

FARMACI

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

©2020 • Volume 19 • N. 2 (Estratto)

Direttore Responsabile: Antonio Guastella - ©2020 MEDIZIONI S.r.l. - Cod. 16/20 - Via Monte delle Gioie, 13 - 00199 Roma - Tel. 06.81153040/06.40413168 Fax. 06.40419131 - medizioni@medizioni.it - medizioni@ohsptec.it - Reg. Trib. di Roma n. 238 del 23/5/2002 - Periodicità quadrimestrale - Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo (comprese fotocopie), senza il permesso scritto dell'editore. Stampa: CSC Grafica Srl - Via A. Meucci, 28 - 00012 Guidonia (Roma) - Estratto finito di stampare nel mese di maggio 2020

Direttore Scientifico: Ercole Concia - Direttore Editoriale: Matteo Bassetti

Efficacia di un composto a base di L-acetilcarnitina, estratto di *Ginkgo biloba* e vitamina B12 nel trattamento di soggetti con diagnosi di deficit vestibolare acuto. Uno studio pilota prospettico comparativo

Paolo Marras¹, Stefano Agostini²

¹Medico-Chirurgo Specialista in Otorinolaringoiatria, Medico Qualificato in Disturbi Respiratori Ostruttivi del Sonno, Master Universitario in Vestibologia Pratica, Libero Professionista, Cagliari;

²Pharma Line, Milano

Riassunto

Il deficit vestibolare acuto (DVA), indicato nella letteratura scientifica anche come neurite o neuronite vestibolare, è definito come la perdita improvvisa della funzione di uno o, più raramente, di entrambi gli apparati vestibolari periferici.

La riabilitazione vestibolare è il trattamento

preferibile per la maggior parte dei pazienti con DVA. Il miglioramento che si ottiene grazie alla riabilitazione vestibolare è considerato una conseguenza dei cambiamenti che avvengono nel sistema nervoso centrale e dello sviluppo di nuove strategie sensoriali e comportamentali, definiti complessivamente compenso vestibolare.

Lo scopo del presente studio pilota è investigare

sulle possibilità offerte dalla somministrazione orale di una combinazione di L-acetilcarnitina, estratto di Ginkgo biloba, vitamina B12 in associazione alla riabilitazione vestibolare, nel trattamento del DVA. In particolare, si intende verificare se l'associazione della somministrazione orale di Brainil, nutraceutico contenente tale combinazione di ingredienti, possa determinare un risultato terapeutico superiore a quello determinato dalla sola riabilitazione vestibolare.

Lo studio pilota prospettico comparativo è stato condotto su 40 pazienti (12 maschi, 28 femmine; età media 57,5 anni, età minima 27, massima 79) affetti da DVA.

I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi di 20 pazienti ciascuno: gruppo Brainil (7 maschi, 13 femmine; età media 56 anni, età minima 27, massima 79) e gruppo Controllo (5 maschi, 15 femmine; età media 59, età minima 47, età massima 71).

I pazienti del gruppo Brainil, contemporaneamente alla riabilitazione vestibolare hanno assunto per 90 giorni consecutivi una compressa di Brainil per os al giorno, mentre i pazienti del gruppo Controllo sono stati sottoposti alla sola riabilitazione vestibolare.

I risultati mostrano un effetto significativamente superiore grazie all'utilizzo di Brainil, in associazione alla terapia fisica riabilitativa vestibolare, nel recupero quantitativo del guadagno del riflesso vestibolo-oculomotore e nella normalizzazione dei parametri stabilometrici (indice di interferenza cervicale) e una tendenza a determinare effetti superiori nella valutazione degli altri parametri, rispetto alla sola terapia fisica riabilitativa.

Il trattamento con Brainil non ha indotto alcun effetto avverso nei pazienti e nessun paziente ha interrotto l'assunzione del prodotto, confermando la sua elevata tollerabilità.

Introduzione

Il deficit vestibolare acuto (DVA), indicato nella letteratura scientifica anche come neurite o neuronite vestibolare, è definito come la perdita improvvisa della funzione di uno o, più raramente, di entrambi gli apparati vestibolari periferici. Il paziente che presenta questo quadro clinico necessita di una corretta diagnosi differenziale poiché quadri clinici simili possono avere eziologie differenti, talora molto gravi.

Il DVA può avere eziologia virale o ischemica, come evidenziato da studi anatomo-patologici effettuati sull'osso temporale di pazienti affetti da tale malattia. La più importante caratteristica è costituita dal rilievo costante di lesioni degenerative di porzioni del nervo vestibolare, con variabile coinvolgimento del neuroepitelio recettoriale. Peculiare del DVA è la selettiva lesione della porzione superiore del labirinto vestibolare (utrículo e canali semicirculari laterale ed anteriore) che è innervata dalla divisione superiore del nervo vestibolare, mentre la porzione inferiore del labirinto (sacculo e canale semicirculari posteriore) viene generalmente risparmiata.

L'eziologia virale, con conseguente lesione infiammatoria, è supportata dal frequente riscontro di un episodio influenzale o erpetico precedente alla manifestazione del DVA (1-5). La predilezione per il nervo vestibolare superiore è attribuita

alla maggiore lunghezza delle sue fibre rispetto al nervo vestibolare inferiore.

L'eziologia ischemica è stata presa in considerazione in pazienti con evidenti fattori di rischio cardiovascolare (ipertensione, obesità, ipercolesterolemia, diabete, fumo di sigaretta, precedenti episodi ischemici cerebrovascolari), in relazione al fatto che l'irrorazione dell'orecchio interno avviene per mezzo di un'arteria terminale (6). Particolarmente vulnerabile ad ischemia sarebbe il territorio dipendente dall'arteria vestibolare superiore, che è lo stesso innervato dal nervo vestibolare superiore, ovvero utrículo e canali semicirculari laterale e anteriore.

L'incidenza epidemiologica del DVA non è certa poiché esistono pochi studi adeguatamente condotti. In uno studio condotto in Giappone l'incidenza di tale patologia risulta di circa 3,5 nuovi casi ogni 100.000 abitanti (7), ma è possibile che il dato sia sottostimato. Infatti, in uno studio condotto in Europa l'incidenza annua è risultata compresa tra 11,7 e 15,5 casi ogni 100.000 (8). Il paziente tipico è tra i 30 e i 60 anni di età e uomini e donne ne sono ugualmente colpiti.

Il quadro clinico è caratterizzato dall'insorgenza di una vertigine rotatoria associata ad instabilità posturale statica o dinamica talvolta accompagnata da sintomatologia neurovegetativa come nausea, vomito e sudorazione profusa fredda, per la durata di 1-3 giorni. L'esame clinico rivela nistagmo sponta-

neo, test impulsivo cefalico (manovra di Halmagyi e Curthoys ovvero Head Impulse Test) patologico e una tendenza a cadere verso il lato dell'orecchio interessato. La stimolazione bitermica mostra ipofunzione vestibolare unilaterale o perdita completa unilaterale della funzione vestibolare. Le prime 2 settimane sono considerate la fase acuta (9), seguite dalla fase subacuta, che può durare fino a 3 mesi. Successivamente, se permangono i segni e i sintomi caratteristici, la condizione è considerata cronica. Sintomi persistenti, che durano per mesi o anni, sono stati segnalati nel 30-50% dei pazienti (10-12).

La riabilitazione vestibolare mira a ridurre le vertigini e migliorare l'equilibrio e la funzione fisica generale (9,13). Il rapporto che si instaura con il paziente è un elemento fondamentale nella riabilitazione vestibolare e mira a ridurre l'ansia e a promuovere una migliore comprensione della malattia di base. La riabilitazione vestibolare comprende misure atte a ridurre la suscettibilità al movimento (esercizi di adattamento), a migliorare la stabilità dello sguardo (esercizi di movimento testa-occhio), a migliorare l'equilibrio e ad aumentare la resistenza (9). La riabilitazione vestibolare è il trattamento preferibile per la maggior parte dei pazienti con DVA. Il miglioramento che si ottiene grazie alla riabilitazione vestibolare è considerato una conseguenza dei cambiamenti che avvengono nel sistema nervoso centrale e dello sviluppo di nuove strategie sensoriali e comportamentali (14,15), definiti complessivamente compenso vestibolare (16). Evidenze, raccolte in studi clinici randomizzati controllati che hanno coinvolto pazienti affetti da DVA, sottolineano l'importanza dell'impiego della riabilitazione vestibolare nella fase precoce (17-20). Un recente studio clinico randomizzato e controllato conferma l'importanza dell'applicazione del programma di riabilitazione vestibolare subito dopo la conferma della diagnosi (21). In tale studio è emerso che se il programma viene applicato in associazione alla terapia farmacologica standard, si ottiene una riduzione della percezione delle vertigini e un miglioramento delle funzioni nella vita quotidiana che sono significativamente superiori a quelli che si otterrebbero grazie all'applicazione della sola terapia standard (21).

Scopo dello studio

Lo scopo del presente studio pilota è investigare sulle possibilità offerte dalla somministrazione orale di una combinazione di L-acetilcarnitina, estratto di *Ginkgo biloba* e vitamina

B12 in associazione alla riabilitazione vestibolare nel trattamento del DVA. In particolare, si intende verificare se l'associazione della somministrazione orale del nutraceutico contenente tale combinazione di ingredienti possa determinare un risultato terapeutico superiore a quello determinato dalla sola riabilitazione vestibolare.

Materiali e metodi

Integratore alimentare testato

Brainil® (Pharma Line S.r.l. Milano, in commercio da ottobre del 2004) è un integratore alimentare in compresse contenenti l'associazione L-acetilcarnitina, Ginkgoselect® Plus Fitosoma® (estratto di *Ginkgo biloba* standardizzato e titolato al 7% in ginkgoflavonglicosidi e allo 0,8% in bilobalide) e vitamina B12. La composizione è illustrata nella tabella I.

Tabella I. Composizione quali-quantitativa di Brainil®.

Componente	Contenuto per compressa
L-acetilcarnitina (LAC) HCl di cui L-acetilcarnitina pari a L-carnitina	590 mg 500 mg 396,5 mg
<i>Ginkgo biloba</i> , estratto	80 mg
Vitamina B12	16,5 µg

Popolazione sottoposta a valutazione

Sono stati arruolati 40 pazienti (12 maschi, 28 femmine; età media 57,5 anni, età minima 27, massima 79) affetti da DVA. I pazienti sono stati suddivisi in modo casuale in due gruppi di 20 pazienti ciascuno: gruppo Brainil (7 maschi, 13 femmine; età media 56 anni, età minima 27, massima 79) e gruppo Controllo (5 maschi, 15 femmine; età media 59, età minima 47, età massima 71). Le caratteristiche demografiche e il rischio cardiovascolare dei pazienti arruolati vengono descritti nella tabella II. Sono stati applicati i seguenti criteri di esclusione: storia di disfunzione vestibolare cronica; perdita acuta dell'udito; sintomi di una lesione del sistema nervoso centrale; ipertensione severa (pressione sistolica >180 mm Hg o pressione diastolica >110 mm Hg); diabete mellito severo (glicemia >180mg/dL nonostante l'appropriato trattamento farmacologico); disturbi psichiatrici; donne in gravidanza e allattamento. Inoltre,

Tabella II. Al momento dell'avvio della terapia i due gruppi di trattamento risultano omogenei per caratteristiche demografiche e profilo clinico. I fattori di rischio cardiovascolare (CV) comprendono: sovrappeso ($n=5$), ipertensione ($n=15$), diabete ($n=4$), ipercolesterolemia ($n=2$). In 6 soggetti sono compresenti più fattori di rischio (2 nel gruppo Brainil, 4 nel gruppo Controllo).

Caratteristiche demografiche	Brainil (n=20)	Controllo (n=20)	p-value
Età in anni, media±DS	56±13,4	59±8,5	0,440
Genere, % F (n)	65 (13)	75 (15)	0,730
Stile di vita, % (n)			
Sedentario	60 (12)	75 (15)	0,500
Sportivo	40 (8)	25 (5)	
Fumo, % SÌ (n)	25 (5)	25 (5)	1,000
Profilo clinico			
Rischio CV, % SÌ (n)	35 (7)	50 (10)	0,522

sono stati esclusi i pazienti con ipersensibilità a uno o più ingredienti di Brainil, mentre è stata riservata particolare attenzione ai pazienti che assumevano farmaci anticoagulanti o farmaci antiaggreganti piastrinici e ai pazienti sottoposti a polifarmacoterapia. Nella tabella III sono indicati i farmaci assunti dai soggetti al momento dell'arruolamento. Al momento dell'arruolamento tutti i pazienti sono stati debitamente informati sui trattamenti ai quali sarebbero stati sottoposti e hanno sottoscritto il relativo consenso informato.

Tabella III. Farmaci assunti dai pazienti al momento dell'arruolamento. Alcuni soggetti assumono più di un farmaco contemporaneamente.

Farmaco	Brainil (n)	Controllo (n)
Alfa-litico	2	1
Beta-bloccante	6	7
Nicardipina	1	2
Esomeprazolo/omeprazolo	5	4
Ipoglicemizzante	0	2
Statina	1	1
Fluoxetina	1	1
Pillola estroprogestinica	2	1

Disegno dello studio

È stato condotto uno studio pilota prospettico, comparativo. Sono stati confrontati due gruppi di pazienti, della medesima consistenza numerica, affetti da DVA.

Il periodo di arruolamento e trattamento dei pazienti è relativo all'anno solare 2019, dal 7 gennaio 2019 al 20 dicembre 2019.

Il paziente affetto da DVA, oggetto dello studio, è stato sottoposto in prima istanza ad anamnesi accurata sulla sintomatologia presentata, su fattori predisponenti ed elementi scatenanti, su eventuale assunzione di terapie farmacologiche, patologie pregresse, fattori di rischio cardio-vascolare e stile di vita. L'anamnesi è stata seguita da un'obiettività clinica otorinolaringoiatrica e da un esame clinico vestibolare (bed side examination), condotto con l'ausilio della video-nistagmoscopia a raggi infrarossi e completato da una valutazione strumentale audiologica (esame audiometrico tonale ed esame impedenziometrico con studio dei riflessi stapèdiali). La diagnosi di DVA, nell'ipotesi eziologica virale o embolico-vascolare, è la conseguenza di tale schema di valutazione.

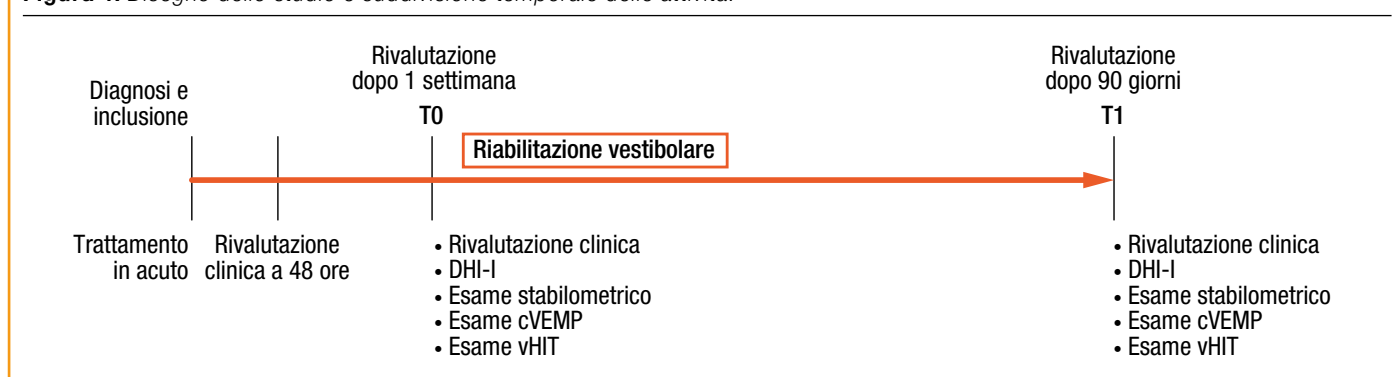
I pazienti sono stati immediatamente sottoposti a terapia farmacologica per mezzo di corticosteroidi, nootropici, antitrombotici eparinici, calcio-antagonisti e antistaminici da soli o in combinazione. I pazienti sono stati rivalutati dal punto di vista clinico dopo 48 ore dalla prima valutazione e dall'inizio della terapia. I pazienti sono stati nuovamente rivalutati dopo una settimana e tale rivalutazione clinica è stata completata con l'esame stabilometrico, l'esame Cervical Vestibular Evoked Myogenic Potential (cVEMP), l'esame Video Head Impulse Test (vHIT) e con la compilazione del Questionario Dizziness Handicap Inventory – Italian adaptation (DHI-I).

Questa prima raccolta di dati ha rappresentato il tempo 0 (T0) (Fig. 1) ed i pazienti hanno intrapreso dal giorno successivo lo schema riabilitativo vestibolare, suddivisi in due gruppi:

- gruppo Brainil, costituito da 20 pazienti che contemporaneamente alla riabilitazione vestibolare hanno assunto per 90 giorni consecutivi una compressa di Brainil per os al giorno, lontano dai pasti;
- gruppo Controllo, costituito da 20 pazienti che sono stati sottoposti alla sola riabilitazione vestibolare.

Tutti i pazienti sono stati convocati per la valutazione di controllo dopo 90 giorni di trattamento e sono stati sottoposti nuovamente a tutti gli esami. Questa seconda fase di raccolta dei dati ha rappresentato il tempo 1 (T1) (Fig. 1).

Figura 1. Disegno dello studio e suddivisione temporale delle attività.



Esame stabilometrico

Consente una valutazione strumentale del controllo posturale di un soggetto immobile in stazione eretta tramite un'analisi multiparametrica delle oscillazioni posturali, analizza la strategia utilizzata dal paziente per mantenere la posizione ed evidenzia il contributo delle varie componenti del sistema posturale tramite modificazioni della condizione basale, mediante stimolazioni visive e propriocettive. La piattaforma per forze verticali (delle dimensioni di 50x50x7 cm), dotata di 3 trasduttori posti ai vertici di un triangolo equilatero di 400 mm di lato, è quella presente nel sistema base della pedana stabilometrica SVEP e fornisce la registrazione dei movimenti del centro di pressione (cdp) del paziente. I parametri utilizzati sono: le coordinate del cdp sull'asse X e sull'asse Y; la lunghezza delle oscillazioni; la velocità media e relativa deviazione standard degli spostamenti.

I parametri vengono registrati dapprima con il paziente che tiene gli occhi aperti, successivamente con il paziente che tiene gli occhi chiusi. Il rapporto percentuale tra i valori ad occhi chiusi e ad occhi aperti di ciascun parametro si definisce Indice di Romberg (IR). L'aumento delle oscillazioni ad occhi chiusi definisce questo indice nella norma con un valore superiore a 100. Questi parametri vengono inoltre registrati con il paziente che retroflette il capo, sia ad occhi aperti sia ad occhi chiusi; la retroflessione del capo consente di calcolare l'Indice di Interferenza Cervicale (IC) che si definisce nella norma con un valore inferiore a 120.

I pazienti arruolati, affetti da DVA, valutati in fase acuta, hanno mostrato un riscontro di valori patologici dell'Indice di Romberg ($IR < 100$) e dell'Indice di Interferenza Cervicale ($IC > 120$).

Cervical Vestibular Evoked Myogenic Potential (cVEMP)

Consiste nella registrazione dei potenziali elettrici muscolari dei muscoli sternocleidomastoidei, generati in seguito ad una stimolazione meccanico-vibratoria sul cranio o a intensa stimolazione acustica. Criteri di normalità del tracciato sono stati considerati: la presenza del complesso bifasico precoce (CBP), la morfologia della curva destra e sinistra nella norma, la latenza della curva destra e sinistra nella norma, l'ampiezza della curva destra e sinistra nella norma. I pazienti affetti da DVA valutati in fase acuta mostrano nel 25% dei casi l'assenza di CBP oppure la presenza di un'ampiezza e di una latenza del CBP patologicamente ridotte.

Video Head Impulse Test (vHIT)

È una valutazione clinica dell'integrità alle alte frequenze del riflesso vestibolo-oculomotore (VOR). L'esame consiste nell'imprimere al paziente un movimento passivo e imprevedibile di rotazione del capo ad alta accelerazione. In condizioni di normalità, durante i movimenti impulsivi il movimento degli occhi rimane simmetrico, le risposte sono mediate da un solo labirinto, il guadagno del VOR (rapporto tra movimento della testa e movimento degli occhi) è pari a 1 e non sono presenti movimenti di recupero della mira da parte dell'occhio (catch-up saccade).

I parametri valutati sono stati: il guadagno del VOR (normale se superiore a 0,75), l'assenza o la presenza di catch-up saccade (normale se le saccadi sono assenti), la caratterizzazione delle eventuali catch-up saccade (overt, covert). I pazienti affetti da DVA valutati in fase acuta mostrano valori patologici del guadagno del VOR, la presenza di catch-up saccade di tipo overt (evidenziate dopo la rotazione del capo, percettibili

li all'esaminatore) oppure di tipo covert (descritte durante la rotazione del capo, non percettibili all'esaminatore) oppure di entrambe.

Questionario Dizziness Handicap Inventory – Italian adaptation (DHI-I)

Il questionario è un'intervista strutturata su problematiche di tipo fisico, emozionale e funzionale legate ai disturbi dell'equilibrio. Consente di quantificare la percezione soggettiva di disabilità di un paziente affetto da turbe dell'equilibrio, considerando che spesso il paziente vertiginoso incontra difficoltà nel descrivere i sintomi e la loro intensità e che il concetto stesso di vertigine viene variamente interpretato.

Il questionario DHI comprende 25 domande divise in 3 gruppi: 9 di tipo emozionale, 9 di tipo funzionale, 7 di tipo fisico. Ad ogni risposta viene attribuito un punteggio: 0 se è NO, 2 se è TALVOLTA, 4 se è SÌ.

Un punteggio totale da 0 a 30 è valutato come assenza o lieve grado di disabilità; da 31 a 60 come grado medio di disabilità; da 61 a 100 come elevato grado di disabilità o come inabilità totale. Un miglioramento dello score di almeno il 10% è considerato clinicamente significativo.

I pazienti hanno ricevuto il questionario all'inizio della valutazione otovestibolare in ambulatorio e hanno risposto alle domande autonomamente senza alcun condizionamento da parte del medico.

All'avvio dei rispettivi trattamenti (T0) i due gruppi di pazienti risultano omogenei per i parametri specifici indagati nello studio (Tab. IV).

Tabella IV. All'avvio dei rispettivi trattamenti (T0) i due gruppi di pazienti risultano omogenei per i parametri specifici indagati nello studio.

Parametro	Brainil	Controllo	p-value
DHI-I, media $\pm$ DS	48,5 $\pm$ 17,2	51,5 $\pm$ 19,3	0,388
Stabilometria, mediana (min-max)			
IR	83,5 (74-133)	85 (69-174)	0,892
IC	99 (77-185)	105,5 (77-188)	0,685
cVEMP, % patologici (n)	50 (10)	50 (10)	1,000
vHIT			
Guadagno VOR, media $\pm$ DS	61,7 $\pm$ 6,1	61,8 $\pm$ 6,6	0,625
Saccadi, % presenti (n)	90 (18)	90 (18)	1,000

Riabilitazione vestibolare

Le tecniche riabilitative sono finalizzate alla rieducazione dell'oculo-motricità, al controllo posturale e della marcia. Gli esercizi sono stati eseguiti in ambulatorio con l'ausilio di un professionista dedicato (tecnico audiometrista, fisioterapista) a cadenza settimanale per il primo mese, a cadenza bisettimanale per il secondo mese. Dopo un ulteriore mese è stata effettuata l'ultima seduta. Gli esercizi effettuati sono di tipo passivo; tali esercizi, della durata complessiva di circa 20 minuti, sono stati ripetuti dal paziente presso il proprio domicilio, in autonomia, almeno una volta al giorno.

Analisi statistica

La statistica descrittiva è stata utilizzata per la presentazione in sintesi delle caratteristiche delle coorti di pazienti in termini di media e deviazione standard, di mediana (min; max) oppure di frequenze, quando è stato ritenuto appropriato.

Le differenze delle condizioni basali tra i due gruppi di trattamento sono state valutate mediante il t-test o il corrispettivo non parametrico nel caso di variabili continue e mediante il test esatto di Fisher nel caso delle frequenze.

L'effetto del trattamento è stato stimato in termini di variazione del risultato tra la visita al T1 e la visita al T0 e la significatività delle differenze è stata determinata applicando il test non parametrico di Mann-Whitney per dati appaiati nel caso del confronto tra T1 e T0 e per dati non appaiati nel caso del confronto delle variazioni tra i due gruppi di trattamento.

In tutte le analisi condotte i risultati vengono ritenuti statisticamente significativi per $p < 0,05$.

Per l'elaborazione statistica è stato impiegato il software R version 3.6.1 per Windows (R Core Team; 2013. A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Risultati

Esame stabilometrico

I trattamenti ai quali sono stati sottoposti sia il gruppo Brainil, sia il gruppo Controllo si sono dimostrati efficaci nell'incrementare il valore misurato dell'IR. Al termine dei 90 giorni di trattamento (T1), l'incremento del valore dell'IR è risultato statisticamente significativo sia nel gruppo Brainil (mediana dell'incremento: +24; $p < 0,001$; Fig. 2A) sia nel gruppo Controllo (mediana dell'incremento: +10; $p = 0,003$; Fig. 2B). Confrontando gli incrementi del valore dell'IR che si sono verificati nel gruppo Brainil e nel gruppo

Figura 2. L'incremento del valore dell'IR è risultato statisticamente significativo sia nel gruppo Brainil (A) sia nel gruppo Controllo (B). Si osserva un miglioramento più accentuato nel gruppo Brainil rispetto al gruppo Controllo (C). Nei grafici ogni pallino rappresenta il dato riferito a un singolo paziente, la linea arancio indica la mediana.

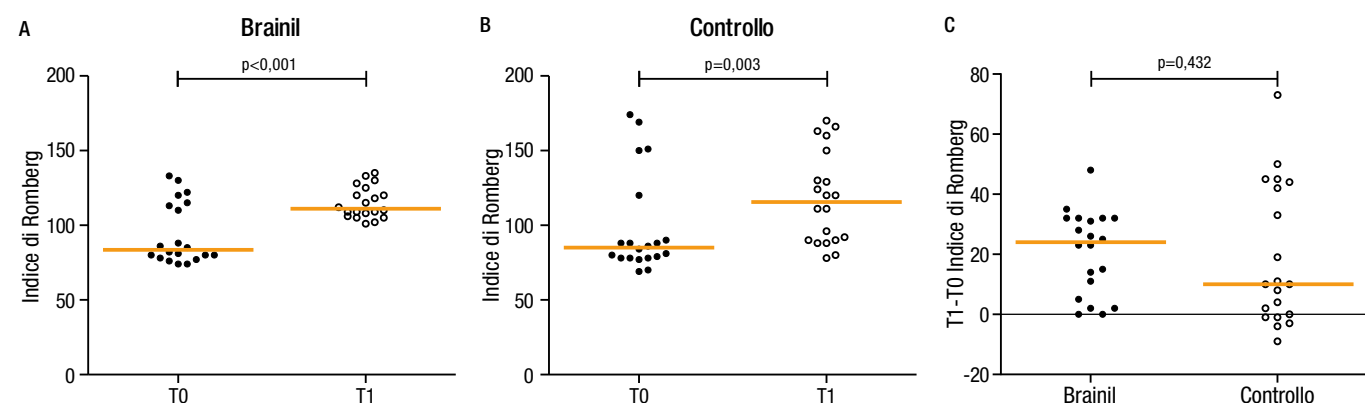


Tabella V. Mediane delle misure del valore dell'IR raccolte nel gruppo Brainil e nel gruppo Controllo al T0 e al T1. Confrontando gli incrementi del valore dell'IR ottenuti nel gruppo Brainil e nel gruppo Controllo si osserva un miglioramento più accentuato nel gruppo Brainil rispetto al gruppo Controllo.

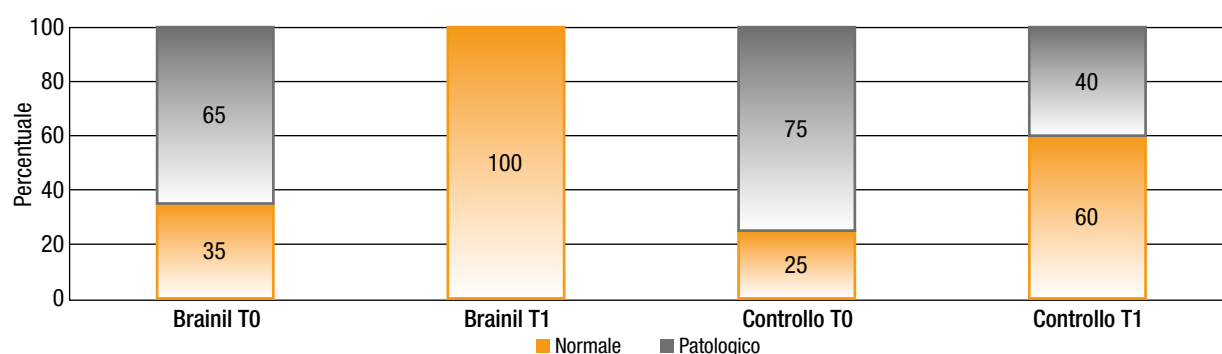
Gruppo	T0 (mediana; min-max)	T1 (mediana; min-max)	T1-T0 (mediana; min-max)
Brainil	83,5 (74,0-133,0)	111,0 (101,0-135,0)	24,0 (0,0-48,0)
Controllo	85,0 (69,0-174,0)	115,5 (78,0-170,0)	10,0 (-9,0-73,0)

Controllo si osserva un miglioramento più accentuato nel gruppo Brainil rispetto al gruppo Controllo ($p = 0,432$; Tab. V; Fig. 2C).

Calcolando la differenza tra la percentuale dei soggetti nella norma al T1 rispetto al T0 (% al T1 - % al T0), emerge che al termine dei 90 giorni di trattamento (T1), il 65% dei soggetti del gruppo Brainil e il 35% dei soggetti del gruppo Controllo

sono passati dai valori patologici dell'IR che presentavano al T0 ai valori normali presentati al T1. La differenza tra i due gruppi di trattamento, per quanto riguarda le percentuali dei pazienti rientrati nella norma nei 90 giorni di trattamento, è risultata pertanto pari al 30% ed è al limite della significatività statistica ($p = 0,055$; Fig. 3). Al T1 tutti i pazienti trattati con Brainil hanno

Figura 3. Percentuali dei pazienti con valori dell'IR patologici o nella norma al T0 e al T1. La differenza tra le percentuali dei pazienti dei due gruppi rientrati nella norma dopo 90 giorni di trattamento è pari al 30% a favore del gruppo Brainil ed è al limite della significatività statistica ($p = 0,055$).



valori dell'IR nella norma mentre nel gruppo Controllo il 40% dei pazienti mostra ancora valori dell'IR patologici. Il trattamento al quale è stato sottoposto il gruppo Brainil si è dimostrato efficace nel ridurre il valore misurato dell'IC. Al contrario, il trattamento al quale è stato sottoposto il gruppo Controllo non si è dimostrato efficace nel ridurre il valore misurato dell'IC. Infatti, al termine del trattamento (T1), la riduzione del valore dell'IC è risultata statisticamente significativa nel gruppo Brainil ($p=0,024$; Fig. 4A) ma non è risultata significativa nel gruppo Controllo ($p=0,076$;

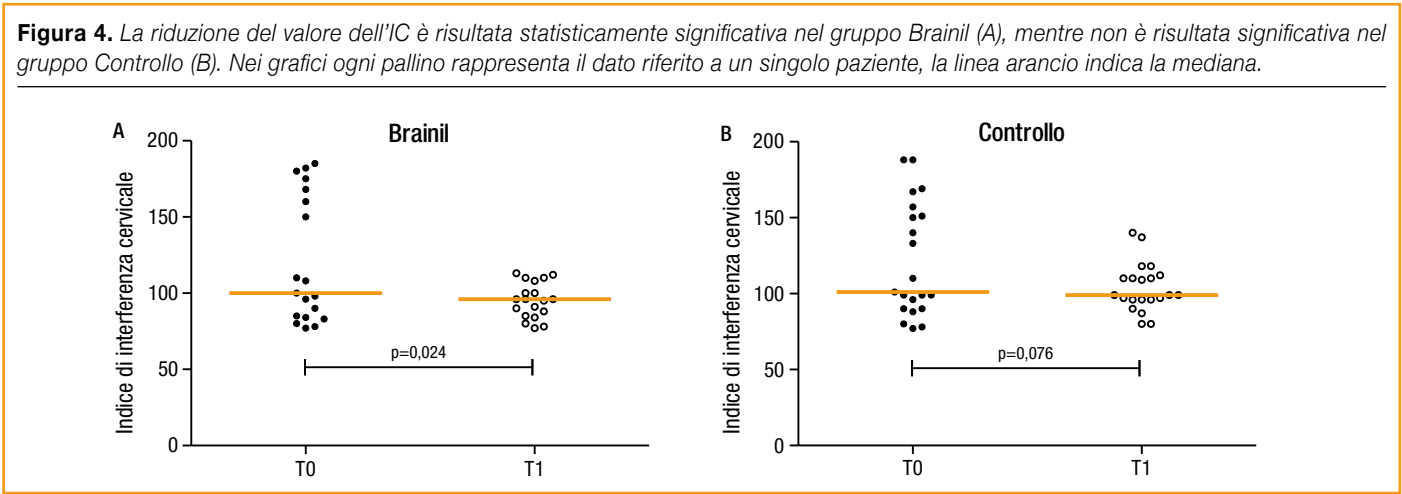


Tabella VI. Mediane delle misure del valore dell'IC raccolte nel gruppo Brainil e nel gruppo Controllo al T0 e al T1. Confrontando le riduzioni del valore dell'IC ottenute nel gruppo Brainil e nel gruppo Controllo si osserva una riduzione più accentuata nel gruppo Brainil rispetto al gruppo Controllo.

Gruppo	T0 (mediana; min-max)	T1 (mediana; min-max)	T1-T0 (mediana; min-max)
Brainil	99,0 (77,0-185,0)	96,0 (77,0-113,0)	-3,5 (-85,0-29,0)
Controllo	105,5 (77,0-188,0)	99,0 (80,0-140,0)	-3,0 (-78,0-29,0)

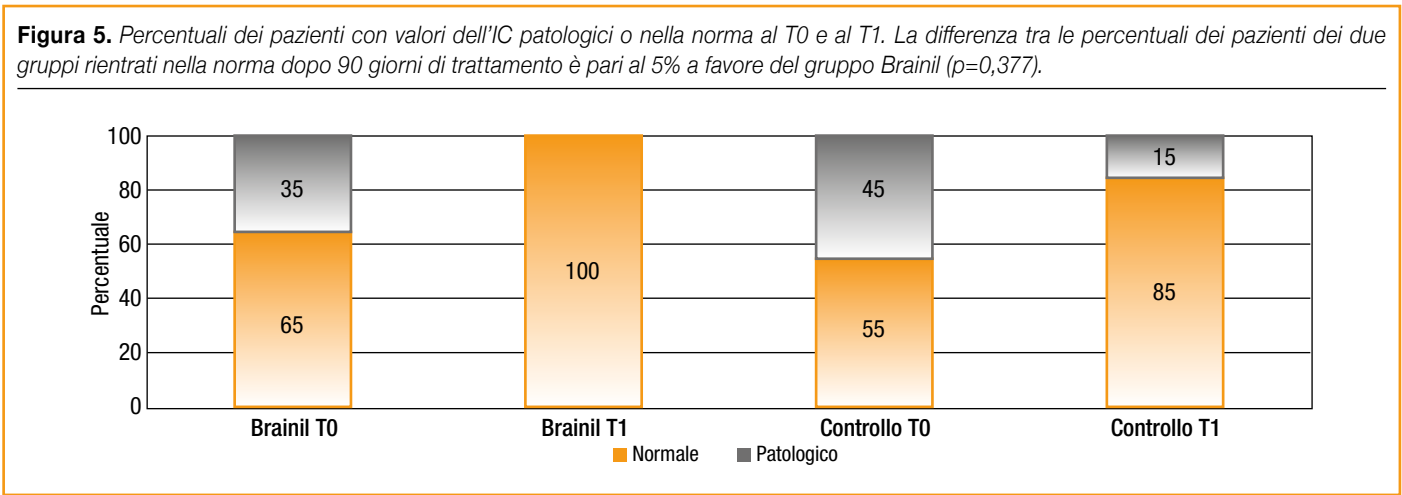


Fig. 4B). Confrontando le riduzioni del valore dell'IC che si sono verificate nel gruppo Brainil e nel gruppo Controllo si nota il miglioramento più accentuato nel gruppo Brainil rispetto al gruppo Controllo che giustifica la differenza, statisticamente significativa, rilevata (Tab. VI).

Calcolando la differenza tra la percentuale dei soggetti nella norma al T1 rispetto al T0 (% al T1 - % al T0), emerge che al termine dei 90 giorni di trattamento (T1) il 35% dei soggetti del gruppo Brainil e il 30% dei soggetti del gruppo Controllo sono passati dai valori patologici dell'IC che presentavano al T0 ai valori normali presentati al T1. La differenza tra i due gruppi di trattamento per quanto riguarda le percentuali dei pazienti rientrati nella norma, nei 90 giorni di trattamento, è risultata pertanto pari al 5% ($p=0,377$; Fig. 5). Al T1 tutti i pazienti trattati con Brainil hanno valori dell'IC nella norma mentre nel gruppo controllo il 15% dei pazienti mostra ancora valori dell'IC patologici.

Cervical Vestibular Evoked Myogenic Potential (cVEMP)

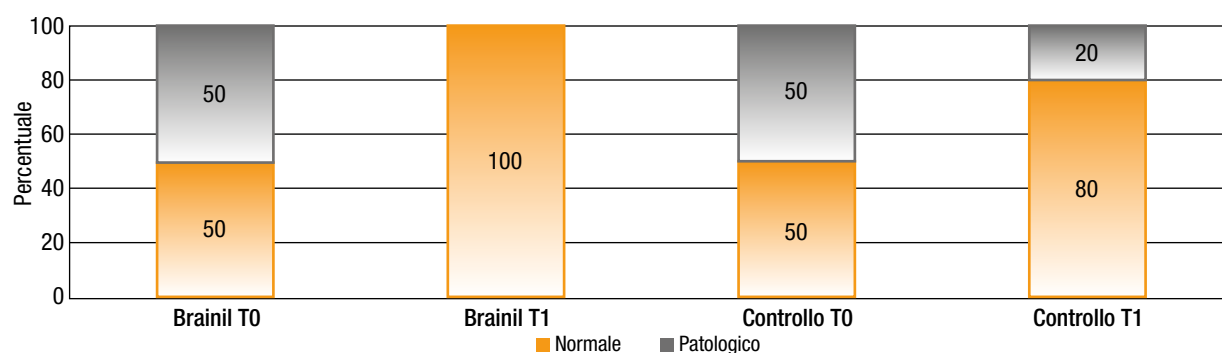
I trattamenti ai quali sono stati sottoposti sia il gruppo Brainil, sia il gruppo Controllo si sono dimostrati efficaci nel migliorare l'esito del test cVEMP (gruppo Brainil: $p=0,004$; gruppo Controllo: $p=0,041$). Calcolando la differenza tra la percentuale dei soggetti nella norma al T1 rispetto al T0 (% al T1 - % al T0) emerge che al termine dei 90 giorni di trattamento (T1) il 50% dei soggetti del gruppo Brainil e il 30% dei soggetti del gruppo Control-

lo sono passati dalla condizione patologica, valutata per mezzo del cVEMP, che presentavano al T0 alla condizione normale presentata al T1. La differenza tra i due gruppi di trattamento, per quanto riguarda le percentuali dei pazienti rientrati nella norma, nei 90 giorni di trattamento, è risultata pertanto pari al 20% ($p=0,167$; Fig. 6). Al T1 tutti i pazienti trattati con Brainil risultano nella norma mentre nel gruppo Controllo il 20% dei pazienti mostra ancora una condizione patologica.

Video Head Impulse Test (vHIT)

I trattamenti ai quali sono stati sottoposti sia il gruppo Brainil, sia il gruppo Controllo si sono dimostrati efficaci nell'incrementare il guadagno del VOR. Infatti, al termine dei 90 giorni di trattamento (T1), l'incremento del guadagno del VOR rispetto al T0 è risultato statisticamente significativo sia nel gruppo Brainil ($p<0,0001$; Fig. 7A), sia nel gruppo Controllo ($p<0,0001$; Fig. 7B). Confrontando gli incrementi del guadagno del VOR ottenuti nel gruppo Brainil e nel gruppo Controllo si nota un miglioramento più accentuato nel gruppo Brainil rispetto al gruppo Controllo e la differenza è statisticamente significativa ($p=0,005$; Tab. VII; Fig. 7C). Al T0 il 100% dei pazienti dei due gruppi di trattamento presentava valori patologici del VOR. Al termine dei 90 giorni di trattamento (T1), l'80% dei soggetti del gruppo Brainil e il 70% dei soggetti del gruppo Controllo sono passati dai valori patologici del VOR che presentavano al T0 ai valori normali presentati al T1. La differenza tra i due gruppi di trattamento, per quanto riguarda le percentuali dei pazienti rientrati nella

Figura 6. Percentuale dei pazienti in condizioni patologiche o nella norma al T0 e al T1 secondo la valutazione per mezzo del cVEMP. La differenza tra le percentuali dei pazienti dei due gruppi rientrati nella norma dopo 90 giorni di trattamento è pari al 20% a favore del gruppo Brainil ($p=0,167$).



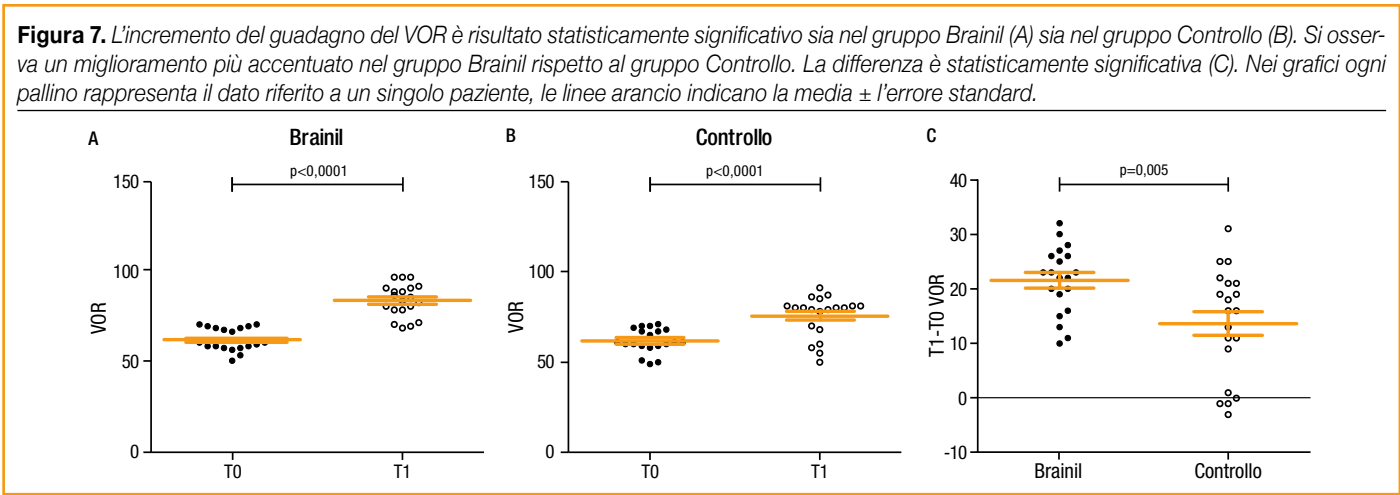
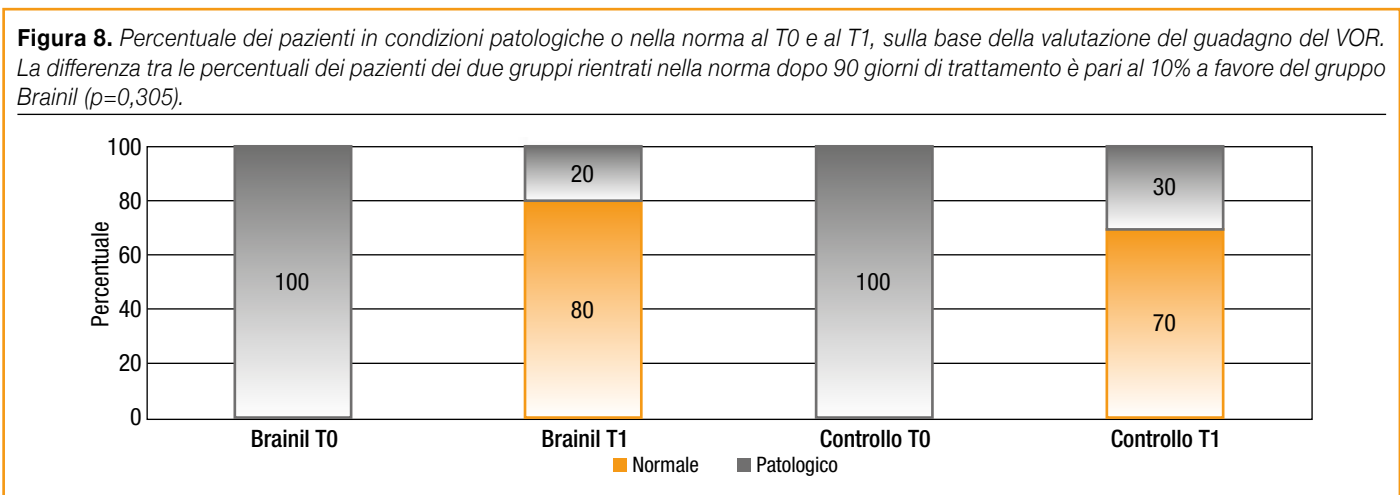


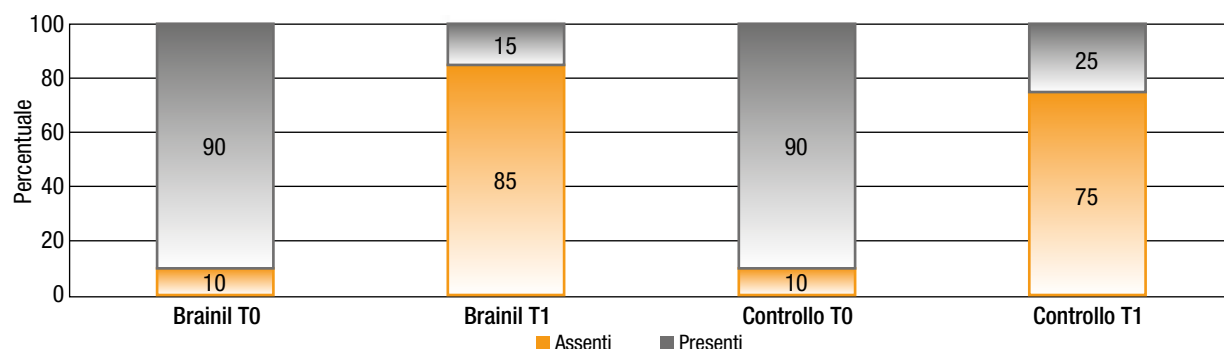
Tabella VII. Medie delle misure del guadagno del VOR raccolte nel gruppo Brainil e nel gruppo Controllo al T0 e al T1. Confrontando gli incrementi del guadagno del VOR ottenuti nel gruppo Brainil e nel gruppo Controllo si osserva un miglioramento più accentuato nel gruppo Brainil rispetto al gruppo Controllo e tale differenza è statisticamente significativa ($p=0,005$).

Gruppo	T0 (media+DS)	T1 (media+DS)	T1-T0 (media+DS)
Brainil	61,7 $\pm$ 6,1	83,3 $\pm$ 9,0	21,6 $\pm$ 6,1
Controllo	61,8 $\pm$ 6,6	75,5 $\pm$ 11,4	13,7 $\pm$ 10,0



norma, nei 90 giorni di trattamento, è risultata pertanto pari al 10% ($p=0,305$; Fig. 8). Al T0 il 90% sia dei pazienti inclusi nel gruppo Brainil, sia dei pazienti inclusi nel gruppo Controllo presenta saccadi. Calcolando la differenza tra la percentuale dei soggetti con assenza di saccadi al T1 rispetto al T0 (% al T1 - % al T0) emerge che al termine dei 90 giorni di trattamento (T1), l'annullamento delle saccadi ha interessato il 75% dei soggetti del gruppo Brainil e il 65% dei soggetti del gruppo Controllo. La differenza tra i due gruppi di trattamento per quanto riguarda le percentuali dei pazienti rientrati nella norma, nei 90 giorni di trattamento, è risultata pertanto pari al 10% ($p=0,314$; Fig. 9). Al T1 le saccadi

Figura 9. Percentuali dei pazienti che presentano o meno saccadi al T0 e al T1. La differenza tra le percentuali dei pazienti dei due gruppi rientrati nella norma dopo 90 giorni di trattamento è pari al 10% a favore del gruppo Brainil ($p=0,314$).



risultano assenti nell'85% dei pazienti del gruppo Brainil e nel 75% dei pazienti del gruppo Controllo.

Questionario Dizziness Handicap Inventory – Italian adaptation (DHI-I)

I trattamenti ai quali sono stati sottoposti sia il gruppo Brainil,

sia il gruppo Controllo si sono dimostrati efficaci nel ridurre il punteggio del questionario DHI-I e quindi nel ridurre la disabilità percepita dai pazienti. Infatti, Dal T0 al T1 la riduzione del punteggio del questionario DHI-I è risultata statisticamente significativa sia nel gruppo Brainil ($p<0,0001$; Fig. 10A), sia nel gruppo Controllo ($p<0,0001$; Fig. 10B). Confrontando le ridu-

Figura 10. Le riduzioni dei punteggi del questionario DHI-I sono risultate statisticamente significative sia nel gruppo Brainil (A) sia nel gruppo Controllo (B). Non si osserva differenza tra i due gruppi (C). Nei grafici ogni pallino rappresenta il dato riferito a un singolo paziente, le linee arancio indicano la media $\pm$ l'errore standard.

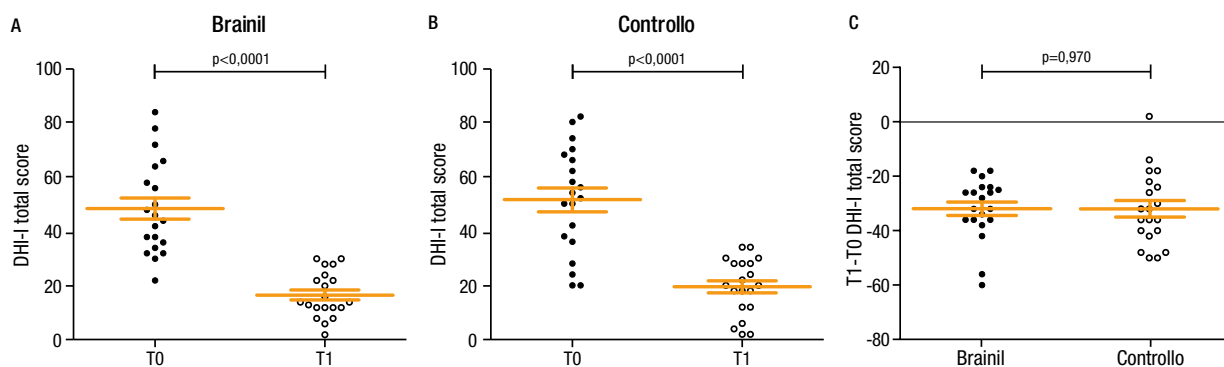
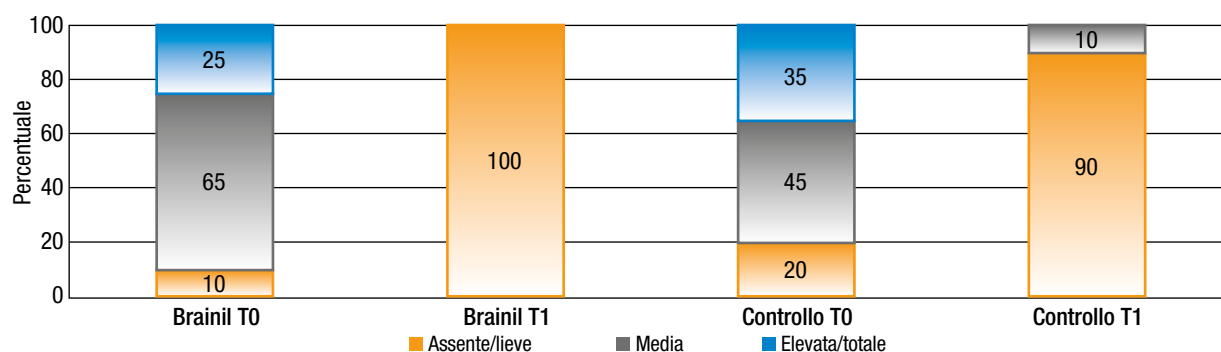


Tabella VIII. Medie dei punteggi del questionario DHI-I nel gruppo Brainil e nel gruppo Controllo al T0 e al T1. Confrontando le riduzioni dei punteggi ottenuti nel gruppo Brainil e nel gruppo Controllo non si osserva differenza ($p=0,970$).

Gruppo	T0 (media+DS)	T1 (media+DS)	T1-T0 (media+DS)
Brainil	48,5 $\pm$ 17,2	16,7 $\pm$ 8,4	-31,9 $\pm$ 11,2
Controllo	51,5 $\pm$ 19,3	19,5 $\pm$ 10,4	-32,0 $\pm$ 13,6

Figura 11. Percentuali dei pazienti che al T0 e al T1 percepiscono disabilità elevata o totale, disabilità media e disabilità lieve o assenza di disabilità, valutate per mezzo del questionario DHI-I. La differenza tra le percentuali dei pazienti che hanno avuto una riduzione della disabilità percepita nei due gruppi di trattamento è pari al 10% a favore del gruppo Brainil ($p=0,268$).



zioni di punteggio del questionario ottenute nel gruppo Brainil e nel gruppo Controllo non si nota una differenza significativa ($p=0,970$; Tab. VIII; Fig. 10C).

Calcolando la differenza tra la percentuale dei soggetti con riduzione della disabilità percepita, valutata mediante il questionario DHI-I, al T1 rispetto al T0 ($\% \text{ al T1} - \% \text{ al T0}$) emerge che al termine dei 90 giorni di trattamento (T1), il 90% dei soggetti del gruppo Brainil e l'80% dei soggetti del gruppo Controllo ha goduto di una riduzione della disabilità percepita. La differenza tra i due gruppi di trattamento, per quanto riguarda le percentuali dei pazienti che hanno avuto una riduzione della disabilità percepita, nei 90 giorni di trattamento, è risultata pertanto pari al 10% ($p=0,268$; Fig. 11). Al T1 il 100% dei pazienti trattati con Brainil non percepiscono disabilità o percepiscono una disabilità lieve, mentre nel gruppo controllo il 10% dei pazienti percepisce ancora una disabilità media.

Effetti avversi

Durante l'intero periodo di trattamento nessun paziente ha manifestato effetti avversi attribuibili ai trattamenti e nessun paziente ha interrotto la terapia che gli era stata assegnata.

Discussione

Durante la fase acuta di una lesione a carico dell'apparato vestibolare, il quadro clinico è dominato dalla vertigine. In una fase successiva, qualora il paziente non sia stato prontamente e adeguatamente inquadrato dal punto di vista diagnostico

e terapeutico, in soggetti predisposti, persiste il disequilibrio e la sua cronicizzazione trova la base più profonda nella nuova rappresentazione mentale che ha il paziente dello spazio circostante. Ciò può portare ad un'alterazione dell'autocoscienza corporea per un'erronea percezione della propria posizione nello spazio, del movimento e della posizione degli oggetti memorizzati e per un calcolo erroneo delle distanze lineari ed angolari. In Italia, l'epidemiologia delle lesioni a carico dell'apparato vestibolare descrive un'incidenza di circa il 5,5% (circa 3.300.000 persone), rappresentando il primo motivo di consulto medico specialistico ORL per il paziente con più di 75 anni (22).

Le lesioni a carico dell'apparato vestibolare necessitano di diagnosi e trattamento appropriati e tempestivi. Il DVA, definito come la perdita improvvisa della funzione di uno dei due apparati vestibolari periferici (o più raramente di entrambi), rappresenta una delle più frequenti patologie vestibolari periferiche.

Al momento attuale non emerge un unico, definito ed universalmente riconosciuto trattamento farmacologico del DVA, mentre la terapia fisica riabilitativa rappresenta un imprescindibile supporto al paziente nel recupero dell'integrità della sua funzione vestibolare.

Idealmente, la farmacoterapia vestibolare deve essere tesa, attraverso azioni molecolari specifiche e mirate, ad alleviare in modo significativo i sintomi della vertigine, a proteggere o riparare la rete sensoriale vestibolare alterata dalle condizioni patologiche e a promuovere la compensazione vestibolare, con l'obiettivo finale di migliorare la qualità di vita del pa-

ziente. Nel campo della farmacologia convenzionale devono ancora essere compiuti notevoli progressi per raggiungere questo obiettivo. La carenza di informazioni sull'eziologia dei disturbi vestibolari e sugli obiettivi farmacologici da modulare, nonché la sfida tecnica di indirizzare un farmaco nel sito più appropriato sono alcuni dei problemi fondamentali ancora da superare (23).

Un'interessante opportunità viene offerta dall'impiego di nutraceutici che coniugano azioni terapeutiche contestualizzabili nel trattamento del DVA con una considerevole sicurezza d'uso, che li rende particolarmente utili per terapie protratte nel tempo. Anche per quest'ultimo motivo, i nutraceutici sono generalmente graditi ai pazienti.

L'eziologia del DVA non è ancora stata definitivamente appurata ma si ipotizza che possa essere infettiva/inflammatoria, nei pazienti colpiti da infezioni virali, o ischemica, nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolare. Basandosi su questi presupposti, un prodotto nutraceutico adatto al trattamento del DVA deve contenere ingredienti con tropismo per i nervi e i vasi sanguigni che svolgano azione antinfiammatoria, antiossidante, proenergetica e globalmente protettiva e riparativa.

La carnitina svolge un ruolo chiave nel metabolismo intermedio poiché consente la normale funzione mitocondriale e l'adeguato rifornimento energetico cellulare grazie alla capacità di trasportare gli acidi grassi a catena lunga dal citosol alla matrice mitocondriale, dove avviene la β -ossidazione degli acidi grassi (24). I danni mitocondriali o le mutazioni del DNA mitocondriale sono stati associati ad una varietà di disturbi dell'orecchio interno, tra i quali anche la perdita dell'udito causata da un trauma acustico. La L-acetilcarnitina migliora la produzione di energia mitocondriale, ripristina i livelli di cardiolipina e carnitina che risultano impoveriti in modo critico nei tessuti sottoposti a stress ossidativo. Inoltre, l'L-acetilcarnitina può migliorare l'attività di alcuni enzimi respiratori mitocondriali, migliorare la trascrizione del DNA mitocondriale, ripristinare il trasporto dei metaboliti mitocondriali e favorire la protezione dell'integrità della membrana mitocondriale. È stato dimostrato che la somministrazione sistemica di L-acetilcarnitina riduce drasticamente la perdita dell'udito indotta sperimentalmente (25). Altre funzioni da tempo comprovate della carnitina sono la conservazione dell'integrità della membrana cellulare, la stabilizzazione del fisiologico rapporto tra il coenzima A e l'acetil-CoA nei mitocondri e la riduzione della produzione

di lattato (24). La L-acetilcarnitina svolge inoltre azione antinfiammatoria, che si manifesta a livello sistemico con una significativa riduzione del livello della proteina C reattiva a seguito di supplementazione orale (26). La supplementazione orale di L-acetilcarnitina determina, a carico dei vasi sanguigni, una chiara azione antinfiammatoria (27), associata ad una significativa azione antiossidante. Quest'ultima azione comporta la riduzione dei marcatori dello stress ossidativo e l'incremento degli enzimi antiossidanti (28).

L'estratto di *Ginkgo biloba* migliora il flusso sanguigno sia a livello cerebrale, sia a livello vestibolare (29,30) mediante il miglioramento dell'emoreologia (31). Il ginkgolide B, contenuto nell'estratto di *Ginkgo biloba* è un antagonista del fattore attivante le piastrine (PAF) noto mediatore fosfolipidico prodotto da numerose cellule infiammatorie e implicato nell'aggregazione piastrinica, nella formazione di trombi, negli stadi iniziali dell'aterogenesi e nell'alterazione della permeabilità capillare (32). L'estratto di *Ginkgo biloba* migliora la plasticità neuronale (33), la funzione mitocondriale e il metabolismo energetico (34) e sembra inoltre regolare il consumo di glucosio, determinando un aumento dei livelli cellulari di ATP (35). Inoltre, l'estratto di *Ginkgo biloba* ha effetto antiossidante e protegge i neuroni e i vasi sanguigni dal danno ossidativo (36). Infine, i ginkgolidi inibiscono la liberazione di cortisolo in risposta allo stress, provocando una diminuzione dell'espressione del recettore periferico per le benzodiazepine a livello della corteccia surrenalica (34). La sua efficacia nel trattamento delle vertigini, sia di origine vestibolare, sia di origine non vestibolare è stata dimostrata anche per mezzo di studi randomizzati, controllati con placebo (37). In uno studio clinico randomizzato, controllato in doppio cieco con placebo l'estratto di *Ginkgo biloba* si è dimostrato efficace quanto la betaistina nel trattamento delle sindromi vertiginose di varia origine (38).

La vitamina B12 è coinvolta in molti eventi cellulari fondamentali, come la sintesi del DNA. La sua carenza influenza negativamente il metabolismo dell'acido folico e provoca l'innalzamento dei livelli di omocisteina, rappresentando un importante fattore di rischio per iperomocisteinemia, aterosclerosi e malattie cardiovascolari. L'equilibrio ossidativo nei tessuti si interrompe nelle condizioni di iperomocisteinemia e aumenta il danno ossidativo. La vitamina B12 è anche nota per essere coinvolta nella mielinizzazione e nella rigenerazione dei nervi. La sua carenza provoca vari deficit neurologici che sono stati dimostrati sia negli studi sull'uomo

mo che nella ricerca di base. Inoltre, ci sono studi che dimostrano che la rigenerazione neuronale è più significativa quando si raggiungono, per mezzo della somministrazione di vitamina B12, livelli plasmatici di tale vitamina superiori a quelli fisiologici (39).

I dati disponibili in letteratura suggeriscono pertanto che l'L-acetilcarnitina, l'estratto di *Ginkgo biloba* e la vitamina B12 rappresentano validi supporti nella terapia dei pazienti affetti da patologie appartenenti alla sfera vestibolare. L'ipotesi che è stata formulata nel presente studio è che la somministrazione del nutraceutico testato (Brainil), che contiene queste tre sostanze, in associazione alla terapia fisica riabilitativa vestibolare, possa favorire il successo della stessa terapia riabilitativa vestibolare.

Lo studio si presenta come uno studio pilota al fine di verificare l'adeguatezza del progetto e ricavare informazioni che permettano di determinare la grandezza del campione statistico necessario per verificare la significatività dei risultati ottenuti. In questo studio pilota, i risultati ottenuti paiono sostenere favorevolmente l'ipotesi formulata: emerge infatti che l'incremento dell'IR risulta statisticamente significativo in entrambi i gruppi di trattamento, ma nel gruppo Brainil il rientro nei valori normali riguarda un numero superiore di pazienti rispetto al gruppo Controllo, con una differenza tra i due gruppi che è al limite della significatività statistica. La riduzione dell'IC risulta statisticamente significativa solo nel gruppo Brainil, mostrando la superiorità dell'associazione Brainil e riabilitazione vestibolare, rispetto alla sola riabilitazione vestibolare. Il rientro nei valori normali del cVEMP interessa un maggior numero di pazienti del gruppo Brainil rispetto al gruppo Controllo.

L'incremento nel guadagno del VOR è statisticamente significativo in entrambi i gruppi di trattamento, ma l'effetto nel gruppo Brainil è risultato statisticamente superiore a quello ottenuto nel gruppo Controllo. Il rientro nella norma dei valori del VOR riguarda un maggior numero di pazienti nel gruppo Brainil rispetto al gruppo Controllo. Anche l'annullamento delle saccadi ha riguardato un maggior numero di pazienti del gruppo Brainil rispetto al gruppo Controllo. Infine, l'esito del questionario DHI-I mostra un miglioramento statisticamente significativo in entrambi i gruppi di trattamento ma la disabilità percepita al termine del trattamento appare complessivamente inferiore nei pazienti del gruppo Brainil rispetto al gruppo Controllo.

Come si può notare, diversi valori ottenuti dalla comparazio-

ne dei due gruppi di pazienti esaminati mostrano un andamento più favorevole grazie all'impiego di Brainil. È facilmente intuibile che tali differenze potrebbero diventare ancora più nette con l'incremento del numero di pazienti dei due gruppi sottoposti al confronto.

Conclusioni

L'insieme dei dati presenti in letteratura consente di affermare che il trattamento dei disturbi dell'apparato vestibolare mediante gli ingredienti presenti nella composizione di Brainil possa determinare effetti benefici. I risultati del presente studio sembrano confermare l'ipotesi formulata: la combinazione dell'assunzione di Brainil e della riabilitazione vestibolare pare determinare un'azione sinergica tra le due soluzioni terapeutiche, utile per migliorare i risultati clinici. Infatti, i risultati del presente studio pilota, parzialmente condizionati da un basso numero di pazienti trattati, mostrano un effetto significativamente superiore grazie all'utilizzo del composto a base di L-acetilcarnitina, estratto di *Ginkgo biloba* e vitamina B12 (Brainil), in associazione alla terapia fisica riabilitativa vestibolare, nel recupero quantitativo del guadagno del VOR e nella normalizzazione dei parametri stabilometrici (indice di interferenza cervicale) e una tendenza a determinare effetti clinici superiori nella valutazione degli altri parametri, rispetto alla sola terapia fisica riabilitativa.

Il paziente affetto da DVA presenta un quadro clinico che necessita di una corretta e tempestiva diagnosi differenziale, poiché quadri clinici simili possono avere eziologie differenti, talora molto gravi. La terapia fisica riabilitativa fornisce un imprescindibile supporto al paziente nel recupero della sua funzione vestibolare. L'associazione della somministrazione di Brainil alla terapia vestibolare appare favorevole allo scopo di indurre un ulteriore miglioramento dei risultati ottenibili mediante la sola riabilitazione vestibolare.

Il trattamento con Brainil protratto per 90 giorni consecutivi non ha indotto alcun effetto avverso nei pazienti e nessun paziente ha interrotto l'assunzione del prodotto, confermando l'elevata tollerabilità del prodotto.

Si auspica per il prossimo futuro un incremento quantitativo e qualitativo dei dati preliminari ottenuti fino ad oggi, con l'obiettivo di offrire un supporto sempre più completo al trattamento globale dei pazienti affetti da DVA.

Bibliografia

1. Furuta Y, Takasu T, Fukuda S, Inuyama Y, Sato KC, Nagashima K. Latent herpes simplex virus type 1 in human vestibular ganglia. *Acta Otolaryngol Suppl* 1993;503:85-89.
2. Hirata Y, Gyo K, Yanagihara N. Herpetic vestibular neuritis: an experimental study. *Acta Otolaryngol* 1995;Suppl 519(Suppl):93-96.
3. Gacek R, Gacek M. The three faces of vestibular ganglionitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002;111:103-114.
4. Theil D, Arbusow V, Derfuss T et al. Prevalence of HSV-1 LAT in human trigeminal, geniculate, and vestibular ganglia and its implication for cranial nerve syndromes. *Brain Pathol* 2001;11:408-413.
5. Baloh RW, Ishiyama A, Wackym PA, Honrubia V. Vestibular neuritis: clinical-pathologic correlation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;114:586-592.
6. Chung JH, Lee SH, Park CW, Jeong JH, Shin JH. Clinical Significance of Arterial Stiffness and Metabolic Syndrome Scores in Vestibular Neuritis. *Otol Neurotol* 2017;38(5):737-741.
7. Sekitani T, Imai Y, Noguchi T, Inokuma T. Vestibular neuronitis: epidemiological survey by questionnaire in Japan. *Acta Otolaryngol Suppl* 1993; 503:9-12.
8. Adamec I, Krbot Skoric M, Handzic J, Habek M. Incidence, seasonality and comorbidity in vestibular neuritis. *Neurol Sci* 2015;36:91-95.
9. Theil D, Arbusow V, Derfuss T et al. Prevalence of HSV-1 LAT in human trigeminal, geniculate, and vestibular ganglia and its implication for cranial nerve syndromes. *Brain Pathol* 2001;11:408-413.
10. Hall CD, Herdman SJ, Whitney SL, et al. Vestibular rehabilitation for peripheral vestibular hypofunction: an evidence-based clinical practice guideline: from the American Physical Therapy Association Neurology section. *J Neurol Phys Ther* 2016;40:124-155.
11. Heinrichs N, Edler C, Eskens S, Mielczarek MM, Moschner C. Predicting continued dizziness after an acute peripheral vestibular disorder. *Psychosom Med* 2007;69:700-707.
12. Godemann F, Siefert K, Hantschke-Bruggemann M, Neu P, Seidl R, Strohle A. What accounts for vertigo one year after neuritis vestibularis: anxiety or a dysfunctional vestibular organ? *J Psychiatr Res* 2005;39:529-534.
13. Bergenius J, Perols O. Vestibular neuritis: a follow-up study. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1999;119:895-899.
14. Herdman S, Whitney S. Physical therapy treatment of vestibular hypofunction. In: Herdman S, Clendaniel RA, editors. *Vestibular rehabilitation*. Philadelphia: F.A. Davis; 2014. pp. 394-431.
15. Lacour M, Tighilet B. Plastic events in the vestibular nuclei during vestibular compensation: the brain orchestration of a "deafferentation" code. *Restor Neurol Neurosci* 2010;28:19-35.
16. Deveze A, Bernard-Demanze L, Xavier F et al. Vestibular compensation and vestibular rehabilitation. Current concepts and new trends. *Neurophysiol Clin* 2014;44(1):49-57.
17. Marioni G, Fermo S, Zanon D, Broi N, Staffieri A. Early rehabilitation for unilateral peripheral vestibular disorders: a prospective, randomized investigation using computerized posturography. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013;270:425-435.
18. Teggi R, Caldirola D, Fabiano B, Recanati P, Bussi M. Rehabilitation after acute vestibular disorders. *J Laryngol Otol* 2009;123:397-402.
19. Venosa AR, Bittar RS. Vestibular rehabilitation exercises in acute vertigo. *Laryngoscope* 2007;117:1482-1487.
20. Kammerlind AS, Ledin TR, Odkvist LM, Skargren EI. Effects of home training and additional physical therapy on recovery after acute unilateral vestibular loss: a randomized study. *Clin Rehabil* 2005;19:54-62.
21. Tøkle G, Mørkved S, Bråthen G, Gøplen FK, Salvesen Ø, Arnesen H, Holmeslet B, Nordahl SHG, Wilhelmsen KT. Efficacy of Vestibular Rehabilitation Following Acute Vestibular Neuritis: A Randomized Controlled Trial. *Otol Neurotol* 2020;41(1):78-85.
22. Marcelli V. *Vestibologia clinica. Casi clinici e test diagnostici*. Edizioni Materia Medica. Pavia 2013.
23. Chabbert C. Principles of vestibular pharmacotherapy. *Handb Clin Neurol* 2016;137:207-18.
24. Gnoni A, Longo S, Gnoni GV, Giudetti AM. Carnitine in Human Muscle Bioenergetics: Can Carnitine Supplementation Improve Physical Exercise? *Molecules* 2020;25(1). pii: E182.
25. Kopke RD. Pharmacological approaches to the prevention and treatment of cochlear injury due to noise. *Audiological Medicine* 2007;5(1):66-80.
26. Sahebkar A. Effect of L-carnitine Supplementation on Circulating C-reactive Protein Levels: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Med Biochem* 2015;34(2):151-159.
27. Aldemir M, Pektaş MB, Parlak AI et al. L-Carnitine Supplementation Reduces Short-Term Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. *Int Surg* 2015;100(7-8):1160-1168.
28. Lee BJ, Lin JS, Lin YC, Lin PT. Effects of L-carnitine supplementation on oxidative stress and antioxidant enzymes activities in patients with coronary artery disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Nutr J* 2014;13:79.
29. Heiss WD, Zeiler K. Medikamentöse Beeinflussung der Hirndurchblutung [The influence on drugs on cerebral blood flow]. *Pharmakotherapie* 1978;1(3):137-144.
30. Maass B, Silberzahn J, Simon R. Zur Wirkung von Ginkgo-biloba-Extrakt (Tebonin) auf die Wasserstoff-Auswaschvorgänge an der Cochleabasis unter hypotensiver Ischämie. *Extracta Otorhinolaryngologica* 1987;9(5):169-172.
31. Huang S, Jeng C, Kao S, Yu JJ, Liu D. Improved haemorrhological properties by Ginkgo biloba extract (Egb 761) in type 2 diabetes mellitus complicated with retinopathy. *Deutsches Arzteblatt International* 2004;23(4):615-621.
32. Smith PF, MacLennan K, Darlington CL. The neuroprotective properties of the Ginkgo biloba leaf: a review of the possible relationship to platelet-activating factor (PAF). *J Ethnopharmacol* 1996;50:131-139.
33. Tchantchou F, Xu Y, Wu Y, Christen Y, Luo Y. Egb 761 enhances adult hippocampal neurogenesis and phosphorylation of CREB in transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *The FASEB Journal* 2007;21(10):2400-2408.
34. Abdel-Kader R, Hauptmann S, Keil U et al. Stabilization of mitochondrial function by Ginkgo biloba extract (Egb 761). *Pharmacological Research* 2007;56(6):493-502.
35. DeFeudis FV, Drieu K. Ginkgo biloba extract (Egb 761) and CNS functions: basic studies and clinical applications. *Curr Drug Targets* 2000;1(1):25-58.
36. Abdel-Wahab BA, Abd El-Aziz SM. Ginkgo biloba protects against intermittent hypoxia-induced memory deficits and hippocampal DNA damage in rats. *Phytomedicine* 2012;19(5):444-450.
37. Hamann KF. Ginkgo special extract Egb 761 in vertigo: a systematic review of randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trials. *The Internet Journal of Otorhinolaryngology* 2007;6(2):258-263.
38. Sokolova L, Hoerr R, Mishchenko T. Treatment of Vertigo: A Randomized, DoubleBlind Trial Comparing Efficacy and Safety of Ginkgo biloba Extract Egb 761 and Betahistine. *Int J Otolaryngol* 2014;2014:682439.
39. Sahin MM, Ugur MB, Karamert R et al. Evaluation of Effect of Garlic Aged Extracts and Vitamin B12 on Noise-Induced Hearing Loss. *Noise Health* 2018;20(97): 232-239.



PHARMALINE
More than Health

Quando il sintomo
diventa acuto.

Brainil®

 **30 COMPRESSE
RIVESTITE DIVISIBILI**

**L-acetilcarnitina
Ginkgoselect® Plus Phytosome®
Vitamina B12**

- ✓ **Contribuisce al normale funzionamento del Sistema Nervoso**
- ✓ **Supporta la fisiologica funzionalità del microcircolo**
- ✓ **Esercita un'azione antiossidante**

Ingrediente	per 1 cpr	per 2 cpr
L-acetilcarnitina HCl	590 mg	1180 mg
di cui L-acetilcarnitina	500 mg	1000 mg
pari a L-carnitina	396,5 mg	793 mg
Ginkgoselect® Plus Phytosome®	80 mg	160 mg
Vitamina B12	16,5 mcg*	33 mcg*

VNR = Valore Nutritivo di Riferimento

*660% del VNR

*1320% del VNR

Dose consigliata:

1-2 compresse al giorno.

SENZA GLUTINE

