

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PAVIA

FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

Scuola di Specializzazione in Otorinolaringoiatria

Direttore: Chiar.mo Prof. M. Cherubino

Ricerche clinico-sperimentali sulle risposte acustiche fetali

Relatore:

Chiar.mo Prof. M. Cherubino

TESI DI SPECIALIZZAZIONE

del Dott. GUIDO BROICH

matr. n. 158838/94

Anno Accademico 1982 - 83

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PAVIA

FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

Scuola di Specializzazione in Otorinolaringoiatria

***Direttore:* Chiar.mo Prof. M. Cherubino**

Ricerche clinico-sperimentali sulle risposte acustiche fetali

Relatore:

Chiar.mo Prof. M. Cherubino

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PAVIA
Scuola di Specializzazione in
OTORINOLARINGOIATRIA
Direttore: Prof. M. CHERUBINO

M. Cherubino

TESI DI SPECIALIZZAZIONE

del Dott. GUIDO BROICH

matr. n. 158838/94

Anno Accademico 1982 - 83

INDICE

- INTRODUZIONE
- LA FILOGENESI DELL'ORGANO STATOACUSTICO
- LA ONTOGENESI DEL SISTEMA STATOACUSTICO
- LA STIMOLAZIONE ACUSTICA NEL FETO
- CONCLUSIONI
- BIBLIOGRAFIA

INTRODUZIONE

Costituisce da sempre oggetto di notevole in
teresse lo sviluppo nell'uomo di quegli orga
ni che ne permettono l'interscambio di infor
mazioni con l'ambiente esterno e che sono per
tanto alla base stessa di una vita cosciente.
Tra gli organi e le strutture predisposte a
tale fine l'orecchio acquista subito un parti
colare interesse sia per la sua anzianità fi
logenetica che per la singolarità di albergare
non uno ma due recettori sensoriali: l'udito e
l'equilibrio. L'organo statoacustico, come ve
dremo in seguito, durante l'evoluzione delle
specie ha imparato a sfruttare uno stesso mecc
canismo per due funzioni del tutto differenti.
Dedicherò pertanto un primo capitolo alla fi
logenesi dell'apparato statoacustico, senza la
cui comprensione è impossibile intendere le
molteplici connessioni di questo organo, per

poi descrivere successivamente quanto sappiamo della ontogenesi dell'organo nell'uomo. Il quesito principale che viene posto dalla clinica a questa ricerche è l'entità di maturazione raggiunte dall'organo dell'udite alla nascita, sia per poter assegnare un preciso valore alle tecniche audiometriche del primo periodo postnatale volte a scoprire le sordità infantili e così combattere la piaga del serdo-mutismo, sia per poter valutare la condizione fetale intrauterina. A tale fine ho condotte una ricerca basata sulla registrazione di potenziali elettrici acustici da feti nell'ultime trimestre di gestazione, i cui risultati verranno discussi insieme ad una revisione delle altre indagini svolte al fine di accertare la cendizione maturativa uditiva del neonato. Al di fuori del campo strettamente otorinolaringoia

trico è infatti da notare che l'organo delle udite e la sua capacità di rispondere in modo univoco alle stimolazioni ha da tempo suscitato notevole interesse da parte degli ostetrici, visto che è l'unico recettore sensoriale fetale stimolabile senza alcun atto traumatico nè sulla madre nè nel feto.

La sua funzionalità, una volta stabiliti i parametri di normalità, potrebbe pertanto permettere con una semplice stimolazione acustica esterna di ricevere delle risposte fetali riflesse e così portatrici di informazioni sullo stato di salute e funzionalità del sistema nervoso centrale del feto.

LA FILOGENESI DELL'ORGANO STATOACUSTICO

Fino a non poco tempo addietro l'interesse at
tirato dall'organo dell'udito, decisamente su
periore a quello statico, portava ad interprere
tare le strutture recettoriali primordiali ri
scontrabili fin dagli ordini più bassi del re
gno animale come sensori di vibrazioni acustiti
che. L'unicità del recettore che persiste fi
no a livello degli anfibi rende in effetti diffi
cile una precisa assegnazione di funzione
all'organo, ma in base alle moderne conoscenze
ze possiamo senz'altro affermare che il primordi
ale recettore statoacustico utilizza le sue
informazioni - che talvolta possono sì avere
carattere vibratorio! - ai fini del proprio
orientamento nello spazio. Questo carattere
ancestrale della informazione statica permane
evidente in tutta la filogenesi dell'organo
fino all'uomo, ove i riflessi più arcaici evo

cati dalla stimolazione sonora sono di orientamento e dove l'udito appare come un sistema di elaborazione a livello superiore, di oscillazioni che a frequenza bassissima ed evocati da spostamenti di pesi più che di pressioni sui liquidi evocano invece risposte statiche. Nel complesso la filogenesi del sistema richiama a mente la sua indiscutibile unicità, essendo ogni dicotomia artificiosa e senz'altro non priva di una certa superbia intellettuale dovuta ad una tendenza separatrice che a volte accompagna lo sviluppo moderno delle conoscenze.

L'organo statoacustico affiora sulla scena del mondo animale come una tasca ectodermica contenente cellule ciliate, tra le cui cilia tro

vano posizione piccole concrezioni calcaree, dette statoliti. Queste concrezioni, più pesanti dell'acqua e di massa relativamente grande rispetto alla costituzione poco solida degli invertebrati inferiori, permettono di ricevere informazioni dovute all'inerzia della massa (accelerazione) e del suo peso (orientamento statico).

Ogni deflessione ciliare viene tradotta in segnale recepito dall'animale, essa può essere a frequenza bassissima, come la posizione dovuta a gravità che cambia solo ai spostamenti dell'animale, media, come le accelerazioni, o rapida, come sarà il suono. La struttura a vescicola dell'organo vien seguita dalle Leptomeduse, dai vermi, dai molluschi fino ai vertebrati e perciò all'uomo. Nel regno delle Tracheomeduse si nota uno sviluppo apparentemente

inverso, questi animali sono muniti di piccoli tentacoli simili a clave sulla cui superficie troviamo però sempre le solite cellule ciliate con le loro concrezioni calcaree. Le Tracheomeduse sfruttano pertanto al massimo la loro condizione di vita acquatica senza alcuna tentativo di creazione di un "ambiente interno" autonomo. Tunicati ed artropodi seguono vie ancora diverse la cui descrizione ci porterebbe troppo lontane dal tema.

Il primo ordine animale a possedere un organo statico è quello dei celenterati. Nelle vesciche statiche delle leptomeduse il tessuto è, come nei vertebrati, di origine ectodermica. Nel regno degli elminti l'organo statico acustico non è sempre presente, ma se è presente, è

sempre del tipo della vescica statica posta in diretta vicinanza del ganglio cerebrale, preferibilmente sul suo lato ventrale. La vescica è presente in certi platelminti e tutti i nematelminti, quando gli anellidi sono generalmente privi di statecisti. Negli echinodermi solo certe oloturie delle grandi profondità marine mostrano la presenza delle statecisti, i quali organi sono invece costantemente presenti nei molluschi, ove nei cefalopodi si trovano in stretta associazione ai gangli cefalici. Un nerve statico come entità individuabile inizia ad essere riscontrabile in questi animali.

Nei vertebrati l'organo statoacustico è sempre pari e posto ai lati della medulla oblungata (bulbo). La statecisti tende a rendersi del tutto indipendente dall'ambiente esterno. Solo

in alcuni pesci (squali), infatti, essa rimane connessa con l'esterne tramite in dotte, il quale altrimenti si oblitera e termina a fondo cieco, reminiscenza di una connessione che il microambiente statoacustico aveva con il macroambiente esterne, e che poteva tamponarne le fluttuazioni presserie e chimiche. Questo concetto è di notevole importanza trovando nelle uome espressione in una precisa malattia, ove questo equilibrio è turbato: l'idrope endolinfatico, oramai isolato, tenta di ricostituire una analogia all'antica funzione formante una dilatazione terminale orientata verso la cavità cranica, che ne permette le variazioni di dimensioni, e che acquista a volte anche notevoli dimensioni, a testimonianza della difficoltà che questi primi abitatori della terra ferma incentrano ancora a mantenere una auto

nema omeostasi interna.

Nei ciclostomi il nervo statoacustico si divide in due rami con due distinti gangli prima di raggiungere le macule statiche, si inizia ad apprezzare la formazione di uno o più canali semicircolari ed il vestibolo dei Petromionti è già diviso in due parti distinti da una restrizione centrale. Nei pesci l'organo statoacustico è generalmente molto grande. Si distinguono Sacculo, Utricolo e tre canali semicircolari. Come si è detto nelle Seladrie (squali) il dotto endolinfatico rimane connesso direttamente con l'esterno e a tale proposito è non privo di interesse notare l'estrema sensibilità ai suoni forti, che provocano disorientamento notevole e scatenano la fuga, di questi grandi predatori del mare.

Nei teleostei l'organo raggiunge il suo mas-

simo sviluppo. Utricolo e Sacculo sono ben di
visi con i canali semicircolari originati dal
l'utricolo ed una piccola formazione staccatan
tesi dal sacculo, di varia grandezza, che prende
il nome di Lagena e che a volte inizia a mo
strare una terminazione nervosa propria. A
questo punto è interessante menzionare le os
servazioni di Schneider (1947) il quale notò
che il sistema statoacustico dei pesci, connesso
con il cosiddetto "organo della linea late
rale", deputato a ricevere informazioni stati
che, vibrazioni a media frequenza e in parte
contenente anche terminazioni sensibili a
sostanze chimiche disciolte nell'acqua è innerva
to dai nervi settimo nono e decimo cranico.
Questa commistione primordiale dei sistemi stato
acustici con quello gustativo renderebbe ragi
one della possibilità di evocare risposte di

vertigini dalla stimolazione della Chorda Thym
pani come rilevato da Rosen (Archives of ORL,
1950). Ritornando alla primordiale estrofles
sione sacculare notata nei pesci col nome di
lagena, ritroviamo quest'ultima negli anfibi
già staccata dal sacco, al quale rimane ora
mai connessa solo da un piccolo dotto. Negli
urodeli superiori la lagena mostra sulla pare
te mediale una papilla nervosa che si associa
alla papilla lagenae e che prende il nome di
papilla basilaris. Il dotto endolinfatico si
orienta oramai costantemente verso la cavità
cranica ove termina con un sacco di varia gran
dezza.

La coclea compare come organo a se stante nei
sauri, come estroflessione del sacco ove la
pars basalis con la sunnominata papilla preva
le sulla lagena. Questa estroflessione si ren

de autonoma dal sacco al quale rimane connessa tramite un dotto sacco-cocleare. Nei coccodrilli è già possibile osservare una iniziale organizzazione a spira.

Nelle tartarughe il labirinto membranoso è assai simile a quello degli urodeli, come anche nei serpenti. Una evaginazione del sacco, distinta in parte dorsale, detta pars basalis, e ventrale, detta lagena, prende nel suo complesso ora il nome di coclea. Il tratto che connette sacco e coclea è ampio e breve nelle tartarughe, più stretto ed allungato, fino a formare talvolta un vero e proprio dotto, nei serpenti, ove appunto si inizia a parlare di canale sacco-cocleare. In entrambi le specie la lagena con la sua papilla rimane alquanto

più sviluppata della pars basalis e della papilla basilaris. Si inizia ad apprezzare la presenza di una membrana basale che rimane però di forma ovolare e porta sul suo lato anteriore la papilla basilaris, coperta da una rudimentale ed adesa membrana tectoria. Nei sauri lo sviluppo è vario con alcune specie che mostrano già una netta evoluzione ulteriore dell'organo, quando altre rimangono a livello degli ofidi. Lo sviluppo ulteriore interessa in primo luogo la pars basalis della coclea, che acquista sempre maggiore volume rispetto alla lagena. La membrana basale, da piccolo setto ovale si trasforma ora in membrana allungata seguita ventralmente dalla lagena, quest'ultima viene a costituire così una terminazione cieca, a cul di sacca, della coclea. Anche la papilla basilaris cresce di dimensio

ni e il nerve che ne nasce aumenta notevolmente di diametro. Il canale utricolo-sacculare è sempre molto piccolo, il sacculo-cocleare in certi sauri è già un vero canale sottile. I coccodrilli mostrano un ulteriore sviluppo della coclea. Questa acquista un andamento a spirale e la pars basalis diventa il ductus coclearis. A questo segue verso il basso una piccola tasca chiusa, formata dalla lagena con la sua papilla. La papilla basilaris si estende sulla membrana basale ed è coperta in tutta l'estensione dalla membrana tectoria.

L'organo statoacustico degli uccelli è assai simile; con un detto cocleare lievemente piegato e con tendenza ad avvolgersi a spira. Da notare è la maggiore lunghezza dei canali semicircolari. Il detto cocleare finisce sempre con una tasca a fondo cieco derivata dalla la

gena.

Arrivando ai mammiferi, nei monotremata è possibile osservare una struttura macroscopica del labirinto membranoso ancora simile ai coccodrilli ed agli uccelli, ma la papilla basilaris si è ormai trasformata in un vero organo di Corti. La papilla lagena è ancora presente.

Nei Ditremata il dotto cocleare cresce infine in lunghezza subendo un avvolgimento a spira con un numero di spire che può variare da $1\frac{1}{2}$ nel riccio a 5 nella cavia. La membrana basale si estende fino all'apice della spirale e su di essa pasce l'organo di Corti, coperte dalla membrana tectoria, estendentesi ormai dalla base all'apice della coclea. Il sacculo è generalmente piccolo e la lagena con la sua papilla non è più reperibile.

LA ONTOGENESI DEL SISTEMA STATOACUSTICO

Verse l'inizio della 4 settimana della vita intrauterina si differenzia ad entrambi i lati del rombencefalo, da un ispessimento dello ectoderma, il placode otico. Negli animali inferiori si ferma una invaginazione dell'epidermide che nel suo complesso andrà a formare le orecchie interne, il quale pertanto rimarrà, almeno temporaneamente, collegato con l'esterno. Negli anfibi come nei vertebrati la vescicela otica si forma dallo strato interno, dette "sensoriale" dell'ectoderma, il cui strato esterno rimane sempre continuo. La cavità del l'organo membranoso non trova così alcuna cemunicazione con l'esterno in nessuna fase del lo sviluppo, rimanendo completamente isolata. Prima ancora che nella vescicela sia osservabile la differenziazione di zone sensoriali si nota lo staccarsi dalla faccia ventrale del del

la vescicola di un gruppo di cellule che andranno a costituire il nervo acustico. Subito dopo si assiste alla differenziazione dell'epitelio in zona appiattita, che darà origine alla parte membranosa e in zone ispessite che tendono a proliferare ulteriormente e dalle quali origineranno le macule, le creste ampollari, e l'organo del Corti. La vescicola otica subisce ora una serie di strozzature, la cui prima è centrale e la divide in sacculo ed utricolo. L'utricolo mostra 3 pieghe tra di loro perpendicolari costituenti gli abbozzi dei canali semicircolari. Dal sacculo origina una protuberanza che corrisponde alla lagena degli invertebrati e che nei mammiferi si estende notevolmente avvolgendosi a spira e venendo a costituire la coclea. Si formano contemporaneamente il sacco endolinfatico e la stria

vascolare, il neurepitelio inizia la sua dif
ferenziazione. La formazione del labirinto mem
branoso ripercorre pertanto con notevole ana
logia la filogenesi dell'organo. Durante la
sua ontogenesi esso viene circondato assai pre
sto (sempre nella 4 settimana di vita) da cel
lule mesenchimali che a loro volta daranno ori
gine alla capsula otica. E' stato dimostrato
che queste cellule mesenchimali eseguono una
migrazione attiva verso la vescicola otica,
potendo migrare anche per lunghe distanze. Le
wis(1907) ha dimostrato che è la vescicola oti
ca infatti ad agire da induttore sul mesenchi
ma circostante nella formazione della capsula
cartilaginea. Solo il mesenchima degli sclero
mi è purtuttavia in grado di rispondere a que
sta induzione, e non quelle sottostante alla
cresta neurale nè quelle subepidermiche.

Trapianti di vescicole otiche in zone ben lontane dalla futura sede dell'orecchie ma ove esiste mesenchima di derivazione sclerotomica possono infatti produrre regolari capsule sepranumerarie (Balinsky 1925, Syngajewskaja 1937).

Anche l'orecchio segue nella sua costituzione una rigida catena di induzioni. Il tetto dell'archenteron induce lo sviluppo dell'encefalo posteriore, che a sua volta induce la vescicola otica, induttrice della propria struttura cartilaginea di sostegno.

L'orecchio medio segue una via del tutto distinta, disgiunta dall'attività induttrice dell'orecchie interne. Esso origina dall'organo branchiale, che è un organo essenziale e pertanto munito di propria gerarchia di induzione. Il suo rapporto con l'orecchie interne è solo funzionale, non embriogenetico. Si spiegano così

le malformazioni che possono colpire orecchio medio e/o interno senza alcun rapporto tra di loro.

Le tre fasi della ontogenesi del sistema uditivo, sono impostate da Pujol (1976) come segue 1° - la fase precedente la comparsa della risposta elettrica, 2° - la fase di entrata in funzione del sistema uditivo, 3° - la fase di perfezionamento. Nella prima fase vediamo cellule sensoriali già ben differenziate con però assenza degli spazi intercellulari e con una adesione completa della membrana tectoria. Con la comparsa delle prime cellule ciliate si possono apprezzare anche prime fibre nervose, il cui ruolo è peraltro ancora discusso. Ruben (1967) e Friedman (1969) associano un significato primordiale a queste fibre, Van de Vater (1973) ha invece dimostrato la possibi

lità di sviluppo cellulare nella otocisti iso-
lata anche in assenza di tali fibre. Immedia-
tamente prima della comparsa di risposte elet-
triche si forma il solco spirale e si libera
la membrana tectoria, si osserva anche la mie-
linizzazione delle fibre della lamina spirale
(Nakai e Hilding, 1968, Pujol e Hilding 1973)
con le prime sinapsi a livello delle cellule
ciliate interne, alle quali arriverebbero già
fibre del fascio di Rasmussen. Si noti l'importan-
za del solco spirale essenziale con la sua
funzione per la generazione del potenziale e-
lettrico. La stimolazione delle fibre intraco-
cleari è in grado di evocare risposte cortica-
li ancora prima che si strutturi la risposta
cocleare, come dimostrato sull'animale da Mer-
ty e Thomas (1963). Esiste un periodo breve di
sconnessione della trasmissione ove sono già

inserti potenziali elettrici dopo stimole acu
stico, che però esprime solo un potenziale
microfonico cocleare ancora malorganizzato
(Pujol 1972) e durante il quale si assiste alla
completa liberazione del solco spirale inter
ne con la formazione del tunnel di Corti (Pu
jol e Morty, 1970). Centralmente si assiste
ad una rapida mielinizzazione centripeta con
una arborizzazione dendritica assai più ricca
a livelle sottotalamico che corticale.

La terza fase di Pujol è caratterizzata da una
progressiva riduzione della latenza delle ri
sposte elettriche che avviene anch'essa dalla
periferia verso il centro (Pujol 1972, Romand
et al. 1973, Carlier et al. 1975). A questo
proposito si noti che le latenze sono espres
se sia dalla velocità di trasmissione assoni
ca, legata alla mielinizzazione, generalmente

comunque assai rapida, sia e in misura più in
cisiva, al tempo di elaborazione che lo stim
lo richiede nei vari centri neuronali lungo la
sua progressione. Questo tempo è direttamente
correlato con il livello di interconnessione
dendritico-assonale raggiunto da tali antri,
esprimendone così la maturazione. Si allarga
intanto anche la banda di frequenze udibili
(Angyard 1965, Ross e Flottrop 1974, Saunders
1974). E' interessante che negli animali ove e
sistene ancora zone di massima e minore sensi
bilità di frequenza alla nascita, la zona di
massima frequenza corrisponde di regola alla
frequenza del suono di richiamo materno (Saun
ders 1974). Come abbiamo visto la morfologia
dell'orecchio interne raggiunge la sua comple
tezza al 3° mese (Streeter 1917) e la matura
zione delle strutture delle orecchio medie ed

interno può considerarsi completata con la fi
ne del 7° mese di gestazione (Vasiliu 1969,
Deyal et al. 1972). La maturazione dell'orga
no di Corti specialmente evolve tra la 13° e
la 21° settimana di gravidanza procedendo dal
la base verso l'apice (Bost e Anson 1949). Ri
sposte a stimoli acustici sono infatti state
rilevate già tra la 20° e la 28° settimana (Son
tag 1936 e Eisemberg 1965). Un indagine isto
logica della corteccia uditiva del feto umano
di II-13 settimane a microscopio luce ed elet
tronico (Krumptic - Nemanic et al. 1979) mo
stra nel feto di 65 - 75 mm (II-12° settimana)
che il pallium dell'area uditiva consiste, pre
cedendo dall'esterno verso l'interno, di 5 stra
ti: zona marginale, strato corticale, strato
intermedio, setteventricolare e ventricolare.
Neuroni postmigratori e dendriti compaiono solo

nello strato marginale e in una zona superficiale dello stesso strato. Nel feto di 80-90mm (13° settimana), questa zona superficiale si tramuta in vero strato corticale caratterizzato da neuroni in maturazione con dendriti ed arborizzazione assonica fine con una ridotta densità cellulare. Si vede pertanto che i circuiti neuronali si sviluppano precocemente nella corteccia uditiva ed inabitano uno strato corticale profondo, corrispondente altrimenti allo strato sinaptico della corteccia cerebrale fetale.

Se pertanto è certo che il recettore uditivo è in grado di percepire, codificare ed inviare stimoli acustici verso il centro già nel 4° mese di gravidanza, non è con questo detto che il feto possieda le opportune strutture per decodificare opportunamente l'informazione co

si ricevuta. Lo studio della influenza che lo stimolo acustico ha come input valido, e per ciò riconosciute come informazione reale prima ed elaborato nei circuiti riflessi centrali poi, nel feto, iniziò con Peiper (1924) che per primo descrisse i movimenti attivi fetali (MAF) in seguito a stimolazione sonora. Le variazioni così indotte del battito cardiaco fetale (BCF) vennero registrate da Sontag nel 1936. Questi due ardui riflessi hanno costituito da allora la via principale per indagare la risposta uditiva fetale, come diremo più avanti. Nel 1968 Sakabe et al. applicarono le tecniche della registrazione dei potenziali elettrici corticali a questa ricerca con risposte assai indicative secondo le ricerche giapponesi. Su queste tecniche, oggetto della ricerca svolta, torneremo in seguito, possiamo

comunque affermare che lo stimolo acustico raggiunge la corteccia fetale in forma utile già all'ottavo mese, venendone opportunamente elaborata ed inserendosi in diversi circuiti riflessi del feto. Secondo Padic et al. (1976) queste risposte fetale sarebbero già influenzabili ad uno stadio di sviluppo così precoce. E' stato peraltro descritto che di neonati, la cui madre ha vissuto da prima del 5° mese di gravidanza in vicinanza di un aeroporto, solo il 13% si sveglia al rumore degli aerei quando dei neonati da madri trasferite in tale zona dopo il 5° mese ben il 50% interrompe il sonno per tale motivo (Ando e Hattori, 1970). Le tre fasi di Pujol si completano pertanto nell'uomo ad uno stadio più precoce di quanto precedentemente sospettato.

LA STIMOLAZIONE ACUSTICA NEL FETO

La ricerca sulla capacità uditiva fetale e sulla funzionalità sia periferica che centrale del complesso nervoso uditivo sta godendo di sempre maggiore interesse negli ultimi anni. Già da tempo era stata accertata una risposta fetale agli stimoli acustici consistente sia in un aumento del battito cardiaco fetale (BCF) sia in un aumento dei movimenti attivi fetali (MAF), registrati con il cardiocotografo. Si misurava così una risposta riflessa otocardica e otomuscolare coinvolgente diverse e complesse strutture nervose. Questa risposta ha dimostrato la propria sicura presenza dopo la 28^o settimana di gestazione. Se nel suo complesso la presenza o assenza di tali riflessi potè essere di notevole importanza per la valutazione delle condizioni del SNC fetale e delle variazioni che queste condizioni subiscono sul

tempo, non era però altrettanto possibile scindere una risposta ridotta riflessa nelle sue varie componenti deficitarie. Come ogni riflesso, anche questo può essere assente o ridotto per insufficienza della branca efferente (patologia muscolare), dei centri nervosi (sofferenza centrale) o della branca afferente (sordità). L'interesse clinico di queste ricerche rimase così confinato più ad un interesse per lo stato generale del SNC fetale, espresso nella funzionalità di questo complesso riflesso centrale, che non alla esplorazione funzionale della afferenza uditiva fetale. Le metodiche cardiocografiche non permettono nessuna discriminazione tra il feto ipoacusico e quello con sofferenza fetale al primo esame, potendo estrarre questa informazione solo dalle variazioni relative della entità dei cambiamenti

di BCF e MAF a ripetute stimolazioni.

Si delinea così l'interesse per l'acquisizione di un parametro assoluto che potesse dare informazioni sulla funzionalità uditiva fetale e costituire così un parametro di riferimento anche per la valutazione dei tracciati cardiotocografici. A questo scopo Sakabe usò per la prima volta nel 1969 un approccio nuovo: la registrazione diretta dei potenziali elettrici uditivi (ERA) del feto. La tecnica descritta da Sakabe incontra comunque notevoli difficoltà tra cui due problemi sono di immediata comprensione: l'estrema esiguità del segnale elettrico; declinando i campi elettromagnetici con la 2° potenza della distanza non possiamo aspettarci che campi piccolissimi; la mobilità del feto che non contrae alcun legame diretto con il rilevatore elettrico ed essendo

sospeso in un liquido gode di ampia libertà di movimento. La presenza di risposte uditive nel feto umano fu descritta già da Peiper nel 1924 registrando i movimenti fetali attivi; le prime registrazioni di variazione del battito cardiaco fetale risalgono a Sontag nel 1936. La ricerca di queste risposte ha avuto un notevole sviluppo specialmente con la possibilità di registrazione grafica delle risposte nelle ricerche di Johanson (1936), Dwornicka (1964), Grimwade e Coll. (1971), Sakabe e Coll. (1973), Pachi e Coll. (1977, a e b), Montagnani e Coll. (1977), Galli et al. (1977 e 1981), Vecchietti et al. (1976, 1977, 1978). Con Barden e Coll. (1968) e Sakabe e Coll. (1969) si inizia ad indagare anche la risposta elettrica evocata dalle stimolazioni acustiche, avvalendosi delle tecniche ERA. Scibetta e

Coll. (1971) procedettero a registrazione di
rettamente dal cranio fetale durante il travag
lie di parto. Queste ricerche sono poi state
riprese e sviluppate da Rosen e Coll. (1969),
Precerutti e Coll. (1981), Galli e Coll. (1978),
e Galioto e Coll. in vari lavori (1977, 1979,
1977, 1977, 1976, 1977).

Le risposte così ottenute sono però soggette
a diversi fattori di disturbo che ne limitano
la significatività, per i quali è di particol
lare rilevanza l'instabilità della derivazion
e bipolare dovuta alla ampia possibilità di
moto del feto. Sono inoltre importanti i fenom
eni di abitudine allo stimolo e i fattori che
riducono l'efficacia dello stimolo per attenuaz
ione tramite la parete addominale, specialment
e per stimoli superiori a 2KHz (Walker); per
il rumore mascherante presente in utero, cent

trato sulle frequenze inferiori a 1500Hz. In
fine e di notevole importanza l'influenza del
ciclo veglia-sonno del feto. Si è così usato
uno stimolo tipo Burst a 2000Hz per minimizza
re sia l'influenza mascherante del rumore in
trauterino che la possibilità dell'evocazione
di risposte tattili, sia una eccessiva attenua
zione a cui vanno soggette le frequenze eleva
te. La ricerca di eseguire l'esame in condi
zioni ambientali rigorosamente costanti, alla
stessa ora del giorno e dopo prolungato ripo
se della madre ci ha permesso inoltre di mini
mizzare al massimo i cambiamenti dello stato
di veglia dei feti esaminati. Per quanto ri-
guarda l'instabilità del feto alla registrazio
ne bipolare è di primaria importanza un moni
toraggio ripetuto durante l'esame della posi
zione fetale tramite tecnica ecografica.

L'estrema debolezza dei segnali registrabili pone comunque la necessità di un monitoraggio il più completo possibile comprendente più vie di rilevazione dei dati come già fatto notare da Galioto (1979), che per ridurre le influenze di disturbo ritiene "necessario unire alla registrazione del tracciato F.E.R.A. quella dei seguenti tracciati: pletismografia digitale materna, la reografia uterina, la sonometria, la elettrocardiografia materna e fetale, la tocografia e la elettroencefalografia." Comunque quando la reazione positiva ha tutto il suo valore, allo stato attuale delle cose ad una reazione negativa non può essere ascritto ancora un preciso valore patologico. Si è pensato utile riprendere questa indagine stimolati dai notevoli progressi fatti negli ultimi anni dagli analizzatori del segnale elettrico,

basati sulla maggiore fedeltà di amplificazione, sulla tecnica dell'averaging e sulla possibilità di monitorare la posizione fetale tramite un ecocardiografo fetale portatile, prima e dopo la registrazione dei Potenziali Evocati Fetali.

Fu esaminato un campione di donne nel III° mese di gravidanza che mostravano anamnesi otologica, ostetrica e neurologica negativa, in forme del carattere sperimentale della ricerca. A tutte le pazienti fu chiesta ecografia precedente all'esame, escludendo tutte le presentazioni fetali non cefaliche. Le donne vennero tutte esaminate tra le ore 5 e 6 pomeridiane per ridurre eventuali variazioni ascrivibili a ritmi fetali circadiani. Esse furono sdraiate in camera silente faradizzata e sottoposte a determinazione della posizione fetale.

le tramite ricerca del BCF con l'ausilio di un ecocardiografo portatile. In base alla posizione del feto vennero poi applicati elettrodi piatti argentati con polo negativo in corrispondenza del vertice fetale, in sede sovrapubica materna, elettrodo positivo in corrispondenza della mastoide fetale ed elettrodo di terra sulla coscia materna opposta al lato del l'elettrodo positivo. Venne poi posto uno stimolatore acustico (cuffia) sul ventre materno. Le donne furono tenute a riposo in luce soffusa per ca. 10 minuti.

Come attrezzatura ERA ci siamo avvalsi di un Amplaid MK5 con Silent 700. Vennero poi inviati stimoli acustici tipo Burst di 2000Hz, 125 dB con un rise decay di 20msec e una durata complessiva di 300msec. Vennero inviate serie di 120 stimoli con una frequenza di uno ogni

2 secondi. La finestra di acquisizione era di 1000msec con un delay di 200msec. Alla fine si rilevò nuovamente la posizione fetale tenendo in considerazione solo i casi ove questa non fosse cambiata. Abbiamo così registrato complessivamente 80 tracce ERA, per complessive 9600 stimolazioni. E' utile ribadire alcuni concetti riguardanti la parametratura dell'esame. Lo stimolo è stato dato a 125dB SPL, massima capacità in uscita dello stimolatore a nostra disposizione, tenendo conto dell'attenuazione che lo stimolo avrebbe necessariamente subito lungo il tragitto attraverso gli strati cutanei materni, la parete uterina ed il liquido amniotico fino all'orecchio fetale. Abbiamo usato come stimolatore acustico una cuffia e non un vibratore per via essa sia perchè la differenza di trasmissione a 2000Hz

è minima, sia per limitare fenomeni di reazione alla vibrazione da parte dei muscoli addominali materni. Per questo abbiamo anche usato uno stimolo di 2000Hz in accordo con quanto raccomandato da Johanson e Wedenberg. Abbiamo usato stimoli sia a 100 che a 300msec di durata, notando solo lievi differenze nella risposta, risultando essa però più nitida a 300msec, abbiamo eseguito la presente ricerca solo con valore standard di 300msec. Si è dovuto inoltre trovare una ottimizzazione tra l'esigenza di dilazionare gli stimoli il più possibile ed inviarne un grande numero e la compliance della paziente, abbiamo così scelto i valori di 05Hz e 120 stimoli. I tracciati ottenuti risultavano dopo una singola serie ancora abbastanza disturbati dal rumore di fondo di ampiezza di $1\mu V$ e solo nella metà dei casi ca.

era già evidente una flessione positiva a 300-310msec. Ci siamo avvalsi per l'ulteriore elaborazione di un programma Template adatto ad essere eseguito dall'MK5.

Abbiamo così eseguito una prima valutazione sulle tracce delle prime 40 particolarmente significative. Una traccia tipo significativa è mostrata nella fig. 1 in cui si notano due flessioni positivo-negativo a 308-356msec e 548-612msec rispettivamente. Le deflessioni si rivelano comunque costanti e presenti anche nelle tracce a più elevato disturbo, come mostrato in fig. 2. Abbiamo a questo punto eseguito un programma di elaborazione Digitale Template su tutte le tracce in ordine casuale. Questo programma permette sia la sommazione in valore assoluto delle tracce, sia con un sistema normalizzato ad un identico valore effica

ce, la cui traccia risultante verrà poi riportata ad un valore efficace pari alla media dei valori efficaci delle tracce sommate. Ogni traccia viene comunque riportata a media nulla. IL valore efficace di una traccia è calcolato secondo

$$VEFF = \frac{\sqrt{\sum Xi^2}}{N} \quad \text{ove } Xi \text{ sono dati con un range}$$

di ± 128 che corrisponde al massimo numero esprimibile con un byte nella notazione che vede i valori negativi come il complemento a due del rispettivo valore in notazione binaria, e N è il numero totale di Xi . Quando viene normalizzata la traccia è posta ad un valore fit

tizio efficace di 64 (pari al 50% del full scale) e cioè $TRACE = \frac{TRACEi \cdot 64}{VEFFi}$

La traccia media risultante viene poi riportata al valore efficace medio:

$$VEFF_M = \frac{VEFFi}{M} \quad \text{M è il numero totale delle tracce sommate.}$$

$$\text{TEMPL}(i) = \frac{\text{TEMPL}(i) \cdot \overline{\text{VEFF}}_M}{\text{VEFF}_{\text{TEMPL}}}$$

Il programma è altresì capace di calcolare una deviazione standard media su tutta la traccia che qui non ha significato pratico. La traccia media I risultante viene calcolata con la seguente formula ricorsiva:

$$X_i = \frac{X_{i-1} \cdot (i-1) + X_i}{i}$$

$$\text{TEMPL}_{I(i)} = \frac{\text{TEMPL}_{I-1(i)} \cdot (I-1) + X_{(i)}}{I}$$

con I sono le unità di traccia.

In tal modo si è potuto generare una traccia media a step di 20 tracce elaborate per volta, il cui risultato a 20/40/60/80 curve totali è mostrate nella fig. 2.

Il valore pratico di tale procedimento risie

de nel potenziamento del processo di averaging che potendo qui essere eseguito off-line e pertanto non è più soggetto a fattori biologici di adattamento, fatica e compliance della paziente, ne permette una moltiplicazione senza limiti teorici.

Una prima sommatoria di 20 tracce è visualizzata in Fig.3, in Fig.4 si veda la sovrapposizione della finestra 250msec-400msec di questa traccia con la risposta Template 80 (D) intera. In Fig.5 si vedono riassunti i risultati del Template a 20/40/60/80 tracce.

Misurando le latenze su una traccia intermedia, si rilevano i valori 304/366msec per il primo treno d'onda e 558/614msec per il secondo.

Questi valori sono del tutto sovrapponibili ai valori ottenuti con un Template di 20 tracce scelte appositamente. Essi si mostrano sta

bili alla ripetizione dell'esame.

Le obiezioni alla possibilità di registrare in modo non cruento i potenziali nervosi evocati da stimoli acustici nel feto sono tante.

Non vuole certo questa tecnica sostituire il monitoraggio della sofferenza fetale tramite BCF e MAF registrati dopo stimolo acustico.

Nel riaffermare l'indubbia utilità di queste ultime tecniche vogliamo comunque sottolineare alcuni problemi, rappresentati dalla impossibilità di discriminare un difetto acustico da una sofferenza centrale alla prima registrazione per la complessità del rapporto stimolo/risposta che coinvolge un così grande numero di centri e strutture nervose.

La possibilità di estrarre un segnale elettrico di origine dal sistema uditivo permette una valutazione della funzionalità del recettore

uditivo del feto e riduce di molto l'imprecisione della risposta multicentrica e plurintegrata (indagata con i riflessi BCF e MAF). Sta di fatto che con questa ricerca siamo in grado di affermare la presenza di un dipolo elettrico che è registrabile esternamente e che si crea dopo stimolazione acustica del feto. Questa risposta elettrica appare costante in tutte le registrazioni ed acquista pertanto una notevole indicatività come risposta fetale. Siamo meno sicuri sulla significatività del secondo treno d'onde, la cui ampiezza minima lo rende di dubbia valutazione, anche se si mostra costante. Corrispondendo la latenza a quella di una risposta corticale diffusa e considerando anche il tempo impiegato dal suono per raggiungere il feto, avanziamo l'ipotesi che queste deflessioni possano essere di natu

ra corticale fetale.

La ripetibilità dell'esame con costanza dei risultati e la presenza invariabile della prima deflessione descritta, ci inducono a considerare questa come valida risposta evocata fetale e pertanto nel complesso la tecnica ci sembra anche di utile associazione in un concetto poligrafico alla registrazione del BCF e dei MAF per una completa valutazione di un eventuale stato di sofferenza fetale tramite la funzionalità dei riflessi acustici, scomponibili nelle proprie parti. Migliori programmi di elaborazione matematica del segnale potranno in futuro abbassare ulteriormente la signal/noise ratio come avvenne con la registrazione ERA negli anni dal dopoguerra ad oggi. Senz'altro ci troviamo appena agli inizi di una promettente tecnica aggiuntiva di valutazione della trasmissione nervosa centrale dello stimolo nel feto.

CONCLUSIONI

Anche se solo relativamente tardivo è stato l'inizio della esplorazione scientifica in era moderna dell'organo statoacustico, ostacolata sia dalla supposizione medioevale che lo vedeva come sede di forza divina impedendone la sezione, che riteneva peccato, sia dalla sua stessa complessità e duplicità funzionale, caratterizzata da interrelazioni con tutti i sistemi più ancestrali del sistema nervoso centrale, dovuto alla anzianità filogenetica del sistema statoacustico stesso, essa ha avuto notevoli sviluppi specialmente in era recentisima. La neurofisiologia con le sue tecniche di registrazioni delle attività elettriche nervose permette di iniziare ad intendere certi modi di funzionamento di tale organo. I potenziali elettrici sono i veri elementi di un processionervose, essendo le risposte riflesse sem

pre già dei fenomeni variamente integrati, e permettono di analizzare la sola funzione in entrata dello stimolo (Input), costituendo così un salto di qualità rispetto alle tecniche volte ad indagare fenomeni riflessi, di più semplice acquisizione ma percorrenti tutto lo arco di Input, elaborazione e Output e pertanto assai poco chiari e stabili. Si passa così da una prima fase riflessologica che vede l'esame audiometrico a risposta soggettiva e gli esami a riflessi condizionati affiancati alle analisi dei riflessi oculometri alla stimolazione vestibolare ad una fase ove si esclude l'influsso del circuito in output e si cerca variamente anche di ridurre l'elaborazione centrale, riducendola a ben precise tappe singolarmente indagabili tramite la registrazione del fenomeno primordiale dell'evento neuronale,

il potenziale elettrico. Così nella audiometria fetale le indagini più semplici, ma meno precise di registrazione di riflessi motori od autonomi vedono insorgere la possibilità di essere affiancate da una registrazione diretta del processo elettrico. Se finora difficoltà tecniche ne hanno reso difficile ed a volte dubbia l'esecuzione, è comunque ormai afferabile che esistono potenziali elettrici fetali dopo stimolazione acustica ed è pertanto non più un problema teorico ma solo pratico riuscire a registrarli opportunamente. Con gli accorgimenti su esposti la meta sembra più raggiungibile anche se non si è ancora raggiunta la costanza assoluta delle risposte, prerogativa base per iniziare una sensata analisi della risposta sotto la visione di un inquadramento delle condizioni fetali. Questa

tecnica è ancora nella fase di accertamento dei parametri di normalità, fatto che va sottolineate, rendendo assurdo ogni tentativo di analisi su piccole serie di feti "a rischio" i cui risultati sono per definizione aleatori in questo contesto.

Sono peraltro convinto che lo sviluppo tecnologico specialmente tramite gli elaboratori elettronici e migliori algoritmi di separazione segnale-rumore, metterà ben presto nelle mani del medico una tecnica ben strutturata che con ogni probabilità arriverà ad aggiungersi validamente alle vie di inquadramento e valutazione prenatale dello stato di sviluppo e di salute del feto già oggi a nostra disposizione.

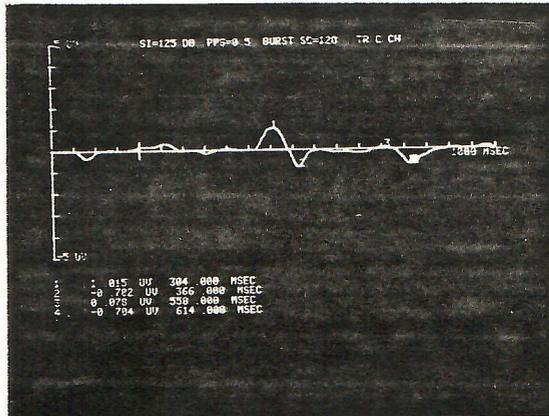


Fig 1

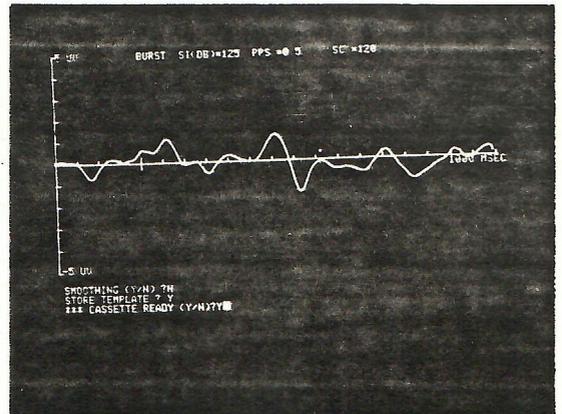


Fig 2

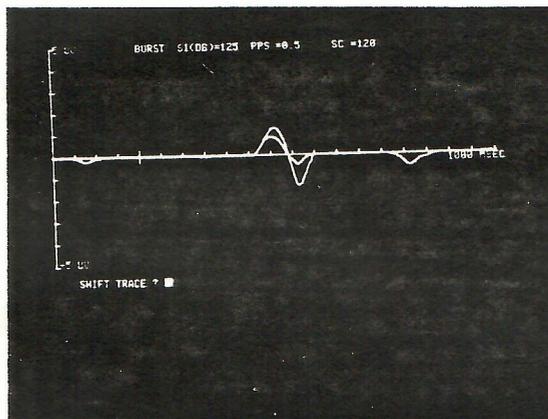


Fig 3

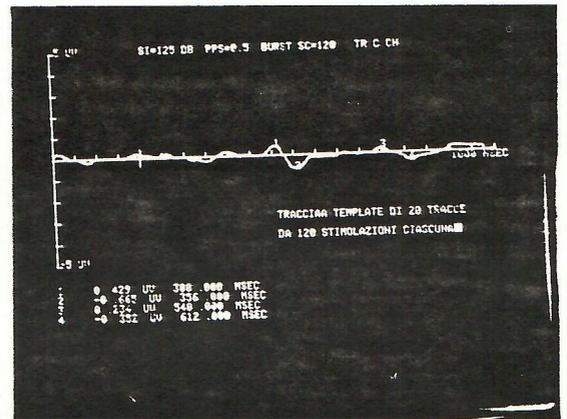


Fig 4

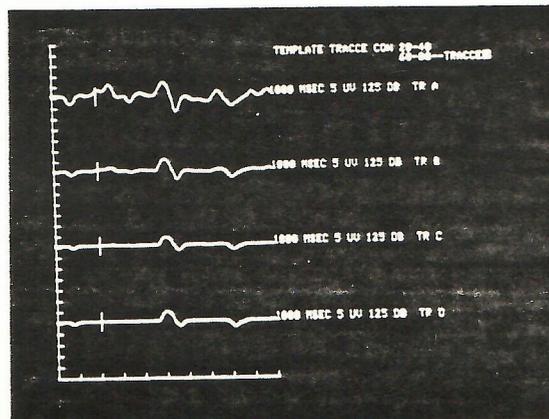


Fig 5

ELENCO BIBLIOGRAFICO

AKGAMA Y., SCHULTE F.J., SCHULTZ M.A., PARMELLA
A.M., Acoustically evoked responses in prema-
ture and fullterm newborn infants; Electroen-
ceph. Clin. Neurophysiol. 26, 371, 1969.

ARSLAN E., GALLI P.A., Limiti tecnici della
registrazione delle risposte acustiche feta-
li, su stimolazione acustica fetale, Modena,
1979; CRS Amplifon.

BARDEN T.P., PELTZMAN P., GRAHAM J.T., Human
fetal electroencephalographic response to in
trauterine acoustic signals; Amer. J. Obst.
Gynec. 100, 1128, 1968.

CERUTTI G., Sul rapporto stimolo-risposte in
audiometria fetale; Attual. Ost. Gin. 23, 249,
1977.

DI LIETO A., TINELLI F.G., Recettività del fe-
to in utero dopo stimolo acustico, Arch. Ost.
Gin. 79, 207, 1974.

DWORNICKA B., JASIENSKA A., SMUCARZ W., WAL-
DRYK R., Attempt of determining the fetal rea-
ction to acoustic stimulation, Acta Otolaryn-
gol. 57, 571, 1963.

FLEISCHER K., Untersuchungen zur Entwicklung
der Jnnerohrfunktion (intrauterine Kindesbe-
wegungen nach Schallreizen), Z. Larius. Rhi-
nol. 34, 733, 1955.

GACCI G., CANNIZZO G., Studio della risposta
acustica del feto da stimolo sonoro, Attual.
Ost. Gin. 23, 286, 1977.

GALIOTO G.B., Possibilità e limiti della ence-

faloaudiometria fetale, Attual. Ost. Gin. 23,
238, 1977.

GALIOTO G.B., Le reazioni del feto allo stimol
lo sonoro da stimolazione acustica fetale, Mo
dena 1979, CRS Amplifon.

GALIOTO G.B., TANZARIELLO A., Audiometria in
trauterina, I° Congresso ORL pediatrico Sir-
mione (Abstract) 1977.

GALIOTO G.B., CATALANO M., TANZARIELLO A.,
La risposta fetale agli stimoli acustici in
rapporto ai bioritmi, XV congresso Naz. Audiol.
e Fon., Dic. 1977 (Abstract).

GALIOTO G.B., TANZARIELLO A., Audiometria fe
tale elettroencefalografica, Atti 3° Conv. Soc.
Logopedica Latina, Napoli 1976.

GALIOTO G.B., RICCA M., MUSCIANISI F., L'audio
riflessometria nei neonati a rischio, Aggiornamenti
pediatrici 28, 1977.

GALLI P.A., DI RENZO G.C., MONTANARI G.D., Si-
gnificato delle modificazioni cardiotocografiche,
elettroencefalografiche, elettroencefalografiche
audiometriche e dell'attività motoria fetale
da stimolazione sonora; Attual. Ost. Gin. 23,
255, 1977.

GALLI P.A., TESAN M., CUCCONI T., Stimolazione
sonora fetale, Attual. Ost. Gin. 27, 133,
1981.

GALLI P.A., TANZARIELLO A., LAMPERINI P., Fetal
acoustic and vibratory stimulation, Fetal Me-
dicine, Salvadori e Menaldi Editore. 1979.

GRINWADE J.C., WALKER D.W., BARTLETT M., GOR
DON S., WOOD C., Human fetal heart rate chan
ge and movement in response to sound and vibra
tion, Am. J. Obst. Gynecol. 109, 86, 1971.

JOHANSON B., WEDEMBERG, WESTIN B., Measurement
of tone response by the human foetus, a preli
minary report, Acta Otolaryng. 57, 188, 1964.

MONTAGNANI A.L., CASTALDINI F., GIACOMINI A.,
Risposte fetali a stimolazione acustiche, Me
dicina fetale, Firenze 17-20 Nov. 1977.

OKAMOTO Y., KIRIAKAE Y., Electroencephalogra
phic studies of brains of fetuses and prema
ture children, J. Jap. Obst. Gynec. Soc. 3,
461, 1951.

PACHI A., MONTIV., NOBILI-BENEDETTI F., CATA

STA G.L., Risposte fetali a stimolazione acustiche intrauterine, Medicina Fetale, 1977.

PACHI A., MONTI V., NOBILI-BENEDETTI F., ~~CATA~~
STAG.L., Problemi tecnici per un corretto rilievo audiometrico intrauterino (primi risultati della nostra esperienza), Attual. Ost. Gin. 23, 297, 1977.

PACHI A., MONTI V., NOBILI-BENEDETTI F., ~~CATA~~
STA G.L., Rapporto tra risposte audiometriche intrauterine e patologia materno-fetale, Atti SIOG, Catania 1977.

PEIPER A., Sinneempfindungen des Kindes vor seiner Geburt, Mschr. Kinderheilk, 29, 236, 1924.

PRECERUTTI G., BROICH G., FRESA D., La matura

zione uditiva nel periodo prenatale, I care,

VI, N° 4, 1981.

READ J.A., MILLER F.C., Fetal heart rate acce

leration in response to acoustic stimulation

as a measure of fetal wellbeing, Am. J. Obst.

Gynecol. 129, 512, 1977.

ROSEN M.G., SCIBETTA J.J., The human fetal e

lettroencephalogram I: an electrode for conti

nuous recording during labour, Am. J; Obst.

Gynecol. 104, 1057, 1969.

ROSEN M.G., SCIBETTA J.J., Human fetal EEG.

III: pattern changes in presence of fetal heart

rate alterationmand after use of maternal me

dicaments, Obst. Gynecol. 36, 132, 1970.

SAKABE N., ARAYAMA T., SUZUKI T., Human fetal

evoked response to acoustic stimulation, Acta
Otolaryng. (suppl.) 252, 29, 1969.

SAKABE N., OOKI T., ITAMI E., A recording te
chnique of human fetal response to sound sti
mulation, Audiol. Jap. 16, 148-156, 1973.

SCIBETTA J.J., ROSEN M.G., HOCHBERG C.J., CHIK
J., Human fetal brain response to sound during
labour, Amer. J. Obst. Gynec. 109, 82, 1971.

TRANQUILLI A., BRUNO L., PASSARETTA A., VALEN
SISE H., ROMANINI C., Una nuova possibilità
di stimolazione sonora fetale con impiego del
reottometro, Atti 60° Congr. Naz. SIOG Bari.
1980.

TRUDINGER B.J., BOYLAN P., Antepartum fetal,
heart rate monitoring: value of sound stimula

tion, Obst. Gynecol. 55, 265, 1980.

VECCHIETTI G., BOUCHE' M., La stimolazione a
custica fetale: indagini preliminari sul signi-
ficato delle reazioni evocate, Attual. Ost.
Gin. 22, 367, 1976.

VECCHIETTI G., BOUCHE' M., Reattività fetale
alla stimolazione sonora, Attual. Ost. Gin.
23, 222, 1977.

VECCHIETTI G., BOUCHE' M., ZACCHI V., Audio-
metria fetale, Medicina Fetale, 1978.

WALKER D., GRIMWADE J., WOOD C., Intrauterine
noise: A component of the fetal environment,
Am. J. Obst. Gynec. 109, 91, 1971.

ZACUTTI A., LO PRIEN M., Reazione ed assuefa

zione alla stimolazione acustic del feto, Quad;

Cl. Ost. Ginecol. 3I, 363, 1976.

DENKER A., KAHLER O., Handbuch der Hals - Na

sen - Ohrenheilkunde, Springer, Berlin 1926.