrita, J. Shah, H.P. Zenner

#### Editorial Staff

*Editor-in-Chief:*

C. Piazza

Division of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery ASST Spedali Civili - University of Brescia, piazzale Spedali Civili, 1 - 25123 Brescia, Italy. Tel. +39 030 3995412  
cesare.piazza@unibs.it

*Associate Editors:*

P. Canzi

pietro.canzi@unipv.it

E. De Corso

eugenio.decorso@policlinicogemelli.it

A. Karligkiotis

alkis.karligkiotis@gmail.com

M.G. Rugiu

mgrugiuactaorl@gmail.com

E. Zanoletti

ezanolettiactaorl@gmail.com

A. Schindler

antonio.schindler@unimi.it

E. Zanoletti

ezanolettiactaorl@gmail.com

*Editorial Coordinators:*

D. Mattavelli

davide.mattavelli@unibs.it

D. Lancini

lancinidavide@gmail.com

*Scientific Secretariat:*

M. Tomasoni

tomasoni.michele@gmail.com

V. Rampinelli

vittorio.rampinelli@gmail.com

A. Paderno

albpaderno@gmail.com

*Editorial Assistant:*

V. Barberi - vbarberi@pacinieditore.it

*Treasurer:*

M. Stacchini

#### Argomenti di Acta

##### Otorhinolaryngologica Italica

*Editor-in-Chief:* C. Piazza

*Editorial Coordinator:* M. Tomasoni

#### © Copyright 2023 by

Società Italiana di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale  
Via Luigi Pigorini, 6/3  
00162 Rome, Italy

#### Publisher

Pacini Editore Srl

Via Gherardesca, 1

56121 Pisa, Italy

Tel. +39 050 313011

Fax +39 050 3130300

info@pacinieditore.it

www.pacini medicina.it

*Acta Otorhinolaryngologica Italica is cited in Index Medicus, MEDLINE, PubMed Central, Science Citation Index Expanded, Scopus, DOAJ, Open-J Gate, Free Medical Journals, Index Copernicus, Socolar*

Journal printed with total chlorine free paper and water varnishing



www.actaitalica.it



© Società Italiana di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale



OPEN ACCESS

*L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>*



Finito di stampare nel mese di Giugno 2023  
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl  
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa  
Telefono 050 313011  
[www.pacinimedica.it](http://www.pacinimedica.it)

# I nutraceutici e l'apparato uditivo e vestibolare

Vincenzo Marcelli<sup>1</sup>, Edoardo Marcelli<sup>2</sup>, Giuseppe Tortoriello<sup>3</sup>, Arcangelo Menna<sup>1</sup>

<sup>1</sup> UOC Otorinolaringoiatria e Patologia cervico-facciale, P.O. Ospedale del Mare, ASL Napoli 1 Centro, Napoli; <sup>2</sup> Università degli Studi di Salerno, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Salerno;

<sup>3</sup> UOC ORL e Chirurgia Cervico Facciale, A.O.R.N. dei Colli, Ospedale Monaldi, Napoli

## Introduzione

L'abbondanza di proposte di nutraceutici per il trattamento di disturbi riferibili all'orecchio interno quali ipoacusia, acufeni, fullness, vertigini e disequilibrio è sicuramente dovuta alla perdurante scarsa disponibilità di farmaci specifici che possano agire in maniera mirata e definitiva. Tale condizione nasce sicuramente dalle caratteristiche dell'orecchio interno quali la complessa organizzazione strutturale e cellulare, la vascolarizzazione di tipo terminale, la strettissima dipendenza da processi che richiedono un costante e cospicuo dispendio energetico, l'incapacità, stando a quanto riportato allo stato in letteratura, di rigenerazione delle cellule ciliate. Tali patologie, pur interessando inizialmente il solo orecchio interno, tendono poi a coinvolgere anche le strutture nervose centrali. È il caso, ad esempio, del disturbo vestibolare cronico, che coinvolge le aree cognitive e dell'emotività, con le note conseguenze. Ed è il caso dell'acufene, che innesca varie forme di alterazione a livello delle strutture uditive centrali<sup>1</sup>; se infatti la deafferentazione cocleare rappresenta il fattore scatenante dell'acufene, la cronicizzazione dello stesso si ritiene sia secondaria alle alterazioni funzionali centrali, processo anche noto come neuroplasticità<sup>2</sup>. Preliminarmente, ci si vuole soffermare su alcuni di questi aspetti, in particolare l'anatomia e la fisiopatologia, che rivestono un ruolo fondamentale per comprendere appieno la complessità dell'argomento.

## L'orecchio interno

L'orecchio interno è contenuto nella porzione petrosa dell'osso temporale, che conserva una cartilagine primordiale sotto forma di isole di tessuto condrale che, calcificando, danno origine a una struttura ossea scarsamente vascolarizzata.

Il labirinto osseo contiene *perilinf*a, che riempie la scala timpanica e la scala vestibolare, connesse tra loro nella regione apicale dell'elicotrema. La perilinf

è come un tipico fluido extracellulare, la cui fonte è ancora in discussione: può rappresentare un ultrafiltrato del sangue, originato dal liquido cerebrospinale (CSF) e trasportato attraverso l'acquedotto cocleare (CA), oppure una miscela dell'ultrafiltrato e dal liquido cerebrospinale stesso. La porzione della scala timpanica (ST) della parete modiolare ossea è sorprendentemente porosa, con numerose fenestrazioni che formano un trabecolato con ampi canali di comunicazione nel modiolo centrale; allo stesso modo, la delicata lamina a spirale presenta numerose finestre ossee. Al contrario, la scala vestibolare (SV) presenta una superficie ossea interna liscia e povera di fenestrate. Nell'uomo sono presenti vie di comunicazione dirette dalla perilinf a al modiolo e tragitti intramodiolari che dai giri basali della ST del modiolo raggiungono ST e SV nei giri più apicali. È stata anche dimostrata una comunicazione radiale tra ST e SV attraverso il legamento a spirale, suggerendo che le cellule che si affacciano sugli spazi perilinfatici consentono il flusso di fluido nel modiolo centrale attraverso tutti i giri cocleari. Gli spazi perilinfatici sono delineati dalle cellule mesoteliali (MC), che rappresentano la prima linea di difesa contro i microrganismi potendo generare risposte infiammatorie e immunitarie, secernono fosfatidilcolina, una sostanza lubrificante che consente ai liquidi endolabirintici di muoversi in maniera ottimale e consentono infine una "pulizia" del compartimento luminale. In condizioni patologiche, le MC possono convertirsi in fibrociti e persino innescare fibrosi.

All'interno del labirinto osseo è alloggiato il labirinto membranoso, che contiene *endolinf*a, nella quale sono immerse le stereociglia e le chinociglia delle cellule ciliate interne ed esterne (accolte nell'organo del Corti) e vestibolari (accolte nelle creste ampollari e nella macule), la maggior parte delle quali non si rigenera se non in percentuale estremamente limitata nel distretto vestibolare<sup>3,4</sup>. Quando un'onda di pressione sonora viaggia dalla base all'apice della coclea, la membrana basilare (MB), vibrando, determina la flessione delle

stereociglia, con conseguente apertura dei canali ionici di trasduzione. Ciò provoca l'ingresso di ioni potassio e calcio e la genesi di una corrente di trasduzione che attiva i canali del calcio voltaggio-dipendenti lungo la parete laterale e la base della cellula ciliata, che infine rilascia glutammato per codificare i segnali per il neurone afferente post-sinaptico. Lo spazio di Nuel (SN) circonda le superfici laterali delle cellule ciliate esterne e dei processi falangei delle cellule di Deiters (CD) ed è stata ipotizzata una connessione tra la ST, la cortilinfia che riempie il tunnel of Corti e lo SN sotto forma di fessura tra le CD e le cellule di Hensen (CH). Inoltre è stata trovata una discontinuità nella MB tra le CH nella regione apicale nel gatto. Queste aree forniscono prove strutturali della libera comunicazione tra gli spazi intercellulari nell'organo di Corti e la ST attraverso la membrana basilare. Le cellule ciliate esterne, il cui compito è di amplificare la motilità della MB quando investita dall'onda sonora, risultano molto più sensibili al danno rispetto alle cellule ciliate interne. Anche le cellule vestibolari delle creste ampollare e maculari vengono eccitate dal movimento dell'endolinfa, quando siamo soggetti rispettivamente ad accelerazioni angolari e lineari. È importante ricordare che perilinfia ed endolinfa sono indispensabili non solo per la funzione "meccanica", ma anche per il trasporto di ossigeno, di sostanze nutritive e di rifiuti per compensare il basso apporto ematico. Lo scambio di sostanze tra perilinfia ed endolinfa è strettamente limitato alle vie transcellulari<sup>5</sup>. I neuroni del ganglio spirale (NGS) non hanno un contatto diretto con liquidi o matrice extracellulare, perché gli assoni sono completamente avvolti dalle cellule di Schwann e dal soma dalle cellule della glia satellite (CGS). Attraverso l'acquedotto vestibolare (AV), il labirinto membranoso è collegato al sacco endolinfatico (SE), implicato nella regolazione del volume e della pressione dell'endolinfa, nella risposta immunitaria dell'orecchio interno e nell'eliminazione dei prodotti di scarto mediante fagocitosi. La complessità dell'irrorazione e le caratteristiche tipiche di un circolo terminale rendono l'orecchio interno particolarmente vulnerabile agli insulti ischemici. L'arteria cocleare si avvolge a spirale all'interno del modiolio ed emette arteriole radiali attraverso la parete della SV per raggiungere a livello della parete laterale la stria vascolare, un epitelio stratificato a tre cellule che presenta la più alta densità di capillari, allo scopo di garantire il corretto gradiente elettrochimico endococleare tra perilinfia ed endolinfa e che, insieme al legamento spirale, genera il potenziale endococleare (EP)<sup>6</sup>. Anche a questo livello è presente una barriera tra sistema vascolare e liquidi endolinfatici, nella quale le cellule endoteliali mancano di fenestrazioni

e sigillano il loro lume con giunzioni strette; scopo di tale barriera è di mantenere la corretta omeostasi tra i liquidi dell'orecchio interno. Dati sempre più numerosi forniscono prove sull'alterazione della barriera emato-labirintica nella malattia di Menière. I periciti, così come i melanociti macrophage-like perivascolari, sono in stretto contatto con le cellule endoteliali e agiscono più strati di membrana basale per regolare al meglio gli scambi dal sangue al liquido interstiziale, in particolare all'interno della stria vascolare<sup>7,8</sup>.

## Il metabolismo energetico delle cellule ciliate e la suscettibilità al danno

Sebbene morfologicamente e funzionalmente simili, il metabolismo energetico delle cellule ciliate cocleari e vestibolari differisce significativamente. Gli enzimi per la glicolisi e la gluconeogenesi risultano tre volte maggiori nella coclea rispetto all'utricolo; al contrario, nell'utricolo prevalgono gli enzimi del ciclo dell'acido citrico (quattro volte rispetto alla coclea), gli enzimi della catena di trasporto degli elettroni (10 volte) e i componenti mitocondriali F-ATPasi (quattro volte). Già questi soli elementi sono sufficienti a comprendere l'estrema necessità di energia dell'orecchio interno.

Una delle componenti critiche è lo stato di "salute" dei mitocondri. Considerati una vera e propria "centrale elettrica cellulare", i mitocondri forniscono energia catalizzando la fosforilazione dell'ADP cellulare in ATP, ma svolgono anche un ruolo chiave nell'omeostasi redox cellulare, nella segnalazione e nella regolazione della morte cellulare programmata (apoptosi) e sono regolatori chiave delle risposte immunitarie innate, con azione diretta e indiretta sulle cellule T, B e macrofagiche e nelle risposte adattative alle infezioni virali<sup>9</sup>. Questi dati consentono di attribuire ai mitocondri un ruolo nel controllo delle vie di segnalazione e dei profili di espressione genica che alla fine guidano le funzioni biologiche. A questo proposito, un aspetto risulta particolarmente interessante: attraverso la catena di trasporto degli elettroni (ETC) e i complessi proteici I-V, i mitocondri generano, da un lato, ATP mediante fosforilazione ossidativa e dall'altro, principalmente tramite i complessi I e III dell'ETC, specie reattive dell'ossigeno mitocondriale (mROS) nello spazio e nella matrice mitocondriale intermembrana. La quantità di mROS prodotta è controllata da una varietà di fattori, tra i quali il flusso nella ETC e il potenziale della membrana mitocondriale. Questi mROS sono in grado di diffondersi nel citoplasma e causare variazioni nell'attivazione dei fattori di trascrizione, in particolare del fattore  $1\alpha$  inducibile dall'ipossia (HIF1 $\alpha$ ), del fattore nucleare delle cellule

T attivate (NFAT) e del fattore nucleare  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) nelle cellule immunitarie.

Il coinvolgimento mitocondriale nella funzione audio-vestibolare è confermato dalla presenza di ipoacusia in molti pazienti con malattie mitocondriali e dall'identificazione di mutazioni nel DNA mitocondriale in pazienti con sordità familiare di origine materna<sup>10</sup>. Nei topi, il modello più studiato è il cosiddetto mtDNA-mutator mouse, caratterizzato da una mutazione nel gene della polimerasi mitocondriale (Polg), che determina un aumento significativo delle soglie della risposta uditiva evocata al tronco (ABR) alle frequenze medio-basse a partire dai 9-10 mesi di età. Altri due modelli murini privi degli enzimi antiossidanti (AO), Gpx1 o Sod1, mostrano una maggiore suscettibilità alla ipoacusia da rumore. Le cellule che richiedono grande apporto di energia come i neuroni e le cellule ciliate vestibolo-cocleari sono pertanto particolarmente vulnerabili alla disfunzione mitocondriale<sup>11,12</sup>.

## La disfunzione dell'apparato uditivo e vestibolare

Ipoacusia, acufeni, fullness, vertigine, disequilibrio e presbiastasia rappresentano sintomi particolarmente frequenti determinati da condizioni patologiche endogene o esogene e para-fisiologiche, quali processi infettivi o infiammatori, antibiotici aminoglicosidici<sup>13</sup> e antineoplastici a base di platino<sup>14</sup>, sovraesposizione al rumore<sup>15</sup>, ipertensione<sup>16</sup>, diabete<sup>17</sup>, fumo<sup>18</sup> e infine il normale processo di invecchiamento.

Relativamente agli aminoglicosidici, questi tendono ad accumularsi nei mitocondri delle cellule ciliate; in particolare, la gentamicina inibisce direttamente la sintesi proteica nei ribosomi mitocondriali<sup>19</sup> e innesca la formazione dei pori di transizione della permeabilità, con conseguente danno mitocondriale. Le specie reattive dell'ossigeno (ROS) rappresentano i principali induttori dell'ipoacusia<sup>20</sup>. L'effetto a lungo termine del cisplatino innesca la produzione di ROS e una variazione della conduttanza del potassio, che causano la morte cellulare per apoptosi delle cellule ciliate esterne<sup>21</sup>, delle cellule marginali della stria vascolare e delle cellule del ganglio spirale. Tutte queste cellule tendono a degenerare più precocemente rispetto alle cellule ciliate interne.

Particolarmente interessante è il ruolo del rumore, soprattutto per quanto riguarda i giovani, che hanno maggiori rischi di sviluppare una ipoacusia da rumore (*noise induced hearing loss*, NIHL), poiché comunemente e frequentemente esposti a livelli di rumore elevati nei concerti e nelle discoteche, nonché attraverso dispositivi digitali portatili. In linea generale, la patogenesi della ipoacusia da rumore è da ricercare in

fenomeni ipossici<sup>22,23</sup>, nella eccitotossicità da glutammato dell'area sinaptica delle cellule ciliate interne<sup>24</sup> e nel danno tissutale da radicali liberi quali specie reattive dell'azoto (RNS) e soprattutto dell'ossigeno<sup>25</sup>, che determinano un danno a carico delle cellule ciliate e dei neuroni del ganglio spirale ma, come vedremo più avanti, anche una sofferenza della corteccia uditiva<sup>26</sup>. Diversi studi hanno infatti evidenziato un aumento di produzione delle ROS e dei loro metaboliti e il ruolo degli antiossidanti nella prevenzione del danno. Ad esempio, i livelli cocleari di ROS sono significativamente più alti 1 ora dopo l'esposizione a rumore a 110 Db e rimangono elevati anche dopo la rimozione dello stimolo<sup>27</sup>; inoltre, l'esposizione al rumore a banda larga induce danni a carico delle cellule ciliate con un aumento dello stress ossidativo nell'organo di Corti e conseguente NIHL<sup>28</sup>, dei livelli di ROS nella stria vascolare, dei radicali idrossili (HO $\cdot$ ) nella coclea, dei livelli di perossido di idrogeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) e dell'antiossidante endogeno GSH nella parete laterale e nelle cellule ciliate. Altro dato interessante è la riduzione dei livelli ridotti di coenzima Q (CoQ), uno scavenger di ROS endogeno, che può portare all'inattivazione degli enzimi della catena respiratoria e indurre un ciclo di feedback positivo, in cui le ridotte attività degli enzimi antiossidanti inducono un incremento nella produzione di ROS<sup>29</sup>. Il rumore ha un effetto anche a livello centrale, determinando un'alterazione della morfologia delle spine dendritiche e una riduzione del numero nei neuroni degli strati piramidali II-III e V-VI della corteccia uditiva, contrastato dalla somministrazione di coenzima Q10 ad alta biodisponibilità, che riduce anche il danno ossidativo a carico della coclea e l'ipoacusia<sup>30,31</sup>. Degno di nota è il fatto che uno dei fattori che peggiora l'ipoacusia da rumore è il fumo, che fornisce direttamente ROS esogeni e promuove anche la produzione di ROS endogeni, aumentandone così la concentrazione nei tessuti. In un modello animale, fumare prima dell'esposizione al rumore aggrava l'ipoacusia e induce uno spostamento permanente della soglia, anche a un livello di intensità che normalmente determina una variazione della soglia solo temporanea. In definitiva, i ROS potrebbero rappresentare il fattore chiave nella patogenesi di NIHL. In linea generale, in condizioni fisiologiche l'equilibrio tra la generazione di ROS e lo scavenging risulta altamente controllato; quando le strutture cocleari subiscono un trauma acustico, inizialmente può verificarsi un'attivazione dei sistemi di difesa endogeni come tentativo di contrastare il danno cellulare, ma solitamente il sistema antiossidante endogeno non riesce a ripristinare l'omeostasi redox e l'attività di difesa risulta insufficiente a prevenire la rottura cocleare, con conseguente

danno lipoperossidativo. L'effetto del rumore non si limita comunque alle sole strutture cocleari, poiché l'esposizione determina un'alterazione della memoria spaziale<sup>32</sup>, una maggiore attività degli enzimi antiossidanti dell'ippocampo negli animali esposti in modo acuto e una riduzione delle attività negli animali esposti cronicamente, con conseguente alterazione delle abilità comportamentali<sup>33</sup>. Questi ultimi due aspetti rendono conto dell'importanza del controllo ossidativo in caso di vestibolopatia, essendo noti gli effetti della stessa sull'ippocampo, sulla memoria spaziale e sulla navigazione dello spazio.

Per la presbiacusia, caratterizzata dalla perdita di cellule ciliate e di cellule del ganglio spirale, si ipotizza l'influenza di fattori ambientali e genetici, con le ROS che svolgono ancora una volta un ruolo determinante. In particolare, si ipotizza un accumulo di mutazioni del DNA mitocondriale dei geni che codificano il sistema di fosforilazione ossidativa mitocondriale (OXPHOS): la formazione di ROS nei mitocondri disfunzionali, la diminuzione dei potenziali di membrana mitocondriale e l'attivazione delle vie apoptotiche molto probabilmente causano la morte delle cellule ciliate. Coerentemente, nei pazienti con mutazioni nel gene N-acetil transferasi (NAT), coinvolto nel metabolismo e nella detossificazione dai radicali liberi, la presbiacusia risulta più accentuata. Particolarmente interessante è una recente meta-analisi che ha messo in stretta relazione il declino cognitivo e la demenza con la presbiacusia, al punto da poter essere considerata un biomarcatore rilevante e un fattore di rischio modificabile per la demenza stessa<sup>34</sup>.

Da quanto appena riportato, l'utilizzo di farmaci e/o nutraceutici risulta indispensabile per l'omeostasi dell'orecchio interno, ma la posizione anatomica isolata all'interno dell'osso più denso del nostro corpo, le basse velocità del flusso sanguigno, un passaggio limitato attraverso la barriera emato-labirintica e le caratteristiche funzionali delle cellule dell'orecchio interno ne condizionano l'efficacia.

## Il ruolo delle ROS

Le ROS sono specie molecolari instabili e altamente reattive che contengono uno o più elettroni spaiati<sup>34</sup>. L'ossigeno ha infatti una struttura molecolare unica e accetta gli elettroni liberi generati dal normale metabolismo ossidativo all'interno della cellula, producendo ROS quali l'ossigeno singoletto ( $^1O_2$ ), lo ione superossido ( $O_2^-$ ), il radicale idrossile ( $HO\cdot$ ), nonché prodotti originati dalle loro stesse reazioni come l'ossidante  $H_2O_2$ . I processi che causano il disaccoppiamento del trasporto di elettroni possono aumentare la produzione delle ROS, con i mitocondri che ne rappresentano

una fonte importante, coadiuvati comunque da altri componenti cellulari come gli enzimi legati al reticolo endoplasmatico, i sistemi enzimatici citoplasmatici, la superficie della membrana plasmatica, il sistema della monossigenasi del citocromo P450, la xantina ossidoreduttasi, l'ossido nitrico sintasi e fattori coinvolti nel processo infiammatorio quali ciclossigenasi e lipossigenasi. È importante sottolineare che lo ione superossido ( $O_2^-$ ) reagisce rapidamente con l'ossido nitrico per formare il perossinitrito (ONOO), un potente composto nitrante e ossidante, la cui interazione con i lipidi di membrana consente la formazione di radicali più complessi, con conseguente perossidazione lipidica e danno cellulare a catena.

Altra fonte importante di produzione endogena di ione superossido ( $O_2^-$ ) è rappresentata dalle NADPH ossidasi (NOX 1-4) e dalle doppie ossidasi (DUOX 1-2). Il carico delle ROS può essere ulteriormente amplificato dalla presenza di metalli "liberi", come ferro, rame e manganese, che possono essere rilasciati dalle metalloproteine.

L'equilibrio tra produzione e tossicità delle ROS e gli antiossidanti può essere alterato o per eccessiva generazione delle ROS, come accade in condizioni di iperossia, infiammazione o fenomeni di ischemia-riperfusion, o in presenza di difese antiossidanti limitate o alterate: la conseguenza è un danno diretto a proteine, lipidi e acidi nucleici, con conseguente morte cellulare. Ad esempio, l'ossidazione e la nitrosilazione delle proteine possono alterare un'ampia varietà di processi enzimatici e fattori di crescita con conseguente marcata sofferenza cellulare; la perossidazione lipidica agisce sui fosfolipidi cellulari attraverso l'attivazione della sfingomielinasi e il rilascio di ceramide, con conseguente apoptosi; l'ossidazione degli acidi nucleici è stata correlata all'invecchiamento fisiologico e prematuro nonché alla rottura del filamento del DNA, con successiva necrosi e/o apoptosi disadattativa.

D'altro canto, in concentrazione e sedi corrette, le ROS possono anche funzionare da "secondi messaggeri" e attivare molteplici vie di trasduzione del segnale all'interno della cellula, facilitando le azioni dei fattori di crescita, delle citochine e dell'attività del calcio. Livelli relativamente elevati di ione superossido ( $O_2^-$ ) vengono generati dalle NOX nei fagociti, neutrofili e macrofagi, un processo essenziale nella distruzione dei batteri.

L'encefalo è stato lungamente studiato come organo bersaglio delle ROS. Una gran parte degli studi sperimentali si è concentrata su modelli di ischemia-riperfusion pretrattati con antiossidanti o scavenger di radicali liberi, che tipicamente riducono l'apoptosi (ad es. minore frammentazione del DNA ed espres-



sione di caspasi) e migliorano l'evidenza istologica di danno cerebrale.

La vulnerabilità delle molecole target, dei compartimenti cellulari e degli organi dipende dall'ambiente redox locale che, a sua volta, dipende dalla regolazione degli antiossidanti. L'espressione cellulare, subcellulare e tessuto-specifica degli enzimi antiossidanti, quali superossido dismutasi (SOD), catalasi, glutatione perossidasi e perossiredossina determina in gran parte la vulnerabilità dei tessuti e delle cellule al danno mediato dalle ROS. D'altro canto, lo stress ossidativo può effettivamente regolare la capacità antiossidante, con i ratti neonati che mostrano una sovraregolazione della glutatione perossidasi e catalasi e l'espressione e l'attività di rame-zinco superossido dismutasi in risposta all'iperossia.

Molti modelli di colture cellulari hanno suggerito che la sovraespressione di antiossidanti previene le lesioni indotte dalle ROS. Ad esempio, è stato dimostrato che le cellule che sovraesprimono la superossido dismutasi manganese dipendente (MnSOD) restano vitali fino al 40%, quando esposte al 95% di O<sub>2</sub> per 10 giorni<sup>35</sup>. Ancora, la sovraespressione di MnSOD o CuZnSOD ha invertito gli effetti inibitori sulla crescita in presenza di iperossia, con una protezione ottimale che si verifica con aumenti dell'attività da 1,5 a 3 volte<sup>36</sup>. La prevenzione dell'ossidazione mitocondriale sembra rappresentare un fattore critico, poiché i marcatori della funzione mitocondriale e della sopravvivenza cellulare correlano direttamente con l'entità mitocondriale dell'attività antiossidante e non dell'intera cellula. La sovraespressione di SOD riduce non solo la produzione delle ROS, ma anche l'attivazione della via Jun N-terminal kinase activator protein-1 (JNK/AP-1) implicata nella patogenesi del danno mitocondriale indotto dalle ROS e nella morte cellulare apoptotica. Infine, è stato dimostrato che l'infezione batterica e la conseguente infiammazione aumentano significativamente la produzione delle ROS; l'esposizione delle cellule epiteliali, dei monociti e dei macrofagi all'iperossia per un minimo di 24 h è associata ad aumenti significativi dell'adesività batterica e della produzione di IL-8, nonché a un'alterazione della fagocitosi e della clearance batterica: in queste condizioni, la sovraespressione delle SOD è significativamente efficace nella prevenzione della iperossia indotta.

## I nutraceutici

Alla luce di quanto analizzato, risulta estremamente importante utilizzare nutraceutici specifici che abbiano un efficace effetto antiossidante sia a livello periferico sia a livello centrale, che possano svolgere un'attività antinfiammatoria, che siano efficaci nel

controllare il microcircolo, che garantiscano la giusta quantità di energia indispensabile per il corretto metabolismo dell'orecchio interno, che modulino nei limiti del possibile le reazioni emotive e i disturbi del sonno nel paziente con acufene cronico, che controllino nausea, vomito<sup>37</sup> e ansia<sup>38</sup> nel paziente con vestibolopatia ricorrente, tenendo in considerazione che a volte una stessa sostanza può svolgere più azioni contemporaneamente.

In particolare, è possibile ricorrere alla somministrazione di antiossidanti esogeni, alla sovraregolazione della produzione di antiossidanti endogeni e alla promozione del sistema scavenger delle ROS<sup>39</sup>.

Nel caso specifico, in presenza di una patologia otologica o vestibolare è necessario agire innanzitutto sui meccanismi che determinano la sofferenza cellulare, inquadrabili in fenomeni ossidativi, infiammatori e di alterazione del microcircolo, utilizzando sostanze che abbiano azione sia a livello periferico sia centrale.

Nelle pagine a seguire focalizzeremo l'attenzione sulla necessità di ricorrere ad antiossidanti esogeni, quali il **coenzima Q10 ad alta disponibilità** e lo **zenzero**, e a sostanze che migliorino le condizioni del microcircolo quale il **ginkgo biloba**, del quale è nota anche l'attività antiossidante. Occorre poi ricordare quelle che sono le conseguenze psicologiche e cognitive dell'ipoacusia, dell'acufene o dei disturbi vestibolari cronici quali disturbi emotivi, insonnia, deficit di attenzione, concentrazione e memoria. A tale scopo, troveranno un'utilissima applicazione il **Lactium** e la **melatonina**.

### *Ginkgoselect*

Il ginkgo biloba appartiene alla famiglia delle Ginkgoaceae e le sue foglie contengono varie sostanze fitochimiche inclusi alcani, lipidi, steroli, benzoidi, carotenoidi, fenilpropanoidi, carboidrati, flavonoidi e terpenoidi. In particolare, in Ginkgoselect fitosoma, l'estratto di ginkgo biloba è costituito da oltre il 21% di ginkgo flavanoli glicosidi, da oltre il 6% di trilattoni terpenici e da meno di 5 ppm di acido ginkgolico; la presenza di fosfolipidi di soia aumenta significativamente la biodisponibilità dei principi attivi.

Tale prodotto mostra capacità antinfiammatoria, inibisce le monoamminossidasi (MAO), modula la funzione piastrinica in senso antitrombotico (lattoni terpenici), controlla il tono vascolare con conseguente vasodilatazione, svolge un'evidente attività antiossidante (flavonoidi)<sup>40</sup>, modula l'attività delle catecolamine, svolge un'attività anti-apoptotica e neuroprotettiva<sup>41</sup> e garantisce un effetto protettivo dallo stress ossidativo nei mitocondri.

Per queste proprietà, il ginkgo biloba è una delle sostanze più utilizzate nel trattamento dell'acufene, benché i dati della letteratura non siano del tutto univoci e ciò rende fondamentale un approccio multidisciplinare al sintomo, valutandone attentamente, oltre che le cause, anche e soprattutto il tipo di approccio e i differenti dosaggi di ginkgo biloba <sup>42</sup>.

Il ginkgo biloba è altrettanto utilizzato nel trattamento dei disturbi dell'equilibrio cronici e ricorrenti <sup>43,44</sup>, soprattutto relativamente ai disturbi cognitivi e alla deambulazione. Una metanalisi di 2625 pazienti affetti da demenza ha mostrato infatti che il trattamento con estratto di ginkgo biloba può migliorare le capacità cognitive e le attività quotidiane <sup>45</sup>. È noto che le regioni frontali e prefrontali e le funzioni esecutive che da tali aree dipendono svolgono un ruolo chiave nel controllo della deambulazione, in caso di singolo e doppio compito, e che una ridotta perfusione di tali aree è associata significativamente alla compromissione dell'andatura <sup>46</sup>. Il miglioramento della microcircolazione delle aree appena ricordate favorisce le funzioni esecutive, le abilità spaziotemporali e l'andatura <sup>47</sup>. Tali aspetti risultano estremamente interessanti relativamente ai pazienti con vestibolopatia cronica, nei quali i disturbi appena ricordati sono particolarmente disabilitanti.

È necessario ricordare le possibili interazioni con alcuni farmaci quali antibiotici (aminoglicosidi, macrolidi), farmaci antimalarici e FANS; ricordiamo inoltre il possibile effetto proconvulsivante per l'interazione con farmaci antiepilettici e l'aumento dei livelli di acetilcolina, dopamina e noradrenalina.

La presenza di flavonoidi potenzia gli effetti degli anticoagulanti, con conseguente prolungamento del tempo di sanguinamento e questo ne controindica l'utilizzo nei pazienti che già assumono questi farmaci. Al contrario, la co-somministrazione di ASA e ginkgo biloba non costituisce un rischio <sup>48</sup>.

### Zenzero

Conosciuto già nell'antica Grecia, le attività farmacologiche dello zenzero sono attribuibili al rizoma che contiene una varietà di composti bioattivi, tra i quali i gingeroli (GN) e i suoi prodotti di deidratazione shogaol (SN) e zingiberene. I GN rappresentano un gruppo di composti fenolici volatili, tra i quali quello maggiormente rappresentato è il 6-GN; termicamente labili, ad alte temperature si trasformano in SN, con il tipo 6-GS che costituisce il più comune prodotto di deidratazione. Lo zingiberene è un sesquiterpene monociclico.

GN e SN mostrano una marcata attività antiossidante, con valori di IC<sub>50</sub> compresi tra 8,05 e 26,3 mM

per il 2,2-difenil-1-picrylhydrazylil (DPPH), 0,85-4,05 mM per il radicale superossido e 0,72-4,62 mM per il radicale idrossilico. Il 6-GN (25 mM) inibisce la produzione di ossido nitrico (NO) e riduce la ossido nitrico-sintasi inducibile (iNOS) nei macrofagi J774.1 stimolati dai lipo-polisaccaridi (LPS), sopprime l'ossidazione indotta dal perossinitrito della diclorodidrossifluoresceina, la formazione di 3-nitrotirosina nelle cellule incubate con seralbumina bovina (BSA), elimina i radicali derivati dal perossinitrito e inibisce le reazioni di ossidazione e nitrificazione indotte dal perossinitrito stesso, protegge dalla citotossicità indotta e dalla morte cellulare apoptotica sopprimendo l'accumulo intracellulare delle ROS e delle specie reattive dell'azoto e ripristinando i livelli di glutazione antiossidante endogeno, tutti fenomeni indotti dall'Amyloid b-Protein Fragment 25-35 (Ab25-35), coinvolto nella patogenesi della malattia di Alzheimer.

Lo zenzero, e in particolare il 6-GN, mostra attività antinfiammatoria di tipo non steroideo da attribuire all'inibizione delle citochine pro-infiammatorie e della presentazione dell'antigene da parte dei macrofagi attivati dai LPS, alla inibizione di NOS e COX-2 indotti da LPS nelle cellule murine RAW 264.7, alla riduzione dei livelli di mRNA dei fattore infiammatori IL6, IL8 e dell'amiloide sierica A1 (SAA1), alla inibizione della sintesi delle prostaglandine e dei leucotrieni.

L'attività antinausea è da attribuire alla inibizione dei recettori colinergico M3 e serotoninergico 5-HT3, probabilmente per attività su siti modulatori differenti dai siti bersaglio della serotonina <sup>49</sup>.

Notevole è poi l'efficacia nella cinetosi. Studi su animali suggeriscono che la possibile azione sia da attribuire all'attività sulle vie colinergiche, istaminergiche e serotoninergiche sia periferiche sia centrali <sup>50</sup>.

Altra azione riconosciuta è la riduzione dell'aggregazione piastrinica.

Una serie di lavori descrive infine l'efficacia dello zenzero nel ridurre i disturbi della sfera vestibolare <sup>51,52</sup>.

I possibili effetti collaterali comprendono sintomi gastrointestinali (reflusso, cattivo gusto, diarrea e disturbi addominali), potenziamento degli effetti degli antistaminici con conseguente maggiore sonnolenza, aumentato rischio di sanguinamento, ipoglicemia, blocco del recettore serotoninergico 5HT3.

### Coenzima Q

Il coenzima Q (CoQ) è un benzochinone con catena isoprenica idrofobica, la cui lunghezza variabile ne caratterizza i differenti tipi. La molecola è presente principalmente nel dominio idrofobico del doppio strato fosfolipidico del sistema delle membrane interne dei

mitocondri, ma è presente a livelli significativi anche in tutte le altre membrane biologiche come nel reticolo endoplasmatico, nei perossisomi, nei lisosomi, così come nelle lipoproteine plasmatiche. Il contenuto di CoQ e i rapporti tra le sue forme sono diversi a seconda della specie, del tessuto o persino dell'organo analizzati. Proprio per la sua onnipresenza in natura è anche chiamato ubiquinone, e viene definito coenzima per la sua capacità unica di partecipare alle reazioni chimiche, mentre rimane a livelli di stato stazionario nella cellula. Nell'uomo, il principale ubiquinone è il CoQ10 (2,3-dimetossi-5-metil-6-decaprenil-1,4-benzochinone). La particolare lunghezza della catena poli-isoprenilica consente al CoQ10 la stabilità all'interno del doppio strato lipidico idrofobico, una particolare mobilità, l'interazione intermolecolare con le proteine di membrana e l'auto-ossidabilità. A causa della sua estrema idrofobicità, è possibile ritrovare il CoQ10 sostanzialmente disciolto in doppi strati lipidici o sotto forma di aggregati micellari.

A seconda dello stato di ossidazione e dei differenti livelli di protonazione, l'anello benzochinonico può presentarsi completamente ossidato, il già ricordato CoQ o ubiquinone completamente ridotto (CoQH<sub>2</sub>), ubiquinolo parzialmente ridotto (CoQH) o ubisemichinone<sup>53</sup>.

Il coenzima Q10 ha un ruolo bioenergetico fondamentale nella produzione di ATP e come componente della catena respiratoria mitocondriale<sup>53</sup> e agisce dapprima da vettore per lo scambio di elettroni derivati da entrambi i complessi I (NADH-deidrogenasi) e II (FADH<sub>2</sub> succinato-deidrogenasi) e, successivamente, come mezzo per trasferirli al complesso III (citocromo C-reduttasi).

Altra funzione fondamentale è quella antiossidante e la localizzazione intra-membranosa, la distribuzione generale e abbondante e la sua peculiarità di essere ridotto e/o riattivato da parte di un certo numero di sistemi cellulari ne giustificano l'eccezionale efficacia<sup>54</sup>.

All'interno dei mitocondri, l'ubichinone è ridotto dalla catena respiratoria alla sua forma attiva di ubiquinolo, efficace antiossidante che previene la perossidazione lipidica e il danno mitocondriale. Si ritiene che l'attività antiossidante dell'ubichinolo dipenda dalla capacità di intercettare i radicali liberi sia nelle fasi acquose sia nelle interfacce lipido-acqua e che la mobilità dell'antiossidante nelle membrane e nelle lipoproteine giochi un ruolo fondamentale nel determinarne l'efficacia. L'ubichinolo è infatti presente anche nelle lipoproteine, in particolare nelle lipoproteine a bassa densità (LDL), con conseguente attività antiaterosclerotica. È inoltre noto che i mitocondri sono al centro della via intrinseca dell'apoptosi ed è stato re-

centemente dimostrato che il CoQ10 riduce il numero di cellule apoptotiche e la produzione delle ROS, previene la depolarizzazione mitocondriale e ne stabilizza la membrana, inibendo il rilascio del citocromo C<sup>55,56</sup>. L'attività anti-apoptotica si realizzerebbe comunque anche indipendentemente dalla capacità di eliminare i radicali liberi e dagli effetti antiossidanti, presumibilmente per inibizione diretta dell'apertura dei pori di transizione mitocondriale ed evitando, di conseguenza, la depolarizzazione del mitocondrio, momento fondamentale per la morte cellulare.

Il CoQ10 è inoltre coinvolto nella rigenerazione di altri antiossidanti come la vitamina C e la vitamina E<sup>57</sup>, contribuendo in quest'ultimo caso a ridurre la propagazione della perossidazione lipidica. Pertanto, la carenza di alcuni antiossidanti come la vitamina E e il selenio potrebbe essere compensata dall'induzione del sistema antiossidante CoQ10-dipendente.

Altra importante attività è quella antinfiammatoria, che il CoQ esercita, influenzando l'espressione dei geni dipendenti dal fattore nucleare κB (NF-κB)1 e determinando l'inibizione di citochine pro-infiammatorie<sup>58</sup>.

Degno di nota è il ruolo neuroprotettivo e neurotrofico che il CoQ10 svolge nel danno da rumore a livello sia periferico sia centrale<sup>29</sup>.

Infine, si ricorda l'efficacia del CoQ10 come antiastenico, nel migliorare la forza muscolare e nel ridurre i livelli di lattato plasmatico dopo esercizio fisico nelle malattie mitocondriali<sup>59,60</sup>.

L'applicazione terapeutica del CoQ10 è limitata dalla sua mancanza di solubilità e dalla scarsa biodisponibilità. Il CoQ10 è infatti una sostanza praticamente insolubile, con una biodisponibilità molto scarsa, problemi di bassa stabilità, difficile da maneggiare a causa delle sue proprietà simili a cere. Pertanto è una sfida migliorare la sua solubilità in acqua, al fine di ottimizzarne l'efficacia nei tessuti e nei fluidi. A tale proposito, si è dimostrata altamente solubile una formulazione multi-composita di Q10 e fitosoma nella quale vengono preservate le parti chimiche dei materiali di partenza, mentre vengono migliorate le proprietà fisico-chimiche, come solubilità, stabilità e velocità di dissoluzione.

### **Lactium**

Da decenni è noto che il latte di mucca è una bevanda ansiolitica e capace di favorire un sonno ininterrotto. Tale effetto è stato associato ad alcune frazioni delle proteine del latte che favorirebbero un migliore rapporto tra triptofano (Trp), un precursore della sintesi della serotonina che svolge un ruolo importante nel controllo del sonno e del quale il Lactium favorisce

l'assorbimento cerebrale, e il pool di grandi aminoacidi neutri (LNAA) presenti nel sangue. Inoltre, dalla digestione enzimatica del latte nel tratto gastroenterinale vengono prodotti e rilasciati numerosi peptidi bioattivi quali peptidi oppiacei e antagonisti degli oppioidi, che molto probabilmente hanno un ruolo funzionale interagendo con il sistema endogeno degli oppioidi.

Più recentemente, è stato scoperto che un idrolizzato triptico di caseina alfa-s1 (ACH), uno dei componenti principali delle proteine del latte, si dimostra efficace nel controllo dello stress, della pressione sanguigna e del sistema immunitario e ha effetti antitrombotici. In particolare, è stato dimostrato che un decapeptide bioattivo in esso contenuto, la caseina aS1 (f91-100) o a-casozepina, mostra affinità per i recettori GABA<sub>A</sub> e presenta due anelli aromatici flessibili di tirosina con struttura simile ai classici anelli aromatici benzodiazepinici, che ne giustificano gli effetti ansiolitici<sup>61</sup>, con azione sui sottotipi recettoriali alfa2 e alfa3 e non sui sottotipi alfa1. E che l'ACH abbia un effetto sui recettori GABA<sub>A</sub> è stato dimostrato dal fatto che l'azione dose-dipendente dell'ACH sull'afflusso intracellulare di ioni cloruro viene inibita dalla co-somministrazione di bicucullina.

L'efficacia di Lactium è stata dimostrata da una serie di studi pre-clinici e clinici.

La somministrazione orale di 15 mg/kg/die di ACH nei ratti sottoposti a stress cronico è stata efficace nel prevenire i disturbi del sonno, consentendo il mantenimento della fase a onde lente (SWS) e anche un leggero aumento della durata del sonno paradossoso (PS). È stato peraltro dimostrato che l'azione dose-dipendente dell'ACH sull'afflusso intracellulare di ioni cloruro viene inibita dalla co-somministrazione di bicucullina, il che conferma che l'ACH ha un effetto sui recettori GABA<sub>A</sub> con un meccanismo d'azione diverso da quello del diazepam. Inoltre, in uno studio eseguito nei topi in doppio cieco, randomizzato, cross-over, controllato *versus* placebo, la somministrazione per via orale 150 mg/kg di ACH ha determinato una significativa efficacia nel favorire il sonno indotto da pentobarbital e l'attività a onde lente dell'elettroencefalografia, il che suggerisce che tale sostanza ha un effetto anche sul sistema nervoso centrale. Più recentemente, è stato dimostrato che l'espressione della subunità del recettore b1 del GABA<sub>A</sub> nell'ipotalamo dei ratti aumenta con la somministrazione per 4 settimane di 300 mg/kg/die di ACH, con conseguente aumento significativo del sonno totale e dell'onda teta dell'EEG.

Relativamente agli studi clinici, una ricerca in doppio cieco, eseguita su 42 soggetti maschi sottoposti a

Stroop Test e Cold Pressor Test, ha evidenziato che il trattamento per os con 200 mg di ACH è in grado di controllare l'aumento della pressione sistolica e diastolica, della frequenza cardiaca e della concentrazione plasmatica di cortisolo (CC) *versus* placebo<sup>62</sup>. In un altro lavoro è stato dimostrato che 30 giorni di integrazione con Lactium in soggetti di sesso femminile risultano efficaci nel controllo dei sintomi collegati allo stress e, più recentemente, uno studio in doppio cieco, randomizzato, cross-over, controllato *versus* placebo ha dimostrato miglioramenti soggettivi e oggettivi della qualità del sonno<sup>63</sup>, in assenza di effetti collaterali e in termini di tolleranza. È interessante notare che gli effetti dell'ACH sul sonno sono più evidenti dopo quattro settimane di utilizzo rispetto a due settimane, il che suggerisce che l'ACH risulta efficace se somministrato per un periodo prolungato, a differenza degli ipnotici convenzionali.

### Melatonina

La melatonina, ampiamente distribuita in natura e isolata per la prima volta più di mezzo secolo fa, è un'indolamina (N-acetil-5-metossitriptamina), un neuro-ormone sintetizzato e secreto secondo un ritmo circadiano in assenza di luce principalmente dalla ghiandola pineale, ma anche da diverse altre cellule e tessuti, compresa la coclea<sup>64</sup>.

Diverse ricerche cliniche dimostrano che la molecola in particolare influenza il sonno, l'umore, la funzione immunitaria, l'invecchiamento, interferisce con il sistema autonomo periferico e centrale, con conseguente diminuzione del tono del sistema adrenergico e aumento dell'attività colinergica<sup>65</sup>.

Non ultimo, la melatonina agisce direttamente come un potente scavenger di radicali liberi, ma interviene anche indirettamente sui meccanismi antiossidativi. Nel processo di eliminazione diretta dei radicali liberi, la melatonina viene convertita in metaboliti quali 3-idrossimelatonina ciclica, N1-acetil-N2-formil-5-metossichinuramina (AFMK), N1-acetil-5-metossichinuramina (AMK) e forse altri, che sembrano essere efficaci almeno quanto la melatonina stessa nel neutralizzare, ad esempio, il radicale idrossile (HO·), l'anione perossinitrito (ONOO·), lo ione superossido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), l'ossigeno singoletto (<sup>1</sup>O<sub>2</sub>), nonché il perossido d'idrogeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Come azione indiretta, la melatonina stimola gli enzimi antiossidanti che convertono i radicali liberi in prodotti innocui non reattivi, può chelare i metalli di transizione che normalmente parteciperebbero alle reazioni redox, previene la formazione dei radicali liberi nei mitocondri, favorisce la sintesi di un altro importante antiossidante, il glutatione, e migliora in maniera dose-

dipendente l'attività e l'espressione dei complessi I e IV dell'ETC in condizioni normali, ripristinandone le attività in condizioni patologiche e favorendo la produzione di ATP. Infine, la melatonina e/o il suo metabolita AMK inibiscono l'enzima pro-ossidativo ossido nitrico sintasi, evitando che l'arginina venga convertita in ossido nitrico, sostanza che accoppiandosi con lo ione superossido ( $O_2^-$ ) formerebbe l'altamente aggressivo anione perossinitrito ( $ONOO^-$ ). L'effetto della melatonina sull'omeostasi mitocondriale potrebbe spiegare, almeno in parte, le proprietà protettive in presenza di condizioni degenerative come l'invecchiamento e il morbo di Parkinson, morbo di Alzheimer, epilessia, sepsi e altre lesioni, come l'ischemia-riperfusion. Come già ricordato, i mitocondri rappresentano un sito primario di generazione di ROS/RNS nella cellula che, se non controllati, determinano un danno a carico della catena respiratoria mitocondriale e, di conseguenza, un ulteriore aumento della generazione di radicali liberi, in un circolo vizioso la cui conseguenza finale è la morte cellulare per necrosi o apoptosi. Alcuni autori riferiscono inoltre che i livelli di melatonina nei mitocondri possono superare significativamente quelli nel siero.

Infine, la capacità di penetrare sia negli ambienti lipidici (ad esempio membrane), sia acquosi (ad esempio citosol e nucleoplasma) della cellula rende la melatonina uno degli antiossidanti più efficaci tra i nutraceutici.

Relativamente all'orecchio interno, è stato dimostrato che la melatonina può ridurre il tono muscolare e gli spasmi del tensore del timpano, allevia l'acufene e migliora la qualità del sonno<sup>66,67</sup>, riducendo le conseguenti ripercussioni quali depressione, ansia e sintomi somatici, e soprattutto migliora la perfusione dell'orecchio interno, proteggendolo dall'ipossia. È verosimile che questa ultima attività sia secondaria alla riduzione di un possibile ipertono simpatico determinato, ad esempio, da un brusco calo pressorio<sup>68</sup>, con conseguenti danni all'orecchio interno. Infine, la presenza di melatonina nella coclea lascia ipotizzare un possibile ruolo della melatonina sulla regolazione dei meccanismi immunitari dell'orecchio interno<sup>64</sup>. Relativamente agli studi clinici, una ricerca condotta su volontari sani ha rivelato che basse concentrazioni plasmatiche di melatonina possono essere significativamente correlate con lo sviluppo di acufene idiopatico soggettivo<sup>69</sup>. Una review più recente conferma inoltre che la melatonina, da sola o in combinazione con altri farmaci, offre utili prospettive nella gestione dei pazienti affetti da acufene e disturbi del sonno, grazie anche al miglioramento della qualità del sonno stesso<sup>70</sup>.

L'integrazione con melatonina è inoltre prevista dalle ultime linee guida europee per la gestione dell'acufene<sup>71</sup>.

## Conclusioni

Alla luce di quanto sopra riportato, l'associazione delle sostanze considerate in questo manoscritto è stata valutata in una serie di studi sia in soggetti con disordini acuti che cronici dell'orecchio interno.

Relativamente ai disordini uditivi, numerosi lavori clinici dimostrano l'efficacia dei nutraceutici citati in caso di acufene cronico<sup>72</sup>, presbiacusia<sup>73</sup> e ipoacusia da rumore<sup>74</sup>.

Relativamente ai disordini vestibolari, numerosi studi dimostrano altresì l'efficacia dei nutraceutici, in particolare sul disequilibrio<sup>75,76</sup>, nel recupero della turba posturale post-manovra<sup>77-79</sup> e nella fase intercritica della vertigine emicranica<sup>80</sup>.

In tutti gli studi si è evidenziato un effetto positivo dell'integrazione sui parametri valutati e sulla qualità della vita.

## Bibliografia

- Guitton MJ. Tinnitus: pathology of synaptic plasticity at the cellular and system levels. *Front Syst Neurosci* 2012;6:12. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2012.00012>
- Wang K, Tang D, Ma J, et al. Auditory Neural plasticity in tinnitus mechanisms and management. *Neural Plast* 2020;2020:7438461. <https://doi.org/10.1155/2020/7438461>
- Li W, You D, Chen Y, et al. Regeneration of hair cells in the mammalian vestibular system. *Front Med* 2016;10:E143-E151. <https://doi.org/10.1007/s11684-016-0451-1>
- Warchol ME, Lambert PR, Goldstein BJ, et al. Regenerative proliferation in inner ear sensory epithelia from adult Guinea pigs and humans. *Science* 1993;259:E1619-E1622. <https://doi.org/10.1126/science.8456285>
- Juhn SK, Hunter BA, Odland RM. Blood-labyrinth barrier and fluid dynamics of the inner ear. *Int Tinnitus J* 2001;7:72-83.
- Salt AN, Melichar I, Thalmann R. Mechanisms of endocochlear potential generation by stria vascularis. *Laryngoscope* 1987;97:984-991.
- Zhang W, Dai M, Fridberger A, et al. Perivascular-resident macrophage-like melanocytes in the inner ear are essential for the integrity of the intrastrial fluid-blood barrier. *Proc Natl Acad Sci* 2012;109:10388-10393. <https://doi.org/10.1073/pnas.1205210109>
- Shi X. Pathophysiology of the cochlear intrastrial fluid-blood barrier. *Hear Res* 2016;338:52-63. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2016.01.010>
- Thomas S, Gale Jr M. Mitochondria and antiviral immunity. In: Hockenbery DM, editor. *Mitochondria and cell death*. New York, NY: Springer; 2016. pp. 187-212. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3612-0\\_10](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3612-0_10)
- Estivill X, Govea N, Barcelo E, et al. Familial progressive sensorineural deafness is mainly due to the mtDNA A1555G mutation and is enhanced by treatment of aminoglycosides. *Am J Hum Genet* 1988;62:27-35. <https://doi.org/10.1086/301676>
- Tan WJT, Song L, Graham M, et al. Novel role of the mitochondrial protein fus1 in protection from premature hearing loss via regulation of oxidative stress and nutrient and energy sensing

- pathways in the inner ear. *Antioxid Redox Signal* 2017;27:489-509. <https://doi.org/10.1089/ars.2016.6851>
- 12 Georg F, Hoffmann GF, Zschocke J, editors. *Inherited metabolic diseases a clinical approach*, Chapter 2: Neurological disease. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag GmbH; 2017. pp. 251-292. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-49410-3>
  - 13 Jiang M, Karasawa T, Steyger PS. Aminoglycoside-induced cochleotoxicity: a review. *Front Cell Neurosci* 2017;11:308. <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00308>
  - 14 Sheth S, Mukherjea D, Rybak LP, et al. Mechanisms of cisplatin-induced ototoxicity and otoprotection. *Front Cell Neurosci* 2017;11:338. <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00338>
  - 15 Kujawa SG, Liberman MC. Synaptopathy in the noise-exposed and aging cochlea: primary neural degeneration in acquired sensorineural hearing loss. *Hear Res* 2015;330:191-199. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2015.02.009>
  - 16 Agarwal S, Mishra A, Jagade M, et al. Effects of hypertension on hearing. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;65:614-618. <https://doi.org/10.1007/s12070-013-0630-1>
  - 17 Konrad-Martin D, Reavis KM, Austin D, et al. Hearing impairment in relation to severity of diabetes in a veteran cohort. *Ear Hear* 2015;36:381-394. <https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000000137>
  - 18 Dawes P, Cruickshanks KJ, Moore DR, et al. Cigarette smoking, passive smoking, alcohol consumption, and hearing loss. *J Assoc Res Otolaryngol* 2014;15:663-674. <https://doi.org/10.1007/s10162-014-0461-0>
  - 19 Hobbie SN, Akshay S, Kalapala SK, et al. Genetic analysis of interactions with eukaryotic rRNA identify the mitoribosome as target in aminoglycoside ototoxicity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2008, vol. 105, no. 52, pp. 20888-20893. <https://doi.org/10.1073/pnas.0811258106>
  - 20 Abi-Hachem RN, Zine A, van de Water TR. The injured cochlea as a target for inflammatory processes, initiation of cell death pathways and application of related otoprotective strategies. *Recent Patents on CNS Drug Discovery*, 2010, vol. 5, no. 2, pp. 147-163. <https://doi.org/10.2174/157488910791213121>
  - 21 Garcia-Berrocal JR, Nevado J, Ramirez-Camacho R, et al. The anticancer drug cisplatin induces an intrinsic apoptotic pathway inside the inner ear. *Br J Pharmacol* 2007;152:1012-1020. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707405>
  - 22 Chung JW, Kang HH, Shin JE, et al. Accumulation of hypoxia-inducible factor-1 in mouse inner ear by noise stimulation. *Neuroreport* 2004;15:2353-2356. <https://doi.org/10.1097/00001756-200410250-00010>
  - 23 Lamm K, Arnold W. Noise-induced cochlear hypoxia is intensity dependent, correlates with hearing loss and precedes reduction of cochlear blood flow. *Audiol Neurotol* 1996;1:148-160. <https://doi.org/10.1159/000259195>
  - 24 Pujol R, Puel JL, d'Aldin CG, et al. Pathophysiology of the glutamatergic synapses in the cochlea. *Acta Otolaryngol* 1993;113:330-334. <https://doi.org/10.3109/00016489309135819>
  - 25 Rao DB, Moore DR, Reinke LA, et al. Free radical generation in the cochlea during combined exposure to noise and carbon monoxide: an electrophysiological and an EPR study. *Hear Res* 2001;161:113-122. [https://doi.org/10.1016/s0378-5955\(01\)00366-5](https://doi.org/10.1016/s0378-5955(01)00366-5)
  - 26 Stolzberg D, Chen GD, Allman BL, et al. Salicylate-induced peripheral auditory changes and tonotopic reorganization of auditory cortex. *Neuroscience* 2011;180:157-164. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.02.005>
  - 27 Ohlemiller KK, McFadden SL, Ding DL, et al. Targeted deletion of the cytosolic Cu/Zn superoxide dismutase gene (Sod1) increases susceptibility to noise induced hearing loss. *Audiol Neurotol* 1999;4:237-246. <https://doi.org/10.1159/000013847>
  - 28 Tamura H, Ohgami N, Yajima I, et al. Chronic exposure to low frequency noise at moderate levels causes impaired balance in mice. *PLoS One* 2012;7:E39807. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039807>
  - 29 Fetoni AR, De Bartolo P, Eramo LSM, et al. Noise-Induced Hearing Loss (NIHL) as a target of oxidative stress-mediated damage: cochlear and cortical responses after an increase in antioxidant defense. *J Neurosci* 2013;33:4011-4023. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2282-12.2013>
  - 30 Fetoni AR, Troiani D, Petrosini L, et al. Cochlear injury and adaptive plasticity of the auditory cortex. *Front Aging Neurosci* 2015;7:8. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00008>
  - 31 Cascella V, Giordano P, Hatzopoulos S, et al. A new oral otoprotective agent. Part I: electrophysiology data from protection against noise-induced hearing loss. *Med Sci Monit* 2012;18:BR1-8. <https://doi.org/10.12659/MSM.882180>
  - 32 Manikandan S, Padma MK, Srikumar R, et al. Effects of chronic noise stress on spatial memory of rats in relation to neuronal dendritic alteration and free radical-imbalance in hippocampus and medial prefrontal cortex. *Neurosci Lett* 2006;399:17-22. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.01.037>
  - 33 Loughrey DG, Kelly ME, Kelley GA, et al. Association of age-related hearing loss with cognitive function, cognitive impairment, and dementia. A systematic review and meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2018;144:115-126. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2017.2513>
  - 34 Halliwell B. Reactive species and antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life. *Plant Physiol* 2006;141:312-322. <https://doi.org/10.1104/pp.106.077073>
  - 35 Ilizarov AM, Koo HC, Kazzaz AJ, et al. Overexpression of manganese superoxide dismutase protects lung epithelial cells against oxidant injury. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001;24:436-441. <https://doi.org/10.1165/ajrcmb.24.4.4240>
  - 36 Koo HC, Davis JM, Li Y, et al. Effects of transgene expression of superoxide dismutase and glutathione peroxidase on pulmonary epithelial cell growth in hyperoxia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005;288:L718-L726. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00456.2003>
  - 37 Kuo C, Pang L, Chang R. Vertigo. Reprinted from *Australian Family Physician* 2008;37:341-347.
  - 38 Balaban CD. Neural substrates linking balance control and anxiety. *Physiol Behav* 2002;77:469-475. [https://doi.org/10.1016/s0031-9384\(02\)00935-6](https://doi.org/10.1016/s0031-9384(02)00935-6)
  - 39 Molina SJ, Miceli M, Guelman LR. Noise exposure and oxidative balance in auditory and extra-auditory structures in adult and developing animals. *Pharmacological approaches aimed to minimize its effects*. *Pharmacol Res* 2016;109:86-91. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2015.11.022>
  - 40 Ude C, Schubert-Zsilavecz M, Wurglics M. Ginkgo biloba extracts: a review of the pharmacokinetics of the active ingredients. *Clin Pharmacokinet* 2013;52:727-749. <https://doi.org/10.1007/s40262-013-0074-5>
  - 41 Ahlemeyer B, Krieglstein J. Neuroprotective effects of Ginkgo biloba extract. *Cell Mol Life Sci* 2003;60:1779-1792. <https://doi.org/10.1007/s00018-003-3080-1>
  - 42 Mahmoudian-Saniet MR, Hashemzadeh-Chaleshtori M, Asadi-Samani M, et al. Ginkgo biloba in the treatment of tinnitus: an updated literature review. *Int Tinnitus J* 2017;21:58-62. <https://doi.org/10.5935/0946-5448.20170011>
  - 43 Hallak B, Schneider A, Güntensperger D, et al. Standardized ginkgo biloba extract in the treatment of vertigo and/or tinnitus: a review of the literature. *Adv Aging Res* 2021;10:31-57. <https://doi.org/10.4236/aar.2021.102002>
  - 44 Sokolova L, Hoerr R, Mishchenko T. Treatment of vertigo: a randomized, double-blind trial comparing efficacy and safety of ginkgo biloba extract EGb 761 and betahistine. *Int J Otolaryngol* 2014;1-6. <https://doi.org/10.1155/2014/682439>
  - 45 Gauthier S, Schlaefke S. Efficacy and tolerability of ginkgo biloba extract EGb 761(R) in dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Clin Interv Aging* 2014;9:2065-2077. <https://doi.org/10.2147/CIA.S72728>
  - 46 Nakamura T, Meguro K, Yamazaki H, et al. Postural and gait disturbance correlated with decreased frontal cerebral blood flow

- in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997;11:132-139. <https://doi.org/10.1097/00002093-199709000-00005>
- 47 Gschwind YJ, Bridenbaugh SA, Reinhard S, et al. Ginkgo biloba special extract LI 1370 improves dual-task walking in patients with MCI. *Aging Clin Exp Res* 2017;29:609-619. <https://doi.org/10.1007/s40520-016-0699-y>
- 48 Wolf HRD. Does ginkgo biloba Special Extract EGb 761® provide additional effects on coagulation and bleeding when added to acetylsalicylic acid 500 mg daily? *Drugs R D* 2006;7:163-172. <https://doi.org/10.2165/00126839-200607030-00003>
- 49 Pertz HH, Lehmann J, Roth-Ehrang R, et al. Effects of ginger constituents on the gastrointestinal tract: role of cholinergic M3 and serotonergic 5-HT3 and 5-HT4 receptors. *Planta Med* 2011;77:973-978. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1270747>
- 50 Qian DS, Liu ZS. Pharmacologic studies of antimotion sickness actions of ginger. *Zhongguo Zhong Xi Yi Ji ZZZXY Zhi HZ* 1992;12;70:95-98.
- 51 Bager S, Ovesen L. European Medicines Agency Assessment report on Zingiber officinale Roscoe, rhizoma. *Eur Med Agency* 2012;44:43.
- 52 Grøntved A, Hentzer E. Vertigo-reducing effect of ginger root. A controlled clinical study. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1986;48:282-286. <https://doi.org/10.1159/000275883>
- 53 Lenaz G, Genova ML. Mobility and function of coenzyme Q (ubiquinone) in the mitochondrial respiratory chain. *Biochim Biophys Acta* 2009;1787:563-573. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2009.02.019>
- 54 Bentinger M, Tekle M, Dallner G. Coenzyme Q-biosynthesis and functions. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;396:74-79. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.02.147>
- 55 Fetoni AR, Piacentini R, Fiorita A, et al. Water-soluble Coenzyme Q10 formulation (Q-ter) promotes outer hair cell survival in a guinea pig model of noise induced hearing loss (NIHL). *Brain Res* 2009;1257:108-116. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.12.027>
- 56 Naderi J, Somayajulu-Nitu M, Mukerji A, et al. Water-soluble formulation of coenzyme Q10 inhibits bax-induced destabilization of mitochondria in mammalian cells. *Apoptosis* 2006;11:1359-1369. <https://doi.org/10.1007/s10495-006-8417-4>
- 57 Rodick TC, Seibels DR, Babu JR, et al. Potential role of coenzyme Q 10 in health and disease conditions. *Nutrit Diet* 2018(Suppl.);10:1-11. <https://doi.org/10.2147/NDS.S112119>
- 58 Sanoobar M, Eghtesadi S, Azimi A, et al. Coenzyme Q10 supplementation ameliorates inflammatory markers in patients with multiple sclerosis: a double blind, placebo, controlled randomized clinical trial. *Nutr Neurosci* 2015;18:169-176. <https://doi.org/10.1177/1756286418819074>
- 59 Sanoobar M, Dehghan P, Khalili M, et al. Coenzyme Q10 as a treatment for fatigue and depression in multiple sclerosis patients: a double blind randomized clinical trial. *Nutr Neurosci* 2016;19:138-143. <https://doi.org/10.1179/1476830515Y.0000000002>
- 60 Mizuno K, Tanaka M, Nozaki S, et al. Antifatigue effects of coenzyme Q10 during physical fatigue. *Nutrition* 2008;24:293-299. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2007.12.007>
- 61 Miclo, L, Perrin E, Driou A, et al. Characterization of a-casozepine, a tryptic peptide from bovine s1-Casein with benzodiazepine-Like activity. *FASEB J* 2001;15:1780-1782. <https://doi.org/10.1096/fj.00-0685fje>
- 62 Messaoudi M, Lefranc-Millot C, Desor D, et al. Effects of a tryptic hydrolysate from bovine milk S1-Casein on hemodynamic responses in healthy human volunteers facing successive mental and physical stress situations. *Eur J Nutr* 2005;44:128-132. <https://doi.org/10.1007/s00394-004-0534-7>
- 63 Kim HJ. A double-blind, randomized, placebo-controlled crossover clinical study of the effects of Alpha-s1Casein hydrolysate on sleep disturbance. *Nutrients* 2019;11:1466. <https://doi.org/10.3390/nu11071466>
- 64 Lopez-Gonzalez MA, Guerrero JM, Delgado F. Presence of the pineal hormone melatonin in the rat cochlea: its variation with lighting conditions. *Neurosci Lett* 1997;238:81-83. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(97\)00844-6](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(97)00844-6)
- 65 Simko F, Pechanova O, Pelouch V, et al. Continuous light and L-NAME-induced left ventricular remodelling: different protection with melatonin and captopril. *J Hypertens* 2010;28(Suppl. 1):S13-S18. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000388489.28213.08>
- 66 Pirodda A, Raimondi MC, Ferri GG. Exploring the reasons why melatonin can improve tinnitus. *Med Hypotheses* 2010;75:190-191. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2010.02.018>
- 67 Hurtuk A, Dome C, Holloman CH, et al. Melatonin: can it stop the ringing? *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2011;120:433-440. <https://doi.org/10.1177/00034894112000703>
- 68 Paulis L, Šimko F. Blood pressure modulation and cardiovascular protection by melatonin: potential mechanisms behind. *Physiol Res* 2007;56:671-684. <https://doi.org/10.33549/physiolres.931236>
- 69 Lasisi AO, Fehintola FA, Lasisi TJ. The role of plasma melatonin and vitamins C and B12 in the development of idiopathic tinnitus in the elderly. *Ghana Med J* 2012;46:152-157.
- 70 Miroddi M, Bruno R, Galletti F, et al. Clinical pharmacology of melatonin in the treatment of tinnitus: a review. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71:263-270. <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1805-3>
- 71 Cima RFF, Mazurek B, Haider H, et al. A multidisciplinary European guideline for tinnitus: diagnostics, assessment, and treatment. *HNO* 2019;67(Suppl. 1):10-42. <https://doi.org/10.1007/s00106-019-0633-7>
- 72 Cianfrone G, Iemma M, Testugini V, et al. Supplementazione con antiossidanti nel paziente con acufene soggettivo: esperienza clinica con Acuval®. *Audio Progress in Audiology* 2013;1:1-8.
- 73 Salami A, Mora R, Dellepiane M, et al. Water-soluble coenzyme Q10 formulation (Q-TER®) in the treatment of presbycusis. *Acta Otolaryngol* 2010;130:1154-1162. <https://doi.org/10.3109/00016481003727590>
- 74 Staffa P, Cambi J, Mezzedimi C, et al. Activity of coenzyme Q 10 (Q-Ter multicomposite) on recovery time in noise-induced hearing loss. *Noise Health* 2014;16:265-9. <https://doi.org/10.4103/1463-1741.140499>
- 75 Nuti D. Risultati preliminari dello studio multicentrico: "Impiego di Acuval nelle turbe dell'equilibrio". 95° Congresso Nazionale della Società Italiana di Otorinolaringologia e Chirurgia Cervico-Facciale: "La presbiastasia, ovvero i disturbi dell'equilibrio dell'anziano: aspetti clinici e terapeutici", 2008.
- 76 Nuti D. La terapia antiossidante nella presbiastasia. 97° Congresso Nazionale Società Italiana Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale: "Stress ossidativo negli acufeni e nelle vertigini: quali evidenze?", 2010.
- 77 Asprella Libonati G. Efficacia degli antiossidanti nel recupero della turba posturale post-trattamento della VPPB in pazienti difficili: esperienza multicentrica. Argomenti di ACTA Otorinolaringologica Italiana 2011;5:1-14.
- 78 Marcelli V. La turba posturale post-manovra liberatoria. Argomenti di ACTA Otorinolaringologica Italiana 2011;5:1-14.
- 79 Casani A, Califano L, Albera R, et al. Valutazione dell'integrazione con Acuval® Acuval Vert cpr: 1 cpr al giorno per 1 mese nel paziente con patologia vestibolare periferica post-critica: risultati di uno studio caso-controllo. *Clinical Advances and Therapy in Otorhinolaryngology* 2014;X.
- 80 Califano L, Salafia F, Mazzone S, Vassallo A. Studio posturografico in pazienti affetti da vertigine emicranica. *Progress in Otorhinolaryngology* 2013;1.

