

## Aspetti maturativi dell'apparato uditivo

### Developmental Aspects of the Auditory System

A.R. FETONI, E. SCARANO, B. AUTIERO CELIDONIO, W. DI NARDO, F. OTTAVIANI\*, G. PALUDETTI  
 Istituto di Clinica Otorinolaringoiatrica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; \* Cattedra di Otorinolaringoiatria,  
 Università «Tor Vergata», Roma

#### Parole chiave

Sviluppo • Maturazione morfologica • Maturazione funzionale • Apparato uditivo

#### Key words

Development • Functional Maturation • Morphological Maturation • Auditory System

### Introduzione

Le tappe della maturazione delle vie uditive periferiche e centrali rappresentano una serie complessa di fenomeni evolutivi che di recente sono stati oggetto di accurati studi sperimentali e clinici in vivo. Scopo del presente lavoro è quello di fornire uno stato dell'arte sufficientemente aggiornato sull'argomento. Ci siamo limitati ad una valutazione dell'evoluzione anatomica e funzionale delle strutture dell'orecchio esterno, medio ed interno nonché delle vie retrocoleari sfruttando le evidenze sperimentali offerte dalle principali metodiche biomeccaniche ed elettrofisiologiche a disposizione. Non abbiamo invece affrontato il complesso aspetto biologico molecolare che proprio di recente ha offerto numerosi ed interessanti spunti di ricerca con l'individuazione di una serie di fattori di differenziazione e di crescita dell'epitelio neurosensoriale e dei neuroni, di citochine e di molecole di adesione quali le Neurotrofine, tra cui l'NGF (Nerve Growth Factor), le NTs (neurotrophins) 3,4/5 e 6, e la BDNF (Brain - Derived Neurotrophic Factor) presenti nella coclea embrionaria ed adulta del ratto, che sembrano giocare un ruolo decisivo nello sviluppo delle connessioni nervose dell'orecchio interno<sup>1,2</sup>. È stato, inoltre, recentemente dimostrato che la differenziazione avviene anche attraverso l'attivazione della cascata biochimica della morte programmata delle cellule o apoptosi, osservata a livello delle cellule epiteliali e mesenchimali del dotto cocleare, dei neuroni gangliari e nelle cartilagini in via di ossificazione dell'osso temporale<sup>8</sup>.

### Apparato di trasmissione

#### ASPETTI MORFOLOGICI

Le modificazioni della forma e del volume del padiglione auricolare, del condotto uditivo esterno, dell'orecchio medio, e la pneumatizzazione della cassa

timpanica e della mastoide rappresentano i principali aspetti maturativi dell'apparato deputato alla trasmissione dell'energia sonora.

Il padiglione ed il condotto uditivo esterno si sviluppano a spese del mesoderma e dell'ectoderma che avvolgono il primo solco branchiale. Secondo il modello classico di sviluppo del padiglione auricolare, durante la 6<sup>a</sup> settimana si formano sei addensamenti mesodermici, detti tubercoli di His, tre anteriori da cui originano il trago e l'elice (I arco branchiale) e tre posteriori da cui derivano l'antitrigo e l'antelice (II arco branchiale). L'abbozzo del padiglione auricolare è inizialmente localizzato nella porzione caudale del I solco branchiale e si sposta in senso cranio-dorsale attorno alla 20<sup>a</sup> settimana, seguendo lo sviluppo della faccia ed in particolare della mandibola. In seguito tende ad accrescersi fino al nono anno di vita postnatale, sebbene già in quest'epoca assuma la conformazione definitiva.

Il condotto uditivo esterno origina dal foglietto ectodermico del I solco branchiale nella 4<sup>a</sup>-5<sup>a</sup> settimana ed entra in contatto molto presto con l'endoderma della prima tasca faringea. Nell'embrione di 7 settimane si invagina a formare uno stretto canale ad imbuto che andrà a costituire la porzione cartilaginea del condotto ed una settimana più tardi raggiunge la cavità dell'orecchio medio. Nel corso della 9<sup>a</sup> settimana un cordone epiteliale solido prolifera dal fondo del condotto primitivo portandosi internamente verso la parete inferiore della cavità timpanica da cui, al 5<sup>o</sup> mese di vita fetale, origina la porzione ossea del condotto. Il processo di cavitazione del condotto uditivo esterno inizia attorno al 5<sup>o</sup> mese e si completa nel corso del 6<sup>o</sup>. La definitiva ossificazione del condotto uditivo esterno si ha attorno ai 9 anni.

La membrana timpanica si forma attorno alla 4<sup>a</sup>-5<sup>a</sup> settimana grazie al contatto tra l'ectoderma del I arco branchiale e l'endoderma del recesso tubo-timpanico (1<sup>o</sup> tasca branchiale). Embriologicamente il timpano ha una triplice origine: lo strato epiteliale esterno è di

derivazione ectodermica, lo strato fibroso deriva dal mesoderma dei primi due archi branchiali e lo strato mucoso dall'endoderma del recesso tubo-timpanico. La maturazione inizia con l'accollamento dell'abbozzo del condotto uditivo esterno con il recesso tubo-timpanico, che porta alla formazione della membrana al di sotto del manico del martello. In una seconda fase, quando la cassa timpanica si ingrandisce, il manico del martello e la corda del timpano aderiscono alla membrana che, in questa fase maturativa, è costituita solo dalla pars tensa. In un secondo tempo si forma la pars flaccida contemporaneamente allo sviluppo dell'attico o recesso epitimpanico. La maturazione si completa alla 21ª settimana quando la membrana timpanica diviene evidente per la scomparsa del tappo epiteliale residuo al fondo del condotto uditivo. Alla nascita la membrana timpanica è obliqua e la sua inclinazione si riduce entro i primi due anni di vita<sup>9-53</sup>.

L'orecchio medio deriva, dopo la 3ª settimana, dal recesso dorsale della 1ª tasca branchiale; inizialmente la tuba e la cassa non sono separate e costituiscono insieme il recesso tubo-timpanico di Kölliker. Nella settimana successiva la cavità timpanica si ingrandisce in senso ventro-dorsale portandosi a livello della tasca branchiale. Nell'embrione di 7-8 settimane il segmento prossimale della cavità timpanica primitiva si trasforma in uno stretto canale che si apre nella faringe con un ostio rotondo, mentre il segmento distale si apre a formare la cavità timpanica definitiva, la cui espansione è completa attorno alla 30ª settimana. Lo sviluppo della cassa primitiva avviene in tre stadi: un primo, in cui si forma la porzione della cavità timpanica al di sotto del manico del martello, un secondo in cui si espande fino al collo del martello ed un terzo in cui si ha la formazione dell'attico. Gli ossicini, che hanno uno sviluppo autonomo, vengono avvolti dalla cassa timpanica solo successivamente. La cassa timpanica si forma, infatti, da una serie di prolungamenti o diverticoli che si insinuano e circondano gli ossicini. Ciascuno di questi diverticoli (anteriore, medio, superiore e posteriore) formeranno, rispettivamente, il recesso sopratimpanico, l'attico e le cellule della parte petrosa della mastoide, le cellule della parte squamosa della mastoide ed infine, l'ipotimpano, la fossetta della finestra rotonda, il sinus tympani e la metà inferiore della fossetta della finestra ovale. La cavitazione avviene nelle ultime settimane di vita intrauterina con il progressivo riassorbimento del mesenchima conservando il rivestimento epiteliale<sup>85</sup>. Lo sviluppo dopo la nascita avviene con la pneumatizzazione, che inizia con i primi atti respiratori, ed interessa dapprima l'antro, poi la mastoide ed infine la porzione petrosa che risulta definitivamente pneumatizzata alla pubertà. Tale evoluzione è regolata da fattori genetici ed ambientali.

L'embriogenesi della catena ossiculare inizia alla 4ª settimana. La testa del martello, l'apofisi breve e il corpo dell'incudine originano dal I arco branchiale, mentre il manico del martello, l'apofisi lunga dell'incudine, la sovrastruttura e la porzione timpanica della platina della staffa dal II. La porzione vestibolare della platina invece si sviluppa dalla capsula otica.

Alla 16ª settimana si realizza l'ossificazione iniziale di incudine e martello che si completa alla 32ª, mentre alla 18ª inizia quella della staffa da un focolo osseo posto sul versante timpanico della platina da cui progredisce formando le due branche in direzione del capitello che viene raggiunto nei feti di 21 settimane. Nelle settimane successive fino alla 38ª avvengono i processi di rimodellamento dei focolai di cartilagine residui all'interno delle branche. Tuttavia, negli ossicini rimangono dei focolai di cartilagine che tendono ad essere sostituiti da osso nel corso dell'infanzia o addirittura nell'età adulta<sup>6 72 124</sup>. Concluso l'assorbimento del mesenchima della cassa, gli ossicini rimangono liberi mentre dall'epitelio endodermico della cavità timpanica si formano i legamenti che sostengono la catena. Alla nascita le dimensioni e la forma della catena ossiculare non sono dissimili dall'adulto. Tuttavia, l'orecchio esterno ed il sistema timpano-ossiculare continuano ad evolversi durante i primi mesi di vita e resta tuttora controversa la questione degli effetti che il mesenchima presente nella cavità timpanica ha sulla trasmissione dello stimolo sonoro.

Per quanto riguarda la muscolatura intrinseca della cavità timpanica il muscolo tensore del timpano origina dalla cartilagine di Meckel che a sua volta deriva dal I arco branchiale, mentre, il muscolo stapedio si sviluppa dal II.

I muscoli peritubarici si sviluppano nel 3º mese di vita embrionale, la parte mediale della cartilagine tubarica nel 4º e quella laterale nel 5º. Nel corso del 3º mese la tuba è ben sviluppata, ma di solito non ben funzionante in quanto corta, beante ed orizzontalizzata; seguendo la crescita cranio-facciale essa diviene obliqua, lunga e normofunzionante.

La tuba è costituita da due porzioni funzionalmente e anatomicamente distinte: la parete ventrale rivestita da epitelio mucociliare e quella dorsale a epitelio squamoso<sup>102-105</sup>. Il sistema mucociliare della tuba si presenta già maturo alla nascita con una funzione di protezione e di clearance che inizia con la respirazione e la deglutizione mentre la maturazione della porzione dorsale rivestita da epitelio piatto segue la maturazione della muscolatura peritubarica e l'areazione dell'orecchio medio indicando che la sua funzione è quella ventilatoria<sup>71</sup>.

#### ASPETTI FUNZIONALI

La trasmissione del suono per via aerea diviene possibile con la cavitazione del condotto uditivo esterno

che  
con  
tim  
sidi  
ulti  
La  
fles  
duc  
dia  
me  
oss  
ma  
ma  
nel  
Ess  
lev  
cre  
Alt  
sio  
bra  
aur  
ma  
cur  
l'ei  
dif  
nat  
tra:  
cor  
e  
stii  
I  
sta  
me  
pa  
chi  
die  
La  
gr  
sol  
ti  
tin  
Di  
di  
vo  
ti  
za  
A  
pri  
ad  
pa  
so  
co  
tut  
se  
Il  
le

che avviene al quinto-sesto mese di vita intrauterina, con la clearance del liquido contenuto nella cassa timpanica e con il progressivo riassorbimento dei residui mesenchimali endotimpanici osservabile nelle ultime due settimane di gestazione.

La trasmissione del suono è poi influenzata dalla flessibilità delle pareti del condotto uditivo che si riduce nel tempo fino all'età di 9 anni circa, dal suo diametro e dalla sua lunghezza, dalla posizione della membrana timpanica e dall'ipomobilità della catena ossiculare. Il processo di ossificazione di quest'ultima inizia tra la sedicesima e la trentaduesima settimana, continua durante l'infanzia e a volte prosegue nell'età adulta<sup>44</sup>.

Essa è accompagnata da variazioni delle proprietà di leva della catena ossiculare, legate in particolare alla crescita dei processi lunghi di incudine e martello. Altro fattore che influenza l'efficacia della trasmissione è il rapporto tra l'area di superficie della membrana timpanica e l'area della platina della staffa che aumenta da circa 25:1 a circa 30:1 nella prima settimana di vita post-natale<sup>26 27</sup>. La morfologia delle curve timpanometriche registrate a cominciare dall'età neonatale è in genere piuttosto complessa e le difficoltà di interpretazione del timpanogramma neonatale sono correlate all'immaturità del sistema di trasmissione con particolare riferimento all'elevata compliance delle pareti del condotto uditivo esterno e alla conseguente vibrazione di quest'ultimo sotto stimolo<sup>42-44</sup>.

I primi timpanogrammi registrati nei neonati sono stati ottenuti con tono sonda di 220 Hz e successivamente con tono sonda multifrequenziale. La maggior parte dei timpanogrammi così registrati presenta picchi multipli, con riduzione progressiva sino a circa dieci giorni dopo la nascita.

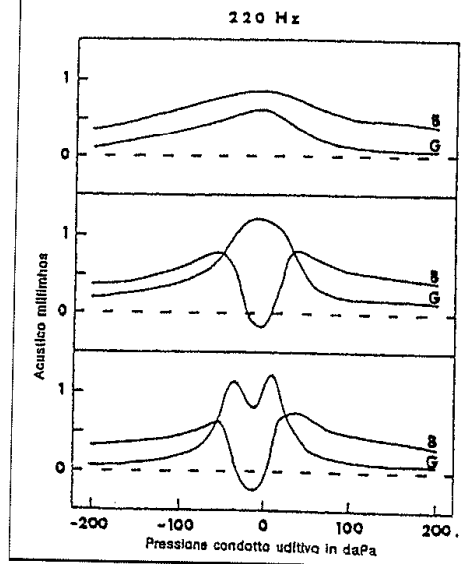
La Figura 1 mostra i timpanogrammi osservati in un gruppo di neonati da Kimelfarb et al.<sup>36</sup> con un tono sonda di 220 Hz, da cui risultano ugualmente presenti timpanogrammi di ammettenza a picco singolo e timpanogrammi a picco multiplo.

Durante l'esecuzione dell'esame alle alte frequenze di stimolazione è maggiore l'effetto dell'aumento di volume del condotto uditivo per la lassità delle pareti con conseguente maggiore influenza sulla reattanza del sistema (Tabb. 1a, 1b, Fig. 3).

A 226 Hz il 98% dei timpanogrammi ottenuti nella prima settimana passando da una pressione positiva ad una pressione negativa e il 71% di quelli ottenuti passando da una pressione negativa ad una positiva sono di differenti tipi (1B1G, 3B1G, 3B3G, 5B3G secondo Vanhuyse), mentre dal secondo mese di vita tutti i timpanogrammi sono del tipo 3B3G di Vanhuyse o più semplici<sup>116</sup>.

Il contributo dell'orecchio medio nello sviluppo delle funzioni cocleari è stato studiato sul modello ani-

Fig. 1. Timpanogrammi di suscettanza (B) e di conduttanza (G) a 220 Hz nei neonati distinti in tre gruppi 8-24 ore, 24-60 e 60-96 ore dalla nascita. I timpanogrammi più frequenti erano di tipo 1B1G; 3B1G; e 3B3G (da Kimelfarb et al.<sup>36</sup>).



male misurando il potenziale microfonico cocleare (CM) prodotto dalla stimolazione piezoelettrica diretta della staffa, comparato con quello generato dalla stimolazione acustica mantenendo integre le strutture dell'orecchio medio a diverse età. Il CM ottenuto attraverso la stimolazione della staffa è evocabile nell'animale da esperimento già dieci giorni dopo la nascita ovvero due giorni prima che si ottenga con la stimolazione acustica attraverso le strutture integre dell'orecchio medio<sup>121</sup>. In quest'ultima condizione, il CM si modifica maggiormente tra il 14° ed il 16° giorno, epoca in cui hanno luogo alcuni eventi maturativi essenziali quali il riassorbimento del mesenchima e la completa ossificazione degli ossicini. Dopo il 18° giorno la soglia del CM raggiunge valori sovrapponibili a quelli dell'adulto e le variazioni osservate in quest'intervallo di tempo sono imputabili alla maturazione dell'orecchio interno (Fig. 4). Complessivamente tra il 12° ed il 18° giorno di vita la soglia del CM generato con stimolazione acustica migliora di circa 75 dB. Comparando la stimolazione acustica con quella piezoelettrica sulla staffa, è stato dimostrato che l'immaturità dell'apparato di conduzione crea un innalzamento del CM di circa 25 dB tra il 10° ed il 14° giorno<sup>122</sup>.

Tabb. Ia e Ib. Percentuale di tipi timpanometrici di suscettanza (B) e di conduttanza (C) in base all'età, alla frequenza del tono sonda e della direzione della pressione da +/- (a) e -/+ (b) (da Holte et al. 37).

	Età (giorni) a					Età (giorni) b					
	1-7	11-22	26-47	51-66	103-133	1-7	11-22	26-47	51-66	103-133	
<b>226Hz</b>						<b>226Hz</b>					
1B1G	28	54	33	76	100	14	42	88	100	100	
3B1G	19	38	22	18	0	43	25	12	0	0	
3B3G	23	8	33	6	0	0	17	0	0	0	
5B3G	28	0	11	0	0	14	17	0	0	0	
0B1G	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
altri	1	0	0	0	0	28	0	0	0	0	
<b>450 Hz</b>						<b>450 Hz</b>					
1B1G	4	0	0	47	50	14	8	12	0	75	
3B1G	19	23	0	7	19	0	0	12	50	25	
3B3G	19	15	22	40	25	14	17	63	25	0	
5B3G	38	23	67	7	0	29	25	0	25	0	
0B1G	0	8	0	0	0	14	8	0	0	0	
altri	19	31	11	0	6	28	42	12	0	0	
<b>710 Hz</b>						<b>710 Hz</b>					
1B1G	4	8	44	53	81	0	42	25	0	50	
3B1G	4	8	0	13	6	0	8	50	50	50	
3B3G	0	0	11	13	0	0	8	0	0	0	
5B3G	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
0B1G	0	0	11	8	13	0	0	0	25	0	
altri	92	84	33	13	0	100	42	25	25	0	
<b>900 Hz</b>						<b>900 Hz</b>					
1B1G	0	0	33	25	38	0	0	0	0	0	
3B1G	0	0	0	33	44	0	0	0	25	40	
3B3G	0	0	11	0	0	0	0	0	0	0	
5B3G	0	0	0	0	0	0	10	0	0	0	
0B1G	0	0	11	8	12	0	0	0	0	0	
altri	100	100	44	33	6	100	90	100	75	50	

## La maturazione della coclea

### ASPETTI MORFOLOGICI

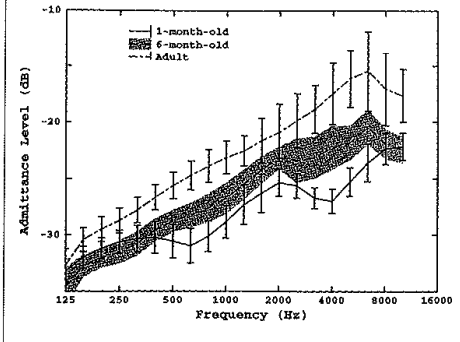
Lo sviluppo embriologico dell'orecchio interno inizia già alla 3ª settimana di vita intrauterina con la formazione dall'ectoderma del I arco branchiale del placode otico a livello della regione della vescicola rombencefalica. Rapidamente si forma una vescicola chiusa, detta otocisti, che si differenzierà in una parte ventrale da cui originano il sacco ed il canale cocleare ed una parte dorsale che formerà l'utricolo, i canali semicirculari ed il canale endolinfatico.

La membrana basilare si differenzia dall'organo di Kölliker, mentre la stria vascolare e la membrana di

Reissner si sviluppano dall'integrazione tra le cellule del canale cocleare e del mesenchima adiacente.

L'organo del Corti comincia a svilupparsi dalla 7ª settimana ed il primo segno della differenziazione è rappresentato dalla spiralizzazione. All'8ª settimana la coclea sarà costituita da un giro e mezzo, la settimana successiva da due giri e mezzo, mentre alla 16ª settimana raggiungerà la lunghezza adulta. Il dotto endolinfatico origina alla fine del I mese di vita embrionale sotto forma di un'invaginazione dell'otocisti. L'ossificazione della coclea inizia attorno alla 15ª settimana grazie a numerosi focolai presenti a livello del condotto uditivo interno, dell'acquedotto cocleare, del canale di Falloppio, della finestra ovale e rotonda, della fissula ante e post fenestram e si com-

Fig. 3. Valore medio di ammettanza  $\pm$  1 SD a 1 e 6 mesi di vita e in età adulta in funzione della frequenza del tono sonda. Nei bambini di 1 mese l'ammettanza presenta un progressivo aumento fatta eccezione che per le frequenze 700 Hz e circa 4 kHz ove i valori tendono a ridursi. Nell'adulto essa aumenta progressivamente fino a circa 8 kHz risultando più ampia che nei bambini in tutte le frequenze con una variabilità maggiore oltre 1 kHz (Keefe e Levi<sup>44</sup>).

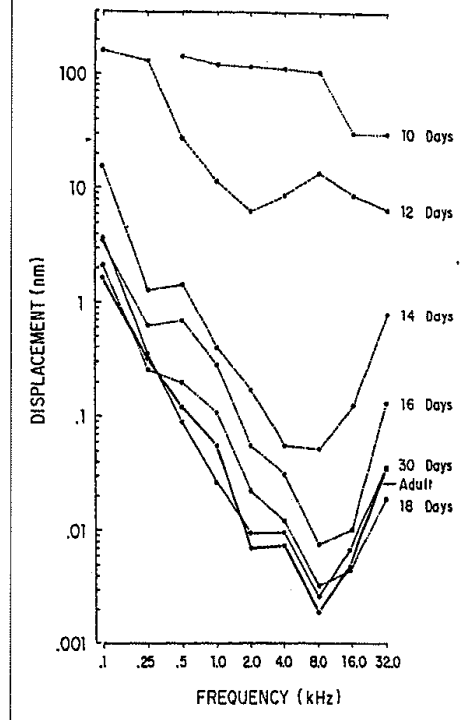


pleta alla 23<sup>a</sup> settimana. La capsula otica è costituita da osso encondrale ricoperto da uno strato pericondrinale ad eccezione di piccoli focolai cartilaginei, il più tipico dei quali è a livello della fessura ante fenestram. Attorno alla 18<sup>a</sup> settimana iniziano la canalizzazione del tunnel di Corti e la formazione degli spazi di Nuel. I primi segni di differenziazione della stria vascolare si hanno attorno alla 11<sup>a</sup> settimana, mentre le cellule marginali, intermedie e basali che la compongono si differenziano dalla 17-18<sup>a</sup> settimana fino alla 21<sup>a</sup>, ovvero una settimana dopo l'apertura del tunnel del Corti. Nakai e Hilding<sup>73</sup> sostengono che lo sviluppo sarebbe completo già al 6° mese di età gestazionale; altri spostano il completamento della maturazione ai mesi successivi. È in ogni caso opinione comune che tra il 7° ed 9° mese lo sviluppo istologico della coclea sia completo<sup>12 13 84 94</sup>.

L'impiego del microscopio elettronico ha consentito di studiare le caratteristiche della differenziazione del neuroepitelio, della ciliogenesi e della sinaptogenesi.

All'inizio dello sviluppo la vescicola otica da cui origina l'organo del Corti è composta da epitelio pseudomembranoso disposto su due o tre strati. Attorno alla 10<sup>a</sup> settimana l'epitelio sensoriale è indifferenziato e tutte le cellule sono fornite di microvilli e di un chinociglio. Gli studi sul topo hanno dimostrato che la maggior parte delle mitosi è già avvenuta al 14° giorno di vita embrionaria, corrispondente approssimativamente alla 6-7<sup>a</sup> settimana per l'uomo. L'epitelio neurosensoriale deriva dall'orga-

Fig. 4. Maturazione del potenziale microfonicococleare (CM) nel gerbilo valutata stimolando meccanicamente la staffa a diversi giorni dalla nascita. Sull'asse delle ordinate è rappresentato lo spostamento della staffa espresso in nanometri (nm) necessario per ottenere un CM di 1,5  $\mu$  V RMS. Il CM diviene misurabile al 10° giorno dalla nascita ed è in questa fase limitato per il range di frequenze 0,5-32 kHz. La soglia del CM rimane costante fino a 8 kHz richiedendo uno spostamento della staffa di circa 110 nm, quindi l'ampiezza decresce tra 8 e 16 kHz per tornare costante tra 16 e 32 kHz con un valore del CM di circa 10 dB inferiore. Dal 12° giorno il CM è osservabile per tutte le frequenze tra 0,10-32 kHz. Dal 14° giorno il CM assume un andamento a «V» tipico dell'adulto e viene evocato attorno a 4-8 kHz. Dal 18° al 30° giorno il CM viene evocato da uno spostamento della staffa inferiore rispetto all'adulto cui si sovrappone in epoche successive (da Woolf e Ryan<sup>121</sup>).



no di Kölliker, composto da due creste di cellule o colonne di cui una interna ed una esterna (Fig. 5). Le cellule ciliate e di sostegno si differenziano a partire dall'11<sup>a</sup> settimana dalle cellule della porzione giunzionale situata tra le due colonne dell'organo di Kölliker (Fig. 6).

La maturazione delle cellule ciliate interne è più pre-

Fig. 5. Sviluppo dell'organo di Kölliker: nell'embrione di ratto di 6 giorni (4 mesi nell'uomo) si osserva il tunnel di Corti (T) ancora incompleto; le cellule di Corti (C) ancora incomplete; le cellule dei pilastri (P), le cellule ciliate e di Deiters sono ancora indifferenziate.

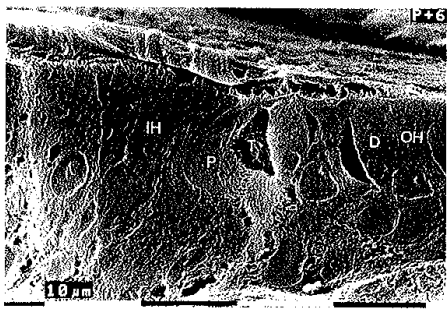
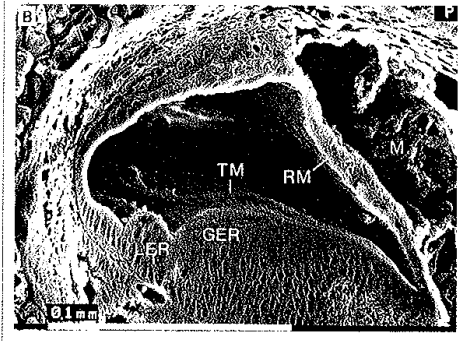


Fig. 6. Organo di Kölliker: nel ratto di 14 giorni di vita embrionaria (7 settimane per l'uomo): si osservano le cellule delle colonne interne (GER) ed esterne (LER). La membrana tectoria TM ricopre solo la colonna interna e la membrana di Reissner (MR) è spessa ed indifferenziata.



coce e si caratterizza per la formazione di ciuffi di stereociglia sul polo apicale ben distinti dai microvilli delle cellule di sostegno. Dopo la 14<sup>a</sup> settimana le cellule ciliate interne assumono la disposizione a V slargata, ben visibile già alla 18<sup>a</sup>, mentre le ciglia delle cellule ciliate esterne completano il loro sviluppo attorno alla 22<sup>a</sup> disponendosi a W slargata ed in ordine crescente dalla prima alla quarta fila. In questo stesso periodo dell'ontogenesi è ancora ben visibile l'organo di Kölliker che nelle settimane successive tende a regredire liberando le cellule dei pilastri interni e la membrana tectoria, il cui sviluppo, probabilmente, è uno dei fattori che regolano la crescita e il riarrangiamento delle stereociglia specialmente per

le cellule ciliate esterne<sup>51</sup>. La differenziazione delle cellule sensoriali inizia e si completa più precocemente nella porzione basale della coclea rispetto all'apicale, tanto da far ipotizzare che abbiano una crescita indipendente<sup>95</sup>.

Già Bredberg<sup>12</sup> osservò una sovrapproduzione delle cellule sensoriali nel corso dell'embriogenesi in particolare delle cellule ciliate esterne della porzione apicale tra la 14<sup>a</sup> e la 20<sup>a</sup> settimana. Queste osservazioni sono state confermate da studi al microscopio elettronico a scansione. Studi successivi sulle coclee di ratti esposti in epoca neonatale a farmaci ototossici od a rumore hanno consentito di ipotizzare che l'eccesso di cellule sia alla base della maggiore capacità riparativa della coclea in tale epoca<sup>21 111</sup>.

Alla 30<sup>a</sup> settimana lo sviluppo morfologico della coclea è tale da consentirne la funzione (comparsa del potenziale microfonico cocleare). Tuttavia nelle settimane successive e dopo la nascita hanno luogo fenomeni maturativi che riguardano principalmente le cellule ciliate esterne, le cellule di sostegno (di Deiters e di Hensen), e l'allargamento del tunnel di Corti.

L'innervazione si sviluppa a partire dalla 7<sup>a</sup> settimana quando compaiono delle ramificazioni periferiche delle cellule gangliari verso l'organo di Kölliker, entrando a contatto con la superficie basale delle cellule ciliate indifferenziate. Con il progredire della maturazione, nel polo basale delle cellule ciliate interne sono presenti sia le sinapsi afferenti che efferenti, mentre in quelle esterne si osservano solo le afferenti. Attorno alla 20<sup>a</sup> settimana a contatto con il polo basale delle cellule ciliate interne si osservano solo le sinapsi afferenti, mentre le fibre efferenti si retraggono per entrare a contatto con le prime. Le cellule ciliate esterne inizialmente hanno solo la sinapsi afferente, che più tardi è sostituita da quella efferente nel polo basale. Il rimodellamento dell'orecchio interno come quello delle vie uditive retrococleari e delle strutture ossee avviene attraverso un processo di apoptosi. In questa fase circa il 25% dei neuroni cocleo-vestibolari vanno incontro a morte cellulare programmata<sup>8</sup>. I primi studi su colture cellulari organotipiche avevano fatto supporre che già l'otocisti potesse produrre delle molecole che come segnali fossero in grado di orientare lo sviluppo gangliare<sup>95</sup>. Più recentemente è stata osservata la trascrizione di un mRNA che codifica delle proteine, le cosiddette neurotrofine, quali la BDNF o NT3, che sembrano giocare un ruolo decisivo nella differenziazione dei neuroni vestibolari e cocleari<sup>32 123</sup>.

Recentemente Sato et al.<sup>104</sup> hanno studiato in modo dettagliato lo sviluppo morfologico postnatale dell'organo del Corti sul gatto, in cui peraltro, lo sviluppo è più tardivo rispetto all'uomo. Essi hanno esaminato le variazioni qualitative e quantitative delle principali componenti della partizione cocleare nel gatto in differenti epoche di accrescimento e hanno

co  
l'  
nr  
g  
k  
b  
n  
le  
su  
p  
è  
p  
p  
lc  
d  
si  
n  
si  
e  
k  
(  
n  
ir  
M

Tab. II. Sono indicati la lunghezza della membrana basilare (mm) e l'apertura del Tunnel di Corti (espresso in % rispetto alla lunghezza complessiva della membrana basilare) in considerazione dell'età gestazionale e dell'età postnatale (da Sato et al. 1999).

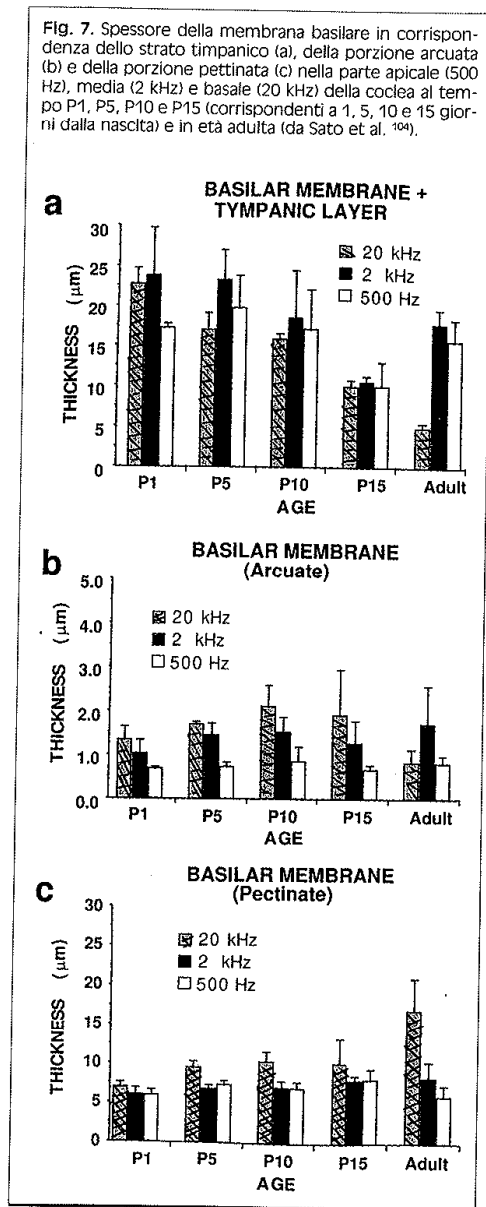
	Età postnatale	Età gestazionale	Lunghezza della membrana basilare (mm)	Apertura del tunnel di Corti (% MB)
S1	0	64	23,9	46
S2	0	64	23,2	65
S3	0	66	25,3	75
S4	1	66	22,6	59
S5	1	67	23,0	74
S5	1	67	24,4	70
S6	1	67	23,7	80
S7	1	67 o 68	22,5	76
S8	1	68	24,1	71
S9	2	68	21	72
S10	2	68	23,2	73
S11	2	70	23,5	100
S12	3	64	24,2	70
S13	3	66	24,0	78
S13	3	66	24,5	78
S14	4	64	22,5	84
S15	4	66	24,8	93
S16	5	66	23,2	97
S17	5	67 o 68	23,8	100
S18	6	65 o 66	24	100

Media  $23,5 \pm 1,07'$

\* esclusi S11, S17 e S18 che avevano il tunnel di Corti completamente aperto.

confrontato i dati ottenuti con quanto osservato nell'animale adulto in corrispondenza di tre zone della membrana basilare (20%, 60% ed 85% della sua lunghezza), corrispondenti alle frequenze di circa 20 kHz, 2 kHz e 0,5 kHz, rispettivamente nella porzione basale, media ed apicale dell'organo del Corti. Alla nascita la lunghezza della membrana basilare è simile a quella osservata nell'adulto (Tab. II), mentre il suo spessore decresce marcatamente a livello della porzione basale. In particolare, la membrana basilare è stata misurata a livello della porzione arcuata (sopra cui si trova l'organo del Corti), della porzione pettinata (laterale al tunnel del Corti) e a livello dello strato timpanico (al di sotto della porzione arcuata della membrana basilare). Quest'ultimo risulta di spessore maggiore alla nascita a tutti i livelli esaminati, ed in particolare nella porzione basale corrispondente a 20 kHz, mentre la pars arcuata tende ad essere più sottile a 20 kHz e più spessa a 2 kHz e 0,5 kHz. Infine, la pars pettinata, nella porzione basale (20 kHz), presenta uno spessore significativamente maggiore nell'adulto, mentre rimane sostanzialmente invariata a livello dei giri medio ed apicale (Fig. 7). Mentre la porzione basale del tunnel del Corti appa-

re canalizzata alla nascita, quella apicale è obliterata e si canalizza cinque giorni dopo la nascita. La sua sezione aumenta proporzionalmente all'età fino alla 15ª giornata, per ridursi poi lievemente nell'adulto (Fig. 8). Tali variazioni sono attribuibili all'allungamento ed alle modificazioni di forma delle cellule dei pilastri. Lo spazio di Nuel (compreso tra i pilastri esterni e la prima fila delle cellule ciliate esterne) aumenta progressivamente di dimensioni nelle tre regioni studiate fino a 15 giorni dopo la nascita e si riduce in modo consistente nell'adulto per fenomeni maturativi delle cellule di Deiters (Fig. 9). Per quanto concerne le cellule sensoriali dell'organo del Corti, le cellule ciliate interne non subiscono variazioni significative in lunghezza e forma mentre la loro angolazione rispetto alla membrana basale aumenta progressivamente fino all'età adulta (Fig. 10). Le cellule ciliate esterne nel periodo postnatale si allungano principalmente nelle porzioni mediale ed apicale della coclea (2 kHz e 500 Hz), mentre la loro lunghezza si riduce dalla nascita fino alla 5ª giornata per mantenersi invariata (Fig. 11). Sato et al.<sup>104</sup> hanno osservato, inoltre, che le cellule di Claudius sono marcatamente più corte nelle coclee in accrescimen-



to rispetto all'adulto. Inoltre, alla nascita sono presenti dei pilastri marginali, collocati esternamente alle cellule di Deiters, adiacenti alla terza fila di cellule ciliate esterne, che scompaiono nel corso della ma-

turazione e sono completamente assenti nella coclea dell'adulto.

Nel modello sperimentale, pertanto, i processi maturativi dopo la nascita riguardano soprattutto le porzioni mediale ed apicale della coclea con la canalizzazione dello spazio di Nuel e del tunnel di Corti, l'allungamento delle cellule ciliate esterne e la perdita dei pilastri marginali. Il completamento di questi eventi caratterizza la rapida maturazione delle risposte funzionali osservate.

#### ASPETTI FUNZIONALI

La maturazione dei processi attivi endococleari che dipendono dalle cellule ciliate esterne, dalle strutture sinaptiche e perineurali («secondo filtro») è rappresentata dall'evoluzione delle curve di sintonia e dalle modificazioni osservate nelle otoemissioni acustiche spontanee (SOAEs) ed evocate da transienti (TEOAE) e prodotti di distorsione (DPOAE); in particolare attraverso queste ultime che sono registrabili nei neonati a termine in una percentuale elevata di casi, che raggiunge il 100% dei neonati <sup>11</sup>.

Per quanto concerne le SOAEs, esse possono essere registrate a partire dalla 33<sup>a</sup> settimana. Complessivamente la prevalenza delle SOAEs varia dal 35 al 78% senza sostanziali differenze rispetto a quella riscontrata nell'adulto e senza differenze di lato e di sesso. L'ampiezza, invece, risulta maggiore nei neonati a termine e pre-termine rispetto agli adulti e nelle femmine rispetto ai maschi. È stato osservato, inoltre, che nella maggior parte dei casi le SOAEs sono più ampie per le frequenze comprese tra 3000 e 4000 Hz <sup>68</sup> mentre negli adulti per le frequenze 1000 e 2000 Hz <sup>391</sup>. Le otoemissioni evocate da transienti (TEOAEs) sono registrabili fin dalla 30-33<sup>a</sup> settimana e la loro presenza è un sicuro indice di maturità funzionale delle cellule ciliate esterne. L'ampiezza delle TEOAEs aumenta con l'età gestazionale e rimane maggiore che nell'adulto anche nel neonato a termine e nella prima infanzia (Figg. 12, 13) <sup>48 68 75</sup>. Lo spettro delle TEOAEs nel pretermine presenta significative differenze rispetto al neonato a termine modificandosi nel corso del primo mese di vita fino ad un anno di età con una maggiore rappresentazione delle frequenze medio-acute e successivamente delle basse, in accordo con lo sviluppo morfologico dell'organo del Corti <sup>11 46 75</sup>. In epoca prenatale e neonatale si osservano differenze inter-sesso significative di ampiezza e di contenuto spettrale sia delle SOAEs che delle TEOAEs e DPOAEs (Fig. 14), probabilmente in relazione al maggior numero di cellule ciliate esterne presenti nella coclea maschile che peraltro è di circa il 15% più lunga <sup>70</sup>. Le variazioni dello spettro e dell'ampiezza delle TEOAEs come delle SOAEs sono state osservate fino all'età di 6 anni, ed è ipotizzabile che queste siano legate più che a fenomeni maturativi dei processi



Fig. 8. Sezione del tunnel del Corti espressa in  $\mu\text{m}^2$ , nella parte apicale (500 Hz), media (2 kHz) e basale (20 kHz) della coclea al tempo P1, P5, P10 e P15 (corrispondenti a 1, 5, 10 e 15 giorni dalla nascita) e in età adulta. L'area aumenta durante la maturazione postnatale in particolare in P15, per ridursi lievemente nell'adulto (da Sato et al. <sup>104</sup>).

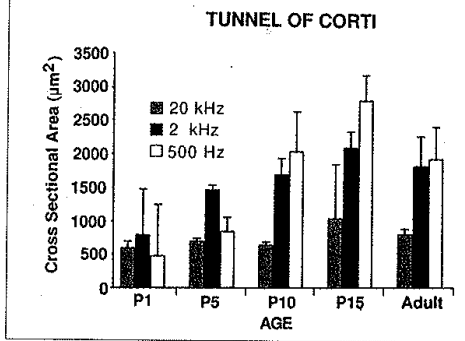
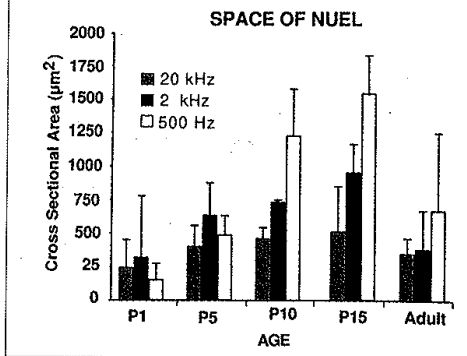


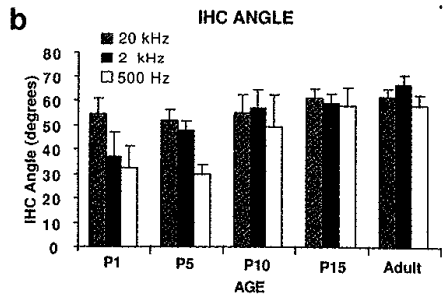
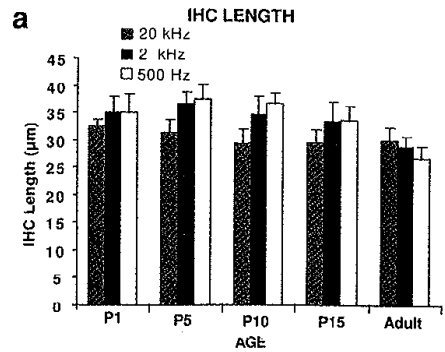
Fig. 9. Sezione dello spazio di Nuel (compreso tra i pilastri esterni e la prima fila delle cellule cigliate esterne), espressa in  $\mu\text{m}^2$ . Nella parte apicale (500 Hz), media (2 kHz) e basale (20 kHz) della coclea al tempo P1, P5, P10 e P15 (corrispondenti a 1, 5, 10 e 15 giorni dalla nascita) e in età adulta. L'area aumenta durante la maturazione postnatale in particolare in P15, per ridursi lievemente nell'adulto analogamente al tunnel del Corti (da Sato et al. <sup>104</sup>).



attivi della coclea, che alla nascita sono in gran parte completi, a modificazioni morfologiche dell'orecchio medio ed esterno. In particolare l'aumento di calibro del condotto uditivo esterno, modifica la frequenza di risonanza che si sposta da 5000-7000 Hz nel neonato a 3000 Hz dai tre anni di vita in poi <sup>43</sup>.

Fig. 10. Lunghezza delle cellule cigliate interne (a) compresa tra il polo apicale (ad esclusione delle stereociglia) e il polo basale nella parte apicale (500 Hz), media (2 kHz) e basale (20 kHz) della coclea al tempo P1, P5, P10 e P15 (corrispondenti a 1, 5, 10 e 15 giorni dalla nascita) e in età adulta. Essa rimane sostanzialmente invariata a 20 kHz mentre si riduce lievemente nell'adulto nella porzione medio-apicale (2 kHz e 500 Hz).

L'angolo compreso tra l'asse longitudinale delle cellule cigliate interne e la membrana basilare (b) si modifica nel corso della maturazione in particolare nella porzione medio-apicale della coclea (da Sato et al. <sup>104</sup>).



Anche la verticalizzazione della membrana timpanica e la mobilità degli ossicini contribuiscono a modificare le caratteristiche delle OAEs <sup>43 45 109</sup>. L'ampiezza delle TEOAEs è risultata significativamente maggiore in presenza delle SOAEs. Questo dato è di supporto all'ipotesi che la maggiore ampiezza delle TEOAEs nei neonati sani sia in relazione alla registrazione concomitante delle SOAEs. L'ottima definizione della risposta con otoemissioni acustiche evocate che si ottiene nei neonati è uno dei motivi del loro impiego nell'ambito dello screening audiologico neonatale <sup>11 48 81</sup>. Nel neonato a termine il pattern di ampiezza dei prodotti di distorsione

Fig. 11. Lunghezza delle cellule ciliate esterne (a) compresa tra il polo apicale (ad esclusione delle stereociglia) e il polo basale nella parte apicale (500 Hz), media (2 kHz) e basale (20 kHz) della coclea al tempo P1, P5, P10 e P15 (corrispondenti a 1, 5, 10 e 15 giorni dalla nascita) e in età adulta. Essa aumenta con l'età in particolare nella regione apicale (500 Hz). La larghezza delle cellule ciliate esterne si riduce nelle porzione medio apicale (2000-500 Hz) subito dopo la nascita, quindi rimane sostanzialmente invariata (da Sato et al. <sup>104</sup>).

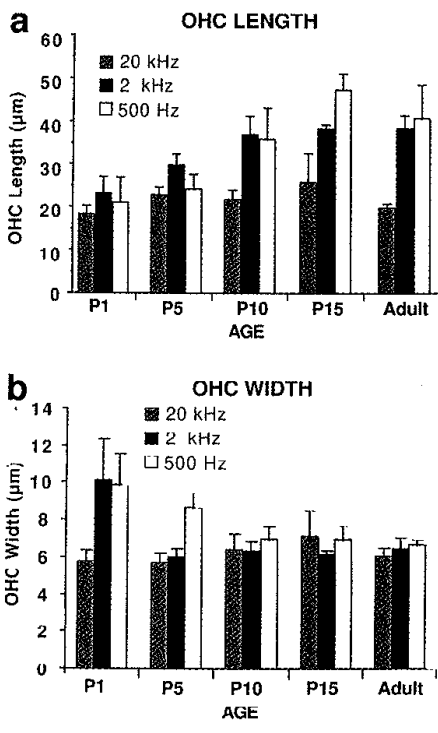


Fig. 12. Le otoemissioni acustiche evocate (A) registrate in un nato pretermine alla 33 settimana (1) sono assai più ampie (16,7 dB SPL) che in un giovane adulto normoacustico (11 dB SPL) (2). Anche lo spettro è molto più ampio nel pretermine (B) (da Morlet et al. <sup>68</sup>).

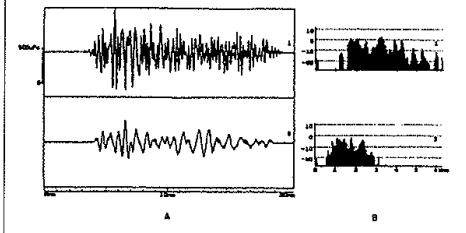
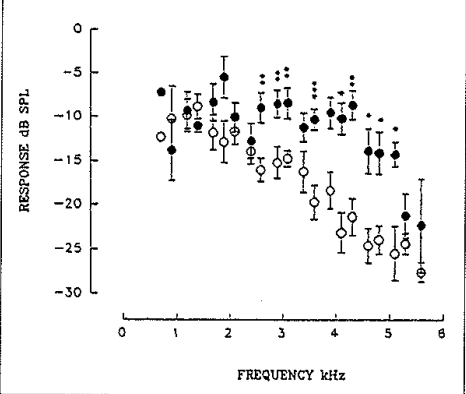


Fig. 13. Ampiezza media dello spettro  $\pm 1$  SD delle otoemissioni acustiche evocate ottenuta in 17 neonati pretermine di età gestazionale di 36 settimane ( $\bullet$ ) e in 17 adulti normoacustici ( $\circ$ ). La maggiore differenza è osservabile tra 2,5 e 5 kHz (da Morlet et al. <sup>68</sup>).

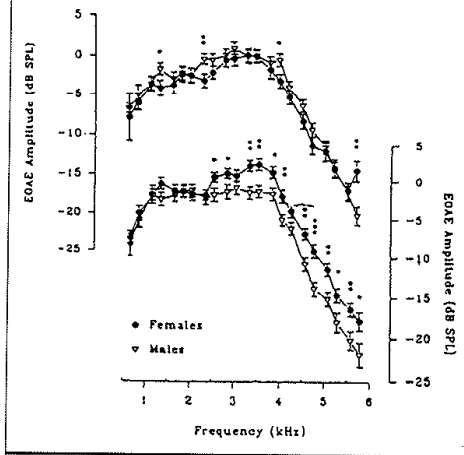


(DPOAEs) in funzione dell'intensità di stimolo e del rapporto del rapporto  $f2/f1$  è simile all'adulto <sup>1</sup>. Complessivamente, gli studi condotti sui bambini mediante otoemissioni acustiche hanno confermato la maturità delle funzioni cocleari alla nascita <sup>96</sup>. È noto che l'apparato uditivo mantiene a tutti i livelli una specificità in frequenza («tuning») che si sviluppa nel corso della maturazione. La rappresentazione grafica di questo fenomeno è la curva di sintonia («Tuning curves») che si ottiene sperimentalmente dalla registrazione dell'attività elettrica delle singole fibre dell'VIII nervo cranico. Nell'uomo le curve di sintonia possono essere estrapolate mediante tests psicoacustici ed elettrofisiologici. Recenti studi con

tests psicoacustici e mediante registrazione dei potenziali evocati uditivi hanno dimostrato che la specificità in frequenza a 6 mesi corrisponde a quella caratteristica dell'adulto per tutte le frequenze. Allo scopo di valutare isolatamente la maturazione della risoluzione in frequenza nella coclea sono state valutate le «Suppression Tuning Curves» (STC) dei DPOAEs, in altre parole l'intensità necessaria ad un terzo tono presentato assieme ai primari ( $f1$  e  $f2$ ) per ridurre od aumentare l'ampiezza dei DPOAEs. Gli studi eseguiti con questa metodica hanno dimostrato che le curve di sintonia della coclea umana sono mature alla nascita o prima, per le frequenze basse, medie ed elevate in quanto le caratteristiche delle curve

di  
li  
qu  
de  
Il  
ne  
alt  
ce  
la  
l'a  
sil  
co  
La  
ini  
de  
ele  
ch  
le  
tor

Fig. 14. Differenze intersesso delle otoemissioni acustiche evocate (● femmine; > maschi) ottenute alla 34<sup>a</sup> (grafico superiore) e alla 39<sup>a</sup> settimana di età concezionale (grafico inferiore). Le differenze spettrali sono più evidenti alla 39<sup>a</sup> settimana per le frequenze medio alte (da Morlet et al. <sup>69</sup>).



di sintonia dopo soppressione (DPOAEs STC), quali la morfologia, l'ampiezza, la pendenza e la frequenza caratteristica sono sovrapponibili a quelle dell'adulto <sup>2</sup> (Fig. 15).

Il fatto che la risoluzione frequenziale sia matura nel neonato a termine fa supporre che siano maturi anche altri processi ad essa correlati, quali la motilità delle cellule ciliate esterne, la capacità di mantenere il potenziale endococleare, l'organizzazione spaziale in frequenza della coclea <sup>4</sup>.

Durante la maturazione, la specificità frequenziale («Tuning») della coclea si modifica secondo la teoria dello «shifting place», per la quale la porzione basale, che inizialmente trasduce le basse frequenze, gradualmente sposta la frequenza caratteristica verso le alte frequenze di circa mezza o un'ottava. Tale processo inizia nel III trimestre e si completa attorno alla 35<sup>a</sup> settimana ed è stato messo in relazione con l'aumento di rigidità e di massa della membrana basilare <sup>97</sup> e con il completamento dell'amplificazione cocleare <sup>26</sup>.

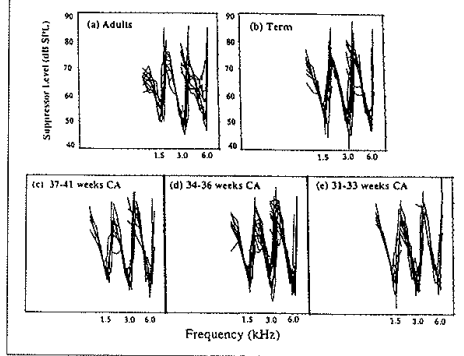
La maturazione delle strutture preneurali della coclea inizia attorno alla 12<sup>a</sup> settimana con la formazione delle sinapsi afferenti ben visibili al microscopio elettronico a livello delle cellule ciliate interne, tanto che si è ipotizzato un ruolo trofico sullo sviluppo delle cellule ciliate da parte degli stessi neurotrasmettitori sinaptici <sup>52</sup>.

Più recentemente è stato dimostrato che le neurotrofine (NGF, BDNF, NT 3/4/6) sono coinvolte nella differenziazione e nello sviluppo dei neuroni del ganglio spirale e delle cellule ciliate <sup>112 123</sup>. La differenziazione neuroepiteliale e sinaptica è all'origine, come già detto, della precoce elicibilità delle otoemissioni acustiche con ampiezze maggiori che nell'adulto <sup>127 192</sup>.

La sinaptogenesi della via efferente è fondamentale per la maturazione dei meccanismi attivi cocleari. Il sistema olivo-cocleare mediale è composto da neuroni mielinnizzati che originano dai nuclei mediali del complesso olivare superiore ed innervano le cellule ciliate esterne, principalmente controlaterali <sup>67 117</sup>. Le prime ed immature sinapsi tra le cellule ciliate esterne e il sistema efferente sono state osservate tra la 20<sup>a</sup> e la 22<sup>a</sup> settimana. Pujol et al. <sup>90</sup> hanno sostenuto che l'acquisizione della capacità di discriminazione in frequenza della coclea corrisponde al periodo di maturazione dell'innervazione efferente, sulla base di numerose osservazioni degli effetti dell'ablazione delle proiezioni efferenti.

Il ruolo del sistema efferente sulla contrattilità delle cellule ciliate esterne è tuttora discusso. He <sup>35</sup>, in uno studio condotto su colture cellulari isolate di animali alla nascita, ipotizza che l'elettromotilità delle cellule ciliate esterne sia il risultato di un processo intrinseco non influenzato dall'innervazione efferente. Morlet et al. <sup>68</sup>, comparando le otoemissioni acustiche evocate registrate con e senza stimolazione controlaterale fino a 70 dB SPL nei neonati pretermine e negli adulti, avevano osservato che l'effetto inibitorio del sistema efferente non era funzionante nei pretermine in rapporto alla immaturità delle sinapsi o

Fig. 15. Curve di sintonia alle diverse età per frequenze di f2 1,5, 3 e 6 kHz. La loro morfologia non subisce sostanziali modificazioni con l'età, ma nei neonati a termine si apprezzano minori variazioni interindividuali rispetto agli adulti (da Abdala C. <sup>2</sup>).



dei nuclei del complesso olivare superiore. Per evidenziare le possibili differenze tra maturazione della porzione strettamente cocleare e le sinapsi tra cellule ciliate e neuroni, Eggermont et al. <sup>29</sup> hanno studiato le correlazioni, in termini di modificazioni di latenza, dei DPOAEs e l'onda I dell'ABR, che rappresenta il potenziale d'azione del nervo VIII ovvero delle strutture sinaptiche. Attraverso una serie di relazioni matematiche, questi autori hanno calcolato il tempo di trasporto frequenza-specifico della coclea («*cochlear travel time*») correlando i DPOAEs e l'onda I dell'ABR, prendendo come riferimento il tempo di trasmissione nel range frequenziale tra 10 e 11 kHz in un gruppo di neonati pretermine, neonati a termine e di adulti normali. I valori delle DPOAEs sono risultati sostanzialmente sovrapponibili in tutti i neonati sia pretermine sia a termine, ad eccezione di quelli nati tra la 30-33<sup>a</sup> settimana, a causa di probabili deficit trasmissivi e negli adulti oltre i 3 kHz, a causa dei processi maturativi dell'orecchio medio ed esterno. Ciò fa ritenere che la coclea maturi funzionalmente prima della 35<sup>a</sup> settimana d'età concezionale (Fig. 16). L'incremento dei valori frequenza-specifici di latenza dell'onda I oltre i 6 kHz fa supporre che la maturazione delle sinapsi tra il nervo e le cellule ciliate e delle strutture preneurali a livello della regione basale della coclea oltre i 6 kHz sia ritardata (Fig. 17).

### Maturazione delle vie uditive retrococleari

I somi dei neuroni delle vie uditive, sebbene di piccole dimensioni, sono presenti alla 20<sup>a</sup> settimana di età gestazionale e raggiungono le dimensioni adulte a 6-12 mesi di vita <sup>64</sup>. Tuttavia gli indici di maturazione delle vie uditive non sono rappresentati solo dalle dimensioni e dallo sviluppo dei somi neuronali ma dalla mielinizzazione, dall'assogènesi e dalla maturazione delle altre strutture amieliniche <sup>69-87</sup>. Embriologicamente, i neuroni di I e II tipo del ganglio spirale si distinguerebbero nel ratto albino dopo 18 giorni dalla nascita <sup>86</sup>, mentre nel gatto le cellule di I tipo si osserverebbero alla nascita. In entrambe le specie, le dimensioni dei somi aumentano nel corso del primo mese di vita con la diminuzione della densità cellulare a livello del ganglio e l'aumento del rapporto nucleo/citoplasma. Inoltre, le cellule di I tipo della via afferente dal giro basale maturerebbero prima di quelle afferenti del giro apicale <sup>98</sup>. Attorno alla 26<sup>a</sup> settimana nella porzione prossimale del nervo cocleare sono visibili i nuclei rotondegianti degli oligodendrociti disposti in file attorno agli assoni. Nel corpo trapezoide piccoli fascicoli di pallidi assoni sono avvolti da nuclei gliali, mentre a livello del lemnisco laterale sono visibili aggregati di

Fig. 16. Tempo di transito cocleare delle DPOAEs nel corso della maturazione normalizzato per quello osservato per frequenze di f<sub>2</sub> di 10-11 kHz e correlato con i valori adulti dell'onda elettrococleografica N1 e con l'onda I dell'ABR. I tempi di transito cocleare delle DPOAEs sono ridotti negli adulti oltre i 3 kHz, mentre sono lievemente aumentati nei neonati di 30-33 settimane probabilmente per la coesistenza di una lieve ipocusia trasmissiva (da Eggermont et al. <sup>29</sup>).

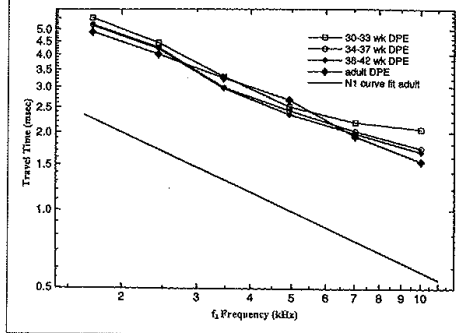
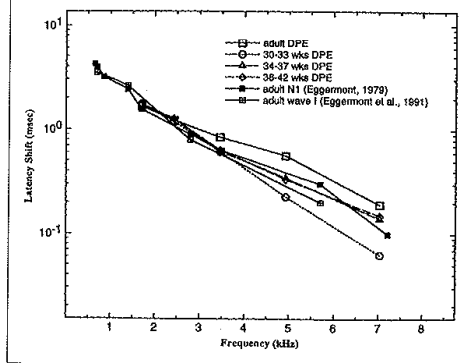


Fig. 17. Comparando le differenze in latenza tra regioni cocleari distanziate di un'ottava, ottenute con le DPOAEs e l'onda I dell'ABR, si osserva come le differenze in latenza stimate con le DPOAEs sono maggiori rispetto a quelle valutate con l'onda I. A 7 kHz gli adulti presentano valori maggiori dei neonati per quanto attiene le DPOAEs mentre presentano valori inferiori rispetto ai neonati per quanto riguarda l'onda I. Ciò consente di concludere che a 35 settimane circa la coclea è matura (vedi DPOAEs) mentre la maturazione delle sinapsi tra cellule ciliate e nervo uditivo e delle componenti preneurali del giro basale della coclea (vedi onda I) non sono ancora mature specie per le regioni deputate alla trasduzione delle frequenze superiori a 6 kHz (da Eggermont et al. <sup>29</sup>).



o)  
A  
ri  
p)  
Il  
nr  
di  
65  
le  
ni  
Ir  
gr  
ci  
la  
zi  
A  
ra  
tr  
ar  
M  
tr  
di  
cc  
pi  
l'  
se  
os  
te  
sé  
tu  
at  
li  
ce  
ne  
N  
di  
no  
qu  
fir  
na  
tr  
l)  
no  
ra  
ir  
zi  
l'  
de  
ri  
cc  
a  
ce  
de  
de

oligodendrociti lungo i grossolani fascicoli di assoni. Alla 29<sup>a</sup> settimana gli assoni del nervo cocleare sono rivestiti da un sottile velo di mielina e più in alto nel ponte è visibile il complesso olivare superiore.

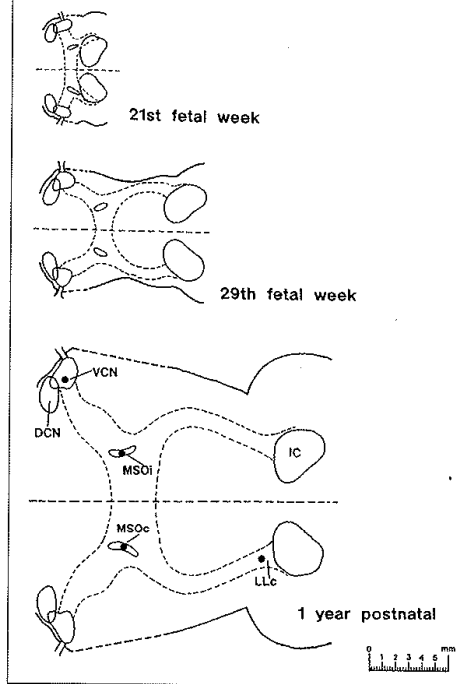
Il corpo trapezoidale è rivestito da una sottile guaina mielinica. Tuttavia, ancora alla 26<sup>a</sup> settimana, l'entità della mielinizzazione è minore che nei nuclei motori<sup>38 65</sup>. Nella porzione rostrale del ponte il lemisco laterale è ben visibile rispetto alle altre strutture non mielinizzate con il tipico aspetto intrecciato dei fascicoli. Infine, alla 29<sup>a</sup> settimana, la mielinizzazione ha luogo anche a livello delle fibre commissurali che si decussano nel collicolo inferiore controlaterale. Dopo la 29<sup>a</sup> settimana aumenta la densità della mielinizzazione lungo tutte le vie uditive<sup>38 58 65</sup>.

Anche il periodo perinatale è caratterizzato da una rapida crescita delle vie uditive la cui lunghezza si triplica tra la 21<sup>a</sup> settimana di vita fetale e il primo anno d'età<sup>66</sup> (Figg. 18 e 19).

Matshke et al.<sup>58</sup> hanno eseguito un'analisi volumetrica delle vie uditive ed hanno valutato l'incremento di volume del nucleo cocleare ventrale, dorsale, del collicolo inferiore e del corpo genicolato mediale nel pretermine nel neonato a termine, nel lattante fino all'adulto (Tab. III). Misurando la densità ottica delle sezioni eseguite a livello di queste strutture, è stato osservato che la mielinizzazione avviene rapidamente nel primo anno di vita. Successivamente, pur proseguendo il processo di mielinizzazione, si osserva una apparente riduzione della sua entità, che è però attribuibile all'aumento relativo delle strutture amieliniche (sinapsi, assoni non mielinizzati, dendriti e cellule gliali) e quindi non colorate, la cui maturazione è più tardiva (Tab. IV).

Non ci addenteremo nella descrizione dei processi di maturazione dell'encefalo, particolarmente attivi nei primi due anni di vita, tuttavia ricordiamo per quanto attiene la funzione uditiva che il periodo critico per la maggiore plasticità cerebrale è condizionato dalle afferenze sensoriali ed è più rilevante entro i primi 5 anni di vita e tende a completarsi entro i 10 anni. È stato dimostrato che se nel periodo critico non avviene la stimolazione delle vie uditive, le alterazioni neuroanatomiche conseguenti possono essere irreversibili. Nei primati adulti, in seguito a distruzione della coclea, è stata osservata una riduzione del 14-34% delle dimensioni dei nuclei cocleari, mentre dopo neurectomia dell'VIII è stata documentata una riduzione di volume del 20% nei neuroni del nucleo cocleare con assenza di segni di morte cellulare fino a tre mesi dalla deafferentazione. Nei neonati, invece, nelle stesse condizioni si ha la morte del 25-50% dei neuroni dei nuclei cocleari, la riduzione del 58% delle dimensioni dei neuroni e la riduzione del 40% delle connessioni sinaptiche<sup>56</sup>.

Fig. 18. Sezioni assiali del tronco dell'encefalo a 21, 29 e 52 settimane di età concezionale. È evidente l'incremento della lunghezza dei segmenti tra il nucleo cocleare ventrale (VCN), il nucleo olivare superiore mediale ipsilaterale (MSOI) e controlaterale (MSOc) ed il punto più rostrale corrispondente al lemisco laterale controlaterale (LLC) (da Moore et al.<sup>66</sup>).

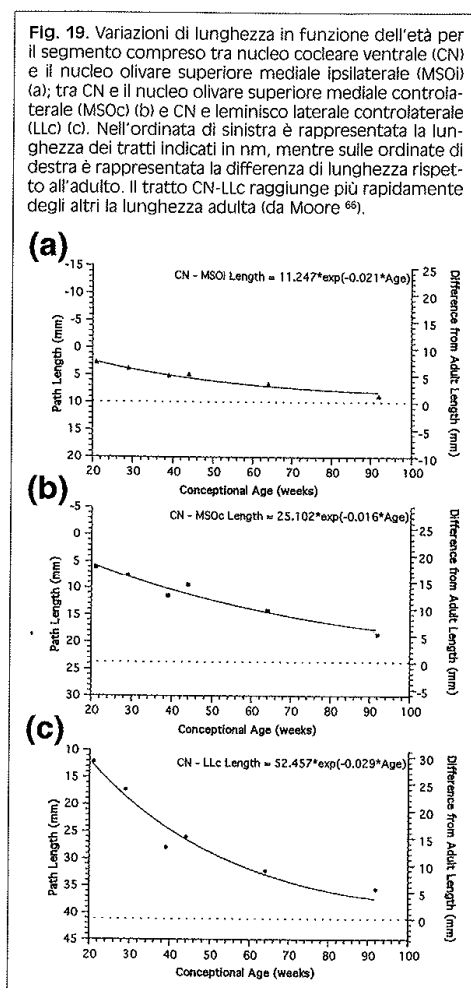


#### ASPETTI FUNZIONALI

I potenziali evocati uditivi del tronco encefalo (ABR) sono in grado di valutare, con sufficiente attendibilità, i processi maturativi delle vie uditive troncoencefaliche. Meno attendibili risultano i potenziali evocati a latenza intermedia (MLR) e quelli a lunga latenza (LLR) che dovrebbero documentare i processi evolutivi delle vie uditive dal tronco encefalico alla corteccia.

La registrazione dei potenziali ABR prima della 28<sup>a</sup> settimana è in genere difficile<sup>64</sup>, anche se sono stati registrati potenziali attorno alla 25-26<sup>a</sup> settimana, epoca in cui inizia la mielinizzazione delle vie uditive.

Maurizi et al.<sup>61</sup> hanno osservato che fino alla 32-35<sup>a</sup> settimana le risposte sono incerte e dopo la 35<sup>a</sup> settimana diventano chiaramente osservabili (Fig. 18).



Anche Ponton<sup>87</sup> ha studiato le variazioni della morfologia con l'età gestazionale osservando che dalla 30<sup>a</sup> settimana nel tracciato ABR sono ben evidenti tre onde a polarità positiva, I, III e V, mentre la II e la IV onda si strutturano meglio dopo la 36-37<sup>a</sup> settimana (Fig. 21). La presenza di un'onda negativa (N2) spesso preannuncia la comparsa delle onde a polarità positiva. I valori di latenza delle onde III e V decrescono rapidamente in funzione dell'età dalle prime ore di vita fino a 12-18 mesi<sup>63</sup> (Fig. 22, 23, 24, 25).

Come concetto fondamentale va ricordato che i tratti delle vie uditive centrali in cui predomina la condu-

zione assonale maturano prima di quelle in cui sono presenti le sinapsi. Ad esempio, le onde I e II sono generate a livello del nervo uditivo e l'intervallo II-I rappresenta il tempo di conduzione assonale lungo il nervo. La sua durata diviene precocemente simile a quella osservata nell'adulto (Fig. 26).

L'onda III rappresenta il potenziale d'azione sincrono delle fibre a livello dei nuclei cocleari e l'intervallo III-II comprende le vie nervose polisinaptiche specie a livello del complesso dei nuclei cocleari. La sua maturazione completa è, pertanto, più tardiva, a 18 mesi dalla nascita (Fig. 26, 27).

Come accennato, l'onda IV è raramente identificabile prima della 34<sup>a</sup> settimana e si genera dagli assoni che dai nuclei cocleari vanno verso il lemnisco laterale controlaterale. L'intervallo IV-III rappresenta, quindi, il tempo di conduzione assonale lungo la via non sinaptica che va dai nuclei cocleari al lemnisco controlaterale e la latenza decresce con l'età gestazionale, per divenire simile a quella osservata nell'adulto alla 40<sup>a</sup> settimana (Fig. 26, 27).

L'onda V è prodotta dagli assoni che fanno sinapsi nel nucleo olivare mediale. L'intervallo V-IV rappresenta la differenza di latenza tra le due vie nervose controlaterali e raggiunge valori normali attorno al primo anno di vita extrauterina (Fig. 26, 27).

Assai più complessa è l'analisi dei dati relativi alla latenza dell'onda I. Nel pretermine la differenza della latenza dell'onda I comparata con gli adulti è marcata e decresce con l'età gestazionale in rapporto alla progressiva mielinizzazione dell'VIII nervo<sup>96</sup>. Secondo alcuni sarebbe stabilmente presente già dalla 29-34<sup>a</sup> settimana<sup>98</sup>. Sono state riportate, invece, minori differenze dell'onda I tra neonati a termine e adulti, con la quale tenderebbe ad essere sovrapponibile dalla 6<sup>a</sup> settimana di vita e comunque entro i primi mesi<sup>60 78 101</sup>.

L'individuazione dell'onda I costituisce il cardine della maturazione. Maurizi et al.<sup>59</sup> osservarono una progressiva riduzione dell'intervallo V-I nei neonati a termine studiati fino a 58 ore dalla nascita, prevalentemente dovuta ad una riduzione dell'intervallo III-I<sup>79</sup> (Fig. 28).

Considerando la maturazione delle vie nervose da cui si genera l'onda IV, è stato osservato che la lunghezza del tratto compreso tra i nuclei cocleari e il lemnisco laterale controlaterale aumenta precocemente rispetto a quella relativa ai segmenti compresi tra i nuclei cocleari e i nuclei olivare ipsi e controlaterale. Il tratto tra il nucleo cocleare e la porzione rostrale del lemnisco laterale controlaterale raggiunge la lunghezza adulta a 113 settimane dalla nascita, quello fino al nucleo olivare mediale ipsilaterale a 151 settimane (26 mesi), quello fino al nucleo olivare mediale controlaterale a 196 settimane (3 anni) (Fig. 29). Mentre però la lunghezza delle vie uditive retrocochleari aumenta, la durata degli intervalli interpicco V-

Tab. III. I volumi medi dei nuclei delle vie uditive sottocorticali aumentano progressivamente con l'età (da Matschke et al. 58).

	29-37 <sup>a</sup> sett. mm <sup>3</sup> (DS)	40-42 <sup>a</sup> sett. mm <sup>3</sup> (DS)	44-98 <sup>a</sup> sett. mm <sup>3</sup> (DS)	10-70 anni mm <sup>3</sup> (DS)
Nucleo cocleare ventrale	6,55 (0,54)	9,57 (1,53)	10,12 (1,85)	17,49 (2,97)
Nucleo cocleare dorsale	2,60 (0,12)	3,91 (0,85)	4,22 (0,97)	6,61 (2,03)
Collicolo inferiore	24,56 (n = 1)	28,08 (2,79)	29,49 (4,69)	53,42 (10,63)
Corpo genicolato mediale	50,01 (34,34)	85,21 (12,54)	86,87 (11,11)	101,36 (13,77)

Tab. IV. La mielinizzazione delle vie uditive sottocorticali espressa in termine di densità ottica procede rapidamente nei primi due anni di vita e la riduzione del grado di mielinizzazione avviene nei primi due anni di vita; quella che si osserva in seguito è in realtà apparente e legata alla maturazione delle strutture amieliniche (da Matschke et al. 58).

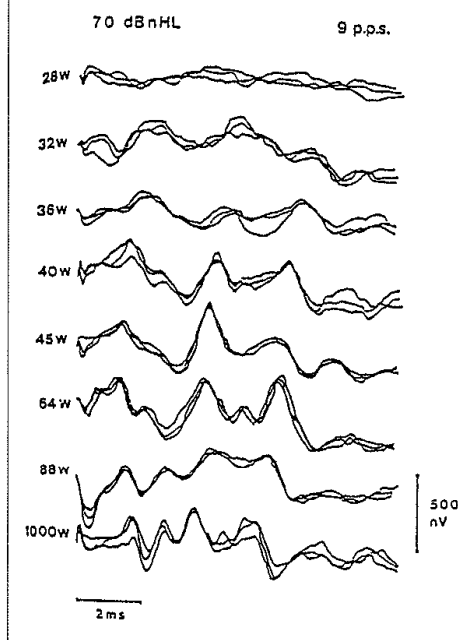
	29-41 <sup>a</sup> sett. mm <sup>3</sup> (DS)	44-98 <sup>a</sup> sett. mm <sup>3</sup> (DS)	10-70 anni mm <sup>3</sup> (DS)
Nucleo cocleare ventrale	0,067 (0,03)	0,373 (0,12)	0,232 (0,08)
Nucleo cocleare dorsale	0,060 (0,006)	0,325 (0,12)	0,210 (0,06)
Collicolo inferiore	0,170 (0,03)	0,310 (0,13)	0,249 (0,09)
Corpo genicolato mediale	0,050 (0,007)	0,522 (0,27)	0,356 (0,17)

III ed in particolare di quello IV-III si riduce in virtù dell'incremento della velocità di conduzione che non è uguale nei tre segmenti ed anzi è maggiore nel tratto più lungo, compreso tra i nuclei cocleari ed il lemisco laterale controlaterale. Tale apparente paradosso, più evidente tra la 29<sup>a</sup> e la 40<sup>a</sup> settimana, si spiega con il fatto che l'incremento della mielinizzazione delle vie uditive e l'aumento di diametro degli assoni compensano il ritardo di conduzione che si avrebbe per la crescita in lunghezza delle vie uditive<sup>7 66 87</sup> (Fig. 30).

In linea generale si può affermare che si riducono più lentamente gli intervalli che contengono vie polisinaptiche (III-II e V-IV) di quelli che invece contengono vie assonali (II-I e IV-III) e che nel corso dei processi maturativi la latenza delle onde ABR si riduce mentre l'ampiezza dei picchi aumenta<sup>40 60 87 78 101</sup>.

Nel corso dei primi giorni di vita le modificazioni dell'ABR, quali la riduzione di soglia, l'incremento di ampiezza e la riduzione di latenza delle onde V e I, sarebbero dovuti in primo luogo ai fenomeni maturativi neurali e secondariamente alla progressiva accrezione della cassa e alla detersione del condotto uditivo esterno da detriti e vernice caseosa<sup>3 43 110 114</sup>. Nonostante alcune variazioni dei valori di soglia derivanti da metodiche diverse d'esame, la maggior parte dei lavori riportano un gap di 10 fino a 20 dB SPL tra neonati ed adulti che tende a chiudersi entro i 24 mesi di vita<sup>47 108 110 119</sup>. L'ampiezza delle onde ABR è il parametro che presenta la maggiore variabilità in-

Fig. 20. La morfologia del tracciato ABR si modifica progressivamente dalla 28<sup>a</sup> settimana di vita conazionale al 20<sup>o</sup> anno di vita (da Maurizi et al. 63).



Tab. V. Valore medio  $\pm$  1 SD dei valori di latenza assoluta dei picchi I, III, V, dell'intervallo interpicco III-I, V-III, V-I e delle ampiezze dei picchi delle onde I, III, V a differenti epoche di età concezionale, vengono presi in considerazione anche il sesso, il peso alla nascita e il lato di registrazione (AGA: bambino di peso normale; SGA: basso peso alla nascita) (da El-drege e Salamy<sup>28</sup>).

		L I	LIII	LV	III-I	V-III	V-I	A I	A III	A V	
<b>32-34 sett. CA</b>											
AGA	M (n = 54)	S	1.59/0.26	4.58/0.33	7.27/0.45	2.99/0.24	2.69/0.24	5.67/0.34	141/39	128/45	114/47
	D	1.63/0.29	4.47/0.35	7.12/0.36	2.84/0.24	2.65/0.22	5.48/0.27	146/49	138/48	121/47	
F (n = 58)	S	1.56/0.31	4.44/0.35	7.05/0.44	2.88/0.27	2.61/0.28	5.49/0.38	169/61	140/50	125/51	
	D	1.64/0.31	4.34/0.33	6.96/0.39	2.70/0.25	2.61/0.25	5.32/0.38	163/60	151/49	134/44	
SCA	M (n = 13)	S	1.49/0.24	4.33/0.36	6.82/0.39	2.84/0.33	2.49/0.27	5.33/0.43	154/46	142/60	144/31
	D	1.52/0.24	4.28/0.23	6.76/0.29	2.76/0.21	2.47/0.22	5.24/0.36	160/58	155/51	163/68	
F (n = 24)	S	1.70/0.26	4.47/0.26	7.02/0.40	2.77/0.21	2.55/0.28	5.33/0.35	153/65	132/43	127/49	
	D	1.64/0.21	4.41/0.22	6.86/0.26	2.77/0.15	2.44/0.26	5.21/0.29	150/36	147/50	138/54	
<b>35-37 sett. CA</b>											
AGA	M (n = 60)	S	1.48/0.26	4.32/0.31	6.82/0.35	2.83/0.24	2.50/0.25	5.33/0.28	139/45	123/32	135/40
	D	1.57/0.28	4.36/0.27	6.78/0.33	2.79/0.22	2.41/0.22	5.21/0.29	137/44	126/38	135/49	
F (n = 42)	S	1.39/0.24	4.23/0.27	6.71/0.34	2.84/0.21	2.48/0.23	5.31/0.30	191/75	157/69	161/53	
	D	1.49/0.32	4.22/0.35	6.70/0.35	2.74/0.21	2.48/0.23	5.22/0.27	181/99	141/66	158/50	
SCA	M (n = 22)	S	1.59/0.27	4.39/0.37	6.85/0.40	2.79/0.32	2.45/0.35	5.24/0.44	163/76	132/51	130/62
	D	1.59/0.29	4.36/0.36	6.75/0.46	2.67/0.24	2.39/0.32	5.06/0.45	165/59	146/56	154/59	
F (n = 26)	S	1.47/0.23	4.16/0.23	6.63/0.32	2.70/0.20	2.46/0.23	5.16/0.30	156/57	137/45	140/56	
	D	1.52/0.28	4.15/0.24	6.53/0.30	2.63/0.25	2.37/0.22	5.00/0.35	165/55	147/57	158/58	
<b>38-45 sett. CA</b>											
AGA	M (n = 69)	S	1.41/0.24	4.13/0.34	6.40/0.32	2.72/0.24	2.28/0.30	4.99/0.24	117/66	117/45	146/54
	D	1.45/0.29	4.12/0.38	6.38/0.38	2.68/0.23	2.50/0.20	4.93/0.26	127/66	127/51	161/62	
F (n = 56)	S	1.37/0.24	4.06/0.30	6.30/0.29	2.69/0.17	2.24/0.16	4.93/0.19	145/59	145/53	163/68	
	D	1.36/0.22	4.02/0.29	6.22/0.28	2.66/0.22	2.20/0.24	4.89/0.24	145/55	145/54	186/63	
SCA	M (n = 14)	S	1.44/0.26	4.17/0.37	6.45/0.33	2.74/0.32	2.28/0.35	5.01/0.24	131/61	131/58	163/54
	D	1.62/0.26	4.13/0.38	6.45/0.33	2.50/0.19	2.35/0.24	4.83/0.29	144/33	144/44	143/41	
F (n = 14)	S	1.40/0.31	4.15/0.42	6.33/0.50	2.75/0.24	2.18/0.23	4.93/0.32	106/58	106/41	143/45	
	D	1.45/0.31	4.12/0.31	6.34/0.36	2.67/0.24	2.22/0.31	4.88/0.24	100/57	100/	161/54	

Sett. CA = settimana post-concezionale; L = latenza; A = ampiezza; M = maschio; F = femmina; S = sinistra; D = destra.



Fig. 21. Patterns dell'ABR registrati dalla 31ª settimana fino all'età adulta. Allineando l'onda III (a) si osserva come la latenza dell'onda IV si modifica assai poco con l'età, mentre quella dell'onda V continua a ridursi anche in età infantile. Allineando l'onda I, l'onda II mostra minime riduzioni di latenza con l'età; mentre quella dell'onda III si riduce sensibilmente in epoca postnatale (da Ponton et al. 87).

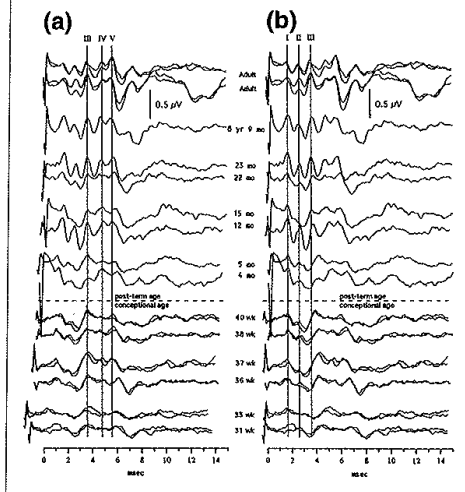
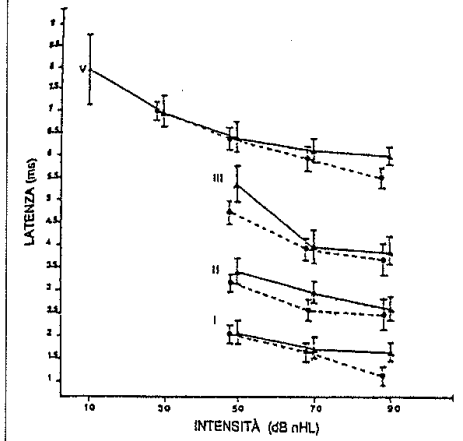


Fig. 22. Valori medi con  $1 \pm SD$  delle latenze delle onde ABR in neonati a termine normali esaminati entro il primo mese di vita extrauterina (38-45ª settimana di vita concezionale - N). La soglia della V onda è situata sui 30 dBnHL, quindi circa 20 dB nHL superiore a quella dell'adulto normale (A). I valori di latenza delle singole onde risultano marcatamente superiori rispetto all'adulto (da Maurizi et al. 61).



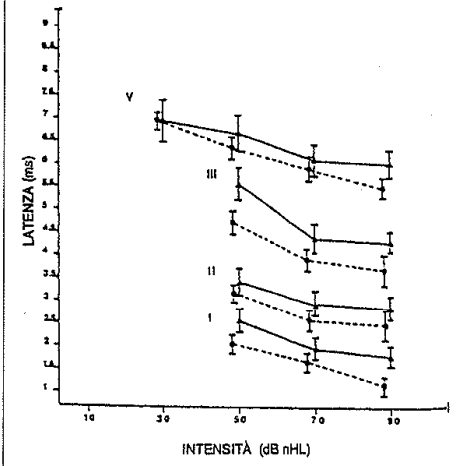
terindividuale e pertanto è poco attendibile. Le onde I e V tendono ad aumentare gradatamente di ampiezza entro i primi 6 mesi di vita fino a 24 anni. L'onda III mostra modeste variazioni dalla 33ª settimana fino a dopo la nascita con piccole variazioni fino a 3 anni<sup>100</sup>.

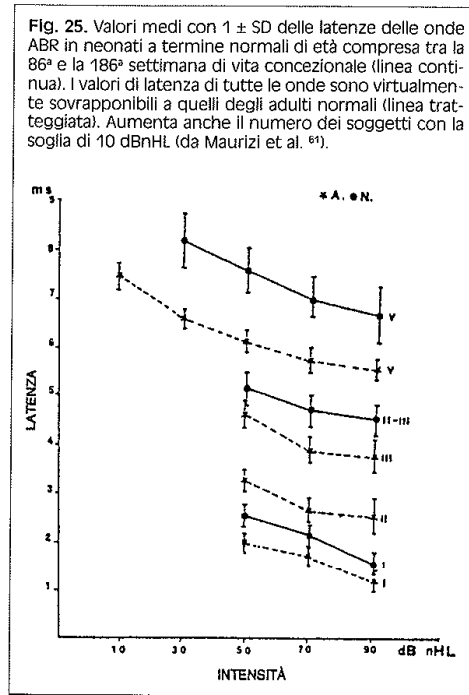
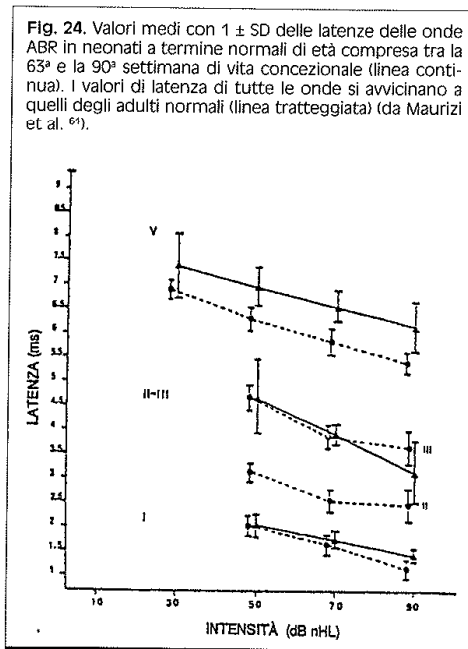
Alcune caratteristiche dell'ABR si modificano in rapporto al sesso, al lato stimolato, e alle caratteristiche tecniche della registrazione, in particolare con la modalità di stimolazione.

È noto che aumentando la frequenza di stimolazione, i valori di latenza e gli intervalli interpicco aumentano linearmente e l'ampiezza delle onde si riduce. Questo fenomeno è più marcato nei neonati rispetto agli adulti in rapporto alla non completa maturazione della trasmissione sinaptica<sup>41</sup>. Inoltre, è stato osservato che stimolando l'orecchio di destra gli intervalli interpicco sono di durata inferiore e l'ampiezza delle onde maggiori, mentre nei neonati di sesso femminile i valori di latenza delle onde III e V e degli intervalli interpicco V-III e V-I sono ridotti, e le differenze aumentano con l'età<sup>61 62</sup>.

Non esiste accordo unanime sull'importanza del peso alla nascita. La maggior parte degli autori concorda, però, sull'influenza del peso a parità d'età conce-

Fig. 23. Valori medi con  $1 \pm SD$  delle latenze delle onde ABR in neonati a termine normali esaminati fra la 43ª e la 66ª settimana di vita concezionale (linea continua). Il decremento maggiore di latenza è a carico delle onde I, II e III. Le differenze rispetto ai valori dell'adulto normale (linea tratteggiata) risultano inferiori rispetto ai neonati di minore età (da Maurizi et al. 61).





zionale<sup>80</sup>. Nei neonati di basso peso alla nascita è stato osservato che le latenze interpicco e l'ampiezza delle onde sono minori rispetto al neonato di peso adeguato per l'età. Le differenze tendono ad annullarsi nel nato a termine, mentre persistono quelle relative al lato stimolato<sup>28</sup> (Fig. 31).

Mentre il livello di soglia, la discriminazione di frequenza, la specificità («Tuning») frequenziale e la risoluzione temporale sono funzioni già acquisite in epoche precoci, la discriminazione d'intensità, la selettività dell'ascolto e le abilità nella percezione della parola maturano più tardivamente, oltre i 5 anni, e progrediscono fino all'età adulta. Queste funzioni dipendono dalla maturazione delle strutture deputate all'integrazione tra percezione del suono ed abilità linguistiche<sup>74</sup>, e quindi dallo sviluppo dei centri corticali rappresentati elettrofisiologicamente dalle MLR e dalle LLR.

Le Middle Latency Responses (MLR) sono i potenziali evocati uditivi che maturano più lentamente nel corso della prima decade di vita e sono caratterizzate da una serie di picchi vertice-positivi e vertice-negativi (Na, Pa, Nb, Pb o P1) compresi tra 10 ed 80 ms dall'invio dello stimolo. Il pattern di morfologia, ampiezza e latenza delle MLR è condizionato da diversi fattori: i parametri dello stimolo, i siti di registrazione, lo stato d'attenzione e di veglia del soggetto<sup>64</sup>.

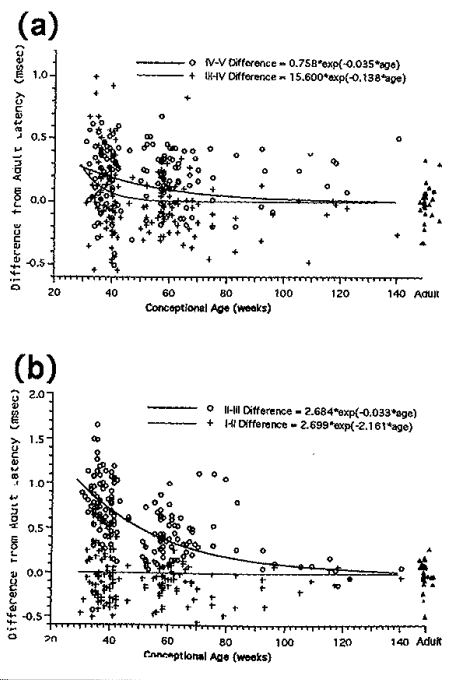
L'onda negativa Na è presente e replicabile già alla nascita; l'onda positiva Pa, invece, è ottenuta solo saltuariamente nei bambini durante il sonno<sup>30,10</sup>. Nei primi 6 mesi infatti, è presente solo nel 20% dei traccati, mentre a 12 anni si osserva nel 90% dei casi<sup>49</sup>. Lo stato di sonno è la condizione che modifica maggiormente la registrazione delle MLR nell'infanzia. Collet et al.<sup>20</sup> avevano dimostrato che le MLRs erano registrabili nei bambini di 6-7 mesi solo durante la veglia e nella fase di sonno REM. La fase più sfavorevole per la registrazione delle MLR è lo stadio 4 del sonno mentre è facilitata negli stadi 1 e 2 e nel sonno REM.

Nei neonati il 50% del sonno è di tipo REM, per cui la registrazione è più semplice rispetto ai bambini da 6 a 12 mesi in cui è circa il 30% del sonno, e ai bambini di 2 anni nei quali la fase REM è solo il 25%. Negli adulti l'ampiezza dell'onda Pa è maggiore durante il sonno REM ed è minore negli stadi 3 e 4 del sonno ma è comunque sempre registrabile<sup>76</sup>.

L'onda Pb o P1 è più ampia nei bambini fino a 6 mesi ma la sua morfologia è variabile fino ai 20 anni d'età. Abituamente l'ampiezza si riduce e la latenza diminuisce con l'età. Inoltre, l'ampiezza decresce durante il sonno fino ad essere non riconoscibile nell'a-

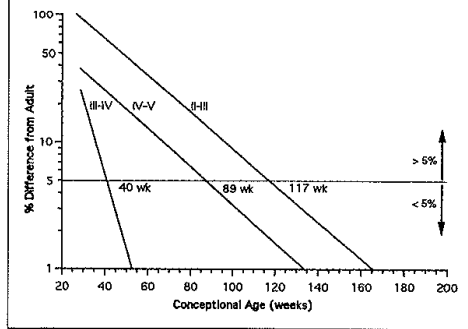
d  
g  
n  
L  
A  
si  
o  
a  
c  
n  
k  
c  
le  
d  
si  
c  
n  
L  
a  
a

**Fig. 26.** Riduzioni dei valori interpicco IV-V e III-IV (a) e II-III e I-II (b): è chiaramente evidente attraverso l'analisi di regressione lineare come la maturazione degli intervalli IV-V e II-III sia più lenta rispettivamente di quella degli intervalli III-IV, I-II e III-IV (da Ponton et al. <sup>87</sup>).



dulto <sup>64</sup>. La genesi delle MLR è stata da sempre oggetto di discussione e, nel passato, è stata addirittura messa in discussione la loro origine neurogena <sup>16</sup>. L'onda Na sembra avere una genesi sottocorticale. Attraverso registrazioni intracraniche, l'onda Na è stata registrata come un'ampia deflessione negativa originata a livello del collicolo inferiore <sup>34</sup>. Fischer et al. <sup>33</sup> hanno osservato una sua riduzione in pazienti con lesione del collicolo inferiore, corpo genicolato mediale e talamo. L'onda Pa avrebbe origine a livello corticale come dimostrato con registrazioni intracraniche ed in pazienti con lesione del lobo temporale <sup>117</sup>. È stato osservata la sua persistenza anche dopo distruzione bilaterale dei lobi temporali, per cui non si può escludere che vi siano dei siti generatori sottocorticali in particolare a livello delle proiezioni talamo-corticali <sup>39</sup>. L'onda Pb, infine, sembra originare a livello delle aree corticali associative <sup>54</sup>. Il fatto che l'onda Pb sia alterata nei pazienti con schizofrenia, malattia di

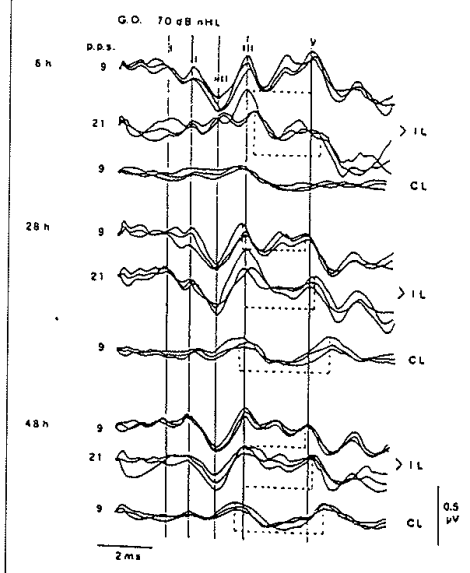
**Fig. 27.** Maturazione degli intervalli interpicco II-III; IV-V e III-IV in funzione dell'età gestazionale: risulta evidente che la maturazione dell'intervallo III-IV è la più precoce, raggiungendo valori adulti alla 40ª settimana non essendovi sinapsi. L'intervallo IV-V che contiene le sinapsi a livello del nucleo olivare mediale raggiunge i valori adulti dopo 89 settimane di età concezionale (11-12 mesi dopo la nascita), mentre quello II-III che contiene le sinapsi a livello dei nuclei cocleari raggiunge i valori adulti alla 117ª settimana (corrispondente a 18 mesi dalla nascita) (da Ponton et al. <sup>87</sup>).



Alzheimer e con autismo potrebbe essere indicativo di una sua origine a livello della formazione reticolare <sup>15</sup>.

Le caratteristiche con cui si sviluppano le MLRs suggerisce che la maturazione delle vie uditive avvenga in modo complesso e con tre modalità: in senso gerarchico e centripeto (dalla periferia verso il centro), in parallelo (con lo sviluppo simultaneo di diversi sistemi), in senso progressivo (con modificazioni in successioni verso l'integrazione dei sistemi) <sup>22 64 118</sup>. I potenziali evocati uditivi a lunga latenza (LLR) sono caratterizzati da una serie di potenziali denominati N1-P2-N2 con latenza superiore ad 80 ms dall'inizio dello stimolo. Le LLR sono caratterizzate da variazioni di morfologia, di ampiezza e latenza in rapporto ai processi di maturazione ed ai parametri dello stimolo, alla modalità di registrazione, allo stato sonno-veglia e all'attenzione del soggetto. Mentre la maturazione dell'onda N1, che rappresenta il potenziale più robusto in età adulta sia per stimoli ipsi sia controlaterali, inizierebbe attorno agli 8 anni e si completerebbe tardivamente tra i 9 ed i 12 anni, quella dell'onda P2 è assai più precoce in quanto a 2 anni presenta le caratteristiche dell'età adulta <sup>10 14 17 22 23 30 77 107 115</sup>. Si ritiene che l'onda N1 rappresenti l'attivazione dei generatori situati nelle vie cortico-corticali intra ed inter-emisferiche fino agli strati corticali superficiali <sup>93 97</sup> la cui maturazione elettrofisiologica sembra essere correlata a quella del corpo calloso. Infatti, è stato

Fig. 28. Rappresentazione dei tracciati ABR ottenuti a 6, 28 e 48 ore dalla nascita. La ripetitività di stimolo è rispettivamente 9 e 21 stimoli/s, in stimolazione ipsilaterale (IL) e controlaterale (CL). Il tracciato a 3 picchi è chiaramente osservabile a 48 ore dalla nascita. Alla prima registrazione (6 ore) le onde più facilmente visibili sono II, III e V. Con ripetitività di stimolo di 9 stimoli/s, la latenza appare ridotta e la morfologia migliore rispetto alla ripetitività di 21 stimoli/s. Usando la registrazione controlaterale a 6 ore è osservabile solo la III onda e a 48 ore si apprezza anche la V onda. I valori di latenza della V onda sono aumentati e quelli della III ridotti se paragonati alla registrazione ipsilaterale con aumento dell'intervallo III-V (da Maurizi et al. 59).

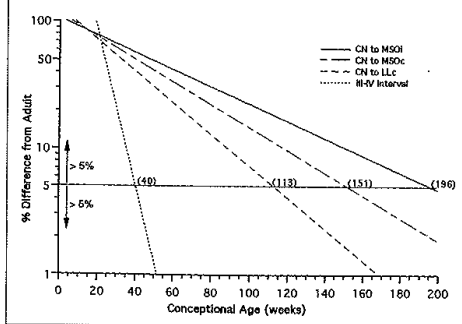


documentato che la completa mielinizzazione e quindi la maturazione di quest'ultimo si abbia attorno ai 12 anni 93 97.

I potenziali uditivi corticali, di fatto, forniscono informazioni sulla maturazione di strutture e generatori delle vie uditive centrali ed anche di vie e strutture aspecifiche attivate da input sensoriali di qualsiasi genere in risposta ad uno stimolo (risposte «onset»).

Recentemente un estremo interesse è stato riservato ad un particolare tipo di potenziale denominato Miss Match Negativity (MMN) che invece rappresenterebbe il correlato elettrofisiologico di processi percettivi e di memorizzazione a breve termine assai importanti nella discriminazione uditiva. Per MMN si intende una risposta elettrica corticale ovvero una componente negativa dei potenziali correlati all'evento

Fig. 29. La maturazione dell'intervallo interpicco III-IV che risulta già maturo alla 40ª settimana contrasta con l'assai più lenta maturazione della lunghezza delle vie uditive sottocorticali, infatti il CN-LLc raggiunge la lunghezza adulta a 113 settimane (1 anno e 5 mesi); quella del segmento tra CN e MSOI a 151 settimane (2 anni e 2 mesi) e quella del segmento CN-MSOc continua a crescere fino a 196 settimane (3 anni dalla nascita) (da Moore et al. 65).



(ERP), evocata dall'invio di uno stimolo diverso («deviante»), che può essere anche rappresentato dall'assenza dello stimolo, nel corso di una serie di stimoli ripetitivi («standard») (Fig. 32) e che si evidenzia con latenza di 100-200 ms dall'invio dello stimolo deviante. La MMN maturerebbe assai precocemente rispetto alla N1 e la sua maturazione potrebbe essere temporalmente collocata attorno ai 2 anni come la P2 18 19 24 sebbene alcuni autori ritengano che il suo processo maturativo sia in realtà più lento 50 83.

L'analisi dei Potenziali Evocati a Media Latenza (MLR), a Lunga Latenza (LLR) e della MMN in bambini normali e sottoposti ad impianto cocleare ha consentito interessanti rilievi concernenti la maturazione delle vie uditive e gli effetti della deprivazione uditiva 86 88. La maturazione dei generatori responsabili della evocazione del potenziale P1 appare seguire le stesse tappe nei bambini normoudenti ed in quelli impiantati. La maturazione del potenziale, infatti, appare in stretta relazione al momento dell'impianto ed il ritardo maturativo corrisponde al periodo di deprivazione uditiva. Pertanto, se un bambino sarà impiantato a 5 anni di età, l'onda P1 raggiungerà la latenza e l'ampiezza adulta pressappoco 5 anni dopo rispetto ad un bimbo normoudente, periodo all'incirca corrispondente a quello della deprivazione uditiva (Fig. 33). Riguardo il potenziale N1, è quasi sempre assente nei bimbi impiantati a differenza che nell'adulto impiantato e nel bimbo normoudente. È verosimile che la differenza con l'adulto impiantato sia in relazione al fatto che quest'ultimo ha avuto nell'infanzia una maturazione delle vie uditive sostanzial-

Fl  
LLc  
ve  
(LL  
vi.  
la  
sta  
gic  
CO  
(15  
de

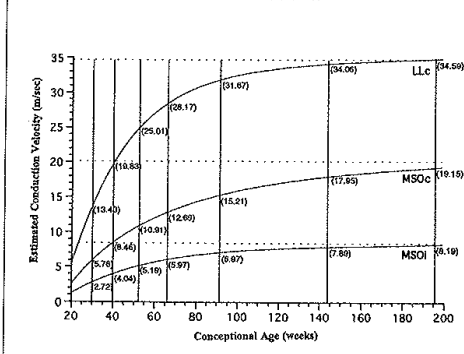
Norminal/Conduction Velocity Index

Fl  
m  
rei  
Sa

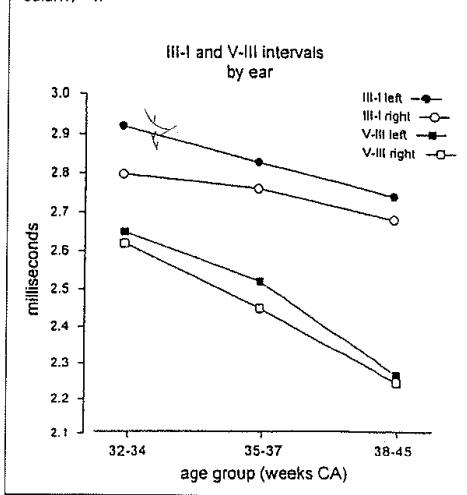
milliseconds

mer  
zial  
alla

**Fig. 30.** Velocità di conduzione nei tratti MSOI, MSOc e LLc in relazione all'età concezionale. Essa cresce molto velocemente nei segmenti più lunghi delle vie uditive (LLc: 34.59 m/s) e meno velocemente nei tratti più brevi. I valori espressi lungo le linee verticali rappresentano la velocità di conduzione a 30-40 settimane di età gestazionale e 1-2 3 anni dopo la nascita; le linee tratteggiate orizzontali indicano la velocità di conduzione calcolata nell'adulto a livello del MSOI (8,19 m/s), MSOc (19,15 m/s) legata a differenti gradi di mielinizzazione dei tratti esaminati (da Moore et al. 65).

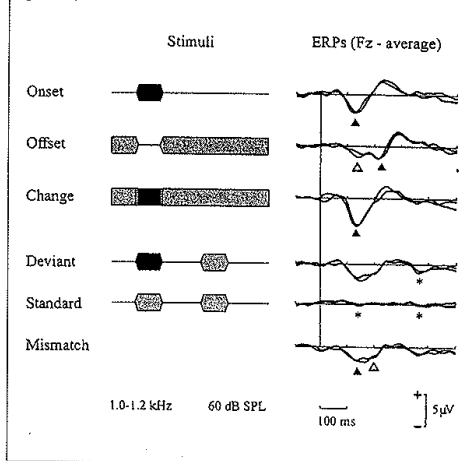


**Fig. 31.** Le latenze interpicco III-I e V-I sono minori stimolando l'orecchio sinistro rispetto al destro e le differenze sono maggiori per l'intervallo III-I (da Eldredge e Salamy 28).



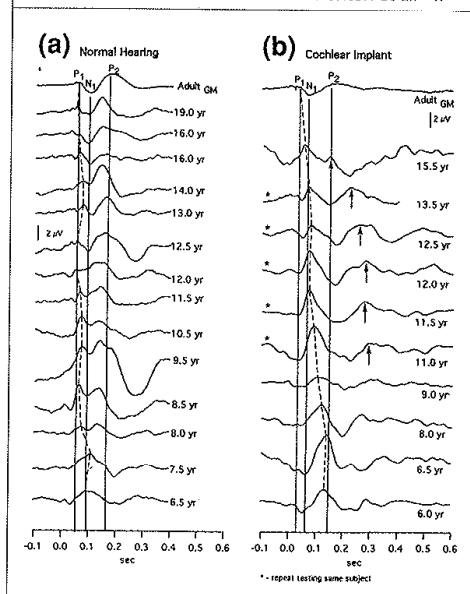
mente normale. La grave compromissione del potenziale N1 nel bimbo impiantato è in gran parte legata alla monolateralità dell'impianto (vedi i generatori

**Fig. 32.** Potenziali evocati correlati all'evento (ERP) ottenuti con diversi cambiamenti dello stimolo. Il tracciato superiore rappresenta la risposta ad uno stimolo di 100 ms inviato ogni secondo a 60 dB SPL: l'onset dello stimolo evoca una risposta rappresentata da un'onda N1 indicata dalla freccia piena. Il secondo tracciato indica la risposta ad un'interruzione di 100 ms di uno stimolo continuo. L'offset dello stimolo evoca un'onda N1 di modesta ampiezza indicata dalla freccia vuota. Una seconda N1 di maggiore ampiezza viene evocata dalla ripresa dello stimolo ed è indicata dalla freccia piena. Il terzo tracciato rappresenta la situazione in cui lo stimolo viene modificato in frequenza per un breve periodo, la risposta compare all'inizio delle modificazioni in frequenza come indicato dalla freccia piena. I tre traccati successivi indicano nell'ordine le risposte che si ottengono quando stimoli ripetitivi identici vengono intervallati occasionalmente da stimoli differenti in frequenza («devianti»), quando vengono inviati solo stimoli «standard» e le differenze tra queste due situazioni. L'ultimo tracciato evidenzia una prima risposta (freccia piena) alla variazione in frequenza che verosimilmente rappresenta una variazione della risposta N1 ed una seconda (freccia vuota) che rappresenta la MMN (Mismatch Negativity).



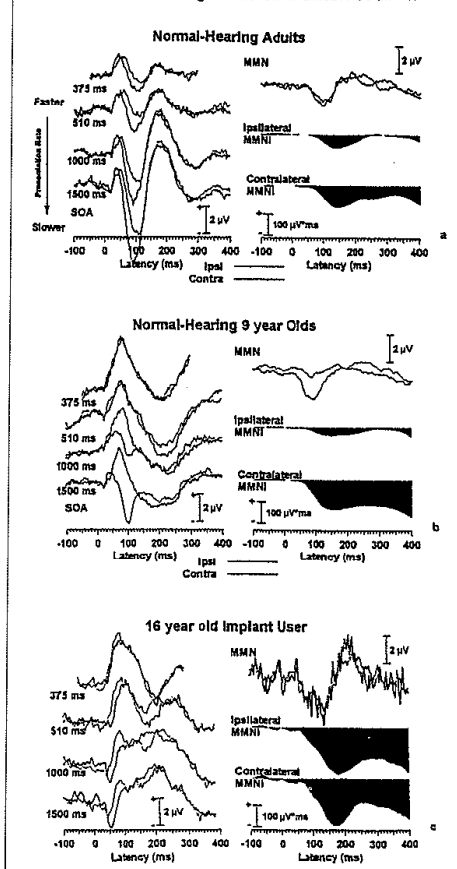
dell'N1 precedentemente descritti). Va tuttavia ricordato che la maturità delle strutture che evocano il potenziale N1 non sembra strettamente correlata alla percezione verbale che, infatti, è spesso buona in bambini con potenziale N1 scarsamente evocabile. Per il picco P2 la differenza di latenza e le variazioni di morfologia sono correlate anch'esse alla privazione uditiva. L'ampiezza crescente della MMN riflette gli effetti dell'esperienza uditiva sulla maturazione dei suoi generatori, ovvero l'aumento di ampiezza corrisponde ad un aumento della capacità di discriminazione di piccole differenze esistenti tra lo stimolo standard e quello deviante. Nei bambini con sordità profonda impiantati l'aumento di ampiezza

**Fig. 33.** Complesso P1-N1-P2 in 14 bambini e giovani adulti normoudenti di età compresa tra 6 e 19 anni (a). Il tracciato superiore rappresenta la media geometrica dei tracciati di 10 adulti normoudenti (controlli). Le linee verticali indicano le latenze per gli adulti. Tra 6 e 7 anni gli AER sono dominati da un picco positivo a circa 100 ms che sembra corrispondere all'onda P1 dell'adulto. A 8-9 anni compare un picco negativo a 100 ms che è legato alla comparsa di un picco positivo a 150 ms sempre tra i 7 e gli 8 anni. Tale onda negativa sembra corrispondere alla N1 degli adulti. L'ampiezza del picco positivo a 150 ms aumenta con l'età, mentre la latenza non sembra avere un pattern chiaro in relazione all'età, ma a 19 anni appare addirittura inferiore agli adulti. Nella figura b sono rappresentati, in alto il tracciato medio di 6 adulti impiantati ed in basso di bambini sottoposti in varie età ad impianto cocleare (le risposte indicate con un asterisco indicano che i dati riguardano lo stesso bambino testato 5 volte nel periodo di due anni e mezzo). Nei tracciati dei bambini impiantati a 6-8 anni si osserva un picco positivo ben evidente che appare più stabile e con una latenza che si riduce con maggior coerenza rispetto ai normali e che corrisponde al picco P1. Nei bambini impiantati tale picco presenta inizialmente una latenza superiore di 50 ms rispetto ai normali che si riduce con l'età fino a risultare, in età adulta, inferiore ai soggetti normali. Sono meno chiari nei bambini impiantati i patterns maturativi delle onde N1 e P2 (Ponton et al. <sup>88</sup>).



della MMN osservato un anno dopo impianto è indicativo di una graduale modificazione della memoria uditiva a breve termine e dei processi di discriminazione in funzione dell'esperienza uditiva (Fig. 34).

**Fig. 34.** Gli effetti della ripetitività dello stimolo su un gruppo di adulti normoudenti (a), e di bambini normoudenti di 9 anni (b) comparati con un sordo profondo di 16 anni impiantato da 10 anni (c). I tracciati erano registrati con stimolazione ipsilaterale (linea continua) e controlaterale (linea tratteggiata). I tracciati sulla sinistra sono relativi agli AEP, mentre le MMN sono rappresentate sulla destra. Negli adulti (a) si apprezza un'evidente N1 che aumenta di ampiezza al decrescere della ripetitività dello stimolo. Le MMN sono registrabili su entrambi gli emisferi. Nei bambini di 9 anni la N1 è bene evidente nell'emisfero controlaterale per ripetitività di stimolo non elevate. La MMN è evidente su entrambi gli emisferi con ampiezza asimmetrica (maggiore controlateralmente allo stimolo). Nell'impiantato di 16 anni, ad elevate ripetitività di stimolo, il tracciato è più simile a quello dei bambini di 9 anni che a quello dell'adulto e l'onda N1 è poco evidente e presente solo sull'emisfero controlaterale. Il paziente adulto sottoposto ad impianto con privazione uditiva di 10 anni, presenta una marcata alterazione dell'onda N1 sia alla stimolazione ipsi- che contro-laterale, mentre le MMN sono evidenti e robuste con ampiezza simile su entrambi gli emisferi (Ponton et al. <sup>88</sup>).



## Bibliografia

- <sup>1</sup> Abdala C. *DPOAE amplitude as a function of f2/f1 frequency ratio and primary tone level separation in human adults and neonates*. J Acoust Soc Am 1996;100:3726-40.
- <sup>2</sup> Abdala C. *A development study of distortion product otoacoustic emission (2f1-f2) suppression in humans*. Hear Res 1998;121:125-38.
- <sup>3</sup> Abdala C. *Distortion product otoacoustic emission (2f1-f2) amplitude growth in human adults and neonates*. J Acoust Soc Am 2000;107:446-56.
- <sup>4</sup> Abdala C, Sininger Y. *The development of cochlear frequency resolution in the human auditory system*. Ear Hear 1996;17:374-85.
- <sup>5</sup> Adelman C, Levi H, Linder N, Sohmer H. *Neonatal auditory brainstem response threshold and latency: 1 hour to 5 months*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1990;77:77-80.
- <sup>6</sup> Anson BJ, Donaldson JA. *Surgical anatomy of the temporal bone*. Philadelphia: WB Saunders 1981.
- <sup>7</sup> Antonelli AR, Bonfiolo F, Nicolai P, Perretti G. *The relationship of head and brainstem size to main parameters of ABR in the developmental age and adults*. Acta Otolaryngol (Stockh) 1988;105:587-90.
- <sup>8</sup> Ara Alam S, Ikeda K, Oshima T, Suzuki M, Kawase T, Kikuchi T, Takasaka T. *Cisplatin induced apoptotic cell death in Mongolian gerbil cochlea*. Hear Res 2000;141:28-38.
- <sup>9</sup> Bailey B. *Anatomy of the ear*. In *Head and Neck Surgery-Otolaryngology*. Vol 1 Philadelphia: Lippincott BJ 1993.
- <sup>10</sup> Barnett AB. *Auditory evoked potentials during sleep in normal children from ten days to three years of age*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1975;39:29-41.
- <sup>11</sup> Bonfils P, Dumont A, Marie P, François M, Narcy P. *Evoked otoacoustic emissions in newborn hearing screening*. Laryngoscope 1990;100:186-9.
- <sup>12</sup> Bredberg G. *Cellular pattern and nerve supply of the human organ of Corti*. Acta Otolaryngol (Stockh) 1968;(Suppl)236.
- <sup>13</sup> Bredberg G. *The anatomy of the developing ear*. In: Treub E, Schneider B, eds. *Auditory development in infancy*. Plenum Publ Co 1985:1-21.
- <sup>14</sup> Bruneau N, Roux S, Guerin P, Barthelemy C, Lelord G. *Temporal provenance of auditory evoked potentials (N1 wave) in 4- to 8-years-old children*. Psychophysiology 1997;34:32-8.
- <sup>15</sup> Buchwald JS, Erwin RJ, Van Lancker D, Guthrie D, Schwafel J, Tanguay P. *Midlatency auditory evoked responses: PI abnormalities in adult autistic subjects*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1992;84:164-71.
- <sup>16</sup> Celestia GC, Broughton RJ, Rasmussen R, Brach C. *Auditory evoked responses from the exposed human cortex*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1968;24:458-66.
- <sup>17</sup> Ceponiené R, Cheour M, Näätänen R. *Interstimulus interval and auditory event related potentials in children: evidence for multiple generators*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1998;108:345-54.
- <sup>18</sup> Cheour M, Alho K, Ceponiené R, Reinikainen K, Sainio K, Pohjavuori M, Aaltonen O, Näätänen R. *Maturation of the mismatch negativity in infants*. Int J Psychophysiol 1988;29:217-26.
- <sup>19</sup> Cheour-Luhtanen M, Alho K, Kujala T, Sainio K, Reinikainen K, Renlund M, et al. *Mismatch negativity indicates vowel discrimination in newborns*. Hear Res 1995;82:53-8.
- <sup>20</sup> Collet L, Duclaux R, Challamel MJ, Revol M. *Effect of sleep on middle latency response (MLR) in infants*. Brain Devel 1988;10:169-73.
- <sup>21</sup> Cotanche DA. *Structural recovery from sound and aminoglycoside damage in the avian cochlea*. Audiol Neurootol 1999;4:271-85.
- <sup>22</sup> Courchesne E. *Chronology of postnatal human brain development: event-related potentials, positron emission tomography, myelogenesis and synaptogenesis studies*. In: Rohrbaugh JW, Parasuraman R, Johnson R Jr, eds. *Basic Issues and application*. New York: Oxford University Press 1990:210-41.
- <sup>23</sup> Courchesne E. *Neurophysiological correlates of cognitive development: changes in long-latency event-related potentials from childhood to adulthood*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1978;45:468-82.
- <sup>24</sup> Csépe V. *On the origin and development of the mismatch negativity*. Ear Res 1995;16:91-103.
- <sup>25</sup> Davis H. *An active process in cochlear mechanisms*. Hear Res 1983;9:79-90.
- <sup>26</sup> Doan DE, Cohen YE, Saunders JC. *Middle-ear development IV. Umbo motion in neonates mice*. J Comp Physiol 1994;174:103-10.
- <sup>27</sup> Doan DE, Cohen YE, Saunders JC. *Functional changes in the aging mouse middle ear*. Hear Res 1996;97:174-7.
- <sup>28</sup> Eldredge L, Salamy A. *Functional auditory development in preterm and full term infants*. Early Hum Dev 1996;45:215-28.
- <sup>29</sup> Eggermont JJ, Brown DK, Ponton CW, Kimberley BP. *Comparison of distortion product otoacoustic emission (DPOAEs) and Auditory Brainstem Response (ABR) traveling wave delay measurements suggests frequency-specific synapse maturation*. Ear Hear 1996;17:386-94.
- <sup>30</sup> Eggermont JJ. *On the rate of maturation of sensory evoked potentials*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1988;70:293-305.
- <sup>31</sup> Engel R. *Early waves of the electroencephalic auditory response in neonates*. Neuropädiatrie 1971;3:147-54.
- <sup>32</sup> Ernfors P, Van de Water TR, Loring J, Jeanisch R. *Complementary roles of BDNF and NT3 in vestibular and auditory development*. Neuron 1995;14:1153-64.
- <sup>33</sup> Fischer C, Bogner L, Turjman L, Lapras C. *Auditory evoked potentials in a patient with a unilateral lesion of the inferior colliculus, and medial geniculate body*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1995;96:261-7.
- <sup>34</sup> Hashimoto I. *Auditory evoked potentials from the human midbrain: slow brain stem response*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1982;53:652-7.
- <sup>35</sup> He DZ. *Relationship between the development of outer hair cell electromotility and efferent innervation: a study in cultured Organ of Corti of neonatal gerbils*. J Neurosci 1997;17:3634-43.
- <sup>36</sup> Himelfarb MZ, Popelka GR, Shanon E. *Tympanometry in normal neonates*. J Speech Hear Res 1979;22:179-91.
- <sup>37</sup> Holte L, Margolis RH, Cavanaugh RM Jr. *Developmental changes in multifrequency tympanograms*. Audiology 1991;30:1-24.

- <sup>38</sup> Inagaki M, Tomita Y, Takashima S, Ohtani K, Andoh G, Takeshita K. *Functional and morphometrical maturation of the brainstem auditory pathway*. Brain Dev 1987;9:597-601.
- <sup>39</sup> Jacobson PJ, Newman CW, Privitera M, Grayson AS. *Differences in superficial and deep source contributions to middle latency auditory evoked potentials Pa component in normal subjects and patients with neurologic disease*. J Am Ac Audiol 1991;2:7-17.
- <sup>40</sup> Jiang ZD, Zheng MS, Sun DK, Liu XY. *Brainstem auditory evoked responses from birth to adulthood: normative data of latency and interval*. Hear Res 1991;54:67-74.
- <sup>41</sup> Jiang ZD, Brosi DM, Wilkinson AR. *Immaturity of electrophysiological response of the neonatal auditory brainstem to high repetition rates of click stimulation*. Early Hum Dev 1998;52:133-43.
- <sup>42</sup> Keefe DH, Bulen JC, Arehart KH, Burns EM. *Ear-canal impedance and reflection coefficient in human infants and adults*. J Acoust Soc Am 1993;94:2617-38.
- <sup>43</sup> Keefe DH, Bulen JC, Campbell S, Burns E. *Pressure transfer function and absorption cross section from the diffuse field to the human infant ear canal*. J Acoust Soc Am 1994;95:355-71.
- <sup>44</sup> Keefe DH, Levi E. *Maturation of the middle and external ears: acoustic power-based responses and reflectance tympanometry*. Ear Hear 1996;17:361-73.
- <sup>45</sup> Kemp D, Ryan S, Bray P. *A guide to the effective use of the otoacoustic emissions*. Ear Hear 1990;11:93-105.
- <sup>46</sup> Khvoles R, Freeman S, Sohmer H. *Development of transient evoked otoacoustic emissions in the neonatal rat*. Audiol Neurootol 1998;3:40-53.
- <sup>47</sup> Klein AJ. *Frequency and age-dependent auditory evoked potential thresholds in infants*. Hear Res 1984;291:297.
- <sup>48</sup> Kok MR, van Zanten GA, Brocaar MP. *Aspects of spontaneous otoacoustic emissions in healthy newborns*. Hear Res 1993;69:115-23.
- <sup>49</sup> Kraus N, Özdamar Ö, Stein L, Reed N. *Absent auditory brainstem response: peripheral hearing loss or brainstem dysfunction?* Laryngoscope 1985;94:400-6.
- <sup>50</sup> Kurtzberg D, Vaughan HG Jr, Kreuzer JA, Fliegler KR. *Developmental studies and clinical application of mismatch negativity: problems and prospects*. Ear Res 1995;16:105-17.
- <sup>51</sup> Lavigne-Rebillard M, Pujol R. *Development of the auditory hair cell surface in the human fetuses. A scanning electron microscopy study*. Anat Embryol 1986;174:396-77.
- <sup>52</sup> Lavigne-Rebillard M, Pujol R. *Auditory hair cells in human fetuses: synaptogenesis and ciliogenesis*. J Electron Microscop Tech 1990;15:115-22.
- <sup>53</sup> Lee KJ. *Anatomy of the ear*. In: *Essential Otolaryngology Head and Neck Surgery*. 7<sup>e</sup> Ed. Stamford: Appleton and Lange 1999.
- <sup>54</sup> Liegeois-Cheuvet C, Musolino C, Badier JM, Marquis P, Chauvel P. *Evoked potentials recorded from the auditory cortex in man: evaluation and topography of the middle latency components*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1994;92:204-14.
- <sup>55</sup> Makela JP, McEvoy L. *Auditory evoked fields to illusory sound source movements*. Exp Brain Res 1996;110:446-54.
- <sup>56</sup> Manrique M, Cervera-Paz FJ, Huarte A, Perez N, Molina M, Garcia-Tapia R. *Cerebral auditory plasticity and cochlear implants*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1999;49(Suppl.1):S193-7.
- <sup>57</sup> Margolis RH, Popelka GR. *Static and dynamic acoustic impedance measurements in infant ears*. J Speech Hear Res 1975;18:435-43.
- <sup>58</sup> Matschke RG, Stenzel C, Plath P, Zilles K. *Maturation aspects of the human auditory pathway: anatomical and electrophysiological findings*. ORL Related Spec 1994;56:68-72.
- <sup>59</sup> Maurizi M, Almadori G, Cagini L, Molini E, Ottaviani F, Paludetti G, et al. *Auditory brainstem responses in the full term newborn: changes in the first 58 hours of life*. Audiology 1986;25:239-47.
- <sup>60</sup> Maurizi M, Altissimi G, Ottaviani F, Paludetti G, Bambini M. *Auditory brainstem responses in the aged*. Scand Audiol 1982;4:213-21.
- <sup>61</sup> Maurizi M, Almadori G, Paludetti G, Ottaviani F, Falchi M, Pierri F. *Influenza del sesso sui potenziali evocati uditivi del tronco encefalico (ABR)*. Acta Otorhinol Ital 1985;5:455-60.
- <sup>62</sup> Maurizi M, Ottaviani F, Paludetti G, Almadori G, Pierri F, Rosignoli M. *Effects of the sex on auditory brainstem responses in infancy and early childhood*. Scand Audiol 1988;16:143-6.
- <sup>63</sup> Maurizi M, Ottaviani F, Paludetti G. *Potenziali evocati uditivi e maturazione delle vie uditive troncoencefaliche*. Bari: Rel Uff XIX Congr Soc It Audiol 1985:156-84.
- <sup>64</sup> McGee T, Kraus N, Killion M, Rosenberg R, King C. *Improving the reliability of the auditory middle latency response by monitoring EEG delta activity*. Ear Hear 1993;14:76-84.
- <sup>65</sup> Moore JK, Perazzo LM, Braun A. *Time course of axonal myelination in the human brainstem auditory pathway*. Hear Res 1995;87:21-31.
- <sup>66</sup> Moore JK, Ponton CW, Eggermont JJ, Wu BJ, Huang JQ. *Perinatal maturation of the auditory brainstem response: changes in path length and conduction velocity*. Ear Hear 1996;17:411-8.
- <sup>67</sup> Moore JK, Simmons DD, Guan Y. *The human olivocochlear system: organization and development*. Audio Neurootol 1999;4:311-25.
- <sup>68</sup> Morlet T, Collet L, Salle B, Morgon A. *Functional maturation of cochlear active mechanisms and of the medial olivocochlear system in humans*. Acta Otolaryngol (Stockh) 1993;113:271-7.
- <sup>69</sup> Morlet T, Lapillonne A, Ferber C, Duclaux R, Sann L, Puetet G, et al. *Spontaneous otoacoustic emissions in preterm neonates: prevalence and gender effects*. Hear Res 1995;90:44-54.
- <sup>70</sup> Morlet T, Perrin E, Durrant JD, Lapillonne A, Ferber C, Duclaux R, et al. *Development of cochlear active mechanisms in human differs between gender*. Neurosci Lett 1996;220:49-52.
- <sup>71</sup> Mulder JJ, Kuijpers W, Peters TA, Tonnaer EL, Ramaekers FC. *Development of the tubotympanum in the rat*. Laryngoscope 1998;108:1846-52.
- <sup>72</sup> Nager GT. *Pathology of the ear and temporal bone*. Baltimore: Williams and Wilkins 1993.
- <sup>73</sup> Nakai Y, Hilding D. *Cochlear development. Some electron*



- microscopic observation of maturation of hair cells, spiral ganglion and Reissner's membrane. *Acta Otolaryngol* 1968;66:369-79.
- <sup>74</sup> Nittenrouer S. Discriminability and perceptual weighting of some acoustic cues to speech perception by 3-year-olds. *J Speech Hear Res* 1996;39:278-97.
- <sup>75</sup> Norton S, Widen J. Evoked otoacoustic emissions in normal-hearing infants and children: emerging data and issues. *Ear Hear* 1990;11:121-7.
- <sup>76</sup> Okitsu T. Middle components of auditory evoked response in young children. *Scand Audiology* 1984;13:83-6.
- <sup>77</sup> Paetau R, Ahonen A, Salonen O, Sams M. Auditory evoked magnetic fields to tones and pseudowords in healthy children and adults. *J Clin Neurophysiol* 1995;12:177-85.
- <sup>78</sup> Paludetti G, Maurizi M, Ottaviani F, Rosignoli M. Reference values and characteristics of brain stem audiometry in neonates and children. *Scand Audiol* 1981;10:177-82.
- <sup>79</sup> Paludetti G, Maurizi M, Ottaviani F. Effects of stimulus repetition rate on auditory brainstem responses (ABR). *Am J Otol* 1983;4:226-34.
- <sup>80</sup> Paludetti G, Ottaviani F, Almadori G, Cagini C, Pierri F, Maurizi M. Influences of birthweight upon brainstem maturation as reflected by auditory brainstem responses (ABR) evaluation. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1987;13:77-84.
- <sup>81</sup> Paludetti G, Ottaviani F, Fetoni AR, Zuppa AA, Tortorolo G. Transient evoked otoacoustic emissions (TEOAEs) in newborn screening: Normative data. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999; 47:235-41.
- <sup>82</sup> Palva T, Northrop C, Ramsay H. Effect of amniotic fluid cellular content on attic aeration pathways: histologic observations of infants aged 2 to 4 months. *Am J Otol* 2000; 21:62-70.
- <sup>83</sup> Pang EW, Edmonds GE, Desjardins R, Khan SC, Trainor LJ, Taylor MJ. Mismatch negativity to speech stimuli in 8-month-olds infants and adults. *Int J Psychophysiol* 1998;29:227-36.
- <sup>84</sup> Parmelee AH. Auditory function and neurological maturation in preterm infants. In: Friedman SL, Sigman M, eds. *Preterm birth and Psychological development*. Academic Press 1981.
- <sup>85</sup> Piza J, Northrop C, Eavey RD. Embryonic middle ear mesenchyme disappears by redistribution. *Laryngoscope* 1998;108:1378-81.
- <sup>86</sup> Ponton CW, Eggermont JJ, Don M, Waring MD, Kwong B, Cunningham J, et al. Maturation of the mismatch negativity: effects of profound deafness and cochlear implant use. *Audiol Neurootol* 2000;5:167-85.
- <sup>87</sup> Ponton CW, Moore JK, Eggermont JJ. Auditory brainstem response generation by parallel pathways: differential maturation of axonal conduction time and synaptic transmission. *Ear Hear* 1996;17:402-10.
- <sup>88</sup> Ponton CW, Don M, Eggermont JJ, Waring MD, Masuda A. Maturation of human cortical auditory function: differences between normal-hearing children and children with cochlear implants. *Ear Hear* 1996;17:430-7.
- <sup>89</sup> Ponton CW, Moore JK, Eggermont JJ. Prolonged deafness limits auditory system developmental plasticity: Evidence from an evoked potentials study in children with cochlear implants. *Scand Audiol* 1999;(Suppl.51):13-22.
- <sup>90</sup> Popelka G, Karzon R, Arjmand E. Developmental characteristics of the 2f1-f2 distortion product otoacoustic emission (DPOAE) in human neonates. *Ear Hear* 1995;16:156-65.
- <sup>91</sup> Probst R, Lonsbury-Martin BL, Martin GK. A review of otoacoustic emissions. *J Acoust Soc Am* 1991;89:2027-67.
- <sup>92</sup> Pujol R, Carlier E, Lenoir M. Ontogenetic approach to inner and outer hair cell function. *Hear Res* 1980;2:423-30.
- <sup>93</sup> Pujol J, Vendrell P, Junquè C, Martí-Vilalta JL, Capdevila A. When does the human brain development end? Evidence of corpus callosum growth up the adulthood. *Ann Neurol* 1993;34:71-5.
- <sup>94</sup> Pujol R, Lavigne-Rebillard M, Uziel A. Development of human cochlea. *Acta Otolaryngol* 1991;(Suppl)482:7-12.
- <sup>95</sup> Pujol R, Lavigne-Rebillard M. Sensory and neural structures in the developing human cochlea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1995;(Suppl)32:S177-82.
- <sup>96</sup> Quinonez RE, Crawford MR. Electrophysiologic changes in preterm neonates: auditory brain stem response and distortion product otoacoustic emissions. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997;106:721-8.
- <sup>97</sup> Rauch RA, Jinkins RJ. Analysis of cross-sectional area measurements of the corpus callosum adjusted from brain size in male and female subjects from childhood to adulthood. *Behav Brain Res* 1994;64:65-78.
- <sup>98</sup> Romand R, Romand MR. The ontogenesis of pseudomonopolar cells in spiral ganglion of cat and rat. *Acta Otolaryngol* 1984;97:239-49.
- <sup>99</sup> Rubel EW, Lippe W, Ryals BM. Development of the place principle. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1984;93:609-15.
- <sup>100</sup> Salamy A. Maturation of the auditory brainstem response from birth through early childhood. *J Clin Neurophysiol* 1984;1:293-329.
- <sup>101</sup> Salamy A, Mc Kean CM. Postnatal development of human brainstem potentials during the first year of life. *Elect Clin Neurophysiol* 1976;40:418-26.
- <sup>102</sup> Sando I, Takahashi H, Matsune S, Aoki H. Localization of function in the Eustachian tube: a hypothesis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994;193:311-14.
- <sup>103</sup> Sato H, Sando I, Takahashi H. Sexual dimorphism and development of the human cochlea computer 3-D measurement. *Acta Otolaryngol* (Stockh) 1991;111:1037-40.
- <sup>104</sup> Sato M, Leake PA, Hradek GT. Postnatal development of the organ of Corti in cats: a light microscope morphometric study. *Hear Res* 1999;127:1-13.
- <sup>105</sup> Scarano E, Paludetti G, Frusoni F, Deli R, Maurizi M. Morphological distribution of middle ear epithelium in the Wistar rat: a functional hypothesis. *ORL Related Spec* 1997;59:166-9.
- <sup>106</sup> Schwartz AM, Parakkal M, Gulley RL. Postnatal development of spiral ganglion cells in the rat. *Am J Anat* 1983;167:33-41.
- <sup>107</sup> Sharma A, Kraus N, Mc Gee TJ, Nicol TG. Developmental changes in P1 and N1 central auditory responses elicited by consonant-vowel syllables. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;104:540-5.
- <sup>108</sup> Schulman Galambos C, Galambos R. Brainstem evoked response audiometry in newborn hearing screening. *Arch Otolaryngol* 1979;105:86-90.
- <sup>109</sup> Siegel JH. Ear-canal standing waves and high-frequency sound calibration using otoacoustic emission probes. *J Acoust Soc Am* 1994;95:2589-97.

- <sup>110</sup> Sininger YS, Abdala C. *Hearing threshold as measured by auditory brain stem response in human neonates*. *Ear Hear* 1996;17:395-401.
- <sup>111</sup> Smolders JW. *Functional recovery in the avian ear after hair cell regeneration*. *Audiol Neurootol* 1999;4:286-302.
- <sup>112</sup> Staecker H, Galinovic-Schwartz V, Liu W, Lefebvre P, Kopke R, Malgrange B, et al. *The role of the Neurotrophins in maturation and maintenance of the postnatal auditory innervation*. *Am J Otol* 1996;17:486-92.
- <sup>113</sup> Stapells DR, Galambos R, Costello JA, Makeig S. *Inconsistency of auditory middle latency and steady-state responses in infants*. *Electr Clin Neurophysiol* 1988;71:289-95.
- <sup>114</sup> Stuart A, Yang EY, Green WB. *Neonatal auditory brainstem response thresholds to air and bone-conducted clicks: 0 to 96 hours postpartum*. *J Am Acad Audiol* 1994;5:163-72.
- <sup>115</sup> Tonnquist-Uhlen I. *Topography and auditory evoked cortical potentials in children with severe language impairment*. *Scand Audiol* 1996;25(Suppl44):1-40.
- <sup>116</sup> Vanhuysse VJ, Creten WL, Van Camp KJ. *On the W-notching of tympanograms*. *Scand Audiol* 1975;4:45-50.
- <sup>117</sup> Warr WB, Ginan JJ Jr, White JS. *Organization of the efferent fibers: the lateral and the medial olivocochlear system*. In: *Neurobiology of hearing: the cochlea*. New York: Raven Press 1986:333-348.
- <sup>118</sup> Werner LA. *The development of auditory behavior (or what the anatomists and physiologists have to explain)*. *Ear Hear* 1996;17:438-46.
- <sup>119</sup> Werner LA, Folsom RC, Mancl LR. *The relationship between auditory brainstem response and behavioral thresholds in normal hearing infants and adults*. *Hear Res* 1993;68:131-41.
- <sup>120</sup> Wood CC, Wolpar JR. *Scalp distribution of human auditory evoked potentials. Evidence for overlapping sources and involvement of auditory cortex*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1982;54:25-38.
- <sup>121</sup> Woolf NK, Ryan AF. *The development of auditory function in the cochlea of the mongolian gerbil*. *Hear Res* 1984;13:277-83.
- <sup>122</sup> Woolf NK, Ryan AF. *Contributions of the middle ear to the development of function in the cochlea*. *Hear Res* 1988;35:131-42.
- <sup>123</sup> Ylikoski J, Pirvola U, Moshnyakov M, Palgi J, Arumae U, Saarna M. *Expression patterns of neurotrophins and their receptor mRNA in the rat inner ear*. *Hear Res* 1993;65:69-78.
- <sup>124</sup> Yokoyama T, Lino Y, Kakizaki K, Murakami Y. *Human temporal bone study on the postnatal ossification process of auditory ossicles*. *Laryngoscope* 1999;109:927-30.

■ Corrispondenza: prof. G. Paludetti, Istituto di Clinica Otorinolaringoiatrica, Università Cattolica del Sacro Cuore, largo A. Gemelli 8, 00168 Roma - E-mail: iclot@rm.unicatt.it