

UDITO E GUSTO

DANNI SENSORIALI FISICI E CHIMICI

Claudia Aimoni

Clinica ORL – Audiologia
Università degli Studi di Ferrara

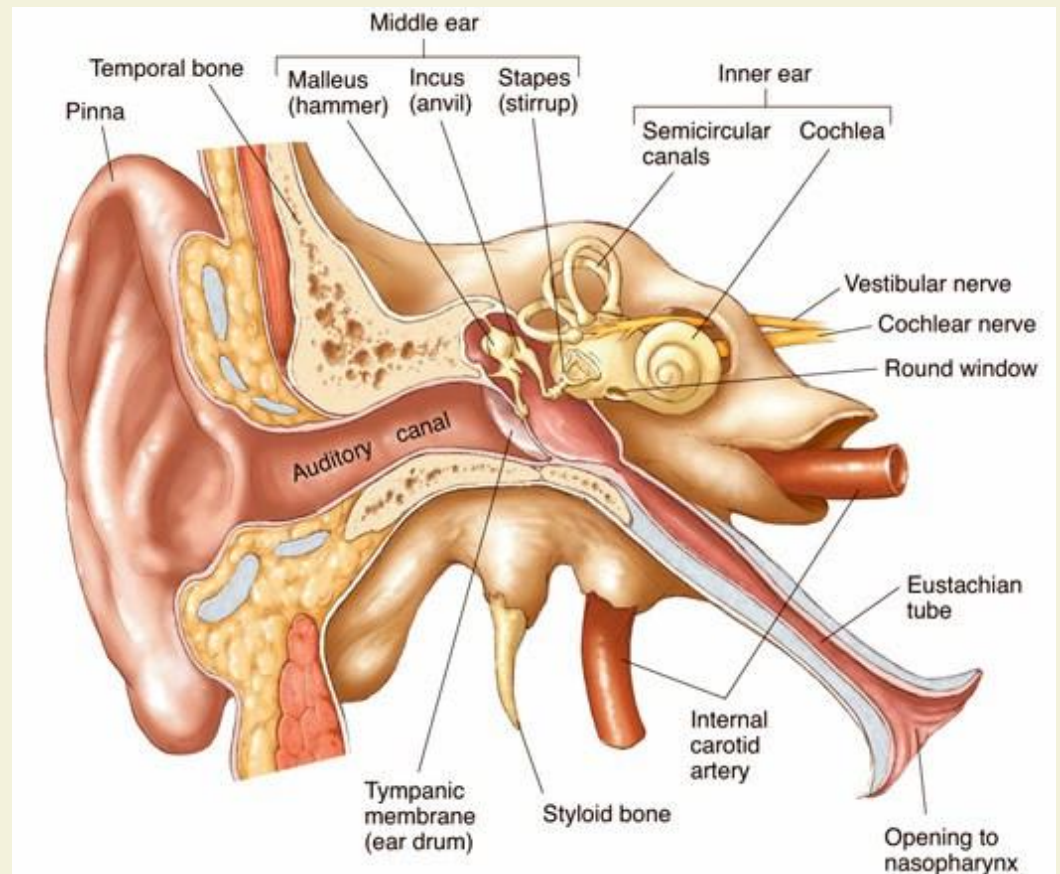


Corso a scelta: *Applicazioni Cliniche della Chimica e Fisica Medica*
Mercoledì, 13 Gennaio 2016

Udito

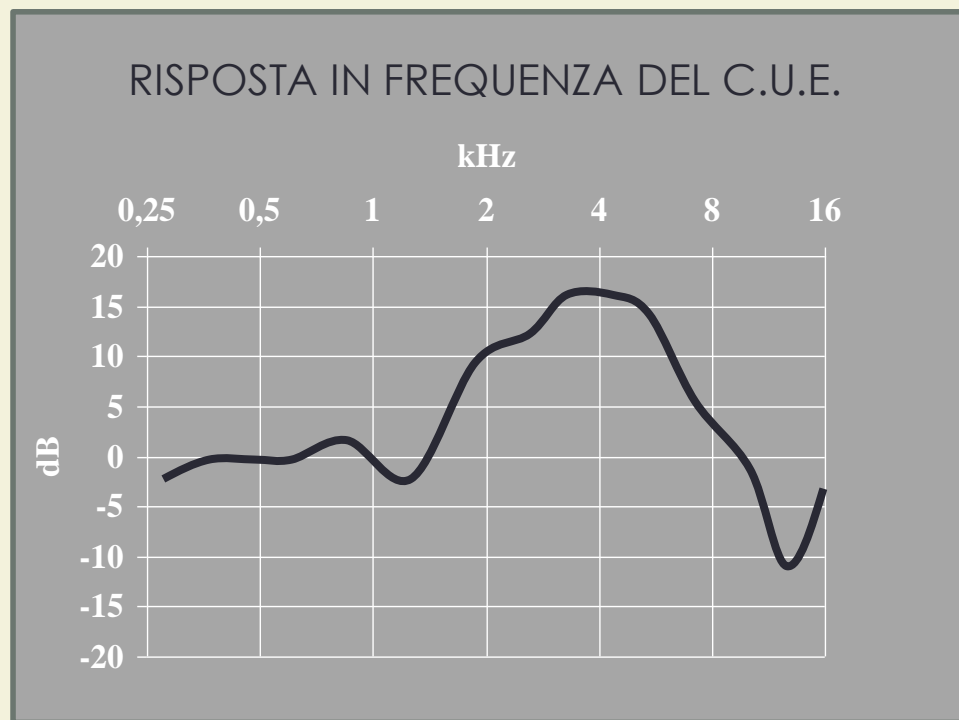
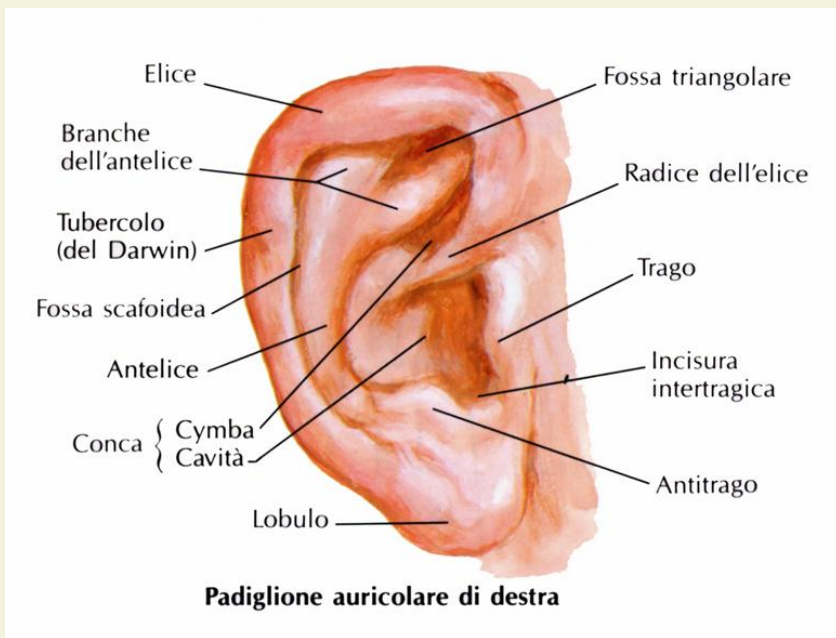
ANATOMIA

- **Orecchio esterno:**
padiglione auricolare o pinna, condotto uditivo esterno
- **Orecchio medio:**
apparato mastoideo, cassa del timpano
- **Orecchio interno:**
labirinto osseo, labirinto membranoso



Orecchio esterno

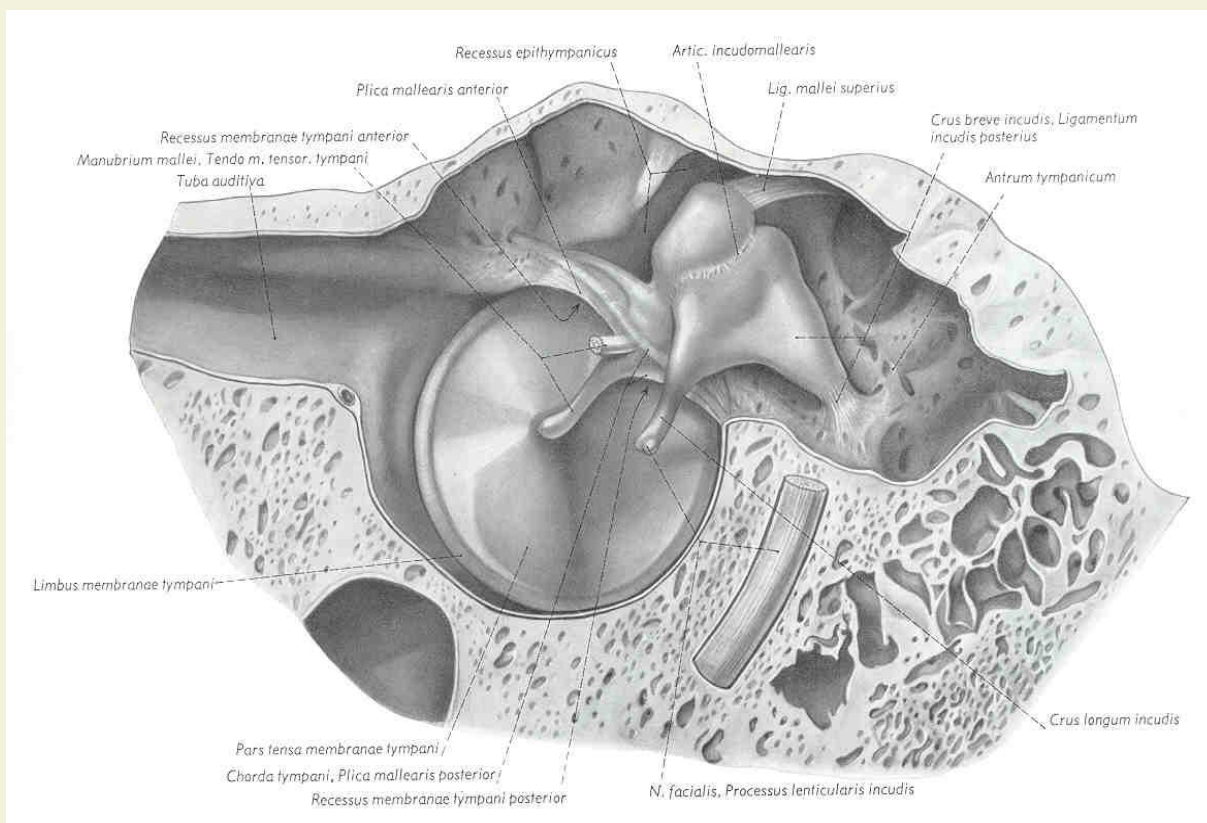
La struttura cartilaginea della pinna, con il suo complesso di rilievi e solchi, è in relazione a funzioni di localizzazione delle sorgenti sonore sul piano frontale-verticale



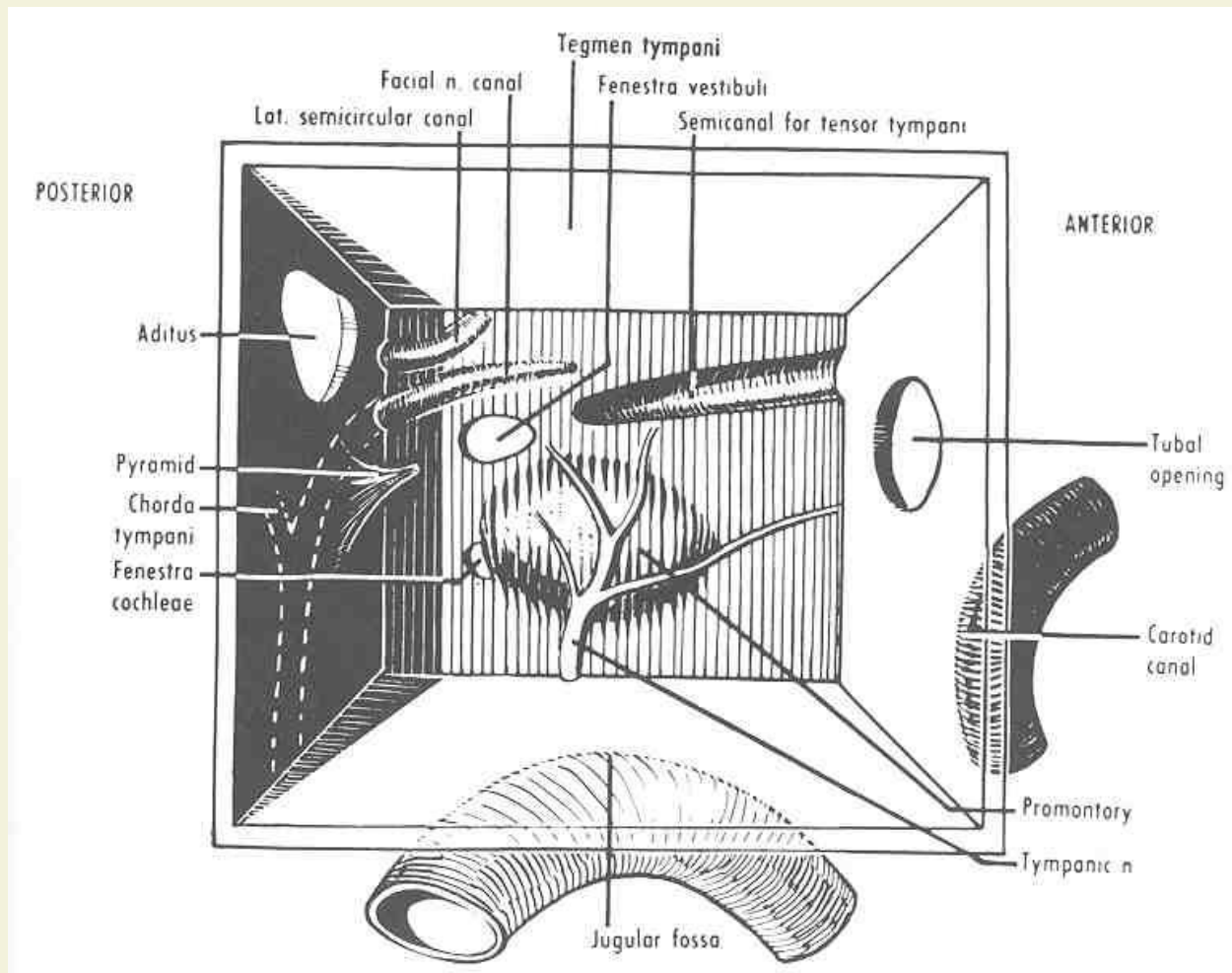
Orecchio medio

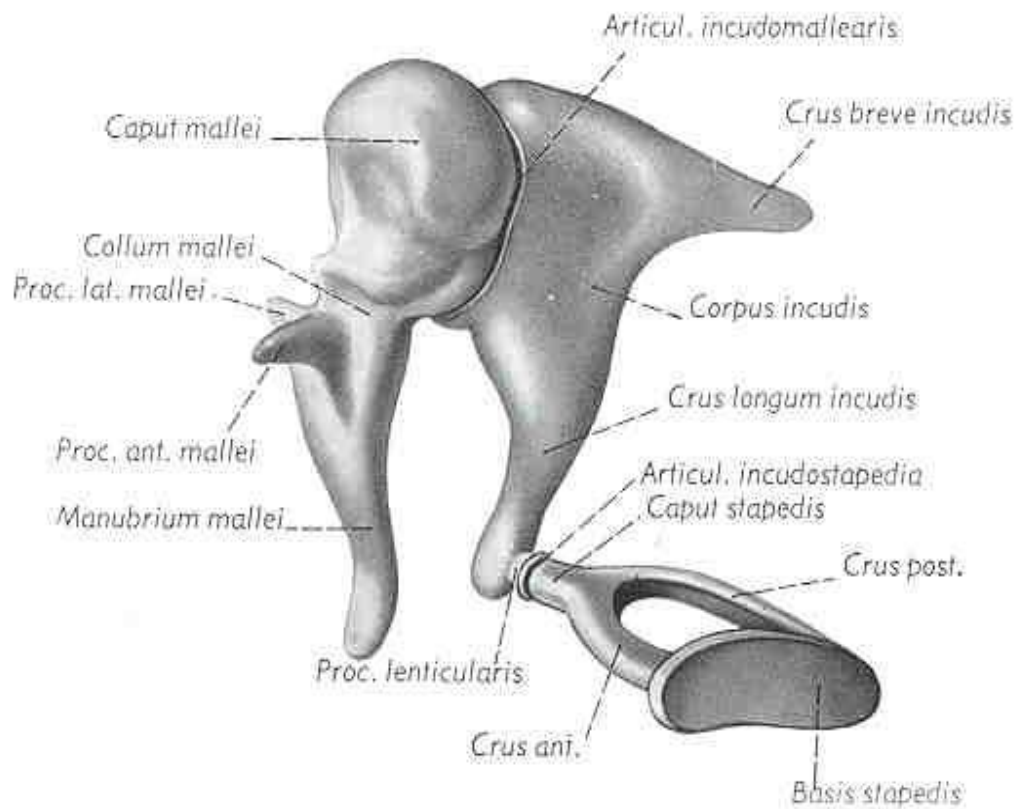
Cassa del timpano

- Parete laterale: membrana timpanica
- Parete superiore: tegmen tympani
- Parete inferiore: golfo della giugulare interna



- Parete anteriore: tuba d'Eustachio
- Parete posteriore: aditus ad antrum, eminenza piramidale ossea
- Parete mediale: promontorio, finestra ovale, finestra rotonda

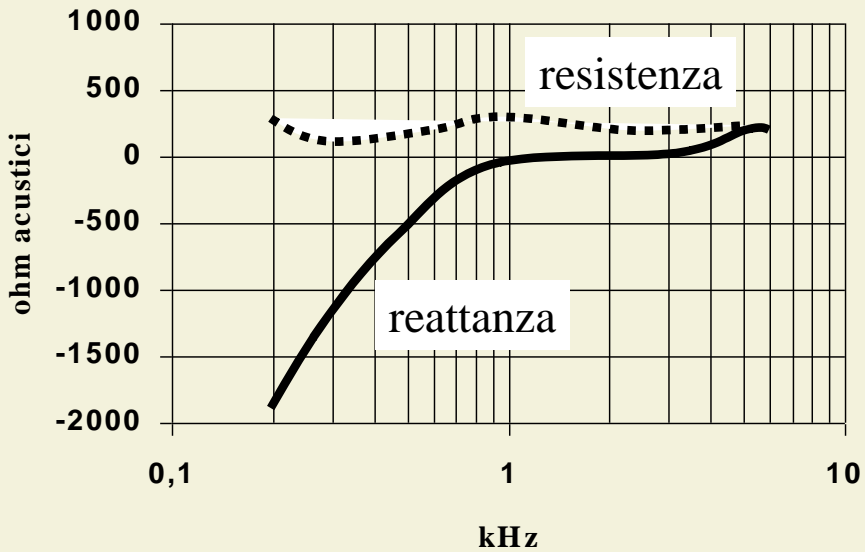




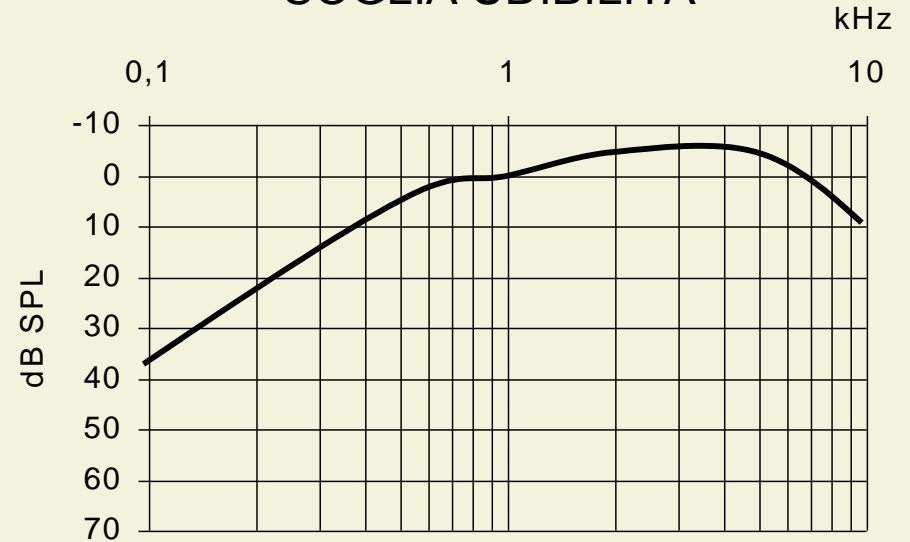
- Martello
- Incudine
- Staffa

Orecchio medio - Proprietà fisiche e sensibilità uditiva

IMPEDENZA ORECCHIO MEDIO



SOGLIA UDIBILITA'



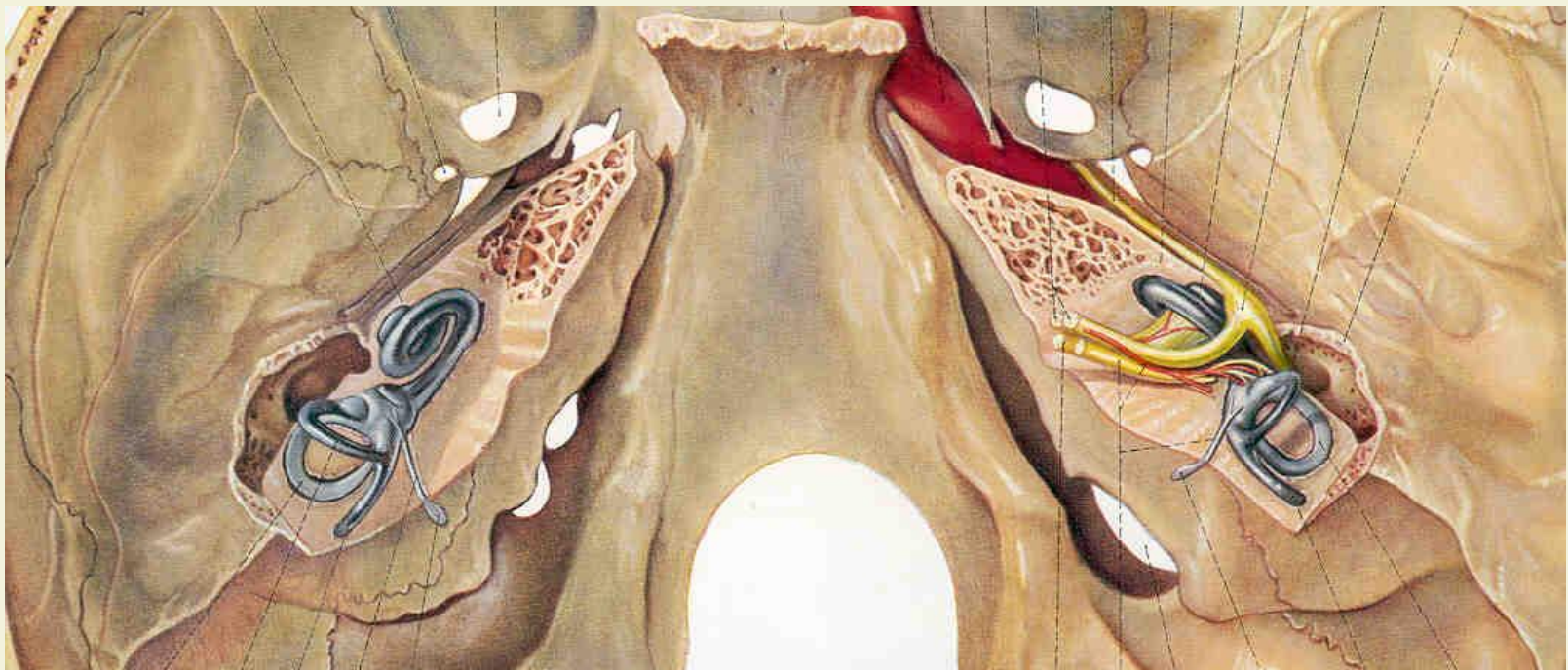
Orecchio interno

Labirinto osseo

- Vestibolo
- Canali semicircolari
(posteriore, superiore, laterale)
- Chiocciola ossea



Un calco del labirinto di destra, visto lateralmente.



Orecchio interno

Labirinto membranoso

- Utricolo
 - Sacculo
 - Canali semicircolari
 - Chiocciola membranosa →
- Organo dell'equilibrio
- Organo dell'udito

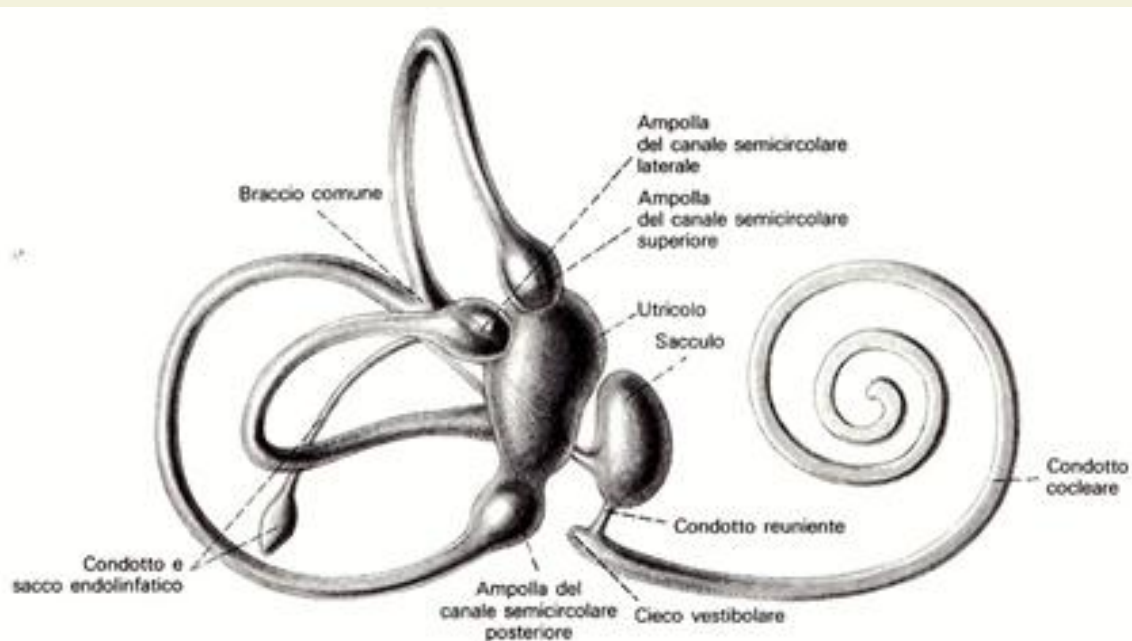
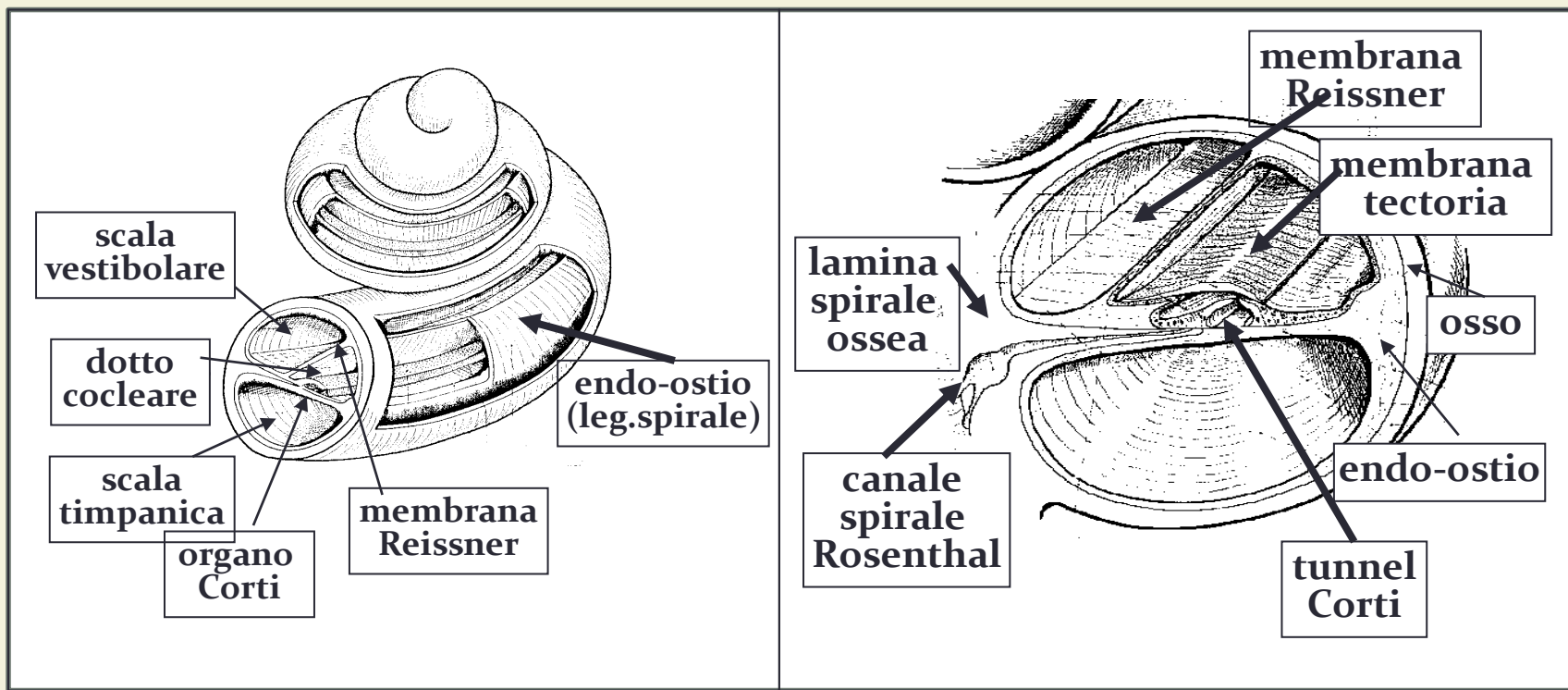
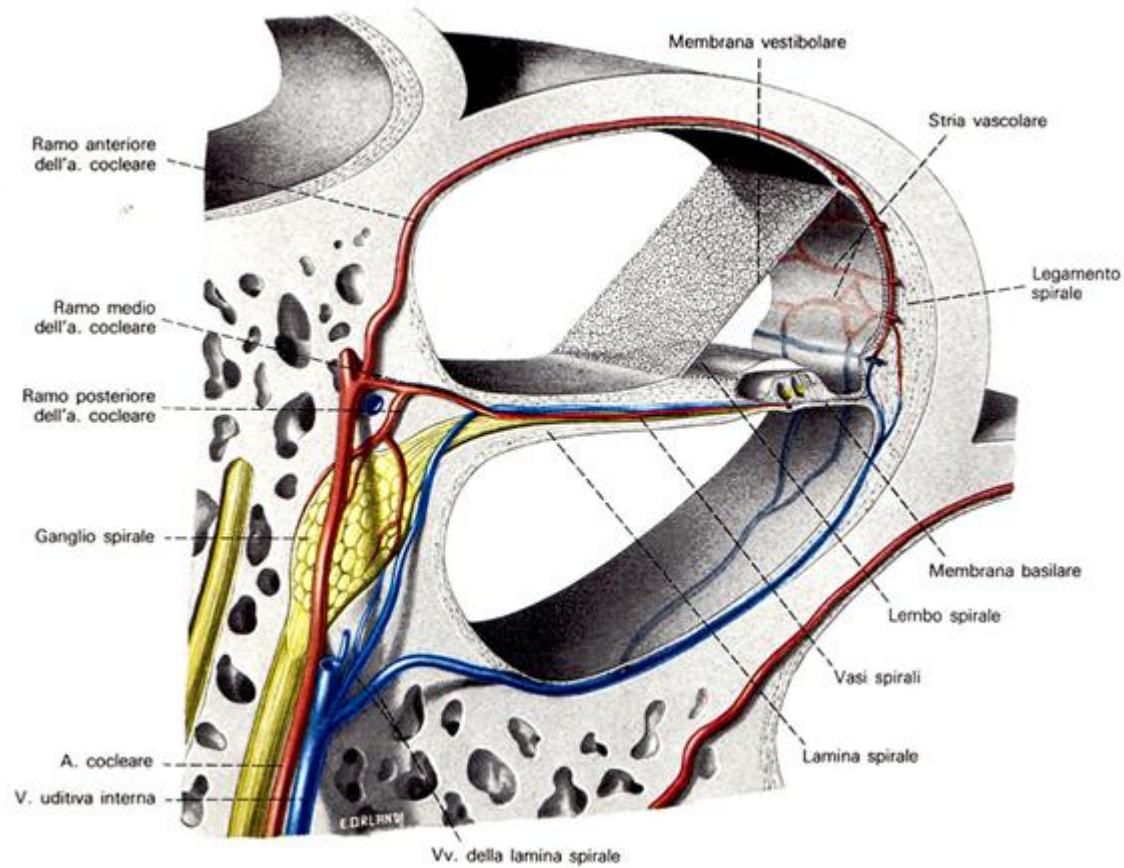


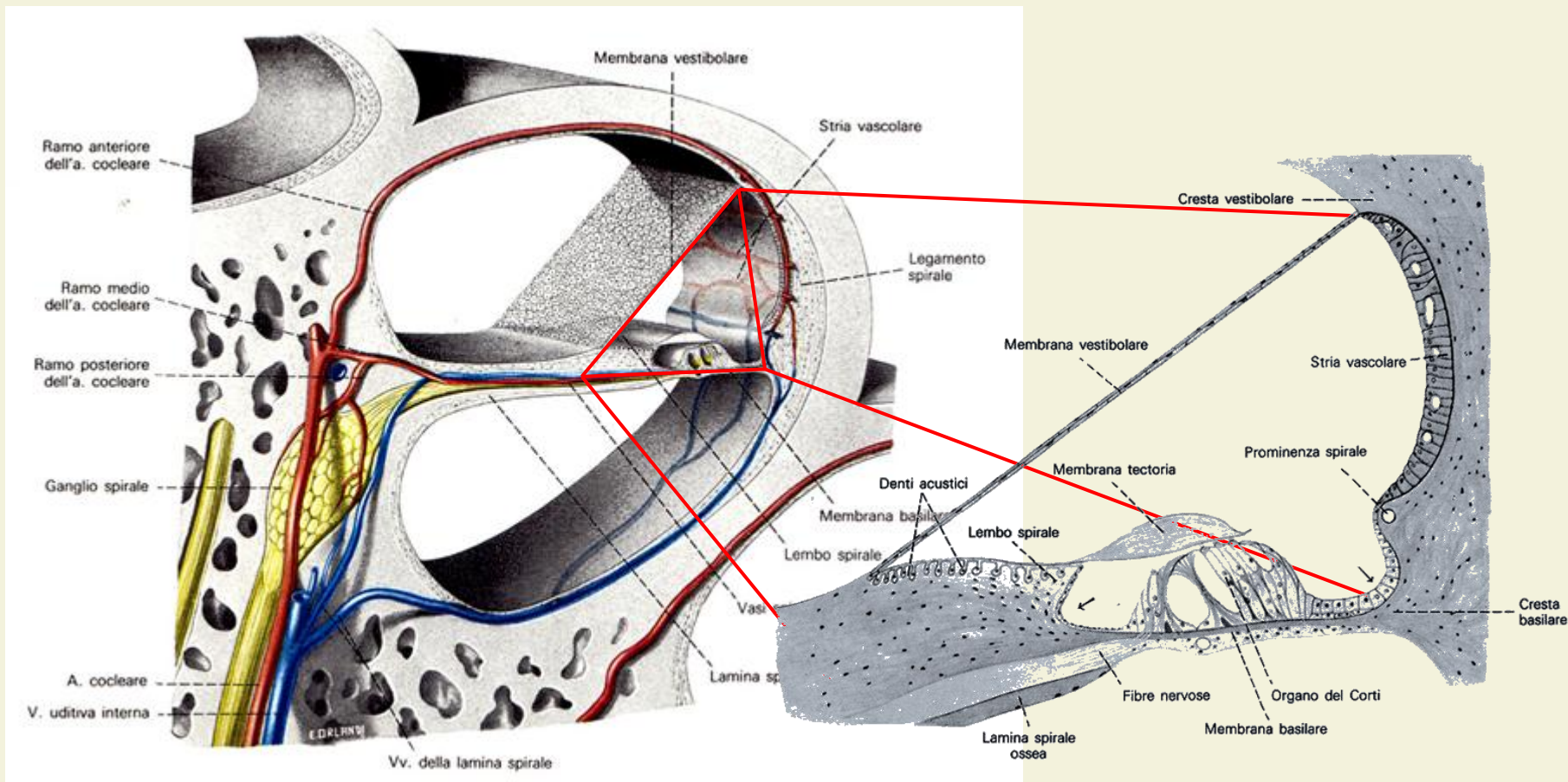
Fig. 12.74 Labirinto membranoso di destra visto dal lato esterno.

Coclea - Struttura



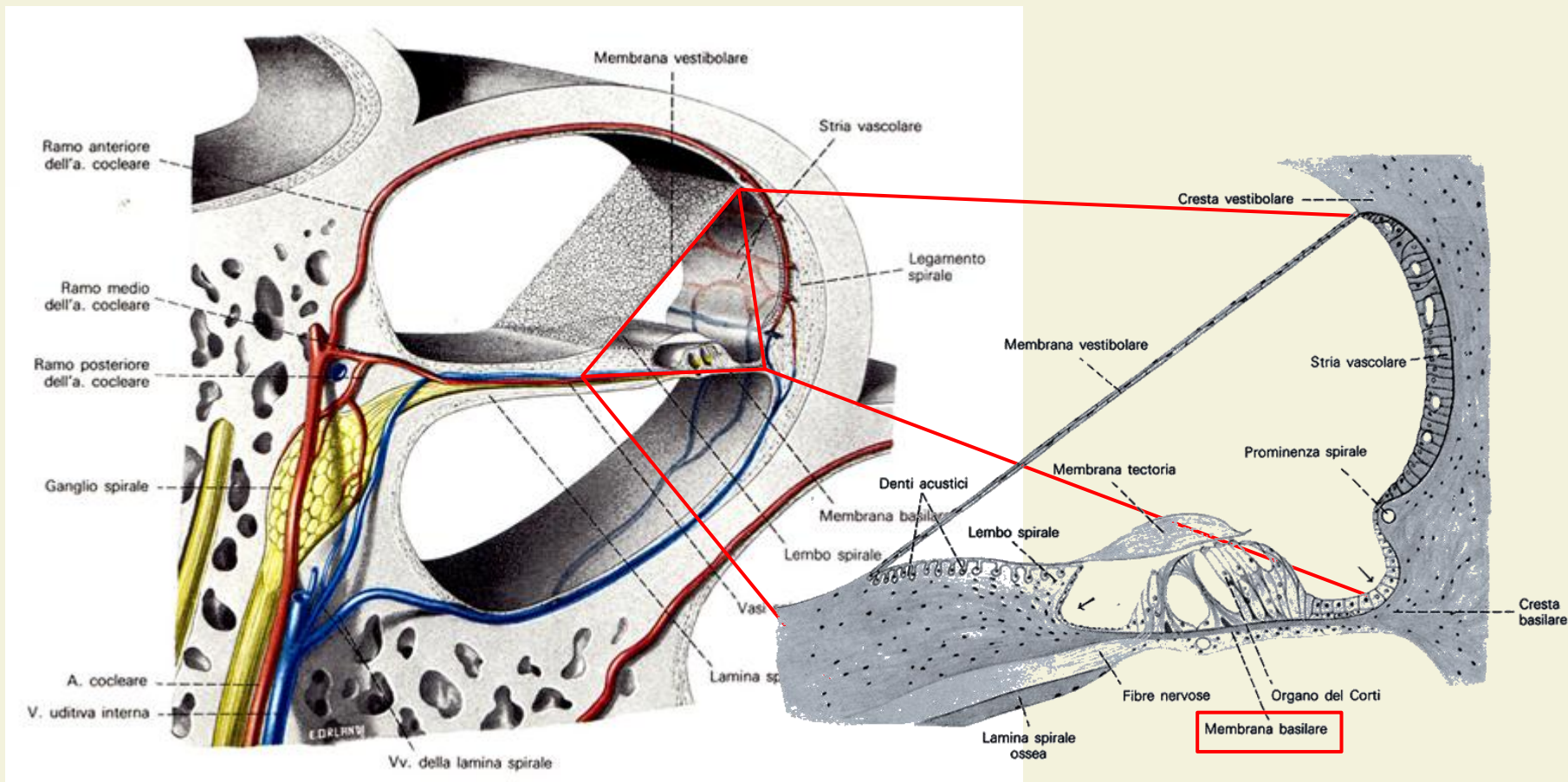
- Dotto cocleare (endolinfa)
 - Scala vestibolare
 - Scala timpanica
- } (perilinfia)





Dotto cocleare – Struttura (sezione triangolare)

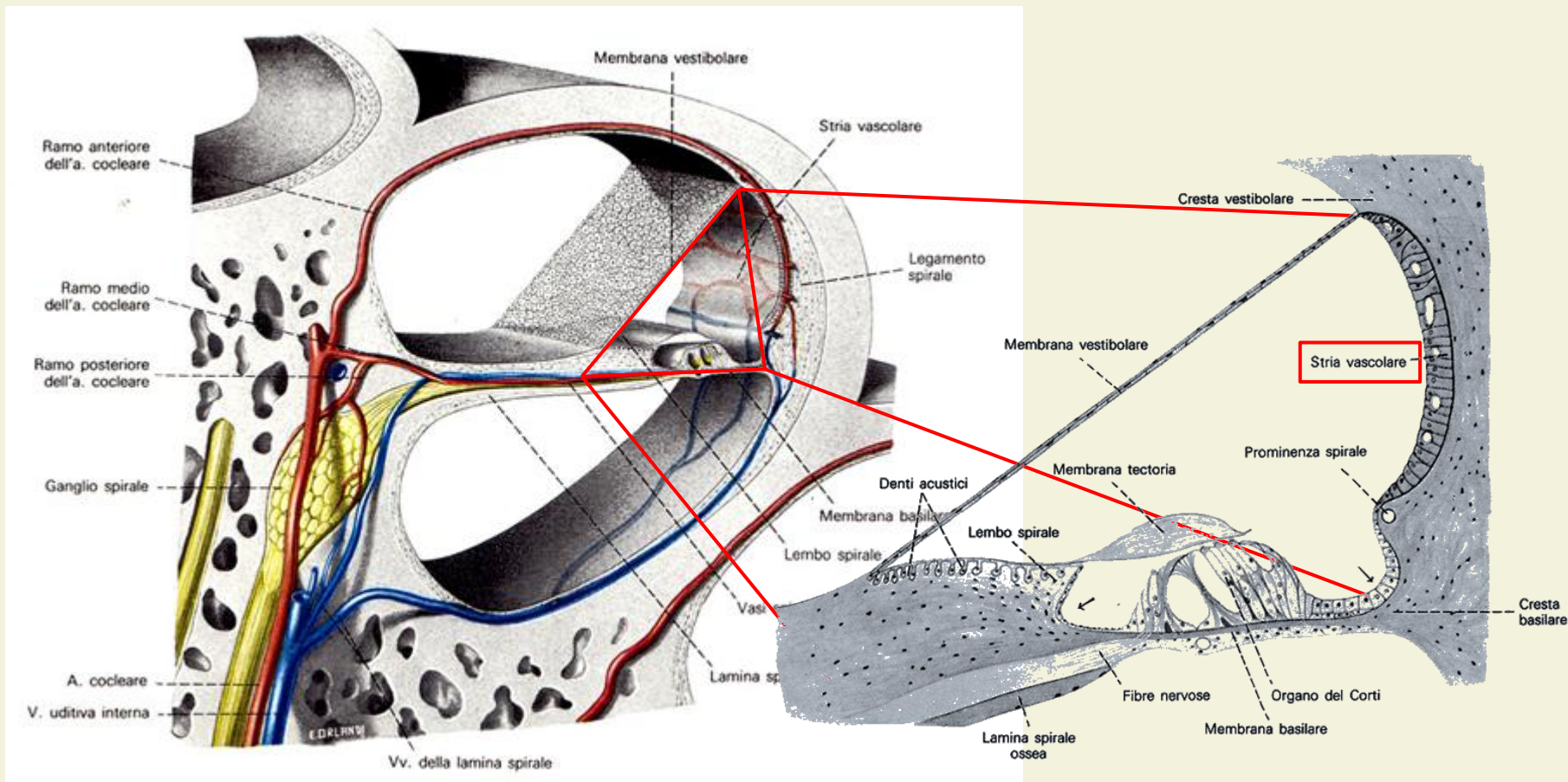
- Parete superiore: membrana di Reissner
- Parete inferiore: membrana basilare
- Parete laterale: stria vascolare



Dotto cocleare – Struttura (sezione triangolare)

- Parete superiore: membrana di Reissner
- Parete inferiore: **membrana basilare** →
- Parete laterale: stria vascolare

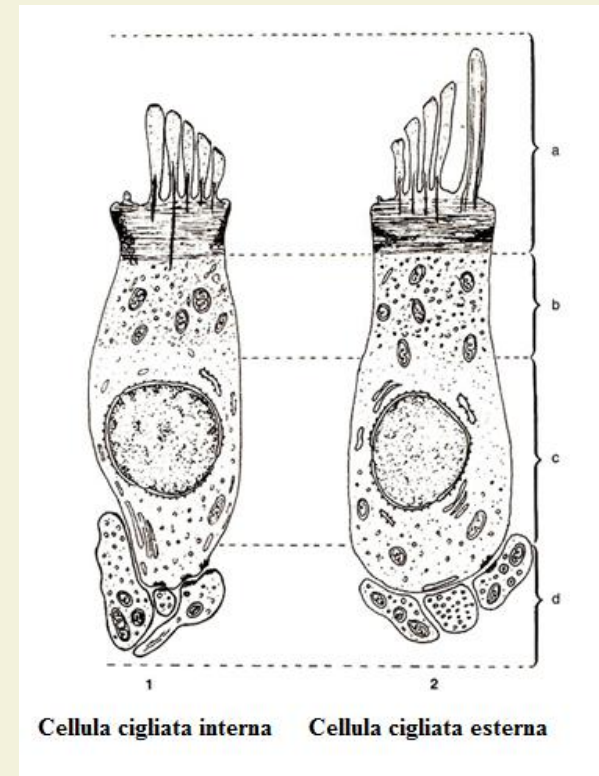
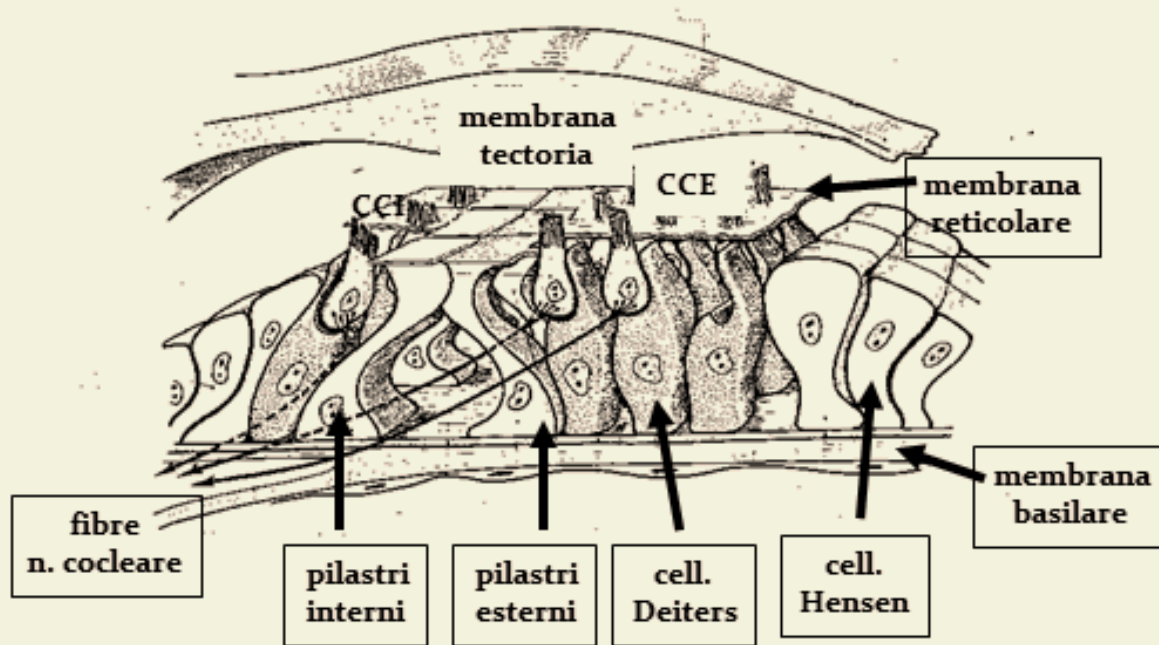
Struttura a nastro, lunga 34 mm, progressivamente più larga dalla base vs apice (0,1 mm → 0,65 mm) e progressivamente più cedevole dalla base vs apice (all'apice presenta cedevolezza di 100 vv > base)



Dotto cocleare – Struttura (sezione triangolare)

- Parete superiore: membrana di Reissner
- Parete inferiore: membrana basilare
- Parete laterale: **stria vascolare** →

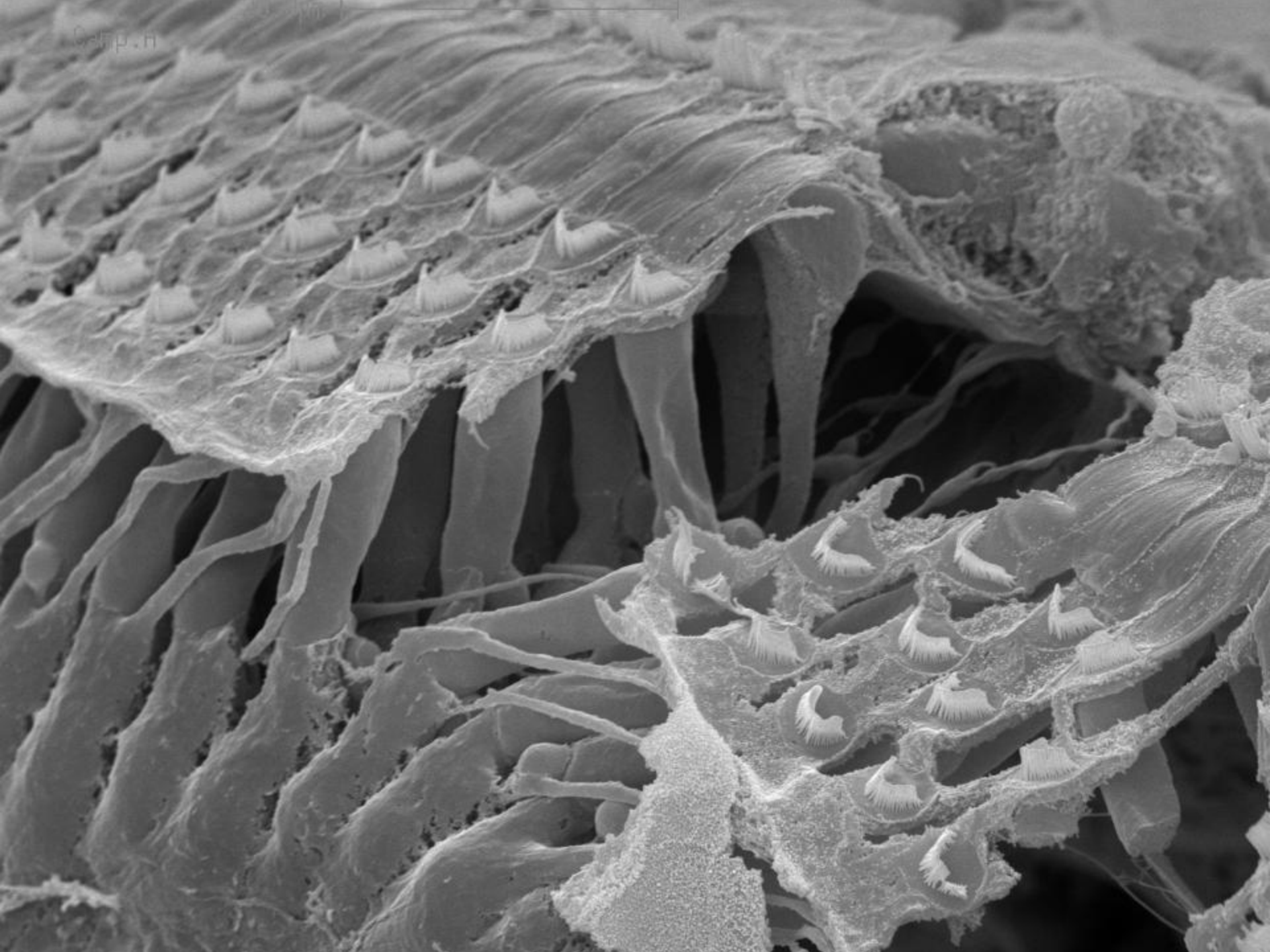
Struttura epiteliale vascolarizzata.
Principale produttore di endolinfa →
secrezione di K^+ nell'endolinfa al fine di
mantenere il potenziale endolinfatico

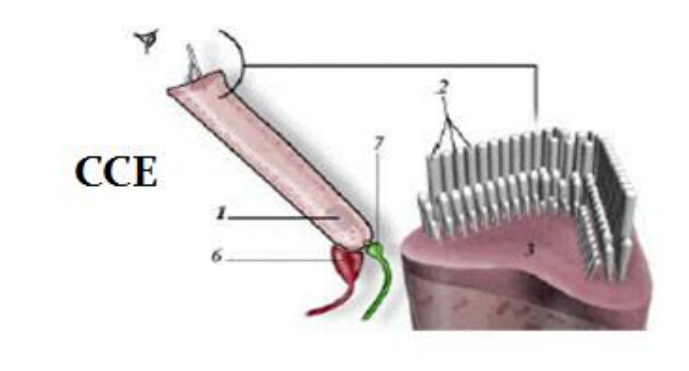
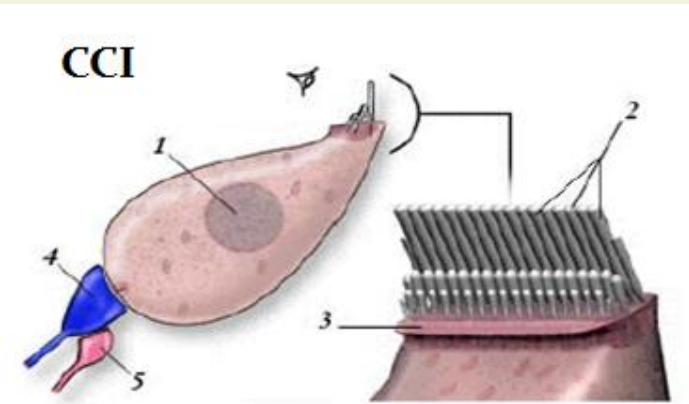


Organo del Corti - Struttura

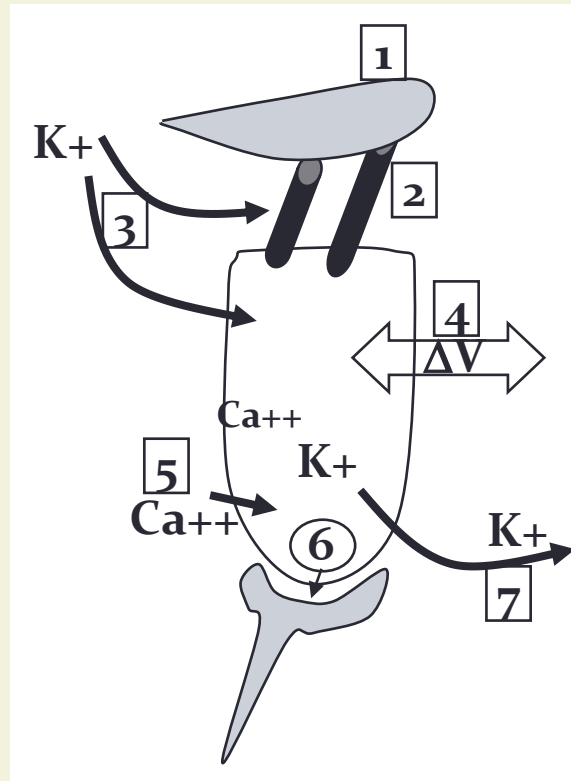
- *CCI - Cellule cigliate interne* (3500) – 1 fila
- *CCE - Cellule cigliate esterne* (12500) – 3 file
- Pilastri interni ed esterni → tunnel del Corti
- Cellule di Deiters
- Cellule di Hensen
- Cellule di Claudius

Funzione di sostegno
e metabolica



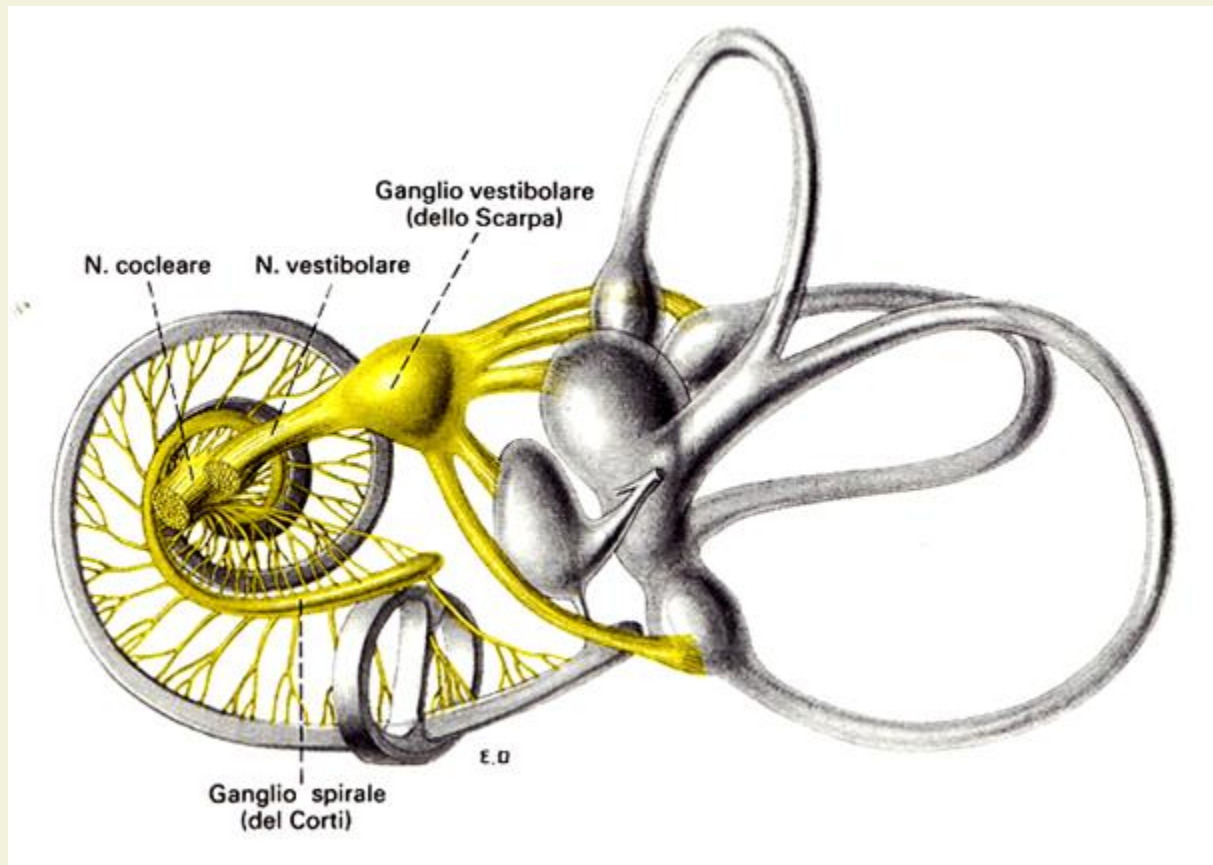


Trasduzione meccano-elettrica: le cellule cigliate trasducono l'energia idro-meccanica trasferita sulla coclea membranosa dai movimenti della staffa. La vibrazione causa uno spostamento delle stereociglia relativamente alla membrana tectoria ed alla endolinfa (*movimento a cesoia*)



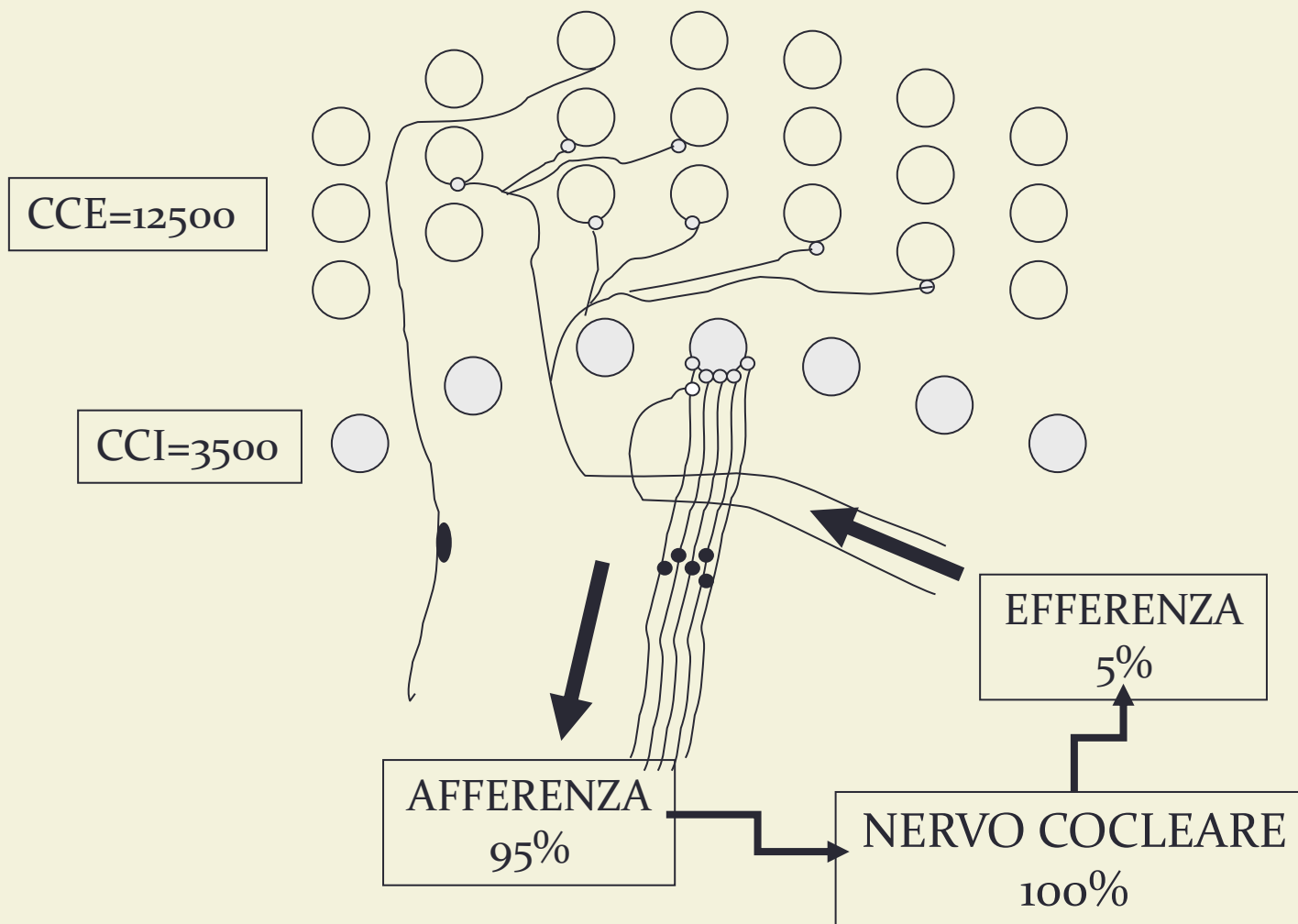
1. Deflessione cigliare
2. >P di apertura canali
3. Entra K⁺
4. Cambia il V di membrana
5. Entra Ca⁺⁺
6. Esce mediatore sinaptico
7. Esce K⁺

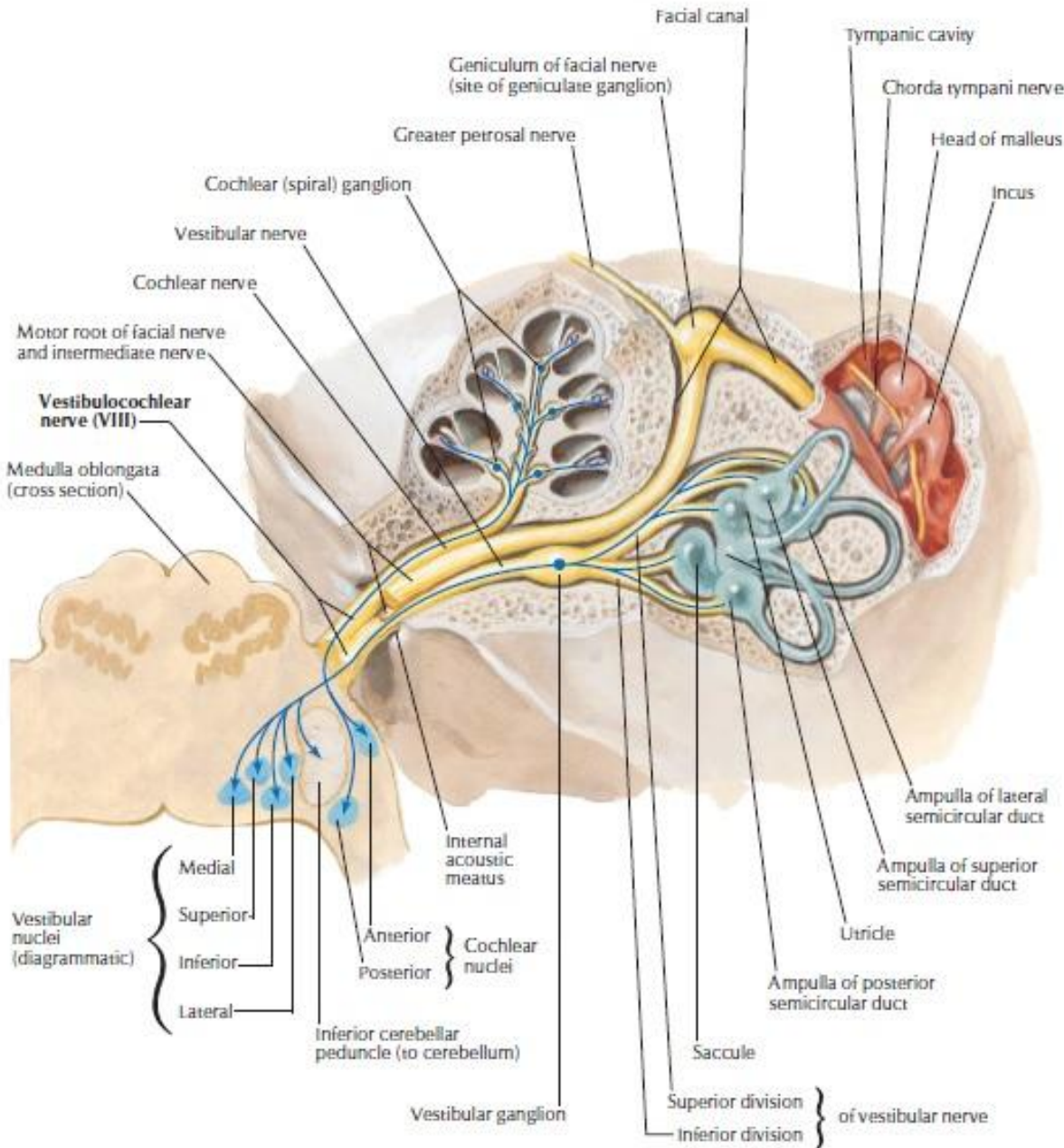
Nervo acustico (VIII)



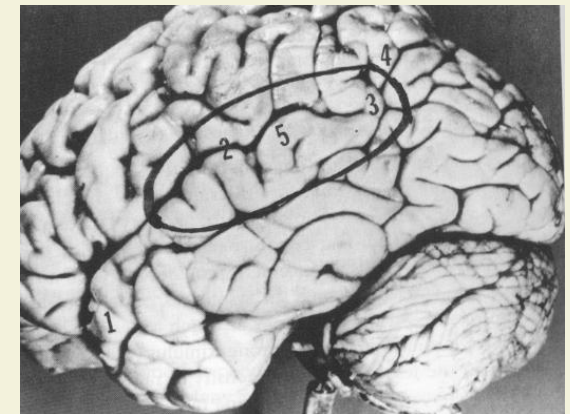
Le fibre periferiche del nervo cocleare (che originano dal *ganglio spirale di Corti*) prendono contatto con le cellule acustiche interne ed esterne. Dal ganglio del Corti originano le fibre afferenti che attraversano il modiolo fino alla base, fuoriuscendo nel canale uditivo interno.

Cellule cigliate - Innervazione





Il nervo acustico termina nei *nuclei cocleari* (anteriore e posteriore) del tronco encefalico. Dai nuclei cocleari iniziano le vie acustiche centrali che terminano nella corteccia uditiva (aree 42, 43 di Brodmann).

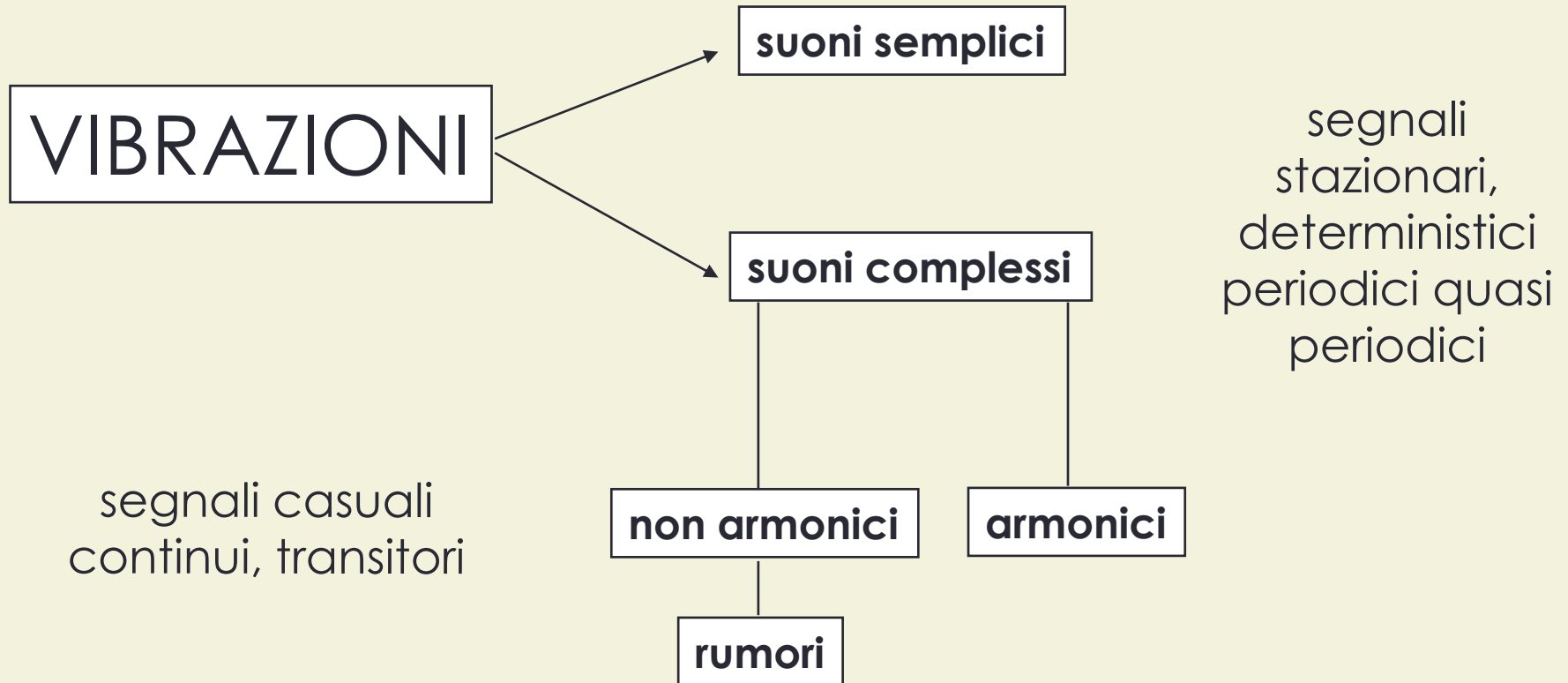


Le vie acustiche, come la coclea, presentano **TONOTOPICITÀ**

Classificazione dei suoni

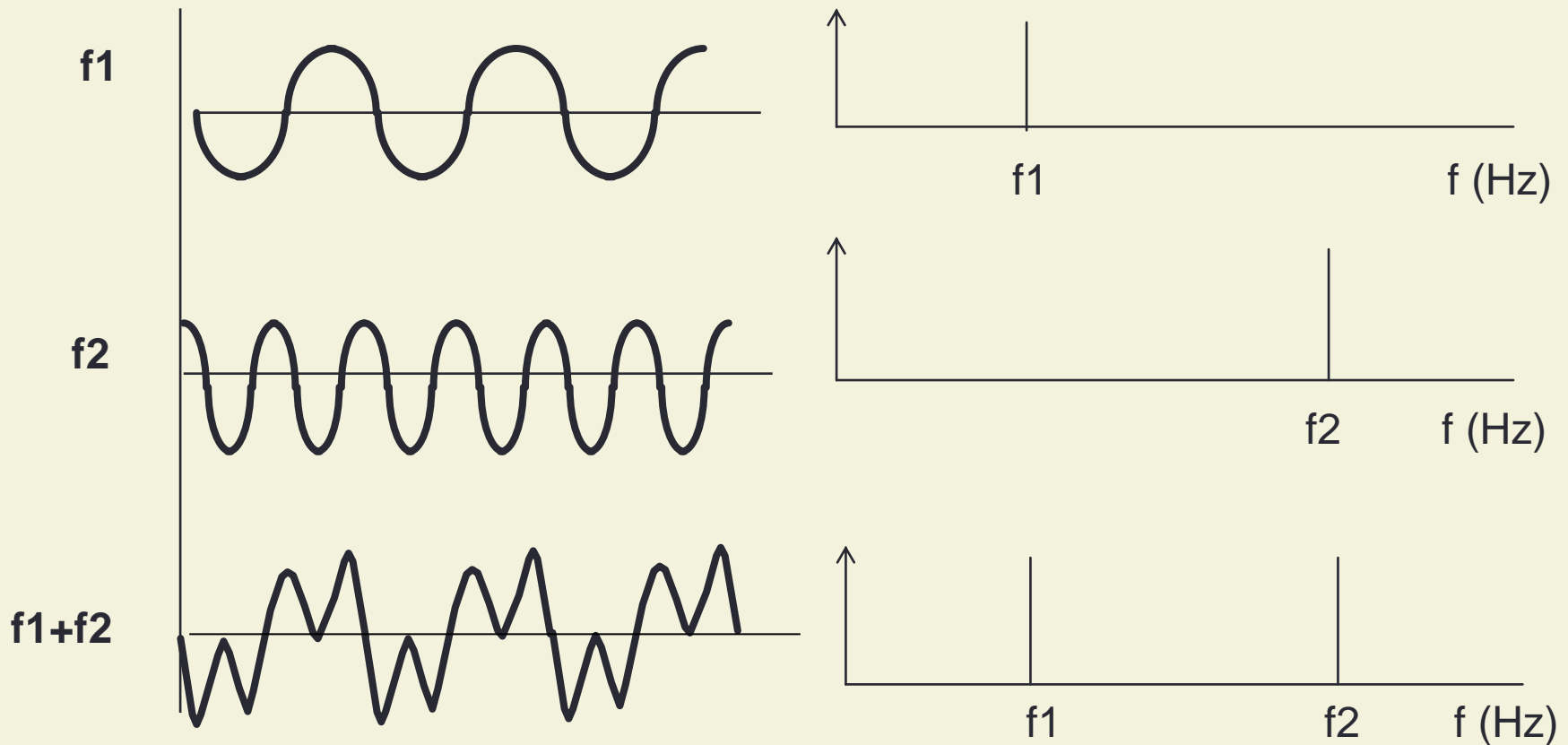
L'evento fisico alla base della sensazione acustica è una variazione dello stato di riposo delle molecole del mezzo attraversato. Il periodico concentrarsi ed allontanarsi delle molecole determina una variazione di pressione che dà origine ad una **vibrazione**

→ **IL SUONO È UN'ONDA MECCANICA**



Toni puri e spettri

Le modificazioni di pressione del mezzo attraversato dall'onda acustica, rispetto al tempo, sono rappresentate graficamente da una linea curva posta sopra e sotto una retta che identifica il teorico stato di riposo del mezzo stesso.



Combinazioni toni puri

X

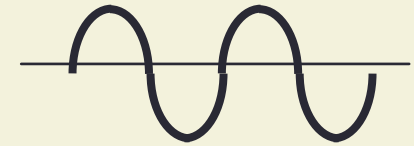
Nel caso più semplice, l'oscillazione delle particelle ha un andamento sinusoidale (**tono puro**) che è caratterizzato da:

❑ **FREQUENZA**

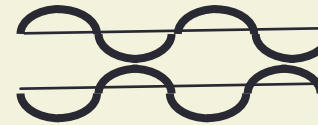
❑ **AMPIEZZA**

delle oscillazioni.

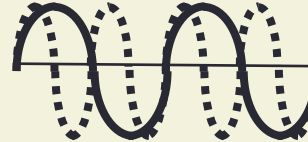
I segnali acustici che percepiamo normalmente, però, sono di tipo *complesso*, cioè costituiti da forme d'onda irregolari (*non sinusoidali*). **Mediante l'analisi di Fourier, possono essere ricondotti a un insieme di toni puri tra loro associati.**



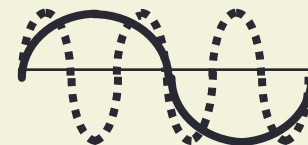
$f+f(180^\circ)$



$f+2f$



$f+3f$



FREQUENZA

La **frequenza** di oscillazione di un tono puro viene misurata in **Hertz (Hz)**, il numero di cicli al secondo.

Si distinguono:

- **Tonalità gravi:** fino a 500 Hz
- **Tonalità medie:** tra 1000 e 3000 Hz
- **Tonalità acute:** oltre i 3000 Hz

} Range frequenziale
percepibile
dall'uomo

- *Ultrasuoni:* oltre i 15.000-20.000 Hz
- *Infrasuoni:* sotto i 20-50 Hz

INTENSITÀ

X

L'**intensità** della sensazione acustica (*loudness*) è determinata dall'ampiezza delle vibrazioni. L'intensità acustica può essere misurata in termini di *potenza* ($Watt = L/t$) o di *pressione* ($Pascal = Newton/m^2$). Per analizzare la pressione, l'orecchio umano segue una curva logaritmica. Per questo è stata introdotta la misurazione della pressione acustica in **decibel (dB SPL)**, inteso come venti volte il logaritmo in base 10 della pressione effettivamente rilevata rispetto alla pressione di riferimento (P_0), definita per convenzione pari a $2 \times 10^{-5} Pa$ (valore identificato come minima intensità acustica percepibile da parte di un soggetto giovane non affetto da patologie uditive a 1000 Hz).

$$dB = 20 \log_{10}(P/P_0)$$

Il dB è quindi una misura relativa, dove 0 dB non corrisponde all'assenza di suono, ma al minimo suono che l'orecchio umano può percepire. Il range dell'udibile nell'uomo è compreso tra **0** e **100-120 dB** (soglia di fastidio o di dolore).

DIAGNOSTICA STRUMENTALE

Audiometria soggettiva

- Prove col diapason: test di Weber e test di Rinne
- Audiometria tonale liminare
- Audiometria sopraliminare (recruitment, adattamento)
- Audiometria vocale

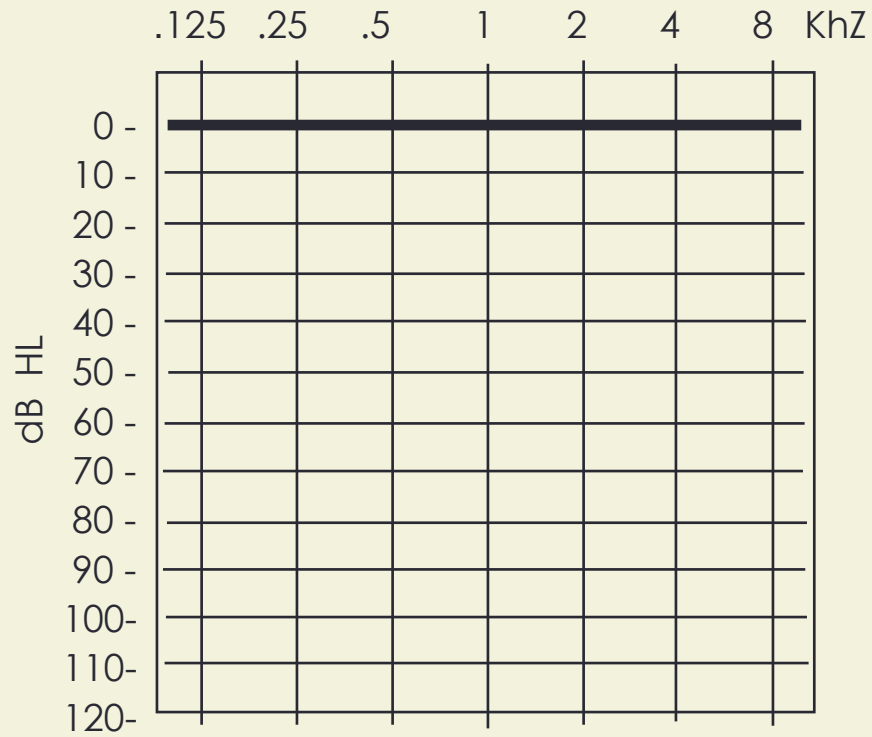
Audiometria semi-oggettiva

- Audiometria comportamentale (COR)
- Test audiometrico condizionato infantile (play audiometry)

Audiometria oggettiva

- Impedenzometria: timpanometria e riflessi stapediale
- Potenziali evocati uditivi
 - Elettrococleografia
 - Potenziali evocati uditivi del tronco cerebrale (ABR)
 - Potenziali evocati uditivi di stato stazionario (ASSR)
- Emissioni otoacustiche

AUDIOGRAMMA



	dx	sx
VA	○	X
VO	>	<
VA mask	□	△
VO mask	▶	◀

Danni fisici

BAROTRAUMA

Rapida e grande variazione della pressione aerea applicata alla membrana timpanica (es. volo, immersione, starnuto, schiaffi sul padiglione auricolare).

Danni fisici

BAROTRAUMA

Rapida e grande variazione della pressione aerea applicata alla membrana timpanica (es. volo, immersione, starnuto, schiaffi sul padiglione auricolare).



Insieme di lesioni indotte da un'onda d'urto provocata da un'esplosione

Orecchio: organo con soglia-lesione > bassa

L'esplosione provoca la trasformazione di materiale solido o liquido in forma gassosa, con rilascio di energia

ONDA DI PRESSIONE STATICA

→ provoca un aumento rapido della P_{amb} , senza spostamento gassoso



SINDROME CLINICA DEL BLAST

ONDA DI PRESSIONE DINAMICA

→ spostamento dei gas $_{amb}$



EFFETTI SECONDARI/TERZIARI/QUATERNARI

Il mezzo ambientale condiziona:

- la propagazione dell'onda d'urto
- il tipo d'organo maggiormente interessato dalle lesioni



«**Blast**» **aereo**: coinvolge organi
a struttura disomogenea contenenti volumi gassosi



«**Implosione**»



ORECCHIO

Il passaggio dell'onda d'urto provoca una brusca **compressione** dei volumi gassosi contenuti nei diversi organi, seguita da una rapida **decompressione** con rotture parietali

L'orecchio è il primo organo interessato da un'onda d'urto che si propaga in un mezzo aereo

Orecchio medio: ↑ gli effetti dell'onda d'urto sull'orecchio interno

- ❑ Soglia di rottura della MT: **35 KPa**
- ❑ **>100 KPa**: perforazione della MT
- ❑ Lussazioni/fratture della catena ossiculare (< frequenti)

Orecchio interno:

- ❑ La lesione delle strutture membranose provoca una perdita di separazione tra i compartimenti liquidi, con conseguente *morte delle cellule neurosensoriali* o loro *danno funzionale*
- ❑ > danno a carico delle strutture cocleari rispetto a quelle vestibolari

- ❖ Trauma acustico acuto → >140dB SPL
- ❖ Onda pressoria nel «blast» >160dB → SPL = 2 KPa



Lesioni nell'orecchio interno per azione di *forze meccaniche + onde sonore*



**EFFETTI DI
ESPLOSIONI**

DIAGNOSI

Anamnesi

- Comparsa di rumore sovracuto, a tonalità metallica, doloroso
- Disorientamento post-critico con obnubilamento o euforia paradossa
- Segni/sintomi di otopatia barotraumatica

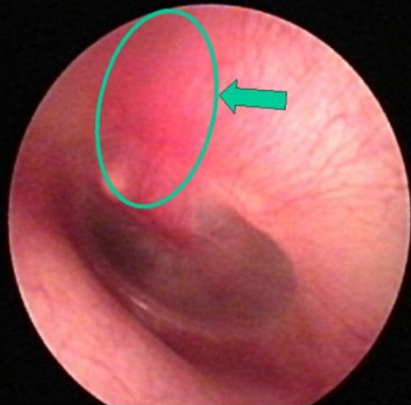
SINTOMI

- **Ipoacusia** (NS, trasmissiva o mista)
- **Acufene** (tonalità metallica)
- **Vertigine**
- **Otodinia**
- **Distorsione percettiva**

Generalmente
risoluzione spontanea
in 30 giorni circa, ad
eccezione
dell'ipoacusia
permanente in seguito
a traumi della coclea

Otoscopia

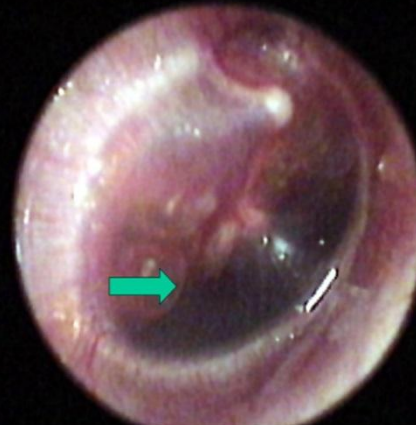
- Otorragia
- Ustioni/corpi metallici
- Sindrome di Müller (iperemia del manico del martello + parete superiore del CUE)
- Perforazione pars tensa (lineare → subtotale)
- Perforazioni multiple (4-5%)



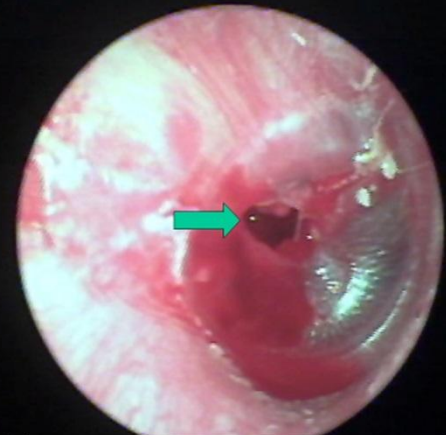
Barotrauma lieve con congestione dell'attico



Barotrauma moderato con congestione del manico del martello



Barotrauma severo, sangue nella cassa del timpano



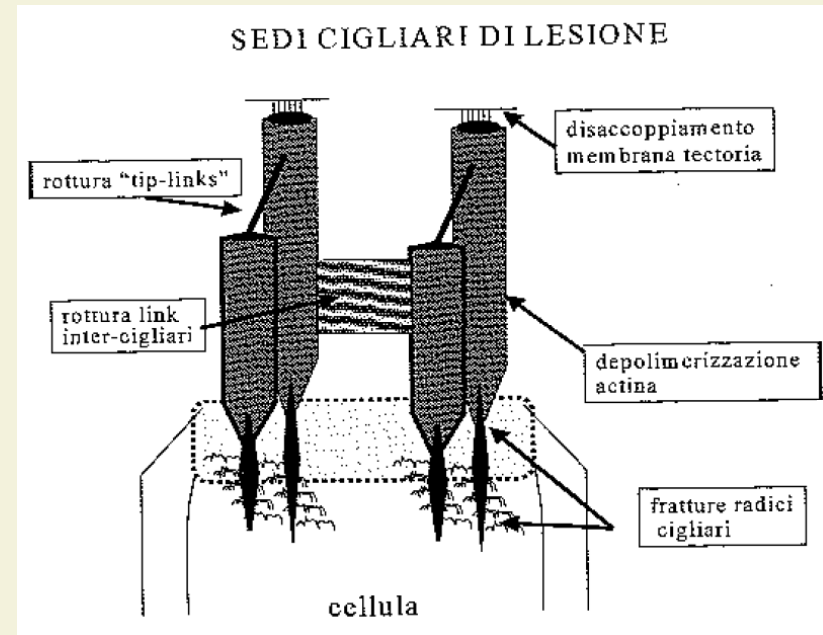
Barotrauma grave con rottura del timpano

TRAUMA ACUSTICO

ORIGINE DEL DANNO COCLEARE DA RUMORE

1. **Danno meccanico** (tipico del rumore impulsivo):

- ✓ rottura delle CCE e delle membrane cellulari: commistione della endolinfa con cortilinf
- ✓ distacco dell'organo del Corti dalla membrana tectoria
- ✓ rottura e distruzione delle cellule cigliate, delle cellule di Hensen e dei pilastri del tunnel del Corti



Sovrastimolazione



>125 dB SPL

Stress meccanico

RAPIDO



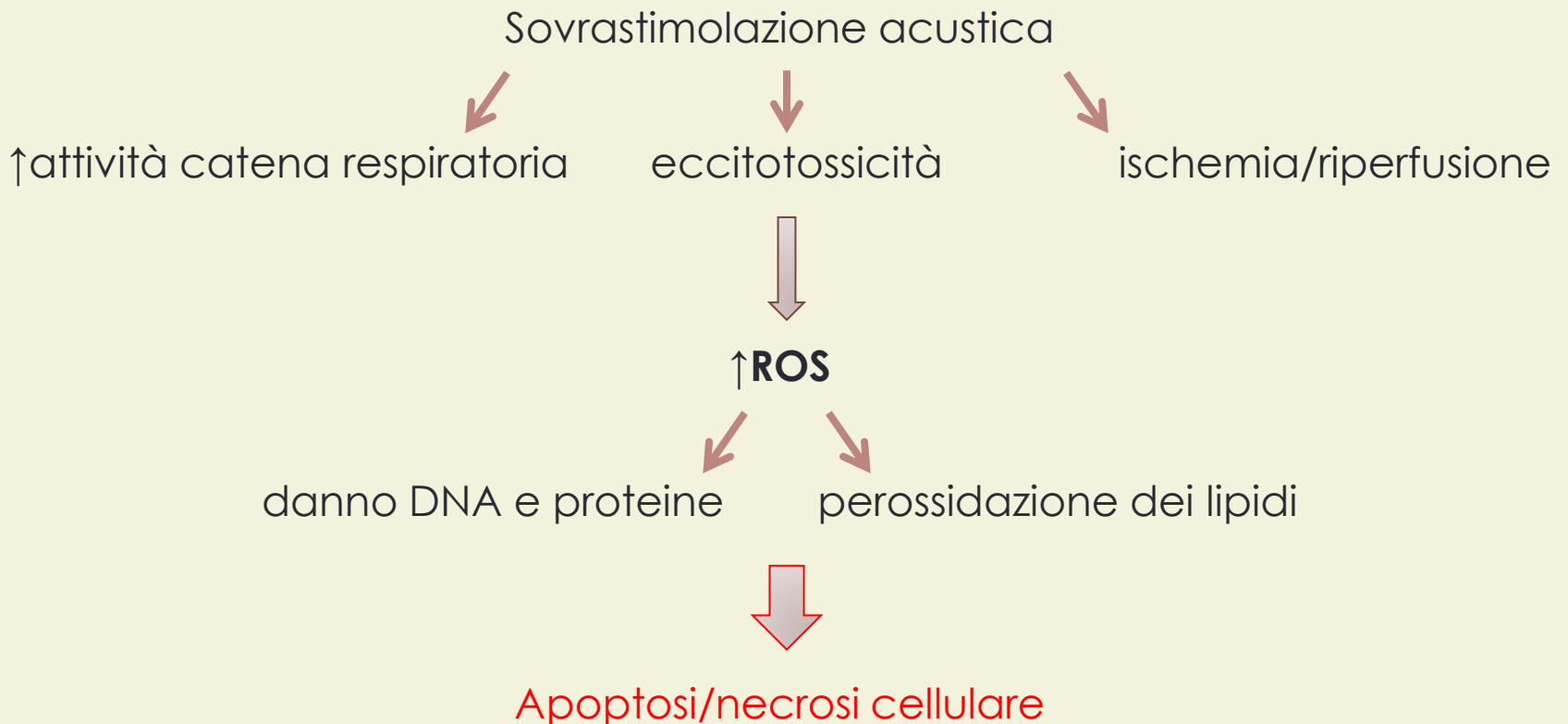
> 85 dB SPL

Stress metabolico

LENTO

125 dB SPL è considerato il livello critico oltre il quale la probabilità di un danno meccanico diventa più elevata e al di sotto del quale è prevalente un danno metabolico. I due meccanismi patogenetici non operano in modo dicotomico, ma contribuiscono entrambi in proporzioni diverse al danno funzionale.

2. **Danno metabolico**: durante l'esposizione al rumore, a livello delle CCE e della stria vascolare, vi è un grande consumo di O_2 con produzione di ROS (specie reattive dell'ossigeno), a cui i normali sistemi anti-ossidanti (es. glutathione) non riescono a far fronte

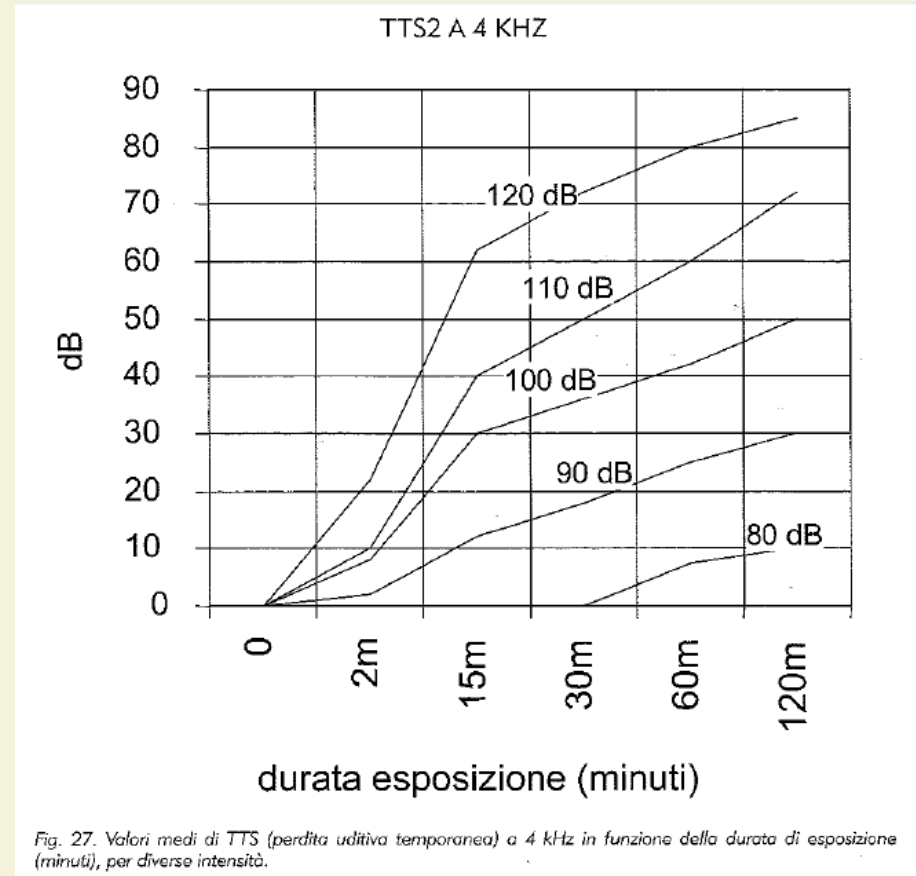


3. **Alterazioni cito-neurali (da eccito-tossicità)**: la sovrastimolazione acustica determina il rilascio da parte delle CCI di grandi quantità di *glutammato* negli spazi sinaptici; ne consegue una iper-attivazione dei dendriti, cui si associa un influsso eccessivo di *ioni* Ca^{++} che li fa rigonfiare → completa rottura della sinapsi cito-neurale fra cellule cigliate interne e fibre nervose afferenti
4. **Alterazioni della stria vascolare**: rigonfiamento della stria vascolare, cui segue la perdita degli elementi cellulari dello strato intermedio → il flusso ematico nella stria vascolare si riduce, proporzionalmente all'intensità del rumore e alla durata dell'esposizione → **danno ipossico dei tessuti cocleari (la vascolarizzazione della coclea è di tipo terminale)**

Il trauma acustico si manifesta prevalentemente con un innalzamento di soglia selettivo per la frequenza **4 hHz**. Perdurando l'eccesso di stimolazione acustica, l'innalzamento di soglia interessa progressivamente anche le *frequenza medie* e, infine, le *gravi*. Ciò riflette l'estensione dei danni anatomici a livello cocleare, non più confinati al *giro basale*, ma interessanti anche il *giro apicale*.

Temporary Threshold Shift (TTS) – Perdita uditiva temporanea

Fenomeno legato all'affaticamento del recettore: ogni stimolazione di intensità superiore a **75 dB SPL**, produce un innalzamento di soglia, proporzionale all'intensità e alla durata dello stimolo affaticante, che si verifica prevalentemente a **4 kHz**. La TTS è un fenomeno dinamico nel tempo, raggiungendo il suo massimo dopo due minuti dalla fine della stimolazione affaticante (**TTS-2**). Successivamente, la soglia tende a normalizzarsi con un andamento temporale anch'esso dipendente dalle modalità di stimolazione (intensità, durata, tipo di stimolo). Se la soglia non si normalizza entro 16 ore, il fenomeno viene definito **Permanent Threshold Shift (PTS)**, cioè perdita uditiva permanente.



INTENSITÀ SONORE

X

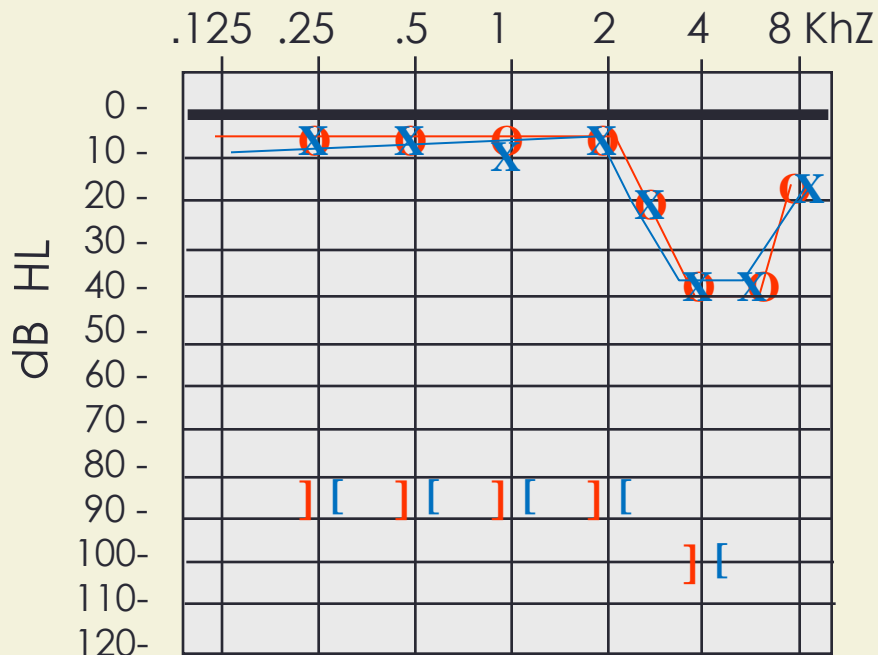
• microPa.	dB SPL	ambiente	sensazioni
• 200.000.000	140	sparo 1 m	dolore
• 20.000.000	120	aereo 10 m	fastidio
• 2.000.000	100	clacson 3 m	molto forte
• 200.000	80	interno autobus	forte
• 20.000	60	conversazione	confortevole
• 2.000	40	biblioteca	debole
• 200	20	cabina silente	molto debole
• 20	0	soglia 1 kHz	app percepibile

Ipoacusia acquisita da rumore

Noise Induced Hearing Loss (NIHL)

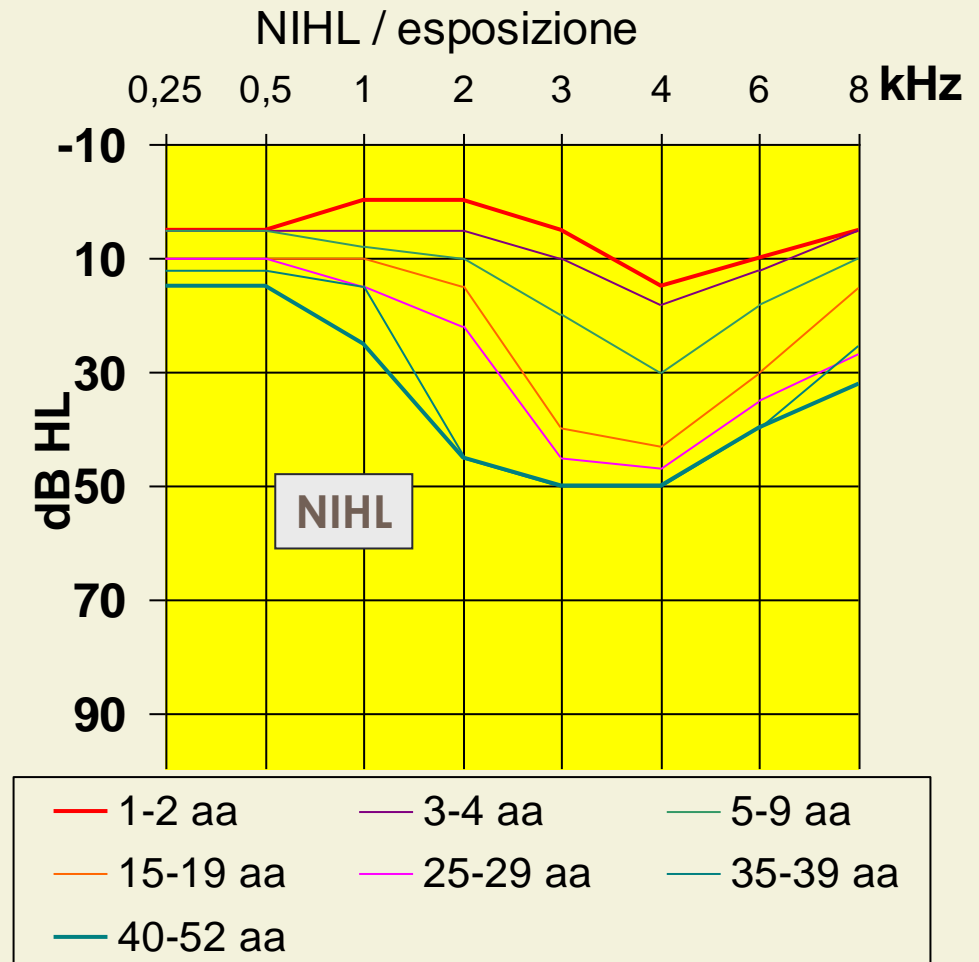
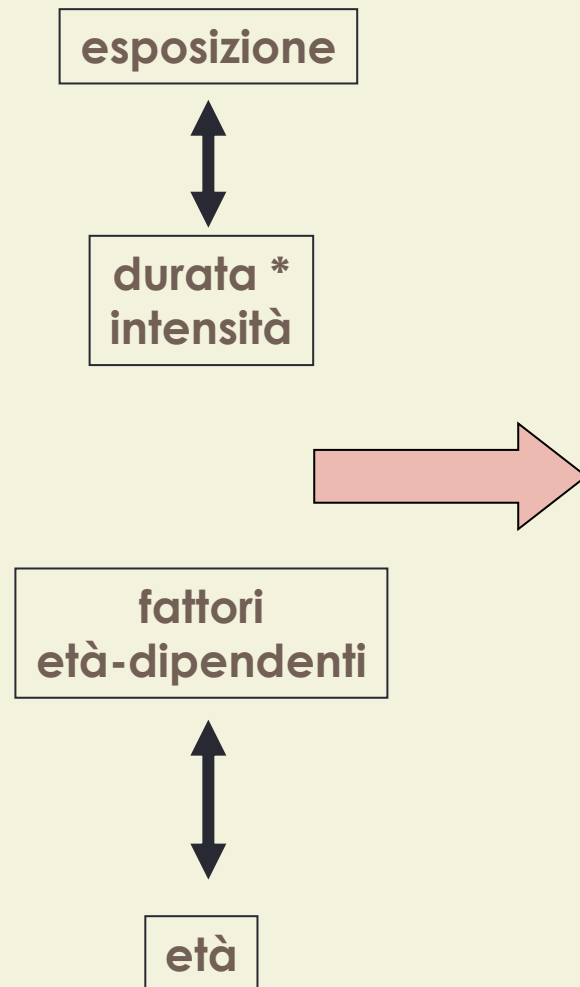
Seconda causa di sordità neurosensoriale dopo la presbiacusia (Rabinowitz, 2000): incremento del livello di esposizione acustica accresciuto dall'amplificazione elettronica del suono ed all'uso oramai ubiquitario dei mezzi di intrattenimento sonoro.

CRITERI



- Ipoacusia neurosensoriale a sede cocleare
- Prevalente a 2-6 KhZ
- Simmetrica
- Riflessi presenti \leq 2kHz
- Limitata: <40 dB LF, <75 dB HF

Fattori che contribuiscono all'ipoacusia da rumore (NIHL)



Fattori che contribuiscono all'ipoacusia da rumore (NIHL)

Età

- 65-75 anni: circa il 23% dei soggetti presenta ipoacusia di grado variabile
- Oltre 75 anni: 40% presenta ipoacusia di grado variabile
- **Aumento della NIHL nei bambini e adolescenti: 12% tra 6 e 12 anni con ipoacusia e acufeni (Chung, Pediatrics 2005)**

Variabilità genetica

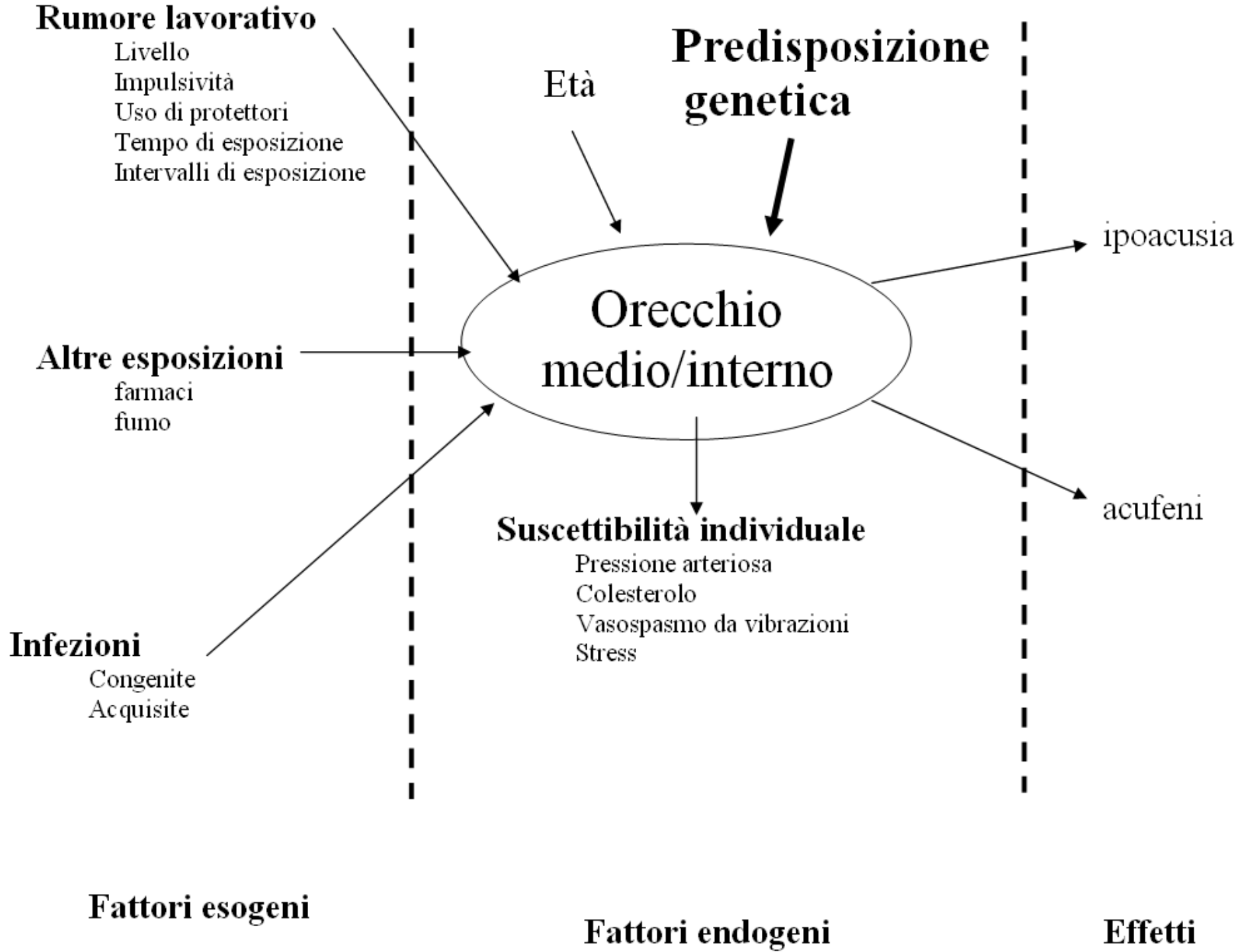
- Correlazione con gruppo sanguigno (> nel gruppo O)
- Sesso maschile, bassa statura, razza non bianca

Esposizione

Durata per caratteristiche fisiche: difficilmente quantizzabili

Co-fattori

- Fisici (vibrazioni)
- Abitudini (fumo)
- Morbilità (diabete, ipertensione)
- Rilievo di incremento di incidenza della NIHL limitatamente al sesso femminile, verosimilmente dovuto ad una sempre maggiore omologazione delle attività tra i due sessi (*Henderson et al, 2011*)



DIAGNOSI - Ipoacusia da rumore

I fase - Identificazione NIHL (medicina del lavoro)

1. Esistenza di ipoacusia
2. Determinazione - quantificazione di rischio

II fase - Diagnosi audiologica di NIHL

1. Misura di soglia (criteri di affidabilità/esclusione simulazioni)
2. Diagnosi differenziale
3. Diagnosi eziologica (correlazione con esposizione)

III fase - Diagnosi medico legale

1. Determinazione invalidità, risarcimento, concause

Effetti del rumore in infanzia/adolescenza

- **Fattori genetici**
- **Fattori ambientali:**
 - Ricovero in TIN (macchinari per l'assistenza, allarmi...)
 - Rumore degli ambienti urbani (traffico veicolare, ferroviario e aereo, attività artigianali e industriali, esercizi commerciali, impianti di condizionamento...)
 - Rumori all'interno degli edifici (porte sbattute, tacchi, grida, apparecchi elettrodomestici, hi-fi, televisione, giochi, sonagli a volte troppo rumorosi - 110 dB, bocche d'aerazione, ascensori, riscaldamento, tubature e scarichi d'acqua...)
 - Inquinamento acustico delle aule scolastiche: riportate intensità tra 59,5 e 94,3 dBA, specialmente dove si trova l'insegnante (Eysel-Gosepath et al, 2010 e 2012)
 - Frequente ascolto della musica a livelli sonori d'intensità eccessiva (lettori di musica, telefoni cellulari, eventi musicali...)

Effetti del rumore in infanzia/adolescenza

Nel nostro Paese il **6,75%** degli **edifici scolastici** di 103 capoluoghi di provincia è esposto ad **inquinamento acustico** («Ecosistema Scuola 2002, Dossier di Legambiente sullo stato di salute degli edifici scolastici»).

Riscontro relativamente datato ma verosimilmente ancora attuale nella sostanza.



Effetti del rumore in infanzia/adolescenza

Studi epidemiologici

- Studio su larga scala negli USA: il **12,5%** dei bambini/ragazzi *tra i 6 e i 18 anni* presenta un'ipoacusia da rumore (*Misker et al, 2001*)
- Audiometria compatibile con NIHL rilevata nel **16,8%** dei soggetti di età *12-19 anni* (*National Institute for Occupational Safety and Health, 2012*)
- **16%** di ipoacusia per i toni acuti su 2526 esami audiometrici ottenuti da giovani in procinto di entrare in un ambiente lavorativo industriale (*Rabinowitz et al, 2006*)
- Abitudine ad ascoltare musica con gli auricolari nel 90% degli *adolescenti* di una scuola secondaria olandese; il 28,6% si espone oltre un'ora al giorno ad una intensità di almeno 89 dB (*Vogel et al, 2011*)
- **66%** di soggetti con funzionalità uditiva indebolita tra gli *adolescenti* dediti al frequente ascolto di concerti di musica rock o all'ascolto di musica per più di 7 ore la settimana (*Meyer-Bisch, 1996*)
- Scarsa la letteratura sull'età evolutiva

Effetti del rumore in infanzia/adolescenza

Accertamenti

- Importanza della registrazione delle **OAEs**, che può identificare un iniziale stato di sofferenza cocleare prima che il soggetto manifesti sintomi uditivi.
 - *Ad una perdita fino al 30% delle CEE può non corrispondere alcuna forma di ipoacusia*
- Variazioni subliminali indotte sull'orecchio interno dal rumore potrebbero aumentare il rischio di invecchiamento, in accordo con l'interpretazione classica del ruolo dell'inquinamento ambientale nella presbiacusia.
- Possibile sottovalutazione: i bambini di età inferiore a 7 anni sono considerati meno in grado di distinguere e separare dalla loro attenzione fonti sonore rumorose concomitanti e irrilevanti per le loro attività del momento.

Effetti del rumore in infanzia/adolescenza

EFFETTI EXTRA-UDITIVI

- Difficoltà nel mantenimento dell'attenzione e della concentrazione, nella capacità discriminativa uditiva e verbale, nella memorizzazione (ad alti livelli di richiesta), nella lettura e nelle prestazioni scolastiche (*Bronzaft, 1981, Hygge et al, 2002, Lercher et al, 2003*)
- Difficoltà comunicative, aumento dell'eccitabilità, frustrazione, fastidio per i rumori, disturbi del sonno con conseguenze diurne sui livelli di attenzione (*Evans, 2006, Stansfeld et al, 2000*)
- Significativo peggioramento delle performances in termini di memoria e di compiti di comprensione (*Sullivan et al, 2015*)
- Incremento, pur clinicamente poco significativo, di pressione arteriosa sistolica e frequenza cardiaca (*Belojevic et al, 2011*)

Effetti del rumore in infanzia/adolescenza

EFFETTI Uditivi

ACUFENI

Incidenza degli acufeni indotti dal rumore nella popolazione giovanile: **10-18%**

(Gilles et al, 2012 e 2013, Wisen et al, 2004)

→ Possono diventare permanenti! Induzione o rinforzo di connessioni sinaptiche in un circuito uditivo neuronale centrale (verosimilmente corticale) in grado di mantenere nel tempo la propria attività anomala. Il fenomeno è rapportato alla riduzione dell'attività neuronale inibitoria locale *(Eggermont et al, 2004)*

MISURE PREVENTIVE - Ipoacusia da rumore

- Nel campo dei giocattoli è difficile ottenere il rispetto delle regole sull'intensità di emissione sonora. Non esistono specifiche linee guida. In USA I giocattoli che si avvicinano all'orecchio dei bambini non dovrebbero superare i **65 dBA-weighting**, mentre tutti gli altri giocattoli non dovrebbero superiore gli **85 dBA**. *Si tratta tuttavia di limiti che di fatto sono spesso superati.*
- Discoteche, concerti rock, impianti sportivi, strumenti di ascolto personale: regolamenti non completamente disposti e scarsamente rispettati.
- Avvisi, segnalazioni e consigli pratici relativi ai rischi potenziali della NIHL.

OSTACOLI ALLA PREVENZIONE - Ipoacusia da rumore

- Resistenza a modificare le proprie abitudini in presenza di un pericolo percepito come di basso livello
- L'ascolto della musica è motivo di piacere → tendenza ad aumentare il volume della musica
- Costi aggiuntivi
- Preoccupazioni per l'apparenza
- Timore di minore divertimento

CAMPI ELETTROMAGNETICI

Esposizione alle radiazioni elettromagnetiche

Crescente interesse per l'uso a fini diagnostici (RM) e lo studio a fini terapeutici ma, soprattutto, per il crescente uso di telefoni cellulari

Uso dei telefoni cellulari

Le radiazioni a radiofrequenza emessa da tali apparecchi sono state da un certo tempo inserite tra i possibili fattori di carcinogenesi (*Baan et al, 2011*)

Effetti dei campi elettromagnetici sull'udito in età evolutiva

Magnetorecettori anche nell'orecchio interno, con meccanismi neurali tuttora sconosciuti (*Wu et al, 2012*)

- Possibile interferenza sul sistema vestibolare: interazione tra il campo magnetico statico e le normali correnti ioniche dell'endolinfa (*Roberts et al, 2011, Straumann et al, 2011, Shalkh, 2012*)
- Una particolare forza del campo magnetico può provocare una transitoria alterazione vestibolare (*Theysohn et al, 2014*)
- Incremento della vastità del fenomeno a causa dell'impiego di campi magnetici sempre più forti nelle indagini tramite RM (*Ward et al, 2015*)
- Stress ossidativo nella coclea dopo esposizione a rumore in presenza di un campo magnetico nell'animale da esperimento (*Politanski et al, 2010*)

Effetti dei campi elettromagnetici sull'udito in età evolutiva

Funzionalità uditiva e cellulari



- Esposizione di 1 ora: in grado di causare un aumento acuto della soglia uditiva
- Uso prolungato: può danneggiare sia la coclea sia la corteccia uditiva
- Esposizione intraoperatoria: transitoria influenza sulla conduzione del nervo cocleare (*Colletti et al, 2011*)



- Assenza di danni audio-vestibolari dopo esposizione di breve durata
- Studi sull'animale: assenza di danni sull'orecchio interno anche dopo esposizioni abbastanza prolungate

Il primo studio epidemiologico su larga scala osserva una debole associazione tra uso del telefono cellulare e deterioramento uditivo all'età di **7 anni** (*Sudan et al, 2013*)

Danni chimici

OTOTOSSICITÀ DA FARMACI

Alterazioni, transitorie o definitive, della funzione uditiva, vestibolare o di entrambe contemporaneamente, indotte da sostanze a utilizzo terapeutico.

Danni chimici

OTOTOSSICITÀ DA FARMACI

Alterazioni, transitorie o definitive, della funzione uditiva, vestibolare o di entrambe contemporaneamente, indotte da sostanze a utilizzo terapeutico.

CLASSE	FARMACO	OTOTOSSICITÀ	SINERGISMO
Antibiotici	<i>Amminoglicosidi</i> <i>Macrolidi</i>	*** *	Diuretici, rumore
Diuretici	<i>Furosemide</i> <i>Ac. Etacrinico</i>	** **	Amminoglicosidi Amminoglicosidi
Antiflogistici	ASA	*	
Antimalarici	<i>Chinino</i>	***	
Chemioterapici	<i>Cisplatino-</i> <i>Carboplatino</i>	***	Radioterapia; rumore; altri chemioterapici

Fattori di rischio

- **Età:** i più giovani e i più anziani sono maggiormente suscettibili al danno cocleare.
- **Fattori genetici nucleari e mitocondriali:** possono spiegare l'alta differenza inter-individuale che caratterizza gli effetti ototossici nelle popolazioni studiate. Recenti studi hanno descritto una maggiore incidenza di effetti tossici degli aminoglicosidi in associazione ad una mutazione del genoma mitocondriale (mutazione puntiforme 1555A → G nel gene dell'RNA ribosomale 12S). La ricerca di tale alterazione permette di diagnosticare una maggiore suscettibilità a questi antibiotici ed evitare l'ereditarietà matrilineare.
- **Modalità di somministrazione del farmaco:** per es. la somministrazione transtimpanica di gentamicina nella sindrome di Ménière, comporta un rischio inferiore di ototossicità rispetto alla somministrazione per via sistemica.
- **Condizioni mediche pre-esistenti:** per es. l'insufficienza renale e l'insufficienza epatica possono rendere maggiormente suscettibili all'ototossicità.

Meccanismo d'azione dei farmaci ototossici

Il segnale iniziale che porta alla morte cellulare può coinvolgere differenti meccanismi quali:

1. **Formazione di radicali liberi dell'ossigeno (ROS)**
2. **Attivazione dell'apoptosi**
3. **Eccitotossicità da glutammato**

1. I **ROS** sono agenti altamente aggressivi con un elettrone spaiato capace di ossidare una vasta gamma di bersagli cellulari, tra cui *lipidi*, *proteine* e *DNA*. Sono inoltre in grado di inattivare funzionalmente molte attività cellulari quali il metabolismo mitocondriale, l'omeostasi del calcio e gli enzimi degradanti. Infine, queste alterazioni possono portare all'attivazione di fattori trascrizionali che regolano l'espressione genica della via apoptotica.
2. L'**apoptosi cellulare** può essere attivata direttamente mediante la via enzimatica delle caspasi che, stimolate da agenti esterni apportatori di stress alle difese cellulari, attivano la cascata enzimatica che conduce alla morte cellulare per apoptosi.
3. Il **glutammato** è il neurotrasmettitore delle sinapsi cocleari. Un suo eccessivo rilascio o una sua carente degradazione causa un'alterazione dell'omeostasi calcica intracellulare che porta alla formazione di ROS e di NO. A sua volta l'NO, mediante la guanilato-ciclastasi, causa l'apertura dei canali ionici di membrana con un ulteriore rilascio di glutammato.

Gli effetti tossici di queste molecole si manifestano inizialmente a carico delle **cellule cigliate esterne** con una alterazione della citoarchitettura: rigonfiamento del corpo cellulare e dei nuclei, degenerazione dei mitocondri, accumulo di lisosomi all'apice cellulare, riduzione dei ribosomi, vacuolizzazione e successiva rottura della membrana.

Le **cellule cigliate interne** sono maggiormente resistenti al danno tossico: una significativa diminuzione di queste cellule porta alla successiva scomparsa dei **neuroni del ganglio spirale**.

Queste alterazioni sono evidenti inizialmente a livello del **primo giro cocleare** per poi diffondere ai successivi: questo perché il giro basale è metabolicamente più attivo e pertanto più esposto a danno ossidativo.

In condizioni normali, le difese intrinseche della coclea (glutathione, superossido dismutasi, catalasi, α-tocoferolo...) riescono a proteggere le cellule dai ROS prodotti dai mitocondri. Gli effetti tossici si manifestano quando la produzione sovrasta l'attività di questi enzimi.

Gli effetti sul sistema vestibolare si manifestano inizialmente a livello dell'**apice delle creste ampollari e delle striole della macula**. Le lesioni cellulari progrediscono verso la perilinfia dei recettori vestibolari e le **cellule di I tipo** sono danneggiate prima di quelle di **II tipo**. Anche la **membrana otoconiale** e gli **otoliti** possono venire danneggiati. Una parziale rigenerazione dell'epitelio vestibolare è stata osservata.

ANTIBIOTICI AMMINOGLICOSIDICI

- Antibiotici battericidi con vasto spettro (in particolare batteri Gram -, Pseudomonas Aeruginosa, BK)
- Meccanismo d'azione: inibizione della sintesi proteica per il loro legame alla subunità 30S del ribosoma
- Nefrotossicità (tubuli prossimali) e **ototossicità**
- Incidenza di **ipoacusia**: 33% (es.: gentamicina allevia il 90-100% dei casi di vertigine nella sindrome di Ménière, ma comporta ipoacusia nel 30% dei casi circa)
- Incidenza di **tossicità vestibolare**: 15%
- Perdita delle *cellule cigliate esterne del giro basale* a causa della produzione di ROS
- **Effetto dose-dipendente**
- Ototossicità potenziata in caso di somministrazione contemporanea di *diuretici dell'ansa* (es. furosemide)
- Agenti protettivi: *antiossidanti* e *chelanti del ferro*. Inoltre, recenti studi hanno dimostrato che l'infusione intracocleare di *cortisone* (desametasone) prima e dopo l'utilizzo di kanamicina ha azione protettiva sulle CCE

- GENTAMICINA
- STREPTOMICINA



più vestibolotossici

- AMICACINA
- NEOMICINA
- KANAMICINA
- DIIDROSTREPTOMICINA



più cocleotossici

- NEOMICINA



Ototossicità alta

- GENTAMICINA
- TOBRAMICINA
- KANAMICINA
- SISOMICINA



Ototossicità intermedia

- NETILMICINA
- AMICACINA



Ototossicità scarsa

MECCANISMO DELL'OTOTOSSICITÀ INDOTTA DAGLI AMINOGLICOSIDI

Quando somministrati per via sistemica, gli aminoglicosidi entrano rapidamente nella coclea.

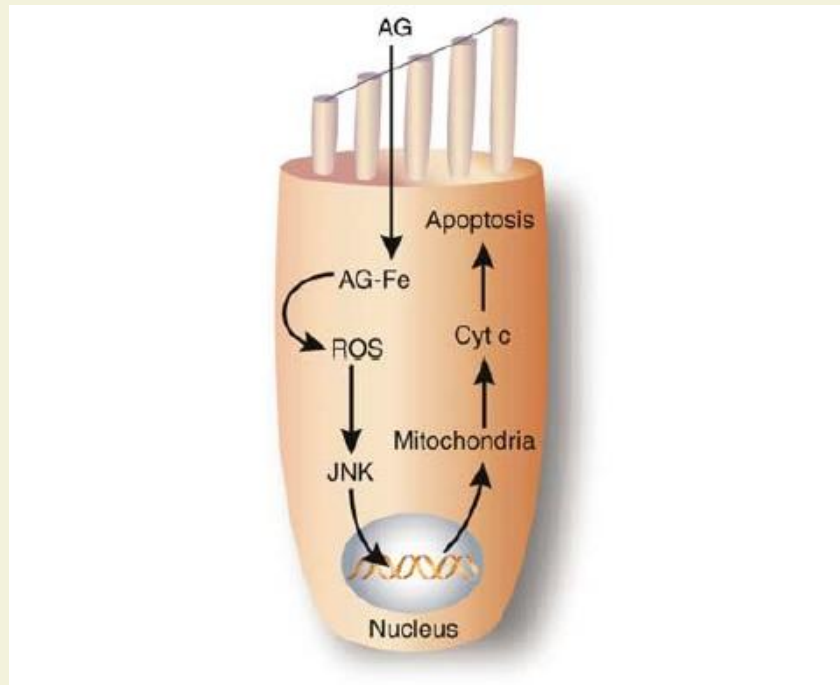


Figure 1 | Mechanisms of aminoglycoside-induced

outer hair cell death. Aminoglycoside (AG) entry into outer hair cell results in cell death by either caspase-dependent or caspase-independent mechanisms. The steps that appear to be involved include: (1) aminoglycoside entry into outer hair cell through the mechano-electrical transducer channels; (2) formation of an AG-iron complex can react with electron donors, such as arachidonic acid (AA) to form ROS, like superoxide, hydroxyl radical, and hydrogen peroxide; (3) ROS can then activate JNK, which can then (4) translocate to the nucleus to activate genes in the cell death pathway; (5) these genes can then translocate to the mitochondria, causing (6) the release of cytochrome *c* (cyt *c*), which can trigger (7) apoptosis via caspases. Cell death may also result from caspase-independent mechanisms.

QUADRO CLINICO

I pazienti trattati con aminoglicosidi possono mostrare:

- ***ipoacusia neurosensoriale bilaterale permanente*** sulle alte frequenze dopo appena **4 ore** dal trattamento (eventualmente progressiva anche sulle basse frequenze)
- ***ipofunzione vestibolare temporanea*** (vertigine e oscillopsia)

La **gentamicina** è l'antibiotico aminoglicoside più utilizzato; i suoi effetti tossici sono attualmente utilizzati nella pratica clinica come ablatore della funzione vestibolare nei pazienti affetti da malattia di Ménière.

- ❖ È interessante notare che gli aminoglicosidi permangono nei tessuti dell'orecchio interno per 6 mesi o più dopo la somministrazione e questo potrebbe spiegare la maggior suscettibilità allo sviluppo di ototossicità aminoglicosidi-indotta in pazienti che hanno effettuato una precedente terapia con aminoglicosidi.

OTOPROTEZIONE

La **vitamina E (α-tocoferolo)** è il più efficace antiossidante liposolubile presente nelle cellule e interviene nei processi difensivi nei riguardi del danno ossidativo mediato dai radicali liberi. La vitamina E allontana direttamente i radicali prodotti dalla perossidazione delle membrane liposomali, nelle LDL e regola la produzione mitocondriale di radicali liberi.

[Acta Otolaryngol.](#) 2003 Jan;123(2):192-7.

Protective effects of alpha-tocopherol against gentamicin-induced Oto-vestibulo toxicity: an experimental study.

[Fetoni AR¹](#), [Sergi B](#), [Scarano E](#), [Paludetti G](#), [Ferraresi A](#), [Troiani D](#).

Le coclee degli animali trattati con gentamicina hanno mostrato una grave perdita di CCE che aumentava procedendo dal giro basale, al medio, all'apicale. Solo poche CCI sono state danneggiate. Le coclee degli animali che hanno ricevuto anche la vitamina E hanno mostrato una minore perdita di CCE e solo nei giri basale e medio. Nessuna CCI è stata danneggiata. Analoghe differenze si sono osservate nella preservazione cellulare delle creste ampollari.

I dati emersi da questo studio indicano che **la vitamina E protegge il sistema cocleo-vestibolare dal danno tossico indotto dalla gentamicina**, preservando dalla ipoacusia sensoriale e dal deficit funzionale vestibolare.

La vitamina E e i suoi composti, inoltre, sono farmaci efficaci nella pratica clinica utilizzati come antiossidanti per la prevenzione delle patologie CV, dell'aterosclerosi e della malattia di Alzheimer.

CISPLATINO

- Derivato del platino utilizzato comunemente come chemioterapico nel trattamento di diversi tipi di tumore (testicolo, ovaio, vescica, cervice, polmone, testa e collo)
- Nefrotossicità, neurotossicità, **ototossicità**
- Incidenza di **ipoacusia**: studi riportano una soglia aumentata nel **75-100%** dei pazienti che si sottopongono alla terapia con cisplatino
- Ototossicità influenzata da: dose, schema terapeutico, età, terapie concomitanti
- **Ototossicità dose ed età-dipendente**
- Perdita delle *cellule cigliate esterne del giro basale* a causa della produzione di ROS in seguito all'attivazione dell'enzima NOX-3, unicamente presente nella coclea, ed alla attivazione dell'apoptosi delle CCE
- Agenti protettivi: *antiossidanti* (es. metionina) e *sostanze leganti il platino* → somministrate contemporaneamente al chemioterapico, rimuovono i ROS e il platino dall'orecchio interno

MECCANISMO DELL'OTOTOSSICITÀ INDOTTA DAL CISPLATINO

Il cisplatino ha tre target nella coclea:

1. *cellule cigliate del giro basale*
2. *neuroni del ganglio spirale*
3. *legamento spirale e stria vascolare*

Meccanismi che portano all'apoptosi:

- Formazione di legami cisplatino-DNA
- Inibizione di glutatione riduttasi e perossidasi
- Ossidazione delle proteine regolatrici dell'omeostasi degli ioni calcio
- Perossidazione dei lipidi di membrana con produzione di 4-idrossinonino
- Alterazione dell'omeostasi degli ioni sodio

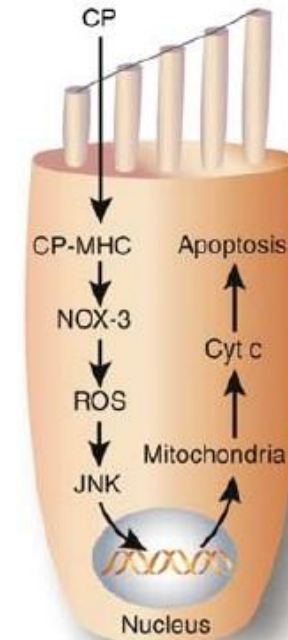


Figure 1 | Mechanisms of cisplatin-induced outer hair cell death.

Cisplatin (CP) entry into outer hair cell results in cell death, which appears to be primarily caspase-dependent. The steps that may be involved include: (1) CP entry into the outer hair cell through mechanotransducer channels; (2) CP within cells can be aquated to form the monohydrate complex (MHC), which is more highly reactive; (3) CP and/or MHC can activate NOX-3, resulting in ROS production; (4) ROS may, in turn, activate JNK; (5) these molecules can translocate to the cell nucleus to activate genes involved in the cell death pathway; (6) these genes can then translocate to the mitochondria, causing (7) the release of cyt c, which can trigger (8) apoptosis via caspase-dependent mechanisms.

QUADRO CLINICO

I pazienti trattati con cisplatino possono mostrare:

- ***ipoacusia neurosensoriale bilaterale severo-profonda permanente per le alte frequenze*** in seguito all'utilizzo del chemioterapico ad alte dosi. Progressione anche verso le *basse frequenze* in caso di prosecuzione della terapia
- ***tinnito***
- ***vertigini***

Tra gli esami per la valutazione della funzione uditiva, i **prodotti di distorsione otoacustici (DPOAE)** rappresentano uno strumento appropriato per indagare l'ototossicità cisplatino-indotta per due ragioni:

1. i DPOAE (basati sull'attività delle CCE) si riscontrano prima di trovare l'innalzamento della soglia uditiva all'audiometria tonale, ad indicare che i DPOAE sono più sensibili dell'audiometria soggettiva;
2. i DPOAE sono un test oggettivo e non risentono delle condizioni del paziente che spesso risultano influenzate anche dall'avanzare della malattia tumorale.

OTOEMISSIONI ACUSTICHE (OAE)

Segnali acustici di bassa intensità prodotti dall'orecchio interno, spontaneamente o in seguito a stimolazioni acustiche e misurabili mediante un microfono posto nel condotto uditivo esterno. Rappresentano l'espressione acustica dell'*attività contrattile delle CCE*.



- ❖ **SOAE (otoemissioni acustiche spontanee)**: registrabili nel 50% dei soggetti
- ❖ **TOAEs (otoemissioni acustiche evocate transitorie)**:
 - evocabili mediante stimolo transitorio (es. click)
 - rispecchiano l'attivazione di una vasta regione di CC
 - rappresentano le attività cocleari nel range di frequenza 1-3 kHz
 - registrabili in quasi il 100% dei soggetti con soglia audiometrica migliore rispetto a 40 dB (sono presenti sin dalla nascita)
- ❖ **DPOAEs (prodotti di distorsione otoacustici)**:
 - evocabili dopo stimolazione simultanea con due toni di frequenza diversa
 - se ne può ricavare un grafico (DP-gramma) che rappresenta l'ampiezza del prodotto di distorsione alle varie frequenze di stimolazione
 - registrabili in quasi il 95% dei soggetti con soglia audiometrica migliore rispetto a 40 dB

Progressive hearing loss after completion of cisplatin chemotherapy is common and more pronounced in children without spontaneous otoacoustic emissions before chemotherapy

Anne Weissenstein*, Dirk Deuster, Arne Knief, Antoinette am Zehnhoff-Dinnesen, Claus-Michael Schmidt

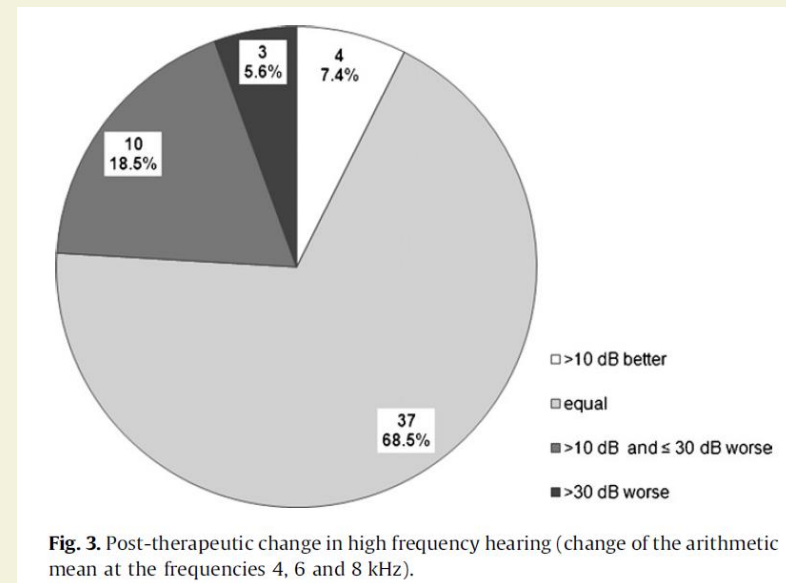
Department of Phoniatrics and Pedaudiology, Muenster University Hospital, Kardinal-von-Galen-Ring 10, 48129 Muenster, Germany

27 bambini affetti da malattia neoplastica (17 maschi, 10 femmine) trattati con cisplatino (dose media $401,9 \text{ mg} \pm 211,9 \text{ mg}$; dose media cumulativa massima $263,6 \text{ mg/m}^2 \pm 188,1 \text{ mg/m}^2$)

Screening con audiometria tonale (1, 2, 4, 6, 8 kHz per VA e VO) prima della terapia e dopo il ciclo chemioterapia a ≤ 6 settimane e dopo almeno 6 mesi + SOAE (otoemissioni acustiche spontanee) + prodotti di distorsione (DPOAE)

→ In 7/27 bambini (**25%**) si è riscontrato un peggioramento bilaterale della soglia uditiva a 4, 6, 8 kHz (più pronunciato a 4 kHz).

Molto variabile è il tempo occorso per riscontrare il peggioramento uditivo: 5 bambini entro 9 mesi dalla fine della terapia (3 bambini entro 3 mesi, 1 entro 6 mesi e 1 entro 9 mesi), 1 bambino dopo 18 mesi, 1 bambino dopo 4 anni. 1 bambino ha mantenuto una soglia stabile per almeno 3 anni dopo la terapia, manifestando il peggioramento dopo 6 anni.



Gusto

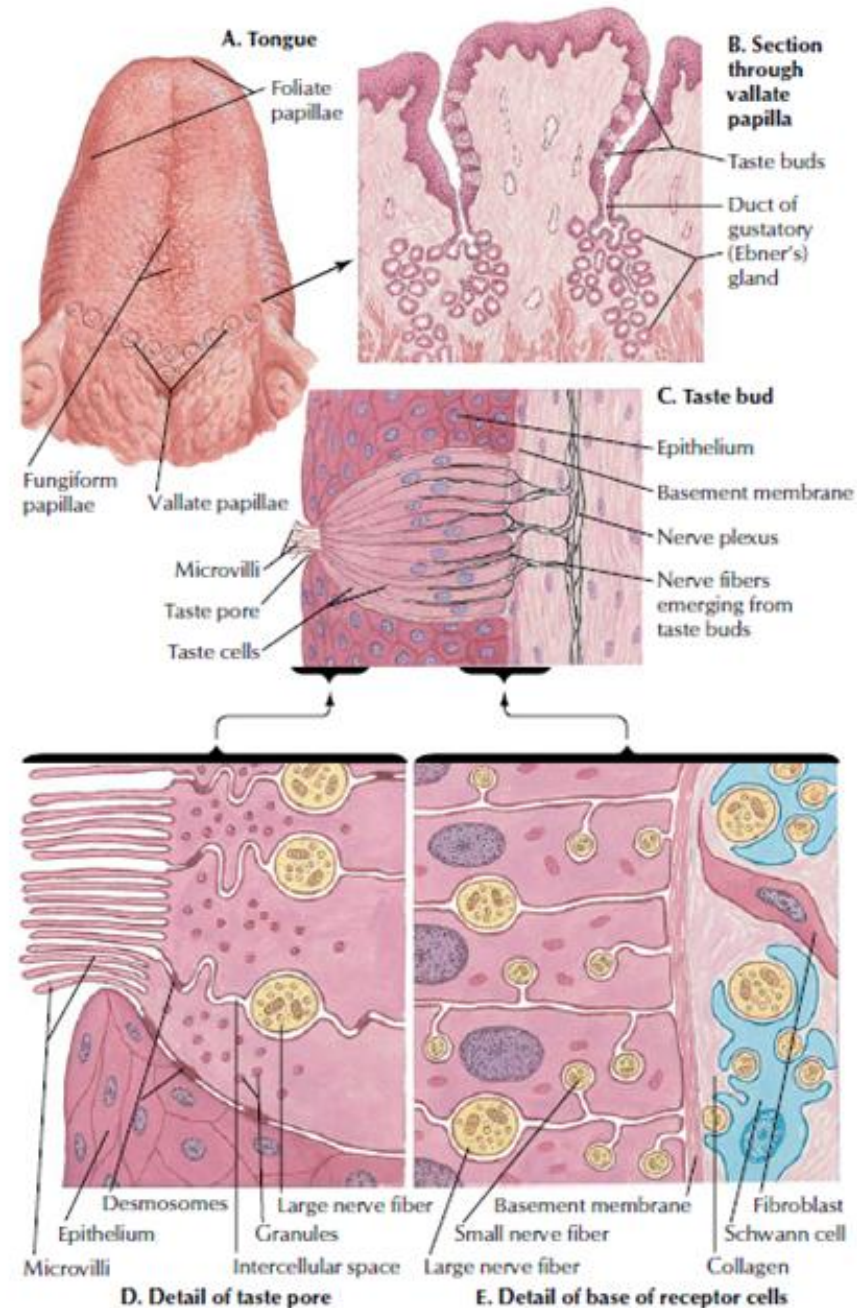
ANATOMIA

Lingua → sede dell'organo del gusto, costituito da **gemme/calici/bottoni gustativi** raccolti in:

- *papille vallate* (parte posteriore del dorso della lingua, V linguale)
- *papille foliate* (margini linguali)
- *papille fungiformi* (dorso linguale)
- [papille filiformi - ne sono sprovvisti]

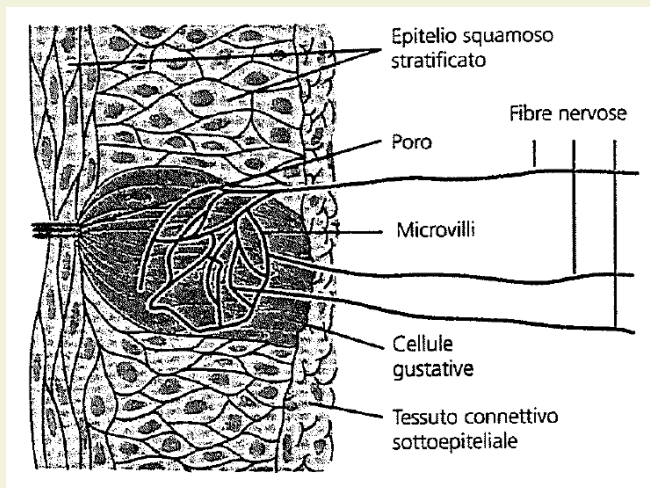
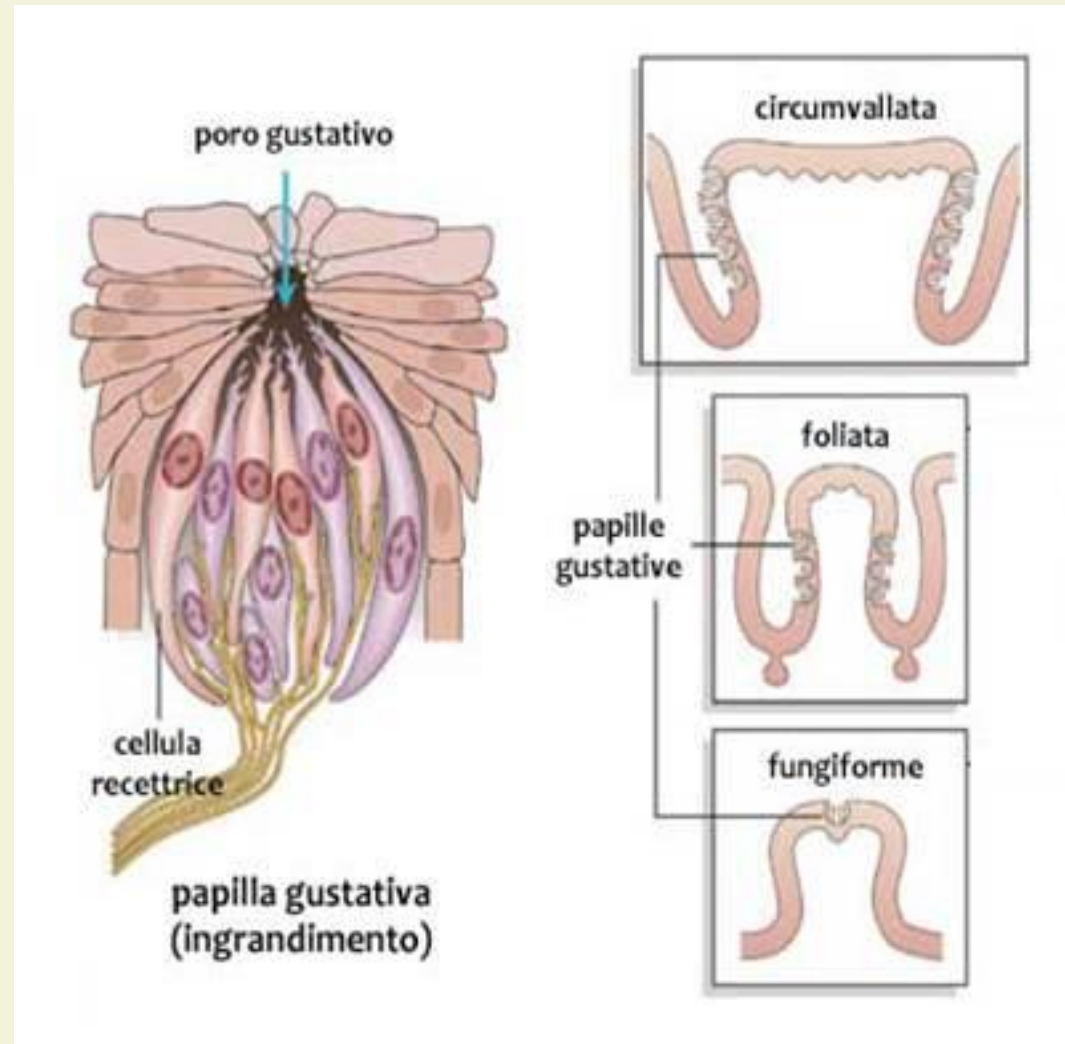
Calici gustativi disseminati sulla mucosa di:

- *palato*
- *faringe*
- *epiglottide*
- *terzo superiore esofago*



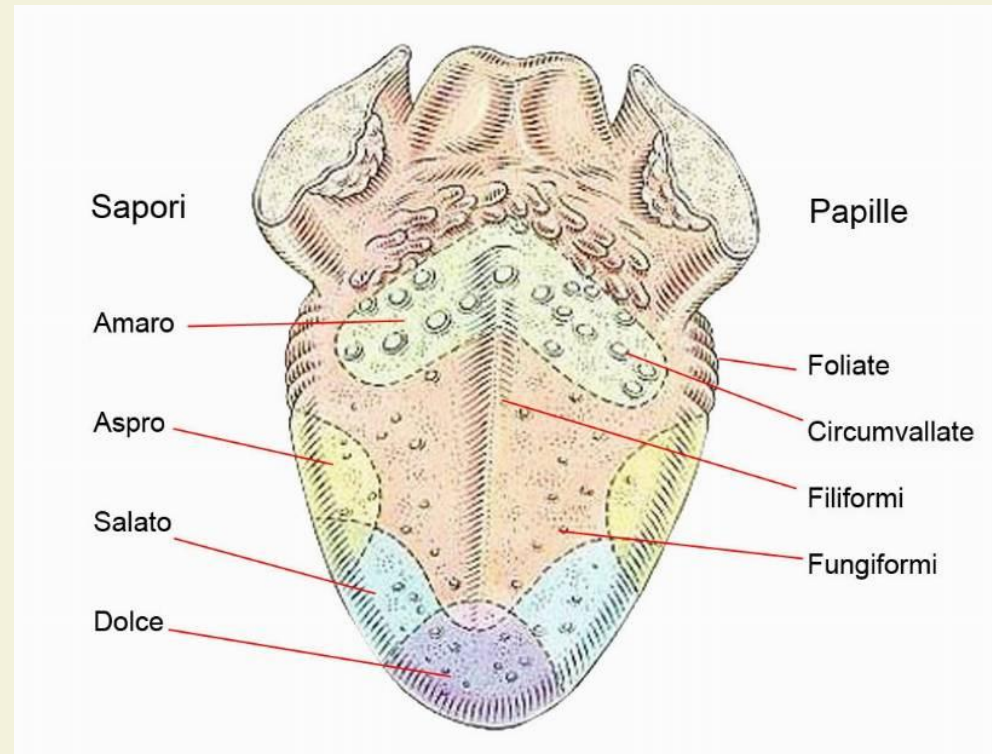
Cellule gustative - chemocettori:

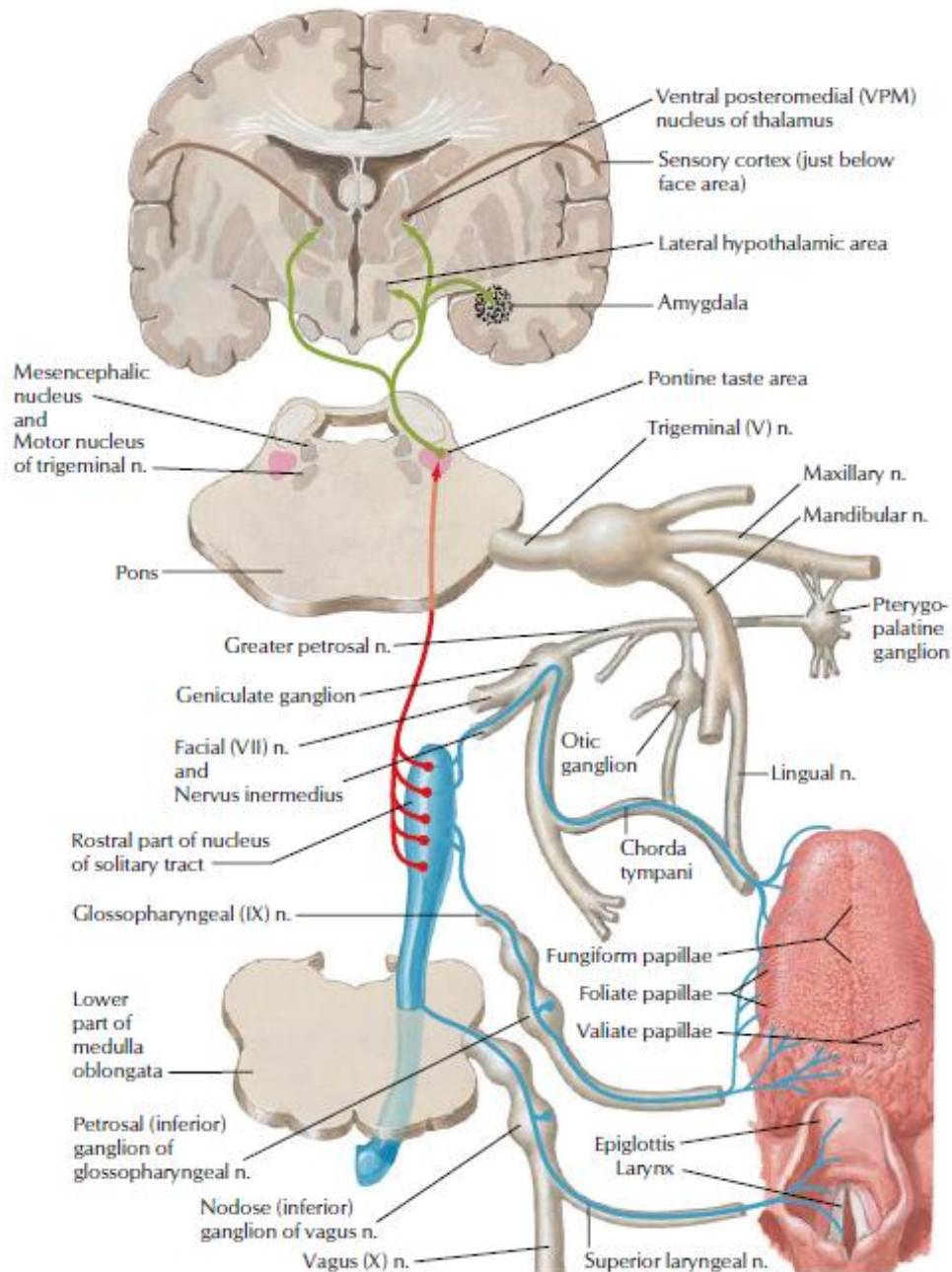
- Cellule altamente specializzate
- Porzione apicale: dotata di microvilli in contatto con la saliva che bagna la superficie epiteliale mediante un canalicolo (poro gustativo)
- Porzione basale: contatti sinaptici di tipo chimico con le terminazioni di fibre afferenti primarie
- Breve ciclo vitale (8-10 gg)
- **Senso chimico**



SAPORI FONDAMENTALI

- **Dolce**: assicurare le riserve energetiche; sensazione piacevole; innesco di riflessi di salivazione, di deglutizione e di preparazione del tubo digerente alla digestione e all'assorbimento
- **Salato**: mantenere l'equilibrio elettrolitico
- **Acido**: monitorare il pH
- **Amaro**: monitorare il pH, evitare sostanze tossiche (riflesso del vomito)



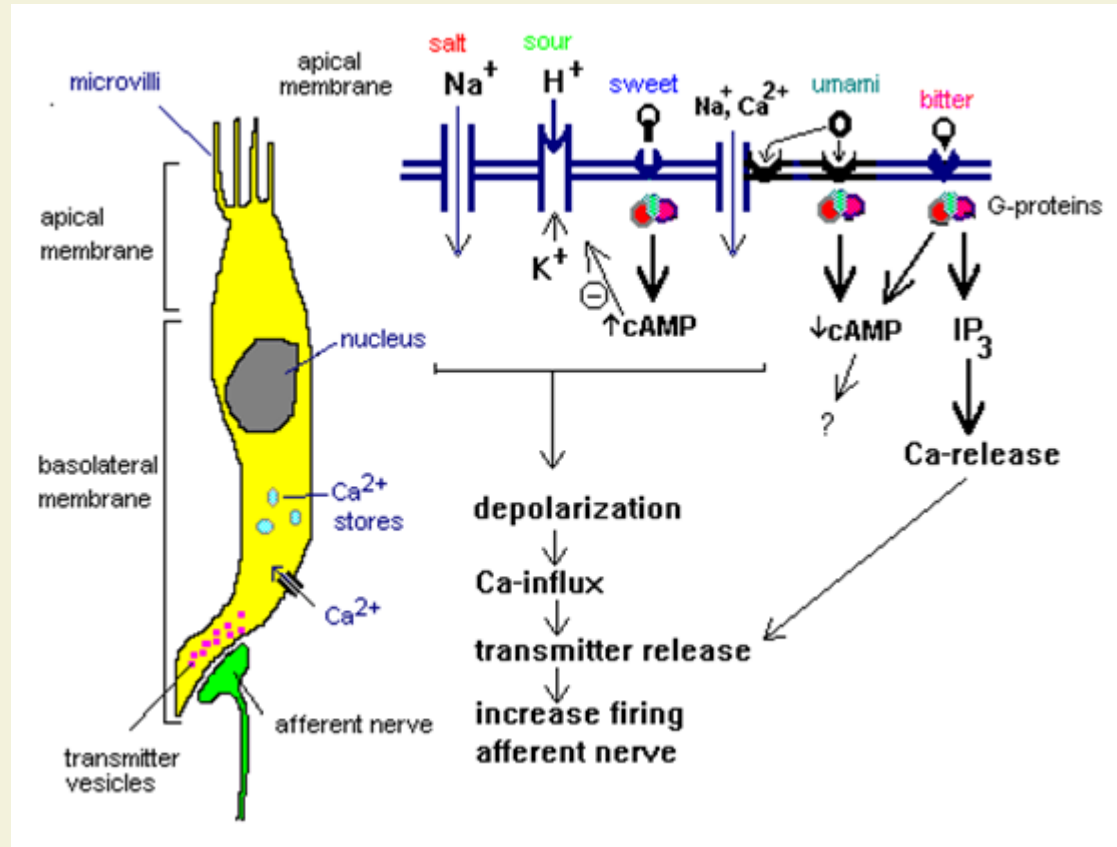


VIE GUSTATIVE

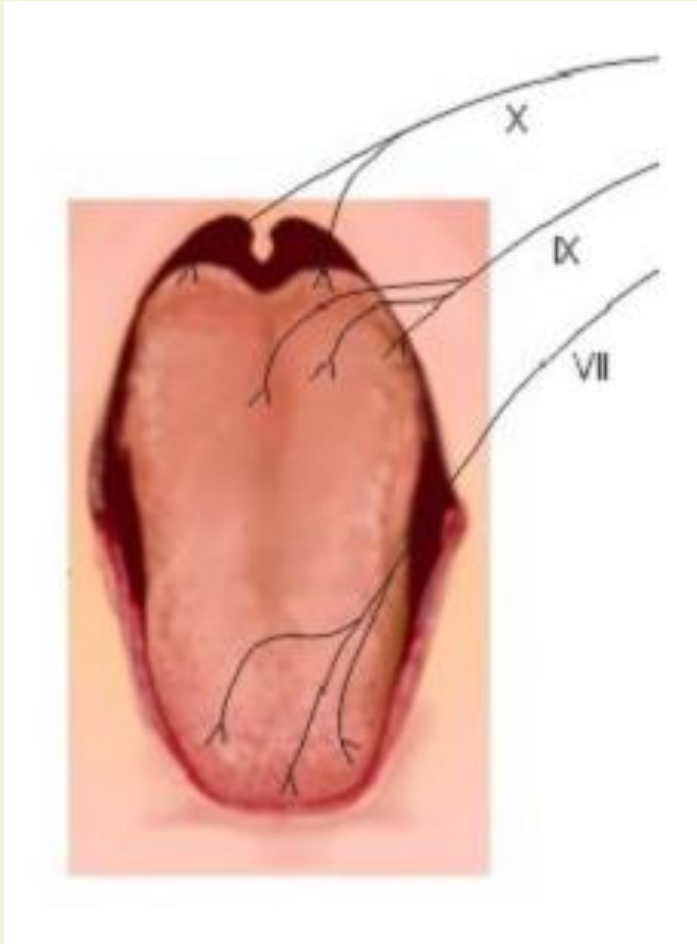
1. Recettori gustativi
2. Traduzione del segnale
3. Vie afferenti
4. Elaborazione centrale

Trasduzione degli stimoli gustativi

- **Contatto** delle sostanze (disciolte in saliva) con porzione apicale della cellula gustativa
- **Trasduzione** con modalità diverse a seconda della natura chimica della sostanza
- **Depolarizzazione** della membrana e innesco di **potenziali d'azione**
- Aumento della concentrazione di Ca^{++} indotto da apertura di canali voltaggio-dipendenti o dalla mobilizzazione di riserve intracellulari
- Nella porzione basale **rilascio di mediatori chimici** e conseguente **trasmissione del segnale alle fibre afferenti**



Vie afferenti

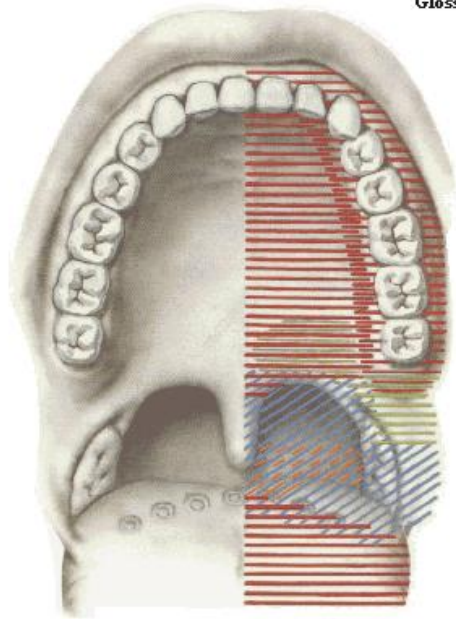






- Estremità posteriore della lingua, epiglottide, laringe e porzione superiore dell'esofago → **branca laringea superiore del nervo vago (X)**
- Porzione posteriore della lingua, archi palato-glossi, parte dell'orofaringe → **ramo linguale del nervo glossofaringeo (IX)**
- 2/3 anteriori della lingua → **corda del timpano (VII)**

La *sensibilità generale* del corpo della lingua, della base lingua e della regione epiglottica è di pertinenza, rispettivamente del **trigemino (V)**, del **glosso faringeo (IX)** e del **vago (X)**

Afferent Innervation of Mouth and Pharynx

Anterior View

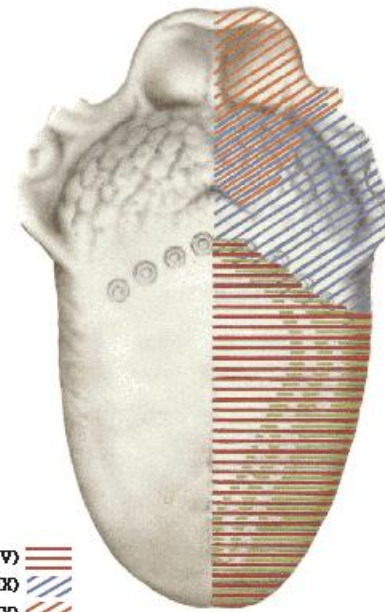






- Trigeminal nerve (V) 
- Glossopharyngeal nerve (IX) 
- Vagus nerve (X) 
- Facial nerve (VII) 

A. Netter

Afferent Innervation of Mouth and Pharynx

Dorsum of Tongue



- Trigeminal nerve (V) 
- Glossopharyngeal nerve (IX) 
- Vagus nerve (X) 
- Facial nerve (VII) 

A. Netter

DEFICIT GUSTATIVI - Classificazione

Quantitativi

- **AGEUSIA**: perdita totale della sensibilità gustativa
- **IPOGEUSIA**: soglia di percezione del gusto innalzata rispetto ai valori normali
- **IPERGEUSIA**: ipereccitabilità gustativa

Qualitativi

- **DISGEUSIA**: distorsione della sensazione gustativa evocate da normali cibi il cui sapore viene percepito come sgradevole (sarcofobia, cause locali)
- **PARAGEUSIE**: percezioni abnormi di sapori inusuali non evocati da alcun stimolo
- **PHANTOGEUSIA (TASTE PHANTOMS)**: in epilessia e schizofrenia
- **AGNOGEUSIA**: mancato riconoscimento del gusto

Danni fisici

RADIOTERAPIA

Radiazioni ionizzanti in grado di danneggiare il DNA del tessuto bersaglio, soprattutto nelle cellule a rapida proliferazione, così da indurre la morte cellulare.

Spesso utilizzata nel trattamento di pazienti affetti da neoplasie del distretto testa e collo.

COMPLICANZE PRECOCI

Mucosite

Ipogeusia/Ageusia

Iposalivazione

COMPLICANZE TARDIVE

Xerostomia

Disfagia

Carie dentali

Trisma

Osteoradionecrosi

Taste alteration and impact on quality of life after head and neck radiotherapy.

Baharvand M¹, ShoalehSaadi N, Barakian R, Moghaddam EJ.

22 pazienti affetti da tumori testa-collo esaminati prima e 3 settimane dopo la radioterapia (dose per frazione giornaliera: 2 Gy per 5 giorni/sett)

- ❖ Ipogeusia dopo RT → 16 pazienti
 - ❖ Ageusia dopo RT → 6 pazienti
 - ❖ Disgeusia soggettiva dopo RT → 72,2%
- Soprattutto per il *salato* e l'*amaro*, seguiti dall'*aspro* e dal *dolce*

Table 2 Concentration levels perceived by patients before and after radiation therapy (RT)

Gustatory quality	Concentration level	Number of patients before RT	Number of patients after RT
'Salty'	1	10	0
	2	12	5
	3	-a	0
'Sweet'	1	20	3
	2	2	4
	3	-a	1
'Bitter'	1	21	3
	2	1	3
	3	-a	1
'Sour'	1	21	11
	2	1	0
	3	-a	0

a: Concentration level 1 is the lowest concentration perceived by patient; therefore, as all patients were able to perceive concentration level 1 and 2, they were able to perceive the 3rd level (highest concentration level) as well.

Table 3 Taste sensitivity before and after radiation therapy

Gustatory quality	Taste sensitivity	Number of patients before RT	Number of patients after RT
'Salty'	Low	9	2
	Medium	4	0
	High	9	3
'Sweet'	Low	5	6
	Medium	12	1
	High	5	1
'Bitter'	Low	6	4
	Medium	4	3
	High	12	0
'Sour'	Low	3	2
	Medium	2	2
	High	17	7

Durante un ciclo curativo convenzionale di RT a 60-70 Gy sul distretto testa-collo (lingua coinvolta nel campo) di circa 6-8 settimane:

- ipogeusia per l'amaro durante la 1° settimana di trattamento e ageusia nella 2° settimana.
- Il peggior grado di compromissione del senso del gusto si raggiunge tra la 3° e la 4° settimana del trattamento e la disgeusia permane per l'intero ciclo di radiazioni.
- Ageusia non si osserva sotto i 20 Gy, ma per accumulo di dose, si manifesta in modo esponenziale a partire dai 30 Gy e coinvolge tutte le qualità del gusto.
- Una dose di 60 Gy determina ageusia in più del 90% dei pazienti.

Un graduale miglioramento del gusto è stato osservato per tutti e 4 le qualità a 6 e 12-24 mesi dopo RT ed è possibile un ulteriore recupero anche dopo i 24 mesi, sebbene possa persistere ipogeusia anche 1-2 anni dopo il trattamento.

→ La miglior preservazione del «dolce» rispetto agli altri sembra essere giustificato dal maggior numero di papille gustative presenti nelle aree della lingua che riconosce tale gusto.

Danni chimici

ALTERAZIONE DEL GUSTO INDOTTA DA FARMACI

Diversi farmaci possono comunemente determinare disturbi del gusto, interferendo con la funzionalità dei bottoni gustativi o dei neuroni. I principali meccanismi attraverso cui i farmaci alterano il gusto coinvolgono:

- i *canali ionici* per l'aspro ed il salato
- i sistemi dei *secondi messaggeri* (nucleosidi ciclici e inositolo trifosfato), comportando una malinterpretazione del dolce e dell'amaro, inducendo un persistente sapore metallico

Table 4. Drugs Associated with Decreased Taste Sensation

Drug	Taste Defect	Mechanism
Acetazolamide	Bitter dysgeusia	Ion channel disturbance ⁸⁶
Alcohol ⁸⁷		
Allopurinol	Metallic dysgeusia	Second messengers disturbed ⁴
Amiloride	Hypogeusia to salt	Ion channel disturbance ⁴
Amphetamines	Bitter dysgeusia	Decreased bitter threshold ⁴
Amphotericin B	Hypogeusia	Ion channel disturbance
Amrinone	Hypogeusia	Second messengers disturbed
Auranofin	Metallic dysgeusia	Displaces zinc? ⁸⁸
β-Lactam antibiotics	Metallic dysgeusia	Chelate zinc ⁶⁹
Bleomycin	Ageusia ⁸⁹	
Bretylum	Hypogeusia to salt	
Captopril	Dysgeusia	Zinc deficiency or excess bradykinin accumulation ⁹⁰⁻⁹⁵
Carbamazepine	Hypogeusia	Decreased calcium-mediated neurotransmission? ⁹⁶
Carboplatin	Hypogeusia	Mucosal death with decreased regeneration
Cisplatin	Hypogeusia to ageusia	Mucosal death with decreased regeneration ⁴
Chlorhexidine mouth wash	Salt hypogeusia	Binds to sodium channels ⁹⁷
Choline magnesium trisalicylate	Ageusia ⁶⁹	
Dicyclomine	Ageusia	
Diltiazem	Hypogeusia, dysgeusia, ageusia	Decreased calcium-mediated neurotransmission? ⁷¹
Dipyridamole	Dysgeusia or parageusia	Second messenger system ⁹⁸
EDTA	Dysgeusia	Chelates zinc
Enalapril	Dysgeusia and ageusia	Zinc deficiency or excess bradykinin accumulation ^{93, 99}
Ethambutol	Metallic dysgeusia	Unknown
Ethionamide	Metallic dysgeusia	
Etidronate	Ageusia ^a	Chelates zinc ^{69, 100}
Flurazepam	Metallic dysgeusia	
Flunisolide	Ageusia ^{69, a}	
5-Fluorouracil	Sweet dysgeusia	Mucosal toxicity
Glycopyrrolate	Ageusia	
Hydrochlorothiazide	Ageusia	
Hydrocortisone		
Hyoscyamine	Ageusia	

Table 4. Drugs Associated with Decreased Taste Sensation

Drug	Taste Defect	Mechanism
Acetazolamide	Bitter dysgeusia	Ion channel disturbance ⁸⁶
Alcohol ⁸⁷		
Allopurinol	Metallic dysgeusia	Second messengers disturbed ⁴
Amiloride	Hypogeusia to salt	Ion channel disturbance ⁴
Amphetamines	Bitter dysgeusia	Decreased bitter threshold ⁴
Amphotericin B	Hypogeusia	Ion channel disturbance
Amrinone	Hypogeusia	Second messengers disturbed ⁴
Auranofin	Metallic dysgeusia	Displaces zinc? ⁸⁸
β-Lactam antibiotics	Metallic dysgeusia	Chelate zinc ⁶⁹
Bleomycin	Ageusia ⁸⁹	
Bretylum	Hypogeusia to salt	
Captopril	Dysgeusia	Zinc deficiency or excess
Carbamazepine	Hypogeusia	Decreased calcium-transport
Carboplatin	Hypogeusia	Mucosal death with zinc deficiency
Cisplatin	Hypogeusia to ageusia	Mucosal death with zinc deficiency
Chlorhexidine mouth wash	Salt hypogeusia	Binds to sodium channels
Choline magnesium trisalicylate	Ageusia ⁶⁹	
Dicyclomine	Ageusia	
Diltiazem	Hypogeusia, dysgeusia, ageusia	Decreased calcium-transport
Dipyridamole	Dysgeusia or parageusia	Second messenger system
EDTA	Dysgeusia	Chelates zinc
Enalapril	Dysgeusia and ageusia	Zinc deficiency or excess
Ethambutol	Metallic dysgeusia	Unknown
Ethionamide	Metallic dysgeusia	
Etidronate	Ageusia ^a	Chelates zinc ^{69, 100}
Flurazepam	Metallic dysgeusia	
Flunisolide	Ageusia ^{69, a}	
5-Fluorouracil	Sweet dysgeusia	Mucosal toxicity
Glycopyrrolate	Ageusia	
Hydrochlorothiazide	Ageusia	
Hydrocortisone		
Hyoscyamine	Ageusia	

È noto che la **carezza di zinco** comporti alterazione del gusto, come è stato riscontrato con terapie prolungate di **β-lattamici** ad alto dosaggio. L'**etidronato** e altri bisfosfonati chelano lo zinco, impoverendone i tessuti, meccanismo responsabile dell'ageusia.

Table

Drug

Acetaz

Alcohol

Allopur

Amilor

Amph

Amph

Amrinon

Auran

β-Lact

Bleomycin

Bretylium

Captopril

Carbamazepine

Carboplatin

Cisplatin

Chlorhexidine mouth wash

Choline magnesium trisalicylate

Dicyclomine

Diltiazem

Dipyridamole

EDTA

Enalapril

Ethambutol

Ethionamide

Etidronate

Flurazepam

Flunisolide

5-Fluorouracil

Glycopyrrolate

Hydrochlorothiazide

Hydrocortisone

Hyoscyamine

Disgeusia è anche associata all'utilizzo degli **ACE-inibitori**: in questo caso il meccanismo responsabile è legato non solo alla riduzione dei livelli dello zinco, ma anche ad un aumento della concentrazione locale di bradichinine, le quali agiscono indirettamente aumentando la sintesi di specifiche prostaglandine, che può determinare una disfunzione del secondo messaggero nella cellula. Disgeusia è stata riscontrata nell'8,4% dei pazienti trattati con ACE-inibitori. Il **Captopril** è l'ACE-inibitore che più comunemente si associa ad alterazioni del gusto: disgeusia (persistente gusto dolce o salato; gusto metallico o amaro)

Ageusia⁶⁹

Hypogeusia to salt

Dysgeusia

Hypogeusia

Hypogeusia

Hypogeusia to ageusia

Salt hypogeusia

Ageusia⁶⁹

Ageusia

Hypogeusia, dysgeusia, ageusia

Dysgeusia or parageusia

Dysgeusia

Dysgeusia and ageusia

Metallic dysgeusia

Metallic dysgeusia

Ageusia^a

Metallic dysgeusia

Ageusia^{69, a}

Sweet dysgeusia

Ageusia

Ageusia

Ageusia

Zinc deficiency or excess bradykinin accumulation⁹⁰⁻⁹⁵

Decreased calcium-mediated neurotransmission?⁹⁶

Mucosal death with decreased regeneration

Mucosal death with decreased regeneration⁴

Binds to sodium channels⁹⁷

Decreased calcium-mediated neurotransmission?⁷¹

Second messenger system⁹⁸

Chelates zinc

Zinc deficiency or excess bradykinin accumulation^{93, 99}

Unknown

Chelates zinc^{69, 100}

Mucosal toxicity

Interferon- γ	Metallic dysgeusia	
Iodine	Metallic dysgeusia	
Isotretinoin	Loss of sour taste	Disturbs ion channels ¹⁰¹
Levamisole	Metallic dysgeusia	
Levodopa	Hypogeusia ^a	Dopaminergic nerve depression of taste transmission ^{4, 69}
Lisinopril	Dysgeusia	Zinc deficiency or excess bradykinin accumulation
Lithium	Metallic dysgeusia	Ion channels or second messenger systems ¹⁰²
Lomefloxacin	Ageusia ⁶⁹	
Losartan ¹⁰³		
Lovastatin	Ageusia ⁶⁹	
Methyl methacrylate	Ageusia?	Bone cement solvent exposure
Methimazole	Ageusia	Zinc depletion ⁴
Methotrexate		Mucosal death with decreased regeneration ⁴
Metronidazole	Metallic dysgeusia to hypogeusia	Unknown ⁴
Nifedipine	Hypogeusia, dysgeusia, ageusia	Decreased calcium-mediated neurotransmission?
Nitroglycerin	Dysgeusia	Poisoned cyclic adenosine 3',5'-monophosphate synthesis ¹⁰⁴
Ofloxacin	Ageusia ⁶⁹	
Opiates	Ageusia ⁶⁹	
Penicillamine	Metallic dysgeusia ^a	Chelates zinc and copper ^{4, 24, 105}
Pentamidine	Metallic dysgeusia	
Pergolide	Dysgeusia ^{69, a}	
Phenformin		
Phenylbutazone	Ageusia	Unknown ⁴
Procaine penicillin	Metallic dysgeusia	
Propafenone	Metallic dysgeusia	
Propylthiouracil	Hypogeusia, dysgeusia, or ageusia	Chelates zinc ^{4, 106}
Propranolol	Ageusia	
Pentamidine ¹⁰⁷		
Rifabutin	Ageusia ¹⁰⁸	
Selegiline	Dysgeusia ^{69, a}	
Spiroinolactone	Ageusia	
Sulfasalazine	Hypogeusia	Unknown ¹⁰⁹
Terbinafine	Ageusia	
Tetracycline	Metallic dysgeusia	Disturbed ion channels? ¹¹⁰
Tocainide	Metallic dysgeusia	
Triazolam	Ageusia	

EDTA = ethylenediaminetetraacetic acid.

^aIncidence greater than 3%.⁶⁹

Interferon- γ	Metallic dysgeusia	
Iodine	Metallic dysgeusia	
Isotretinoin	Loss of sour taste	Disturbs ion channels ¹⁰¹
Levamisole	Metallic dysgeusia	
Levodopa	Hypogeusia ^a	Dopaminergic nerve depression of taste transmission ^{4, 69}
Lisinopril	Dysgeusia	Zinc deficiency or excess bradykinin accumulation
Lithium	Metallic dysgeusia	Ion channels or second messenger systems ¹⁰²
Lomefloxacin	Ageusia ⁶⁹	
Losartan ¹⁰³		
Lovastatin	Ageusia ⁶⁹	
Methyl methacrylate	Ageusia?	Bone cement solvent exposure
Methimazole	Ageusia	Zinc depletion⁴
Methotrexate		Mucosal death with decreased regeneration
Metronidazole	Metallic dysgeusia to hypogeusia	Unknown ⁴
Nifedipine	Hypogeusia, dysgeusia, ageusia	Decreased calcium-mediated neurotransmission
Nitroglycerin	Dysgeusia	Poisoned cyclic adenosine 3',5'-monophosphate synthesis ¹⁰⁴
Ofloxacin	Ageusia ⁶⁹	
Opiates	Ageusia ⁶⁹	
Penicillamine	Metallic dysgeusia^a	Chelates zinc and copper^{4, 24, 105}
Pentamidine	Metallic dysgeusia	
Pergolide	Dysgeusia ^{69, a}	
Phenformin		
Phenylbutazone	Ageusia	Unknown ⁴
Procaine penicillin	Metallic dysgeusia	
Propafenone	Metallic dysgeusia	
Propylthiouracil	Hypogeusia, dysgeusia, or ageusia	Chelates zinc^{4, 106}
Propranolol	Ageusia	
Pentamidine ¹⁰⁷		
Rifabutin	Ageusia ¹⁰⁸	
Selegiline	Dysgeusia ^{69, a}	
Spiroinolactone	Ageusia	
Sulfasalazine	Hypogeusia	Unknown ¹⁰⁹
Terbinafine	Ageusia	
Tetracycline	Metallic dysgeusia	Disturbed ion channels? ¹¹⁰
Tocainide	Metallic dysgeusia	
Triazolam	Ageusia	

EDTA = ethylenediaminetetraacetic acid.

^aIncidence greater than 3%.⁶⁹

Diversi farmaci con gruppi sulfidrilici, come il **metimazolo**, le **penicillamine** e il **propiltiouracile** determinano la chelazione dello zinco e del rame e quindi la loro eliminazione →

- *ipogeusia*
- *disgeusia (gusto amaro o metallico)*

Interferon- γ	Metallic dysgeusia	
Iodine	Metallic dysgeusia	
Isotretinoin	Loss of sour taste	Disturbs ion channels ¹⁰¹
Levamisole	Metallic dysgeusia	
Levodopa	Hypogeusia ^a	Dopaminergic nerve depression of taste transmission ^{1, 69}
Lisinopril	Dysgeusia	Zinc deficiency or excess bradykinin accumulation
Lithium	Metallic dysgeusia	Ion channels or second messenger system
Lomefloxacin	Ageusia ⁶⁹	
Losartan ¹⁰³		
Lovastatin	Ageusia ⁶⁹	
Methyl methacrylate	Ageusia?	Bone cement solvent exposure
Methimazole	Ageusia	Zinc depletion ⁴
Methotrexate		Mucosal death with decreased regeneration
Metronidazole	Metallic dysgeusia to hypogeusia	Unknown ⁴
Nifedipine	Hypogeusia, dysgeusia, ageusia	Decreased calcium-mediated neurotransmission?
Nitroglycerin	Dysgeusia	Poisoned cyclic adenosine 3',5'-monophosphate synthesis ¹⁰⁴
Ofloxacin	Ageusia ⁶⁹	
Opiates	Ageusia ⁶⁹	
Penicillamine	Metallic dysgeusia ^a	Chelates zinc and copper ^{4, 24, 105}
Pentamidine	Metallic dysgeusia	
Pergolide	Dysgeusia ^{69, a}	
Phenformin		
Phenylbutazone	Ageusia	Unknown ⁴
Procaine penicillin	Metallic dysgeusia	
Propafenone	Metallic dysgeusia	
Propylthiouracil	Hypogeusia, dysgeusia, or ageusia	Chelates zinc ^{4, 106}
Propranolol	Ageusia	
Pentamidine ¹⁰⁷		
Rifabutin	Ageusia ¹⁰⁸	
Selegiline	Dysgeusia ^{69, a}	
Spirolactone	Ageusia	
Sulfasalazine	Hypogeusia	Unknown ¹⁰⁹
Terbinafine	Ageusia	
Tetracycline	Metallic dysgeusia	Disturbed ion channels? ¹¹⁰
Tocainide	Metallic dysgeusia	
Triazolam	Ageusia	

EDTA = ethylenediaminetetraacetic acid.

^aIncidence greater than 3%.⁶⁹

La **L-dopa** può causare ipogeusia ed aggravare anche l'anosmia associata al morbo di Parkinson-.

Interferon- γ	Metallic dysgeusia	
Iodine	Metallic dysgeusia	
Isotretinoin	Loss of sour taste	Disturbs ion channels ¹⁰¹
Levamisole	Metallic dysgeusia	
Levodopa	Hypogeusia ^a	Dopaminergic nerve depression of taste transmission ^{4, 69}
Lisinopril	Dysgeusia	Zinc deficiency or excess bradykinin accumulation
Lithium	Metallic dysgeusia	Ion channels or second messenger systems ¹⁰²
Lomefloxacin	Ageusia ⁶⁹	
Losartan¹⁰³		
Lovastatin	Ageusia ⁶⁹	
Methyl methacrylate	Ageusia?	Bone cement solvent exposure
Methimazole	Ageusia	Zinc depletion ⁴
Methotrexate		Mucosal death with decreased regeneration ⁴
Metronidazole	Metallic dysgeusia to hypogeusia	Unknown ⁴
Nifedipine	Hypogeusia, dysgeusia, ageusia	Decreased calcium-mediated neurotransmission?
Nitroglycerin	Dysgeusia	Poisoned cyclic adenosine 3',5'-monophosphate synthesis¹⁰⁴
Ofloxacin	Ageusia ⁶⁹	
Opiates	Ageusia ⁶⁹	
Penicillamine	Metallic dysgeusia ^a	Chelates zinc and copper ^{4, 24, 105}
Pentamidine	Metallic dysgeusia	
Pergolide		
Phenformin		
Phenylbutazone		
Procaine penicillin		
Propafenone		
Propylthiouracil		
Propranolol		
Pentamidine ¹⁰⁷		
Rifabutin		
Selegiline		
Spironolactone		
Sulfasalazine		
Terbinafine		
Tetracycline		
Tocainide		
Triazolam		

Il **losartan**, antagonista recettoriale dell'angiotensina II è stato associato ad ageusia.

Casi inusuali di ageusia sono stati riportati anche con terapie a lungo termine con **nitroglicerina** trans-dermica.

La **nifedipina**, un calcio antagonista diidropiridinico, è stato associato a disturbi sia della vista sia del gusto: ageusia reversibile ed irreversibile, ma anche ipogeusia o disgeusia. Il meccanismo potrebbe ricondursi ad una disfunzione neuronale relativo ad un aumentato afflusso assonale di calcio, determinando una alterazione dell'estrusione del neurotrasmettitore dal bottone gustativo.

EDTA = ethylenediaminetetraacetic acid

^aIncidence greater than 3%.⁶⁹

Interferon- γ	Metallic dysgeusia	
Iodine	Metallic dysgeusia	Disturbs ion channels ¹⁰¹
Isotretinoin	Loss of sour taste	
Levamisole	Metallic dysgeusia	
Levodopa	Hypogeusia ^a	Dopaminergic nerve depression of taste transmission ^{4, 69}
Lisinopril	Dysgeusia	Zinc deficiency or excess bradykinin accumulation
Lithium	Metallic dysgeusia	Ion channels or second messenger systems ¹⁰²
Lomefloxacin	Ageusia ⁶⁹	
Losartan ¹⁰³		
Lovastatin	Ageusia ⁶⁹	
Methyl methacrylate	Ageusia?	Bone cement solvent exposure
Methimazole	Ageusia	Zinc depletion ⁴
Methotrexate		Mucosal death with decreased regeneration ⁴
Metronidazole	Metallic dysgeusia to hypogeusia	Unknown ⁴
Nifedipine	Hypogeusia, dysgeusia, ageusia	Decreased calcium-mediated neurotransmission?
Nitroglycerin	Dysgeusia	Poisoned cyclic adenosine 3',5'-monophosphate synthesis ¹⁰⁴
Ofloxacin	Ageusia ⁶⁹	
Opiates	Ageusia ⁶⁹	
Penicillamine	Metallic dysgeusia ^a	Chelates zinc and copper ^{4, 24, 105}
Pentamidine	Metallic dysgeusia	
Pergolide	Dysgeusia ^{69, a}	
Phenformin		
Phenylbutazone	Ageusia	Unknown ⁴
Procaine penicillin	Metallic dysgeusia	
Propafenone	Metallic dysgeusia	
Propylthiouracil	Hypogeusia, dysgeusia, or ageusia	
Propranolol	Ageusia	
Pentamidine ¹⁰⁷		
Rifabutin	Ageusia ¹⁰⁸	
Selegiline	Dysgeusia ^{69, a}	
Spironolactone	Ageusia	
Sulfasalazine	Hypogeusia	
Terbinafine	Ageusia	
Tetracycline	Metallic dysgeusia	
Tocainide	Metallic dysgeusia	
Triazolam	Ageusia	

La **terbinafine**, un antifungino orale, è stato associato a disturbi del gusto anche dopo brevi periodi di utilizzo: ageusia e disgeusia metallica.

EDTA = ethylenediaminetetraacetic acid.

^aIncidence greater than 3%.⁶⁹

CHEMIOTERAPIA

- Cisplatino
 - Carbaplatino
 - Metotrexate
 - Ciclofosfamide
 - Doxorubicina
 - Fluoracile
 - Vincristina
 - Taxani (docetaxel, paclitaxel)
-
- Secrezione dei chemioterapici nella saliva
 - Cambiamenti della composizione salivare
 - Diminuzione della secrezione salivare
 - Alterazione della normale flora commensale orale
 - Diminuzione del turnover dei bottoni gustativi
 - Distruzione delle cellule mucose

Taste alteration in breast cancer patients treated with taxane chemotherapy: experience, effect, and coping strategies.

Speck RM¹, DeMichele A, Farrar JT, Hennessy S, Mao JJ, Stineman MG, Barg FK.

- 25 pazienti affette da tumore al seno, sottoposte a chemioterapia con docetaxel o paclitaxel (max 6 mesi prima)
- Alterazioni del gusto → l'effetto collaterale più frequentemente riportato dalle pazienti:
 - 8 di 10 pazienti trattate con docetaxel
 - 3 di 15 pazienti trattate con paclitaxel

Table 3 Prevalence of reported types of taste alteration

	Definition	Number of participants (N (%)) ^a
Dysgeusia	Distorted sense of taste, such as metallic	6 (55)
Parageusia	Bad taste in mouth	3 (27)
Ageusia	Complete loss of taste	0 (0)
Hypogeusia	Decreased sense of taste	5 (45)
Hypergeusia	Increased sense of taste	1 (9)

^a Participants reported one or more types of taste alteration. The denominator for the percentage calculation is 11, the total number of participants that reported taste alteration

VALUTAZIONE CLINICA DEL GUSTO

- **Anamnesi**

- Ricerca di anomalie dell'olfatto e malattie preesistenti con i relativi trattamenti
- Infezioni otologiche
- Interventi chirurgici a carico dell'orecchio
- Paralisi di Bell
- Traumi cranici importanti o intubazioni tracheali
- Malattie recenti delle vie respiratorie superiori
- Trattamenti odontoiatrici con impianto protesi
- Salivazione, deglutizione, dolore orale, igiene orale, problemi gastrici
- Altre malattie: diabete mellito, ipotiroidismo, K...
- ***Anamnesi farmacologica***

- **Esame obiettivo**

- ***Cavo orale e lingua***: infezioni, protesi, processi degenerativi o masse, atrofia e secchezza della lingua, delle gengive, dei denti e delle membrane mucose di rivestimento
- ***Orecchie***: per es. lesione della corda del timpano

- **Indagini specifiche**

- **Test del gusto**

- con bastoncino di cotone si pone soluzione acquosa (zuccheri, cloruro di sodio, acido acetico e chinino) su un quadrante della lingua protrusa
- il pz deve identificare il tipo di sensazione gustativa percepita, descrivendola come dolce, salato, acido, amaro
- la cavità orale viene risciacquata con acqua dopo ogni stimolazione

- **Elettrogustometria** - stimolazione elettrica della lingua

- applicazione di correnti elettriche graduate sulla lingua al fine di produrre una risposta definita come acida o metallica
- in soggetti normali entrambi i margini della lingua presentano la medesima soglia alla stimolazione elettrica, che solo raramente differisce per più del 25%
- tecnica semplice, rapida, quantificabile; registra in maniera attendibile la soglia di percezione gustativa

- **Test neurofisiologici** per identificare anomalie del tronco encefalico

- per es blink reflex, per testare integrità della via n. trigemino – ponte – n. faciale

- **Risonanza Magnetica**

- **Colture** (se sospetto infezione fungina o batterica)

- **Analisi saliva** (sialometria, sialochimica)

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

- Para-fisiologica (es. gravidanza)
- Fumo di tabacco (sigaro, pipa)
- Alcol
- Farmaci
- Patologia locale
 - Lichen planus
 - Sindrome della bocca che brucia
- Patologia infettiva del cavo orale e prime vie aeree
 - Virale (adeno, rino e influenza virus, Herpes simplex)
 - Batterica (sialoadeniti)
 - Fungina (candidiasi orale)
- Patologia salivatoria
 - Sindrome di Sjogren (sindrome secca)
 - Sclerodermia
 - LES
 - Fibrosi cistica
 - Radioterapia

- Utilizzo di sostanze tossiche →
- Procedure chirurgiche od odontoiatriche
- Patologie tossico-carenziali
 - Malnutrizione e celiachia
 - Insufficienza renale
 - Insufficienza epatica
 - Ipovitaminosi A e B
 - Deficit di zinco e ferro
 - Cachessia neoplastica
- Patologie endocrinologiche
 - Iper o ipo-corticosurrenalismo
 - Panipopituitarismo
 - Ipotiroidismo
 - Pseudoipoparatiroidismo
 - Diabete mellito
- Patologie psichiatriche
 - Depressione
 - Schizofrenia
 - Ipocondria

Metalli	Solventi organici
Cadmio e composti	Acetone
Cromo e composti	Benzene
Nichel e composti	Acetati (etile, butile)
Mercurio	Tricloroetilene
Benzina	
Procedimenti metallurgici	Polveri, Fumi, Nebbie
Cromatura	Cemento
Fusione Piombo	Legni duri
Nichelatura	Silice
Raffinaz.elettrol. Nichel	Tabacco
Asfalto	
Composti inorganici	Olii da taglio
Vernici	
Ammoniaca	
Anidride solforosa	
Cloro	
Solfuro di carbonio	
Fluoruri	
Idrazina	

- Cause neurologiche periferiche
 - Lesioni del nervo trigemino (V) - nervo linguale
 - Interventi odontostomatologici e maxillo-facciali
 - Intubazione tracheale
 - Poliradicoloneuropatia di Guillan-Barrè
 - Neuropatie sensitive
 - Lesioni gasseriane (terapia della nevralgia del trigemino)
 - Lesioni del nervo faciale (VII) – nervo intermediario e corda del timpano
 - Paralisi di Bell
 - Traumi facio-cervicali
 - Aneurisma dissecante carotide interna extracranica
 - Neoplasie
 - Neuriti da neuroborreliosi, Herpes Zoster
 - Lesioni del nervo glossofaringeo (IX) e del nervo vago (X) – foro lacero posteriore
 - Tumori (neoplasie, iperplasie linfonodali)
 - Traumi

- Cause neurologiche centrali
 - Tronco-encefaliche (ipsilaterali): demielinizzanti, vascolari
 - Talamo (controlaterali): vascolari, neoplasie
 - Corticali (controlaterali): sclerosi temporale mesiale, vascolari, neoplasie (morbo di Alzheimer, sclerosi multipla, morbo di Parkinson...)
- Cause neurologiche a topografia indeterminata
 - Disautonomie famigliari
 - Atassia ereditaria
 - Sindrome di Guillan-Barrè
 - Alte altitudini (danno ipossico delle fibre nervose)
 - Traumi cranio-facciali
 - Sindrome di Creutzfeldt-Jacob (depositi di prioni nella via gustativa centrale)

Grazie dell'attenzione