

# CONFINIA CEPHALALGICA *et* NEUROLOGICA

*Organo della Fondazione C.I.R.N.A. ONLUS*  
*Centro Italiano di Ricerche in Neuroscienze Avanzate*

*Indexed in Scopus, EMBASE (Elsevier) and Bibliovigilance*

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

MATTIOLI 1885



# CONFINIA CEPHALALGICA ET NEUROLOGICA

ORGANO DELLA FONDAZIONE C.I.R.N.A. ONLUS  
CENTRO ITALIANO DI RICERCHE IN NEUROSCIENZE AVANZATE

## EDITORIAL BOARD

### FOUNDING EDITOR

Giuseppe Nappi (Pavia, Roma)

### EDITOR-IN-CHIEF

Paolo Mazzarello (Pavia)

### CO-EDITORS

Vincenzo Guidetti (Roma)

Franco Lucchese (Roma)

Giuseppe Milanesi (Pavia)

Giorgio Sandrini (Pavia)

Cristina Tassorelli (Pavia)

### DIRETTORE RESPONSABILE

Roberto Nappi (Pavia)

### DIRETTORE EDITORIALE

Massimo Radaelli (Fidenza)

## ADVISORY BOARD

Ishaq Abu Arafah (Aberdeen)

Colette Marie Andrée (Zurigo)

Marco Arruda (Riberão Preto)

Francesco Maria Avato (Ferrara)

Giampaolo Azzoni (Pavia)

Giacinto Bagetta (Cosenza)

Umberto Balottin (Pavia)

Nelson Barrientos (Santiago del Cile)

Heinrich Binder (Vienna)

Giorgio Bono (Pavia, Varese)

Carlos Bordini (Riberão Preto)

Mario Borghese (Cordoba)

Florencio Vicente Castro (Badajoz)

Marco Catani (London)

Alfredo Costa (Pavia)

Audrey Craven (Dublino)

Egidio D'Angelo (Pavia)

Federico Dajas (Montevideo)

Rosa Maria Gaudio (Ferrara)

Armando Genazzani (Novara)

Brian Hurwitz (London)

Juan José Maldonado Briegas (Badajoz)

Josè Miguel Lainez (Valenza)

Walter Minella (Pavia)

Raffaele Manni (Pavia)

Mario Medici (Montevideo)

Rossella E. Nappi (Pavia)

Luis Horacio Parodi (Cordoba, Argentina)

Antonio M. Persico (Messina)

Emilio Perucca (Pavia)

Marco Piccolino (Ferrara)

Gianluigi Riva (Pavia, Dublino)

Leopold Saltuari (Innsbruck, Austria)

Jean Schoenen (Liegi, France)

Santiago Spadafora (Buenos Aires, Argentina)

Tim Steiner (London, Trondheim)

Livio Pietro Tronconi (Pavia)

Massimiliano Valeriani (Roma)

Tommaso Vecchi (Pavia)

Pierangelo Veggiotti (Milano)

Zully Vera De Molinas (Asunción)

Nicholas Wade (Dundee)

## ASSOCIATE EDITORS

Natalia Arce Leal (Cordoba)

Sara Bottiroli (Pavia)

Filippo Brighina (Palermo)

Sónia Brito-Costa (Coimbra)

Roberto De Icco (Pavia)

Cherubino Di Lorenzo (Roma)

Vittorio Di Piero (Roma)

Maria de Lourdes Figuerola (Buenos Aires)

Roberto Fogari (Pavia)

María José López (Valdivia)

Marta Matamala Gomez (Barcelona)

Rosario Iannacchero (Catanzaro)

Grazia Sances (Pavia)

Ana Isabel Sanchez Iglesias (Burgos)

Sabrina Signorini (Pavia)

Hugo Speratti (Asunción)

Michele Terzaghi (Pavia)

Luciano Vasapollo (Roma)

## SCIENTIFIC SECRETARY

Valentina Cani (Pavia)

Maria Carla Garbarino (Pavia)

Elena Guaschino (Pavia)

Andrea Loffi (Trento, Pavia)

Silvia Molinari (Pavia)



MATTIOLI 1885

srl - Strada di Lodesana 649/sx  
Loc. Vaio - 43036 Fidenza (Parma)  
tel +39 0524 530383  
fax +39 0524 82537  
www.mattioli1885.com  
E-mail: redazione@mattioli1885.com

FONDAZIONE CIRNA ONLUS  
Editore  
Piazza castello 19, 27100 Pavia  
Fax 0382 520070  
E-mail: cirna@cefalea.it  
website: www.cefalea.it

REDAZIONE CONFINIA CEPHALALGICA ET NEUROLOGICA  
Sistema Museale di Ateneo,  
Museo per la Storia dell'Università,  
Strada Nuova 65 (Pavia)  
Cattedra di Storia della Medicina, Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso e del Comportamento  
E-mail: museo.storico@unipv.it; paolo.mazzarello@unipv.it  
Tel.: +39.0382.984712 +39.0382.984707

### EDITORIAL OFFICE

Valeria Ceci

E-mail: valeriaceci@mattioli1885.com

## SCOPO DELLA RIVISTA

*Confinia Cephalalgica et Neurologica* pubblica, con periodicità quadrimestrale, contributi teorici e sperimentali di ricerche biomediche e in scienze umane a carattere multidisciplinare, prioritariamente dedicati alle Neuroscienze Cliniche con particolare ma non esclusivo riferimento allo studio, diagnosi e cura delle cefalee e altri *mal di testa*, nell'accezione più vasta di sindromi e manifestazioni dolorose complesse ai confini tra natura e cultura, tra mente e cervello, archetipi, comportamenti e stile di vita. Il nuovo piano editoriale della rivista rispecchia, nella sua architettura, un'idea di "forum circolo", "palestra costellazione" di ricerche e contributi che, a partire dal nucleo centrale delle cefalee e disturbi adattativi correlati, si sviluppa in cerchi di riflessione e approfondimenti sempre più ampi nella convinzione che la comunicazione della scienza non debba parlare solo inglese e che la rivista possa essere uno strumento per costituire una rete di connessioni tra le popolazioni non anglofone. Non a caso i titoli, gli abstracts e le parole chiave dei contributi sono pubblicati anche in lingua spagnola e/o portoghese. Supervisione linguistica a cura del Prof. Franco Lucchese, Sapienza Università di Roma.

## NORME PER GLI AUTORI

La rivista pubblica articoli originali, rassegne, recensioni, interviste, "ever green".

La proprietà letteraria degli articoli viene ceduta alla Casa Editrice; ne è vietata la riproduzione anche parziale senza autorizzazione della Redazione e senza citarne la fonte.

Gli Autori si assumono la piena responsabilità per quanto riportano nel testo e si impegnano a fornire permessi scritti per ogni materiale grafico o di testo tratto da altri lavori pubblicati o inediti.

La Redazione dopo aver eventualmente consultato i Referees si riserva la facoltà di: accettare gli articoli; accettarli con la riserva che vengano accettate le modifiche proposte; rifiutarli, esprimendo un parere motivato.

Il materiale in formato elettronico, accompagnato da una lettera con gli estremi per poter contattare facilmente gli Autori, dovrà essere inviato all'Editore: dr.ssa Valeria Ceci, Redazione Mattioli1885, all'indirizzo e-mail: [valeriaceci@mattioli1885.com](mailto:valeriaceci@mattioli1885.com), o via sito: [www.confniacephalalgica.it](http://www.confniacephalalgica.it), cliccando su submission, almeno 20 giorni prima della pubblicazione del numero (indicativamente metà febbraio; metà giugno, metà ottobre).

Tutto il materiale deve avere i seguenti requisiti:

- testo: Word versione per Windows;
- tabelle: in formato Word o Excel versione per Windows;
- grafici: in formato Power Point versione per Windows.

Il testo non deve superare le 10 cartelle dattiloscritte (formato A4, doppio spazio, 30 righe per pagina, 60 caratteri), inclusa la bibliografia (max 25 voci bibliografiche).

La prima pagina deve contenere il titolo in lingua italiana, inglese e spagnola (o altra lingua neolatina), il nome per esteso ed il cognome degli Autori, gli Istituti di appartenenza, l'indirizzo del primo Autore, il riassunto in lingua italiana, inglese o spagnola (o altra lingua neolatina) della lunghezza massima di 10 righe e almeno tre Key Words in lingua italiana, inglese e spagnola (o altra lingua neolatina).

Gli articoli originali devono essere di norma suddivisi in: introduzione, materiale e metodi o caso clinico, risultati, discussione. TABELLE - Le tabelle (in numero non eccedente la metà delle pagine di testo) devono avere un titolo conciso ed essere numerate con numeri romani. Ogni tabella deve essere scritta su un foglio separato. Tutte le abbreviazioni usate devono essere chiaramente definite.

FIGURE - grafici, fotografie e disegni devono essere di qualità professionale, quindi in formato jpg di buona definizione (risoluzione da 300 dpi in su); devono essere numerate con numeri arabi; le abbreviazioni ed i simboli devono essere adeguatamente spiegati nelle didascalie; devono essere in numero non superiore alla metà delle pagine di testo.

BIBLIOGRAFIA - I riferimenti bibliografici devono essere segnalati nel testo tra parentesi e in numero [es: (1) oppure (1,2)].

Le voci bibliografiche devono essere riportate alla fine dell'articolo e numerate consecutivamente nell'ordine in cui sono menzionate per la prima volta nel testo. Nella bibliografia vanno riportati:

- tutti i lavori citati nel testo e nelle didascalie di tabelle/figure;
- tutti gli autori fino a un massimo di sei. Se sono in un numero superiore, riportare il nome dei primi tre seguiti dalla dicitura "et al.";
- i titoli delle riviste abbreviati seguendo la convenzione in uso dalla NLM (PubMed), altrimenti per esteso.

Alcuni esempi: *per riviste (stile Vancouver)*: Anthony M, Hinterberger H, Lance JW. Plasma serotonin in migraine and stress. *Arch Neurol* 1967; 16:544-552 *per libri*: Kudrow L. Cluster headache: mechanism and management. New York: Oxford University Press 1980; 1-18. Barzizza F, Cresci R, Lorenzi A. Alterazioni ECGrafiche in pazienti con cefalea a grappolo. In: Richichi I. & Nappi G. eds. Cefalee di interesse cardiovascolare. Roma: Cluster Press 1989; 7:133-13 *per abstract*: 4) Caffarra P, Cammelli F, Scaglioni A et al. Emission tomography (SPELT) and dementia: a new approach. *J Clin Exp Neuropsychol* 1988; 3:313 (abstract)

All'indirizzo [www.confniacephalalgica.it](http://www.confniacephalalgica.it), cliccando sulla sezione ARCHIVE, sono disponibili online i pdf dei fascicoli della rivista dal 2001 ad oggi



## Mattioli 1885

srl- Strada di Lodesana 649/sx  
Loc. Vaio - 43036 Fidenza (Parma)  
tel 0524/530383  
fax 0524/82537  
www.mattioli1885.com

DIREZIONE GENERALE  
*Direttore Generale*  
Paolo Cioni  
*Vice Presidente e Direttore Scientifico*  
Federico Cioni

DIREZIONE EDITORIALE  
*Editing Manager*  
Anna Scotti  
*Editing*  
Valeria Ceci  
Eugenio Nadotti  
*Foreign Rights*  
Nausicaa Cerioli

MARKETING E PUBBLICITÀ  
*Responsabile Area ECM*  
Simone Agnello  
*Project Manager*  
Natalie Cerioli  
Massimo Radaelli  
*Responsabile Distribuzione*  
Massimiliano Franzoni

CONFINIA CEPHALALGICA et  
NEUROLOGICA  
Registrazione Tribunale di Milano  
N. 254 del 18/04/1992  
Periodicità quadrimestrale

I dati sono stati trattati elettronicamente e utilizzati dall'editore Mattioli 1885 spa per la spedizione della presente pubblicazione e di altro materiale medico scientifico. Ai sensi dell'Art. 13 L. 675/96 è possibile in qualsiasi momento e gratuitamente consultare, modificare e cancellare i dati o semplicemente opporsi all'utilizzo scrivendo a: Mattioli 1885 srl - Casa Editrice, Strada della Lodesana 649/sx, Loc. Vaio, 43036 Fidenza (PR) o a dpo@mattioli1885.com

Confinia Cephalalgica et Neurologica è indicizzata in Scopus, EMBASE (Elsevier) e Bibliovigilance

# INDICE

Volume 31 / n. 1

Aprile 2021

## EDITORIALE

*Elena Guaschino, Grazia Sances*

La telemedicina e le cefalee in epoca di pandemia - e2021001

## DALLA RICERCA

*Artur Martins, Florencio Vicente Castro, Ana Isabel Sanchez Iglesias*  
El COVID-19 y la salud mental. El impacto que tiene el aislamiento causado por Covid-19 en los niveles de ansiedad en un grupo de ancianos institucionalizados en un asilo de ancianos - e2021002

*Pietro Fiaschi, Andrea Bianconi, Alberto Balestrino, Alessandro Prior, Denise Battaglini, Pasquale Anania, Mariano Martini, Sergio Gennaro*  
Intraorbital schwannomas: case report and systematic review of the literature through the history in the last 20 years - e2021004

## STORIA DELLA NEUROLOGIA E DELLE NEUROSCIENZE

*Francesco Brigo, Mariano Martini*

Il culto dei Santi ausiliatori degli epilettici in Italia: una panoramica geografica, linguistica, storica ed antropologica - e2021003

*Marco Piccolino*

Youthfulness, Vocations, and First Experiments of Rita Levi-Montalcini, scientist. First part: the difficult choice of a graduate in medicine - e2021005

## CONVEGNI E SIMPOSI

Il Sacro oggi - Tra Teologia e Neuroscienze. 4° Convegno Pietro Prini 27-28 ottobre 2020 - e2021006

## IN MEMORIAM

*Patrick Little*

EHMA In memoriam - Dott. Paolo Rossi (1968-2019) - e2021007

*Cristina Tassorelli*

In memoriam - Prof.ssa Emilia Martignoni (1951-2011)  
Always thinking of her - e2021011

## SEGNALAZIONI LIBRARIE

Segnalazioni librarie - e2021009

## La telemedicina e le cefalee in epoca di pandemia

*Elena Guaschino, Grazia Sances*

Headache Science & Neurorehabilitation Center, IRCCS Fondazione C. Mondino, Pavia

La definizione del termine telemedicina non è mai stata univoca ma si è evoluta nel corso degli anni. Nel 1975 K.T. Bird la definì “pratica della medicina attraverso un sistema di telecomunicazione audio-video senza l’usuale confronto fisico medico-paziente”; nel 1983 D.W. Conrath la individuò come “uso della tecnologia delle telecomunicazioni per migliorare i servizi di assistenza in sanità”. Successivamente l’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) la riconobbe come “erogazione di servizi di cura ed assistenza, in situazioni in cui la distanza è un fattore critico, da parte di qualsiasi operatore sanitario, attraverso l’impiego delle tecnologie informatiche e della comunicazione per lo scambio di informazioni utili alla diagnosi, al trattamento e alla prevenzione di malattie e traumi, alla ricerca e alla valutazione e per la formazione continua del personale sanitario, nell’interesse della salute dell’individuo e della comunità”. Nel 1990 l’Unione europea la definiva metodo di “controllo, monitoraggio e gestione dei pazienti, nonché la loro educazione e quella del personale, attraverso l’uso di sistemi che consentano un tempestivo accesso alla consulenza di esperti e alle informazioni del paziente, indipendentemente da dove il primo o le seconde risiedano...”. Indipendentemente dai diversi ambiti nei quali la telemedicina viene applicata, a seconda del settore medico al quale offre possibilità e sviluppi, assume nomi differenti e, di fatto, il suo fine fondamentale rimane il collegamento non fisico tra diversi livelli di cura, collegando virtualmente rapporti sanitari distanti tra loro.

La Telemedicina vede la sua nascita e il suo sviluppo principalmente negli U.S.A. degli anni ’60. Nel 1993, negli Stati Uniti, veniva fondata l’American Telemedi-

cine Association (ATA) per promuovere e sviluppare la ricerca in campo telemedico, la Comunicazione europea (COM-2008-689) “Telemedicina a beneficio dei pazienti, sistemi sanitari e società” del 4 novembre 2008, individuava già una serie di azioni che coinvolgevano tutti i livelli di governo, sia in ambito comunitario che dei singoli Stati Membri, al fine di favorire una maggiore integrazione dei servizi di Telemedicina nella pratica clinica e rimuovendo le principali barriere che ne ostacolavano la piena ed efficace applicazione. In questo senso si definivano, pertanto, alcune iniziative specifiche: creare fiducia nei servizi di telemedicina, favorirne l’accettazione, apportare chiarezza giuridica, risolvere i problemi tecnici ed agevolare lo sviluppo del mercato (1).

Le Linee di indirizzo nazionali italiane sulla Telemedicina sono state approvate dall’Assemblea Generale del Consiglio Superiore di Sanità il 10 luglio 2012 e, dal febbraio 2014, al fine di garantire “uno sviluppo coordinato, armonico e coerente della telemedicina nell’ambito del Servizio Sanitario Nazionale”, è stata siglata l’Intesa tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante “Telemedicina - Linee di indirizzo nazionali” (Repertorio Atti n. 16/CSR del 20/02/2014). Tale intesa rappresentava un risultato particolarmente rilevante tenuto conto della necessità di ripensare il modello organizzativo e strutturale del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) del nostro Paese, rispetto al quale la diffusione sul territorio dei servizi di Telemedicina poteva costituire un importante fattore abilitante (2).

L’approccio della pratica clinica in telemedicina, in Italia, ha comunque faticato ad affermarsi, nonostante

la continua necessità di prendersi cura di pazienti altrimenti impossibilitati a raggiungere le sedi ambulatoriali e sebbene consenta di trovare nuove risposte a problemi tradizionali della medicina, nonché di creare nuove opportunità per il miglioramento del SSN tramite una maggiore collaborazione tra i vari professionisti sanitari coinvolti e i pazienti. Molti fattori ne hanno precluso la diffusione: la verifica su larga scala dell'efficacia e della sicurezza clinica rispetto alle visite tradizionali, le disponibilità tecnologiche, il garantire la privacy dei pazienti, la rimborsabilità.

Negli USA, invece, nell'ambito della neurologia e, in particolar modo, nel campo delle cefalee, la telemedicina si è dimostrata utile nonché conveniente e soddisfacente in termini di risultati, se paragonata alle tradizionali visite ambulatoriali (3,4,5) ed è stata quindi, in tempi recenti, promossa ed implementata anche dall'American Headache Society.

La recente pandemia Covid-19 ha stravolto non solo la vita dei pazienti ma anche l'organizzazione del SSN che ha subito uno 'stress generalizzato' facendo affiorare gli effetti di alcune scelte disposte nel corso degli anni; venendo meno, per necessità contingenti, le tradizionali pratiche di interazione medico-paziente in presenza, si è stati costretti a ripensare l'organizzazione del SSN a livello territoriale dando spazio alla telemedicina. Sicuramente il Covid-19 può considerarsi un evento eccezionale che ha modificato profondamente le condizioni ambientali e, in questo lungo periodo di emergenza e confusione sanitaria, i pazienti affetti da patologie croniche si sono sentiti sottovalutati dal punto di vista assistenziale. L'emicrania, malattia ad alto impatto sanitario e sociale (6) su cui variazioni ambientali e di stili di vita possono risultare determinanti nell'influenzarne il decorso e la gravità, è sicuramente una patologia che si presta molto bene ad una gestione sanitaria da remoto con largo impiego della telemedicina.

Alla luce della richiesta di molteplici consulto, anche presso il Centro Cefalee dell'Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino di Pavia, è stato attivato un servizio di "visite neurologiche a distanza". A tale scopo è stata selezionata una piattaforma digitale che potesse garantire, prima di tutto, una sicurezza adeguata per la tutela del trattamento dei dati personali sensibili degli utenti e la possibilità di stesura di un referto medico ufficiale con indicazioni e prescrizioni terapeutiche, integrato nel dos-

sier sanitario tradizionale. Il servizio, attivato nel nostro Istituto durante il primo lockdown, è divenuto un'offerta stabile di procedura medica alternativa e risulta notevolmente apprezzato soprattutto dagli utenti che, per motivi di distanza e di sicurezza dei trasporti, preferiscono evitare gli spostamenti. La visita online è, purtroppo, meno percorribile per gli utenti in prima valutazione, durante la quale il neurologo effettua anche un esame semeiologico diretto, per la valutazione di eventuale presenza di segni neurologici e per esclusione di forme di cefalea potenzialmente secondarie. In questi casi è possibile prevedere, comunque, un consulto preliminare online con la valutazione della documentazione sanitaria.

La telemedicina rappresenta sicuramente una rivoluzione sociale e culturale che facilita la comunicazione tra medico e paziente e, in epoca emergenziale di COVID-19, si è rivelata attività essenziale per molti specialisti di Centri Cefalee (7). Sebbene, di per sé, la telemedicina non possa sostituire in toto la medicina tradizionale, può ampiamente affiancarla con nuovi canali di comunicazione e tecnologie innovative, migliorando la qualità dell'offerta sanitaria.

## Bibliografia

1. Comunicazione della Commissione al parlamento Europeo, al Consiglio, al Comitato economico e sociale Europeo e al Comitato delle Regioni sulla Telemedicina a beneficio dei pazienti, dei sistemi sanitari e della società, Bruxelles, 4 novembre 2008 COM(2008)689
2. Ministero della salute, Telemedicina - Linee di indirizzo nazionali, 2014
3. Hatcher-Martin JM, Adams JL, Anderson ER et al. Telemedicine in neurology: Telemedicine Work Group of the American Academy of Neurology update. *Neurology*, 2020; 94:30-38
4. Muller KI, Alstadhaug KB, Bekklund SI. Telemedicine in the management of non acute headaches: a prospective, open-labelled non inferiority, randomised clinical trial. *Cephalalgia*. 2017;37:855-863
5. Muller KI, Alstadhaug KB, Bekklund SI. A randomized trial of telemedicine efficacy and safety for non acute headaches. *Neurology*. 2017; 89: 153-162
6. World Health Organization (WHO). Disease burden and mortality estimates. 2018.
7. Grazzi L, Rizzoli P, The adaptation of management of chronic migraine patients with medication overuse to the suspension of treatment protocols during COVID-19 pandemic: lessons from a tertiary Headache Center in Milan, Italy. *Headache*, 2020 Apr 30

# El COVID-19 y la salud mental

## El impacto que tiene el aislamiento causado por Covid-19 en los niveles de ansiedad en un grupo de ancianos institucionalizados en un asilo de ancianos

*Artur Martins<sup>1</sup>, Florencio Vicente Castro<sup>1</sup>, Ana Isabel Sanchez Iglesias<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Instituto Politécnico de Castelo Branco. Escola Superior de Educação (Portugal); <sup>2</sup>Univ. de Burgos (España) Corresponding author: fvicentec@gmail.com

**Resumen.** La pandemia inducida por Coronavirus-19 implicó la adopción de varias medidas en un intento por contener la propagación del virus, por lo que se resalta el aislamiento social y la cuarentena. Además de la propia pandemia, tales medidas pueden contribuir a perturbar la salud mental de los ancianos, y en este contexto se enfatiza la aparición / agravamiento de la ansiedad y la depresión. Por lo tanto, como un intento de comprender si la pandemia tuvo algún efecto sobre los niveles de ansiedad de los ancianos institucionalizados en un asilo de ancianos, determinamos como objetivo de este estudio: Comprender el impacto de la pandemia causada por Covid-19 en la ansiedad. niveles de ancianos institucionalizados en el Hogar de Ancianos Freixial do Campo. Para la realización del estudio se seleccionaron trece ancianos, en base a la evaluación del proceso clínico; sin embargo, un elemento de esta muestra se negó a participar en el estudio. Para la recolección de datos se aplicó un Cuestionario de Datos Generales y el Inventario de Ansiedad Geriátrica y, luego de aplicar estos instrumentos, se planteó la siguiente pregunta: ¿Alguno de los aspectos que ha respondido positivamente en el Inventario de Ansiedad Geriátrica está relacionado con la pandemia Covid-19? Concluimos que la pandemia aumenta efectivamente la ansiedad en los ancianos, hecho que está más asociado con el miedo a que la familia se infecte o se enferme gravemente por la enfermedad que por el aislamiento o la cuarentena.

**Palabras Clave:** Ansiedad; COVID-19; Aislamiento social; Salud mental.

**THE COVID-19 AND MENTAL HEALTH. THE IMPACT THAT THE ISOLATION CAUSED BY COVID-19 HAS ON THE LEVELS OF ANXIETY IN A GROUP OF ELDERLY PEOPLE INSTITUTIONALIZED AT NURSING HOME**

**Abstract.** The Coronavirus-19-induced pandemic implied the adoption of several measures in an attempt to contain the spread of the virus, thus social isolation and quarantine are highlighted. In addition to the pandemic itself, such measures may contribute to disturb the mental health of the elderly, and this context the emergence/worsening of anxiety and depression are emphasised. Hence, as an attempt to understand whether the pandemic had any effect on the anxiety levels of institutionalised elderly people in a nursing home, we determined as the objective of this study: To understand the impact of the pandemic caused by Covid-19 on the anxiety levels of institutionalised elderly people in the Freixial do Campo Nursing Home. In order to perform the study, thirteen elders were selected, based on the clinical process evaluation; however an element of this sample refused to participate in the study. For data collection, a General Data Questionnaire and the Geriatric Anxiety Inventory were applied and, after applying these instruments,

the following question was posed: Is any of the aspects that you have responded positively in the Geriatric Anxiety Inventory related to the Covid-19 pandemic? We conclude that the pandemic effectively increases anxiety in the elderly, a fact that is more associated with the fear of the family being infected or becoming severely ill because of the disease than due to the isolation or quarantine.

**Key Words:** Anxiety; Covid-19; Social isolation; Mental health.

#### IL COVID-19 E LA SALUTE MENTALE. L'IMPATTO CHE L'ISOLAMENTO PROVOCATO DAL COVID-19 HA SUI LIVELLI DI ANSIA IN UN GRUPPO DI ANZIANI RICOVERATI IN UNA CASA DI CURA

**Riassunto.** La pandemia indotta dal Coronavirus-19 ha comportato l'adozione di diverse misure nel tentativo di contenere la diffusione del virus, evidenziando così l'isolamento sociale e la quarantena. Oltre alla pandemia stessa, tali misure possono contribuire a disturbare la salute mentale degli anziani, e in questo contesto si sottolinea l'emergere / peggioramento di ansia e depressione. Quindi, nel tentativo di capire se la pandemia abbia avuto qualche effetto sui livelli di ansia degli anziani istituzionalizzati in una casa di cura, abbiamo determinato come obiettivo di questo studio: Comprendere l'impatto della pandemia causata dal Covid-19 sull'ansia livelli di anziani istituzionalizzati nella casa di cura Freixial do Campo. Per eseguire lo studio, sono stati selezionati tredici anziani, sulla base della valutazione del processo clinico; tuttavia un elemento di questo campione ha rifiutato di partecipare allo studio. Per la raccolta dei dati, sono stati applicati un Questionario sui dati generali e l'Inventario sull'ansia geriatrica e, dopo aver applicato questi strumenti, è stata posta la seguente domanda: Qualcuno degli aspetti a cui hai risposto positivamente nell'Inventario sull'ansia geriatrica è correlato alla pandemia Covid-19? Concludiamo che la pandemia aumenta efficacemente l'ansia negli anziani, un fatto che è più associato alla paura che la famiglia venga infettata o si ammali gravemente a causa della malattia che a causa dell'isolamento o della quarantena.

**Parole chiave:** Ansia; Covid19; Isolazione sociale; Salute mentale.

#### A Covid-19: Impacto na Saúde mental dos Idosos

A 31 de Dezembro de 2019, a China reportou à Organização Mundial de Saúde (OMS) um *cluster* de pneumonia de etiologia desconhecida em trabalhadores e frequentadores de um mercado de peixe, mariscos vivos e aves na cidade de Wuhan, província de Hubei, na China. A 9 de janeiro de 2020 as autoridades chinesas identificaram um novo vírus da família dos coronavírus como agente causador da doença (Direção Geral de Saúde [DGS] 2020, ref 6), sendo que no dia 11 de Março do mesmo ano a Coronavirus Disease-19 (Covid-19) foi reconhecida pela OMS como pandemia (DGS, 2020, ref 7) contando no dia 2 de janeiro de 2021 com mais de 81 milhões de pessoas infetadas em todo o mundo, provocando mais de 1,8 milhões de

mortes (World Health Organization [WHO] 2021, ref 15).

Os coronavírus apresentam potencial para infetar humanos e animais (Farias, 2020 citado por Costa, Silva, Oliveira, Costa, Paixão, Celestino, Araújo, Azevedo, Silva, & Santos. 2020, ref 5). Dos que têm capacidade para infetar o Homem o *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavírus* (SARS-CoV), *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS-CoV) e o *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavírus 2* (SARS-CoV-2) ultrapassaram a barreira das espécies, ou seja, foram transmitidos ao Homem a partir de um animal reservatório ou hospedeiro desses vírus. O novo coronavírus, designado como SARS-CoV-2, nunca tinha sido identificado anteriormente em seres humanos supondo-se que tenha sido introduzido na espécie hu-



mana por transmissão zoonótica. Assim, a Covid-19 é a doença que é provocada pela infecção pelo SARS-CoV-2 (DGS, 2020, ref 8).

A Covid-19 transmite-se pessoa-a-pessoa por contacto próximo com pessoas infetadas pelo SARS-CoV-2, ou através do contacto com superfícies e objetos contaminados. A transmissão por contacto próximo ocorre principalmente através de gotículas que contêm partículas virais que são libertadas pelo nariz ou boca de pessoas infetadas, quando tosse ou espirram, e que podem atingir diretamente a boca, nariz e olhos de quem estiver próximo. As gotículas podem depositar-se nos objetos ou superfícies que rodeiam a pessoa infetada e, desta forma, infetar outras pessoas quando tocam com as mãos nestes objetos ou superfícies, tocando depois nos seus olhos, nariz ou boca (DGS, 2020, ref 7).

Os sinais e sintomas da Covid-19 variam em gravidade, desde a ausência de sintomas, até febre, tosse, odinofagia, cansaço, mialgias e, nos casos mais graves, pneumonia grave, síndrome respiratória aguda grave, septicémia, choque séptico e eventual morte. Foi também verificada anosmia e ageusia como sintoma da doença (DGS, 2020, ref 7). O ministério da saúde (2020) citado por Costa et al. (2020, ref 5) refere ainda como possível sintoma a existência de cefaleias, náuseas, vômitos e diarreia.

Segundo a DGS (2020, ref 7) o agravamento da situação clínica pode ocorrer rapidamente, geralmente durante a segunda semana da doença. Importa salientar que toda população está suscetível de ser infetada pelo novo coronavírus, porém torna-se necessário proteger os mais vulneráveis. Entre estes, estão os idosos que são o grupo de maior risco, devido à presença de comorbilidades, como, por exemplo, hipertensão, diabetes, problemas renais, entre outros. Essas doenças aumentam o risco de agravamento dos casos e mortalidade entre os idosos. De acordo com um relatório recente do *Center of Disease Control and Prevention* (CDC), nos Estados Unidos da América (EUA), as pessoas com mais de 65 anos constituem mais de 31% das pessoas infetadas com Covid-19. Segundo Al-Zaharani, 2020 a doença é responsável por 31-59% das admissões em unidades de cuidados intensivos e representa 4 a 11% do total de mortes nas pessoas com idades entre 65 e 84 anos. Os resultados são ainda mais desanimadores, em pessoas

com mais de 85 anos, sendo que neste caso, a doença é responsável por 31-70% do número de hospitalizações, com uma taxa de ocupação de unidades de cuidados intensivos de 6 a 29% e um número de óbitos de 10 a 27%. Estes dados, indicam claramente que os idosos são mais suscetíveis de contrair a doença, e têm pior prognóstico quando comparados com a população geral (Al-Zaharani, 2020, ref 1). Ainda segundo a OMS (2020) citada por Carriedo Cecchini, Fernandez-Rio & Mendez-Gimenez (2020, ref 3) as pessoas com mais de 60 anos representam mais de 95% das mortes na Europa.

Até o momento não há terapêutica específica para o tratamento da infecção provocada pelo novo coronavírus sendo que, medidas de suporte devem ser implementadas (Ministério da saúde, 2020, citado por Costa et al., 2020, ref 5).

Esta pandemia constitui um grande desafio socio-económico-sanitário a nível global. Os impactos não têm precedentes, com perdas económicas globais, restrições de viagens, encerramentos de atividades comerciais, distanciamento social, isolamento e quarentena, medo da falta de meios para suprir as necessidades básicas e rápida disseminação de problemas de saúde (OMS 2020 ref 7, Ehbraim, Ahmed & Gozzer et al., 2020 citados por El Hayek, et al. 2020, ref 9). A natureza imprevisível da doença e as suas repercussões individuais, sociais e globais, ameaçam não só a saúde física dos indivíduos, mas também a saúde mental (El Hayek, et al., 2020, ref 9).

Uma das principais estratégias para a prevenção da disseminação do vírus é distanciamento social (Reis-Filho e Quinto, 2020 citados por Pereira, et al. 2020, ref 12). Por outro lado, em situações excepcionais como as que já se viveram um pouco por todo o Mundo é adotado o isolamento social. Dessa forma, há ainda a recomendação de que as pessoas suspeitas de estarem infetadas permaneçam em quarentena por catorze dias (Oliveira, 2020 citado por Pereira et al. 2020, ref 12).

Os especialistas epidemiológicos concordam que a quarentena possa ser uma medida protetora de combate à disseminação do vírus, no entanto, alertam que a mesma implica uma mudança radical no estilo de vida da população e poderá ter um impacto psicológico considerável, com implicações graves na saúde mental (SM) (Carriedo et al. 2020 & Pereira et al. 2020, ref 3, 12).

A SM é um componente essencial para saúde. Segundo a OMS (2018) citada por Pereira et al. (2020, ref 12) a SM é um estado de bem-estar no qual um indivíduo realiza suas próprias habilidades, pode lidar com o stress normal da vida, trabalhar produtivamente e envolver-se com a comunidade. É fundamental para nossa capacidade coletiva e individual, pois as pessoas pensam, emocionam-se, interagem entre si, ganham e desfrutam da vida em conjunto (OMS, 2018 citado por Pereira et al. 2020, ref 12).

Hoje, pode afirmar-se que com a pandemia de Covid-19 surgiu um estado de pânico social a nível global e a sensação do isolamento social desencadeia sentimentos de angústia, insegurança, medo, que podem mesmo prolongar-se após o controlo da doença (Hossain et al., 2020 citado por Pereira et al. 2020, ref 12).

Desde o início da pandemia que vários autores têm chamado a atenção para diferentes indicadores de saúde como a ansiedade, depressão e stress (Duan e Zhu, 2020; Waugh, Thompson e Gotlib, 2020 citados por Carriedo et al. 2020, ref 12).

Estar em alto risco de complicações associadas à Covid-19 e mortalidade aumentou o sentimento de ansiedade entre a população idosa. Esta decorre do medo constante de contrair o vírus, contraindo-o, perdendo entes queridos para a doença, estar socialmente isolado ou em quarentena (El Hayek et al., 2020). Os idosos não se encontram apenas mais suscetíveis devido à existência de comorbilidades e envelhecimento do sistema imunitário, mas também são obrigados a lidar com as necessidades psicossociais distintas durante este período crítico das suas vidas (Al-Zaharani 2020, ref 1).

Contrastando com os jovens a população idosa não é bombardeada por *modern gadgets* devido ao analfabetismo ou falta de interesse pelos mesmos. Aliás, mesmo que tenham acesso aos mesmos, os idosos muitas vezes não os acham interessantes. Reuniões familiares, são bem mais importantes e permitem que permaneçam mentalmente saudáveis durante mais tempo (Al-Zaharani 2020, ref 1).

Meng et al. (2020,) citado por Al-Zaharani (2020, ref 1) verificou que na China, durante a pandemia 37,1% dos idosos apresentou sintomas de ansiedade relacionados com a doença. Um outro estudo de Qiu et al., (2020) citado por Al-Zaharani (2020, ref

1) constatou que a resposta emocional à doença é mais proeminente nas pessoas com mais de 60 anos, sendo que as mulheres eram mais propensas a sentir ansiedade que os homens. Ainda Armitage et al., (2020) citado por Al-Zaharani (2020, ref 1) referem que a quarentena pode ter consequências terríveis na SM da população idosa, pois pode aumentar o distanciamento social, e ser uma fonte significativa de solidão especialmente em lares de idosos. Segundo os autores, tal facto é preditor de ansiedade, depressão e inclusive suicídio.

Atualmente existe pouca literatura sobre a psiquiatria da velhice durante as pandemias. Segundo a OMS (2017) citada por El Hayek et al. (2020, ref 9) a SM dos idosos é frequentemente esquecida. Isto deve-se à falta de consciência sobre os sinais e sintomas do problema e a uma crença descabida de que a perda de SM é parte normal do processo de envelhecimento (Abla Mechio, Aline, Jiana et al. 2017 citadas por El Hayek et al. 2020, ref 9). Veja também FlorencioVicente Castro et al (2019, ref 4).

Nesse sentido, apesar de o isolamento social ser uma medida fundamental no contexto de saúde pública para a preservação da saúde física das pessoas, é fundamental pensar em SM e bem-estar das pessoas idosas submetidas esse período de isolamento social (Pereira, et al 2020, ref 12). O estado de saúde mental dos imigrantes também é interessante, no que diz respeito ao isolamento social (ref 13).

Observando isso, o objetivo deste estudo será assim: Compreender qual o impacto que a pandemia provocada pela Covid-19 teve nos níveis de ansiedade dos idosos institucionalizados no Lar do Freixial do Campo.

## Enquadramento metodológico

### *Participantes*

A amostra foi obtida através da análise do processo clínico dos utentes residentes no lar do Freixial do Campo.

Definiram-se como critérios de inclusão a adequada orientação quanto à pessoa, tempo e espaço, idade superior a 65 anos e que conseguissem responder aos instrumentos de recolha de dados.

Excluíram-se os sujeitos com demência diagnosticada ou outras condicionantes clínicas que condicionassem

perturbação da capacidade de compreensão e expressão, bem como a recusa em participar no estudo.

#### *Procedimento*

Inicialmente a Direção do Lar do Freixial do Campo, foi contactada através de uma carta, pedindo autorização para a realização do estudo e deixando claro os objetivos da investigação. Assim que foi dada autorização, procedeu-se à recolha dos dados que se realizou no mês de dezembro de 2020.

Desta forma, os aspetos éticos relativos ao desenvolvimento metodológico do estudo foram tidos em consideração. Por um lado, quer através do pedido de autorização enviado à instituição, quer através da garantia de confidencialidade das informações recolhidas. Por outro lado, os participantes foram voluntários, tendo sido informados do objetivo da investigação, bem como da confidencialidade da sua participação, permitindo assim o consentimento por parte dos sujeitos.

A duração da aplicação dos instrumentos foi de aproximadamente 20 minutos, sendo que findo a recolha de dados, agradeceu-se a participação dos sujeitos no trabalho de investigação.

#### *Instrumentos de Recolha de Dados*

Após exposição da carta explicativa do estudo e o preenchimento do Consentimento Informado pelos participantes, os dados foram colhidos através das respostas dadas ao Questionário de Dados Gerais (QDG), ao Inventário de Ansiedade Geriátrica (IAG) e à resposta à pergunta colocada aos idosos sobre a ansiedade e a pandemia.

O QDG foi construído com o objetivo de recolher informações sobre os dados demográficos, dados referentes à vivência na instituição: conhecimento sobre o nome da instituição e dados relativos à orientação temporal dos sujeitos.

O IAG visa avaliar a sintomatologia ansiosa, nos idosos (Pachana et al., 2007, citado por Ferreira, 2018). Este

instrumento, constituído por 20 itens, com opção de resposta dicotómica (“concordo” ou “discordo”), com nota de corte entre 10/11 (não caso/caso), onde o score de 0-10 indica sem ansiedade, de 11-15 ansiedade leve ou moderada e 16-20 ansiedade grave (Ferreira, 2018). Veja também Boncori L (2011, ref 2) para referências metodológicas.

No final da aplicação dos referidos instrumentos foi também colocada a seguinte questão de resposta dicotómica (“sim” ou “não”): Alguns dos aspetos que respondeu positivamente ao IAG, está relacionado com a pandemia de Covid-19? Se respondeu que sim, diga porquê!

#### *Processo de Recolha de Dados*

Os participantes do estudo foram abordados presencialmente no lar entre 21 e 24 de Dezembro de 2020. Após explicação sumária do estudo e apresentação do investigador, os utentes foram convidados a participar mediante consentimento informado.

#### *Tratamento dos Dados*

Os dados recolhidos foram tratados com recurso ao software *Statistical Package for the Social Sciences* (IBM SPSS, ver. 26).

## **Apresentação dos Resultados**

De um total de vinte e seis sujeitos residentes no lar, foram elegíveis para o estudo treze participantes, uma vez que os restantes tinham pelo menos um critério de exclusão. Desses treze, um recusou participar. Assim, os sujeitos que integraram o estudo tinham idades compreendidas entre os 65 e os 95 anos, sendo a média de 85,6 anos e o desvio padrão de 9,7.

A Tabela 1 apresenta, em síntese, as principais características sociodemográficas dos elementos do estudo:

**Tabela 1.** Características sociodemográficas dos elementos do estudo.

<b>Género</b>	<b>Habilitações literárias</b>	<b>Profissão</b>	<b>Estado civil</b>
Feminino 83%	4ª Classe 58%	Doméstica 83,3%	Viúva 75%
Masculino 17%	Sabe ler e escrever 25%	Pedreiro 8,35%	Casada 17%
	Não sabe ler nem escrever – 17%	Tratorista 8,35%	Divorciado 8%

**Tabela 2.** Características associadas à instituição.

N.º de anos no lar	Motivo de entrada	Grau de satisfação
1 a 5 41,5%	Motivos de Saúde 50%	Bom 66,6%
6 a 10 41,5%	Acompanhar marido 25%	Razoável 16,7%
Mais de 11 17%	Vontade própria 8,33%	Muito bom 16,7%
	Falta de suporte familiar – 8,33%	
	Por motivos de saúde e falta de suporte familiar – 8,33%	

Dos inquiridos 66,7% conseguiram referir corretamente a data sendo que 83,% referiu também o dia da semana. Do total de sujeitos 100% identificou corretamente o nome da instituição.

A Tabela 2 apresenta, em síntese, as características associadas à instituição:

No que diz respeito à prevalência da ansiedade a aplicação do IAG permitiu observar que 58,3% sujeitos foram diagnosticados com alguma forma de ansiedade (prevalência global de 58,3%) dos quais, desses 50% apresentavam critérios para o diagnóstico ansiedade grave e 8,3% de ansiedade leve.

Gráfico 1 – Prevalência da ansiedade

Neste contexto, importa também salientar que dos 41,6% dos utentes aos quais não foi diagnosticada qualquer tipo de ansiedade, 60% associou a Covid-19 a algum tipo de preocupação.

Do total de sujeitos a que foi diagnosticado ansiedade, 71,4% associou a ansiedade à Covid-19 através da resposta positiva à questão colocada no final de responderem ao IAG. Neste último aspeto, importa referir que destes, 43% associou a ansiedade provocada pela pandemia à imposição do isolamento, sendo que os restantes 57% associavam a ansiedade vivida com situação de saúde da família, e o possível contágio e adoecimento dos mesmos.

Não foi identificada correlação entre idade e ansiedade ( $X^2(16) = 18,867; p=2,276$ ). Ao considerar a relação entre género e ansiedade verifica-se a correlação entre as duas variáveis, tal como foi constatado na revisão bibliográfica ( $X^2(2) = 6,240; p= 0,044$ ), com as mulheres a referirem sentir-se mais ansiosas que os homens. Quando foi analisada a relação entre ansiedade e estado civil, verificou-se que não há associação entre as variáveis ( $X^2(4) = 8,000; p= 0,092$ ), tal como acon-

teceu com as habilitações literárias ( $X^2(4) = 3,238; p= 0,519$ ), e com o grau de satisfação com o lar ( $X^2(4) = 2,750; p= 0,6$ ).

## Discussão dos resultados

Desde Abril de 2020 que deixaram de acontecer visitas aos utentes dos lares tal como aconteciam até então. Houve períodos de total inexistência de visitas e outros onde a sua ocorrência era de apenas uma vez na semana, sem contacto físico, vigiadas, com distanciamento, onde só eram permitidos um familiar ou amigo. Eram portanto, visitas muito impessoais e sem privacidade. Estas circunstâncias vieram agravar situações de isolamento e afetar a SM dos idosos como se comprovou na literatura.

A amostra deste estudo foi maioritariamente constituída por mulheres viúvas que tinham sido domésticas, sendo que nenhum dos participantes possuía mais que a 4ª classe. Todos tinham uma adequada orientação espacial, sendo que 33,3% não sabia a data, e 17% não sabia o dia da semana, resultados que não prejudicam o objetivo do estudo. 50% tinha ido para o lar por motivos de saúde, salientando-se o facto de 25% ter dado entrada para acompanhar o seu cônjuge (marido), que à data já tinha falecido. Não existiu nenhum sujeito que o caracterizasse o lar como mau, o que revela satisfação com os cuidados prestados.

A aplicação da IAG, permitiu compreender que 58,3% dos participantes tinham algum tipo de ansiedade. Perturbador foi compreender que destes, a esmagadora maioria apresentava critérios para ansiedade grave o que revela um acentuado estado de sofrimento emocional. Importa salientar, que durante a consul-

ta dos processos clínicos dos participantes 16,6% tinham sido previamente diagnosticados com depressão e 33,3% tinham sido diagnosticados com ansiedade, estando em ambos os casos medicados para o efeito. Nesse sentido, também as respostas dadas pelos sujeitos foram de encontro aos seus antecedentes pessoais, uma vez que todos os que tinham algum dos antecedentes referidos pontuaram com algum tipo de ansiedade no IAG, exceto um dos participantes,

Este participante em particular que não apresentou critérios para o diagnóstico de ansiedade através do IAG, pode efetivamente ter a sua ansiedade controlada, mas pode no entanto ter assumido alguma simpatia ao ser entrevistada, visto que assim que terminou a entrevista perguntou imediatamente quando iria ser vacinada.

Um outro aspeto importante diz respeito ao fator explicativo da ansiedade. Foi constatado que a esmagadora maioria dos sujeitos (71,4%) atribuía o estado de ansiedade à Covid-19, sendo que mesmo aqueles que não tinham sido diagnosticados com algum tipo de ansiedade atribuía à pandemia algum tipo de preocupação ou inquietação. Importa referir também que dos 71,4% dos intervenientes que atribuía a ansiedade à Covid-19, 43% referiu que este facto estava relacionado com o isolamento social, uma vez que os impedia de sair do lar, ver a família, tocar na família, fazer a visita sem ninguém a assistir para falar à vontade sem o tempo contado, ver os animais, ou mesmo pela promessa por parte da família de um sujeito do género masculino em o levar do lar para o seu domicílio aquando do término da pandemia. Um outro aspeto importante diz respeito às alterações que surgiram no funcionamento do lar no que diz respeito às atividades realizadas, como a supressão de atividades culturais em grupo que vinham a ser realizadas. Os restantes 57% referiram que pandemia é preocupação por uma razão em particular: o estado de saúde da família. Para estes, o principal motivo pelo qual a pandemia lhe causa tais sentimentos está relacionado com o medo de contágio dos seus entes queridos, bem como por eventuais consequências de saúde graves provocadas pela doença. Neste sentido também os resultados obtidos vão ao encontro daquilo que foi a revisão de literatura.

Também como foi visto na literatura, as mulheres estão mais suscetíveis a sofrer de problemas emo-

cionais, como a ansiedade, o que de certa forma pode justificar os resultados obtidos, no entanto, neste caso torna-se difícil de generalizar tais dados devido à reduzida representação de sujeitos masculinos.

## Conclusões

O presente estudo, apesar de ter algumas limitações como o reduzido número de participantes, e a predominância de sujeitos do género feminino, permitiu perceber que efetivamente a pandemia causa ansiedade aos idosos, sendo que nesta investigação as principais razões para tal estavam relacionadas com o isolamento social e a preocupação sobre estado de saúde dos seus familiares.

Foi possível constatar que numa população tão reduzida se verificaram dados tão alarmantes, sendo que seria interessante compreender se estes resultados se podem extrapolar para uma maior amostra, ou se por sua vez, são apenas os utentes daquela instituição, que por algum motivo em particular apresentam tão elevados níveis de ansiedade associados à pandemia. Neste sentido, seria importante a realização de algumas sessões de esclarecimento, uma vez que os utentes muitas vezes vão sendo informados pelo que ouvem nas notícias, e podem por diferentes motivos retirar algumas conclusões precipitadas ou erradas. Visto que a preocupação com a situação familiar, é a principal fonte de ansiedade e perturbação do bem estar-emocional, será importante o reforço das estratégias alternativas às visitas presenciais, tal como por exemplo a realização de videochamada pelos canais disponíveis.

Seria também importante analisar se após as sugestões propostas, se verifica ou não uma redução dos níveis de ansiedade, ou se por sua vez existe necessidade de outro tipo de intervenções, como por exemplo psicoterapia.

Um outro aspeto que pode eventualmente enviar alguns resultados, diz respeito ao período do ano em que foram recolhidos os dados. Assim, o facto de os dados terem sido recolhidos na semana do Natal pode por sua vez ter tido influência nas respostas dadas pelos sujeitos, visto esta época do ano ser tão carregada de sentimentos e afetos sendo que este ano tal vivência foi completamente estranha e anormal.

Esta investigação, apesar dos constrangimentos identificados contribui na sua devida medida para compreender que a pandemia por Covid-19, tem impacto nos níveis de ansiedade das pessoas idosas institucionalizadas em lar. No entanto, estudos mais representativos são necessários para compreender em larga escala o real impacto que esta situação representa na saúde mental deste grupo de pessoas, tendo consciência que este aspeto da saúde é fundamental e muitas vezes é desvalorizado, menosprezado, esquecido, sendo que a sua perturbação é inclusive tida como normal e própria do envelhecimento, o que não corresponde à verdade.

## Referências Bibliográfica

1. G. Al-Zahrani J (2020) SARS-CoV-2 associated COVID-19 in geriatric population: A brief narrative review. Saudi Journal of Biological Sciences. DOI.org/10.1016/j.sjbs.2020.11.001
2. Boncori L, De Coro A, Cuomo G, Lucchese F (2011). Innovation in Psychopathological Testing: Taleia. Part I: Content Validity and Validity Scales.. Giornale Italiano di Psicologia, Vol. 3, P. 649-670, Issn: 0390-5349
3. Carriedo A, Cecchini J, Fernandez-Rio J, Mendez-Gimenez A (2020) COVID-19, Psychological well-being and physical activity levels in older adults during the nationwide lockdown in Spain. *Geriatr Psychiatry* 28:11, November. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2020.08.007>
4. Castro FV, Maldonado Briegas JJ, Sánchez Iglesias AI, Lucchese F (2019). Memoria, envejecimiento y longevidad. CONFINIA CEPHALALGICA, vol. 29, n.2, p. 130-139, ISSN: 1122-0279
5. Costa F, Silva A, Oliveira C, Costa L, Paixão M, Celestino M, Araújo M, Azevedo S, Silva C. & Santos I (2020) COVID-19: seus impactos clínicos e psicológicos na população idosa. *Brazilian Journal of Development*. DOI:10.34117/bjdv6n7-580
6. Direção Geral de Saúde (2020) Covid-19. Perguntas frequentes. Disponível em: [Perguntas Frequentes - COVID-19 \(min-saude.pt\)](https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas/orientacao-n-0342020-de-11072020-pdf.aspx)
7. Direção Geral de Saúde (2020) COVID-19: Prevenção e controlo de infeção no setor da construção civil. Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas/orientacao-n-0342020-de-11072020-pdf.aspx>
8. Direção Geral de Saúde (2020) Plano Nacional de Preparação e Resposta à Doença por novo coronavírus. Disponível em: <https://covid19.min-saude.pt/wp-content/uploads/2020/03/Plano-de-Conting%C3%Aancia-Novo-Coronavirus-Covid-19.pdf>
9. El Hayek S, Ali Cheaito M, Nofal M, Abdelrahman D, Adra A, Al Shamlı S, AlHarthi M, AlNuaimi N, Aroui C, Bensid L, Mahdi A, Larnaout A, Radwan A, Slaih M, Psych J & Al Sinawi H (2020) Geriatric mental health and COVID19: An eye-opener to the situation of the arab countries in the middle east and north africa region. *J Geriatr Psychiatry*, 28:1058-1069. DOI: [10.1016/j.jagp.2020.05.009](https://doi.org/10.1016/j.jagp.2020.05.009)
10. Ferreira C (2018) Validação da Escala de Depressão Geriátrica numa Amostra de Idosos Institucionalizados da População Portuguesa. Instituto Superior Miguel Torga. Dissertação Apresentada para Obtenção do Grau de Mestre em Psicologia Clínica. Disponível em: [http://repositorio.ismt.pt/bitstream/123456789/931/2/Vers%C3%A3o%20Final%20PDF%20Tese\\_Corpo-Disserta%C3%A7%C3%A3o\\_02-09-18.pdf](http://repositorio.ismt.pt/bitstream/123456789/931/2/Vers%C3%A3o%20Final%20PDF%20Tese_Corpo-Disserta%C3%A7%C3%A3o_02-09-18.pdf)
11. Núcleo de Estudos de Geriatria da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna (s.d.) Escala de Avaliação Geriátrica. Disponível em: [https://www.spmi.pt/docs\\_nucleos/GERMI\\_36.pdf](https://www.spmi.pt/docs_nucleos/GERMI_36.pdf)
12. Pereira M, Oliveira L, Costa C, Bezerra C, Pereira M, Santos C, Dantas E (2020) A pandemia de COVID-19, o isolamento social, consequências na saúde mental e estratégias de enfrentamento: uma revisão integrativa . *Research, Society and Development*, v. 9, n. 7. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i7.45482>
13. Prudente I, Lucchese F (2015). The Mind Of Those Who Emigrate. *Confinia Cephalalgica*, Vol. 25, N.3, P. 649-670, Issn: 1122-0279
14. Santos S, Brandão G & Araújo K (2020) Isolamento social: um olhar a saúde mental de idosos durante a pandemia do COVID-19. *Research, Society and Development*, v. 9, n. 7. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i7.4244>
15. World Health Organization (2021). [Coronavirus disease dashboard](https://covid19.who.int/). Disponível em: <https://covid19.who.int/>

Martedì 16 marzo 2021

VIDEO CONFERENZA

# UN APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE PER LO STUDIO DEL LINGUAGGIO NELLE PATOLOGIE NEURODEGENERATIVE: NEUROPSICOLOGIA, NEUROIMMAGINI E MODELLI COMPUTAZIONALI

RESPONSABILE SCIENTIFICO **Stefano Cappa** (Pavia)

La presenza di disturbi di linguaggio è stata ampiamente indagata nei soggetti affetti da Afasia Primaria Progressiva, pure se difficoltà in compiti linguistici possono essere presenti anche in altre patologie. In tali condizioni cliniche, il profilo linguistico e i rispettivi correlati neurali non sono stati ancora pienamente caratterizzati rimahendo in molti casi inesplorati. Le recenti innovazioni nel campo delle neuroscienze cognitive hanno portato a nuove metodiche di analisi e integrazione di dati provenienti da molteplici sorgenti, offrendo una prospettiva unica per indagare fenomeni complessi quali il linguaggio. Dati questi

presupposti, il Workshop ha lo scopo di aggiornare le conoscenze sui disturbi del linguaggio nelle patologie neurodegenerative, sia per quanto riguarda gli aspetti diagnostici che le possibilità riabilitative, per caratterizzare il profilo linguistico integrando informazioni provenienti da differenti sorgenti (dati comportamentali e cognitivi, di neuroimmagine e computazionali) tramite un approccio multidisciplinare.



[www.mondino.it/formazione-e-universita/eventi/](http://www.mondino.it/formazione-e-universita/eventi/)  
[www.brainawareness.org/calendar/?\\_sfm\\_city=Pavia](http://www.brainawareness.org/calendar/?_sfm_city=Pavia)

## PROGRAMMA

### MODERATORI

**Stefano Cappa, Francesca Conca** (Pavia)

### 14.30 INTRODUZIONE AI LAVORI

**Stefano Cappa, Francesca Conca** (Pavia)

### 14.40 Neuropsicologia del linguaggio nelle patologie neurodegenerative: strumenti e aspetti critici

Antonio Miozzo, *Unità di Neurologia, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università di Brescia*

### 15.20 Integrazione di differenti metodiche di neuroimmagine e elettrofisiologia nello studio del linguaggio

Antonio Zippo, *Istituto di Neuroscienze, Consiglio Nazionale delle Ricerche (Vedano al Lambro, Monza e Brianza)*

### 16.00 Break

### 16.10 Il linguaggio attraverso i modelli neuro-computazionali

Mauro Ursino, *Dipartimento di Ingegneria dell'Energia Elettrica e dell'Informazione "Guglielmo Marconi"- DEI, Università di Bologna*

### 16.50 Disturbi del linguaggio nella malattia di Alzheimer: dalla clinica alla patologia

Luca Passamonti, *Istituto di Bioimmagini e Fisiologia Molecolare, CNR (Milano); Department of Clinical Neurosciences, University of Cambridge*

### 17.30 Conclusione dei lavori

### SEGRETERIA SCIENTIFICA

**Stefano Cappa, Francesca Conca**  
IRCCS Fondazione Mondino (Pavia)

### DIRETTORE SCIENTIFICO IRCCS FONDAZIONE MONDINO

**Fabio Blandini**

### UFFICIO FORMAZIONE IRCCS FONDAZIONE MONDINO

**Silvia Molinari**  
[formazione.informazione@mondino.it](mailto:formazione.informazione@mondino.it)

### ISCRIZIONI

L'iscrizione è obbligatoria e gratuita al link:

[corsi.mondino.it/corsi\\_list.php](http://corsi.mondino.it/corsi_list.php)

Saranno inviate tramite e-mail le credenziali per partecipare alla Videoconferenza. Indipendentemente dai crediti formativi, al termine dell'incontro, sarà possibile richiedere il certificato di frequenza.

### CREDITI FORMATIVI

Provider IRCCS Fondazione Mondino n. 5467. Obiettivi formativi tecnico-professionali n. 18: Contenuto tecnico-professionali (conoscenze e competenze) specifici di ciascuna professione, di ciascuna specializzazione e di ciascuna attività ultraspecialistica ivi incluse le malattie rare e la medicina di genere.

L'evento è accreditato in ambito ECM-CPD (n. 3 crediti formativi) per le seguenti figure professionali: medico chirurgo (neurologia, neuroradiologia), logopedista, psicologo (psicologia, psicoterapia).

Per ottenere i crediti formativi è necessario partecipare all'intero programma e rispondere correttamente all'80% delle domande del test di apprendimento.

# Intraorbital schwannomas: case report and systematic review of the literature through the history in the last 20 years

Pietro Fiaschi<sup>1,2^</sup>, Andrea Bianconi<sup>3^</sup>, Alberto Balestrino<sup>4\*</sup>, Alessandro Prior<sup>1</sup>, Denise Battaglini<sup>4</sup>, Pasquale Anania<sup>1</sup>, Mariano Martini<sup>5</sup>, Sergio Gennaro<sup>1</sup>

<sup>^</sup> Equally contributing authors.

<sup>1</sup> Division of Neurosurgery, Ospedale Policlinico San Martino, IRCCS for Oncology and Neurosciences, Genoa, Italy; <sup>2</sup> Department of Neuroscience, Rehabilitation, Ophthalmology, Genetics and Maternal and Child Health, University of Genoa, Genoa, Italy; <sup>3</sup> Division of Neurosurgery, Department of Neuroscience, University of Turin, Turin, Italy; <sup>4</sup> Department of Anesthesiology and Intensive Care, Ospedale Policlinico San Martino, IRCCS for Oncology and Neurosciences, Genoa, Italy; <sup>5</sup> Department of Health Sciences, University of Genoa, Genoa, Italy. Correspondence: Email: alberto.balestrino@gmail.com; ORCID iD: 0000-0002-0233-1992

**Abstract:** Intraorbital schwannomas account for 1 to 4% of all orbital tumors, they can remain subclinical for years before usually manifesting with diplopia and progressive proptosis. We present a rare case of schwannoma of the right infraorbital nerve. The patient underwent biopsy and gross total resection of the tumor in two different surgical times. At follow-up he experienced complete relief of preoperative excruciating pain. In order to discuss our case, we performed a literature review of the reported cases of intraorbital schwannomas in the last 20 years. 17 cases of sporadic intraorbital schwannoma have been previously reported. Although orbital schwannomas are rare lesions, they should be always included in the differential diagnosis of intraorbital tumors. Excisional surgery is a valid option in symptomatic patients radiological suspicion of schwannoma.

**Keywords:** orbit; intraorbital, schwannoma, neurinoma.

## SCHWANNOMI INTRAORBITALI: CASE REPORT E REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA.

**Riassunto:** Gli schwannomi intraorbitali rappresentano dall'1 al 4% di tutti i tumori orbitali, possono rimanere subclinici per anni prima di manifestarsi solitamente con diplopia e proptosi progressiva. Presentiamo un raro caso di schwannoma del nervo infraorbitario destro. Il paziente è stato sottoposto a biopsia e resezione totale macroscopica del tumore in due diversi tempi chirurgici. Al follow-up ha sperimentato un completo sollievo dal dolore lancinante preoperatorio. Per discutere il nostro caso, abbiamo effettuato una revisione della letteratura dei casi segnalati di schwannomi intraorbitali negli ultimi 20 anni. In precedenza sono stati segnalati 17 casi di schwannoma intraorbitale sporadico. Sebbene gli schwannomi orbitali siano lesioni rare, dovrebbero essere sempre inclusi nella diagnosi differenziale dei tumori intraorbitali. La chirurgia escissionale è una valida opzione nei pazienti sintomatici con sospetto radiologico di schwannoma.

**Parole chiave:** orbita; intraorbitale, schwannoma, neurinoma.

## SCHWANNOMAS INTRAORBITARIOS: REPORTE DE UN CASO Y REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA.

**Resumen:** Los schwannomas intraorbitarios representan del 1 al 4% de todos los tumores orbitarios, pueden permanecer subclínicos durante años antes de manifestarse habitualmente con diplopía y proptosis progresiva.



Presentamos un caso raro de schwannoma del nervio infraorbitario derecho. El paciente fue sometido a biopsia y resección total macroscópica del tumor en dos tiempos quirúrgicos diferentes. En el seguimiento experimentó un alivio completo del dolor insoportable preoperatorio. Para discutir nuestro caso, realizamos una revisión de la literatura de los casos reportados de schwannomas intraorbitarios en los últimos 20 años. Anteriormente se han informado 17 casos de schwannoma intraorbitario esporádico. Aunque los schwannomas orbitarios son lesiones raras, siempre deben incluirse en el diagnóstico diferencial de los tumores intraorbitarios. La cirugía escisional es una opción válida en pacientes sintomáticos con sospecha radiológica de schwannoma.

**Palabras llave:** órbita; intraorbitario, schwannoma, neurinoma.

## Introduction

Intraorbital schwannomas (IS) are rare lesions, unilateral, account for 1-4% of all orbital tumors (1-3). Sporadic lesions are usually unilateral. IS originate from sensory fibers of the ophthalmic branch of the trigeminal nerve. The supraorbital and the supratrochlear nerves are most commonly affected, the superior orbital compartment is most frequently involved(1,4). More rarely, IS may arise from the infraorbital or ciliary nerves, or alternatively from the optic, oculomotor, trochlear or abducens nerves. These slow-growing tumors often remain subclinical for years before they manifest usually with diplopia and progressive proptosis. Due to their low incidence and variability in site and presentation, preoperative diagnosis is often difficult(5-7). We present a case of a patient operated for a schwannoma of right infraorbital nerve. To further describe the most appropriate management of these rare intraorbital lesions, we performed performing a systematic literature review.

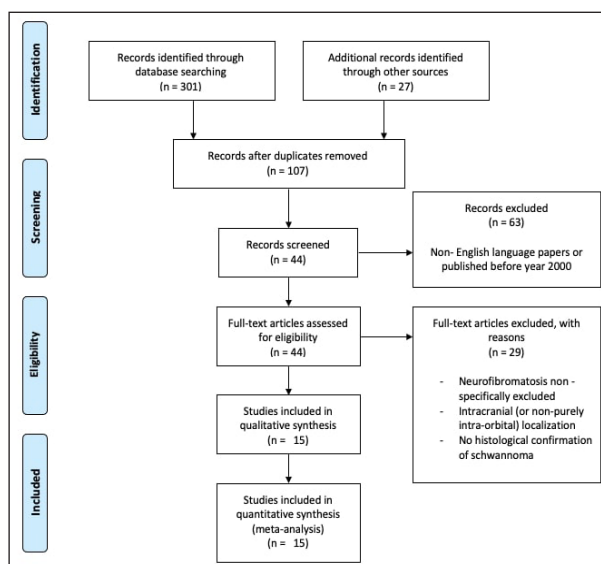
## Methods

A systematic review according to PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols) guidelines was performed (Figure 1). An online database search (Medline/Pubmed) was performed applying the following terms used as free terms, keywords, or MeSH terms: "schwannoma", "neurinoma", "orbit" and combining them with AND, OR, NOT operators (Appendix 1). Additional articles were identified by crossing refer-

ences. All English language papers published over the past 20 years (January 2000 to December 2019) were considered.

The above-mentioned criteria led to identification of 44 articles that were independently screened by three authors. Disagreements were resolved through consensus by discussion. Each paper's full text was read and critically assessed by three authors. Articles concerning tumors different from intraorbital schwannomas or intracranial schwannomas were excluded. Only papers reporting management of sporadic IS were considered, case reports and series involving patients affected by neurofibromatosis or without histological confirmation of Schwannoma were excluded.

Finally, we identified 15 articles published between 2000 and 2019(8,9,18-22,10-17), that reported



**Figure 1.** PRISMA flow diagram for systematic literature review.

clinical and surgical data of 16 patients with intraorbital schwannomas. For each publication, we reviewed all data provided by the authors regarding demographic informations, nerve involvement, symptoms and their duration, volumes of the lesions, clinical outcomes and complications.

## Results

### *Case report*

A 76-year-old man with Parkinson's disease presented at our outpatients clinic with a 2-years history of intermittent diplopia and stabbing, electric shock-like pain in the right orbital-maxillary area. Brain computed tomography (CT) showed revealed an intraorbital lesion, localized at the posterior third of the right orbital floor. Orbital CT and magnetic resonance imaging (MRI) confirmed the presence of an intraorbital mass displacing the inferior rectus muscle and extending into the maxillary sinus through an erosion of the orbital floor. The mass showed hypodense appearance on T1-weighted images, with inhomogeneous areas on T2-weighted images that enhanced contrast. It fusiform-shaped and measured 15 mm of maximal diameter. Neurological exam at admission revealed diplopia in horizontal and downward gaze, the patient reported visual worsening in the latest weeks. The referred stabbing pain was likely related to direct compression of the first and second right branches of the trigeminal nerve. Since radiological diagnosis was not clear, incisional biopsy was performed, in order to define the nature of the lesion. Intraoperatively, the lesion appeared to be in continuity with the infraorbital nerve. Histological examination allowed diagnosis of schwannoma (WHO grade: I). 1 month post-operatively, an orbital MRI was performed, showing further growth of the lesion. At this point, basing on histological diagnosis and on the progressive growth of the tumor, even if slow-growing in nature, surgical resection was indicated. Through an inferior infra-palpebral approach neurotomy, complete tumor removal and orbital floor reconstruction were performed. Histological examination confirmed diagnosis of schwannoma (Ki-67: 2.88%). The patient experienced complete pain relief but, unfortunately, diplopia did not improve.

## Literature review

The literature search retrieved 16 cases of intraorbital schwannoma (Table 1). Mean age at presentation was 50.3 years (standard deviation (SD):  $\pm 16.9$ , range: 22-76, median: 53). The male-to-female ratio was 0.6. The most frequently involved nerves were the infraorbital nerve (4 cases) and the oculomotor nerve (4 cases), followed by the abducens and optic nerve (3 cases), the supraorbital nerve (2 cases), and the frontal nerve (1 case). The range in largest diameter at presentation was 15-45 mm. The most commonly reported symptoms were proptosis and diplopia; whereas decrease in vision was reported in 5 patients. The duration of symptoms in average was 19,5 months. Unprovoked pain was reported in 22.2 % of patients. All patients underwent gross total resection. Transient surgery-related complications developed in 1 patient. Preoperative symptoms resolved completely in 5 patients and partially in 9.

## Discussion

IS are slow-growing benign tumors usually presenting with progressive proptosis, diplopia, and neuralgia. Since symptoms are often non-specific, neuroimaging studies can be helpful to achieve preoperative diagnosis. These lesions frequently show T1-weighted isointense signal and T2-weighted homogeneous, hyperintense signal and are characterized by markedly homogeneous contrast-enhancement, and sometimes bone erosion associated(6,7). Differential diagnosis includes primary or secondary tumor, nerve entrapment, vascular malformations and infections(8, 23, 24). Histological findings are essential for establishing a diagnosis. Surgical management is the only treatment modality described in literature.

In our literature review, regarding treatment, biopsy was performed before complete surgical removal, as in our case, in 2 patients(9,18). Since it is not always possible to spare the nerve, surgery of orbital schwannomas is associated with a high neurological morbidity(24). Involvement of ocular motor nerves warrants less aggressive treatment, with close follow-up or incisional biopsy(18,24). Only few cases of optic nerve schwannomas have been described, and

**Table 1.** Literature review.

Author (year)	Age, sex	Involved nerve	Symptoms	Duration of symptoms (months)	Dimensions	Post-surgical morbidity	Follow-up
Mahore et al (2019) [8]	22, M	Optic	Proptosis, vision impairment	2	>20 mm	No	Recovery
Mahore et al (2019) [8]	39, M	Optic	Proptosis, vision impairment, diplopia	4	>20 mm	No	Partial recovery
Young et al (2018) [9]	71, M	Medial rectus motor nerve	Proptosis, vision impairment, eye pain	12	45 mm	No	Partial recovery
Mortuza et al (2014) [10]	56, M	Optic	Eye pain	NA	23 x 20 mm	NA	NA
Scheller et al (2013) [11]	42, F	Oculomotor	Fixed dilatated pupil, vision impairment	1	17 x 10 mm	No	Partial recovery
Feichtinger et al (2013) [12]	53, F	Abducens	Proptosis, diplopia	24	45 x 20 mm	No	Partial recovery
Rato et al (2012) [13]	42, M	Abducens	Diplopia	12	>20 mm	No	Recovery
De Jong (2010) [14]	44, M	Supraorbital	Forehead numbness	NA	NA	Forehead anesthesia	NA
Clarençon et al (2009) [15]	45, F	Infraorbital	Proptosis	NA	>20 mm	Cheek hypoesthesia	Recovery
Irace et al (2008) [16]	55, M	Abducens	Proptosis	120	>20 mm	Diplopia	Partial recovery
Garg et al (2008) [17]	35, F	Infraorbital	Proptosis	24	20 x 15 mm	No	Recovery
Colapinto et al (2007) [18]	68, M	Right Inferior Motor Nerve	Diplopia	8	18 x 12 mm	No	Partial recovery
Tezer et al (2006) [19]	16, F	Infraorbital	Eye pain, proptosis	6	30 x 40 mm	Cheek hypoesthesia	Recovery
Barbagallo et al (2004) [20]	65, M	Supraorbital	Proptosis	24	NA	NA	NA
Tokugawa et al (2003) [21]	64, F	Frontal	Proptosis, forehead numbness	6	30 x 25 mm	No	Partial recovery
Tsuzuki et al (2000) [22]	62, F	Oculomotor	Proptosis, vision impairment, diplopia	6	>20 mm	No	Recovery
<b>Present case</b>	76, M	Infraorbital	Diplopia, facial pain	24	10 x 15 mm	No	Partial recovery

*M: Male; F: Female; NA: Not Available.*

their management, as before-mentioned, is associated with high morbidity. The present systematic review identified 3 cases of histologically-confirmed optic nerve schwannoma. Surgery was universally identified as the first-line treatment, even though surgical management is challenging because not only aims at complete resection of the tumor but also aims at optic nerve functional preservation. Conversely, in cases of sensory nerve involvement the nerve, it may be acceptable to sacrifice the nerve in order to achieve oncological completeness.

The surgical approach should be chosen on the basis of tumor location in respect to the optic nerve. Superior orbitotomy is therefore indicated for lesions localized superiorly to the optic nerve, whereas, considering tumor's location, inferior, lateral or medial orbitotomy should be respectively considered, in order to minimize manipulation and mobilization of the nerve. The use of bipolar forceps should be minimized to what is strictly necessary, in order to avoid thermal injury to the nerves. Adjuvant radiotherapy or stereotactic radiosurgery may be considered for residual

tumor in close relationship with the nerves. In these cases, further surgical resection may be considered too hazardous(8).

The reported literature reports low morbidity rates after surgery, that may be explained by the most frequent involvement of sensory nerves, which may be more easily sacrificed than motor nerves. In only one case diplopia was present also postoperatively, even if improved(16). Neurological symptoms, including diplopia, completely recovered in the remaining cases without additional postsurgical deficits(13,22,25).

## Conclusions

Orbital schwannoma should be included in the differential diagnosis of intraorbital tumors. Variability in tumor site and clinical presentation of peripheral nerve lesions of the orbit, associated with non-specific findings on imaging and potential surgical relapse, constitute important variables that surgeons must take into account when planning the removal of an intracanal nerve lesion. Excisional surgery is a valid option in symptomatic patients with radiological suspicion of schwannoma, given the low postoperative morbidity rate and the optimal diagnosis, control of symptoms, and long-term control of disease.

## References

- Carroll GS, Haik BG, Fleming JC, Weiss RA, Mafee MF. Peripheral nerve tumors of the orbit. *Radiol Clin North Am* [Internet]. 1999 [cited 2021 Jan 29];37(1):195–202. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10026738/>
- Rootman J, Goldberg C, Robertson W. Primary orbital schwannomas. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 1982 [cited 2021 Jan 29];66(3):194–204. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7066273/>
- Irace C. Isolated intraorbital schwannomas: The genesis [Internet]. Vol. 23, *Journal of Craniofacial Surgery*. *J Craniofac Surg*; 2012 [cited 2021 Feb 18]. p. 1228. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/bibliopass.unito.it/22801144/>
- Cantore G, Ciappetta P, Raco A, Lunardi P. Orbital schwannomas: Report of nine cases and review of the literature. *Neurosurgery*. 1986;19(4):583–8.
- Abe T, Kawamura N, Homma H, Sasaki K, Izumiyama H, Matsumoto K. MRI of orbital schwannomas. *Neuroradiology* [Internet]. 2000 [cited 2021 Jan 29];42(6):466–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10929312/>
- Gündüz K, Shields CL, Günalp I, Erden E, Shields JA. Orbital schwannoma: Correlation of magnetic resonance imaging and pathologic findings. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* [Internet]. 2003 Jul 1 [cited 2021 Jan 29];241(7):593–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12819974/>
- Pointdujour-Lim R, Lally SE, Shields JA, Eagle RC, Shields CL. Orbital schwannoma: Radiographic and histopathologic correlation in 15 cases. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2021 Jan 29];34(2):162–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28353472/>
- Mahore A, Ramdasi R, Chagla A, Tikeykar V. Intracanal optic sheath schwannoma: report of two cases. *Br J Neurosurg* [Internet]. 2019 Jan 2 [cited 2021 Jan 29];33(1):101–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28281374/>
- Young SM, Kim YD, Hwang SS, In Woo K. Orbital schwannoma with atypical presentation. *J Craniofac Surg* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2021 Jan 29];29(3):e224–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29419597/>
- Mortuza S, Esmaeli B, Bell D. Primary intraocular ancient schwannoma: A case report and review of the literature. *Head Neck* [Internet]. 2014 [cited 2021 Jan 29];36(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23729377/>
- Scheller C, Rachinger JC, Prell J, Alfieri A, Rampp S, Sel S, et al. Intraorbital oculomotor nerve schwannoma affecting only the parasympathetic fibers. *J Neurol Surgery, Part A Cent Eur Neurosurg* [Internet]. 2013 Mar [cited 2021 Jan 29];74(2):120–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21960025/>
- Feichtinger M, Reinbacher KE, Pau M, Klein A. Intraorbital schwannoma of the abducens nerve: Case report. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2013 [cited 2021 Jan 29];71(2):443–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22868033/>
- Rato RMF, Correia M, Cunha JP, Roque PS. Intraorbital abducens nerve schwannoma. Vol. 78, *World Neurosurgery*. Elsevier Inc.; 2012. p. 375.e1–375.e4.
- De Jong L, Demaerel P, Sciort R, Van Calenbergh F. A patient with swelling of the eyelid: Ancient schwannoma of the supraorbital nerve (2010:6b). *Eur Radiol* [Internet]. 2010 Sep [cited 2021 Jan 29];20(9):2301–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20680630/>
- Clarençon F, Jafari A, Lefevre M, Périé S, Angelard B, Marsault C, et al. Intraorbital nerve schwannoma [Internet]. Vol. 36, *Journal of Neuroradiology*. *J Neuroradiol*; 2009 [cited 2021 Jan 29]. p. 301–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19403171/>
- Irace C, Davi G, Corona C, Candino M, Usai S, Gambacorta M. Isolated intraorbital schwannoma arising from the abducens nerve. *Acta Neurochir (Wien)* [Internet]. 2008 Nov [cited 2021 Jan 29];150(11):1209–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18941708/>
- Garg R, Dhawan A, Gupta N, D'souza P. A rare case of

- benign isolated schwannoma in the inferior orbit. *Indian J Ophthalmol* [Internet]. 2008 Nov 1 [cited 2021 Jan 29];56(6):514–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18974528/>
18. Colapinto P, Sheth HG, Jain R, Joshi N, Wong T. Inferior oblique schwannoma: Diagnosis and management. *Orbit* [Internet]. 2007 Oct [cited 2021 Jan 29];26(4):287–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18097970/>
  19. Tezer MS, Ozcan M, Han Ö, Unal A, Ozlucedik S. Schwannoma originating from the infraorbital nerve: A case report. *Auris Nasus Larynx* [Internet]. 2006 Sep [cited 2021 Jan 29];33(3):343–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16413981/>
  20. G M V Barbagallo, A Russo NDM. Isolated, benign, intraorbital schwannoma arising from the supraorbital nerve. Case report and review of the literature. *J Neurosurg Sci*. 2004;48(2):75–80.
  21. Tokugawa J, Nakao Y, Mori K, Maeda M, Lüdecke D, Takakura K. Orbital cystic neurinoma. *Acta Neurochir (Wien)* [Internet]. 2003 Jul 1 [cited 2021 Jan 29];145(7):605–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12910406/>
  22. Tsuzuki N, Katoh H, Ohnuki A, Ishihara S, Miyazawa T, Nawashiro H, et al. Cystic schwannoma of the orbit: Case report. *Surg Neurol* [Internet]. 2000 [cited 2021 Jan 30];54(5):385–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11165620/>
  23. Balestrino A, Fiaschi P, Riccardi N, Camera M, Anania P, Martinoli C, et al. Neurosurgical treatment of leprosy neuropathy in a low-incidence, European country. *Neurol Sci*. 2019;
  24. Schick U, Bleyen J, Hassler W. Treatment of orbital schwannomas and neurofibromas. *Br J Neurosurg* [Internet]. 2003 Dec [cited 2021 Jan 30];17(6):541–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14756482/>
  25. Izumo T, Otsuka M, Okunaga T, Yoshioka T, Yokoyama H, Nagata I. Intraorbital schwannoma arising from the supraorbital nerve. *Neurol Surg* [Internet]. 2012 Feb 10 [cited 2021 Jan 30];40(2):167–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22281470/>

Monday March 15, 2021



VIDEO CONFERENCE

OFFICIAL LANGUAGE: ENGLISH

# AUTOIMMUNITY AND INFLAMMATION IN NEUROPSYCHIATRIC AND NEURODEGENERATIVE DISORDERS

CONFERENCE ORGANIZED BY YOUNG RESEARCHERS, IRCCS MONDINO FOUNDATION (PAVIA)

The activation of the immune system is implicated in many physiological processes that include, among others, the defense against pathogens. Conversely, an excessive activation of the immune system can lead to tissue damage and, in some cases, to autoimmune disorders. Surprisingly, in the past years, it became clear that the activation of the immune system is a key feature not just in autoimmune disorders,

but also in disorders affecting the central nervous system considered as psychiatric or neurodegenerative, such as psychosis, autism and dementia.

In this workshop, we will explore the most recent evidences that highlight the importance of the immune system in this unexpected group of diseases, analysing the clinical implication and the pathogenic relevance.



[www.mondino.it/formazione-e-universita/eventi/](http://www.mondino.it/formazione-e-universita/eventi/)  
[www.brainawareness.org/calendar/?\\_sfm\\_city=Pavia](http://www.brainawareness.org/calendar/?_sfm_city=Pavia)

## PROGRAM

### CHAIRPERSONS

**Matteo Gastaldi, Daisy Sproviero**  
IRCCS Mondino Foundation (Pavia)

14.30 PM GREETINGS FROM THE SCIENTIFIC DIRECTOR  
**Fabio Blandini**

14.40 PM INTRODUCTION  
**Matteo Gastaldi, Daisy Sproviero**  
IRCCS Mondino Foundation (Pavia)

14.50 PM **Anti neuronal antibodies in psychiatric syndromes: a critical overview**  
**Tom Pollak** King's College, London, UK

15.20 PM **Recent evidence for the role of immune system in the pathogenesis of Psychosis**  
**Paolo Enrico** Policlinico Ca Granda, Milano

15.50 PM Break

16.00 PM **NLRP3 inflammasome activation and the progression of Alzheimer's disease**  
**Róisín McManus** German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Bonn

16.30 PM **The role of the immunological mechanisms in the pathogenesis of autism spectrum disorders**  
**Alessandra Carta** UNISS, Università degli Studi di Sassari

17.00 PM **Best Paper 2020 IRCCS Mondino Foundation**

17.30 PM CLOSING OF THE CONFERENCE

### SCIENTIFIC SECRETARY

**Matteo Gastaldi, Daisy Sproviero, Silvia Cerri**  
IRCCS Mondino Foundation (Pavia)

### SCIENTIFIC DIRECTOR IRCCS MONDINO FOUNDATION

**Fabio Blandini**

### TRAINING OFFICE IRCCS MONDINO FOUNDATION

**Silvia Molinari**  
[formazione.informazione@mondino.it](mailto:formazione.informazione@mondino.it)

### REGISTRATION

Registration is mandatory and free at the link:

[corsi.mondino.it/corsi\\_list.php](http://corsi.mondino.it/corsi_list.php)

The credentials will be sent by e-mail to participate in the Videoconference. Independently from the training credits, at the end of the meeting, it will be possible request the certificate of attendance.

### ECM-CPD CREDITS (ONLY ITALIAN PARTICIPANTS)

Provider IRCCS Fondazione Mondino n. 5467.

Obiettivi formativi di sistema n. 1: Applicazione nella pratica quotidiana dei principi e delle procedure dell'evidence based practice (ebm - ebn - ebp).

L'evento è accreditato in ambito ECM-CPD (n. 2 crediti formativi) per le seguenti figure professionali: Biologo, Medico Chirurgo (Allergologia ed immunologia clinica, Biochimica clinica, Genetica medica, Laboratorio di genetica medica, Neurologia, Neurofisiopatologia, Neuroradiologia, Pediatria, Pediatria -Pediatri di libera scelta-, Psichiatria, Neuropsichiatria infantile), Logopedista, Psicologo (psicologia, psicoterapia), Tecnico della riabilitazione psichiatrica, Tecnico sanitario di laboratorio biomedico, Terapista della neuro e psicomotricità dell'età evolutiva. Per ottenere i crediti formativi è necessario partecipare all'intero programma e rispondere correttamente all'80% delle domande del test di apprendimento.

# Il culto dei Santi ausiliatori degli epilettici in Italia: una panoramica geografica, linguistica, storica ed antropologica

*Francesco Brigo<sup>1</sup>, Mariano Martini<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Department of Neurology, Hospital of Merano (SABES-ASDAA), Italy; <sup>2</sup> Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy

§ Collaborazione: \* Lega Italiana Contro l'Epilessia

\* Gruppo di Studio dell'Epilessia, Società Italiana di Neurologia; \*\* Gruppo di Studio per la Storia della Neurologia, Società Italiana di Neurologia

**Riassunto:** Questo articolo propone una breve panoramica geografica, linguistica, storica ed antropologica del culto dei santi invocati contro l'epilessia in Italia agli inizi del secolo scorso. In molte zone del nostro Paese l'epilessia era conosciuta e designata utilizzando termini riferiti a nomi di Santi. L'articolo presenta alcuni cenni biografici dei principali santi che hanno dato il nome ad alcune espressioni dialettali per designare l'epilessia. Agli inizi del Novecento il culto per alcuni santi ausiliatori degli epilettici (San Valentino e San Donato) era diffuso in aree geografiche particolarmente vaste del nostro Paese. Il ricorso a nomi di santi per designare l'epilessia derivava dalla credenza popolare secondo cui tale malattia era una forma di possessione demoniaca che richiedeva la protezione divina. La morte per decollazione o episodi di guarigioni miracolose potrebbero aver determinato l'associazione con santi specifici.

**Parole chiave:** Santi, epilessia, storia della neurologia, Italia

## THE CULT OF THE SAINTS FOR EPILEPSY IN ITALY: A GEOGRAPHICAL, LINGUISTIC, HISTORICAL AND ANTHROPOLOGICAL OVERVIEW

**Abstract:** This article provides a brief geographical, linguistic, historical, and anthropological overview of the cult of the Saints invoked against epilepsy in Italy at the beginning of the last century. In many areas of Italy, epilepsy was referred to as a disease associated with the names of some saints. The authors provide biographical notes of the main saints who gave their name to some dialectal expressions used to describe epilepsy. At the beginning of the Twentieth century, the cult of some holy helpers against epilepsy (Saint Valentine and Saint Donatus) extended over very large geographical areas of Italy. The use of associating the names of the saints to designate epilepsy derives from the popular belief that considered this disease as a form of demonic possession requiring divine protection. Death by beheading or episodes of miraculous healings could have led to the association with specific saints.

**Key words:** Saints, epilepsy, history of neurology, Italy

## EL CULTO DE LOS SANTOS AUXILIARES DE LOS EPILÉPTICOS EN ITALIA: UN PANORAMA GEOGRÁFICO, LINGÜÍSTICO, HISTÓRICO Y ANTROPOLÓGICO

**Resumen:** Este artículo ofrece una breve reseña geográfica, lingüística, histórica y antropológica del culto a los santos invocado en la protección contra la epilepsia en Italia a principios del siglo pasado. En muchas

áreas de nuestro país, la epilepsia era conocida y designada usando términos que se referían a los nombres de los santos. Los autores proponen notas biográficas de los principales santos que dieron nombre a algunas expresiones dialectales para designar la epilepsia. A principios del siglo XX, el culto a algunos santos que ayudan a los epilépticos (San Valentino y San Donato) se generalizó en áreas geográficas particularmente extensas de nuestro país. El uso de los nombres de los santos para designar la epilepsia deriva de la creencia popular de que se veía como una forma de posesión demoníaca que requería protección divina. La muerte por decapitación o episodios de curaciones milagrosas pueden haber resultado en asociación con santos específicos.

**Palabras clave:** Santos, epilepsia, historia de la neurología, Italia.

## Introduzione

Questo articolo presenta una breve panoramica geografica, linguistica, storica ed antropologica del culto dei santi invocati contro l'epilessia in Italia agli inizi del secolo scorso. Grazie alle rilevazioni effettuate nei primi decenni del Novecento e riportate nell'Atlante linguistico ed etnografico dell'Italia e della Svizzera meridionale (*Sprach- und Sachatlas Italiens und der Südschweiz*), è possibile analizzare la distribuzione territoriale di alcuni lemmi dialettali ed espressioni verbali impiegati in Italia fino al 1940 (1).

Denominazioni riferibili al termine "epilessia" si riscontravano solo in Calabria (verosimilmente riflettendo il sostrato linguistico greco e successivamente bizantino di questa regione), mentre in altre zone d'Italia erano diffuse espressioni che facevano riferimento ai fenomeni motori dalla malattia ("convulsioni") o alla drammaticità della sua presentazione ("brutto male" o "male caduco"), con diverse trascrizioni fonetiche e varianti dialettali (2). Tuttavia, l'analisi di questo atlante linguistico evidenzia come in molte zone d'Italia l'epilessia fosse conosciuta e designata utilizzando termini che incorporavano il nome di alcuni santi (Fig. 1 e 2).<sup>1</sup>

1 - Il presente studio non prende in considerazione il termine "male di San Vito", designazione utilizzata in varie zone d'Italia, fra cui Sicilia e Basilicata, per indicare indistintamente l'epilessia o la corea (Schneble, 1987; Cugno, 2006; Von Kraemer, 2017). L'Atlante linguistico ed etnografico dell'Italia e della Svizzera meridionale non riporta tale termine (AIS, 1940). È possibile che i redattori dell'atlante abbiano espunto questa designazione dalle espressioni per indicare l'epilessia, in quanto già a metà Ottocento in ambito medico e linguistico si riteneva che il termine "male di San Vito" (o "ballo di San Vito") dovesse applicarsi alla sola corea (*Nuova enciclopedia popolare italiana, 1859; Pitrè, 1896*).

## Il "male di San Valentino"

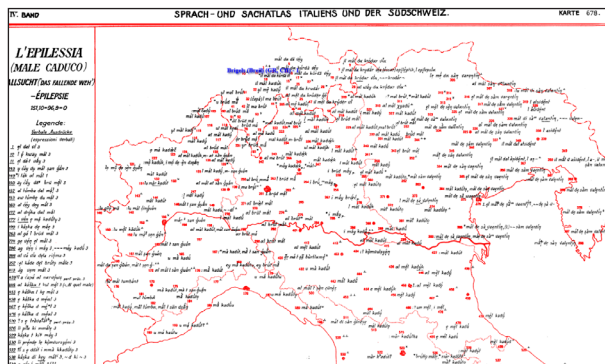
In un'area molto estesa corrispondente al Veneto, parte del Trentino Alto-Adige, Friuli-Venezia Giulia e Istria, l'epilessia veniva generalmente chiamata "male di San Valentino", pur con alcune varianti dialettali più specifiche. Questo termine non è attestato nelle zone situate ad ovest del lago di Garda e a sud del fiume Po (2).

La devozione popolare nei confronti di San Valentino come protettore contro l'epilessia è molto antica e risale al Medioevo. Nel Martirologio Romano vi sono sei santi di nome Valentino il cui culto è riconosciuto dalla Chiesa di rito romano (3). Due di essi venivano tradizionalmente invocati contro l'epilessia nelle regioni dell'Italia nord-orientale.

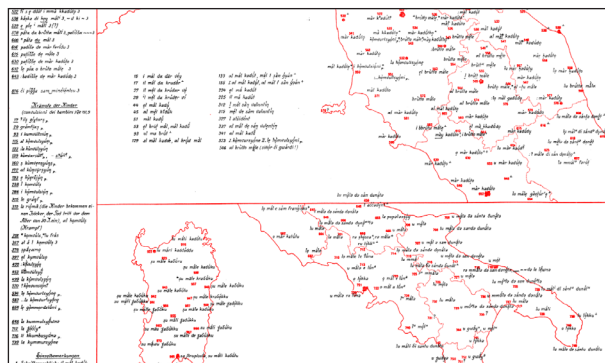
Il primo è San Valentino di Terni (176-273), primo vescovo e patrono della diocesi di Interamna, l'odierna Terni. Questa figura storica si fonde con quella di un altro Valentino, presbitero e martire romano, la cui vita viene narrata nella *Legenda Aurea* di Jacopo da Varazze (1228-1298); tuttavia si tratta molto probabilmente di una figura leggendaria, sulla cui reale esistenza esistono forti dubbi (2, 4).

Secondo la *Passio s. Valentini episcopi et martyris Interamnae*, san Valentino di Terni avrebbe guarito dall'epilessia il figlio del retore Cratone, maestro di lingua greca e latina a Roma, e sarebbe stato decapitato lungo la via Flaminia durante la notte, per evitare la reazione della numerosa componente cristiana della città di Roma (5). L'origine del culto di San Valentino di Terni come santo ausiliario degli epilettici potrebbe anche essere collegata al termine latino "valere", star bene in salute, da cui sarebbe derivato il nome *Valentinus* (4).





**Figura 1:** Atlante Linguistico Italo-Svizzero, 1928-40, Band IV, Karte 678. L’atlante evidenzia la diffusione del termine “mal de San Valentin” (nelle sue diverse trascrizioni fonetiche e varianti dialettali) nelle zone corrispondenti all’attuale Veneto, Trentino, parte dell’Alto Adige, Friuli-Venezia-Giulia ed Istria. (immagine di pubblico dominio)



**Figura 2:** Atlante Linguistico Italo-Svizzero, 1928-40, Band IV, Karte 678. L’atlante evidenzia la diffusione del termine “mal di San Donato” (nelle sue diverse trascrizioni fonetiche e varianti dialettali) nell’Italia centro-meridionale non insulare. (immagine di pubblico dominio)

Tra il 1650 e il 1720, due membri della nobile famiglia Duodo fecero trasferire nel santuario delle “Sette Chiese” a Monselice, in provincia di Padova, i resti di alcuni corpi provenienti dalle catacombe romane (6)<sup>2</sup>. Secondo una tradizione popolare, tra questi vi sarebbero state le reliquie del presunto San Valentino di Terni (Fig. 3) (7).

2 - Il santuario è collocato all’interno del recinto della villa della famiglia Duodo. Progettato da Vincenzo Scamozzi (1548-1616), esso è costituito da sei cappelle e da una settima chiesa, dedicata a San Giorgio, che custodisce i resti che la devozione popolare ha identificato con San Valentino di Trevi. Il complesso divenne un popolare luogo di pellegrinaggio, quando nel 1605 papa Paolo V (1552-1621) - su richiesta di Pietro Duodo (1554-1610), ambasciatore veneziano presso la Santa Sede - concesse l’indulgenza plenaria ai fedeli che avessero visitato il santuario.



**Figura 3:** Reliquie del presunto San Valentino di Terni conservate presso la Chiesa di San Giorgio, nel Santuario delle “Sette Chiese”, Monselice (PD). © Copyright Archivio Comunale di Monselice 2020 (autorizzazione concessa)

Questo santo è famoso in tutto il mondo come patrono degli innamorati e la sua festività si celebra il 14 febbraio. Ogni anno, in tale occasione, una fitta folla di fedeli si reca a pregare sulle spoglie del Santo in questo santuario padovano, ricevendo una benedizione speciale accompagnata dalla consegna di una piccola chiave (6).

Questa chiave (la “chiave di san Valentino”) veniva un tempo fatta indossare al collo delle persone affette da epilessia e si riteneva avesse il potere di prevenire la comparsa di crisi epilettiche (8). Le origini di tale usanza sono oscure, ma potrebbero risalire a pratiche pagane precristiane in cui piccoli oggetti di metallo venivano utilizzati con funzione apotropaica, proteggendo da spiriti maligni e possessione demoniaca (8,9,10).

La diffusione del culto di San Valentino di Terni in Veneto e Friuli-Venezia Giulia è ulteriormente testimoniato dalla toponomastica, con frequenti località di quest’area con nomi che rimandano esplicitamente a quello del santo.

In Alto Adige e nella zona del Tirolo era invece diffusa, fin dal Medioevo, la devozione nei confronti di un altro San Valentino, la cui commemorazione viene celebrata solo a Passau<sup>3</sup>, in Baviera, il 7 gennaio

3 - La devozione nei confronti di questo San Valentino ha portato a innumerevoli espressioni utilizzate in Paesi di lingua Tedesca per indicare l’epilessia. Tra questi: “St. Veltins-Weh, Sanct Veltins Kranckhey, sant Veltins siechtagen, grosse Krankhei sant veltins, St. Valentinskrankheit, St. Valentinsarbeit, St. Veltins-Krischen (o St. Veltins-Krisem), St. Veltinsbresten, St.Valentins-Beulen, St.Valentins-Plag, St.Valentins-Siechtum, St.Valentins-Tanz, St.Valentins-Wehtag, Valtinskrankheit, St. Valentius Gebresten, St. Valentins Rache” [Schneble, 1987].



**Figura 4:** San Valentino di Rezia (o di Maia), opera di Lucas Cranach il Vecchio (1472-1553), 1502, Gemäldegalerie der bildenden Künste, Vienna. (immagine di pubblico dominio; Wikipedia commons)

(Fig. 4). Originario della Rezia, questo Valentino (?-475) fu un vescovo itinerante che perseguì la missione di evangelizzare buona parte del Tirolo. Morì a Maia (l'antico nome della città di Merano, oggi in provincia di Bolzano) e fu inizialmente sepolto nella chiesa di San Zeno, situata sul colle sovrastante il fiume Passirio. Le spoglie del santo furono poi traslate dai Longobardi a Trento ed infine trasferite a Passau da Tassilione,

duca di Baviera (8). Nel 1516, Martin Lutero (1483-1546) - che non vedeva di buon occhio il culto dei santi proprio del Cattolicesimo - suggerì che la devozione popolare nei confronti di San Valentino di Rezia fosse originata da una falsa etimologia, ossia dall'assonanza tra il nome del santo (pronunciato 'fal:entin nei Paesi di lingua tedesca) e il verbo tedesco "Fallen" ("cadere"), radice del termine *Fallensucht* o "mal caduco", il morbo che faceva cadere a terra il malato privo di coscienza e preda delle convulsioni (11; 12)<sup>4</sup>.

### Il "male di San Donato"

Agli inizi del Novecento nell'Italia centro-meridionale non insulare, e soprattutto in Abruzzo, Puglia, Molise e Basilicata, l'epilessia veniva indicata come il "male di San Donato". Il termine faceva riferimento a San Donato di Arezzo (?-363 d.C.), vescovo decapitato dall'imperatore Giuliano (331-363). L'origine della devozione verso San Donato come protettore contro l'epilessia non è ben chiara, ma potrebbe risalire alle guarigioni che costui avrebbe praticato a beneficio di alcuni indemoniati, tra cui la figlia dell'imperatore Teodosio (347-395), come narrato nella *Legenda Aurea* (12).

Il patrocinio di S. Donato potrebbe derivare anche dal fatto che, essendo stato decapitato, San Donato veniva invocato come patrono e protettore di tutti coloro che erano colpiti da malattie della testa<sup>5</sup>. Infine, secondo una leggenda di ispirazione ecclesiastica, lo stesso San Donato avrebbe sofferto di epilessia (13).

4 - «Zum dritten haben sie St. Valentin der 'fallenden' Sucht zum Patron gesetzt; nun liest man ja Nichts in seiner Legende, dass er mit dieser Krankheit zu thun gehabt; drum wollte ich schier wetten, St. Valentin komme zu der Ehre bloss des namens halben, dass sein Name und das deutsche Wort 'fallen' gleich lauten.» (riportato in [Temkin, 1971 e Schneble, 1987]). «In terzo luogo, hanno fatto di San Valentino il loro protettore contro il mal caduco; ora, nella sua leggenda non si legge da nessuna parte che egli avesse a che fare con questa malattia; ecco perché ho voluto scommettere che San Valentino sia assurto a tale onore solo per il semplice fatto che il suo nome e quello della parola tedesca "fallen", "cadere", coincidono».

Ancora oggi, in Tedesco ci si può rivolgere ad una persona sbadata cui cadono continuamente gli oggetti dalle mani dicendo che è "Fallentins-Tag" (lett: "giorno della caduta"), locuzione colloquiale che gioca sull'assonanza con "Valentins-Tag" ("giorno di San Valentino").

5 - Cipriani M, Contributo allo studio dei vecchi appellativi agiografici del Mal Caduco, <<Rivista di storia della medicina>>, a. X, n. 1, (1966), p. 96.

La festività liturgica di San Donato si celebra il 7 agosto ed è tuttora particolarmente sentita a Benevento, nel Salentino e in Abruzzo (14).

Analogamente a quanto accadeva nel padovano, in Puglia e in Abruzzo vi era l'usanza di appendere al collo dei bambini delle piccole chiavi di bronzo (le "chiavi di San Donato") come protezione contro l'epilessia: quando una persona veniva colta da una crisi convulsiva, i presenti si affrettavano a porre nelle sue mani una "chiave mascolina", cioè con il cannello ripieno, ritenendo che questo potesse far cessare le convulsioni (15; 16).

Come riportato in un testo dedicato alle usanze tradizionali abruzzesi, «Il male di San Donato è lo stesso che il mal caduco; perché San Donato è il protettore quasi esclusivo degli epilettici. (...) Rimedio comune: niente. E solo negli strizzoni epilettici [sic!] si mette in bocca al malato una chiave affinché non si tranci la lingua coi denti.» (17).<sup>6</sup> In alcune raffigurazioni, San Donato tiene in mano una mezza luna ("luna di San Donato"), un amuleto su cui potevano essere incise formule cristiane come protezione contro l'epilessia, malattia che alcune tradizioni popolari associavano alle fasi lunari (18) (Fig. 5). Nel centro Italia, infatti, l'epilessia era chiamata "mal di luna".

Inoltre, in alcune località esisteva un preciso e complesso rituale per implorare al Santo la guarigione dall'epilessia. I familiari del malato percorrevano la strada verso la chiesa recitando litanie. La madre, invece, compiva parte del tragitto in ginocchio, strisciando la lingua sul pavimento fino a giungere davanti alla statua del santo al quale chiedeva la guarigione del figlio, descrivendo a voce alta le caratteristiche della sua malattia epilettica (18).

La natura magico-religiosa di questo rito è particolarmente degna di nota: le crisi presentate dai pazienti cercavano infatti di soddisfare la visione tradizionale del "male di San Donato". Esse seguivano spesso una sorta di cerimoniale piuttosto stereotipato: dopo essere caduto repentinamente al suolo, il malato rimaneva per un attimo immobile, con gli occhi chiusi, assumendo la posizione supina con le braccia allargate perpendicolari al corpo; seguivano quindi

6 - L'usanza di porre una piccola chiave di metallo nella mano del soggetto con convulsioni epilettiche è attestato anche in alcune zone dell'Italia centro meridionale e in Sicilia (Zanetti, 1892; Pitre, 1896).



**Figura 5:** Statua di San Donato con in mano la mezza luna utilizzata come amuleto contro l'epilessia. © Copyright Portalecce.it 2019-2020 (autorizzazione concessa)

convulsioni violente, obnubilamento della coscienza e presunte visioni del santo, ed altri fenomeni come la chiaroveggenza<sup>7</sup>.

La notte fra il 6 e 7 agosto i pellegrini dormivano ai piedi della statua del santo, potendo così ricevere in sonno alcune indicazioni sulla terapia da seguire (18). Il 7 agosto (festività liturgica di San Donato) si svolgeva invece il rito della "pesatura": il malato veniva posto sul piatto di una grande bilancia, mentre sull'altro venivano collocati vari prodotti di peso corrispondente, che poi venivano donati alla chiesa (15; 18).

L'inadempienza degli obblighi rituali verso San Donato veniva inoltre considerata una causa di epilessia, derivante dalla vendetta del santo per l'offesa ricevuta (19).

Infine, in alcuni paesi d'Italia centro-meridionale, per curare il "male di San Donato" vi era l'abitudine di far portare al malato un frammento d'osso di cranio di individui che in vita erano stati affetti da epilessia<sup>8</sup>. Altre testimonianze riportano anche l'uso di polvere o unguenti a base di ossa di cranio<sup>9</sup>.

7 - "Il male di S. Donato nel Salento. Contributo psicologico-sociale" Adriano Puce. La Ricerca Folklorica, No. 17, L'etnopsichiatria (Apr., 1988).

8 - Emiliano Giancristofaro, Il male sacro in Abruzzo: appunti per una indagine socio-culturale sull'epilessia nella tradizione popolare abruzzese, "La rivista abruzzese", XX, n. 4, 1967, pp. 245-258.

9 - Mariano Cipriani, Contributo allo studio dei vecchi appellativi agiografici del Mal Caduco, Rivista di storia della medicina, a. X, n. 1, (1966), p. 96.

Nel 1965 il regista napoletano Luigi Di Gianni (1926-2019) realizzò un breve filmato documentario girato a Montesano nel Salento; il video mostra alcuni momenti della processione rituale alla quale partecipano persone con chiare manifestazioni non-epilettiche di natura psicogena (“crisi isteriche”).<sup>10</sup> Con il termine “male di San Donato” l’esperienza popolare faceva solitamente riferimento ai violenti accessi motori, non potendo distinguere tra reali crisi epilettiche e altri fenomeni non-epilettici.<sup>11</sup> Nel contesto antropologico dell’Italia centro-meridionale, questo tipo di culti permetteva così ad una popolazione spesso poverissima di esprimere il proprio disagio esistenziale davanti al santo, rappresentato in pattern motori ripetitivi e codificati.

### Altri santi, altri nomi

Il nome di alcuni santi è stato incorporato in espressioni popolari per indicare l’epilessia anche in altre zone d’Italia territorialmente molto più ristrette.

Agli inizi del Novecento, in Piemonte, l’epilessia era nota come “mal di San Zuan” (“male di San Giovanni”), con riferimento a San Giovanni Battista<sup>12</sup>. In alcune zone di quest’area geografica, l’epilessia veniva trattata con focacce impastate con la rugiada raccolta nella notte precedente il 24 giugno, festività di San Giovanni Battista (18,19)<sup>13</sup>.

10 - Il cortometraggio è visionabile online: <https://www.youtube.com/watch?v=m4lbtFFOPgE>

11 - Nel teramano si usava apostrofare chi si arrabbiava o strepitava con l’espressione “n’ de fa veni’ lu male de sant Dunate”, “non ti far venire il male di San Donato”.

12 - Cfr. in Francia: “mal de St. Jean”, nei Paesi di lingua Tedesca: “St. Johannes-Übel, St. Johannes-Sucht, St. Johannes-Krankheit, St. Johannes-Rache” (Schneble, 1987), in Belgio: “Sin Jans euvel” (Reuss, 1818).

13 - La festività di San Giovanni Battista (24 giugno) si colloca in prossimità del solstizio d’estate (21 giugno). In passato si riteneva che l’intenso calore estivo predisponesse alla comparsa di crisi epilettiche. Così, ad esempio, affermava Louis Jean-François Delasiauve (1804-1893) nel suo celebre “Traité de l’épilepsie”: «L’époque de St. Jean, en raisons des grandes chaleurs, était fertile en épilepsie!» (Delasiauve, 1854). La stessa idea venne espressa da Jean-Baptiste-Édouard Gélineau (1828-1906) nel 1901 (Gélineau, 1901). Non si può inoltre escludere che l’associazione fra la notte di San Giovanni e l’epilessia risalga ad antiche concezioni pagane ed esoteriche, incentrate sulla vittoria della luce solare nei confronti delle tenebre legate all’irrazionalità e al mondo demoniaco (Cugno, 2006; Cattabiani, 2013). Una splendida raffigurazione musicale dello scontro tra razionalità ed irrazionalità nella notte di San Giovanni e nel giorno successivo (*Johannistag*) si ritrova in *Die Meistersinger von Nürnberg* (prima esecuzione, 1862) di Richard Wagner (1813-1883).

Secondo quanto riportato nell’Atlante linguistico ed etnografico dell’Italia e della Svizzera meridionale, il “mal di San Ginesio” era, invece, una denominazione di epilessia attestata unicamente nella località di Càmpori, nel Comune di Castiglione di Garfagnana sull’Appennino Lucchese (1). Il termine faceva riferimento a San Ginesio (o Genesio o Genese; 284-303) di Roma. Ginesio era un attore comico che, mentre stava rappresentando in modo burlesco il battesimo dei Cristiani di fronte all’imperatore Diocleziano (244-313), manifestò all’improvviso il desiderio di essere battezzato. Per la sua conversione fu immediatamente condannato alla morte per decapitazione dall’imperatore (20).

Nella chiesa di San Ginese a Castel Durante (in provincia di Lucca) veniva venerata una reliquia con un braccio di San Ginesio. Il terreno circostante questa chiesa e il sagrato della chiesa di San Ginese a Camaiole (Lucca) erano popolarmente ritenuti in grado di curare l’epilessia (21). Anche nel caso di San Ginesio, come per San Giovanni Battista, si tratta di un martire morto per decapitazione e tradizionalmente invocato contro l’epilessia, condizione che, in senso figurato, può far “perdere la testa”.

La designazione di epilessia come “male di San Francesco” è invece attestata unicamente in Abruzzo, in provincia dell’Aquila (1). Il termine veniva utilizzato nei pressi di Tagliacozzo, dove si trova un convento dedicato a San Francesco d’Assisi, a Petrella Liri, e a Rosciolo dei Marsi (17; 21). L’origine di tale denominazione potrebbe derivare dal famoso episodio in cui il santo ammansisce il feroce lupo di Gubbio, animale che nella simbologia popolare poteva associarsi alla malattia epilettica (21).

Infine, il termine “male di San Bartolomeo” compare come unica attestazione a Coli (Piacenza) (1), e viene riportato anche in un dizionario ottocentesco (22). Nella frazione di Macerato, poco distante da Coli, si trova un oratorio dedicato a San Bartolomeo Apostolo, risalente al XV secolo. L’origine della venerazione per San Bartolomeo (secondo la leggenda, uno dei dodici apostoli) come ausiliario degli epilettici è ignota; la sua figura di taumaturgo potrebbe tuttavia derivare da quella del dio guaritore Esculapio (4).

## Conclusioni

Il ricorso a nomi di santi per designare alcune malattie si riscontra a livello dialettale in altre lingue romanze (21).<sup>14</sup> Da questa breve panoramica emerge con chiarezza come agli inizi del Novecento il culto per alcuni santi ausiliatori degli epilettici (soprattutto San Valentino e San Donato) fosse diffuso su aree geografiche particolarmente vaste del nostro Paese. In tali zone questa devozione popolare era talmente intensa da riflettersi in espressioni dialettali e tradizionali usate per designare l'epilessia. Esistevano tuttavia anche culti dedicati ad altri santi invocati contro l'epilessia; essi erano territorialmente più circoscritti e non sempre associati ad espressioni specifiche per indicare questa condizione.

Lo stretto legame fra santi ed epilessia derivava dalla credenza popolare secondo cui tale malattia rappresentava una forma di possessione demoniaca contro la quale era necessario impetrare la protezione divina, tramite l'intercessione dei santi (10,21).

La morte per decollazione costituisce un elemento ricorrente che potrebbe aver determinato l'associazione fra santi specifici (San Valentino da Terni, San Donato, San Giovanni Battista, San Genesio) e il "mal caduco". In altri casi, narrazioni agiografiche di guarigioni miracolose operate a favore di epilettici o indemoniati potrebbero aver portato all'identificazione di alcuni santi con l'epilessia. Denominazioni molto circoscritte dal punto di vista territoriale potrebbero invece essere derivate dalla presenza di una chiesa consacrata ad un determinato santo o da guarigioni miracolose verificatesi in piccole comunità. Una somiglianza di natura fonetica potrebbe aver avuto un ruolo nella associazione fra il culto di San Valentino e l'epilessia. Infine, alcune devozioni popolari per alcuni santi potrebbero affondare le loro radici in riti precristiani (il culto per San Giovanni Battista, ad esempio, potrebbe rimandare alla vittoria del sole celebrata nel solstizio d'estate, mentre l'usanza di collocare chiavi di metallo potrebbe collegarsi alla funzione apotropaica di amuleti pagani) (4, 10, 21).

## § Collaboratori:

**\*Lega Italiana Contro l'Epilessia:** Oriano Mecarelli, Bruna Nucera, Fabrizio Rinaldi, Laura Tassi.

**\*\*Gruppo di Studio dell'Epilessia, Società Italiana di Neurologia (SIN):** Giancarlo Di Gennaro, Alessandra Morano.

**\*\*\*Gruppo di Studio per la Storia della Neurologia, Società Italiana di Neurologia (SIN):** Paolo Benna, Simona Bonavita, Antonella Cappa, Laura D'Acunto, Gianfranco De Stefano, Fedele Dono, Valerio Frazzini, Camen Gerace, Carmelo Roberto Labate, Luigi Lavorgna, Edoardo Monfrini, Giuseppe Reale, Marco Spallazzi.

## Bibliografia

- Atlante linguistico ed etnografico dell'Italia e della Svizzera meridionale (*Sprach- und Sachatlas Italiens und der Südschweiz*). Disponibile online: <https://www3.pd.istc.cnr.it/navigais/>
- Morbiato L. Slittamenti devozionali postmoderni: il caso di san Valentino. In: AA.VV. Il culto di San Valentino nel Veneto, Atti del Convegno di studi - Monselice, 25 ottobre 2008. Padova, Il Poligrafo, 2009, pp. 33-56
- Martirologio Romano. Roma, Libreria Editrice Vaticana, 2004
- Cattabiani A. Santi d'Italia. Milano, Rizzoli, 2013
- Passio s. Valentini episcopi Interamnensis (BHL 8460): edita in E. D'Angelo, Terni Medievale. La città, la Chiesa, i santi, l'agiografia. Spoleto 2015, pp. 226-242.
- Cenghiaro E. San Valentino a Monselice, chiavi, amore e folklore. 2020 Disponibile online: <https://conipiediperterra.it/storia/storia-e-dintorni/san-valentino-a-monselice-chiavi-amore-e-folklore-14350#>
- Bellinati C. La devozione a san Valentino nella diocesi di Padova. In: AA.VV. Il culto di San Valentino nel Veneto, Atti del Convegno di studi - Monselice, 25 ottobre 2008. Padova, Il Poligrafo, 2009, pp. 95-98
- Panetto M, Terribile V, Marin W. La ricognizione sui presunti martiri cristiani del santuario di Monselice (1982-1983). In: AA.VV. Il culto di San Valentino nel Veneto, Atti del Convegno di studi - Monselice, 25 ottobre 2008. Padova, Il Poligrafo, 2009, pp. 99-122
- Bellucci G. Il feticismo primitivo in Italia e le sue forme di adattamento. Perugia, Unione Tipografica Cooperativa Editrice, 1907
- Tagarelli G, Tagarelli A, Liguori M, Piro A. Treating epilepsy in Italy between XIX and XX century. *J Ethnopharmacol.* 2013;145:608-13
- Temkin O. The Falling Sickness - A History of Epilepsy from the Greeks to the Beginnings of Modern Neurology. London, The John Hopkins University Press Ltd., 1971
- Schneble H. Krankheit der ungezählten Namen. Bern, Verlag Hans Huber, 1987
- Lützenkirchen G, Chiari G, Troncarelli F, Saci MP, Albano L. Mal di Luna. Roma, Newton Compton Editori, 1981
- Corrain C. San Valentino san Valentini: santo guaritore o

14 - Ancora oggi tale uso non è del tutto scomparso dall'Italiano colloquiale; si pensi, ad esempio, al frequente e diffuso utilizzo del termine "fuoco di Sant'Antonio" per indicare l'Herpes zoster.

- santo degli innamorati? In: AA.VV. Il culto di San Valentino nel Veneto, Atti del Convegno di studi - Monselice, 25 ottobre 2008. Padova, Il Poligrafo, 2009, pp. 123-136
15. Gélinau JB. *Traité des Epilepsies*. Paris, J.B. Bailliere et Fils, 1901
  16. Barletta R. *Quale santo invocare? Feste e riti del calendario popolare salentino*. Lecce, Edizioni Grifo, 2013
  17. De Nino A. *Usi e Costumi Abruzzesi descritti da Antonio De Nino*. Volume quinto. Malattie e rimedii. Firenze, Tipografia di G. Barbèra, 1891
  18. Centini M. *Posseduti*. Milano, Edizioni Piemme, 2019
  19. Rivera A. *Il mago, il santo, la morte, la festa: forme religiose nella cultura popolare*. Bari, Dedalo, 1988
  20. Rotrou J, Lombardi M. *Il San Genesio di Rotrou a Bologna: visioni del teatro celeste*. Firenze, Alinea Editrice, 2003
  21. Cugno F. *I santi, la luna e il lupo mannaro: l'epilessia nei dialetti italiani*. In: *Bollettino dell'Atlante Linguistico Italiano*, 2006, III Serie, n. 30, pp. 113-136
  - 22.. Foresti L. *Vocabolario piacentino-italiano*. Bologna, Forni Editore, 1882
- 
- Note a piè pagina*
- Cipriani M, *Contributo allo studio dei vecchi appellativi agiografici del Mal Caduco*, <<*Rivista di storia della medicina*>>, a. X, n. 1, 1966, p.96.
  - *Delasiauve L. Traité de l'épilepsie: histoire, traitement, médecine légale*. Paris, Victor Masson, 1854
  - *Gélinau JB. Traité des Epilepsies*. Paris, J.B. Bailliere et Fils, 1901
  - *Giancristofaro E, Il male sacro in Abruzzo: appunti per una indagine socio-culturale sull'epilessia nella tradizione popolare abruzzese*, *La rivista abruzzese*, XX, n. 4, 1967, pp. 245-258.
  - *Nuova enciclopedia popolare italiana, ovvero Dizionario generale di scienze, lettere, arti, storia, geografia, ecc. ecc. opera compilata sulle migliori in tal genere, inglesi, tedesche e francesi, coll'assistenza e col consiglio di scienziati e letterati italiani, corredata di molte incisioni. Volumi I-XXV*. Torino, Società l'Unione Tipografico-Editrice, 1859
  - *Pitrè G. Medicina popolare siciliana* Torino. Palermo, Carlo Clausen Editore, 1896
  - *Puce A, Il male di S. Donato nel Salento. Contributo psicologico-sociale*. *La Ricerca Folklorica*, No. 17, *L'etnopsichiatria* (Apr., 1988).
  - *Reuss JS. Repertorium commentationum a societatibus litterariis editarum. Vol. XIII*. Göttingen, Henricum Dieterich, 1818
  - *Romeo N, Gallo O, Tagarelli G. From Disease to Holiness: Religious-based health remedies of Italian folk medicine (XIX-XX century)*. *J Ethnobiol Ethnomed*. 2015;11:50
  - *Von Kraemer E. Malattie Patronati Leggende: Demoiatria e consumo del sacro*. Brescia, Cavinato Editore Internatio, 2017
  - *Zanetti Z. La medicina delle nostre donne*. Città di Castello, Lapi Tipografo Editore, 1892

# LA RICERCA FINALIZZATA MINSAL AL MONDINO Progetti conclusi e in avvio

Coordinamento: Direzione Scientifica

La Ricerca Finalizzata (RF), finanziata dal Ministero della Salute, è uno dei principali strumenti per il raggiungimento degli obiettivi delle politiche del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). L'elemento che la caratterizza è infatti il trasferimento dei risultati direttamente al SSN, acquisendo la definizione di ricerca traslazionale; si tratta dunque di progetti riconducibili all'area biomedica e clinico assistenziale, la cui principale ricaduta sono la centralità della persona ed i bisogni dei cittadini legati alla salute, e indirizzati a un orientamento applicativo. Alcune aree di intervento sono: lo sviluppo di procedure innovative in materia di prevenzione, diagnosi e cura; la valutazione della sicurezza ed efficacia di trattamenti, tecnologie ed interventi che

necessitano ancora di approfondimenti; lo studio dei bisogni assistenziali delle fasce sociali più deboli; l'analisi di temi legati al settore delle patologie di origine ambientale, della sicurezza negli ambienti di lavoro e delle patologie occupazionali; lo sviluppo e l'applicazione di strumenti e metodiche dirette a migliorare la comunicazione con i cittadini.

In questi incontri i ricercatori dell'IRCCS Fondazione Mondino presenteranno gli interessanti risultati di due progetti terminati e il rationale nonché gli obiettivi di quattro progetti, tre dei quali condotti da giovani ricercatori, che devono iniziare il loro affascinante percorso nel mondo della conoscenza.

## PROGETTI FINALIZZATI CONCLUSI 2020

18 marzo 2021, ore 15.00 - 16.30

**Inhibition of endocannabinoids-hydrolyzing enzymes as a new therapeutic target for migraine treatment: studies in animal models and preliminary evaluation in humans**

BANDO 2013 PROGETTO ORDINARIO RF-2013-02355704  
**Cristina Tassorelli** IRCCS Fondazione Mondino (Pavia),  
Università di Pavia  
**Roberto De Icco** IRCCS Fondazione Mondino (Pavia)  
**Rosaria Greco** IRCCS Fondazione Mondino (Pavia)

25 marzo 2021, ore 15.00 - 16.30

**Magnetic resonance imaging in drug-refractory temporal lobe epilepsy: standardization of advanced structural and functional protocols at 3T, to identify hippocampal and extrahippocampal abnormalities**

BANDO 2013 PROGETTO DI RETE NET-2013-02355313  
**Paolo Vitali** IRCCS Fondazione Mondino (Pavia)  
**Giuseppe Didato** IRCCS Fondazione Carlo Besta (Milano)  
**Stefano Meletti** Università di Modena e Reggio Emilia

## PROGETTI FINALIZZATI APPROVATI 2020

22 aprile 2021, ore 15.00 - 17.00

**New approaches for management of neurogenic dysphagia based on tailored and innovative treatments strategies**

BANDO 2019 GIOVANI RICERCATORI GR-2019-12369182  
**Giuseppe Cosentino** IRCCS Fondazione Mondino (Pavia)

**Neuronal synaptic autoantibodies and Psychosis: evaluation of a systematic approach to increase autoimmune encephalitis diagnosis in acute adult and pediatric patients and relevance of the autoantibodies in chronic forms. The Phlames Study**

BANDO 2019 GIOVANI RICERCATORI GR-2019-12369479  
**Matteo Gastaldi** IRCCS Fondazione Mondino (Pavia)

12 maggio 2021, ore 15.00 - 17.00

**Mendelian genetics 2.0: dissecting the clinical and genetic heterogeneity of ciliopathies as a model to unravel the complexity of "simple" recessive disorders**

BANDO 2019 PROGETTO ORDINARIO RF-2019-12369368  
**Enza Maria Valente** IRCCS Fondazione Mondino (Pavia),  
Università di Pavia

**Supporting Parenting at Home: Empowerment to Rehabilitation through Engagement (SPHERE)**

BANDO 2019 STARTING GRANT SG-2019-12369732  
**Serena Grumi** IRCCS Fondazione Mondino (Pavia)

DIRETTORE SCIENTIFICO  
IRCCS FONDAZIONE MONDINO, PAVIA  
**Fabio Blandini**

SEGRETERIA SCIENTIFICA  
IRCCS FONDAZIONE MONDINO, PAVIA  
**Emanuela Gerosa, Gianfranca Lovicu**

UFFICIO FORMAZIONE  
IRCCS FONDAZIONE MONDINO, PAVIA  
**Silvia Molinari**  
formazione.informazione@mondino.it

ISCRIZIONI  
L'iscrizione è obbligatoria e gratuita al link:  
[corsi.mondino.it/corsi\\_list.php](https://corsi.mondino.it/corsi_list.php).  
Saranno inviate tramite e-mail le credenziali per partecipare alla Videoconferenza tramite la piattaforma Teams. Indipendentemente dai crediti formativi, al termine dell'incontro, sarà possibile richiedere il certificato di frequenza.

CREDITI FORMATIVI  
Provider IRCCS Fondazione Mondino n. 5467.  
Obiettivi formativi tecnico-professionali n. 18:  
Contenuto tecnico-professionali (conoscenze e competenze) specifici di ciascuna professione, di ciascuna specializzazione e di ciascuna attività ultraspecialistica ivi incluse le malattie rare e la medicina di genere.  
L'evento è accreditato in ambito ECM-CPD (n. 7 crediti formativi) per le seguenti figure professionali: Biologo, Chimico, Fisico, Fisioterapista, Infermiere, Logopedista, Medico Chirurgo (Direzione medica di presidio ospedaliero, Farmacologia e tossicologia clinica, Genetica medica, Laboratorio di genetica medica, Neurofisiopatologia, Neurologia, Neuropsichiatria infantile, Neuroradiologia), Psicologo (Psicologia e Psicoterapia), Tecnico della fisiopatologia cardiocircolatoria e perfusione cardiovascolare, Tecnico sanitario di laboratorio biomedico, Tecnico sanitario di radiologia medica, Tecnico di neurofisiopatologia.  
Per ottenere i crediti formativi è necessario partecipare all'intero programma e rispondere correttamente all'80% delle domande dei test di apprendimento.

# Youthfulness, Vocations, and First Experiments of Rita Levi-Montalcini, scientist.

## First part: the difficult choice of a graduate in medicine<sup>1</sup>

*Marco Piccolino*

Centre of Neurosciences of the University of Ferrara. Corresponding Author: E-mail: piccolino.marco@gmail.com

**Abstract.** This article, the first of a series on the first period of Rita Levi-Montalcini's scientific life, deals in particular with her first experiments at the University of Turin, in the anatomical institute directed by the great Italian biologist Giuseppe Levi. The fruitful collaboration then in progress with Fabio Visintini, a young neurologist and pupil of Ernesto Lugaro, was abruptly interrupted by the so-called "racial laws" promulgated by the fascist regime in 1938, leaving the young Rita in a sad condition and eventually pushing her to emigrate to Belgium.

**Keywords.** Rita Levi-Montalcini, History of neurosciences, Giuseppe Levi, Fabio Visintini, Racial laws, Intellectual emigration.

**GIOVINEZZA, VOCAZIONI E PRIMI ESPERIMENTI DI RITA LEVI-MONTALCINI, SCIENZIATA.**

**PRIMA PARTE: LA DIFFICILE SCELTA DI UN LAUREATO IN MEDICINA**

**Riassunto.** Questo articolo, il primo di una serie sulla vita scientifica di Rita Levi-Montalcini, si concentra in particolare sui suoi primi esperimenti all'Università di Torino, nell'istituto anatomico diretto dal grande biologo italiano, Giuseppe Levi. La proficua collaborazione, allora in corso con Fabio Visintini, un giovane neurologo e allievo di Ernesto Lugaro, fu interrotta bruscamente dalle cosiddette leggi razziali, promulgate dal regime fascista nel 1938. Nella triste condizione così determinatasi, Rita fu alla fine costretta ad emigrare in Belgio per continuare la sua attività professionale.

**Parole chiave:** Rita Levi-Montalcini, Storia delle neuroscienze, Giuseppe Levi, Fabio Visintini, racial laws, intellectual emigration.

**JUVENTUD, VOCACIONES Y PRIMEROS EXPERIMENTOS DE RITA LEVI-MONTALCINI, CIENTÍFICA.**

**PRIMERA PARTE: LA DIFÍCIL ELECCIÓN DE UN LICENCIADO EN MEDICINA**

**Resumen.** Este artículo, el primero de una serie sobre el primer período de la vida científica de Rita Levi-Montalcini, trata en particular de sus primeros experimentos en la Universidad de Turín, en el instituto anatómico dirigido por el gran biólogo italiano Giuseppe Levi. La fructífera colaboración en curso con Fabio Visintini, un joven neurólogo y alumno de Ernesto Lugaro, fue interrumpida abruptamente por las así llamadas "leyes raciales", promulgadas por el régimen fascista en 1938, dejando a la joven Rita en una condición triste y eventualmente empujando ella para emigrar a Bélgica.

**Palabras clave:** Rita Levi-Montalcini, historia de las neurociencias, Giuseppe Levi, Fabio Visintini, leyes raciales, emigración intelectual.

---

<sup>1</sup> This article is derived from a more ample essay of the author which is being published on a book dedicated to Rita Levi-Montalcini and her teacher, Giuseppe Levi. The book, which contains chapters by various authors, including Rita Levi-Montalcini herself, is edited by Marco Piccolino and will be published in April 2021 in Pisa by ETS (see. Ref. 5].



There are few great scientists who have expressed in their autobiographic memories the enchantments of the experimental research as has Rita Levi-Montalcini, the Italian neurobiologist awarded in 1986 with the Nobel Prize for the discovery of the Nerve Growth Factor (NGF) made together with her collaborator, the American Stanley Cohen. Rita (as we shall call her in this and the following papers of this series) did that not only in published texts, and in other forms of public communications (radio or video interviews, conferences, especially those addressed to young people), but also in private writings, and particularly in the letters that, from the United States, she used to send in a rather regular way to her mother and her twin sister Paola.

Some of these letters, which have been published by Rita herself in 2000 as *Cantico di una vita* (see ref. 1], are particularly interesting from that point of view, also because they represent a rather direct expression of her feelings and attitudes toward science and life, relatively unedited as they are, despite the literary handling and finesse she was wont to apply, even to her most private writings. Many of those letters (which cover the period from 1946 – i.e. just before the emigration to America – to 1970 – i.e. when she used to stay for long periods in Italy), transpire the pleasure of experimental endeavour, felt as a ‘wonderful obsession’ or a ‘dominant passion’, an indefatigable pursuit of some extraordinary target. In Rita’s words, scientific experiments can captivate the researcher and keep him (or her) “in bated breath as in a detective story” (p. 82). In these letters, a metaphor for the search of the solution to a scientific problem or for the quest of a discovery is that of the “hunting” (a fox or a fowl), or – more frequently – “looking for truffles”. Like the expert truffle-dog, who can smell the precious mushrooms from far, Rita writes that she “smells the odour of the truffle, and digs briskly in the direction of the odour” (p. 22). Sometimes she smells “a big truffle”, and is confident that she will eventually take hold of it, even “it has not yet arrived” (p. 196). Instead of a truffle, the target of the scientific-dog can be a more ordinary bone that she “bites with passion” (p. 43).

Like every true scientist, Rita is obviously looking for the great discovery, but – as she writes – the discovery – big or small as it can be – is not that essential. The search gives pleasure and satisfaction by itself,



**Figure 1.** Rita in her laboratory at the Washington University of St. Louis in 1955. (by courtesy of Piera Levi-Montalcini ©).

independently from the results one could get from it. To stay in the lab, even on Sunday morning, can give more satisfaction than to go to the wonderful beaches of Rio de Janeiro. She had gone there in 1952, in order to work with her former collaborator in Turin, Hertha Meyer, in experiments that will be milestones in the discovery of the NGF. Or it can give more pleasure than hanging out with friends, as Rita makes clear to the family in a letter from St. Louis (Missouri) of 19<sup>th</sup> July 1953, where she says that she “does not regret missed outings, or other ways of spending Sunday in accordance with the tradition that Sunday is a public holiday” (*Cantico*, p. 101). Alluding to the fertilized eggs needed for her experiments on NGF (that she has been checking in the morning), she adds: “to hatch embryos fills me with legitimate joy and therefore I think I have used the Sunday very well” (*ibidem*). In this same letter, alluding to the collaboration with Stanley Cohen that she appreciates in a warm way, she notes: “maybe we will not achieve anything, but we have a great time now (*“ci divertiamo un mondo”*). However, deep down in my soul I have the conviction that we will do something, if not immediately, in some time from now”. Interestingly, Rita writes these words in one of the most fundamental moments of the path leading to her great discovery: “the big truffle” looked for so long!

These and other quotations from the same letters, as well from other texts or oral events, make

clear that Rita could not live without her science, her lab, her embryos, cell cultures, microscopes and histological preparations. It must be noted that, with her finesse and intellectual charm, Rita undoubtedly exerted notable attractions to men, and, on her side, she was not completely insensible to the other sex – at least not so insensible as she pretended to say in her autobiographic texts. However, when confronted with the choice between a research life as a single female-scientist, versus a more conventional familial life, as spouse and mother, which might possibly interfere with her professional life as a scientist, she never really hesitated, and did opt for the lab and the research.

On the basis of the considerations above, when looking somewhat in deep into the beginnings of Rita's scientific story, it is surprising to discover that her decision to embrace a life wholly and heartedly devoted to basic research was not taken in a simple and straightforward way, and it implied a relatively long complex process. After the graduation in Medicine at the University of Turin in 1936, she hesitated for a long time in order to resolve between the two professional choices standing before her. On one side, the idea of pursuing a research career in the field of biology, and particularly in neuroembryology, a life path that was open to her in the footsteps of her teacher of anatomy and mentor, Giuseppe Levi, a dominant figure of the twentieth century biology. On the other side, the choice of a life as a practicing physician, whose prospect had been, many years before, a substantial reason of her resolution to opt for professional studies and enrol in the medical faculty. This had occurred against the will and constraints of her father Adamo Levi, who envisioned for her the conventional destiny of the women of the age, to be a wife and a mother.

In her autobiography *Elogio dell'imperfezione*, originally published in Italian in 1987 (and translated into English in 1988 with the title *In praise for imperfection*: ref. 2), Rita wrote that her decision, to choose medicine for her university courses, matured in the context of a sad event of her childhood, a cancer disease affecting a family nanny whom she was very fond of. This unfortunate woman, Giovanna Bruatto, died few months after being diagnosed, leaving a deep impression in the girl. Before her death, to Giovanna's consolation, Rita had said that she would study medicine, and, after the

graduation, would heal her of that terrible disease. This decision, that would have fundamental consequences for her life, changed the prospect dominating her childhood and adolescence, to become a writer, a female-writer as the authors of her preferred readings of the period, Selma Lagerlöf, Emily Brontë, Virginia Woolf. With this prospect in mind, as she wrote in a letter to the family dated 24-25<sup>th</sup> May 1963, when she was nineteenth years old, "together with aunt Nina I studied foreign languages as English, French, German, with the vague plan to travel" (*Cantico*, p. 212).

As to decision for the medical faculty, in a video interview broadcast in 2000, with the same title of the autobiography, Rita said that in the period of Giovanna's death, also an aunt got affected by can-



**Figure 2.** Rita with her cousin, and study mate at the University of Turin, Eugenia Sacerdote (1910–2011) in a picture taken in Turin, in the 1930s. (by courtesy of Piera Levi-Montalcini ©).



**Figure 3.** Family group with Giovanna Bruatto, around 1911. Giovanna is the woman in dark dress, standing on the right. The children of Adamo Levi and Adele Montalcini (the first and second adults from the left in the second row), the are, in the order Gino, Nina, Rita and her twin sister Paola. (by courtesy of Piera Levi-Montalcini ©).

cer, and also this event contributed to her choice of medical studies [3]. Very likely Rita was alluding to Anna Pesaro, actually her aunt in-law, who died of the disease in 1936, the year of Rita's graduation at the medical faculty of Turin. Anna, who was the wife of Teodoro Segre, was particularly important for the Montalcini family, because – having no children of her own – had taken care of Rita's mother, Adele, in her house in Venice during Adele's childhood.

During her internship in Giuseppe Levi's institute, Rita started experimental studies and published several papers (some of which together with her cousin, Eugenia Sacerdote: ref. 4). In this period, she became acquainted with two research techniques that would prove of fundamental importance in her future studies. On one side the staining of nerve cell with metallic impregnation methods, and particularly by the reduced silver staining developed by Santiago Ramón y Cajal and modified by his pupil, Fernando de Castro; on the other side the technique of cells culture *in vitro*, introduced by the American biologist Ross Grandville Harrison in 1907, and first developed in Italy by Levi himself in 1916, during his professorship at the University of Palermo.

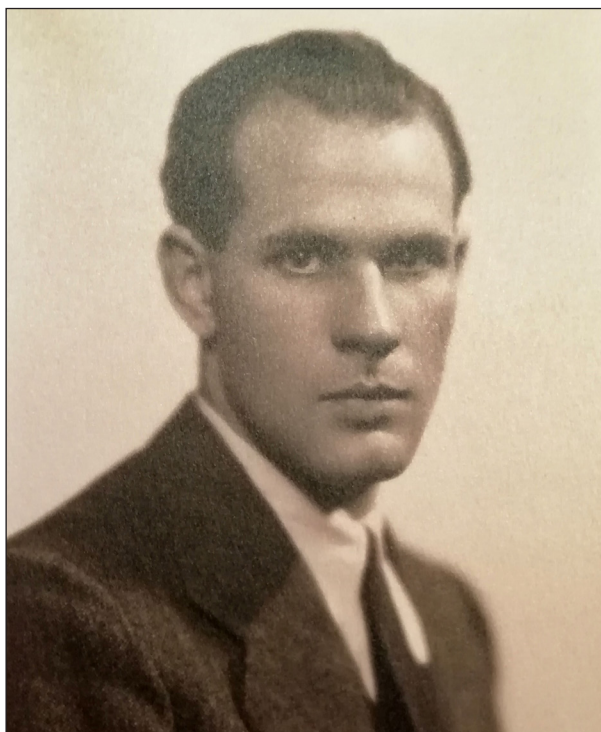
Nevertheless, at the moment of her graduation in medicine in 1936, Rita did not opt straightforwardly for a research career, and enrolled herself in the specialization course in Neuropathology and Psychiatry at the Turin University (*Scuola di Perfezionamento in Neuropatologia e Psichiatria*). In principle, this choice would prepare Rita for a practical medical career in a field that had connections with her interests in the nervous system, already matured during her internship in Levi's institute. We must say, however, that this decision did not necessarily imply for her, in a straightforward way, a definite choice of a more or less ordinary medical profession. As a matter of fact, the time spent in the clinic of neurological and mental diseases was a productive and lively research period, rich of consequences for the future orientation of her investigation. The clinic was then directed by Ernesto Lugaro, a brilliant neuropsychiatrist, with a past of important experimental studies on the histology of the nervous system, mainly carried in Florence, together with his mentor Ernesto Tanzi, a leading figure of Italian neurology (and Levi's uncle in law). These stud-

ies had made Lugaro and Tanzi as the main advocates in Italy of the "neuron theory" of Santiago Ramón y Cajal against the "reticular theory", then prevailing in Italy, of Camillo Golgi.

In the period 1936–1938, Rita collaborated with Fabio Visintini, a member of Lugaro's institute with strong interests in the experimental study of the nervous system and particularly in electrophysiological investigations. As narrated by Rita herself on the occasion of a conference dedicated to the commemoration of Visintini, Levi himself directed her to the institute of Lugaro (an old Levi's acquaintance from the beginning of his academic career in Florence, and – afterwards – his colleague also in Sassari). [ref. 4, p. 15]

The two young researchers (34 Fabio and 27 Rita) first met in 1936, at the entrance door of Lugaro's institute, being introduced by their respective teachers. In his autobiography, Visintini writes that, even before his encounter with Rita, he used to attend Levi's institute and enjoy its stimulating intellectual atmosphere.

The research carried out by Fabio and Rita combined Rita's great mastery of the histological meth-



**Figure 4.** A portrait of Fabio Visintini (1902–1984) at the time of his collaboration with Rita Levi Montalcini at the University of Turin (by courtesy of Daria and Giovanna Visintini ©).

ods for the staining of nerve cells, learned during the internship in Levi's institute, with the modern electrophysiological approach developed by Visintini in Lugaro's lab. It concerned the embryonic development of the nervous system, a theme that had a long history in the researches of Levi and his pupils, and would be fundamental in Rita's future investigations. It was a very fruitful and stimulating collaboration for both, and it was of particular significance for Rita because, during these experiments emerged, for the first time in her investigations the possibility that degeneration phenomena could be an aspect of normal embryonic development (5).

Unfortunately, Rita and Fabio's collaborative research was interrupted in a dramatic way by the so-called "racial laws" promulgated by the fascist regime in September 1938. These laws did not allow Rita (and other Jewish members of the university, including her mentor Levi) to continue their work, and forbade them even to enter into the university premises, including the libraries. The only privilege for Rita (as for other Jewish students who had initiated a course before the promulgation of the laws), was the possibility to complete their studies. She could thus get the specialization in Neuro-pathology and Psychiatry. It is likely, however, that – in accordance with one of the specific rules of the racial laws – Rita was obliged to discuss her dissertation in a separate session, specially designed for Jewish students (and for other discriminated categories). Fortunately, she did not have to face another difficulty encountered by some of her Jewish schoolmates. They had to struggle against the refusal of some professors particularly devoted to fascism, to accept them in their laboratories for the dissertation work. Rita's good fortune on that point of view was, on the one hand, because Lugaro was a strong antifascist, and, on the other hand, because, at the moment of the promulgation of the racial laws (September 1938), Rita was already at an advanced phase of her dissertation work. She would obtain the degree in 1939 with a thesis – largely based on her work with Visintini – entitled "*Ameboidismo e neurotropismo delle fibre nervose nello sviluppo embrionale*" (Amoeboidism and neurotropism of nerve fibres in embryonic development).

Fabio and Rita hastened to publish the preliminary account of their investigation because one of the consequences of the application of the racial laws was the

impossibility for Jewish people to publish articles in scientific journals. Four communications were formally presented in the session of June 20, 1938 of the Turin section of the "Italian Society of Experimental Biology", and published sequentially in the Society's Bulletin. Since in his autobiography Fabio narrates that the communications were presented to the Society in the fall of 1938, it is possible that the dates on the Bulletin had been artfully anticipated to comply with the period of effectiveness of the racial laws [6-9].

All the communications concerned investigations into the nervous system of the chicken embryo, which had begun in 1936, immediately after Rita's graduation in Medicine, or perhaps even some time before (see Visintini, 1983, p. 119: ref. 10; and Levi-Montalcini, 1997, p. 3: ref. 11). They consisted of in-depth investigations, both of an anatomical and physiological nature, of the early stages of development of the areas of the central nervous system responsible for controlling the movements of the embryo. Among the problems investigated in these studies were the effects produced, on spontaneous and electrically induced movements in embryos, by the application of strychnine and various drugs capable of interfering with neuromuscular transmission (such as curare, eserine, acetylcholine).

In their advanced age, both Rita and Fabio would keep a pleasant memory of their collaborative work. In her autobiography, with reference to that period, Rita writes:

I was then conducting a fascinating research with Fabio Visintini, ordinary assistant at the Clinic of nervous and mental diseases, which integrated my expertise in neurology with his in neurophysiology. With an oscillograph, we recorded the electrical activity both spontaneous and evoked through electrodes implanted in the brain of chicken embryos, starting from the beginning of their development until the moment of hatching. In serial sections impregnated with silver, under the microscope, I studied the differentiation of neuronal circuits responsible for the motility and the reception of stimuli from the bulbar spinal segments of embryos. [...] I believe that this research is one of those that gave me more satisfaction, for the accuracy of the analysis conducted in parallel at the morphological, electrophysiological and behavioural level. (*Elogio*, p. 88: ref. 2)

In this regard, we must note that the attraction for a dynamic form of investigation, capable of effectively combining morphological techniques and functional approaches, was one of the dominant characteristics of Rita's attitude for all her scientific life. This transpires from many of her texts, and – in particular – from the letters written to the family, which likely represent a more faithful and less revised narration with hindsight of the events of her life: *Cantico*, ref. 1).

As the two authors report separately in their respective autobiographical memoirs, the impossibility of publishing, due to racial laws, the results of their research in national newspapers, forced them to resort to the Swiss journal *Archives Suisses de Neurologie et psychiatrie*, in order to publish the full paper. In particular, Visintini explicitly says that “the most complete work” on the results of the experiments with Rita was initially sent “to an Italian specialty journal” but “it was rejected, because it was excessively tainted with Judaism” (ref. 10, p. 122).

Eventually the text – written in Italian and divided into two parts in sequence – appeared in 1939, on the volumes 43 and 44 of the Swiss journal. Although, as Visintini remarks, the journal asked the authors to remove some of the figures, the publication was richly illustrated (it contained a total of 30 images, three of which were drawings made with the *camera lucida* technique, possibly due to Rita's hand: refs 12-13).

Among the results obtained in these studies, one is especially important in relation to Rita's subsequent research. In embryos at the initial period of incubation, some very conspicuous swellings appeared at the terminations of nerve fibres afferent to a particular nucleus of the vestibular nerve present only in birds and reptiles (tangential nucleus). In her specialization thesis, describing, on the third day of incubation, the motor fibres growing towards the muscle buds (myotomes), Rita portrayed in the following way these terminal swellings (which could also be observed in *in vitro* cultures when nerve cells penetrate the mesenchyme).

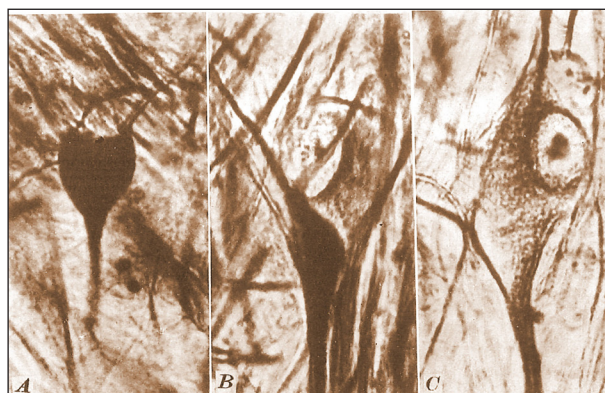
In this initial period, the fibres show irregularly shaped enlargements along their path: polygonal, fusiform, triangular; they terminate in growth cones, very intensely-impregnated with silver, of different shape and volume, similar to the growth cones of nerve fibres

cultured *in vitro*. These cones at the terminal end of growing fibres have been observed *in vivo* not only in nerve fibres in the mesenchyme, but also in fibres running within the brainstem. I have recently observed them in quite exceptional numbers and dimensions on the course of the colossal fibres of the vestibular nerve. They are transient structures destined to disappear in the subsequent development of the fibres. (Levi-Montalcini, 1939, *Thesis in Neurology*, p. 7)

Visintini says that he and Levi (who evidently was supervising these researches and enjoyed discussing the results) came to the conclusion that these formations were “badly coloured cells of the nucleus [i.e. the vestibular tangential nucleus]”. And he adds: “It was Rita (confident as she was of her method) who – against my opinion and that of Giuseppe Levi himself – pretended that they were not [badly coloured] nerve cells”. [ref. 9, pp. 121-122]

In fact – as we will now discuss – the young researcher was right on this occasion, which may perhaps be the first documented instance of the numerous scientific controversies with Levi, in which Rita prevailed over her impetuous and somewhat despotic teacher.

An analysis of the literature allowed Rita to discover that similar formations had already been observed by Cajal in his studies on the degeneration and regeneration of the nervous system (see for example Cajal, ref. 13, vol. II, pp. 41-43). The great Spanish scientist, who had initially found them in the nervous system of an-



**Figure 5.** Degenerated terminals observed by Rita and Visintini in the tangential vestibular nucleus, and published in the figure 18 of the second part of their 1939 article in the *Archives Suisses de Neurologie et psychiatrie* journal [ref. 13, p. 124].

imals affected by rabies, had rightly considered them as aspects of the abortive growth of fibres, unable – for various reasons – to reach their physiological targets. This was also in fact the meaning of the formations observed by Rita and Visintini in their research on the development of chick embryo. As a matter of fact, these observations can perhaps be considered as the first appearance, in the course of Rita's investigations, of a central theme of her future research: that of degeneration as a fundamental aspect of normal growth during ontogenesis.

In her specialization thesis, Rita recognizes the validity of the interpretation of the Spanish anatomist with these words referred to the formations she had been observing:

The hypothesis, first issued by Cajal, is very likely, namely that they are the expression of pauses in development caused by obstacles in the way of the fibre itself. In the case of fibres penetrating the mesenchyme, the obstacle would be represented by the mesenchymal cells. In the mentioned case of the colossal fibres of the vestibular, these enlargements would be the expression of the difficulty of the colossal fibre to penetrate the bulb. (Levi-Montalcini, 1939, *Thesis in Neurology*, pp. 7-8)

Unknowingly, with their work the two researchers happened to be at the starting point of a path of investigation, which could have led them, at least in an ideal perspective, to the discovery of the Nerve Growth Factor yet to come. As already mentioned, however, the proclamation of the racial laws put an end to the collaboration between the two young scientists. In order to continue her research activity Rita was obliged to leave Italy, and eventually she decided to emigrate to Belgium, where – as we shall see now – she worked in a neurological institute of Brussels. There she initiated – with a limited success – a different investigation, dealing with the development of the vegetative nerve centres of the spinal cord in mammal embryos. She would resume the study of the nervous development in chick embryo (i.e. a research similar to the she was carrying out with Visintini) only after her return to Italy, and in very peculiar circumstances (in a home lab arranged in her bedroom, “à la Robinson Crusoe”, as she would designate it in her autobiography. The stimulus for this new start of her research came from reading – in the mid of 1940 – of an article that she

had received from Levi in 1938 (i.e. at the time of her collaboration with Visintini). The author was Viktor Hamburger, a German scientist who emigrated to the USA also because of the racial laws in his home country: a personage who would play an important role in the future Rita's scientific life and who would contribute to the success of her discoveries [14].

For his part, Visintini found himself busy with assignments in the neurological clinic that had undergone a complex reorganization due in part to a kind of punishment that had been decided by the fascist authorities against Lugaro, guilty of having criticized in his lessons a method of treatment of lethargic encephalitis based on the use of herbs, developed in Bulgaria, and introduced in Italy by Queen Elena.

Referring to the results of his studies with Levi-Montalcini, Visintini writes: “We had a remarkable success, but we could not continue the work and collaboration, while continuing to study the histological preparations alone seemed to me a theft and a shame.” (ref. 9, p. 122).

After completing in 1939 her course of specialization in Neurology and Psychiatry, Rita could not postpone any longer facing the decision imposed to her in a violent way by the racial laws of 1938. Various possibilities were considered. The first, more sad and hard to conceive for the young doctor in an exciting moment of her experimental research, was to do nothing and remain in a condition of sad inactivity waiting for better times, rather difficult to imagine for a country on the verge of entering in the world war on the side of Hitler's Germany. The second was to opt for a medical practice, within the very limited possibilities that the racial laws still allowed to a Jewish doctor (only private activity and exclusively with Jewish patients). The third was to emigrate. As mentioned above, Rita decided for this third possibility and went to Brussels. Until very recently almost nothing was known of the short period she spent in the Belgium capital. The situation has changed drastically after the discovery made by her niece, Piera Levi-Montalcini of a series of letters that Rita wrote to the family from Belgium. In the next article of this series, we will consider in detail the content of this correspondence that is very important in order to understand how developed in Rita the final decision to be, for life, a scientist, confident in her capacity to

discover “the big truffle”.

## References

1. Levi-Montalcini R. *Cantico di una vita*. Milano: Raffaello Cortina Editore. 2000.
2. Levi-Montalcini R. *Elogio dell'imperfezione*. Milano: Garzanti. 1987 (English translation by Luigi Attardi, *In praise of imperfection: my life and work*. New York: Basic Books. 1988).
3. Tosi V. *Elogio dell'imperfezione, Incontro con Rita Levi-Montalcini*. Video interview. Roma: - Centro Sperimentale di Cinematografia. 2000.
4. Levi-Montalcini R. *La ricerca con Fabio Visintini nell'Università di Torino*. In Visintini D & G (eds), *L'utopia dell'eguaglianza. Ricordo di Fabio Visintini*. Napoli: Edizioni Scientifiche Italiane, pp. 15-18.
5. Piccolino M, ed. (2021). *Rita Levi-Montalcini e il suo Maestro: una grande avventura nelle neuroscienze alla scuola di Giuseppe Levi*. Pisa: ETS.
6. Levi-Montalcini R, Visintini F. *Eccitabilità e movimenti spontanei nell'embrione di pollo dal 4° all'8° giorno d'incubazione*. *Bollettino delle Società Italiana di Biologia Sperimentale*, XIII: 976-978. 1938 a.
7. Levi-Montalcini R, Visintini F. *Azione del curaro, della stricnina, dell'esperina, dell'acetilcolina sulla trasmissione dell'influsso nervoso nell'embrione di pollo dal 4° all'8° giorno d'incubazione*. *Bollettino delle Società Italiana di Biologia Sperimentale*, XIII, 979-981. 1938 b.
8. Levi-Montalcini R, Visintini F. *Lesioni parziali dei centri nervosi nell'embrione di pollo dalla fine del 4° all'8° giorno di incubazione*. *Bollettino delle Società Italiana di Biologia Sperimentale*, 43: 979-981. 1938 c.
9. Levi-Montalcini R, Visintini F. *Le prime vie nervose dimostrabili con metodi neurofibrillari nell'embrione di pollo all'epoca dei primi movimenti*. *Bollettino delle Società Italiana di Biologia Sperimentale*, 43: 983-98. 1938 d.
10. Visintini F. *Memorie di un cittadino psichiatra (1902-1982)*. Napoli: Edizioni Scientifiche Italiane. 1983.
11. Levi-Montalcini R. *The saga of the nerve growth factor: Preliminary studies, discovery, further development*. Singapore: World Scientific. 1997.
12. Levi-Montalcini R, Visintini F. *Relazione tra differenziazione strutturale e funzionale dei centri e delle vie nervose nell'embrione di pollo*. *Archives Suisses de Neurologie et de Psychiatrie*, 43 (2): 381-393. 1939 a.
13. Levi-Montalcini R, Visintini F. *Relazione tra differenziazione strutturale e funzionale dei centri e delle vie nervose nell'embrione di pollo*. *Archives Suisses de Neurologie et de Psychiatrie*, 44 (1): 119-150. 1939 b.
14. Cajal SR. *Estudios sobre la degeneración y regeneración del sistema nervioso*. 2 vols. Madrid: Moya. 1913-1914.
15. Hamburger V. *The effects of wing bud extirpation on the development of the central nervous system in chick embryos*. *Journal of Experimental Zoology*, 68: 449-494. 1934.



# XVI Jornadas Neurología

VALDIVIA 2021 ●●●

CEFALEA

NEUROPSIQUIATRÍA

NEUROVASCULAR

NEUROOFTALMOLOGÍA

NEUROINFECTOLOGÍA

NEURORREHABILITACIÓN

ESCLEROSIS MÚLTIPLE

ENFERMEDAD DE PARKINSON

DEMENCIAS

● **Dr. Marcelo Leiva  
Hernández**

DIRECTOR CURSO

● **Dra. María José López  
Rodríguez**

CO-DIRECTORA DEL CURSO

● **VALOR INSCRIPCIÓN**

Médicos \$ 30.000

Otros Profesionales \$ 20.000

Estudiantes \$ 10.000

● **INSCRIPCIONES**

Secretaría Unidad de Neurología UACH

Fono (63) 2221930 de 08:00 a 13:00 y

de 14:30 a 17:30

Mail contacto: [neurolog@uach.cl](mailto:neurolog@uach.cl)

**Sala de Exhibición con  
stands de laboratorios  
colaboradores**

**4, 5 y 6 de Mayo**  
**Edición Online**

Organiza:

**Servicio de Neurología  
Hospital Base de Valdivia**

Patrocina:



Universidad Austral de Chile  
*Conocimiento y Naturaleza*

Colaboran:







# XVI Jornadas Neurología

VALDIVIA 2021 ●●●

## RELATORES

### **Profesor Franco Lucchese (Italia),**

Profesor asociado de la Universidad de Roma La Sapienza. Máster en metodología de la investigación.

### **Dr. Álex Espinoza**

Neurólogo, Máster en Cefalea, Jefe departamento de enfermedades del S. Nervioso Clínica Red Salud Santiago.

### **Dr. Fernando Ivanovic-Zivic**

Psiquiatra y Neuropsiquiatría, Clínica Universitaria de la Universidad de Chile. Bachiller en Filosofía.

### **Dr. Marcelo Peldoza**

Neurocirujano, Neurorradiólogo Intervencionista, Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena, Docente Departamento de Ciencias Preclínicas Universidad de La Frontera.

### **Dr. Irving Santos**

Neurólogo. Asesor Plan de Acción Ataque Cerebrovascular, Departamento de Enfermedades no Transmisibles, División de Prevención y Control de Enfermedades, Subsecretaría de Salud Pública, Ministerio de Salud.

### **Dr. Sergio Galano**

Neurooftalmólogo Clínica Alemana de Valdivia.

### **Dr. Alberto Fica**

Médico Internista e Infectólogo Universidad de Chile. Integrante comité Editorial Revista chilena de Infectología. Actualmente ejerce en Hospital Base de Valdivia.

### **Dr. Roberto Maturana**

Neurólogo, Director Médico Clínica de Rehabilitación Los Coihues, Santiago. Jefe UTAC Servicio Neurología Hospital Dipreca.

### **Dra. Lorna Galleguillos**

Neuroinmunóloga en Clínica Alemana y Clínica Dávila, Fellow en Neuroinmunología en Montreal Neurological Institute y en McGill University.

### **Dr. Óscar Gershanik (Argentina)**

Profesor Titular de Neurología, Universidad Favaloro. Former President, The International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS)

### **Dra. Patricia Lillo Zurita**

Neuróloga, subespecialista en neurología cognitiva, profesora asociada Universidad de Chile.

Organiza:

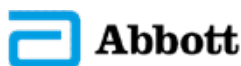
**Servicio de Neurología  
Hospital Base de Valdivia**

Patrocina:



Universidad Austral de Chile  
Conocimiento y Naturaleza

Colaboran:



# **Il Sacro oggi - Tra Teologia e Neuroscienze**

## **4° Convegno Pietro Prini**

### **27-28 ottobre 2020**

#### **Presentazione**

Il Convegno, il quarto di una serie di incontri dedicati a Pietro Prini, si rivolge non solo ad esperti operanti nel campo di varie discipline umanistiche e delle neuroscienze, ma anche a tutti coloro che siano interessati ad approfondire un tema di grande attualità e rilievo qual è quello proposto.

Prini è considerato una delle figure di maggior spicco nell'ambito dell'esistenzialismo europeo di matrice cristiana, ed è ritenuto un antesignano per avere affrontato con largo anticipo sui tempi tematiche ora di grande attualità, quali il rapporto tra fede e scienza.

I Convegni vogliono rappresentare un'occasione di confronto tra studiosi di aree diverse, ma interessati a comuni tematiche nel campo della filosofia, teologia, antropologia e neuroscienze, partendo proprio da temi affrontati negli scritti di Prini.

Nel Convegno si è ritenuto di porre in particolare rilievo la figura di Rosmini per la profonda influenza che il pensiero dell'illustre roveretano ha esercitato su Prini, cui lo accomuna anche l'incomprensione, quando non l'ostilità, affrontate per aver avviato entrambi riflessioni su temi ritenuti, all'epoca in cui sono stati proposti, non ortodossi.

Le relazioni del Convegno affronteranno il tema del sacro come visto oggi da varie discipline umanistiche e dalle neuroscienze.

La nascita del sacro rappresenta una tappa fondamentale del pensiero umano e la visione che ne abbiamo oggi risente da una parte dell'evoluzione del pensiero filosofico e teologico, dall'altra delle conoscenze scientifiche che hanno, in particolare a partire dal secolo scorso, cambiato profondamente la nostra visione della vita.

## Programma

Martedì 27 ottobre

### NUOVE PROSPETTIVE SUL TEMA DEL SACRO

Moderatori: **Carlo Brentari** (Università di Trento),  
**Giorgio Sandrini** (Università di Pavia)

- 14:00** Sull'utilità e il danno della nozione di sacro in filosofia della religione  
**Andrea Aguti** (Università di Urbino Carlo Bo)
- 14:30** La tentazione del sacro. Scelte teologiche di fronte alle neuroscienze  
**Leonardo Paris** (Università di Trento)
- 15:00** Psicologia e fenomenologia del sacro nelle società postmoderne  
**Paolo Cianconi** (Medico, Università Cattolica Pol. Gemelli di Roma)
- 15:30 Il cervello religioso  
**Giorgio Sandrini** (Università di Pavia)
- 16:00** Discussione  
Moderatori:  
**Andrea Aguti** (Università di Urbino Carlo Bo),  
**Silvano Zucal** (Università di Trento)
- 16:30** La fisionomia affettiva del sacro alla luce delle neuroscienze  
**Lucia Vantini** (Università di Verona)
- 17:00** Empatia, mistica e pluralismo religioso. Un percorso filosofico  
**Walter Minella** (Filosofo e Scrittore, Pavia)
- 17:30** Il sottile confine tra sacro e profano  
**Gian Piero Jacobelli** (Docente, Giornalista, Scrittore, Roma)
- 18:00** Discussione e conclusioni

Mercoledì 28 ottobre

### ETICA E SACRO DA ROSMINI A PRINI

Moderatori: **Paolo Marangon** (Università di Trento),  
**Walter Minella** (Filosofo e Scrittore, Pavia)

- 09:00** Senso religioso e sacro nel dibattito filosofico italiano del primo Novecento  
**Omar Brino** (Università di Chieti)
- 09:30** Il vecchio Prini rilegge Rosmini  
**Silvano Zucal** (Università di Trento)
- 10:00** Adolfo Levi, un non comune "maestro" in comune. Pietro Prini e Alberto Caracciolo  
**Francesco Ghia** (Università di Trento)
- 10:30** Discussione  
Moderatori: **Andrea Loffi** (Università di Trento),  
**Silvano Zucal** (Università di Trento)
- 11:00** La geometria non-euclidea della coscienza. Rosmini, Gentile, Sciacca, Prini  
**Andrea Loffi** (Università di Trento)
- 11:30** Demitizzazione. Il programma di Bultmann e l'interpretazione di Prini  
**Milena Mariani** (Università di Trento)
- 12:00** Antropologia ed ecologia in Prini  
**Massimo Flematti** (Filosofo e Scrittore, Verbania)
- 12:30** L'ufficio morale dell'arte. Prini lettore dell'estetica di Rosmini  
**Biagio G. Muscherà** (Facoltà Teologica «Laurentianum», Milano)
- 13:00** Discussione e chiusura dei lavori

### *Comitato Scientifico*

Andrea Aguti, Carlo Brentari, Massimo Flematti, Gianpiero Gamaleri, Marianna Gensabella, Gian Piero Jacobelli, Graziano Lissandrin, Andrea Loffi, Paolo Marangon, G.P. Milanese, Walter Minella, Giuseppe Nappi, Giannino Piana, Giorgio Sandrini, Silvano Zucal.

### *Coordinatori Scientifici*

Andrea Aguti, Andrea Loffi, Walter Minella, Giorgio Sandrini

- Webinar -

# MODELLI DI TELEMEDICINA NEL CONTESTO COVID

25 Febbraio 2021 - Ore 18.00/21.30 (CET Roma)

Il webinar, promosso da AiSDeT (Associazione Italiana di Sanità Digitale e Telemedicina) [www.aisdet.it](http://www.aisdet.it), nasce dal progetto di volere avviare un confronto tra specialisti internazionali sull'utilizzo della telemedicina e delle piattaforme digitali per affrontare le esigenze assistenziali e di cura nel contesto di emergenza Covid.

Lo scambio di esperienze in questo momento è di fondamentale importanza per costruire risposte le più efficaci possibili frutto delle conoscenze di un network esteso di professionisti ed esperti. In questo senso, AiSDeT intende avviare, con questo primo incontro, la costruzione di un network internazionale di esperti che possa approfondire ulteriormente i temi legati alla telemedicina e alla sanità digitale e insieme la possibilità di realizzare i progetti che possono essere proposti e discussi dal network.

## PROGRAMMA

### 18.00 - INTRODUZIONE

Massimo Caruso, Segretario nazionale AiSDeT (Associazione Italiana Sanità Digitale e Telemedicina)

### PARTECIPANO

Alfonso Barbarisi, Delegato Italiano, European Union of Medical Specialists (UEMS-Surgery Section)

Judit Díaz Basan, Medico infettivologo, Subsecretaria de calidad, regulación y fiscalización Ministerio de Salud Argentina

Ignazio Del Campo, Policlinico di Catania - Sicilia

Joan Guanyabens, Médico, Director Master en Gestión de la Salud Digital de OBS Business School y ex-coordinador general ICT del Departamento de Salud de Catalunya

Marco Manca, CEO ScimPulse

Nicola Marino, Co-founder INTECH - Innovative Training Technologies Senior Consultant Health Catalyst

Franco Lucchese, Docente di Metodologia della ricerca Università la Sapienza Roma

Valentino Megale, CEO di Softcare Studios e PhD in Neurofarmacologia

Gianni Origi, CIO ASST Niguarda Cà Granda Milano

Jyrki Pekola, Psychotherapist, Approved by Social insurance institute of Finland

Filippo Piatti, Co-founder Artiness

Sergio Pillon, Direttore medico CIRM (Centro Italiano radio Medico)

Enrico Santus, già Ricercatore MIT Boston

Santiago Spadafora, Director de la Carrera de Postgrado Especialización en Administración Hospitalaria en la Universidad ISALUD Argentina

Juan Salvador Villagra, Medico Cirurgo Universidad del Chile

Dalia Xochilt Sandoval López, Medico, Directrice Instituto Nacional de Salud El Salvador

### 18.15 - CONCLUSIONI

Santiago Spadafora, Director de la Carrera de Postgrado Especialización en Administración Hospitalaria en la Universidad ISALUD Argentina

Angelo Vacca, Direttore Medicina Interna Università di Bari

IN MEMORIAM

---

## EHMA In memoriam – Dott. Paolo Rossi (1968-2019)

*Patrick Little*

President European Migraine and Headache Alliance



Dott. **Paolo Rossi** was Chief of the Headache Clinic at INI Grottaferrata in Rome and Head of Clinical neurology at the Nursing School at Tor Vergata University and member of EMHA's Board.

Paolo was in particular renowned for his international work in Cluster Headache and for passionately and tirelessly working for a better understanding of the condition and for improved treatment to people who suffer.

But mostly Paolo will be remembered by all our members across Europe as a patients champion. His warmth and humanity were felt by everyone who knew him. His untimely death has left us shocked and bereft. We send our deepest sympathy to his wife and two daughters whom he adored.

## In memoriam Prof.ssa Emilia Martignoni (1951-2011) Always thinking of her

*Cristina Tassorelli*

IRCCS C. Mondino Foundation and University of Pavia

*Publicato su: Functional Neurology 2012; 27(4): 257*



Emilia Martignoni with the Mondino Institute of Neurology research group in the '70s

Emi was a transparent and straightforward person, but at the same time multifaceted. She was a rigorous scientist, a big-hearted and approachable physician, and, quite simply, a special and lovely person.

She came to Pavia, from Varese, in the early 1970s to train as a doctor in one of the world's oldest and most prestigious faculties of medicine. Here she met Professor Giuseppe Nappi and, together with a "handful" of brilliant and determined young people, formed a highly active research group at the Casimiro Mondino Institute of Neurology. The first tangible fruits of this collaboration appeared in 1979 in the form of scientific papers published in prestigious international journals. These were to prove just the first of a host of publications on a wide range of topics, including neuroendocrinology, headache, the autonomic nervous system, Parkinson's disease, dementia, brain aging, and the effects of high altitude on the nervous system.

But as well as being a great scientist, Emi was also an exceptional physician. Remembering her at work in the department (the legendary Division C of the Mondino Institute in via Palestro, in the heart of the old part of Pavia), in outpatient clinics, or talking at length on the telephone with her patients, many vir-

Now, almost two years since her death, Emilia Martignoni is still greatly missed by everyone who was privileged to know her and to have her as a friend.

tues spring to mind: dedication, passion, willingness, decisiveness, curiosity, competence. Never prepared to let her patients' disease win, she was always ready to try a possible new solution, to give hope to those who had reached the end of their journey.

People who, like Emi, devote themselves so intensely to their work often end up neglecting other important aspects of life, or their relations with people from outside their professional sphere. But not "our Emi". Emi the person was even better than Emi the scientist/physician. That seems impossible, but it is true. Emi loved, and helped others to love, beautiful things, like classical music, which she listened to whenever she could, and books, which she devoured at an incredible rate. Emi was good at listening to the problems of others, and indeed actively wanted to do so.

And she gave wise advice, always. Emi would shoulder the burden of other people's troubles and, in so doing, seemed to work magic, as problems somehow became lighter and easier to bear once she had taken them on, for her too, even though they were not of course. And whenever she was the one with problems, she preferred to keep quiet, primarily in order to avoid having to criticize others. Criticizing, indeed, was something she never did, at most giving just a shrug of her shoulders. Restlessly curious, heeding the inner flame that impelled her to do things and go places, Emi traveled the world, encountering and appreciating a range of different people and cultures. In the course of her travels, she found, in Ladakh in the Himalayas (the top of the world where the earth meets the sky), a place where her thirst for answers to life's great questions was, to an extent, sated.

I remember one particular photograph in which Emi sits amongst the rocks next to one of her greatest



Himalayan prayer flags called lung-ta

friends, chatting animatedly about something. Fluttering around her are lung-ta, little prayer flags made from colored fabric that the people of the Himalayas still use to invoke wisdom, harmony, compassion and strength. Lung-ta – the term means “wind horses” – are hung in places exposed to the wind. In this way, the weather wears the fabric and allows the invocations to be scattered in the air and so heard.

I like to remember that photograph of Emi sitting there happily and to think of the lung-ta surround-

ing her, imagining them to represent the emotions and the lessons she gave us, the lovely things she said to us and all the good she did us. I would love to think that everyone who knew her and learned something from her remembers her every time they see a piece of colored ribbon fluttering.

The days following her death were filled with words of sorrow and condolence and emotional recollections. Among the many, one phrase in particular summed up perfectly all that Prof.ssa Emilia Martignoni, with all her human and professional qualities, had been: “In life you can choose to be as light as a violin, yet still leave an indelible mark on those around you.” I don’t remember who said it, but it was undoubtedly someone who had understood Emi in her true and purest essence.

All this is what Emi was, a light yet at the same time deep soul who, without ever disturbing or asking for anything in return, accompanied, guided and loved us. And who quietly left us, before her time.



7 APRILE 2021 ORE 18.00

WEBINAR

ALLEANZA TERAPEUTICA PER I PAZIENTI CEFALGICI CALABRESI:  
QUALI PROSPETTIVE?

18.00 Introduce: Dr. ssa Maria Grazia De Sensi

18.05 Interviene il Dr. Rosario Iannacchero:

*“Le iniziative cliniche – gestionali in Calabria”*

18.15 Interviene la Sig.ra Lara Merighi Coord.laica Nazionale

Alleanza Cefalgica Italia:

*“Mission dell’Associazione AL.Ce”*

18.25 Interviene la Sig.ra Cristina Randoli Al.Ce Nazionale:

*“Le iniziative di Al.Ce”*

18.35 Interviene il Dr. Giuseppe Buffone, Magistrato:

*“Il concetto di alleanza terapeutica tra medico e paziente”*

19.00 Interventi preordinati dei 10 pazienti di 5 minuti

19.30 Conclusioni Dr. Rosario Iannacchero – Dr.ssa Maria Grazia De Sensi





## Segnalazioni librarie

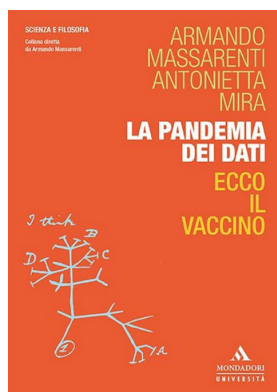


### **Pensieri della mosca con la testa storta**

di Giorgio Vallortigara

Edizione: Adelphi

Secondo molti studiosi la coscienza sarebbe legata alla quantità e alla complessità degli elementi del sistema nervoso. Sulla scorta di nuovi dati emersi dagli studi sulle capacità cognitive degli organismi dotati di cervelli miniaturizzati, come ad esempio le api o le mosche, Giorgio Vallortigara sviluppa in questo libro affascinante una prospettiva minimalista antitetica a quella convinzione. Distaccandosi dai modelli oggi più comuni nell'ambito delle neuroscienze e della filosofia della mente, egli avanza la tesi originale che le forme basilari dell'attività cognitiva non abbiano bisogno di grandi cervelli, e che il surplus neurologico che si osserva in alcuni animali, tra cui gli esseri umani, sia al servizio dei magazzini di memoria e non dei processi del pensiero o della coscienza. Il substrato più plausibile per l'insorgere di quest'ultima va piuttosto ricercato in una caratteristica essenziale delle cellule, la capacità di sentire. Una capacità che si sarebbe manifestata per la prima volta quando, con l'acquisizione del movimento volontario, gli organismi elementari hanno avvertito la necessità di distinguere tra la stimolazione prodotta dalla propria attività e quella procurata dal mondo esterno, l'altro da sé. L'esistenza di un minimo comune denominatore tra noi e le forme di vita più umili ci allontana una volta di più dal concetto cartesiano dell'animale-macchina – e solleva interrogativi etici ai quali non potremo a lungo sottrarci.

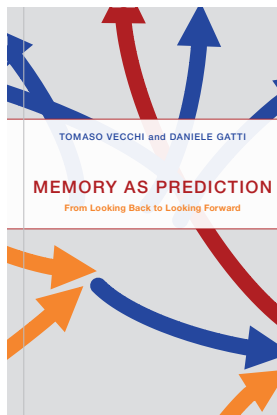


### **La pandemia dei dati. Ecco il vaccino**

di Armando Massarenti, Antonietta Mira

Edizione: Mondadori

La pandemia dei dati è, come ogni pandemia, terribilmente infettiva, forse letale. Ha inondato le nostre vite in occasione dell'emergenza Covid-19 con tabelle, grafici, proiezioni statistiche, ma già da tempo, senza che quasi ce ne accorgessimo, viviamo immersi nei dati. Come riuscire a stare a galla? Come salvarci da questa invasione di numeri? E come ritrovare proprio attraverso i numeri il senso dell'orientamento? Questo libro vi fornirà il vaccino contro la pandemia dei dati. E, una volta vaccinati, sarete in grado di vincere le altre sfide del digitale grazie ad anticorpi che vi faranno sentire al sicuro. Anticorpi culturali, naturalmente, il cui ingrediente fondamentale è il pensiero critico, una scatola degli attrezzi che comprende i concetti di base del ragionamento probabilistico. Il libro, evitando il più possibile tecnicismi, fornisce questi strumenti di navigazione, e si rivolge al lettore cui sta a cuore il bene più prezioso per i cittadini del nostro tempo: la capacità di pensare con la propria testa.



## Memory as Prediction. From looking back to looking forward

di Tomaso Vecchi e Daniele Gatti

Edizione: (2020) MIT Press, Cambridge, Ma, US

<https://mitpress.mit.edu/books/memory-prediction>

What is memory? What is memory for? Where is memory in the brain? Although memory is probably the most studied function in cognition, these fundamental questions remain challenging. We can try to answer the question of memory's purpose by defining the function of memory as remembering the past. And yet this definition is not consistent with the many errors that characterize our memory, or with the phylogenetic and ontogenetic origin of memory. In this book, Tomaso Vecchi and Daniele Gatti argue that the purpose

of memory is not to remember the past but to predict the future.

Vecchi and Gatti link memory and prediction to the role of the cerebellum in higher cognition, relying on recent empirical data to support theoretical reflections. They propose a new model of memory functions that comprises a system devoted to prediction, based in the cerebellum and mediated by the hippocampus, and a parallel system with a major role for cortical structures and mediated by the amygdala. Although memory is often conceived as a kind of storehouse, this storehouse is constantly changing, integrating new information in a continual process of modification. In order to explain these characteristics, Vecchi and Gatti argue, we must change our interpretation of the nature and functions of the memory system.

**Tomaso Vecchi** is Professor of Cognitive Psychology, and Vice-Rector at the University of Pavia, Italy. He is also Head of the Cognitive Psychology Unit at the National Neurological Institute, IRCCS Mondino Foundation.

**Daniele Gatti** is a Research Fellow at the University of Pavia, Italy.

# frailtuning

Prevenire le disarmonie dell'età fragile

[www.frailtuning.net](http://www.frailtuning.net)

Pavia  
19 marzo 2021



 VIDEO CONFERENZA

## DALL'INVECCHIAMENTO FISIOLOGICO ALLA FRAGILITÀ

Responsabile scientifico **Cristina Cereda** Pavia

### Moderatori

**Cristina Cereda** IRCCS Fondazione Mondino, Pavia  
**Antonio Guaita** Fondazione Golgi Cenci, Abbiategrasso (MI)

### 14.00 Introduzione ai lavori

**Cristina Cereda** IRCCS Fondazione Mondino, Pavia

### 14.10 Main Lecture: *Fragilità, invecchiamento e funzioni mentali*

**Giuseppe Bellelli** Università degli Studi di Milano Bicocca, Milano

### 14.50 *Lo studio FrailBioTrack, le determinanti sociali e i risvolti cognitivi*

**Annalisa Davin** Fondazione Golgi Cenci, Abbiategrasso (MI)

### 15.10 *L'infiammazione e il ruolo del sistema immunitario nella fragilità*

**Orietta Pansarasa** IRCCS Fondazione Mondino, Pavia

### PRESENTAZIONE

A fronte di un innalzamento delle aspettative di vita, la comunità scientifica si sta sempre più interessando al processo di invecchiamento fisiologico e al passaggio a stati patologici o di fragilità. Esiste infatti una tipologia di anziano "fragile" soggetto a un rapido declino fisico e cognitivo. La fragilità è definita come una sindrome fisiologica caratterizzata dalla riduzione delle riserve funzionali e dalla diminuita resistenza allo stress, risultante dal declino cumulativo di sistemi fisiologici multipli che causano vulnerabilità e conseguenze avverse correlate a pluripatologia, disabilità, rischio di istituzionalizzazione e mortalità. Questo appuntamento scientifico ha un duplice scopo: aggiornare circa lo stato dell'arte della ricerca scientifica sulla fragilità e presentare i risultati conclusivi ottenuti nell'ambito del progetto FrailBioTrack finanziato da Fondazione Cariplo ([www.frailtuning.net](http://www.frailtuning.net)). In questo ambito sono state reclutate 760 anziani già precedentemente valutati dallo studio InveCeAb, realizzato dalla Fondazione Golgi Cenci di Abbiategrasso, per eseguire una valutazione multidimensionale e valutare le traiettorie di fragilità e i marcatori biologici ad esse associati.

### SEGRETERIA SCIENTIFICA

**Cristina Cereda, Orietta Pansarasa** IRCCS Fondazione Mondino, Pavia



[www.brainawareness.org/calendar/?\\_sfm\\_city=Pavia](http://www.brainawareness.org/calendar/?_sfm_city=Pavia)  
[www.mondino.it/formazione-e-universita/eventi/](http://www.mondino.it/formazione-e-universita/eventi/)



### PARTNER DI PROGETTO



### CON IL CONTRIBUTO DI



FONDAZIONE  
MONDINO  
Istituto Neurologico Nazionale  
a Carattere Scientifico | IRCCS



SETTIMANA  
DEL CERVELLO  
15-21 MARZO 2021

- 15.30 Break
- 15.45 **La relazione tra la dieta e la fragilità**  
**Maria Chiara Mimmi** Università degli Studi di Pavia
- 16.05 **Il ruolo del metaboloma nella fragilità**  
**Laura Brunelli** IRCCS Istituto Mario Negri, Milano
- 16.25 **Caratterizzazione di un modello murino per lo studio della fragilità**  
**Claudia Balducci** IRCCS Istituto Mario Negri, Milano
- 16.45 **Discussione**
- 17.00 **Conclusione dei lavori**

### DIRETTORE SCIENTIFICO IRCCS FONDAZIONE MONDINO

**Fabio Blandini**

### UFFICIO FORMAZIONE IRCCS FONDAZIONE MONDINO

**Silvia Molinari**  
[formazione.informazione@mondino.it](mailto:formazione.informazione@mondino.it)

### ISCRIZIONI

L'iscrizione è obbligatoria e gratuita al link:

[corsi.mondino.it/corsi\\_list.php](https://corsi.mondino.it/corsi_list.php)

Saranno inviate tramite e-mail le credenziali per partecipare alla Videoconferenza. Indipendentemente dai crediti formativi, al termine dell'incontro, sarà possibile richiedere il certificato di frequenza.

### CREDITI FORMATIVI

Provider IRCCS Fondazione Mondino n. 5467. Obiettivi formativi tecnico-professionali n. 22: Fragilità e cronicità (minori, anziani, dipendenze da stupefacenti, alcool e ludopatia salute mentale), nuove povertà, tutela degli aspetti assistenziali, socio-sanitari e socio-assistenziali.

L'evento è accreditato in ambito ECM-CPD (n. 3 crediti formativi) per le seguenti figure professionali: biologo, medico chirurgo (epidemiologia, farmacologia e tossicologia clinica, genetica medica, geriatra, medico di medicina generale, medicina interna, neurologia, neuroradiologia), psicologo (psicologia, psicoterapia). Per ottenere i crediti formativi è necessario partecipare all'intero programma e rispondere correttamente all'80% delle domande del test di apprendimento.

# circadin®

Melatonina a Rilascio Prolungato 2mg



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Circadin 2 mg compresse a rilascio prolungato.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 2 mg di melatonina.

Eccipiente con effetti noti: ogni compressa a rilascio prolungato contiene 80 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio prolungato.

Compresse rotonde, biconvesse, di colore da bianco a biancastro.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Circadin è indicato come monoterapia per il trattamento a breve termine dell'insonnia primaria caratterizzata da una qualità del sonno scadente in pazienti da 55 anni di età.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

La dose raccomandata è di una compressa da 2 mg una volta al giorno, 1-2 ore prima di coricarsi e dopo aver mangiato. Tale dosaggio può essere mantenuto per un periodo fino a tredici settimane.

##### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Circadin nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state ancora stabilite.

Non ci sono dati disponibili.

##### Compromissione renale

Non è stato studiato l'effetto della compromissione renale a qualunque stadio sulla farmacocinetica della melatonina. Di conseguenza è necessario usare particolare cautela durante la somministrazione di melatonina a questa categoria di pazienti.

##### Compromissione epatica

Non c'è esperienza sull'uso di Circadin nei pazienti con compromissione epatica. I dati pubblicati dimostrano livelli marcatamente elevati di melatonina endogena durante le ore diurne a causa della clearance ridotta nei pazienti con compromissione epatica. Pertanto l'uso di Circadin non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica.

##### Modo di somministrazione

Uso orale. Le compresse devono essere deglutite intere per conservare le proprietà di rilascio prolungato. Evitare lo schiacciamento o la masticazione per agevolare l'ingestione.

#### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Circadin può causare sonnolenza. Pertanto il medicinale deve essere utilizzato con cautela qualora gli effetti della sonnolenza possano rappresentare un rischio per la sicurezza del paziente.

Non esistono dati clinici circa l'uso di Circadin in pazienti con malattie auto-immuni. Pertanto l'uso di Circadin non è raccomandato nei pazienti con malattie auto-immuni.

Circadin contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galat-

tosio, deficit della LAPP lattasi o sindrome da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

##### Interazioni farmacocinetiche

- È stato osservato che la melatonina induce il CYP3A *in vitro* se somministrata in concentrazioni sovratrapieutiche. La rilevanza clinica di tale osservazione non è nota. In caso di induzione enzimatica, si può determinare una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di altri medicinali somministrati contemporaneamente.
- La melatonina non induce gli enzimi CYP1A *in vitro* se somministrata in concentrazioni sovratrapieutiche. Pertanto, le interazioni tra melatonina ed altri principi attivi dovute all'effetto della melatonina sugli enzimi CYP1A probabilmente non sono significative.
- Il metabolismo della melatonina è mediato principalmente dagli enzimi CYP1A. Pertanto, è possibile un'interazione tra la melatonina ed altri principi attivi dovuta al loro effetto sugli enzimi CYP1A.
- È necessario usare particolare cautela nei pazienti trattati con fluvoxamina, che aumenta i livelli di melatonina (fino a 17 volte l'AUC e 12 volte la  $C_{max}$  sierica) attraverso l'inibizione del suo metabolismo da parte degli isoenzimi epatici CYP1A2 e CYP2C19 del citocromo P450 (CYP). L'associazione tra queste sostanze deve essere evitata.
- È necessario usare particolare cautela nei pazienti trattati con 5- o 8-metossipsoralene (5 e 8-MOP), poiché aumentano i livelli di melatonina attraverso l'inibizione del suo metabolismo.
- È necessario usare particolare cautela nei pazienti trattati con cimetidina, un inibitore del CYP2D, poiché aumenta i livelli plasmatici di melatonina attraverso l'inibizione del suo metabolismo.
- Il fumo di sigaretta può diminuire i livelli di melatonina attraverso l'induzione del CYP1A2.
- È necessario usare particolare cautela nei pazienti trattati con estrogeni (ad esempio contraccettivi o terapia ormonale sostitutiva), poiché aumentano i livelli di melatonina attraverso l'inibizione del suo metabolismo da parte del CYP1A1 e del CYP1A2.
- Gli inibitori del CYP1A2 come i chinoloni possono determinare un'aumentata esposizione alla melatonina.
- Gli induttori del CYP1A2 come carbamazepina e rifampicina possono determinare ridotte concentrazioni plasmatiche di melatonina.
- Sono disponibili molti dati di letteratura circa gli effetti degli agonisti/antagonisti adrenergici, degli agonisti/antagonisti oppiacei, degli antidepressivi, degli inibitori delle prostaglandine, delle benzodiazepine, del triptofano e dell'alcol sulla secrezione di melatonina endogena. Non è stato studiato se questi principi attivi interferiscono con gli effetti dinamici o cinetici di Circadin o viceversa.

##### Interazioni farmacodinamiche

- Non deve essere consumato alcool in associazione con Circadin, poiché questo riduce l'efficacia di Circadin sul sonno.
- Circadin può potenziare le proprietà sedative delle benzodiazepine e degli ipnotici non benzodiazepinici quali zaleplon, zolpidem e zopiclone. In uno studio clinico, è emersa una chiara evidenza di interazione farmacodinamica transitoria tra Circadin e zolpidem un'ora dopo la loro somministrazione concomitante. La somministrazione concomitante si è tradotta in una maggiore riduzione dell'attenzione, della memoria e della coordinazione rispetto alla somministrazione di zolpidem da solo.
- In altri studi, Circadin è stato somministrato in associazione con tioridazina ed imipramina, principi attivi che agiscono sul sistema nervoso centrale. Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche clinicamente significative in nessuno dei due studi. Tuttavia, la contemporanea somministrazione di Circadin ha comportato un maggiore senso di tranquillità ed una maggiore difficoltà a svol-

gere compiti rispetto ad imipramina da sola, ed una maggiore sensazione di pesantezza nella testa ("muzzy-headedness") rispetto alla tioridazina da sola

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici relativi all'assunzione di melatonina durante la gravidanza. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). A causa della mancanza di dati clinici, non si raccomanda l'uso del medicinale in donne in gravidanza o che intendono intraprendere una gravidanza.

##### Allattamento

Melatonina endogena è stata rilevata nel latte materno, quindi probabilmente melatonina esogena è escreta nel latte materno. Esistono dati su modelli animali tra cui roditori, ovini, bovini e primati, che indicano un passaggio di melatonina dalla madre al feto attraverso la placenta o il latte. Pertanto, l'allattamento non è raccomandato per le donne trattate con melatonina.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Circadin altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Circadin può causare sonnolenza, pertanto deve essere utilizzato con cautela qualora gli effetti della sonnolenza possano rappresentare un rischio per la sicurezza.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici (nei quali, complessivamente, 1.931 pazienti sono stati trattati con

Circadin e 1.642 pazienti hanno ricevuto placebo), il 48,8% dei pazienti trattati con Circadin ha riportato una reazione avversa rispetto al 37,8% dei pazienti trattati con placebo. Se si confronta la percentuale dei pazienti che hanno riportato una reazione avversa rispetto alle 100 settimane-paziente, il valore è più alto per il placebo che per Circadin (5,743 – placebo - vs. 3,013 – Circadin). Le reazioni avverse più comuni sono state cefalea, nasofaringite, dolore alla schiena ed artralgia, reazioni considerate comuni, secondo la classificazione MedDRA, sia nel gruppo trattato con Circadin che in quello trattato con placebo.

##### Elenco in forma tabellare delle reazioni avverse

Negli studi clinici e nelle segnalazioni spontanee post-marketing sono state riportate le seguenti reazioni avverse.

All'interno degli studi clinici, complessivamente il 9,5% dei pazienti trattati con Circadin ha riportato una reazione avversa rispetto al 7,4% dei pazienti trattati con placebo. Si riportano di seguito soltanto reazioni avverse verificatesi durante gli studi clinici nei pazienti, con frequenza pari o superiore a quanto osservato nei pazienti trattati con placebo.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Le frequenze sono definite come Molto comune ( $\geq 1/10$ ); Comune ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ); Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $<1/100$ ); Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1.000$ ); Molto raro ( $<1/10.000$ ); Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

##### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota: (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni ed infestazioni				Herpes zoster	
Patologie del sistema emolinfopoietico				Leucopenia, trombocitopenia	
Disturbi del sistema immunitario					Reazione di ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione				Ipertrigliceridemia, ipocalcemia, iponatremia	
Disturbi psichiatrici			Irritabilità, nervosismo, irrequietezza, insonnia, sogni anomali, incubi, ansia	Alterazioni dell'umore, aggressività, agitazione, pianto, sintomi di stress, disorientamento, risveglio precoce mattutino, aumento della libido, umore depresso, depressione	
Patologie del sistema nervoso			Emicrania, cefalea, letargia, iperattività psicomotoria, capogiro, sonnolenza	Sincope, deficit di memoria, disturbi dell'attenzione, stato sognante, sindrome delle gambe senza riposo, sonno di qualità scadente, parestesie	
Patologie dell'occhio				Diminuita acuità visiva, visione offuscata, aumentata lacrimazione	
Patologie dell'orecchio e del labirinto				Vertigine posturale, vertigini	
Patologie cardiache				Angina pectoris, palpitazioni	
Patologie vascolari			Iperensione	Vampate di calore	
Patologie gastrointestinali			Dolore addominale, dolore della parte superiore dell'addome, dispepsia, ulcerazioni nella bocca, bocca secca, nausea	Malattia da reflusso gastroesofageo, disordini gastrointestinali, vescicazione della mucosa orale, ulcerazione della lingua, disturbi gastrointestinali, vomito, suoni gastrointestinali anormali, flatulenza, ipersecrezione salivare, alitosi, disagio addominale, disturbi gastrici, gastrite	

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota: (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie epatobiliari			Iperbilirubinemia		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Dermatite, sudorazione notturna, prurito, rash, prurito generalizzato, secchezza cutanea	Eczema, eritema, dermatite alle mani, psoriasi, rash generalizzato, rash pruriginoso, disturbi a carico delle unghie	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Dolori alle estremità	Artrite, spasmi muscolari, dolore al collo, crampi notturni	Angioedema, edema della bocca, edema della lingua
Patologie renali e urinarie			Glicosuria, proteinuria	Poliuria, ematuria, nicturia	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Sintomi di menopausa	Priapismo, prostatite	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			Astenia, dolore toracico	Affaticamento, dolore, sete	Galattorrea
Esami diagnostici			Anomalie dei test di funzionalità del fegato, aumento del peso corporeo	Aumento degli enzimi epatici, anomalie degli elettroliti nel sangue, anomalie dei test di laboratorio	

del medicinale è importante in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il *sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V*.

#### 4.9 Sovradosaggio

Sono stati riferiti diversi casi di sovradosaggio dopo la commercializzazione del medicinale. La sonnolenza ha rappresentato l'evento avverso riferito con maggiore frequenza. Nella maggior parte dei casi l'intensità di tale evento è stata da lieve a moderata. In studi clinici, Circadin è stato somministrato al dosaggio di 5 mg al giorno per 12 mesi senza alterare significativamente la natura delle reazioni avverse segnalate. È riportata in letteratura la somministrazione di dosi quotidiane fino a 300 mg di melatonina senza causare reazioni avverse clinicamente significative.

In caso di sovradosaggio è prevedibile che si verifichi sonnolenza. La clearance del principio attivo si verifica entro 12 ore dall'ingestione. Non è richiesto alcun trattamento specifico.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Psicolettici, agonisti dei recettori della melatonina, codice ATC: N05CH01. La melatonina è un ormone naturale prodotto dall'epifisi, strutturalmente legata alla serotonina. Da un punto di vista fisiologico, la secrezione di melatonina aumenta poco dopo l'esordio del buio, raggiunge il massimo tra le ore 2 e 4 del mattino e diminuisce nella seconda metà della notte. La melatonina è associata al controllo del ritmo circadiano ed alla sincronizzazione al ciclo luce-buio. Essa è anche associata ad un effetto ipnotico e ad un'augmentata propensione al sonno.

#### Meccanismo d'azione

Si ritiene che l'attività della melatonina a livello dei recettori MT1, MT2 e MT3 contribuisca alle sue proprietà di favorire il sonno, in quanto tali recettori (soprattutto MT1 e MT2) svolgono un ruolo nella regolazione del ritmo circadiano e del sonno.

#### Razionale d'uso

Considerando sia il ruolo della melatonina nel sonno e nella regolazione del ritmo circadiano, che la diminuzione della secrezione di melatonina endogena in relazione all'età, la melatonina può migliorare in maniera efficace la qualità del sonno in particolar modo nei pazienti d'età pari o superiore a 55 anni che soffrono di insonnia primaria.

#### Efficacia e sicurezza clinica

Negli studi clinici nei quali i pazienti che soffrivano di insonnia primaria hanno ricevuto Circadin 2 mg ogni sera per 3 settimane sono stati osservati dei miglioramenti

nei pazienti trattati con il medicinale, rispetto ai pazienti trattati con placebo in termini di latenza del sonno (misurata con strumenti sia obiettivi che soggettivi), qualità soggettiva del sonno e funzionalità durante il giorno (sonno ristoratore) senza alcun deficit della vigilanza durante il giorno. In uno studio polisonnografico (PSG) con un periodo di run-in di 2 settimane (studio singolo-cieco con placebo), seguito da un periodo di trattamento di 3 settimane (doppio-cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli) ed un periodo di sospensione di 3 settimane, la latenza del sonno è risultata accorciata di 9 minuti rispetto a quanto osservato con placebo. Con Circadin non sono state osservate alterazioni nell'architettura del sonno e nessun effetto sulla durata del sonno REM (Rapid Eye Movement). Con Circadin 2 mg non si è verificata alcuna modifica nelle funzioni diurne.

In uno studio su pazienti ambulatoriali con un periodo basale di run-in di 2 settimane con placebo, un periodo di 3 settimane di trattamento randomizzato, in doppio-cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli ed un periodo di sospensione di 2 settimane con placebo, la percentuale di pazienti che hanno manifestato un miglioramento clinicamente significativo sia della qualità del sonno che nella vigilanza al mattino è stata del 47% nel gruppo trattato con Circadin contro il 27% nel gruppo trattato con placebo. Inoltre, la qualità del sonno e la vigilanza al mattino sono risultate significativamente migliorate con Circadin rispetto a placebo. Le variabili del sonno sono ritornate gradualmente ai valori iniziali, senza effetto rebound, e senza alcun aumento delle reazioni avverse o sintomi da sospensione.

In un secondo studio su pazienti ambulatoriali con un periodo basale di run-in di 2 settimane con placebo, seguito da un periodo di 3 settimane di trattamento randomizzato, in doppio-cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli, la percentuale di pazienti che ha manifestato un miglioramento clinicamente significativo sia della qualità del sonno che nella vigilanza al mattino è stata del 26% nel gruppo trattato con Circadin contro il 15% nel gruppo trattato con placebo. Circadin ha diminuito la latenza del sonno riferita dai pazienti di 24,3 minuti contro 12,9 minuti per i pazienti trattati con placebo. Inoltre la qualità del sonno, il numero di risvegli e lo stato di vigilanza al mattino riferiti dai pazienti sono migliorati significativamente con Circadin rispetto a placebo. La qualità della vita è migliorata in misura significativa con Circadin 2 mg rispetto a quanto osservato con placebo. Un'altra sperimentazione clinica randomizzata (n=600) ha confrontato gli effetti di Circadin e placebo per un massimo di sei mesi. I pazienti sono stati nuovamente randomizzati alla settimana 3. Lo studio ha dimostrato dei miglioramenti nella latenza del sonno, nella qualità del sonno e nello stato di vigilanza al mattino, senza alcun sintomo da sospensione né insonnia rebound. Lo studio ha dimostrato che i benefici osservati dopo 3 settimane venivano mantenuti fino a 3 mesi ma il set di analisi primaria a 6 mesi non è stato superato. A 3 mesi, il numero di pazienti responsivi nel gruppo trattato con Circadin era di circa 10% in più.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

L'assorbimento della melatonina assunta per via orale è completo negli adulti e può diminuire fino al 50% nei pazienti anziani. La cinetica della melatonina è lineare nel range 2-8 mg. La biodisponibilità è nell'ordine del 15%. Vi è un significativo effetto di primo passaggio con un metabolismo di "primo passaggio" stimato nell'ordine del 85%. La  $T_{max}$  si raggiunge dopo 3 ore in stato di nutrizione. La velocità dell'assorbimento della melatonina e la  $C_{max}$  dopo la somministrazione orale di Circadin 2 mg sono influenzate dal cibo. La presenza di cibo ha ritardato l'assorbimento della melatonina con conseguente ritardo ( $T_{max} = 3,0$  h vs.  $T_{max} = 0,75$  h) e diminuzione della massima concentrazione plasmatica in stato di nutrizione ( $C_{max} = 1020$  pg/ml vs.  $C_{max} = 1176$  pg/ml).

### Distribuzione

*In vitro* il legame della melatonina con le proteine plasmatiche è circa del 60%. Circadin si lega principalmente all'albumina, alla glicoproteina alfa<sub>2</sub>-acida ed alle lipoproteine ad alta densità.

### Biotrasformazione

Dati sperimentali suggeriscono che nel metabolismo della melatonina sono coinvolti gli isoenzimi CYP1A1, CYP1A2 e forse anche CYP2C19 del sistema del citocromo P450. Il metabolita principale è 6-sulfatossi melatonina (6-S-MT), che è inattiva. La biotrasformazione avviene nel fegato. L'eliminazione del metabolita si completa entro 12 ore dall'ingestione.

### Eliminazione

L'emivita terminale ( $t_{1/2}$ ) è di 3,5-4 ore. L'eliminazione avviene per escrezione renale dei metaboliti.

L'89% viene eliminato sotto forma di coniugati glucuronidi e solfati di 6-idrossimelatonina ed il 2% come melatonina (principio attivo immodificato).

### Sesso

È evidente un aumento della  $C_{max}$  di 3-4 volte per le donne rispetto agli uomini. È stata osservata anche una variabilità di 5 volte della  $C_{max}$  tra soggetti diversi dello stesso sesso. Tuttavia non è stata riscontrata alcuna differenza farmacodinamica tra uomini e donne nonostante le differenze nei livelli ematici.

### Popolazioni speciali

#### Anziani

È noto che il metabolismo della melatonina diminuisce con l'avanzare dell'età. Con vari dosaggi sono stati segnalati livelli maggiori nell'AUC e nel  $C_{max}$  in pazienti più anziani rispetto ai più giovani, a conferma di un minore metabolismo della melatonina nei soggetti anziani. I livelli della  $C_{max}$  erano intorno a 500 pg/ml negli adulti (18-45 anni) rispetto a 1200 pg/ml negli anziani (55-69 anni); i livelli dell'AUC erano di circa 3000 pg\*h/mL negli adulti contro 5000 pg\*h/mL negli anziani.

#### Compromissione renale

I dati dell'azienda indicano che non si verifica accumulo di melatonina dopo somministrazioni ripetute. Tale osservazione è compatibile con la breve emivita della melatonina nell'uomo. I livelli riscontrati nel sangue dei pazienti alle ore 23:00 (2 ore dopo la somministrazione), dopo 1 e 3 settimane di somministrazione quotidiana, sono stati rispettivamente di  $411,4 \pm 56,5$  e  $432,00 \pm 83,2$  pg/ml e sono simili a quelli riscontrati in volontari sani dopo la somministrazione di una dose singola di Circadin 2 mg.

#### Compromissione epatica

Il fegato rappresenta la sede principale del metabolismo della melatonina e di conseguenza l'insufficienza epatica si traduce in livelli più elevati di melatonina endogena. I livelli plasmatici di melatonina in pazienti con cirrosi sono risultati significativamente aumentati durante le ore diurne. I pazienti hanno presentato un'eliminazione totale di 6-sulfatossimelatonina significativamente ridotta rispetto ai controlli.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi conven-

zionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Negli studi preclinici sono stati osservati effetti soltanto ad esposizioni considerate sufficientemente superiori alla massima esposizione nell'uomo, il che indica una scarsa rilevanza clinica. Lo studio sul potenziale cancerogeno condotto sui ratti non ha rilevato alcun effetto significativo per l'uomo. In studi di tossicità riproduttiva, la somministrazione orale di melatonina a femmine gravide di topo, ratto o coniglio non si è tradotta in alcun evento avverso sulla prole, misurato in termini di vitalità del feto, anomalie scheletriche o organiche, rapporto numerico dei sessi, peso alla nascita e successivo sviluppo fisico, funzionale e sessuale. Un lieve effetto sulla crescita post-natale e sulla vitalità è stato riscontrato soltanto in ratti trattati con dosaggi molto elevati, pari ad un dosaggio di circa 2000 mg/die nell'uomo.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Ammonio metacrilato copolimero tipo B; Calcio idrogenofosfato biidrato; Lattosio monoidrato; Silice colloidale anidra; Talco; Magnesio stearato.

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sono confezionate in blister strip di PVC/PVDC opaco con retro in foglio di alluminio. La confezione consiste in un blister strip contenente 7, 20 o 21 compresse, oppure in due blister strip contenenti 15 compresse ciascuno (30 compresse). I blister sono confezionati in astucci di cartone. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

4 rue de Marivaux 75002 Paris Francia - e-mail: regulatory@neurim.com

## 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/392/001; EU/1/07/392/002; EU/1/07/392/003; EU/1/07/392/004

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 29 giugno 2007

Data del rinnovo più recente: 20 aprile 2012

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

29 Marzo 2019

Circadin 2mg compresse a rilascio prolungato 21 cpr - Classe C - RR- Prezzo al pubblico € 21.90

Circadin 2mg compresse a rilascio prolungato 30 cpr - Classe C - RR- Prezzo al pubblico € 29.90

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.



# e riprendi il giusto ritmo.

Circadin® è indicato come monoterapia **per il trattamento** a breve termine **dell'insonnia** primaria caratterizzata da una qualità del sonno scadente in pazienti da 55 anni di età.<sup>1</sup>

Approvato  
**PER 3 MESI**  
di trattamento<sup>1</sup>

NUOVA  
CONFEZIONE  
**30**  
compresse<sup>1</sup>

Farmaco di Fascia C - RR, € 29,90

1. Circadin®. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.  
Cod. 99000910 - Dep. Aifa in data 26/07/2019

