

CONFINIA CEPHALALGICA *et* NEUROLOGICA

A MULTIDISCIPLINARY APPROACH TO NEUROSCIENCES

Official Journal of C.I.R.N.A. ONLUS Foundation

Indexed in Scopus, EMBASE (Elsevier) and Bibliovigilance

www.confiniacephalagica.it, www.cirna.it, www.cefalea.it

MATTIOLI 1885



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.¹

Approvato
PER 3 MESI
di trattamento¹

NUOVA
CONFEZIONE
30
compresse¹

Farmaco di Fascia C - RR, € 29,90

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



CONFINIA CEPHALALGICA ET NEUROLOGICA

OFFICIAL JOURNAL OF C.I.R.N.A. ONLUS FOUNDATION
ITALIAN CENTER FOR RESEARCH IN ADVANCED NEUROSCIENCES

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)

MANAGING DIRECTOR

Roberto Nappi (Pavia)

MANAGING EDITOR

Massimo Radaelli (Fidenza)

ADVISORY BOARD

Ishaq Abu Arafeh (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)
José Miguel Lainez (Valenza)
Walter Minella (Pavia)
Raffaele Manni (Pavia)
Mario Medici (Montevideo)
Rossella E. Nappi (Pavia)
Luis Horacio Parodi (Cordoba)
Antonio M. Persico (Messina)
Emilio Perucca (Pavia)
Marco Piccolino (Ferrara)
Gianluigi Riva (Pavia, Dublino)
Leopold Saltuari (Innsbruck)
Jean Schoenen (Liegi)
Damiana Scuteri (Cosenza)
Santiago Spadafora (Buenos Aires)
Tim Steiner (London, Trondheim)
Livio Pietro Tronconi (Pavia)
Massimiliano Valeriani (Roma)
Tomaso 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)

Journal Linked With World Federation of Neurorehabilitation Special Interest Group
Neurophilosophy

Chairmen: Heinrich Binder (A), Giorgio Sandrini (I)

Scientific Advisory Committee:

Salvatore M. Agliotti (I), Patricia Churchland (US), Stephanie Clarke (CH), Paolo Fusar-Poli (UK, I), Markus Gabriel (G), Volker Hömberg (G), Georg Northoff (Canada), Giacomo Rizzolatti (I), Gerard Roth (G, A), Mark Solms (South Africa), Tomaso Vecchi (I), Sabahat Asim Wasti (Dubai), Barbara Wilson (UK)



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: valeriaccci@mattioli1885.com



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

INDEX

Volume 31 / n. 3

December 2021

EDITORIAL

Giorgio Sandrini

La razionalità limitata ai tempi della pandemia - e2021021

HEADACHE AND PAIN RESEARCH

Damiana Scuteri, Laura Rombolà, Paolo Tonin, Giorgio Sandrini, Maria Tiziana, Corasaniti, Pierluigi Nicotera, Giacinto Bagetta

Genetic variants of CGRP signaling pathway in migraine: impact on novel therapeutics - e2021023

Giulia Perini, Matteo Cotta Ramusino, Gloria Vaghi, Elena Sinforiani, Alfredo Costa

I disturbi psico-comportamentali nel quadro clinico delle demenze - e2021017

Juan José Maldonado Briegas, Ana Isabel Sánchez Iglesias, Sonia Brito-Costa, Antonio, Citarella, Florencio Vicente Castro

Gender segregation in vocational educational training: a preliminary descriptive study in southern Spain - e2021024

Maria Carla Garbarino

Extreme ethical altruism in medicine. A forgotten case - e2021022

MULTIDISCIPLINARY RESEARCH IN NEUROSCIENCES

Sofia E. Walters

Ecological rationality: relational abilities and the postdecisional value of logical reasoning - e2021025

Domenico Cassano

L'epilessia nelle tradizioni scientifiche della Scuola Medica Salernitana- e2021026

WEBINARS AND CONGRESSES

e2021028

BOOKS

e2021027

IN MEMORIAM

Annapia Verri, Paolo Mazzarello

"In Memoriam" of James C. Harris (1940- 2021)- e2021029

Indice cumulativo 2021

La razionalità limitata ai tempi della pandemia

Giorgio Sandrini

Fondazione CIRNA ONLUS

Uno degli aspetti più affascinanti del cervello umano riguarda i meccanismi che determinano il fatto di prendere una decisione piuttosto di un'altra. Esiste, in particolare, una letteratura enorme concernente la cosiddetta "razionalità". Verrebbe, infatti, spontaneo pensare che ogni scelta venga fatta, per lo meno tendenzialmente, in maniera razionale, questo prescindendo dal fatto che essa sia più o meno etica. D'altra parte, il relativismo etico ci dice che non esistono principi etici assoluti e che ciò che appariva etico, anche solo pochi decenni orsono, può non esserlo più oggi e che esistono ampie differenze legate alle diverse culture ed ambienti di vita. Etica e razionalità, pur condividendo verosimilmente molti network cerebrali, possono seguire strade diverse.

Greene, nella sua "Dual Theory" sui meccanismi decisionali che sono alla base delle scelte etiche, ricorda come queste siano, ad esempio, fortemente condizionate dal fattore tempo, ovvero come esse siano, nella stessa persona, diverse a seconda del fatto che debbano essere prese immediatamente o dopo un certo periodo di tempo(1-3). In alcuni casi esse devono essere assunte in condizioni in cui, anche in termini probabilistici, può essere difficile valutarne le conseguenze. Bloom(4) ricorda come gli inglesi durante la seconda guerra mondiale, dopo aver decifrato, grazie alla genialità di Alan Turing, il codice Enigma, rinunciarono a intercettare tutti i sommergibili tedeschi che affondavano le navi che facevano la spola da una sponda all'altra dell'Atlantico, questo per evitare che i tedeschi si rendessero conto che il codice era stato decifrato e, quindi, lo cambiassero. Questo comportò sicuramente

la perdita di molte migliaia di vite umane, ma verosimilmente consentì di salvarne molte di più di quante ne vennero sacrificate.

Un altro conflitto etica/razionalità può riguardare condizioni in cui il contrasto tra egoismo ed altruismo sia particolarmente evidente e le conseguenze della scelta difficilmente prevedibili, mentre tale contrasto non dovrebbe esistere ove gli elementi di valutazione abbiano un elevato livello di evidenza, sempre che anche i confini di eticità siano relativamente ben definiti. A volte l'etica serve da alibi: può essere lecito mettere in pericolo la vita degli altri per salvaguardare la libertà di decisione personale sui vaccini? La risposta è, parrebbe, ovvia, ma sappiamo che così non è stato, e in non pochi casi. La "Rational Choice Theory" (RCT) ha trovato campo di applicazione amplissimo (in sociologia, psicologia, economia, etc) e non è, quindi, sorprendente anche questo confronto con l'etica, ma è chiaro che la sua "contestualizzazione" ne abbia anche evidenziato i limiti (5).

Aspetti rilevanti delle teorie sulla razionalità riguardano appunto la loro contestualizzazione nella vita pratica (vedi l'interessante articolo (6) di Sofia Elisabetta Walters sulla *Echological rationality* pubblicato su questo numero) e i rapporti con l'*Embodied cognition*, in particolare in relazione ai fattori che la condizionano, ovvero la cosiddetta "Bounded Rationality" ("Razionalità limitata") (7).

Durante la pandemia è apparso inevitabile domandarsi che ruolo possano avere esercitato comportamenti irrazionali. Si è avuto modo di sottolineare come una condizione emergenziale e drammatica,

quale quella rappresentata dalla pandemia, abbia finito per costituire una sorta di lente di ingrandimento, mettendo in evidenza aspetti, a livello individuale e sociale, rimasti in precedenza in parte nell'ombra (8).

I comportamenti irrazionali si sono concretizzati in forme diverse che andavano dal mancato rispetto di elementari norme prudenziali, all'esitazione o addirittura al rifiuto di sottoporsi alla vaccinazione, sino alle posizioni estreme di negazionismo.

Numerosi sono stati gli studi in letteratura che hanno riguardato tali fenomeni, anche nell'ottica di poter fornire degli strumenti idonei a controllarli, partendo da un rilievo in primo luogo epidemiologico, ma cercando, almeno in parte di essi, di definire anche il profilo di coloro che hanno tenuto dei comportamenti, le cui conseguenze hanno avuto effetti a tutti evidenti.

La recente pubblicazione del 55° rapporto Censis sulla situazione sociale del paese, comprensivo di una dettagliata analisi dei fattori più strettamente legati alla pandemia, ha offerto la possibilità di analizzare la reale incidenza dei fenomeni di cui parlavamo e di correlarli ad altri parametri, consentendo così una più articolata interpretazione del quadro.

I dati sono apparsi sconcertanti: per il 5,9% degli italiani (circa 3 milioni di persone) il Covid semplicemente non esiste. Per il 10,9% il vaccino è inutile e inefficace; per il 31,4% è un farmaco sperimentale e le persone che si vaccinano fanno da cavie. Per il 12,7% la scienza produce più danni che benefici. Se a questo aggiungiamo un 5,8% di "terra-piattisti" ed un 10% convinto che l'uomo non sia mai sbarcato sulla luna, ne esce un quadro di preoccupante dilagante irrazionalità e a poco serve consolarsi con i dati ancora peggiori di altri paesi.

In Gran Bretagna un terzo della popolazione non è vaccinata. Molto recentemente, Massimo Ammanniti ha commentato (9) uno studio pubblicato su *NatureCommunication* (10) che ha indagato il profilo di personalità di coloro che erano favorevoli alla vaccinazione, dei contrari e dei negazionisti. È emerso che le persone favorevoli al vaccino sono ben disposte verso gli altri, attente e coscienti, riconoscono l'autorità dei governanti, dei medici e degli scienziati. Un profilo opposto viene rilevato nella popolazione contraria alla vaccinazione. Tra i negazionisti, naturalmente, vi è una radicalizzazione delle posizioni che sfociano spesso in

un vero e proprio complottismo e in una totale sfiducia ed ostilità verso la scienza. Ammanniti suggerisce di tentare un dialogo spostandolo su un livello emozionale, visto che quello razionale pare difficilmente percorribile. Alcuni dati della letteratura sembrano supportare questa strategia (11).

Altri suggeriscono che potrebbe essere più produttiva la strada di un percorso educativo (12) o quella di una informazione che porti ad avere maggiore fiducia nelle autorità scientifiche e politiche (13). Purtroppo, tale strada appare spesso difficile da percorrere, se si considerano le posizioni che in certi paesi hanno assunto le autorità politiche, nonché i messaggi contraddittori e, talora, superficiali che sono arrivati dagli esperti (8). Il problema appare allora fortemente condizionato dalla cosiddetta "Health communication" (14) per quanto sia poi difficile, se non impossibile, un controllo del messaggio che dovrebbe arrivare alla popolazione, anche considerando la molteplicità degli strumenti di comunicazione oggi esistenti e il fatto che per molti di essi è difficile, o impossibile, un controllo della qualità e veridicità del messaggio. Certo quello che ha sconcertato molti è stato il fatto che alcuni filosofi di fama, ovvero persone che sarebbe stato lecito attendersi avessero idonei strumenti per una valutazione razionale del problema, abbiano supportato posizioni di ostilità ai vaccini, in nome di una presunta difesa della libertà, ed hanno visto le obiezioni loro mosse come un tentativo di limitazione dei loro diritti di espressione. Altri loro qualificati colleghi, più vicini per le loro competenze al campo della scienza e dell'epistemologia, hanno ricordato che è sì vero che "anche il ciarlatano filosofo ha diritto di parlare, ma deve accettare la possibilità di essere sbertucciato" (15). Il problema non è solo quello delle competenze, ma anche il fatto che il confine che separa l'inganno dall'auto-inganno è spesso sottile, non solo in ambito psichiatrico, ma anche nella condizione di cosiddetta normalità (11). Vengono in mente le pagine di Sartre su quella che egli chiama "malafede": vi è "un gioco degli specchi" in cui "non vi è una differenza così netta tra essere e non essere, quando si tratta del mio essere" (17). Il concetto apre le porte ad uno scenario contraddistinto da una molteplicità di dinamiche individuali, dove la cultura e la razionalità che essa dovrebbe favorire, sono un salvagente che alcuni non sanno, non

possono o non vogliono usare, confermando, da una parte che non esiste una chiave di lettura semplice della razionalità limitata, dall'altra che è sicuramente difficile combattere un fenomeno complesso che ha avuto un impatto socio-economico e psicologico, la cui entità è sotto gli occhi di tutti.

Dato che le capacità di calcolo probabilistico sono presenti, non solo nei primati non umani, ma anche in specie che si collocano in gradini più bassi della scala filogenetica (18), viene logico chiedersi se vi sia un profilo di coloro che sono contrari o esitano a farsi vaccinare ("vaccine hesitancy" degli anglosassoni).

In una recentissima review (19), vengono considerati i dati principali riportati in studi pubblicati su questo aspetto ed emergono alcuni "fattori di rischio", quali il basso reddito, la bassa scolarità, eccetera, che sono più facilmente riscontrabili nelle persone contrarie ai vaccini, ma si deve considerare che diversi di questi fattori sono spesso coesistenti e, quindi, può risultare difficile attribuire ad essi un peso specifico e, soprattutto, si deve ancora sottolineare come non poche persone non siano identificabili nell'ambito di tali profilazioni, dato questo che rende difficile comprendere a pieno cosa sia la razionalità e quali siano i fattori che la limitano.

Bibliografia

1. J.D. Greene, J.M. Paxton, Patterns of neural activity associated with honest and dishonest moral decisions. *PNAS*, 106 (30), 2009
2. J.D. Greene, L.E. Nystrom, A. Engell et al., The neural bases of cognitive conflict and control in moral judgment. *Neuron*, 44, 389-400, 2004
3. G. Sandrini, Il cervello morale tra empatia e scelte etiche, in: *Etica oggi, tra empatia e libero arbitrio*, A.C. di G. Sandrini, W, Minella, G. Milanese, A. Loffi, L. Vanzago, Ibis, 2020
4. P. Bloom, Contro l'empatia. Una difesa della razionalità. *Liberilibri*, Macerata, 2019
5. T. Burns, E. Roszkowska, Rational Choice Theory: Toward a Psychological, Social, and Material Contextualization of Human Choice Behavior, *Theoretical Economics Letters*, 2016, 6, 195-207
6. S.E. Walters, Ecological rationality: relational abilities and the post-decisional value of logical reasoning, *Confinia Cephalalgica et Neurologica*, 31,3,2021,1-12
7. Petracca E (2021) Embodying Bounded Rationality: From Embodied Bounded Rationality to Embodied, Rationality. *Front. Psychol.* 12:710607. doi: 10.3389/fpsyg.2021.710607
8. Giorgio Sandrini, Scienza e società tra verità e post-verità, in: *L'invasione della vita, Le scelte difficili nell'epoca della pandemia*, a cura di G. Civitaresse, W. Minella, G. Piana, G. Sandrini, *Mimesis*, 2021
9. M. Ammaniti, "No ai vaccini", motivazioni per un rifiuto della realtà, *Corriere della Sera*, 5-12-2021
10. J. Murphy F. Vallières, R. P. Bentall et Al., Psychological characteristics associated with COVID-19 vaccine hesitancy and resistance in Ireland and the United Kingdom, *Nature Communications* (2021)12:29
11. B. Djulbegovic, S. Elqayam, Many faces of rationality: Implications of the great rationality debate for clinical decision making, *J Eval Clin Pract.* 2017;23:915-922.
12. S. Barello, T. Nania, F. Dellafiore et Al. 'Vaccine hesitancy' among university students in Italy during the COVID-19 pandemic, *European Journal of Epidemiology* <https://doi.org/10.1007/s10654-020-00670-z>, 2020
13. H. Tomljenovic, A. Bubic, Nikola Erceg, Contribution of rationality to vaccine attitudes: Testing two hypotheses, *J Behav Dec Making.* 2021;1-12.
14. M. Caserotti, P. Girardi, E. Rubaltelli, et Al. Associations of COVID-19 risk perception with vaccine hesitancy over time for Italian residents, *Social Science & Medicine* 272 (2021)
15. G. Boniolo, L. Bortolotti, Covid, il ruolo della buona filosofia dopo Agamben/Cacciari, *L'Avvenire* 15-11-2021
16. E. Sullivan-Bissett, L. Bortolotti, M. Broome, M. Mameli Moral and legal implications of the continuity between delusional and non-delusional beliefs, in: *Vagueness in Psychiatry*, Edited by Geert Keil, Lara Keuck, and Rico Hauswald, Oxford University Press, 2016
17. J-P. Sartre, *L'essere e il nulla*. Il Saggiatore, Milano, 1965
18. T. R. Smith, M. J. Beran, Outcome Expectancy and Suboptimal Risky Choice in Nonhuman Primates, *Learn Behav.* 2020; 48(3): 301-321.
19. G. Troiano, A. Nardi, Vaccine hesitancy in the era of COVID-19, *Public Health* 194 (2021) 245-251

Genetic variants of CGRP signaling pathway in migraine: impact on novel therapeutics

Damiana Scuteri^{1,2}, Laura Rombolà³, Paolo Tonin², Giorgio Sandrini⁴, Maria Tiziana Corasaniti⁵, Pierluigi Nicotera⁶, Giacinto Bagetta^{1}*

¹Pharmacotechnology Documentation and Transfer Unit, Preclinical and Translational Pharmacology, Department of Pharmacy, Health and Nutritional Sciences, University of Calabria, 87036 Rende, Italy; ²Regional Center for Serious Brain Injuries, S. Anna Institute, Crotona, Italy; ³Preclinical and Translational Pharmacology, Department of Pharmacy, Health and Nutritional Sciences, University of Calabria, 87036 Rende, Italy; ⁴Department of Brain and Behavioral Sciences, University of Pavia, IRCCS C. Mondino Foundation Neurologic Institute, Pavia, Italy; ⁵Department of Health Sciences, University “Magna Graecia” of Catanzaro, Catanzaro, Italy; ⁶German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), 53127 Bonn, Germany. *E-mail: g.bagetta@unical.it

Abstract: Migraine is the sixth most prevalent disease and the second cause of disability worldwide, therefore it has a remarkable social burden. Apart from monogenic forms of migraine, several single nucleotide polymorphisms (SNPs) and epigenetic modifications have been implicated in several aspects of migraine going from susceptibility, to cortical spreading depression and aura, and to responsiveness to treatment and evolution including chronification and transformation into medication overuse headache. Classically, the genetic variants investigated for their influence on migraine development and manifestation are concerned with genes related to vascular modifications and cardiovascular diseases, such as those encoding angiotensin converting enzyme (ACE) and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). However, the calcitonin gene-related peptide (CGRP) has proven a pivotal role in migraine development and sensitization, cephalic and extra-cephalic, addressing its progression. Moreover, most anti-migraine drugs, directly or indirectly, affect CGRP signaling. The novel four monoclonal antibodies targeting CGRP pathway, eptinezumab, fremanezumab, galcanezumab for CGRP and erenumab for CGRP canonical receptor, are the most promising tools in the arsenal for migraine treatment and prophylaxis since they are effective, well-tolerated and promising also in patients refractory to the other treatments. However, some 40% people still does not respond to mAbs. Therefore, the purpose of the present study is to identify all the genetic variants affecting the CGRP pathway to understand their possible effect on migraine susceptibility, clinical features and responsiveness to treatment. This is fundamental to future personalization of anti-migraine therapy.

Keywords: CGRP; RAMP 1; migraine; polymorphisms; SNPs; methylation; epigenetic

Introduction: Migraine

According to the Global Burden of Disease (GBD) study 2007-2017, there are some 716.8 million people aged 5–19 years suffering from migraine or tension-type headache, accounting for around 7% of all-cause Years Lived with Disability (YLD) and for

72% of all YLDs associated to neurological disorders (1). Importantly, minor to no improvement in disability associated has been registered over the decade 2007–2017 (1). Therefore, the social worldwide burden of migraine is remarkable. Based on the definition of the International Classification of Headache Disorders 3rd edition (ICHD-3), migraine is a primary headache

disorder defined as a prevalent neurologic disease characterized by headaches that can occur without or with aura, i.e. transient focal neurological symptoms (visual, sensory, speech and/or language, motor, brainstem and retinal) that usually precede of hours or days, or sometimes accompany, the headache (2). Headache attacks are recurrent, last 4–72 hours and are unilateral, pulsating, of moderate to severe intensity and associated with nausea and/or photophobia and phonophobia (2). Migraine is a chronic disease characterized by episodic manifestations (CDEM) (3) increasing in frequency over time during the process of clinical transformation and progression up to develop chronic migraine (CM), with attacks on ≥ 15 days/month, since migraine profile changes over life span according to age (4). Being frequent attacks in episodic migraine (EP), one of the most important modifiable risk factors for progression to CM (5) with long-duration primary chronic daily headaches (CDHs) (6), prevention and consequent reduction of the attacks is fundamental to avoid progression. In fact, being a disease not neurodegenerative, migraine does not irreversibly progress: transitions within the different migraine forms often occur in bi-directional manner (6).

Sensitization

Alteration in brain structure as volumetric changes in white and grey matter and silent infarct-like lesions as well as neuronal network connectivity alterations, impaired energy metabolism and mitochondrial dysfunction have been demonstrated in patients suffering from migraine (7). The role of thalamus is fundamental to understand the pathophysiology of migraine since it is the relay of the trigeminovascular pain pathway integrating ascending nociceptive information from lower brain regions to cortical areas (8). Activation of first-order neurons in the trigeminal ganglion induces migraine pain. Microstructural changes of thalamic nuclei and functional connectivity pattern modifications between the right thalamus and some cortical regions have been reported in migraineurs; dysfunctions of the thalamic integration system has been suggested to be involved in the development of allodynia, representing a major risk factor for chronifi-

cation (8). More than two thirds of patients affected by migraine develop ictal cutaneous allodynia consisting in painful response to stimuli that would not normally cause pain (9). Cutaneous allodynia during migraine episodes can depend on neuronal sensitization of second-order neurons in the trigeminal nucleus caudalis (10, 11) receiving afferents from the dura mater and periorbital skin (12). It can cause pain while combing hair, shaving, touching scalp or wearing glasses and pain during attacks is exacerbated by coughing or bending (11). This is due to dural stimulation that makes peripheral trigeminovascular neurons mechanically hypersensitive, accounting for throbbing headache (9, 13). Further sensitization of third-order neurons mainly in the pulvinar of the thalamus can cause localized or cephalic allodynia on the contralateral side of the head and generalized or extracephalic allodynia (10, 11). In fact, in case of generalized allodynia activation of the contralateral pons, insula and thalamus has been found suggesting a dysfunctional regulation of thalamocortical inputs; on the contrary, in absence of allodynia, the posterior cingulate and periaqueductal gray (PAG) are activated, supporting that the PAG mediates inhibition on ascending neurons (10). Therefore, prevention and early intervention during attacks is fundamental to prevent disabling pain and allodynia and chronification.

Targeting CGRP-signaling

Alterations of the signaling of vasodilatory neuropeptides present in the trigeminal ganglion and in the nerve fibres around meningeal arteries, like the Calcitonin-gene related peptide (CGRP), have been importantly implicated in the pathogenesis of migraine. In fact, activation and following sensitization of dural nociceptors and of second- and third-order neurons in the trigeminal nucleus and in the thalamus are due to dural neurogenic inflammation induced by neuropeptides, i.e. CGRP, substance P and Pituitary adenylate cyclase-activating peptide (PACAP), released from dural vessels innervating fibers (14). Also, neurogenic extravasation is a fundamental determinant of neurogenic inflammation. CGRP is the neuropeptide most effective in inducing clinically relevant vasodilation

acting on its receptor in the trigeminal ganglion and its release is triggered by stimulation of meningeal afferents (15). Moreover, CGRP is fundamentally involved also in the aura, which is caused by a propagating wave of cellular excitability followed by a long period of hyperpolarization: the aura is the clinical manifestation of cortical spreading depression (CSD) (15). Two forms of CGRP encoded by different genes exist: the α -CGRP, which is the transcript of calcitonin-related α gene (CALC A), and the β -CGRP. The α -CGRP is implicated in the pathogenesis of migraine (16). Stimulation of CGRP-ergic afferent fibers can occur in response to electrical, temperature and pH variations activating transient receptor potential (TRP) receptors expressed on primary peptidergic nociceptors (17). The CGRP receptor is a G α s protein-coupled receptor characterized by components necessary to explicate its activity: the calcitonin receptor-like receptor (CLR); the receptor activity-modifying protein (RAMP) 1; the receptor component protein (RCP) (18). The binding of CGRP to its receptor requires internalization and conformational changes to activate the pathway of adenylate cyclase with increase of cAMP and activation of protein kinase A (PKA) and of endothelial nitric oxide synthase inducing vasodilation (19). Moreover, CGRP receptor can be coupled to G α q/11, activating phospholipase C (PLC) and mitogen-activated protein kinase (MAPK), inducing release of NO (19). CGRP can bind also the human amylin subtype 1 receptor (AMY1), but its role in migraine deserves further investigation. The localization of CGRP and of its receptor within the trigeminovascular system is fundamental for its signaling (Figure 1) (20). Migraine is often treated with symptomatic analgesic drugs not specifically developed for this disease. On the contrary, specific anti-migraine drugs, e.g. triptans, although being agonists of 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} and 5-HT_{1F}, inhibit CGRP release during migraine attacks (16). Specific migraine treatments targeting CGRP signaling have been developed and these are the gepants, i.e. antagonists of CGRP receptor, and anti-CGRP monoclonal antibodies (mAbs), among which fremanezumab, galcanezumab and eptinezumab are humanized antibodies directed towards the CGRP and erenumab binds the CGRP receptor. Eptinezumab is the only anti-CGRP mAb to be administered in-

travenously, representing the first-to-market infusion therapy for migraine prevention and designed to act on both α and β -CGRP (21). The anti-CGRP mAbs are the first migraine-specific preventive treatments that can be useful for difficult-to-treat patients (16), even though some 30–40% of patients are resistant to treatment (22). In fact, further investigation of these therapeutic agents is necessary for resistant patients since they could be useful also as add-on therapy to other treatments (16).

Polymorphisms in migraine

Migraine pathogenesis has been associated with several mutations and single-nucleotide polymorphisms (SNPs). The first genetic characterization of predisposition to migraine has been identified with familial hemiplegic migraine (FHM) affecting three genes involved in the regulation of glutamate synaptic levels (23). Other rare pathologic variants of the PRRT2, PNKD, SLC2A1, SLC1A3, SLC4A4 genes and of KCNK18 encoding the TRESK channel, a two pore domain potassium channel regulating the nociceptors in the dorsal root and trigeminal ganglia, have

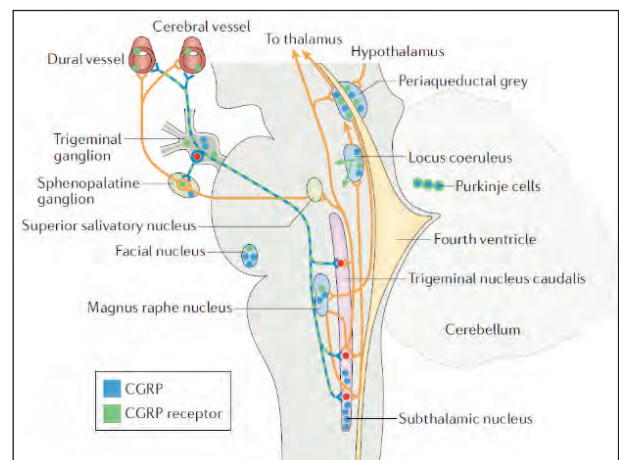


Figure 1: Localization of the calcitonin-gene related peptide (CGRP) and of its receptor (CGRP(R)) in the complex trigeminovascular system identified through immunohistochemistry. CGRP is indicated in light blue, while CGRP(R) in green. The only colocalization of CGRP (cytoplasm) and CGRP(R) (plasma membrane of cell bodies, axons and dendrites) occurs in the cerebellar Purkinje cells. Cell bodies in red do not express CGRP and CGRP(R) (adapted with permission from 20).

been described (24). Variants with lower penetrance or mosaicism are correlated to Sporadic Hemiplegic Migraine (SHM) (24). Most of the genes implicated in migraine pathogenesis influence and increase glutamate neurotransmission and this can account for brain hyperexcitability predisposing to migraine, neuronal plasticity and sensitization (23). Since migraine is not only monogenic, SNP in common migraine have been investigated over the last years both for their implications in the genesis and in the clinical features of migraine manifestations. Genes related to vascular modifications and cardiovascular diseases are often investigated for their influence on migraine development and manifestation. For instance, the deletion/insertion D/D, I/D and I/I polymorphisms of the gene OMIM encoding the angiotensin converting enzyme (ACE) influence the serum levels of ACE and they have been studied in migraine due to their involvement in vascular changes. A mild protective role of ACE D/D has been hypothesized (25). However, the frequency of migraine attacks has been reported to be higher in patients with D/D (26). In fact, the role, protective or predisposing, of these variants is not fully understood yet. The D/D genotype is associated with increased activity of the enzyme. The ACE I/D and D/D variants and the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T, T/T genotype, previously indicated to confer modest susceptibility to aura (27), have been suggested to increase migraine susceptibility acting in combination, especially in case of migraine with aura (MA) (28, 29). The homozygous MTHFR C677T alleles are responsible for reduction of the gene product activity and increase of homocysteine levels. The homocysteine has been demonstrated to induce sensitization and apoptosis of trigeminal nociceptors via a glutamate-mediated mechanism (30). Nevertheless, an association study has found an association of MTHFR polymorphism with a reduced risk for MA (31). Moreover, variations of the haplotype structure across of the genes methionine synthase (MTR) and methionine synthase reductase (MTRR), that are part of the folate metabolic pathway, have been found to reduce the risk of MA in over 76 population through haplotype blocks (32). The combination of the D/D and I/D variants with the 5A5A genotype of the matrix metalloproteinase (MMP) 3 is a risk factor for mi-

graine development (33). On the contrary, the ACE I/I and/or the MMP-3 6A6A genotypes have been suggested as protective factors (33). Another endothelial dysfunction marker that has been investigated in migraine as risk factor for ischemic events is von Willebrand factor (vWF): ACE D/D genotype, even more if combined with MTHFR T/T, has been associated to higher levels of vWF activity (34). The influence of the I/I variant on the clinical characteristics of migraine being associated to reduced use of preventative treatments has been demonstrated (35). Also, the rs4343 A/G polymorphism of ACE gene has been associated to migraine and the G/G genotype has resulted significantly higher in patients with MA (36). Polymorphisms of the gene encoding endothelin type A receptor (EDNRA) have been implicated in the development of the disease, as well as of the genes encoding for endothelial nitric oxide synthase (NOS3), β -2 transforming growth factor (TGFB2) and its receptor and neurogenic locus notch homolog protein 3 (NOTCH3) (37). Moreover, human leukocyte antigens (HLA) have been implicated in inflammation-mediated pathophysiology and there is evidence for HLA-linked heredity for migraine (38). The HLA Class II DR2 antigen has been found to be present less frequently in case of MA, suggesting its protective role (39). The alleles HLAB*39:01, HLA-B*51:01, HLA-B*58:01, and HLA-C*03:02 are risk factors for migraine (40), while the HLA-DQB1*0602 is not a susceptibility factor for aura (41). The tumor necrosis factor (TNF) gene polymorphisms located in the HLA class III region TNF308A, TNF308G, TNFB*1 and TNFB*2 have been studied demonstrating a higher frequency of TNFB*2 and a decrease of TNFB*1 homozygotes in migraineurs without aura (42). However, the A/G polymorphism of the cytotoxic T lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) gene, linked to HLA-associated diseases, has not resulted a factor of susceptibility to migraine (43). Since oxidative stress can be implicated in CSD, the possibility of the influence of polymorphisms of genes involved in oxidative stress on the risk of developing aura and of migraine chronification has been explored. While the superoxide dismutase 2 (SOD2) gene rs4880 T/T (Val/Val) genotype has been associated to unilateral cranial autonomic symptoms in MA (44), no association has been detected between

polymorphisms of genes encoding proteins involved in oxidative stress and chronification (45).

Pharmacogenetics in migraine therapy with triptans

Functional SNPs can induce variations of the interaction between drug and receptor, causing alterations of the expected pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles as well as of the drug metabolism if they affect metabolizing enzymes, hence representing good predictors of the drug efficacy (46). In fact, genetic factors are responsible for several differences among migraineurs from development of migraine and of MA to tendency to chronification (with consequent overuse and medications overuse headache) and to responsiveness to treatment and drug-drug interactions within polytherapies (37). The efficacy and safety of therapy is hypothesized to depend on genetic individual variability, making genetic profiling of the utmost importance for the prediction of the disease course and to effective and safe personalized therapy (47, 48). Moreover, it can be fundamental to design new drugs targeted on the patient's individual genetics in the future (46). For instance, the SNP C825TC of rs5443 in the gene GNB3 coding the G protein $\beta 3$ subunit in the signaling of 5HT-1B/1D is a common genetic variant implicated in the rate of good responsiveness to triptans (49, 50). On the other hand, polymorphisms T-261G and A-161T in the promoter region of the 5-HT-1B receptor have not been found to influence the responsiveness to triptans, although more receptors are correlated to better efficacy (51). Furthermore, SNPs of the enzymes responsible for triptan degradation, e.g. monoamine oxidase (MAO) A and the cytochrome P450, CYP1A2 in particular, have been demonstrated to influence the pattern of response to triptans (50). The polymorphism uVNTR of the gene of MAO A and the *1F allele (rs762551) and *1C allele (rs2069514) of the gene encoding CYP1A2 have been investigated, showing a significant correlation of MAO A uVNTR polymorphism to the grade of response to triptan administration and of the polymorphism CYP1A2*1F to medication abuse (50). The polymorphism rs4680 of the catechol-O-methyltransferase (COMT) increases the risk of poor response to frovatriptan (52). On the

other side, the polymorphic variant STin2 VNTR of the gene SLC6A4 encoding the serotonin transporter 5HTT has been correlated to increased risk of inconsistent clinical response to triptans (53). A genome-wide meta-analysis has identified 12 susceptibility loci for migraine (54) and these have been searched for influence on therapy unraveling that the rs2651899 SNP of the gene PRDM16, encoding a transcription factor regulating leukemogenesis, palatogenesis and brown-fat development, correlates with enhanced efficacy of triptans (55). Also, within those 12 susceptibility loci, the rs6724624G allele of the gene TRPM8 and the rs1024905 allele of FGF6 have been associated with a consistent response to triptans (56). Glutamatergic transmission has been associated to monogenic inherited migraine and metadherin (MTDH) gene polymorphism rs1835740, that down-regulates the EAAT2/GLT1 glutamate transporter likely increasing glutamate in the synaptic cleft, has been linked to risk of migraine (57); nevertheless, the rs548294 polymorphism at the glutamate receptor subunit GluR1 gene (GRIA1) does not affect the susceptibility to MA and the response to triptans (58).

Polymorphisms and epigenetic modifications affecting the CGRP pathway

The new era in the treatment and prevention of migraine is represented by the biotechnological drugs that, being mAbs are devoid of metabolism and, thus, they are not subjected to the influence of metabolic enzyme polymorphisms. However, there is growing evidence that polymorphisms occurring along the CGRP receptor pathway affect the clinical evolution of migraine and the responsiveness to anti-CGRP mAbs (37). The first time that polymorphisms of CGRP have been investigated in migraine and CSD, the SNP rs1553005 has resulted to interact with the variant rs2049046 of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), neurotransmitters co-expressed in trigeminal ganglion neurons of rat, increasing the risk of migraine in a European population (59). The CALC A gene has been investigated in neurologic and psychiatric diseases and association studies have identified four novel polymorphisms (g.979G>A, g.1210T>C and g.1244C>G, 16-bp deletion in the first

intron and finally 4218T>C in the coding sequence), but not linked to Parkinson's disease and schizophrenia, suggesting more likely involvement in migraine (60). In particular, the 16-bp deletion in the first intron of the CALC A gene, region characterized by triplet G-run motifs, has been tested for association with the risk of migraine in an Australian population (61). Although this SNP can be responsible for altered splicing through removal of an intron splice enhancer (62), no significant association to an increased risk of migraine or of aura has been found (61). Also the possible association of attack frequency and severity with the SNP T-692C has been investigated (63). The latter has not resulted to be correlated with frequency and severity of migraine episodes and with the occurrence of aura in females (63). The SNPs rs3781719 in the promoter region and rs145837941 in the coding sequence of the CALC A gene have been studied for contribution to increase the susceptibility to migraine in an Australian population (64). In particular, the second SNP is thought to alter the structure of the propeptide. The rs3781719 has not been associated to increased frequency of migraine or of presenting MA and no gender associations have been found (64). Not even the rs145837941 has resulted correlated to susceptibility of migraine (64). Due to its role in the CGRP signaling, also the SNP rs3754701, in the promoter region, and the rs7590387 of the gene encoding RAMP1 have been investigated for the first time (64). The latter had been associated to migraine during a genome-wide association study (65), but these data were not published. Also for RAMP1 SNPs no statistically significant differences have been unraveled (64). Moreover, the rs3781719 CALC A gene variant and the SNPs rs3754701 and rs7590387 of RAMP 1 have been tested for their association with response to triptans in patients suffering from migraine without aura and as risk factors for transformation into medication overuse headache (MOH) in an Italian population (66). Although no significant association with response to triptans has been found under the log-additive, the dominant and the recessive model of inheritance, the RAMP1 rs7590387G allele and the rs7590387GG genotype have been demonstrated for the first time to reduce significantly (also at $P < 0.0029$ in the recessive model of inheritance) the risk for episodic migraine to turn into MOH (66). Importantly, this association is

confirmed after limiting the analysis to MOH patients with daily headaches after drug withdrawal (66). Interestingly, the first comprehensive genetic association study of patients with chronic and high-frequency migraine has highlighted rs2956 of CALC A gene, rs858745 of CALCRL gene (encoding the fusion protein of the extracellular domains of human G protein-coupled receptor calcitonin receptor-like receptor CALCRL, required in the CGRP receptors) and rs302680 of RAMP1 to be potential candidate genes involved in the chronification process (67). Furthermore, CALC A rs3781719C allele and TRPV1 rs222749A allele have been correlated with a higher risk of lack of response to OnabotulinumtoxinA in a female population of Caucasian ethnicity and Spanish origin (68). Another aspect that has been studied for migraine susceptibility is represented by epigenetics. The role of methylation occurring at the promoter region of the gene encoding RAMP1 in migraine has been investigated showing a methylation trend, lower in females, but without significant differences in the DNA methylation level between migraineurs and control patients (69); however, according to the Authors, sample size calculation was not accurate since it was the first study investigating RAMP1 methylation pattern, thus a wider cohort is needed. The first epigenome-wide association analysis of DNA methylation in migraine (70) has detected true association signals of small effect of differential DNA methylation. In particular, 692 differentially methylated regions significantly enriched in CpG islands, corresponding to 62 non-overlapping regions (false discovery rate < 0.05), among which 45 were hypomethylated (mostly genes associated with solute transportation and haemostasis) and 17 hypermethylated (70). Moreover, differentially methylated regions associated to migraine can influence the transcription of close genes (70). The main characteristics of the studies investigating the most frequently examined SNPs are reported in table 1.

Conclusions

Different SNPs consisting in base-exchange, a 16-bp deletion and a modification of methylation pattern have been identified in genes involved in the CGRP pathway from CALC A to RAMP 1 and CALCRL,

Table1: Studies and most investigated polymorphisms affecting the calcitonin-gene related peptide (CGRP) pathway.

Study	Design	Ethnicity	Polymorphisms	Endpoints	Results
Lemos et al., 2010	Case-control study.	Portuguese	rs1553005 (CGRP)	1) BDNF in migraine susceptibility; 2) CGRP association to migraine; 3) interaction of BDNF and CGRP genes in migraine's susceptibility.	Significant association rs1553005*rs2049046 (BDNF) – P=0.005]
Menon et al., 2011	Case-control study.	Australian (east coast) Caucasian: European descent living in Australia, with ancestors emigrated within the last 160 years from the British Isles and other parts of Europe	rs35815751 (16 bp deletion in of intron 1 of the CALC A gene)	Role of 16 bp deletion in the first intron of the CALCA gene in the risk of migraine	No association between rs35815751 and migraine for genotypes (P=0.575) nor alleles (P=0.502), and migraine with aura (genotypes, P=0.666; alleles, P=0.7) or without aura (genotypes, P=0.325; alleles, P=0.276)
Guldiken et al., 2013	Case-control study on females.	Local (Turkish)	rs3781719 (SNP T-692C of CALC A gene)	Frequency of CALCA T-692C in migraineurs and association to attack frequency and severity	No association for genotype and allele frequency of migraine (P=0.44), without and with aura (P=0.52), and the severity and frequency of migraine attacks
Sutherland et al., 2013	Case-control study.	South Eastern Australian: adult Caucasians of European descent living in Australia, with ancestors emigrated within the last 160 years from British Isles and other parts of Europe	rs3781719 (SNP 624 (T/C) of the CALC A gene promoter) rs145837941 (4218T>C base-exchange in the coding sequence of CALC A) rs3754701 (SNP in the RAMP1 gene promoter at position - 1166 (T/A)) rs7590387 ((G/C) 1.4 kb downstream of the RAMP1 gene)	Contribution of the 4 SNPs in the risk of migraine	No significant association with migraine (P=0.260), migraine with aura (0.563) and migraine without aura (0.133) No significant association with migraine (P=0.913) No significant association with migraine (P=0.360), migraine with aura (P=0.276) and migraine without aura (P=0.260) No significant association with migraine (P=0.341), migraine with aura (P=0.566) and migraine without aura (P=0.299)
Cargnin et al., 2015	Case-control study.	Italian (north-west)	rs3781719 [CALC A (T > C)] rs3754701 [RAMP 1 (T > A)] rs7590387 [RAMP 1 (C > G)]	Role of the two SNPs in: 1) risk of inconsistent response to triptans; 2) risk of transformation of episodic migraine to MOH	No significant association for risk of inconsistent response to triptans (consistent responders: patients experiencing a ≥ 2 point reduction after triptan administration in at least 2 out of 3 consecutive attacks); for risk of transformation of episodic migraine to MOH significant association of RAMP1 rs7590387GG: P=0.0002

Table 1: Studies and most investigated polymorphisms affecting the calcitonin-gene related peptide (CGRP) pathway.

Study	Design	Ethnicity	Polymorphisms	Endpoints	Results
Wan et al., 2015	Exploratory analysis.	Patients recruited at International Headache Center of Chinese PLA General Hospital	Analysis of CpG islands of the RAMP1 gene in a 3000 bp region including putative promoter sequences and the first exon	Role of the methylation pattern of the promoter of RAMP1 gene in peripheral leukocyte in migraine	No significant difference of RAMP 1 gene methylation pattern between migraine and control groups
Moreno-Mayordomo et al., 2019	Prospective, multicentre, study enrolling female participants	Caucasian ethnicity and Spanish origin	rs3781719 (CALC A)	Role of rs3781719 in the response to OnabotulinumtoxinA	Significant association with risk of lack of response to onabotulinum toxin A

that have been associated to clinical manifestation of migraine and to the treatment with triptans and onabotulinum toxin A. However, it is fundamental to consider the effect of gender and ethnicity differences in the evaluation of the existing evidence. The study of the effect of genetic variants of CGRP signaling on the therapy with anti-CGRP mAbs is still at the beginning. In particular, the study INTERROGATE, Biomarker and Genetic Predictors of Erenumab Treatment Response (NCT04265755) is recruiting and will search for genetic biomarkers of clinical response to erenumab. Moreover, a very recent study, not yet recruiting, the BIOMarkers of MIGRAINE (BIOMIGA) proof of concept study (NCT04503083) aims at identifying predictive biomarkers of response to anti-CGRP mAbs in patients affected by severe migraine including pharmacogenetics and epigenetics (assessment of the methylation levels). Increased patient cohorts numerosity and use of the most recent SNP arrays to unravel the effects of even rare variants are needed (71). In fact, CGRP-related genes can reveal themselves as important pharmacogenetic determinants of response to anti-CGRP mAbs. Another aspect that deserves further deep investigation is the treatment of migraine in fragile populations, i.e. patients suffering from dementia since a genetic association between these diseases has been shown (72, 73). Moreover, the responsiveness of the elderly to current treatments, e.g. triptans, is not studied (74) and the demented patients often are not effectively treated for chronic pain (75-77), finding more relief from complementary treatments (78, 79). Therefore, future adequately powered and rigorous genetic association studies

on CGRP-related gene variants are necessary to better elucidate the genetic and epigenetic background of migraine and to personalize the pharmacological therapy according to the patients.

Acknowledgements: DS is a researcher in the frame of the project supported by the Italian Ministry of Health: NET-2016-02361805 (WP 5).

Funding: This research received no external funding.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- Leonardi M, Grazi L, D'Amico D, Martelletti P, Guastafierro E, Toppo C, et al. Global Burden of Headache Disorders in Children and Adolescents 2007–2017. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(1):250.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211.
- Haut SR, Bigal ME, Lipton RB. Chronic disorders with episodic manifestations: focus on epilepsy and migraine. *The Lancet Neurology*. 2006;5(2):148-57.
- Bigal ME, Liberman JN, Lipton RB. Age-dependent prevalence and clinical features of migraine. *Neurology*. 2006;67(2):246-51.
- Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain*. 2003;106(1-2):81-9.
- Bigal ME, Lipton RB. Clinical course in migraine: conceptualizing migraine transformation. *Neurology*. 2008;71(11):848-55.
- Ashina S, Bentivegna E, Martelletti P, Eikermann-Haerter K. Structural and Functional Brain Changes in Migraine.

- Pain and Therapy. 2021.
8. Younis S, Hougaard A, Noseda R, Ashina M. Current understanding of thalamic structure and function in migraine. *Cephalalgia*. 2019;39(13):1675-82.
 9. Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Ransil BJ, Bajwa ZH. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Annals of neurology*. 2000;47(5):614-24.
 10. Maleki N, Szabo E, Becerra L, Moulton E, Scrivani SJ, Burstein R, et al. Ictal and interictal brain activation in episodic migraine: Neural basis for extent of allodynia. *PloS one*. 2021;16(1):e0244320.
 11. Burstein R, Cutrer MF, Yarnitsky D. The development of cutaneous allodynia during a migraine attack clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine. *Brain : a journal of neurology*. 2000;123 (Pt 8):1703-9.
 12. Sessle BJ, Hu JW, Amano N, Zhong G. Convergence of cutaneous, tooth pulp, visceral, neck and muscle afferents onto nociceptive and non-nociceptive neurones in trigeminal subnucleus caudalis (medullary dorsal horn) and its implications for referred pain. *Pain*. 1986;27(2):219-35.
 13. Strassman AM, Raymond SA, Burstein R. Sensitization of meningeal sensory neurons and the origin of headaches. *Nature*. 1996;384(6609):560-4.
 14. Moskowitz MA, Macfarlane R. Neurovascular and molecular mechanisms in migraine headaches. *Cerebrovascular and brain metabolism reviews*. 1993;5(3):159-77.
 15. Ashina M, Hansen JM, Do TP, Melo-Carrillo A, Burstein R, Moskowitz MA. Migraine and the trigeminovascular system—40 years and counting. *The Lancet Neurology*. 2019;18(8):795-804.
 16. De Matteis E, Guglielmi M, Ornello R, Spuntarelli V, Martelletti P, Sacco S. Targeting CGRP for migraine treatment: mechanisms, antibodies, small molecules, perspectives. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2020;20(6):627-41.
 17. Xanthos DN, Sandkühler J. Neurogenic neuroinflammation: inflammatory CNS reactions in response to neuronal activity. *Nature reviews Neuroscience*. 2014;15(1):43-53.
 18. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiological reviews*. 2017;97(2):553-622.
 19. Scuteri D, Adornetto A, Rombolà L, Naturale MD, Morrone LA, Bagetta G, et al. New Trends in Migraine Pharmacology: Targeting Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) With Monoclonal Antibodies. *Front Pharmacol*. 2019;10:363.
 20. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DN. CGRP as the target of new migraine therapies — successful translation from bench to clinic. *Nature Reviews Neurology*. 2018;14(6):338-50.
 21. Scuteri D, Corasaniti MT, Tonin P, Bagetta G. Eptinezumab for the treatment of migraine. *Drugs of today*. 2019;55(11):695-703.
 22. Ashina M. The most important advances in headache research in 2018. *The Lancet Neurology*. 2019;18(1):5-6.
 23. Burstein R, Noseda R, Borsook D. Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2015;35(17):6619-29.
 24. Sutherland HG, Albury CL, Griffiths LR. Advances in genetics of migraine. *The journal of headache and pain*. 2019;20(1):72.
 25. Lin JJ, Wang PJ, Chen CH, Yueh KC, Lin SZ, Harn HJ. Homozygous deletion genotype of angiotensin converting enzyme confers protection against migraine in man. *Acta neurologica Taiwanica*. 2005;14(3):120-5.
 26. Paterna S, Di Pasquale P, D'Angelo A, Seidita G, Tuttolomondo A, Cardinale A, et al. Angiotensin-converting enzyme gene deletion polymorphism determines an increase in frequency of migraine attacks in patients suffering from migraine without aura. *European neurology*. 2000;43(3):133-6.
 27. Lea RA, Ovcarić M, Sundholm J, MacMillan J, Griffiths LR. The methylenetetrahydrofolate reductase gene variant C677T influences susceptibility to migraine with aura. *BMC medicine*. 2004;2:3.
 28. Lea RA, Ovcarić M, Sundholm J, Solyom L, Macmillan J, Griffiths LR. Genetic variants of angiotensin converting enzyme and methylenetetrahydrofolate reductase may act in combination to increase migraine susceptibility. *Brain research Molecular brain research*. 2005;136(1-2):112-7.
 29. Joshi G, Pradhan S, Mittal B. Role of the ACE ID and MTHFR C677T polymorphisms in genetic susceptibility of migraine in a north Indian population. *Journal of the neurological sciences*. 2009;277(1-2):133-7.
 30. Abushik PA, Niittykoski M, Giniatullina R, Shakirzyanova A, Bart G, Fayuk D, et al. The role of NMDA and mGluR5 receptors in calcium mobilization and neurotoxicity of homocysteine in trigeminal and cortical neurons and glial cells. *Journal of neurochemistry*. 2014;129(2):264-74.
 31. Schürks M, Zee RY, Buring JE, Kurth T. MTHFR 677C>T and ACE D/I polymorphisms and migraine attack frequency in women. *Cephalalgia*. 2010;30(4):447-56.
 32. Roecklein KA, Scher AI, Smith A, Harris T, Eiriksdottir G, Garcia M, et al. Haplotype analysis of the folate-related genes MTHFR, MTRR, and MTR and migraine with aura. *Cephalalgia*. 2013;33(7):469-82.
 33. Kara I, Ozkok E, Aydin M, Orhan N, Cetinkaya Y, Gencer M, et al. Combined effects of ACE and MMP-3 polymorphisms on migraine development. *Cephalalgia*. 2007;27(3):235-43.
 34. Tietjen GE, Herial NA, Utley C, White L, Yerga-Woolwine S, Joe B. Association of von Willebrand factor activity with ACE I/D and MTHFR C677T polymorphisms in migraine. *Cephalalgia*. 2009;29(9):960-8.
 35. Palmirotta R, Barbanti P, Ludovici G, De Marchis ML, Ialongo C, Egeo G, et al. Association between migraine and ACE gene (insertion/deletion) polymorphism: the BioBIM study. *Pharmacogenomics*. 2014;15(2):147-55.
 36. Abedin-Do A, Pouriamanesh S, Kamaliyan Z, Mirfakhraie R. Angiotensin-converting enzyme gene rs4343 polymorphism increases susceptibility to migraine. *CNS neurosci-*

- ence & therapeutics. 2017;23(8):698-9.
37. Pomes LM, Guglielmetti M, Bertamino E, Simmaco M, Borro M, Martelletti P. Optimising migraine treatment: from drug-drug interactions to personalized medicine. *The journal of headache and pain*. 2019;20(1):56.
 38. Giacomazzo M, Valeri M, Piazza A, Torlone N, Bernoni RM, Martelletti P, et al. Elevated frequency of HLA shared-haplotypes in migraine families. *Headache*. 1987;27(10):575-7.
 39. Martelletti P, Lulli P, Morellini M, Mariani B, Pennesi G, Cappellacci S, et al. Chromosome 6p-encoded HLA-DR2 determination discriminates migraine without aura from migraine with aura. *Human immunology*. 1999;60(1):69-74.
 40. Ebahimzadeh K, Gholipour M, Samadian M, Taheri M, Ghafouri-Fard S. A Comprehensive Review on the Role of Genetic Factors in the Pathogenesis of Migraine. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2021.
 41. Coelho FM, Pradella-Hallinan M, Abud PC, Predazzoli Neto M, Moreira F, Bittencourt LR, et al. Prevalence of HLA DQB1*0602 allele in patients with migraine. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2007;65(4b):1123-5.
 42. Trabace S, Brioli G, Lulli P, Morellini M, Giacomazzo M, Ciciarelli G, et al. Tumor necrosis factor gene polymorphism in migraine. *Headache*. 2002;42(5):341-5.
 43. Lulli P, Trabace S, Morellini M, Ciciarelli G, Coloprisko G, Piane M, et al. Cytotoxic T lymphocyte antigen 4 polymorphism 49 (A>G) and migraine. *The journal of headache and pain*. 2005;6(4):188-90.
 44. Palmirotta R, Barbanti P, De Marchis ML, Egeo G, Aurilia C, Fofi L, et al. Is SOD2 Ala16Val polymorphism associated with migraine with aura phenotype? *Antioxidants & redox signaling*. 2015;22(3):275-9.
 45. Gentile G, Negro A, D'Alonzo L, Aimati L, Simmaco M, Martelletti P, et al. Lack of association between oxidative stress-related gene polymorphisms and chronic migraine in an Italian population. *Expert Rev Neurother*. 2015;15(2):215-25.
 46. Capi M, Gentile G, Lionetto L, Salerno G, Cipolla F, Curto M, et al. Pharmacogenetic considerations for migraine therapies. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2018;14(11):1161-7.
 47. Piane M, Lulli P, Farinelli I, Simeoni S, De Filippis S, Patacchioli FR, et al. Genetics of migraine and pharmacogenomics: some considerations. *The journal of headache and pain*. 2007;8(6):334-9.
 48. Simmaco M, Borro M, Missori S, Martelletti P. Pharmacogenomics in migraine: catching biomarkers for a predictable disease control [corrected]. *Expert Rev Neurother*. 2009;9(9):1267-9.
 49. Schürks M, Kurth T, Stude P, Rimbach C, de Jesus J, Jonjic M, et al. G protein beta3 polymorphism and triptan response in cluster headache. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2007;82(4):396-401.
 50. Gentile G, Borro M, Lala N, Missori S, Simmaco M, Martelletti P. Genetic polymorphisms related to efficacy and overuse of triptans in chronic migraine. *The journal of headache and pain*. 2010;11(5):431-5.
 51. Velati D, Viana M, Cresta S, Mantegazza P, Testa L, Bettucci D, et al. 5-hydroxytryptamine1B receptor and triptan response in migraine, lack of association with common polymorphisms. *European journal of pharmacology*. 2008;580(1-2):43-7.
 52. Cargnin S, Magnani F, Viana M, Tassorelli C, Mittino D, Cantello R, et al. An opposite-direction modulation of the COMT Val158Met polymorphism on the clinical response to intrathecal morphine and triptans. *The journal of pain*. 2013;14(10):1097-106.
 53. Terrazzino S, Viana M, Floriddia E, Monaco F, Mittino D, Sances G, et al. The serotonin transporter gene polymorphism 5HTT2 VNTR confers an increased risk of inconsistent response to triptans in migraine patients. *European journal of pharmacology*. 2010;641(2-3):82-7.
 54. Anttila V, Winsvold BS, Gormley P, Kurth T, Bettella F, McMahon G, et al. Genome-wide meta-analysis identifies new susceptibility loci for migraine. *Nature genetics*. 2013;45(8):912-7.
 55. Christensen AF, Esserlind AL, Werge T, Stefánsson H, Stefánsson K, Olesen J. The influence of genetic constitution on migraine drug responses. *Cephalalgia*. 2016;36(7):624-39.
 56. Cargnin S, Viana M, Sances G, Cantello R, Tassorelli C, Terrazzino S. Using a Genetic Risk Score Approach to Predict Headache Response to Triptans in Migraine Without Aura. *Journal of clinical pharmacology*. 2019;59(2):288-94.
 57. Ligthart L, de Vries B, Smith AV, Ikram MA, Amin N, Hot-tenga JJ, et al. Meta-analysis of genome-wide association for migraine in six population-based European cohorts. *European journal of human genetics : EJHG*. 2011;19(8):901-7.
 58. Cargnin S, Viana M, Mittino D, Bellomo G, Tassorelli C, Nappi G, et al. Lack of association between GRIA1 polymorphisms and haplotypes with migraine without aura or response to triptans. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2014;35(3):421-7.
 59. Lemos C, Mendonça D, Pereira-Monteiro J, Barros J, Sequeiros J, Alonso I, et al. BDNF and CGRP interaction: Implications in migraine susceptibility. *Cephalalgia*. 2010;30(11):1375-82.
 60. Buervenich S, Xiang F, Sydow O, Jönsson EG, Sedvall GC, Anvret M, et al. Identification of four novel polymorphisms in the calcitonin/alpha-CGRP (CALCA) gene and an investigation of their possible associations with Parkinson disease, schizophrenia, and manic depression. *Human mutation*. 2001;17(5):435-6.
 61. Menon S, Buteri J, Roy B, Murrell M, Quinlan S, MacMillan JC, et al. Association study of calcitonin gene-related polypeptide-alpha (CALCA) gene polymorphism with migraine. *Brain research*. 2011;1378:119-24.
 62. Jensen CJ, Oldfield BJ, Rubio JP. Splicing, cis genetic variation and disease. *Biochemical Society transactions*. 2009;37(Pt 6):1311-5.
 63. Guldiken B, Sipahi T, Tekinarslan R, Kabayel L, Ozkan H, Unlu A, et al. Calcitonin gene related peptide gene polymorphism in migraine patients. *The Canadian journal of*

- neurological sciences *Le journal canadien des sciences neurologiques*. 2013;40(5):722-5.
64. Sutherland HG, Buteri J, Menon S, Haupt LM, Macgregor EA, Lea RA, et al. Association study of the calcitonin gene-related polypeptide-alpha (CALCA) and the receptor activity modifying 1 (RAMP1) genes with migraine. *Gene*. 2013;515(1):187-92.
65. Cox HC, Lea RA, Bellis C, Carless M, Dyer TD, Curran J, et al. A genome-wide analysis of 'Bounty' descendants implicates several novel variants in migraine susceptibility. *Neurogenetics*. 2012;13(3):261-6.
66. Cargnin S, Pautasso C, Viana M, Sances G, Mittino D, Cantello R, et al. Association of RAMP1 rs7590387 with the risk of migraine transformation into medication overuse headache. *Headache*. 2015;55(5):658-68.
67. Louter MA, Fernandez-Morales J, de Vries B, Winsvold B, Anttila V, Fernandez-Cadenas I, et al. Candidate-gene association study searching for genetic factors involved in migraine chronification. *Cephalalgia*. 2015;35(6):500-7.
68. Moreno-Mayordomo R, Ruiz M, Pascual J, Gallego de la Sacristana M, Vidriales I, Sobrado M, et al. CALCA and TRPV1 genes polymorphisms are related to a good outcome in female chronic migraine patients treated with OnabotulinumtoxinA. *The journal of headache and pain*. 2019;20(1):39.
69. Wan D, Hou L, Zhang X, Han X, Chen M, Tang W, et al. DNA methylation of RAMP1 gene in migraine: an exploratory analysis. *The journal of headache and pain*. 2015;16:90.
70. Gerring ZF, McRae AF, Montgomery GW, Nyholt DR. Genome-wide DNA methylation profiling in whole blood reveals epigenetic signatures associated with migraine. *BMC genomics*. 2018;19(1):69.
71. de Boer I, Terwindt GM, van den Maagdenberg AMJM. Genetics of migraine aura: an update. *The journal of headache and pain*. 2020;21(1):64.
72. Ringman JM, Romano JD, Medina LD, Rodriguez-Agudelo Y, Schaffer B, Varpetian A, et al. Increased prevalence of significant recurrent headache in preclinical familial Alzheimer's disease mutation carriers. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2008;25(4):380-4.
73. Muñio E, Maisterra O, Jiménez-Balado J, Cullell N, Carrera C, Torres-Aguila NP, et al. Genome-wide transcriptome study in skin biopsies reveals an association of E2F4 with cadasil and cognitive impairment. *Scientific reports*. 2021;11(1):6846.
74. Scuteri D, Adornetto A, Rombolà L, Naturale MD, De Francesco AE, Esposito S, et al. Pattern of triptans use: a retrospective prescription study in Calabria, Italy. *Neural regeneration research*. 2020;15(7):1340-3.
75. Scuteri D, Piro B, Morrone LA, Corasaniti MT, Vulnera M, Bagetta G. The need for better access to pain treatment: learning from drug consumption trends in the USA. *Functional neurology*. 2017;22(4):229-30.
76. Scuteri D, Garreffa MR, Esposito S, Bagetta G, Naturale MD, Corasaniti MT. Evidence for accuracy of pain assessment and painkillers utilization in neuropsychiatric symptoms of dementia in Calabria region, Italy. *Neural regeneration research*. 2018;13(9):1619-21.
77. Scuteri D, Vulnera M, Piro B, Bossio RB, Morrone LA, Sandrini G, et al. Pattern of treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia and pain: evidence on pharmacoutilization from a large real-world sample and from a centre for cognitive disturbances and dementia. *European journal of clinical pharmacology*. 2021;77(2):241-9.
78. Scuteri D, Rombolà L, Morrone LA, Bagetta G, Sakurada S, Sakurada T, et al. Neuropharmacology of the Neuropsychiatric Symptoms of Dementia and Role of Pain: Essential Oil of Bergamot as a Novel Therapeutic Approach. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(13).
79. Rombolà L, Scuteri D, Adornetto A, Straface M, Sakurada T, Sakurada S, et al. Anxiolytic-Like Effects of Bergamot Essential Oil Are Insensitive to Flumazenil in Rats. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*. 2019;2019:2156873.

I disturbi psico-comportamentali nel quadro clinico delle demenze

Giulia Perini^{1,2}, Matteo Cotta Ramusino^{1,2}, Gloria Vaghi^{1,2}, Elena Sinforiani³, Alfredo Costa^{1,2}

¹Unità Neurologia del Comportamento, IRCCS Fondazione Mondino, Pavia, Italia; ²Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso e del Comportamento, Università degli Studi di Pavia, Italia; ³Laboratorio di Neuropsicologia, IRCCS Fondazione Mondino, Pavia, Italia

Riassunto: I sintomi comportamentali e psicologici della demenza (BPSD) sono causa di significativa disabilità funzionale per il paziente e importante distress per il caregiver. Alcuni di essi, per prevalenza e fenomenologia specifica, sono stati inclusi nei criteri diagnostici di malattia, come nel caso della demenza frontotemporale e della demenza a corpi di Lewy. In altri casi, i BPSD si sono dimostrati utili predittori di malattia, come ad esempio l'apatia nei pazienti con declino cognitivo lieve con apatia, associata al rischio di sviluppare una demenza da malattia di Alzheimer, o ancora il disturbo comportamentale del sonno REM, associato al rischio di sviluppare una alfa-sinucleinopatia. Ripercorrendo il lavoro effettuato sui deficit cognitivi, una attenta fenotipizzazione dei BPSD, supportata da un corrispondente biomarcatore, potrebbe promuovere ed ampliare il loro utilizzo sia nel processo diagnostico che nel prevedere l'evoluzione dei disturbi.

Parole chiave: disturbi psico-comportamentali, demenza, scala NPI, biomarcatori.

TITLE: BEHAVIORAL AND PSYCHOLOGICAL SYMPTOMS IN THE CLINICAL PICTURE OF DEMENTIA

Abstract: Behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) can cause significant functional disability in patients and represent a source of distress for caregivers. Due to their prevalence and specific features, some of BPSD have been included in the diagnostic criteria of dementing illnesses, as in the case of frontotemporal dementia and Lewy body dementia. In other cases, BPSD have shown to be useful predictors of disease, such as apathy in patients with mild cognitive impairment, which is associated with the risk of developing a dementia due to Alzheimer's disease, or REM behavior disorder (RBD), associated with the risk of developing alfa-synucleinopathies. Bearing in mind the research work done on cognitive deficits, a precise phenotypization, supported by a corresponding biomarker, may promote and expand the use of BPSD in the diagnostic workup and in predicting the evolution of disease.

Key words: psychological and behaviorae symptoms, dementia, NPI, biomarkers.

Introduzione

La demenza è una condizione patologica responsabile di un forte impatto sulla qualità della vita sia dei pazienti che dei caregiver. Nel 2019 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha stimato la prevalenza globale della demenza in circa 50 milioni, con una tendenza a triplicare entro il 2050 (1). Il nucleo sintomatologico della demenza è costituito dal declino cognitivo, causa di una significativa disabilità funzionale nella vita quotidiana, e da una evoluzione progressiva (2). I sintomi comportamentali e psicologici della demenza (BPSD) sono spesso definiti come 'disturbi non cognitivi della demenza', definizione che ne sottende un carattere di attore secondario. Tuttavia si tratta di una condizione con elevata prevalenza, dal momento che sono disturbi che colpiscono il 98% degli individui con demenza nel corso della malattia (3). Un altro aspetto fondamentale è l'impatto di questi sintomi, che sono solitamente indicati dal caregiver come gli aspetti più critici ed angoscianti della malattia, anche più dei disturbi cognitivi (4). Infine, i BPSD sono correlati ad elevata disabilità, istituzionalizzazione e morte (5), ed un recente studio dell'Alzheimer's Disease Neuroimaging Study (ADNI) ha confermato una correlazione

inversa tra BPSD e indici cognitivi / funzionali nei pazienti con malattia di Alzheimer (AD), suggerendo l'importanza del loro riconoscimento precoce al fine di migliorare la gestione della malattia (6). Risulta quindi essenziale, sia per la diagnosi che per la gestione, riconoscere tempestivamente questi sintomi e tracciarne l'evoluzione nel corso della malattia.

Nella nuova era dell'identificazione precoce di un deficit cognitivo lieve (MCI), e dell'individuazione di quei soggetti che convertiranno ad una forma conclamata di demenza, alcuni BPSD per prevalenza e fenomenologia si sono dimostrati utili per predire la comparsa, e caratterizzare dal punto di vista clinico specifiche demenze primarie. Sulla scorta di quanto è avvenuto per i deficit cognitivi, dall'identificazione di fenotipi clinici ben definiti di alcuni BPSD, in limitati casi è stato possibile associare biomarcatori in grado di affiancare i BPSD nell'iter diagnostico e nella prognosi (Figura 1).

Prevalenza e fenomenologia dei BPSD

Alcuni BPSD hanno mostrato una tale sensibilità e specificità da essere stati inseriti tra i criteri diagno-

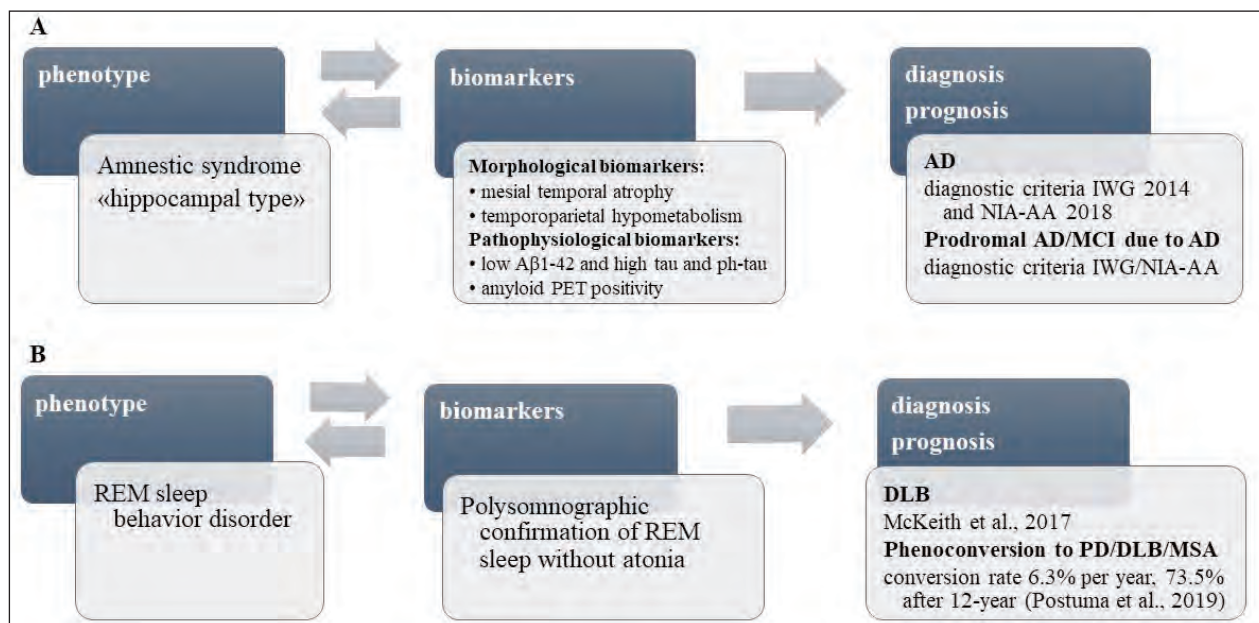


Figura 1. Rappresentazione grafica della fenotipizzazione e del corrispondente biomarcatore di supporto, per il disturbo di memoria di tipo ippocampale nella malattia di Alzheimer (A) e per il disturbo comportamentale del sonno REM nella demenza a corpi di Lewy (B), processo che ha portato al loro utilizzo all'interno dei criteri diagnostici e prognostici delle relative patologie.

stici principali o di supporto di specifiche forme di demenza. Questo è il caso, in particolare, della demenza frontotemporale (FTD), tra i cui 6 criteri diagnostici principali, 5 sono rappresentati da BPSD: disinibizione, apatia, mancanza di empatia, comportamento motorio aberrante e disturbi alimentari (7). Anche nella demenza a corpi di Lewy (DLB), tra i criteri diagnostici principali si trovano due BPSD: allucinazioni visive e disturbi comportamentali del sonno REM (8). Nella demenza da AD tipica, ovvero amnestica, non rientrano invece specifici BPSD, che rientrano però tra i criteri della variante atipica frontale di AD: apatia e disinibizione (9). Inoltre, alcuni BPSD come l'apatia hanno mostrato, in soggetti con MCI amnestico, un'associazione con un rischio di conversione verso una demenza da AD sette volte maggiore (10).

In un recente studio, applicando la scala di valutazione maggiormente utilizzata per i BPSD, i deliri, le allucinazioni e l'apatia sono risultati essere distribuiti in maniera significativamente diversa tra i vari disturbi cognitivi. Dopo raggruppamento per clusters sindromici (cluster psicotico, affettivo, iperattivo e apatico) (11), solo il cluster psicotico è risultato essere diversamente rappresentato in modo significativo (12). È importante sottolineare comunque come sia necessario procedere ad una fenotipizzazione dei BPSD, aspetto che può non essere colto attraverso scale di valutazione troppo ampie. Ad esempio, quindi, nel cluster psicotico andranno esaminati separatamente deliri ed allucinazioni, e tra i deliri quelli a contenuto persecutorio o di misidentificazione. Attraverso un questionario specifico per i deliri di misidentificazione infatti, è emerso che questi disturbi discriminano molto bene le diverse demenze, secondo un gradiente postero-anteriore sotto il profilo neuropatologico: essi sono infatti presenti nel 52.4% delle DLB, 34.2% delle AD e in nessun caso di FTD (13).

Valutazione dei BPSD

La scala di valutazione dei disturbi neuropsichiatrici (Neuropsychiatric Inventory, NPI) è lo strumento più ampiamente utilizzato per valutare la frequenza e la gravità dei BPSD. Si tratta di un questionario auto-somministrato al caregiver, che esamina inizialmente

10 disturbi della sfera affettivo / comportamentale, a cui sono stati aggiunti in seguito altri due elementi, riguardanti i disturbi del sonno e dell'alimentazione (14). Il NPI è stato validato in più di 40 lingue ed adattato a diversi tipi di utilizzo. Se ne utilizza anche una versione, NPI-Q, più rapida e adatta a trial clinici, una, NPI-NH, utilizzabile nel contesto di soggetti istituzionalizzati, e una, NPI-C, più dettagliata e dedicata ai clinici più esperti (15). Sebbene la scala NPI rimanga la più diffusa, essa manca di alcuni importanti disturbi del comportamento, come i disturbi della sessualità e il disturbo da discontrollo degli impulsi. Rimane pertanto l'indicazione ad associare alla scala NPI eventuali altre scale dominio-specifiche in base alle esigenze.

Biomarcatori diagnostici e prognostici

Riscontri al neuroimaging e reperti umorali sono stati nel tempo correlati a specifici BPSD. Ad un primo livello, è emersa una correlazione con determinate alterazioni morfologiche corticali, mentre una sempre migliore fenotipizzazione clinica dei BPSD ha permesso anche un'associazione con alterazioni legate alla patologia di base e quindi alla specifica proteinopatia. In una review sugli aspetti morfologici, perfusionali e metabolici associati ai diversi BPSD in pazienti con AD, è stato evidenziato come i deliri, l'apatia e la depressione siano i disturbi maggiormente associati ad alterazioni di neuroimaging, e come il lobo frontale si dimostri il più coinvolto in tutti i tipi di BPSD, con particolare riferimento alla corteccia cingolata anteriore (16). Questo prominente ruolo del lobo frontale nella AD potrebbe apparire in contrasto con una patologia che si sviluppa a livello temporo-mesiale; tuttavia è bene sottolineare che si tratta una disfunzione sinergica coinvolgente più network. Ad esempio, l'eziopatogenesi dei deliri nella AD sembra essere legata ad una alterazione della regione temporo-mesiale, associata alla percezione delle emozioni come paura, minaccia, familiarità, che conomita ad una disfunzione del lobo frontale destro, responsabile di una scarsa configurazione dei sentimenti interni e mancata correzione di falsi convincimenti. Anche a livello predittivo, un recente studio di morfologia voxel-based che ha studiato longitudinalmente una popolazione di soggetti

con AD con somministrazione della scala NPI ogni 6 mesi, ha evidenziato fino a 23 alterazioni associate al successivo sviluppo di specifici BPSD, ed il volume della corteccia del lobo frontale si è dimostrato essere, a questo proposito, la variabile più fortemente predittiva di BPSD (17). Altro aspetto ben noto è la lateralizzazione neuroanatomica di alcuni BPSD, collegata in particolare all'asimmetria del lobo frontale, con la teoria originale di Davidson e quindi Harmon-Jones & Allen, che hanno associato il lobo frontale sinistro alla motivazione all'approccio e il lobo frontale destro alla motivazione al ritiro (18). Alcuni BPSD sono stati quindi correlati ad una maggiore disfunzione frontale sinistra (apatia, agitazione, allucinazioni, disturbi dell'appetito) o destra (deliri, disinibizione, irritabilità, mancanza di empatia, disturbi del sonno), mentre per altri sembra esservi una minore lateralizzazione (17).

Nell'ottica di identificare biomarcatori specifici di BPSD, va ricordato che un biomarcatore necessita di adeguata sensibilità e specificità, con un occhio alla disponibilità e praticità nel contesto clinico. In questo senso, i dati sopracitati di morfologia ottenuti con tecniche avanzate (ad esempio voxel-based) sono stati confermati anche con scale visive di atrofia corticale, disponibili ad un più ampio utilizzo clinico, nello specifico la scala per l'atrofia temporo-mesiale (MTA) (19), la scala per l'atrofia parietale (PA) (20) e la scala per l'atrofia frontale (GCA-F) (21). In particolare, i deliri e i disturbi di cluster psicotico sono risultati correlare con l'atrofia frontale destra e l'agitazione con l'atrofia frontale sinistra, mentre i disturbi del sonno sono risultati essere associati all'atrofia frontale e temporo-mesiale di entrambi gli emisferi (12).

Con riferimento ai biomarcatori umorali, sono state ricercate correlazioni tra BPSD e i livelli di proteine di neurodegenerazione nel liquido cerebrospinale, con risultati meno univoci rispetto a quelli osservati nel caso dei biomarcatori di neuroimaging. In particolare è emersa una debole associazione con i livelli di beta amiloide e fosfo-tau liquorale, mentre sono state descritte correlazioni sia positive che negative con i livelli di tau liquorale. In questo senso, è bene ricordare che alla base della rilevazione della tau liquorale vi è un processo fisiopatologico meno lineare, che risente della fase di malattia, con un incremento del rilascio di tau nel liquor nelle fasi iniziali di malattia e poi un'inver-

sione della traiettoria nelle fasi più avanzate, quest'ultima probabilmente dovuta all'estesa morte neuronale e conseguente minor rilascio della proteina. Alla luce di quanto esposto, è stata riscontrata un'associazione positiva tra BPSD e tau liquorale nelle fasi iniziali di malattia, e invece un'associazione negativa nelle fasi più avanzate (12).

Conclusioni

In considerazione dell'impatto dei disturbi psico-comportamentali sul quadro clinico delle demenze, è importante segnalare come di recente sia emerso un ruolo per alcuni di essi sia nel processo diagnostico che nella predizione di malattia. Ripercorrendo la strada del lavoro effettuato sui deficit cognitivi, risulta oggi necessario un lavoro di fenotipizzazione clinica di specifici BPSD, ricercando sottodomini peculiari e strumenti capaci di coglierli attraverso l'intervista al caregiver. Parallelamente, al fenotipo clinico andranno associate, per aumentare il supporto delle evidenze, modificazioni di specifici biomarcatori, ad esempio di natura umorale, morfologica, o neurofisiologica. In quest'ottica, i disturbi comportamentali del sonno REM, supportati dal correlato polisonnografico, sono già stati inclusi tra i criteri diagnostici principali della DLB e sono stati identificati come fattore di rischio di conversione verso una alfa-sinucleinopatia (tasso di conversione 6.3% per anno, 73.5% dopo 12 anni) (22). Essi possono rappresentare un prototipo di ricerca da applicare anche per altri disturbi psico-comportamentali nelle demenze.

Bibliografia

1. World Health Organization (2019). Dementia. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia> (accessed September 19, 2019)
2. McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., and Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group Under the Auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34(7), 939-944.
3. Phan, S. V., Osae, S., Morgan, J. C., Inyang, M., and Fagan, S. C. (2019). Neuropsychiatric Symptoms in Dementia:

- Considerations for Pharmacotherapy in the USA. *Drugs R&D*, 19(2), 93-115.
4. McKeith, I., and Cummings, J. (2005) Behavioural changes and psychological symptoms in dementia disorders. *Lancet Neurology*, 4(11), 735-742.
 5. Scarmeas, N., Brandt, J., Albert, M., Hadjigeorgiou, G., Papadimitriou, A., Dubois, B., et al. (2005). Delusions and hallucinations are associated with worse outcome in Alzheimer disease. *Archives of neurology*, 62(10), 1601-1608.
 6. Poulin, S. P., Bergeron, D., and Dickerson, B. C. (2017). Risk Factors, Neuroanatomical Correlates, and Outcome of Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 60(2), 483-493.
 7. Rascovsky, K, Hodges, J. R., Knopman, D, Mendez, M. F., Kramer, J. H., Neuhaus, J., et al. (2011). Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*, 134(9), 2456-2477.
 8. McKeith, I. G., Boeve, B. F., Dickson, D. W., Halliday, G., Taylor, J. P., Weintraub, D., et al. (2017). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*, 89(1), 88-100.
 9. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol*, 2014;13(6):614-629.
 10. Palmer, K., Di Iulio, F., Varsi, A. E., Gianni, W., Sancesario, G., Caltagirone, C., et al. (2010). Neuropsychiatric predictors of progression from amnesic-mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: the role of depression and apathy. *Journal of Alzheimer's Disease*, 20(1), 175-83.
 11. Aalten, P., Verhey, F. R. J., Boziki, M., Brugnolo, A., Bullock, R., Byrne, E. J., et al. (2008). Consistency of neuropsychiatric syndromes across dementias: results from the European Alzheimer Disease Consortium. Part II. Dementia and geriatric cognition disorders, 25(1), 1-8.
 12. Cotta Ramusino M., Perini G., Vaghi G., Dal Fabbro B., Capelli M., Picascia M., et al. (2021). Correlation of Frontal Atrophy and CSF Tau Levels With Neuropsychiatric Symptoms in Patients With Cognitive Impairment: A Memory Clinic Experience. *Front Aging Neurosci*, 13:595758.
 13. Perini G., Carlini, A., Pomati, S., Alberoni, M., Mariani, C., Nemni, R., et al. (2016). Misidentification Delusions: Prevalence in Different Types of Dementia and Validation of a Structured Questionnaire. *Alzheimer Disease and associated disorders*, 30(4), 331-337.
 14. Cummings, J. L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D.A., and Gornbein, J. (1994). The neuropsychiatric inventory. *Neurology*, 44(12), 2308-2314.
 15. Cummings J. (2020). The Neuropsychiatric Inventory: Development and Applications. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 33(2):73-84.
 16. Boublay, N., Schott, A. M., and Krolak-Salmon, P. (2016). Neuroimaging correlates of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a review of 20 years of research. *European journal of neurology*, 23(10), 1500-1509.
 17. Boublay, N., Bouet, R., Dorey, J.-M., Padovan, C., Makaroff, Z., Fédérico, D., et al. (2020). Brain Volume Predicts Behavioral and Psychological Symptoms in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease*, 73(4), 1343-1353.
 18. Rodrigues, J., Müller, M., Mühlberger, A., Hewig, J. (2018). Mind the movement: Frontal asymmetry stands for behavioral motivation, bilateral frontal activation for behavior. *Psychophysiology*, 55(1).
 19. Scheltens, P., Leys, D., Barkhof, F., Huglo, D., Weinstein, H. C., Vermersch, P., et al. (1992). Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 55(10), 967-972.
 20. Koedam E. L. G. E., Lehmann M., van der Flier, W. M., Scheltens, P., Pijnenburg Y. A. L., Fox, N., et al. (2011). Visual assessment of posterior atrophy development of a MRI rating scale. *European radiology*, 21, 2618-2625.
 21. Van der Flier, W. M., and Scheltens, P. (2018). Amsterdam Dementia Cohort: Performing Research to Optimize Care. *Journal of Alzheimer's disease*, 62(3), 1091-1111.
 22. Postuma, R. B., Iranzo, A., Hu, M., Högl, B., Boeve, B. F., Manni, R., et al. (2019). Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder: a multicentre study. *Brain*, 142(3):744-759.

Gender segregation in vocational educational training: a preliminary descriptive study in southern Spain

Juan José Maldonado Briegas¹, Ana Isabel Sánchez Iglesias², Sonia Brito-Costa^{3,5,6}, Antonio Citarella⁴, Florencio Vicente Castro^{1*}

¹University of Extremadura, Spain - *E-mail: fvicentec@gmail.com; ²University of Burgos, Spain; ³Polytechnic of Coimbra, Applied Research Institute (I2A), Portugal ⁴Research of INFAD, Spain; ⁵Polytechnic of Coimbra, Human Potential Development Center (CDPH), Portugal; ⁶Polytechnic of Coimbra, Coimbra Education School, Research Group in Social and Human Sciences, Portugal

Abstract. This work aims to explore gender segregation in vocational educational training (VET) using a large dataset from Extremadura region in the south-west of Spain. Gender segregation was examined for eight years (2011-2019) considering enrollments in VET by male and female students. An observational design was utilized in order to evaluate features and trend in time series of gender segregation in Extremadura region. Data were provided by official database of “Junta of Extremadura” by respecting privacy and confidentiality of participants. Results show that enrollments in VET are led by traditional choices from male and female students denoting, therefore, a strong gender segregation in VET for this region of Spain. Female students prefer principally female-typed occupational training as health and sociocultural services while a minimum of enrollments may be observed in male-typed occupational training as – for example – electricity and mechanics. Findings suggest that higher effort are needed in order to reduce these segregated patterns of enrollments in VET for women with –consequently– segregated choices in the labor market for them. This study may be considered a descriptive picture of gender segregation in occupational training in Extremadura, and it should open a more in-depth investigations in order to understand how and why gender segregation is perpetrated with the aim of indicating possible solutions in order to contrast these deleterious habits picking-up women in traditional gendered education and occupations.

Keywords: gender segregation in education, vocational educational training, gender segregation in the labor market

SEGREGACIÓN DE GÉNERO EN LA FORMACIÓN EDUCATIVA PROFESIONAL: UNO ESTUDIO DESCRIPTIVO PRELIMINAR EN EL SUR DE ESPAÑA

Resumen. Este trabajo tiene como objetivo explorar la diferencia de género en la formación profesional (FP) utilizando un gran conjunto de datos de la región de Extremadura en el suroeste de España. La segregación de género se examinó durante ocho años (2011-2019) considerando las matriculaciones en FP de estudiantes hombres y mujeres. Se utilizó un diseño observacional para evaluar características y tendencias en series de tiempo de segregación de género en la región de Extremadura. Los datos fueron proporcionados por la base de datos oficial de la “Junta de Extremadura” respetando la privacidad y confidencialidad de los participantes. Los resultados muestran que las matriculaciones en FP están lideradas por elecciones tradicionales de estudiantes masculinos y femeninos, lo que denota, por tanto, una fuerte segregación de género en la FP para esta región de España. Las estudiantes prefieren la formación ocupacional principalmente femenina como “servicios de salud” y “socioculturales”, mientras que se puede observar un mínimo de matrículas en la formación ocupacional de tipo masculino como, por ejemplo,

“electricidad” y “mecánica”. Los resultados sugieren que se necesita un mayor esfuerzo para reducir estos patrones segregados de matriculación en la FP para las mujeres con opciones, consecuentemente, diferenciadas en el mercado laboral para ellas. Este estudio puede considerarse un marco descriptivo de la segregación de género en la formación ocupacional en Extremadura, y debería abrir una investigación más profunda para comprender cómo y por qué se perpetra la segregación de género con el objetivo de indicar posibles soluciones para contrastarlas. hábitos deletéreos que atraen a las mujeres en la educación y ocupaciones tradicionales de género.

Palabras clave: diferencia de género en la educación, formación educativa profesional, segregación de género en el mercado laboral, formación profesional (FP)

SEGREGAZIONE DI GENERE NELLA FORMAZIONE PROFESSIONALE: UNO STUDIO DESCRITTIVO PRELIMINARE NEL SUD DELLA SPAGNA

Riassunto. Questo lavoro mira a esplorare la segregazione di genere nella formazione professionale (FP) utilizzando un ampio set di dati dalla regione dell'Estremadura nel sud-ovest della Spagna. La segregazione di genere è stata esaminata per otto anni (2011-2019) considerando le iscrizioni all'IFP di studenti e studentesse. È stato utilizzato un disegno osservazionale per valutare le caratteristiche e l'andamento nelle serie temporali della segregazione di genere nella regione dell'Estremadura. I dati sono stati forniti dal database ufficiale della “Junta of Extremadura” rispettando la privacy e la riservatezza dei partecipanti. I risultati mostrano che le iscrizioni all'IFP sono guidate da scelte tradizionali tra studenti maschi e femmine che denotano, quindi, una forte segregazione di genere nell'IFP per questa regione della Spagna. Le studentesse preferiscono principalmente la formazione professionale di tipo femminile come servizi sanitari e socioculturali, mentre si può osservare un minimo di iscrizioni nella formazione professionale di tipo maschile come, ad esempio, elettricità e meccanica. I risultati suggeriscono che sono necessari maggiori sforzi per ridurre questi modelli segregati di iscrizioni all'IFP per le donne con scelte -di conseguenza- segregate nel mercato del lavoro per loro. Questo studio può essere considerato un quadro descrittivo della segregazione di genere nella formazione professionale in Extremadura, e dovrebbe aprire un'indagine più approfondita per capire come e perché si perpetra la segregazione di genere con l'obiettivo di indicare possibili soluzioni per contrastare questi abitudini deleterie che raccolgono le donne nell'istruzione e nelle occupazioni di genere tradizionali.

Parole chiave: segregazione di genere nell'istruzione, formazione professionale, segregazione di genere nel mercato del lavoro

Introduction

Discrimination against women find its strongest issue in preventing them to freely expressing their potential in the labor market. Indeed, the principal fear of possessive men is that women could explore financial independence at work also experiencing also escaping to the traditional role of “domestic slaves” (8, p.30) that obscurantist masculinity ideology and extreme conservative capitalism would assign them. At academic level, traditional psychological and sociological theoretical perspective (5;11) regarding role of women in family and work stressed the functionality - and therefore the

good - of rigorous distinction of roles in marriage with women assigned to homework and childcare or involved in part-time and gendered segregated jobs. Diversely, contemporary views of family and work for women rooted in multiple roles theoretical framework supported by empirical findings reversed traditional view highlighting the beneficial making of multiple roles in terms of physical health, mental health, stability of marriage and happiness for families (1). In this regard, Barnett and Hyde (1) claim that “multiple roles and - in particular, employment for women and family involvement for men - are beneficial. Whereas functionalist theories (and past folk wisdom) predicted that women's educational

attainments and employment would threaten marital stability as well as women's chances of being married, the reverse now seems to be true (p. 785). This claim is universally agreed in western country where women can explore work patterns and consequently freedom and emancipation. However, two problems dramatically fight against a complete participation to the labor market for women. First, women often have lower possibility to gain money and reach career goals as men and, second, women are still clustered in occupational paths strongly linked to traditional "women jobs" (16). In scientific research the first was called vertical gender segregation in the labor market and the second horizontal gender segregation in the labor market. Gender segregation in the labor market encountered wide attention in published works (e.g. 2; 3; 7; 13). These two problems are still spread in all western countries determining a serious challenge to complete equity for women and man in the society.

Among several causes of gender segregation in the labor market one very important raise in the linking relationship with educational attainment of women. Research showed that gender segregation in the labor market begin in women's choices for their educational training. However, if general education and higher education seem reflect lesser gender segregation with women increasingly performing better results compared to men and consequently obtaining high-prestigious career paths, vocational and educational training (VET) continue to be strongly characterized by gender segregation in many European countries (14). Cause of gender segregation in education raise to sociological and economic factors but also could be determined by features of institutional educational systems across countries. Van de Werfhorst (15) found that in the choices of post-secondary education daughters living in low socio-economic status families tend to enroll in gendered academic courses compared to high socio-economic status daughters. In VET, among numerous several theoretical approaches that, although focusing on occupational gender segregation, found strong linkages with education and, in particular, with occupational training, three we consider more appropriate for the purpose of our study focused on gender segregation in VET. Heiniger and Imdorf (6) indicated firstly the more prevalent approach based on studies grounded on gender

socialization theory "assuming that gender segregation is a result of gender stereotypical role models that become internalized in the process of socialization" (p. 2). Second, authors considered the economic perspective of human capital whose gender segregation would be the results of a rationale free choice of women based on the cost-benefits analysis. Finally, the topic of their paper was as differences in institutional systems of VET across countries could affect significantly the process of nutriment and perpetration of gender segregation in VET that, jointly to the previous socio-economic factors in turn is transmitted to the labor market. In this regard, Heinger and Imdorf (6) showed as two different philosophies of vocational educational training of two European countries (Switzerland and Bulgaria) generate different amount of gender segregation in education and occupation. Indeed, in Swiss system in which the vocational principle is stronger gender segregation is higher but produce a very efficient economic return in term of employment both for male and female. In this regard, women follow a rationale economic choice that is positive pragmatically despite it does not contrast gender segregation. In Bulgaria, where past socialist policies highlighted the full occupation of women a sociological perspective seems prevalent with a VET system based higher on general education and lesser in vocational principle. The result is a lower rate of gender segregation in VET and labor market but a lower efficient economic performance with women lesser employed or no directly employed in the fields of their occupational training.

It's obvious therefore that gender segregation in occupational training needs to a several reflections because of these multiple factors determinant it and contrasting in some cases with financial interests of women. A point very important is the contextual features of gender segregation that obligate research to focusing and eventually comparing different countries of region.

Based on these theoretical considerations, this study aims to preliminarily explore in a descriptive way gender segregation in VET as it occurs or not in a Southern Autonomic Region of Spain, specifically Extremadura. Vocational educational training has interested since many years political debate in Spain due to the very high rate of youth employment and drop out among students. In their evaluation of VET in

Andalusia, Pozo-Llorente and Poza-Vilches (12) offer an introductory synthesis of VET system in Spain. After the economic crisis in the 2012, Spain government launched a reform of VET grounded on German dual system. Briefly, VET in Spain currently “is structured into two subsystems: vocational training within the educational system (vocational training cycles) and vocational training for employment (certificates of professionalism), both referred to the same Catalogue of Professional Qualifications, but dependent on two different Administrations” (p.5). The theoretical approaches basing this dual system arise to competency-based-learning and work-based-learning. The main goal is to provide students to skills and competencies immediately tested in the labor market through work training that participate actively to the occupational training. The authors stressed the strengths of this system in Andalusia, highlighting “agency” as main positive outcomes resulted after their qualitative analysis with teachers. In particular, “professional insertion” and “motivation” have been the two more important features of positive effects of Dual VET in Andalusia. Therefore, Spanish Dual VET seems to result stimulating for students to entry in the labor market, although a wide debate continues to occur in academic and political field for the opportunity to improve this system due to this feature of “imported” model to a very socio-culturally different geographic region of Europe as North and Centre-European countries.

If, thus, Dual VET could be a solid tool in fighting youth unemployment, the problem of gender segregation does not be leave without adequate attention, especially because, as we noted above, literature showed that higher economically performing systems of VET reinforce gender segregation in occupational training and consequently in the labor market.

Our study is a tentative to explore gender segregation in Extremadura VET dual system by trying to answer to the following research questions:

- Does gender segregation in occupational training currently occurs in Extremadura VET?
- If gender segregation occurs, what is the trend along a period of 8 years measured by official enrollments.
- Is the trend increasing, decreasing or substantially without significant variation?

Method

Data

Data used for this investigation was obtained by official list of Extremadura autonomy region referring to enrollments in vocational educational training from 2009/2010 to 2018/2019. A total of 173877 (78876 male and 62638 female) students were enrolled in VET during this period. For the purpose of our study were excluded the first two years of courses as we haven't availability of gender differences in enrollments and some occupational training courses because of they weren't performed for the all 8 years considered by us. The final dataset comprised a total of 140925 students enrolled, 76957 male and 59738 female. In the male-typed occupational training a total of 59363 students (50864 male and 8499 female) were enrolled while in the female-typed occupational training comprised a total of 34457 of participants (29419 male and 5038 female). Finally, in the both gender-typed occupational training participants were 47105 with 20785 male and 26320 female.

Data analysis

In order to analyze gender segregation in VET we performed a number of descriptive statistical analysis for each gender-typed occupational. Firstly, we analyze and graphically represented enrollments' longitudinal frequencies providing separately results for male and female in (1) male-typed occupational training (Physical Activity; Agriculture; Building; Electricity; Energy; Mechanics; Informatics; Installation; House Furniture; Transport); (2) female-typed occupational training (Personal look; Health; Sociocultural services; Textile) and (3) mixed-typed occupational training (Administration and management; Business and Marketing; Imagine and Sound; Graphic Art; Tourism; Food Industry). Secondly, we analyze and graphically represented enrollments' longitudinal frequencies for all joint male-typed occupational training, female occupational training and mixed occupational training. Finally, we performed a number of time series in order to analyze increasing rate of enrollments for both gender and, therefore, more in depth analyze gender segregation in VET.

Results

In figure 1 are depicted male-typed enrollments in occupational training for female along 8 years. We can observe that some courses as physical activity and informatics see a discrete female participation while in very male-typed occupational training as electricity and mechanics enrollments for women indicated a strong gender segregation.

Figure 2 confirms this by showing enrollments in male-typed for male.

Figure 3 shows enrollments in female-typed occupational training for female. We can observe that enrollments in female-typed occupational training follow traditional occupational choices for female with higher enrollments compared to male (Figure 4). Uniquely health sector does not confirm this trend with good percentage of male enrollments.

In Figure 5-6 are depicted enrollments in mixed-typed occupational training. Results show no signi-

ficant differences for male and female confirming the previous ones and denoting that these differences may be mainly attributed to gender segregation in VET.

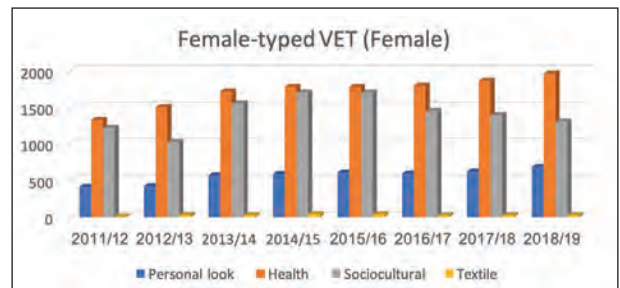


Figure 3: Enrollments in female-type VET for female

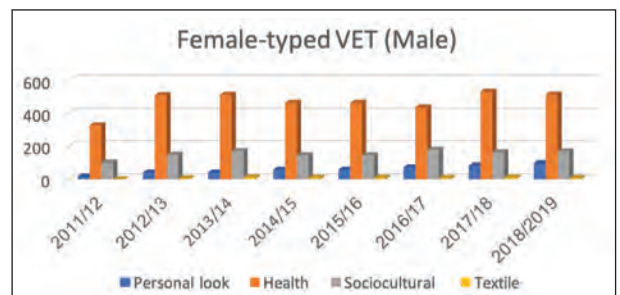


Figure 4: Enrollments in female-typed VET for male

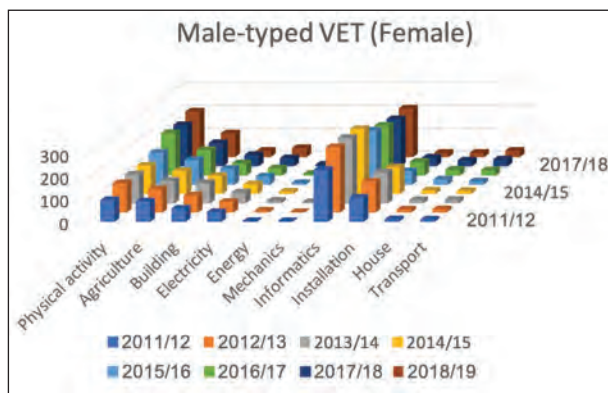


Figure 1: Enrollments in male-typed VET for female

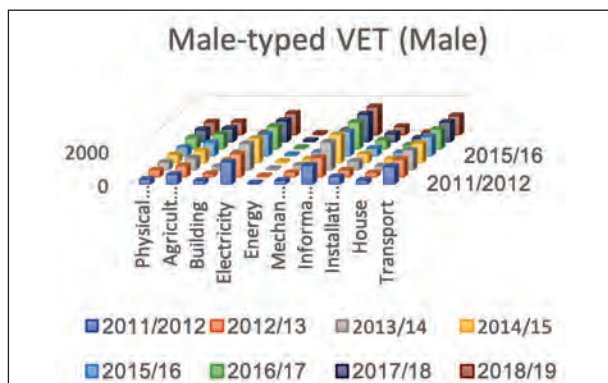


Figure 2: Enrollments in male-typed VET for male

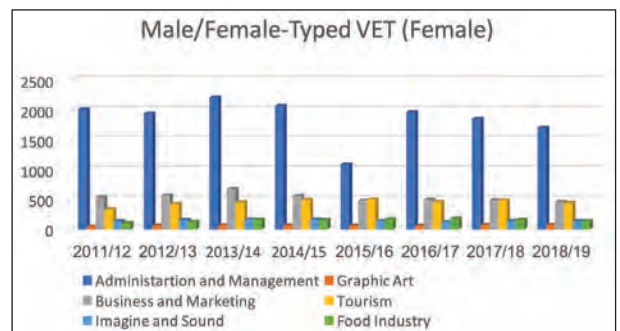


Figure 5: Enrollments in mixed-typed VET for female

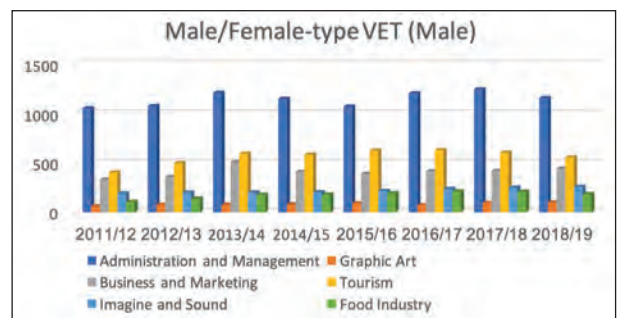


Figure 6: Enrollments in mixed-typed VET for male

Figure 7 shows trend in enrollments for male and female in female – typed occupational training. We can observe a strong increase for female after 2013 year. For male, results reveal an increasing trend but absolute values are generally low.

We can consider trend for female slowly more increasing in male-typed as depicted in Figure 8. However, absolute frequencies remain low and therefore gender segregated patterns seem really constant along time.

The second part of our empirical involve the creation of time series in order to analyze the amount of increasing for male and female enrollments in male-typed and female occupational training and enrollments in mixed-typed occupational training.

We realized graphics for depicting lines of increasing accounting cumulative sum of enrollments value in the 8 years of courses. Then, we computed the percentage of increase since the first year (2011-2012) to our final point of measurement. This, in order to establish if increase in enrollments is leaded by gender

segregated patterns.

Figure 9 shows increase in cumulative sum for female enrolled in male-typed occupational training.

We can observe a consistent increase in enrollments attesting to about 25% in the eight years.

In Figure 10 is depicted increased cumulative sum of enrollments for male in male-typed occupational training.

We can observe a consistent increase in enrollments attesting to about 23% in the eight years. This shows that although increase for women is slightly higher however gender segregation is not scratched since increasing is probably determined by general in-

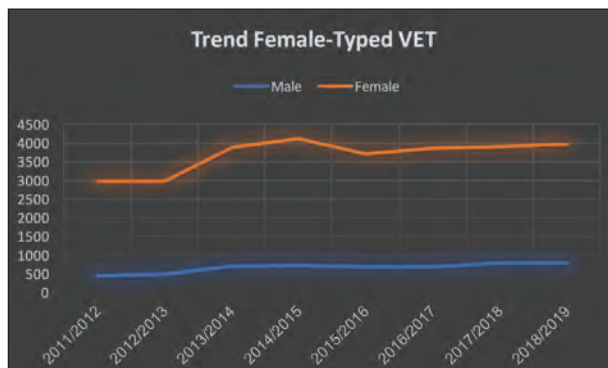


Figure 7. Trend enrollments female-typed VET

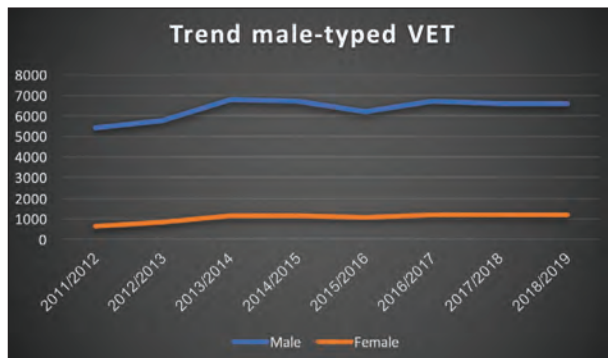


Figure 8. Trend enrollments male-typed VET

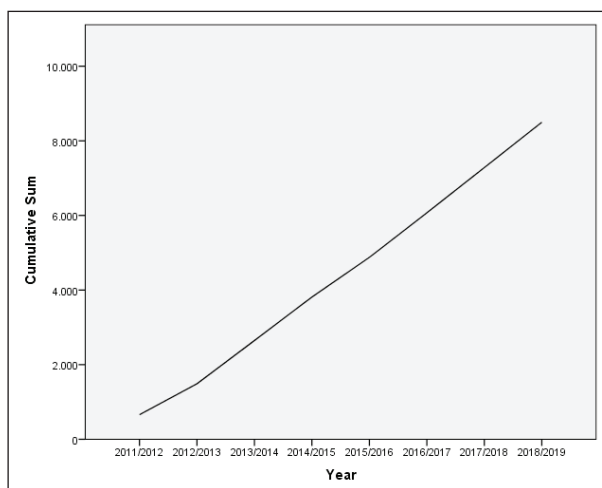


Figure 9. Increased cumulative sum of enrollments for female in male-typed VET

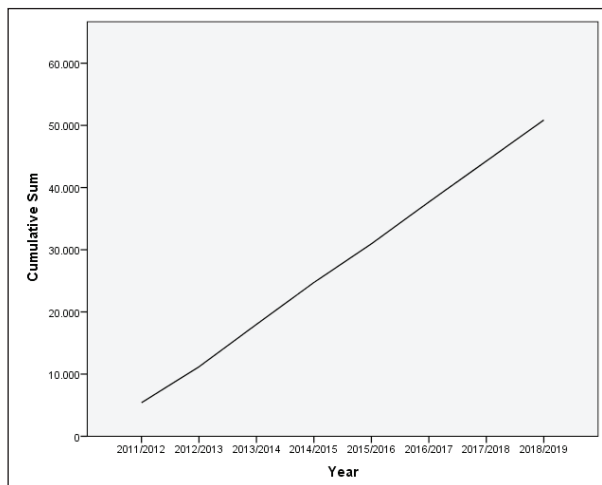


Figure 10. Increased cumulative sum of enrollments for male in male-typed VET

crease in enrollments in VET along years.

This may be confirmed observing time series for female-typed and mixed-typed occupational training.

Figure 11 shows results for female enrollments in female-typed occupational training.

We can observe a consistent increase in enrollments attesting to about 24% in the eight years.

Figure 12 shows instead enrollments for male in female-typed occupational training.

The percentage of increasing is attested in about 24% confirming our above mentioned claim indicating that increase is not determined by changes in gender segregated patterns but simply follow the general in-

crease in enrollment for VET.

This is finally confirmed observing time series for mixed-type occupational training.

Figure 13 shows increase in enrollments for female in mixed-typed occupational training.

The percentage increase of enrollments account for about 22%

In Figure 14 is depicted increased enrollments for female in mixed-typed occupational training. Finally, in Figure 15 we can observe enrollments for male in mixed-typed occupational training.

The increased enrollments percentage is attested on about 23%. Hence, also for mixed-typed

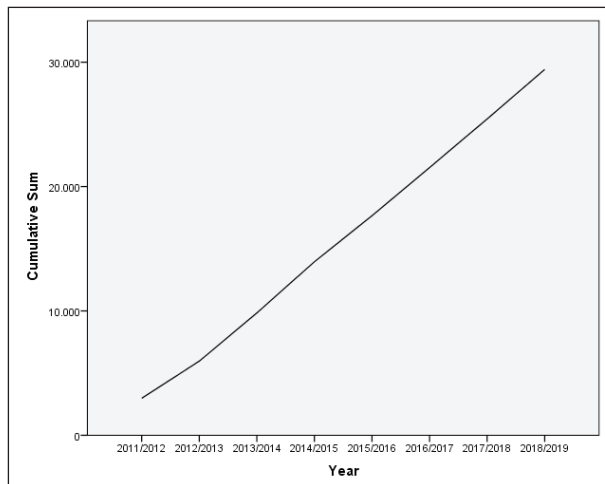


Figure 11. Increased cumulative sum of enrollments for female in female-typed VET

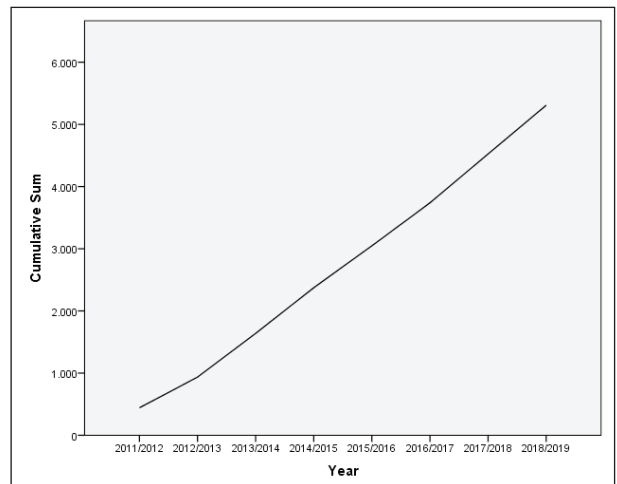


Figure 13. Increased cumulative sum of enrollments for male in female-typed VET

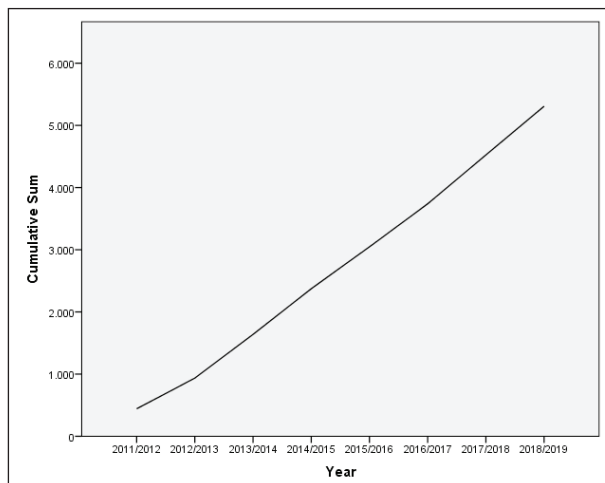


Figure 12 shows instead enrollments for male in female-typed occupational training.

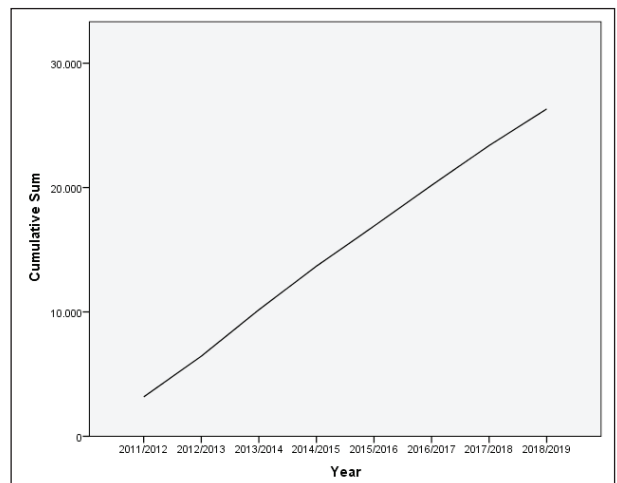


Figure 14. Increased cumulative sum of enrollments for female in mixed-typed VET

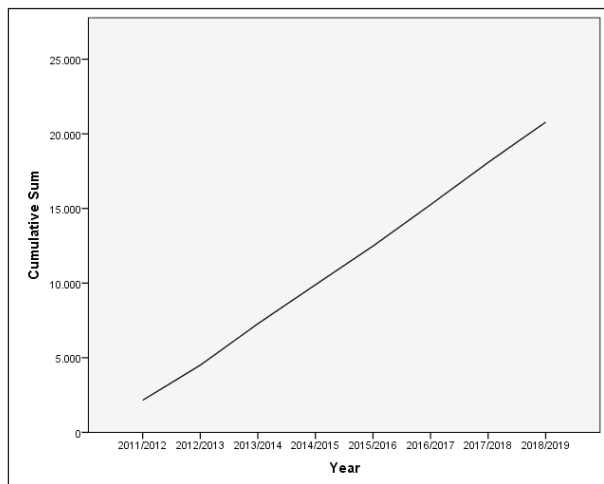


Figure 15. Increased cumulative sum of enrollments for male in mixed-typed VET

occupational training we can see the same trend of increasing patterns due to general increase in enrollments not at all indicating changes in gender segregated patterns in occupational training.

Discussion

Aim of this study was to explore gender segregation in occupational training analyzing a large dataset of enrollments in VET in Extremadura region along a period of 8 years. Results of our descriptive and time series analysis revealed that gender segregation occurs in a very strong way despite trend in enrollments recorded a significant increase of enrollments of women in male-typed occupational training. Indeed, analyzing in a comparative way men and women the increasing in rate of enrollments is due simply to a general attractiveness of VET for economic and occupational motives. This confirms that the Dual VET Spanish system could be a very useful tool in order to fight against unemployment and drop out, but for the purpose of our study its positive outcomes resulted insignificant. For this reason, our study may be very instructive only as a preliminary investigation. Indeed, if our findings showed that gender segregation occurs in Extremadura, they could be a simple report of a situation *de facto* if remain without a future investigation focusing on causes and features of this problem.

Two contrasting goals compete each other therefore, namely women employment and gender segregation. In this regard, Emerek (2008) noted “there is evidence that significant increases in female employment are likely to raise the level of segregation in the short and medium run. A temporary trade-off may therefore arise between the objective of raising women’s employment and that of favoring desegregation” (p.5). Thus, it seems only apparently a paradox that in some North and Centre European countries where the rate of employment of women is significantly higher the level of gender segregation is stronger. In this regard, our findings confirm this apparently paradox: women enrollments in VET grow and this has a positive impact in their occupational future or in motivation to search a job, but gender segregation continues to pervade their occupational careers. Therefore, it’s important to stress which root causes determine gender segregation and find solutions in order to contrast it because the simple higher job insertion of women is not enough. Among root causes of gender in the labor market that affect also educational choices for girls Emerek (4) identifies, for example, comparative biological advantages, under-investment in human capital (schooling or training), differential income roles, preferences and prejudices, socialization and stereotypes, entry barriers and organizational practices. Thus, an interdisciplinary effort in research and policies is needed to contrast them. Educational choices have a key role in this process indeed “the understanding of whether and how a particular gender-based structuring of the labor market occurs, and of how this process this segregation relates to the educational segregation, can help to minimize the possible undesirable impacts of gender disadvantage” (14, p.1).

Gender segregation in occupational training is not only a social problem for the complete freedom of women but also it has economic and psychological effects on them. Indeed, gender segregation is related to quality of job firstly in terms of underemployment and low wages. This in turn produces lower job satisfaction and it has an effect on subjective well-being especially in time of recession (8). Therefore, considering the current economic crisis due to Covid 19 pandemic we are expected to see a significant growth of gender segregation and consequently well-being for women. In this

regard, Lešková, & Uhál (9) noted “ One of the most significant consequences of the pandemic, which may arise from gender segregation, is the widening of the income gap between men and women”(p. 196).

We can conclude therefore that gender segregation in the labor market and in education will be a serious problem to face in the next years and vocational educational training needs a special attention, in this regard. Covid 19 has dramatically reduced opportunity for weaker people as women and the need of work could bring them to desert their freedom and will of real equality squashed by financial pressure and desire of security.

Limitations and Strengths

This study has a number of several limitations. The main pertain to the descriptive design of empirical section. In addition, we considered gender segregation without specifically analyze every field of occupational training. A more analytic of trend in fields of occupation would have permitted more accurate intuitions regarding the nature and root causes of gender segregation for future research. Despite these limitations our study can be very instructive to highlight the need of great attention to this problem in Spain. Indeed, the positive transition of this country towards a complete overcoming of gender disparities could be invalidated by the persistent gender segregation in occupational training, especially during this time of economic crisis. In addition, it's important to note that VET usually attract low socio-economic status women and segregation may surely increase their unequal access to labor market and well-being forcing them to a traditional gender role at work and in family life.

References

- Barnett R C, & Hyde J S (2001). Women, men, work, and family: An expansionist theory. *American psychologist*, 56(10), 781.
- Bettio F, Verashchagina A, Mairhuber I., Kanjuo-Mrčela A (2009). Gender segregation in the labour market: Root causes, implications and policy responses in the EU. Luxembourg: Publications Office of the European Union.
- Bloksgaard L. (2011). Masculinities, femininities and work—the horizontal gender segregation in the Danish Labour market. *Nordic journal of working life studies*, 1(2), 5-21.
- Emerek R (2008). Gender segregation in the labour market: roots, implications and policy responses in Denmark: Report to European Commission, Directorate-General for Employment, Social Affairs and Equal Opportunities, Unit G. 1. Publications Office.
- Erikson E (1968). *Identity: Youth and crisis*. New York: Norton.
- Heiniger M, Imdorf C (2018). The role of vocational education in the transmission of gender segregation from education to employment: Switzerland and Bulgaria compared. *Journal for labour market research*, 52(1), 1-21.
- Kameråde D, Richardson H (2018). Gender segregation, underemployment and subjective well-being in the UK labour market. *Human Relations*, 71(2), 285-309.
- Lenin VI, Zetkin K (1965). *On the emancipation of women*. Moscow: Progress Publishers.
- Lešková L, Uhál M. (2020). The effects of covid-19 on the labour market and gender segregation with regard to helping professionals working in the field of social services expert articles.
- Maldonado-Briegas JJ, Castro FV, Lucchese F (2017). Study of intelligence and entrepreneurial skills in political and social leaders: Success stories in extremadura (Spain). *Confinia Cephalalgica Volume 27, Issue 2, Pages 57 – 64*. 2017
- Parsons T (1949). The social structure of the family. In R. N. Anshen (Ed.), *The family: Its function and destiny* (pp. 173-201). New York: Harper
- Pozo-Llorente, MT, Poza-Vilches, MDF (2020). Evaluation of Strengths of Dual Vocational Educational Training in Andalusia (Spain): A Stake on the Future. *Education Sciences*, 10(12), 392.
- Smyth E, Steinmetz S. (2008). Field of study and gender segregation in European labour markets. *International Journal of Comparative Sociology*, 49(4-5), 257-281.
- Valentová M, Šmídová I, Katrňák, T (2007). Gender Segregation in the Labour Market Placed in the Context of Educational Segregation: Cross-National Comparison.“. *Sociológia/Slovak Sociological Review*, 39(3), 214-244.
- van de Werfhorst, HG (2017). Gender segregation across fields of study in post-secondary education: Trends and social differentials. *European Sociological Review*, 33(3), 449-464.
- Waite, LJ (1981). US women at work. *Population Bulletin*, 36(2), n2.

Extreme ethical altruism in medicine. A forgotten case

Maria Carla Garbarino

Università di Pavia, Sistema Museale di Ateneo, Museo per la Storia dell'Università - E-mail: mariacarla.garbarino@unipv.it

Riassunto: La professione medica è sempre stata piena di minacce mortali, come ci ricordano anche i recenti eventi legati alle epidemie di Covid-19. Alcune vicende che sono entrate a far parte della storia della medicina ci raccontano come, di fronte a questi rischi, ci siano stati medici capaci di agire con grande altruismo e abnegazione, mettendo da parte se stessi per salvare vite. Il ricordo di questi uomini di valore merita di essere mantenuto vivo.

Parole chiave: Edoardo Porro, François Frédéric Cintrat, taglio cesareo, difterite

Abstract: The medical profession has always been full of deadly threats, as the recent events related to the Covid-19 epidemics also remind us. Some events that have become part of the history of medicine tell us how, in the face of these risks, there were doctors capable of acting with great altruism and self-denial, putting themselves aside to save lives. The memory of these men of worth deserves to be kept alive.

Key words: Edoardo Porro, François Frédéric Cintrat, caesarean section, diphtheria

Resumen: La profesión médica siempre ha estado llena de amenazas mortales, como también nos recuerdan los recientes acontecimientos relacionados con las epidemias de Covid-19. Algunos hechos que han pasado a formar parte de la historia de la medicina nos cuentan cómo, ante estos riesgos, ha habido médicos capaces de actuar con gran altruismo y abnegación, poniendo su salvación en un segundo plano para salvar vidas. La memoria de estos hombres valiosos merece mantenerse viva.

Palabras clave: Edoardo Porro, François Frédéric Cintrat, seccion de cesárea, difteria

Extreme ethical altruism in medicine. A forgotten case

The medical profession has always been rife with deadly threats, especially during the epidemic diseases, as the recent Covid-19 outbreak reminds us.

The history of medicine bears witness to events in which doctors forced themselves to outline in a few decisive moments the boundaries between the duty to do everything possible for the patient's life and their own safety. Sometimes, with great self-denial – we

could say also with great heroism – some doctors have made choices that have overshadowed the protection of their own health, certainly arousing admiration but also legitimate doubts in the community of colleagues about the appropriateness of such extreme acts.

A surgical instrument preserved in the Museum for the history of Pavia University recalls one of these stories. It is actually a material testimony of two dramatic events that had among the protagonists two doctors, both of whom died of an illness contracted in the exercise of the profession.

The instrument is the “Cintrat’s *serre noeud*” – from the name of the French surgeon who had developed it.

It was a tool for making ligatures to stop bleeding and it was used in Pavia in April 1876 by the obstetrician Edoardo Porro during a life-saving operation that constituted a turning point in the history of obstetrics and, in particular, in the history of caesarean section. Porro had become full professor of obstetric clinic in 1875, and he was head of the maternity division. He had been in Pavia for five months when a young woman, the 25-year-old Giulia Cavallini, who had reached her eight month of pregnancy and was therefore close to giving birth, was hospitalized in the obstetric clinic of the San Matteo hospital in Pavia. However, the girl had a narrow and deformed pelvis due to rickets, a situation that foreshadowed the impossibility of a natural childbirth. The pregnancy was now too advanced for an early birth and even an embryo surgery would certainly have killed, in addition to the child, the mother, condemned to die of infection. The only way forward therefore seemed to resort to a caesarean section that might have saved at least the child but which up to that moment constituted an almost certain sentence for the mother.

However, Porro, had begun to design a new type of caesarean section. He was inspired by the positive results obtained in other gynaecological operations of the laparotomic type, and by the results obtained by the famous French surgeon Jules Émile Pean, who had been successful in ovarian amputations performed in cases of various pathologies. Porro had come to the

conclusion that the uterus left in place was the source of the tragic consequences that led to death the women subjected to caesarean section, allowing the entry of septic processes and constituting the source of serious bleeding. Removal of the uterus and ovaries, therefore, could have avoid complications. On the advice of a colleague, the physiologist Eusebio Oehl, he had performed the surgery on animals and the results strengthened his idea.

Faced with the dramatic situation of the new patient, after a consultation with other colleagues, Porro decided to submit her to the operation he had planned.

After making the cut and extracting a baby in good health, Porro then proceeded to remove the uterus and ovaries, using the “Cintrat’s *serre noeud*” to avoid the risk of bleeding. The instrument essentially consists of a metal cannula, which contains and allows you to tighten as desired a steel wire loop. Using this instrument, Porro was able to take the stump left by the removal of the uterus and ovaries out of the abdominal cavity, avoiding the risk of bleeding and infection (1, 2, 3). The young mother survived and called her daughter Maria Alessandrina Cesarina to remember the intervention that have saved them both.

Porro died in 1902, due to the syphilitic nephritis that he had contracted in the operating room in 1871, performing an obstetric reversal - a manual maneuver implemented to act on the presentation of the foetus so that it became favourable to childbirth - on a woman suffering from syphilis. At that time this was a type of bare-handed procedure (rubber gloves were only introduced in 1889 by US surgeon William Stewart Halsted) and Porro, injured in a hand, contracted the disease that would slowly kill him.

François Frédéric Cintrat, the surgeon who had developed the instrument used by Porro, also died of a disease contracted in the operating room. Born in a village in the Loire valley (Chenonville or La Bourdinière-Saint-Loup) in 1829, he graduated in medicine in Paris, on November 21, 1855 with a thesis on a scurvy epidemic (4); then he practiced in Paris, where he also worked as a collaborator of Jules Émile Pean, for whom he developed several surgical instruments (5). He was also specialized in tracheotomy, an intervention that was practiced frequently (and to which intubation interventions would gradually be added) to



Figure 1. Cintrat’s *serre noeud*, University History Museum, University of Pavia

allow patients to breathe, in the most severe cases of diphtheria, the disease that at the time was the terror for all parents.

It was one of these interventions that caused the doctor's premature death, which took place in Paris on April 6, 1877, due to diphtheria contracted by a little 8-year-old patient (6, 7, 8). Cintrat had performed a tracheotomy on the child, who was about to choke to death. But, once the tube was inserted into the incision, the doctor realized that it was necessary to clear the respiratory tract by sucking through the tube the material that obstructed it. An extremely dangerous operation, given the contagiousness of diphtheria.

Realizing that he had probably contracted the disease, Cintrat immediately asked to his wife and his three children to move away from their home to avoid contagion. Many doctors, including Pean himself, rushed to his bedside but Cintrat died after five days of slow suffocation. The newspapers of the time testify to the great condolences for his death. However, the British medical journal, reporting a few days later the news of the death of another doctor (Loius Carrère) in similar circumstances, raised some questions about the appropriateness of the surgical method used by the two surgeons. «It is impossible not to regret – wrote the author of the unsigned note – most bitterly this lamentable sacrifice of life, and we cannot but think that the risk involved in the proceeding described is sometimes needlessly incurred. It is no doubt necessary in some cases, but only very rarely, and would be

so less frequently if surgeons would perform tracheotomy more deliberately and, in the case of a child, operate above the thyroid cartilage instead of below it» (6). These are undoubtedly legitimate doubts that, however, do not diminish the great generosity of the gesture made.

Cintrat was buried in Monmartre (Paris), where he was portrayed in a terracotta medallion made by Pierre Gourdel in 1879. In 2009, his tomb, fallen into a state of neglect, was removed and his remains were transferred to the municipal ossuary (information obtained by Philippe Quillent, Adjoint à la Conservatrice, Cimetière Montparnasse and annexes). In addition to his eponymous name, his story deserves to be known.

References

1. Mazzarello P. E si salvò anche la madre. L'evento che rivoluzionò il taglio cesareo, Torino: Bollati Boringhieri, 2015.
2. Mazzarello P. An opening for the life. In: Capogna G.ed., Anesthesia for cesarean section, Springer: Cham – Switzerland, 2017, pp. 1-8.
3. Porro's operation. *Am J Obstet Dis Women Child* 1881, 14:421-25.
4. Cintrat F. F. Relation d'une épidémie de scorbut, observée à l'hôpital du Gros-Cailou, Paris: Rignoux, Imprimeur de la Faculté de Médecine, 1855.
5. Pean J.é. Hystérotomie: de l'ablation partielle ou totale de l'utérus par la gastrotomie, 1873.
6. *British Medical Journal* 1877 1: 555.
7. *Faits divers. Journal de Monaco* 1877, 17 Avril.
8. *Le Gaulois: littéraire et politique* 1877,10 Avril.

Ecological rationality: relational abilities and the post-decisional value of logical reasoning

Sofia E. Walters

Scuola Normale Superiore, Pisa - E-mail: sofia.walters@sns.it

Abstract: In this article I introduce the thesis that logical reasoning has a particularly important function as a confidence-boosting device, which acts after a decision has been made and is strictly linked with environmental features of ecological reasoning contexts. To analyse and support this thesis I first argue for the need for a better explanation of the evolutionary functions of reasoning, in light of the *bounded rationality* program and what I call *restricted reasoning* (as opposed to *limited reasoning*). Then, in order to show why it is important to focus on the post-decisional value of reasoning specifically, I briefly introduce my reading of the dual cognitive system developed by D. Kahneman. After having discussed the most influential theories on the evolutionary function of reason, I make my claim about how the development of several relational abilities is both presupposed by this model and a consequence of it.

Key words: confidence-boosting, ecological rationality, bounded rationality, relational abilities, logical reasoning, restricted reasoning, responsibility-sharing, cognitive miser

Introduction: bounded rationality and the cognitive miser.

The term “bounded rationality” was introduced by the economist H. Simon in his seminal work “A Behavioral Model of Rational Choice”¹ in order to paint a clearer picture of how human rationality and the human decision process work. Before the introduction of this notion, decision theory was constructed around

the so-called “maximising thesis” (MT), which describes how abstract entities *ought* to make decisions in order to maximise their gain in a variety of situations.

(MT): the goal for a decision maker is maximising the result of a choice by evaluating the possible alternatives that are available and using the proper rules to determine the best possible strategy to obtain that result

The main idea behind (MT) is that only an agent who follows this guideline can be considered rational:

1 - SIMON 1955.

any other behaviour, being intrinsically irrational, cannot be considered acceptable or normative in any way. As shown, (MT) is comprised of three different sub-thesis:

- 1) the goal is to maximise the possible outcome of a choice (in terms of gain that a reasoner can achieve from an action);
- 2) in trying to achieve the selected goal the reasoner needs to evaluate all the logically possible strategies and all the information that is available;
- 3) reasoners need to adhere to rules, specifically rules from game and probability theory and logic, to evaluate the alternative strategies.

All three these sub-thesis are essential in defining the meaning of (MT), but the introduction of bounded rationality has shown that not all of them are intrinsically necessary to define a behaviour as rational. In particular, the last three decades of research in economy, psychology and practical philosophy have clearly demonstrated that humans do not reason and make decisions like abstract models claim they should, favouring quick and flexible strategies over long and mechanical ones. This is perfectly captured by the intuition that humans are to be defined as *cognitive misers*: our computational, mnemonic and logical abilities and resources are limited and we are regularly out-performed by a variety of artificial intelligences. Examples of this phenomenon can be found in activities notoriously mechanical-bound, such as strategic games (e.g. chess) and calculations, but also in more surprising fields, e.g. language and image detection². To overcome these limitations, humans adopt strategies that trade accuracy for ease, and are simply *good enough* when they need to be.

Bounded rationality is the study of how human rationality can be described and defined within the realm of human cognition and capability: it tells us what is *humanly rational*, given the bounds of our cognition. Adopting this kind of consideration on rationality has driven researchers to reconsider the role of (MT): is it still possible to consider someone rational when humans so clearly trespass the limits imposed by (MT) on rational behaviour? In other words, is it possible to

consider bounded rationality as not only good-enough, not only good-enough, but, rather, properly rational?

To solve this kind of questions Simon introduced the notion of *satisficing* (a port-manteau of the verbs “to satisfy” and “to suffice”). A reasoning strategy is satisficing (albeit maybe not optimal) if it satisfies a particular goal and is sufficient in a specific context, where not all the information available might be considered. For this reason, (MT) can be modified in a weaker version, i.d. the Satisficing Thesis (ST):

(ST): a decision maker needs to reach a goal that is *good enough*, by evaluating the possible alternatives that are *easily available*, i.e. within the reach of her abilities, and using some *criteria* to determine the strategy that is most *appropriate* in that particular context.

(ST) seems quite reasonable, given that it should describe agents that are inherently limited. The problem of whether we usually follow (MT) or (ST) thus becomes uninteresting. However, there is still a question of whether we really *should* follow (ST). Simon’s approach tells us that bounded rationality is a rationality that pertains to limited beings, and thus is not *true* rationality: we might have good enough intuitions, but we should look up to (MT) as the only standard of rationality (which we can never reach). The decision to uphold (MT), even if cognitively unobtainable, has philosophical significance because it is rooted in some very strongly held notions on the normative structure of our reasoning and of our knowledge. In particular, within the philosophical research in logic and epistemology, the need to keep (MT) as a standard comes from the decision to focus mainly on deductive reasoning, modeled with the very clear rules of classical logic. The aim of logicians is to adopt mathematical rigor as the rule on what is to be called good reasoning. On the other hand, omniscience (and, therefore (MT)) has influence on epistemology because this line of research is continuously riddled with sceptical questions (e.g. how could it be possible to have knowledge when there is nothing one can be completely sure of?). In order to eliminate these sceptical claims, epistemology has focused on the concept of justification, which is supposedly what leads our true beliefs to become pro-

² - An example could be that of deep learning AI used to detect melanomas at an expert level, as shown in SOENKSEN et. al. 2021.

per knowledge³. It follows that, in epistemology, (MT) becomes an imperative: all available information must be considered because within this information there might be some that render us susceptible to sceptical observations.

The philosophical approach on the matter, then, seems quite straightforward: we make use of (ST), but our goal should be to use (MT). However, with the contamination of approaches that follows from an interdisciplinary look on phenomena, recently there has been an interesting shift in how the problem has been considered. The introduction of experimental work on human reasoning and decision making has given rise to a heated debate, which, in turn, has triggered the so-called “rationality wars”, i.e. theoretical discussions on whether humans can be considered truly rational. All the authors involved in these theoretical wars are proponents of the bounded approach on rationality, but in my opinion they have a radically different way of interpreting the term “*bounded*”. In particular, I call one group that of the proponents of “*limited rationality*”, and their counterparts as those of “*restricted rationality*”. For the purpose of this article, I believe it is interesting to mention these approaches because they have a strikingly different way of understanding the evolutionary functions of reasoning.

Limited rationality: two levels of reasoning

D. Kahneman has been the most prominent proponent of the approach that I call “limited rationality”: in his opinion⁴ there is a profound difference between rational behaviour, which is very rarely exhibited by humans, and irrational behaviour, which is to be found in our everyday reasoning strategies. With A. Tversky, Kahneman has first become known for his experiments proving that humans are consistently victims of reasoning biases and, therefore, are usually prone

to accept information based on criteria of availability and relevance, rather than because of actual structured reasoning. The model developed by Kahneman to describe this phenomenon is that of dual reasoning: our cognitive processes can be divided into *intuition* and *reasoning*, two very different mental processes with a variety of different features. Intuition is quick, un-bound by rules, unconscious, automatic and particularly error-prone. Reasoning, on the other hand, is slow, rule-oriented, prevalently conscious, mechanical (as in “intentionally applied”) and usually correct. Such a description has led Kahneman to use the terms “slow thinking” and “fast thinking”.

Thinking Fast	Thinking Slow
fast	slow
unconscious	conscious
automatic	mechanic
rule-less	rule-oriented
error-prone	correct

The examples given by Kahneman apparently show two things: (1) that fast-thinking is extremely more common than slow-thinking; (2) that fast-thinking is intrinsically linked to activities that are inherently simple for the reasoner. For instance, we think fast when we have to make simple arithmetical calculations (e.g. $2 + 2 = 4$), or when we drive a car on an empty road or recognise that a “meek and tidy soul with a passion for detail” resembles an occupational stereotype. We think slowly when we park in a narrow space, compare two washing machines for overall value, fill out a tax form or check the validity of a complex logical argument. Because of our learning abilities, activities that initially require slow thinking become fast-thinking material (e.g. playing a strong chess move, which is considerably easier for a chess master than for a novice). For this reason, it should be obvious that there is no clean cut between fast and slow thinking: it is a matter of how and when cognitive strategies are (or can be) internalised and automatised by a reasoner. However, it is clear that, in Kahneman’s opinion, fast and slow thinking can be considered on opposing sides of the descriptive-prescriptive gap: we do think fast, but we *should not*.

3 - Justification is particularly important within the epistemological framework that considers knowledge a “justified, true, belief” because it shows that there is a reason to believe one thing rather than another. If a sceptic were to follow Gettier’s lead (GETTIER 1963) and try to show our beliefs are only held by chance, the only solution would be to produce more beliefs that are in themselves justified and that justify the original one, thus creating a justification chain as long as possible.

4 - KAHNEMAN 2011.

Kahneman supports this conception by attributing a secondary role to *heuristics and biases*: in his model these two processes are essentially one and the same⁵, i.e. rules of the thumb that can be contingently useful, but are more often than not harmful (and are, therefore, called heuristics when they succeed and biases when they fail⁶). Therefore, although it is not explicit in the author's model, the distinction between fast and slow thinking can be interpreted in a normative light:

Fast thinking	Slow thinking
Fast	slow
Heuristic / biases	logical and probability reasoning
predominantly unconscious	predominantly conscious
fairly automatic	effortful
error-prone	precise and effective
what is	what ought to be
coherence-creator	coherence-striving

Restricted rationality: the ecological approach

The problem with Kahneman's dual system approach is that there seems to be no criterion that is clear enough in distinguishing what constitutes fast-thinking or slow-thinking, other than our intuitive understanding of the two. Specifically, recent research in cognitive psychology and neuro-philosophy very strongly suggests that the distinction between mechanisms involved in simple tasks and those involved in more complex ones is much more nuanced than expected. In order to prove this thesis it is necessary to show: (1) that heuristics may be more pervasive than thought; (2) that logical/probabilistic reasoning is not only employed in highly complicated activities (e.g. problem solving). The most reliable work on the first branch of the problem is being conducted by the *fast and frugal* research group on rationality, founded by G. Gigerenzer. Their goal is to prove that very often

the most effective (and, therefore, most rational) strategy is one that is fast and frugal (i.e. that only takes into consideration a subset of the available data) and employs heuristics. In order to make this point they have developed a series of heuristics, with semi-formal structures⁷, that show how to make decisions in uncertain or risky contexts. Their results are impressive, as they have shown that experts usually employ heuristics, rather than more complex probabilistic and logical rules, and that, even when heuristics are used by non-experts, they yield a higher success rate than that of logical and probabilistic reasoning (this is particularly evident for the *take the best* heuristic, which is also the most widely accepted heuristic in the literature on the subject). Showing that heuristics are intentionally employed in complex tasks fills the gap between fast and slow thinking.

The second branch of the problem (i.e. to show how logical / probabilistic reasoning is used in day-to-day activities) has produced a great deal of literature showing that there is such a thing as *logical intuition*: we automatically and unconsciously use logical rules (albeit, maybe not classical logical rules) and we are extremely prone to subconsciously recognise whether an argument is structurally and logically sound or not. Particularly interesting examples of this phenomenon are the ones shown by W. De Neys and G. Pennycook⁸: with a variety of experimental with a variety of experimental conditions, they found that coherent arguments are statistically preferred to incoherent and fallacious ones. This seems to be in contrast with the very well known result from the selection task developed by P.C. Wason in 1966. His experiment was designed to show participants four cards, each with a number on one side and a letter on the other. The four cards show the following: E, K, 6 and 3. The participants are asked to answer the question "Which card or cards need to be turned in order to verify the statement 'If a card has a vowel on one side, then it has an even number on the other side'?"⁹.

5 - This thesis is controversial, as Kahneman does not equate the two. However, the description given to heuristics is somewhat vague and Kahneman's most famous heuristics (e.g. the availability heuristic) can very easily be transformed into examples of biased reasoning.

6 - Kahneman does not explicitly equate the two, but the definitions he uses point to the same phenomenon in different contexts.

7 - Their structures are semi-formal because they are algorithmic, but contain some instructions that are rather vague. For this reason they have starting and stopping rules, which make them effective, but they appeal to the discretion of the reasoner in other points.

8 - DENEYS - PENNYCOOK 2019.

9 - KELLEN - KLAUER 2019.

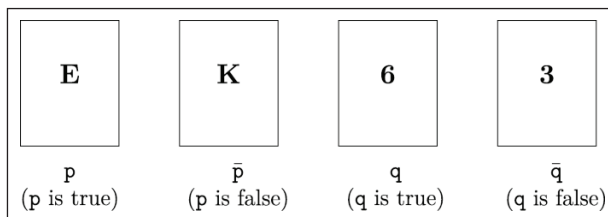


Figure 1.

The correct answer is to turn the cards showing the 6 and the K. However, more than 90% of the participants fail this test. Seemingly, failing to follow such a simple and pervasive rule as a material conditional should suggest that we are intrinsically disconnected from logical rules when we think fast. However it is possible that the incorrect solutions are a matter of interpretation and not of rule-following, as the participants usually interpret the conditional in the rule as a biconditional. For this reason, it does not follow from the results of the Wason Selection Task that we do not employ logic, but rather that there are some *contextual restrictions* to our understanding and interpretation of the data we use.

When mentioning the term “restriction” it is fundamental to describe exactly what is meant by it. In 1982 D. Marr¹⁰ revolutionised the study of brain and cognitive functions by showing that mental activity needs to be studied at different levels (specifically: computational, algorithmic and implementation). Marr’s computational level of analysis of mental activity is based on the idea that to analyse a particular information-processing system, researchers need to first focus on the problem that the system solves. From an evolutionary point of view, this is exactly the same as shifting the perspective on the study of vision from “what can the eye / brain, structured as it is, do?” to “what is needed from the eye / brain of an organism that lives in this particular way?”. The same shift in paradigm can be applied when studying reasoning. It is fundamental to model not how reasoning can work given our limits (which, as shown, was the main goal of bounded rationality in its origin), but rather what is needed from our cognitive abilities, given the ecological and environmental features of the context we

live in. Since the ecological features are specific to each context in which we use our reasoning skills, it is necessary to find what cognitive strategy is most appropriate in each context. By applying this shift we find that rationality, rather than inherently limited, must be considered *restricted*, in the sense that each cognitive and reasoning ability is tied (restricted) to the specific environmental context that has rendered that ability evolutionarily useful. In other words, there can be no talk of rationality *per se*, devoid of considerations on why that particular strategy is adaptive (or at least not harmful) to the reasoner in certain circumstances. Rationality can be described as situational when the goal is to find what means are rational to achieve a particular fixed end. However, rationality seen as *restricted* is not merely situational: it is not a matter of *choosing* the best strategy available in a context, but rather one of recognising that we automatically and unconsciously adopt different types of reasoning in response to our reasoning environment¹¹. Moreover, our reasoning environment is made up of informational content¹² and pragmatic constraints (such as time or the *importance* of the topic we reason about in each context): for this reason, rational strategies are dependent on the type of information that is being used.

Pointing out these features of our environment also raises an interesting question on how cognition can be defined. Ecological rationality (here in the form of *restricted* rationality) is generally associated with moderately embodied cognition, i.e. the thesis that rationality and reasoning should not only be linked to representational and abstract features of cognition. If it is necessary to consider the role of environments and ecological needs, then it is fundamental to extend cognition outside the pure representational level, which only takes into account the beliefs that are present in a reasoner’s mind. In other words, environments (and all that constitutes them) are not merely *there* during the reasoner’s cognitive life, but are *part of that life*. Since it would not be possible for a reasoner to reason *in abstracto*, then the environment is essential. This is particularly true when considering the role of the body in

11 - This is the description of the functioning of logical reasoning that can be found in PIAZZA 2016.

12 - BOYER 2018.

our reasoning strategies. Traditionally, there is no interest in analysing the role of the body in reasoning, as it is generally assumed to have no influence on our reasoning abilities. However, it is clear from Gigerenzer's work, that the formal heuristics and abstract reasoning strategies that we develop are not intrinsically different from cognitive strategies that heavily involve perception and are evidently linked to our bodily abilities. The most notable example is that of the *gaze heuristic*¹³, a heuristic that helps birds, pilots and athletes alike understand the trajectories of falling objects: the role of perception in heuristics of this kind, which are based on our vision, becomes obvious. Gigerenzer's approach does not go further than this link between reasoning and our perceptive abilities, however in the next sections I will show how the main thesis of this article could be linked with another, more radical approach: extended cognition. At that point, it will become clear why these considerations on non-representational cognition play a role within this research.

Why we reason: the known hypotheses

The fast and frugal program gives a very clear model of how heuristics work¹⁴, but doesn't say much on the other level of Kahneman's dual system: logical and probabilistic reasoning. The relationship between logical and probabilistic reasoning is somewhat blurry, with some authors maintaining that logical reasoning is nothing more than probabilistic reasoning in disguise¹⁵. However, in my opinion it is apparent that logical reasoning and probabilistic reasoning are different phenomena which use different cognitive tools: logical reasoning makes do with *all-or-nothing beliefs*, probabilistic reasoning uses *degrees of belief*. The former is structured according to the model "A believes S"¹⁶, the latter like

"A believes S with a probability P". A common subtext in the literature on the subject, which is strongly hinted in its name, suggests that all-or-nothing beliefs are the elliptic forms of beliefs such as "A believes S with a probability P = 100%" (or 0%) : this conception is associated with the idea that in logic a belief can either be held or rejected, without other alternatives, because of the excluded middle principle. However, I argue that there are at least three (somewhat obvious) aspects of the matter that need to be considered: (1) there is a difference between the sentence's probability of being true and the degree of probability with which the reasoner holds the sentence, (2) the probability of a sentence being true affects how strongly the reasoner will believe in it, but the reverse does not hold, (3) the excluded middle principle only relates to the truth value of a proposition, without having any influence on the degree of the belief with which it is held. For these reasons I do not accept the mentioned subtext. All-or-nothing beliefs, then, are to be understood simply as beliefs that the reasoner holds, without having necessarily thought about how strongly they are held. As such, all-or-nothing beliefs are absolutely fundamental both in reasoning about our beliefs without taking into account second-level beliefs (i.e. beliefs about beliefs themselves) about them and in communicating our beliefs in a clear and efficient way. Having established that there is a difference between logical reasoning and probabilistic reasoning, it is my choice, for the purpose of this article, to focus mainly on the role of logical reasoning. The first caveat that needs to be made is that when talking about logical reasoning one has to say *which* logic she is talking about. I do not want to commit to a particular logic: following Marr's approach, I hold that the logic of reasoning is contextually dependent. For this reason I simply refer to something that is deductive, mechanical, slow, predominantly conscious and precise, yet bias-prone.

After Gigerenzer's introduction of the notion of *ecological* rationality and its analysis regarding heuristics, it is important to try to make an hypothesis about the ecological application of logical reasoning. This is particularly true for at least two reasons. (1) In Kahneman's model logical reasoning is used for complex problem solving tasks (although he believes it should *always* be used), but since I have argued that there

13 - GIGERENZER - GRAY 2017.

14 - GIGERENZER 2001.

15 - For the debate on the relationship between logical and probabilistic reasoning see LEITGEB 2017.

16 - I here use the terms introduced by LEITGEB 2017, which give rise to an ambiguity between **-belief* (i.e. all-or-nothing-belief and degrees-of-belief, which refers to how strongly a reasoner holds a specific belief S) and *belief* which refers to the propositional content of the belief held. Therefore, depending on the context the term "belief" will be used to mean both things, even though it should only indicate the second.

is such a thing as *logical intuition* and that it goes beyond such complex activities, it is necessary to say what lies in that *beyond*. (2) Intuitions cannot be communicated, as they require to be immediately understood by reasoners with a certain expertise. For this reason, language and communities seem to play no part in intuition (excluding, of course, forms of practical and tacit knowledge). They do, however, have an extremely big role in logic and argumentation, with philosophical argumentation having originated directly from public speaking. For this reason it is especially important to understand what links reasoning abilities and society, and this task has not yet been done in the previously mentioned models.

If logical reasoning is to be conceived as a strictly verbal activity, intimately connected to the ability to use language, as it is normally understood, the context of application of reasoning has to be found primarily, but not exclusively, within settings that are themselves language-related. Most theories on the evolutionary role of human reasoning posit that it emerged as an adaptive tool in collective social settings. As to *why* exactly it might have emerged, the hypotheses are many and fairly well supported.

(1) *Cheater-detection tool*: L. Cosmides and J. Tooby¹⁷ showed that reasoners did not respond homogeneously to different kinds of information when presented with various versions of the Wason Selection Task. They found that people respond much better to stimuli where the context is one where a member of their community is cheating them. For this reason, they postulated the existence of a cheater-detection mental module and they identified the evolutionary function of reasoning in cheater-detection. This model is corroborated by a great deal of empirical evidence and it is extremely selective in attributing a function to reasoning: in talking about *one* mental module it only analyses one specific way logical reasoning works. The value of this model is that it finds a specific context of application of reasoning strategies. However, it ignores all other contexts and it suffers from the problematic theoretical consequences of the theory of mental modules.

(2) *Lie detection*: J. Dessalles¹⁸ holds that the imp-

rovement of shared knowledge cannot be the main function of reasoning. Since biological creatures are by nature selfish, Dessalles agrees with Cosmides and Tooby's analysis and holds that reasoning could plausibly have been selected to help them detect lies within their community. Reasoners are prone to detect inconsistencies within belief-sets when they are operating with logical rules. The strongest feature of this model is the fact that its collective nature is apparent both in the historical origin of reasoning and in its social value: it is based on the idea that biological entities are selfish, but it shows that lie-detection is advantageous both for the individual and for its community. While theoretically convincing, however, the notion of inconsistency-detection is questionable: often enough we are affected by biases which create coherence within our reasoning processes, and these biases must first be explained.

(3) *Self Justification*: the model developed by H. Mercier and D. Sperber¹⁹ is referred to as the "*argumentative theory of reasoning*". It employs the concept of *my-side bias* and collective correction to demonstrate that the main function of reasoning is self-justification. The two authors very strongly support the idea of a dual system of reasoning, where logical reasoning is strictly conscious, and the claim that most of our decisions are taken completely unconsciously. Reasoning, therefore, in their opinion must have a very limited²⁰ role in our lives, and it must be a specifically *social, post-decisional one*. A my-side bias (a particular version of the well known *confirmation bias*) is precisely the bias that forces reasoners to defend claims that they hold, have held or believe to have held. Citing experiments where people have exhibited the my-side bias and have tried to justify all their choices, even unconscious ones, in a logical way, Mercier and Sperber derive that logical reasoning is essential in protecting the reasoner's reputation from the critiques of other reasoners. While this model is one of the most fascinating ones from the point of view of its originality, it might suffer from a lack of consideration of the social properties and social functions of reasoning: it is nurtured by the idea that reasoning emerged socially, but it

17 - COSMIDES-BARRETT-TOOBY 2010.

18 - DESSALLES 2011.

19 - MERCIER-SPERBER 2011, MERCIER-SPERBER 2017.

20 - Limited in terms of pervasiveness and not of value.

does not show any obvious collective gain that logical reasoning would create.

(4) *Intention-alignment*: A. Norman²¹ developed his model on reasoning as a way to critique the argumentative theory of reason. His claim is that thinking about a strong dichotomy between heuristics (or, rather, a vague unconscious reasoning as Mercier and Sperber argue) and logical reasoning is detrimental in the understanding of the pervasiveness of the latter in our everyday life. Furthermore, being a socially adaptive strategy, reasoning cannot only be fruitful to the individual reasoner, like it seems to be in Mercier and Sperber's model. Therefore, Norman proposes that we use logical reasoning to communicate and share our intentions, as a way to align them in the community to reach a shared goal. The most effective example that he uses is the one of collective hunting in primates and early humans, which would have necessitated some kind of instrument to decide what to do together. As a consequence, though not explicitly, this model is intrinsically connected with the concept of group decision making. This model follows the line of research that connects the emergence of linguistic abilities to problem solving. A weakness of this approach is that it does not take into account two aspects of group interactions. First of all, reasoning is not necessarily effective enough in driving people together (where brute force, charisma and leadership seem to be more persuasive than good arguments), and this might undermine its role. Secondly, when talking about common goals one needs to take into account that different dynamics emerge depending on whether the goal is communal or individual (even when people work together to achieve it): recent literature, in fact, shows that self-serving incentives to group decision making actually hinder reasoning processes²². For this reason it is important to give a more nuanced account of the cognitive role of reasoning that takes into account all these mentioned observations.

21 - NORMAN 2016.

22 - This is how BAZAZI ET AL. 2019 can be interpreted when focusing on reasoning processes (the authors focus on the behavioural side of the problem).

Confidence-boosting and the development of relational abilities

All of these theories have some truth in them: it is not possible to establish clearly which is the main adaptive function of reasoning. Nonetheless it is possible to say that there is at least a pervasive function that is still not accounted for: logical reasoning, as a verbal and structured strategy, works as a *confidence boosting device*. Confidence, as defined by cognitive psychology²³, is the *feeling of knowing* that is associated with our beliefs. Turning back to what I said about the degrees of belief, all beliefs have a certain degree of stability given by all sorts of processes. When this stability is put to scrutiny by the reasoner (i.e. when the reasoner reasons about why and how much she believes something) this degree of stability can be defined as confidence: confidence, therefore, is a property that can be expressed by second level beliefs that are linked to the first level belief addressed via a logical argument, that, therefore, acts as a confidence boosting device.

First level belief: I believe that the cat is in the garden.

(Logical justification): If I have seen the cat in the garden it implies that the cat is in the garden. Five minutes ago I saw the cat in the garden. Therefore, the cat is in the garden. {Modus Ponens}

Second level belief: Given my (Logical justification) for my first level belief that the cat is in the garden I believe that the cat is in the garden with a certain degree of certainty, i.e. I have a certain degree of confidence in my first level belief.

Where there is no self-reflection there cannot be confidence, but only an unknown degree of stability: I might be *dispositionally* certain that the cat is in the garden, but have no conscious opinion whatsoever on the matter. Dispositionality is an interesting theme because it allows us to take into account what would happen if a reasoner were questioned about her beliefs. Being dispositionally aware of the fact that the cat is in the garden means that, when questioned, the reasoner will become aware of her, previously nonexistent, belief about the cat.

23 - NAVAJAS, BAHRAMI, LATHAM 2016.

Mechanisms that produce both stability and confidence can be of various nature, mostly psychological, however there is a very specific way we interact with our beliefs that involves logical reasoning and that has a precise effect on our confidence. When we use logical reasoning we find how propositions interact and can be combined with each other, as well as the logical consequences that can be derived from them. This activity creates a net of beliefs that are connected in a structured way with each other, thereby inserting the original belief in a specific place within the net. A well connected belief is obviously much more stable, as the net needs to be reconfigured completely if the belief does not hold. For this reason, be it obtained by heuristics or logical /probabilistic reasoning, building a logical argument is the most effective way to boost our confidence in a particular belief, because it is intrinsically *normative and necessitating*²⁴ (i.e. it tells us which connections are well-formed and have to be necessarily accepted, and which are inconsistent). Because of our confirmation biases²⁵ we are not very good at decreasing the confidence in our beliefs: for this reason logical reasoning is apparently usually employed to give stability to our *preconceived* beliefs. As shown in figure 2, we make decisions quickly and unconsciously and, being part of a social community, we are intrinsically motivated (**m**) to defend them (and the associated beliefs). Because of our motivation (**m**), we engage in self justification, which, following Mercier and Sperber's model of argumentative reasoning and the previous example, can be achieved through logical justification. This justification creates second level beliefs which express a certain degree of confidence (**C**) in our original beliefs. Of course - since we have created new beliefs (specifically, a whole new level of beliefs) through self-justification, we have a *my-side bias* and we live in a social setting - we are again and again motivated to justify ourselves and our beliefs to others *without ever changing them*. This, as a consequence, boosts our con-

fidence (**C**) in our beliefs more and more in time (here shown in progressing times 1, 2 and 3).

This model seems catastrophic from a normative point of view, as it seems to create an obstacle to self-correction. However it is obvious that creating wider belief-nets, with more connections, can minimise the importance of a single belief in favour of other alternatives. Since logical reasoning is used in creating many of these connections, it follows that it may also have a role in decreasing the confidence in a particular belief (which still needs to be investigated). The mechanism of confidence-boosting (and possibly that of confidence-decreasing) is therefore extremely pervasive. It underlies all the dynamics that I described in the previous pages, therefore it might be better to refer to it as *how logical reasoning works* rather than one of its particular functions.

The value of this model is that it is intimately connected with collective decision making, but it does not necessarily presuppose it. Of course, when more people are involved in reasoning (which becomes *collective* reasoning) the model seems more optimistic, as, when there is a *group incentive* (i.e. when the "prize" for the collective reasoning is dependent on the result of the group as a whole and then equally distributed) the reasoners collaborate and bring forward new claims (which the individual model did not account for). The idea is that the process does not change from what I have just described, but, since the stakes are high and reasoners are incredibly susceptible to other reasoners' mistakes, it will be possible for other people in the group to falsify claims that have been brought forward and to bring forward new ones. The process, shown in

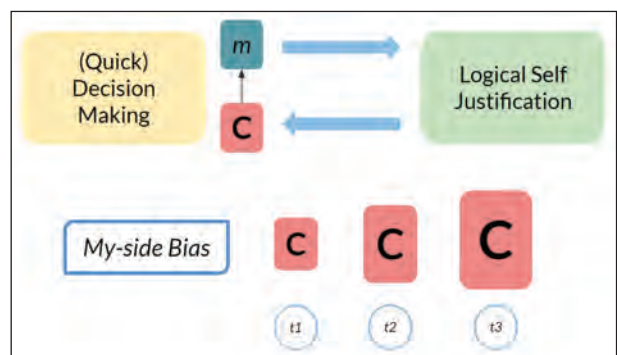


Figure 2.

24 - It is exactly this normative and necessitating character of logic that make it the best tool available for confidence-boosting: the more an argument is logically unimpeachable the more it is convincing, as it has been shown again and again in the literature on the subject.

25 - MERCIER-SPERBER 2017 claims that there is no statistical difference in the pervasiveness of the confirmation biases within the general population, therefore it is not true that educated people are less touched by the phenomenon.

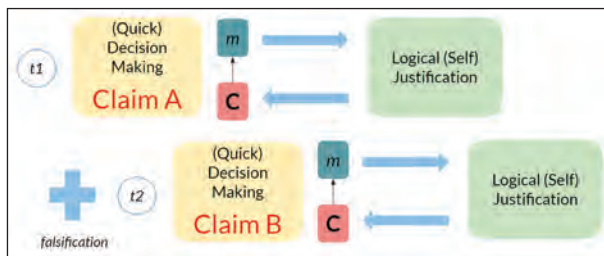


Figure 3.

Figure 3, then stops when there seems to be no external or internal falsification to a particular claim.

In a social context a confidence boosting device is necessary to justify ourselves, to align our intentions and to share the responsibility for our actions, which has been shown to be one of the driving forces behind group-decision making²⁶. Responsibility sharing is particularly important in human cooperation because, while there are means to persuade and control other people that do not necessarily employ reasoning, it is fundamental to have a way to determine who is responsible (and how much) for the well-being of a structured community, and the most effective way is by explaining why people act as they do. Responsibility sharing, furthermore, is a means to unburden the individual from the cognitive and psychological weight of his own agency, rendering him a productive member of a community. The model of logical reasoning as a confidence-boosting device, then, is not only based on the assumption that our reasoning abilities are evolutionarily dependent on our social environment, but is also descriptive of how our relational abilities (e.g. self-justification, responsibility sharing, social argumentation) are formed and structured.

Furthermore, there is a growing body of evidence to empirically and theoretically support this view on reasoning. First of all, recent research programs are trying to show experimentally that the uttering of conditionals can increase the confidence of listeners in the consequent of the conditional given the antecedent²⁷. It has also been demonstrated that, when decisions have been made unconsciously, it is possible to observe a modulation of

the degree of confidence in already made decisions²⁸. Something similar was demonstrated by J.M. Shynkaruk and V.A. Thompson²⁹, who show experimentally that the degree of confidence detected immediately after a decision is much lower than when detected after a longer reflection on the answer given. The accuracy does not change, and there does not seem to be a correlation between accuracy and confidence when making a claim, which is consistent with the idea that logical reasoning does not necessarily improve a claim, but mostly has an influence on its stability³⁰. This is justified by the fact that more often than not it's a change in the information used that determines a betterment of a claim, rather than the reasoning on the claim itself.

From a cognitive and neurological perspective, furthermore, this is consistent with E. Fedorenko's findings, which indicate that language is primarily connected with information transfer rather than problem solving³¹. Moreover, it is possible to add some considerations about the relationship between cognition and environment, that I introduced in a previous section. As I have already mentioned, Gigerenzer's approach on ecological rationality leads us to move away from purely abstract and representational cognition: it shows that cognition needs to be considered embodied in order for the environment to have a role in it. Logical reasoning as a confidence-boosting device has the theoretical consequence of possibly driving us even further: since reasoning is to be understood as an intrinsically social and collective phenomenon, then the social and collective settings might be understood as *part of it*. In other words, the social dimension of reasoning cannot be considered merely a useful *instrument* that can help reasoners reach good solutions, but has to be seen as constitutive part of reasoning (i.e. there can be no reasoning without it). For this reason, from an historical, evolutionary and theoretical point of view, cognition needs to be *extended* beyond its traditional realm (i.e. the brain, or even the body) to incorporate this noti-

28 - NAVAJAS-BAHRAMI-LATHAM 2016.

29 - SHYNKARUK-THOMPSON 2006.

30 - This is also consistent with the results found by BAGO-DE NEYS 2017 using the *two-response paradigm*, i.e. a method that makes reasoners respond twice to the same question in fast succession, first with no time for deliberation and after with time to think.

31 - FEDORENKO et. al. 2011.

26 - ZEIN-BAHRAMI-HERTWIG 2019.

27 - COLLINS et al. 2020. The study is still being made and its goal is to test something that is generally just held as an assumption.

on of reasoning³². This is particularly important when considering that relational abilities are in themselves both the foundation and the product of the reasoning process (and, therefore, reasoning can never be considered a solipsistic process³³). It is, thus, not possible to evaluate the complexity of reasoning, and its consequences, without showing its social components from a philosophical and extended perspective.

Finally, this model is interesting because it opens a research direction that has not yet been thoroughly explored, as the most advanced empirical findings on the post decisional cognitive value of logical reasoning are concentrated on the value of conditionals, but not on other reasoning patterns. A possible development in this direction would be to test this model not on individuals, as this has already been attempted³⁴, but on a group of decision makers that work together.

Conclusion

In this article I have tried to show the possible role of logical reasoning after a decision has already been made within a collective setting. I believe that this thesis has to be considered within an approach that focuses on the *restrictions* of rationality, rather than its limits, because it allows us to concentrate on what has rendered it evolutionarily adaptive. For this reason, ecological (i.e. restricted) rationality is not just the best tool that is available to a *cognitive miser*, but also an appropriate social and collective evolutionary strategy that is intrinsically connected with the development of fundamental relational abilities such as self-justification and responsibility-sharing.

References

1. B. Bago and W. D. Neys. *Fast logic?: Examining the time course assumption of dual process theory*. Cognition, 158:90–109, Jan. 2017.
2. S. Bazazi, J. von Zimmermann, B. Bahrami, and D. Richard-

- son. *Self-serving incentives impair collective decisions by increasing conformity*. PLOS ONE, 14(11):e0224725, Nov. 2019.
3. P. J. Collins, K. Krzyżanowska, S. Hartmann, G. Wheeler, and U. Hahn. *Conditionals and testimony*. Cognitive Psychology, 122:101329, Nov. 2020.
4. L. Cosmides, H. C. Barrett, and J. Tooby. *Adaptive specializations, social exchange, and the evolution of human intelligence*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 107(Supplement 2):9007–9014, May 2010.
5. J.-L. Dessalles. *Reasoning as a lie detection device*. Behavioral and Brain Sciences, 34(2):76–77, Mar. 2011.
6. E. Fedorenko, M. K. Behr, and N. Kanwisher. *Functional specificity for high-level linguistic processing in the human brain*. 108(39):16428–16433, Sept. 2011.
7. V. Gallese, A. Mastrogiorgio, E. Petracca, and R. Viale. *Embodied bounded rationality*. In R. Viale, *Routledge Handbook of Bounded Rationality*. Routledge. Dec. 2020.
8. E. L. Gettier. *Is justified true belief knowledge?* 23(6):121–123, June 1963.
9. G. Gigerenzer and R. Selten. *Bounded Rationality: The adaptive toolbox*. The MIT Press, 2011.
10. P. Boyer. *Minds make societies: how cognition explains the world humans create*. Yale University Press, 2018.
11. D. Kahneman. *Thinking, Fast and Slow*. New York: Farrar, Straus & Giroux, 2011.
12. D. Kellen and K. C. Klauer. *Theories of the Wason selection task: a critical assessment of boundaries and benchmarks*. 3(3):341–353, July 2019.
13. H. Leitgeb. *The Stability of Belief: How Rational Belief Coheres with Probability*. Oxford University Press, 2017.
14. H. Mercier and D. Sperber. *Why do humans reason? Arguments for an argumentative theory*. Behavioral and Brain Sciences, 34(2):57–74, Mar. 2011.
15. H. Mercier and D. Sperber. *The Enigma of Reason*. Harvard University Press, Jan. 2017.
16. H. Mercier and D. Sperber. *Bounded reason in a social world*. In R. Viale, *Routledge Handbook of Bounded Rationality*. Routledge. Dec. 2020.
17. J. Navajas, B. Bahrami, and P. E. Latham. *Post-decisional accounts of biases in confidence*. Current Opinion in Behavioral Sciences, 11:55–60, Oct. 2016.
18. W. D. Neys and G. Pennycook. *Logic, fast and slow: Advances in dual process theorizing*. Current Directions in Psychological Science, 28(5):503–509, Aug. 2019.
19. A. Norman. *Why we reason: Intention-alignment and the genesis of human rationality*. Biology and Philosophy, 31(5):685–704, 2016.
20. D. Peebles and R. P. Cooper. *Thirty years after Marr's vision*. 7(2):187–190, Mar. 2015.
21. E. Petracca. *Embodying Bounded Rationality: From Embodied Bounded Rationality to Embodied Rationality*. Frontiers in Psychology, Volume 12 | Article 710607. Sep. 2021.
22. M. Piazza. *Regole logiche e razionalità umana*. In M. Dell'Utri and A. Rainone, *I modi della razionalità*. Mimesis Edizioni Nov. 2016.
23. M. Rescorla. *The Computational Theory of Mind*. In E. N.

32 - For the debate on embodied cognition and on the difference between moderately embodied cognition and extended cognition see PETRACCA 2021 and GALLESE ET AL. 2020.

33 - As is demonstrated by MERCIER - SPERBER 2020.

34 - See MERCIER-SPERBER 2017.

- Zalta, editor, The Stanford Encyclopedia of Philosophy. Metaphysics Research Lab, Stanford University, Fall 2020 edition, 2020.
24. J. M. Shynkaruk and V. A. Thompson. *Confidence and accuracy in deductive reasoning*. *Memory & Cognition*, 34(3):619–632, Apr. 2006.
25. H. A. Simon. *A behavioral model of rational choice*. *The Quarterly Journal of Economics*, 69(1):99, Feb. 1955.
26. L. R. Soenksen, T. Kassis, S. T. Conover, B. Marti-Fuster, J. S. Birkenfeld, J. Tucker-Schwartz, A. Naseem, R. R. Stavert, C. C. Kim, M. M. Senna, J. Avil'es-Izquierdo, J. J. Collins, R. Barzilay, and M. L. Gray. *Using deep learning for dermatologist-level detection of suspicious pigmented skin lesions from wide-field images*. 13(581), Feb. 2021.
27. M. E. Zein, B. Bahrami, and R. Hertwig. *Shared responsibility in collective decisions*. *Nature Human Behaviour*, 3(6):554–559, Apr. 2019.

L'epilessia nelle tradizioni scientifiche della Scuola Medica Salernitana

Domenico Cassano

Neuropsichiatra, ASL SA, Salerno - E-mail: info@domenicocassano.it

Riassunto. L'Autore, dopo una breve introduzione sulle origini e gli sviluppi della Scuola Medica Salernitana fino alla decadenza (XIX secolo), descrive lo stato della conoscenza sull'epilessia nel XII secolo, che costituisce "il periodo aureo" della Scuola, allorquando essa raggiunge un magistero di studi e ricerca tale da oscurare le altre istituzioni mediche del tempo. Degno di nota è la diversa accezione dell'etimo "epilessia" ("epi lesio inde epilensia") che non alluderebbe alla "caduta precipitosa" quanto a una lesione dei ventricoli cerebrali "superiori", ritenuti al tempo il centro dell'integrazione cosciente. In ossequio ai principi della medicina ippocratico-galenica, fondamentale viene considerato il legame tra epilessia e fasi lunari, donde l'appellativo "mal di luna". Questa visione dominerà il dibattito scientifico nel corso dei secoli, protraendosi fino ai nostri giorni in una *querelle* a tutt'oggi ancora aperta.

Parole Chiave: Epilessia, teoria umorale, morbum lunaticum, mal di luna.

EPILEPSY IN THE SCIENTIFIC TRADITIONS OF THE SALERNO MEDICAL SCHOOL

Summary. The author, after a brief introduction on the origins and developments of the Salerno Medical School until its decline (19th century), describes the state of knowledge on epilepsy in the 12th century, which constitutes the School's "golden period", when it reaches a magisterium of studies and research such as to obscure the other medical institutions of the time. Worthy of note is the different meaning of the etymology "epilepsy" ("epi lesio inde epilensia") which would not allude to the "precipitous fall" as to a lesion of the "upper" cerebral ventricles considered at the time to be the center of conscious integration. In accordance with the principles of Hippocratic-Galenic medicine, the link between epilepsy and lunar phases is considered fundamental, hence the term "moon sickness". This vision will dominate the scientific debate over the centuries, continuing to this day in a controversy that is still open today.

Keywords: Epilepsy, humoral theory, morbum lunaticum, moon sickness.

EPILEPSIA EN LAS TRADICIONES CIENTÍFICAS DE LA ESCUELA DE MEDICINA SALERNITANA

Resumen. El autor, tras una breve introducción sobre los orígenes y desarrollos de la Escuela de Medicina de Salerno hasta su declive (siglo XIX), describe el estado del conocimiento sobre la epilepsia en el siglo XII, que constituye el "período dorado" de la Escuela, cuando alcanza un magisterio de estudios e investigaciones como para oscurecer las demás instituciones médicas de la época. Es de destacar el diferente significado de la etimología "epilepsia" ("epi lesio inde epilensia") que no aludiría a la "caída precipitada" como a una lesión de los ventrículos cerebrales "superiores" considerados en ese momento como el centro de integración consciente. De acuerdo con los principios de la medicina hipocrático-galénica, el vínculo entre la epilepsia y las fases lunares se considera fundamental, de ahí el término "enfermedad de la luna". Esta visión dominará el debate científico a lo largo de los siglos, continuando hasta el día de hoy en una polémica que aún hoy sigue abierta.

Palabras clave: Epilepsia, teoría humoral, morbum lunaticum, dolor de luna.

Dalle origini alla decadenza

La Scuola Medica Salernitana rappresenta la più antica istituzione medica laica dell'Europa occidentale. La leggenda attribuisce la sua fondazione a quattro dottori: l'ebreo Elino, il greco Ponto, l'arabo Adela e il latino Salerno, enfatizzando come l'Ars medica salernitana nasca dalla confluenza di queste quattro culture.

Le prime testimonianze storiche risalgono al X secolo, e sono contenute in vari testi dell'epoca. Tra essi spicca un libello scritto da un anonimo autore, dal titolo *Historia inventionis ac translationis et miracula Sanctae Trophimenae*, in cui si racconta di un archiatra salernitano, Gerolamo, che per salvare la giovane Teodonanda, gravemente malata, deve consultare "immensa volumina librorum".

Il primo documento in cui la Scuola è menzionata come un'istituzione è rappresentato dalla Costituzione di Federico II (Melfi, 1231), che la definisce "la sola scuola medica del regno".

Nel 1290, essa riceve da Carlo I d'Angiò il suo primo statuto e riconosciuta come "Studium generale" in Medicina. Le attività scientifiche e didattiche continuano nel corso dei secoli fino al 1811, allorché Gioacchino Murat, nel riorganizzare la pubblica istruzione, attribuisce alla sola Università di Napoli la facoltà di rilasciare diplomi.

Dai primi sviluppi al secolo XI

La posizione geografica di Salerno, ubicata al centro dell'area mediterranea, conferisce alla città un ruolo di primo piano nei traffici con l'Oriente e l'Africa, mediati attraverso Amalfi e la Sicilia.

Un ulteriore fattore che contribuisce alla crescita degli studi scientifici e della pratica medica è rappresentato dal fenomeno del monachesimo benedettino, iniziato a Montecassino, diffusosi a Salerno grazie alla fondazione di un'abbazia dedicata al Santo.

Le attività mediche hanno luogo nelle infermerie dei monasteri ad opera di dottori - alcuni dei quali sono donne - che praticano la loro professione inizialmente in proprio e in maniera empirica, successivamente attraverso associazioni, dando vita all'elaborazione di originali ipotesi speculative e attività didattiche (fig. 1).

Nell'XI secolo, due fondamentali figure contribuiscono allo sviluppo della Scuola: Alfano I e Costantino l'Africano.

Il primo, vescovo e uomo di profonda cultura, ha il merito di trasferire nella cultura mediterranea la tradizione scientifica platonica e aristotelica mediante la traduzione di numerosi testi, tra cui il *De natura hominis* di Nemesio da Emesa. Nei suoi più importanti manuali - *De quattuor humoribus* e *De pulsibus* - vengono riproposte le antiche dottrine ippocratico-galeniche che attribuiscono la genesi della malattia a uno squilibrio dei quattro umori nel corpo umano (sangue, flemma, bile gialla e nera); le terapie mirano a ristabilire l'equilibrio utilizzando elementi diagnostici derivanti dall'esame delle urine, delle febbri e dei polsi (fig. 2).

Altra figura di spicco è Costantino l'Africano (1015-1087) che ha il merito di essere il primo promotore della scienza medica islamica in Occidente. Dopo una vita di studi e viaggi attraverso la Persia, l'Arabia e la Spagna, nella seconda metà dell'XI secolo giunge a Montecassino, laddove, convertitosi al cristianesimo, si dedica alla traduzione di numerosi trattati di medicina classica, ebraica e islamica. Tra essi citiamo gli *Aforismi* e i *Pronostici* di Ippocrate; l'*Ars Parva* e altre opere di Galeno (fig. 3); scritti di Isacco l'Ebreo sul maiale, le urine e le febbri; l'*Isagoge* e il *De oculis* di Johannitius; il *Viaticum* di Abu-Bakr Mohammed Ibn Zakadia; la *Cirurgia* e il *Kitab-al-maliki* dell'insigne maestro Ali Ibn Abbas. In particolare, la traduzione di quest'ul-



Figura 1. Firenze, Biblioteca Laurenziana, Ms Gaddi 24. F 247v. La Scuola Medica Salernitana, oltre a praticare l'insegnamento, era dotata di un sistema organizzativo che consentiva l'osservazione dei pazienti per stabilire i trattamenti più idonei.



Figura 2. Torino, Biblioteca Nazionale, D I 14, f1. Nel mondo medico salernitano, l'indagine uroscopica riveste un ruolo fondamentale in campo semeiologico. In *De urinis*, Il Maestro Mauro fornisce tutte le indicazioni per una corretta indagine.

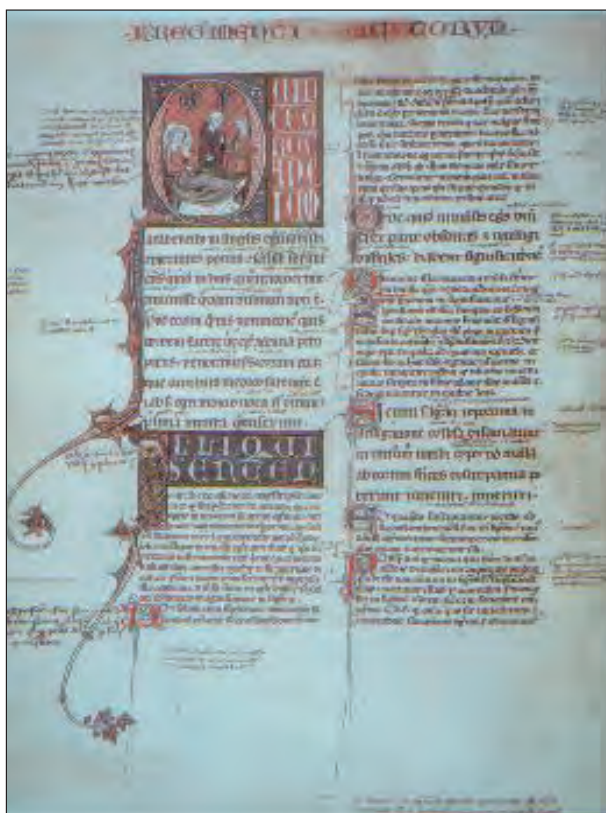


Figura 3. Vienna, Osterreichische National Bibliothek. Cod 2315. F 100 v. Scritti di Ippocrate e Galeno tradotti da Costantino Africano.

timo testo, noto anche come *Liber regalis* o *Pantegni* - uno dei più importanti manuali farmacologici di medicina araba - consentirà ai medici della Scuola di arricchirsi della conoscenza di numerosi rimedi, fino ad allora ignoti.

Il “periodo aureo”

Il XII secolo rappresenta per la Scuola il “periodo aureo” (fig. 4), segnato dal fiorire di manuali patologici e terapeutici ad opera di personalità di spicco quali: Maestro Bartolomeo che scrive la *Practica*, al tempo il più importante testo di patologia generale (fig. 5); Maestro Salerno, autore di una serie di trattati - *Catholi-*



Figura 4. Avicenna, *Canone Maior*, XIV-XV secolo, Bologna, Libreria Uniiversitaria, Ms 2197, f317 v.

In una cornice ambientale idealizzata, cinta di colli alberati, popolati da torri che si stagliano su un golfo solcato da numerose imbarcazioni, campeggia un uomo dalla clamide rossa: è Roberto il Guiscardo, duca di Normandia. Costui, reduce dalla prima crociata, è in viaggio verso l'Inghilterra, laddove sarà nominato re degli Angli a seguito della morte del fratello Guglielmo. Il futuro re si ferma a Salerno per un consulto medico: una freccia avvelenata gli ha trapunto un braccio. Il verdetto è spietato: solo colui che succhierà il sangue dalla ferita potrà salvargli la vita, a discapito della propria. Il re rifiuta: sarà la fedele moglie, Sibilla di Conversano, a compiere l'eroico gesto nel mentre il marito dorme, sacrificando così la propria esistenza a vantaggio di quella dell'amato consorte. Roberto si congeda dai dottori - di cui alcune sono donne - chiedendo loro un vademecum contenente i principi dell'arte medica salernitana. Nasce così la “dedica della salute al re degli Angli” contenuta nel *Regimen Sanitatis*. Sulla sinistra, è raffigurata Sibilla di Conversano nell'atto di ricevere degna sepoltura. Sulla destra, il torrente Fusandola, dove la tradizione vuole sorgesse la Scuola. L'anno è il 1103.

ca, *Compendium, Tabulae* - su diagnosi e trattamento; Maestro Ferraro e Nicolò Salernitano che pubblicano, rispettivamente, le *Curae* e l'*Antidotario*, due testi di terapia farmacologica ampiamente usati nella Scuola.

Le antiche teorie patogenetiche, pur rivisitate, sono sostanzialmente confermate mentre maggiore importanza viene attribuita alle intenzioni pratiche e agli obiettivi didattici.

Ad alcuni dei testi di questo periodo ci riferiremo per descrivere lo stato della conoscenza sull'epilessia.

Una diversa accezione dell'etimo epilessia

Maestro Ferrario nel suo trattato "*Curae*", in riferimento alla presunta sede lesionale responsabile del morbo, scrive: "*epi lesio, idest superiorum lesio inde epilensia*" (Cod.1506). Dunque un riferimento a una lesione dei ventricoli cerebrali "superiori" ritenuti al tempo

il centro dell'integrazione cosciente. Ciò darebbe luogo a una diversa interpretazione circa il significato dell'etimo epilessia: non la "caduta precipitosa", come comunemente ritenuto, quanto un danno ventricolare "alto" ("*superiorum lesio*").

In un richiamo ai principi della medicina ippocratico-galenica, la patogenesi è da ricondurre a un accumulo degli umori per una "*oppilazione*" (blocco o occlusione) dei ventricoli cerebrali, a seguito di vari fattori - "*perdita di calore, eccesso degli umori*" - il che ne impedirebbe lo scarico attraverso i vari fori cranici. Da ciò ne consegue la "*perdita di coscienza, di sensibilità e i movimenti muscolari convulsi*".

In rapporto all'entità del blocco - totale o parziale - si distingue sul piano semiologico una *epilessia maggiore*, con movimenti degli arti, tremore diffuso a tutto il corpo, senso di costrizione, fuoriuscita di bava dalla bocca; una *epilessia minore*, caratterizzata da soli movimenti del corpo (Magister Salernus, *Catholica*, Cod. 1506).

Il mal di luna

I maestri della Scuola, richiamandosi alla tradizione ippocratico-galenica, considerano fondamentale il legame col satellite terrestre, attribuendo alle sue fasi un ruolo di primo piano nello scatenamento della crisi convulsiva, il che giustifica l'appellativo "mal di luna".

Ippocrate nei suoi *Aforismi*, in riferimento alla luna, scrive che "... *più vicino degli altri, questo pianeta influisce più sul capo che sulle membra e domina il cervello*".

In realtà, nell'etimo stesso del sostantivo latino "luna" è insito il riferimento a una condizione di equilibrio mentale "dinamico", mutevole: da esso deriva il termine tedesco *Laune*, che allude all'umore; similmente, dal latino *lunaticus* (colpito dalla luna) hanno origine le parole francesi *lunatique* e *lunage* (folle), l'inglese *lunatic* e, ancora, un'antica locuzione *monseoc* (da *moon sick*, malato di luna).

Maestro Salerno nel suo testo *Catholica* scrive: "Così come afferma Galeno, l'epilessia sopraggiunge col calare della luna e deriva dalla *materia secca*. Può poi ripresentarsi col crescere della luna e deriva dalla *materia umida*".



Figura 5. Parigi, Biblioteca Nazionale, Ms 6823. Mastro Bartolomeo legge i versi della sua *Practica*.

Questa correlazione dominerà il sapere scientifico fino ai nostri giorni, in un dibattito a tutt'oggi ancora vivo (Tabb. 1 e 2).

I trattamenti

Da esperti conoscitori del mondo vegetale, i Maestri della Scuola propongono una larga varietà di rimedi. Primo fra tutti la Valeriana e numerosi “semplici”, molti dei quali dotati di proprietà diuretiche: *Pireto*, *Violetta*, *Adriano*, *Blanca*, *Diacastoreo*, *Gallia muscata*, *Menfite jerogopodio*, *Pliris*, *Sotira magna* e *Peonia*; la *Tiriaca*, un “antiveleno” a base di oppio, già usato da Galeno per numerosi disturbi; preparati a base di acqua di rosa, ottenuti con procedimenti di distillazione alcoolica (*per ascensum*) o con oli essenziali (*per discensum*), prodotti direttamente ad opera dei maestri Plateario e Salerno (fig. 6).

Altri trattamenti sono rappresentati dal sanguinamento o, meno invasivamente, dall'applicazione di sanguisughe (le cosiddette “sanguette”). La pratica del “*provocare la fuoriuscita di una certa quantità di sangue dal malato alle prime manifestazioni convulsive*” libe-



Figura 6. Liber de Herbis et plantis, Parigi, Biblioteca Nazionale, Cod. Lat. 6823, f 1.

I Maestri Salernitani erano profondi conoscitori del mondo delle piante e abili nella manipolazione delle erbe. Un libro fondamentale di medicina botanica è il *Circa instans*, attribuito al Maestro Matteo Plateario, dal titolo delle prime parole del prologo, contenente una dettagliata descrizione di circa 500 piante.

rebbe definitivamente l'infermo per l'emissione di sangue “*guastato*”. La quantità del liquido organico era precedentemente fissata, dal momento che si consigliava di “*punzecchiare l'ammalato durante le convulsioni in modo da cacciargli un mezzo rotolo di sangue*” (Magister Salernus, *Catholica*, Cod. 1506).

Tabella 1. Influenza delle fasi lunari sullo scatenamento della crisi epilettica (SEC. XIX-XX) da Vito Maria Buscaino, 1936

azione incerta (<i>Leuret, Josat</i>)
massimo degli accessi nell'ultimo quarto (<i>Delasiauve</i>), se in coincidenza con tempo nuvoloso e tempestoso (<i>Schiaparelli</i>)
massimo degli accessi nel primo quarto (<i>Berthier</i>)
azione nulla (<i>Bombarda, Toulouse, Pieron</i>)
ad ogni cambiamento di luna (<i>Tamburini</i>)
nella seconda fase, in coincidenza con tempo nuvoloso e tempestoso (<i>Lombroso</i>)
nel periodo di accrescimento della luna, in coincidenza con tempo nuvoloso e tempestoso (<i>Marie</i>)

Tabella 2. Influenza delle fasi lunari sullo scatenamento della crisi epilettica (SEC. XXI)

Incremento di crisi epilettiche nell'ultimo quarto di luna. <i>Benbadi SR et al, Epilepsy Behav. 2004, Aug; 5 (4): 596-7</i>
Incremento della frequenza delle crisi nei giorni di luna piena. <i>Polychronopoulos P et al, Neurology, 2006 May 9;66(9):1442-3</i>
L'insorgenza di crisi epilettiche può essere influenzata dalla luminosità notturna più che dalle fasi lunari. <i>Baxendale S et al, Epilepsy Behav., 2008 Oct; 13 (3): 549-50</i>

Un vademecum “de conservanda bona valetudine”

Uno dei meriti della Scuola è la diffusione delle dottrine e delle cure attraverso la tradizione orale. A tale proposito, giovi ricordare il *Regimen Sanitatis*, un manuale contenente la *summa* dei precetti igienici espressi

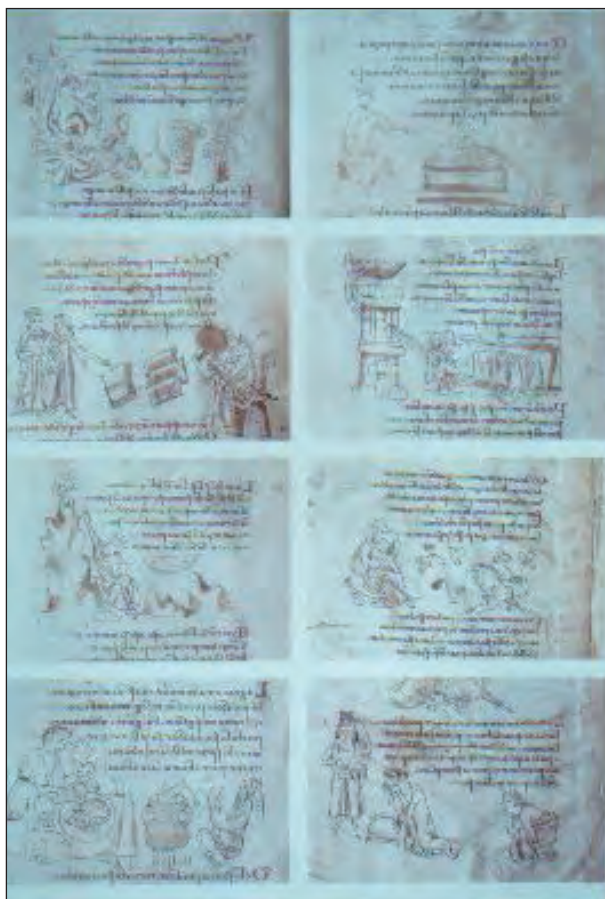


Figura 7. Liber De Rigimine Sanitatis, Napoli. Biblioteca Nazionale, Ms XIII C, 37 (ff 51-69).

Il testo è scritto in un dialetto napoletano colto, misto a Latino medioevale e Toscano. La trascrizione dei precetti dell'ars medica salernitana in versi leonini ne consentiva una facile diffusione e memorizzazione.

dai Maestri Salernitani. Ivi sono dettate le norme per mantenersi in buona salute (“*de conservanda bona valetudine*”) e offerti i rimedi giusti per ogni malattia, fruendo degli innumerevoli prodotti presenti in natura: un vademecum preventivo più che un trattato medico.

Il testo è scritto in un dialetto napoletano colto, misto al Latino medioevale e al Toscano, in *versi leonini* (rime bacciate) sì da poter essere facilmente memorizzati e recitati dai goliardi della medicina e soprattutto dai *clerici vagantes* (fig. 7). Esso è frutto di un lavoro collettivo, iniziato da Arnaldo da Villanova nel XIII secolo e che col tempo si arricchisce di un ampio numero di annotazioni, passando dai 262 versi della I edizione (1479) ai 3520 dell'ultima, curata dallo storico De Renzi (1852).



Figura 8. Statua lignea di San Donato del XVIII secolo, conservata nella Chiesa di Pago Veiano in provincia di Benevento: tra gli attributi del Santo si noti la presenza della mezza luna.

Il link con le tradizioni popolari

L'ampia diffusione delle dottrine della Scuola spiega lo stretto legame con la medicina popolare e le pratiche paraliturgiche a tutt'oggi in uso nel meridione d'Italia. In varie regioni del Sud, in particolare in Campania, è ampiamente diffuso il culto di San Donato, protettore degli epilettici. Nella Chiesa di Paio Veiano, in provincia di Benevento, è conservata una statua lignea del Santo, di fattura napoletana del XVIII secolo, che presenta, tra gli attributi, la mezza luna (fig. 8).

La regola della Salute

Concludiamo, citando la famosa Regola della Scuola, che condensa in pochi versi la summa di un magistero la cui eco è ben lungi dall'essere spenta:

“Scrivi tutta la Scuola di Salerno al Re degli Angli:
*Se vuoi guardarti dai mali, se vuoi stare sano,
 scaccia le gravi preoccupazioni, non abbandonarti
 all'ira.*

*Sii sobrio nel bere, moderato nel mangiare,
 non ti sia gravoso il passeggiare dopo il pranzo,
 evita il sonno pomeridiano, non trattenere l'orina,
 non comprimere l'ano con lo sforzo.*

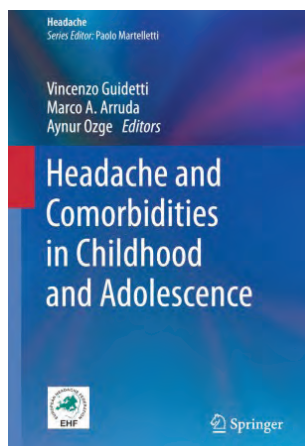
*Se tu osservi queste regole con cura, vivrai sano molto
 a lungo.*

*Se ti mancano i medici, ti siano medici questi tre
 principi:
 mente lieta, riposo, dieta moderata”.*

Bibliografia essenziale

- Oldoni M (1988). Un Medioevo senza santi, La Scuola Medica di Salerno dalle origini al XIII secolo. In La Scuola Medica Salernitana. Napoli: Electa.
- De Martino A (1988). Costantino Africano. In La Scuola Medica Salernitana. Napoli: Electa.
- De Renzi S (1852-1859). A cura di, Collectio Salernitana, Napoli, 1852-1859 (rist. anast., Bologna, 1967).
- Giocosa P (1901). Magistri Salernitani nondum editi. Catalogo ragionato della esposizione di Storia della medicina aperta in Torino nel 1898. Torino.
- D. Cassano e C. Colucci d'Amato (1992). “The moon” and “the blood”: two emblematic symbols in headache and epilepsy according to scientific traditions of the Salerno Medical School and popular medicine in southern Italy, *Journal of the history of the neurosciences*, vol I, n. 2, april 1992, Smith-Gordon, London.
- D. Cassano (1996). Neurology and the Soul: from the origins until 1550. *Journal of the history of neurosciences*, Vol 5, n. 2, august 1996, Swets & Zeitlinger Publishers, London.
- Sinno A (1987). Regimen Sanitatis Scholae Salerni, ed. Mursia, Milano.
- Alfinito E (1988). Il Regimen Sanitatis Salernitanum. In La Scuola Medica Salernitana. Napoli: Electa.
- Magnus Hippocrates Medico-Moralis - Ad utramque corporum scilicet, Aphorismorum expositionem accomodatus - Authore Fr. Dom. Barisano - Torino MDCLXXXII, citato in “La luna” di Alfonso Fresa - Movimenti, topografia, influenze e culto. Casa Editrice Ulrico Hoepli - Milano, 1933.
- V. M. Buscaino (1938). Etiologia dell'accesso epilettico in “L'ospedale Psichiatrico”, ann. 4, Rivista dell'Ospedale Psichiatrico, Napoli.
- Sangermano G (2014). Mezzogiorno e mediterraneo nel medioevo: Mare di scambi, di paura, di incontri. *Confinia Cephalalgica* (2014), Volume 23, Issue 2, Pages 109 – 123.

Book reviews



Headache and Comorbidities in Childhood and Adolescence

di Vincenzo Guidetti, Marco Arruda, Aynur Özge

Edizione: Springer © 2017

Introduction

This book aims to provide clinicians and other practitioners and professionals with up-to-date information on how to evaluate and manage headaches in children and adolescents, highlighting the most recent recommendations. Unlike in other books on the subject, detailed attention is devoted to the various comorbidities commonly associated with headache, including psychiatric comorbidities such as depression, anxiety, attention deficit hyperactivity disorder, and learning disabilities and medical conditions such as epilepsy, vascular disorders, brain tumors, atopic disease, and obesity. The intimate link between these conditions and headache is explained with a view to en-

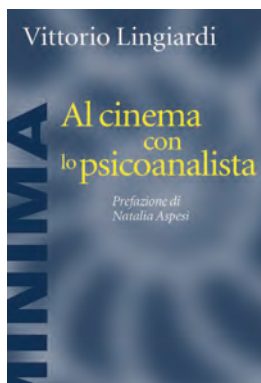
abling the reader to recognize their presence and, on that basis, to institute the most effective pharmacological or non-pharmacological treatment strategy. Moreover, knowledge of the comorbidities associated with headache will help readers to understand more fully the causes of this serious disorder and also its consequences, e.g., for school performance, relationships, and daily activities. The authors are all international experts who care for children with headache or the other described disorders. <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-319-54726-8#editorsandaffiliations>

About the editors

Vincenzo Guidetti is Professor of Child and Adolescent Neuropsychiatry, at the “Sapienza” University in Rome, Italy. He is Chairman of the Executive team of Italian Professor of Child and Adolescent Neuropsychiatry and Coordinator of the Postgraduate School in Child and Adolescent Neuropsychiatry, Sapienza University, Rome. He was member of the Executive Committee of the International Headache Society (2003-2008) and founder of International Master School of International Headache Society. He has been President of Italian Headache Society (2009/2010).

Marco Arruda is Specialist in Neurology and Neurology for Children and Adolescents at the Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo (FMRPUSP). He is a member of the Brazilian Academy of Neurology, the Brazilian Association of Neurology and Child Psychiatry, the Brazilian Society of Pediatric Neurology, the Brazilian Headache Society, the Brazilian Association of Attention Deficit, the International Headache Society and IMBES (International Mind, Brain and Education Society).

Aynur Özge is Professor of Neurology, Algology and Clinical Neurophysiology, at the, Mersin University Faculty of Medicine, Department of Neurology, Mersin, Turkey. She is the chef of headache outpatient department both of adults and children and adolescents in the same department. She is the founder and coordinator of the Turkish Headache Database Project. She is a member of Special Interest Group of Childhood and Adolescent Headache of the International Headache Society. She is also an active member of Turkish Headache Society and Algology Society.



Al cinema con lo psicoanalista di Vittorio Lingiardi

Prefazione di Natalia Aspesi
Raffaello Cortina Editore, 2020

Questa volta la poltrona dell'analista non è *dietro* lo schermo, per spiegare, ma *davanti*, per guardare. Ogni settimana, da anni, nella sua rubrica *Psycho* sul Venerdì di Repubblica, Vittorio Lingiardi non *recensisce* i film che ha visto, ma li *rivede* insieme ai suoi lettori, cercando di cogliere, pellicola dopo pellicola, le immagini che precedono il pensiero e lo producono. Perché una mente che incontra una storia non è più la stessa. E viceversa. Il suo libro *Al cinema con lo psicoanalista* non dunque la semplice scelta dei suoi "Psycho" migliori. È una lunga seduta sui film degli ultimi anni – dallo 007 di *Spectre* al canaro

di *Dogman*, dalle onde di *Fuocoammare* al potere dei ricordi di *Dolor y gloria* – scandita in sei stanze sensibili: le donne, i cavalieri, l'arme, gli amori, le cortesie, l'audaci imprese. L'accesso a ogni stanza è offerto dall'immagine di un film e introdotto da un testo poeticamente psicoanalitico. Ma perché cinema e psiche, insieme? Perché sono fatti della stessa sostanza: immagini e ricordi. Il cinema li trasforma in storie che rimangono sullo schermo per un momento e poi diventano nostre. È uno scambio: i personaggi ci raccontano le loro vite così noi possiamo prestar loro le nostre emozioni. In questo libro il cinema (che sia un film di Hollywood o una pellicola indipendente, che sia d'oriente o d'occidente, giovane cinema italiano, documentario o serie Netflix) diventa il supervisore dei nostri sintomi, la memoria della nostra commozione, il raddomante di un'emozione da sempre sepolta.

Lo psicoterapeuta, il cui lavoro è (anche) ascoltare storie, sa che una mente che incontra una storia non è più la stessa. Ma anche una storia che incontra una mente non è più la stessa, e per questo con i suoi allievi della Sapienza, futuri psicoterapeuti, Lingiardi vede molti film. E pensa al cinema come a una casa con due ingressi: i racconti entrano nella vita dello spettatore e la vita dello spettatore entra nei racconti. Questo è il senso dei suoi "Psycho". E di una delle più belle dichiarazioni d'amore per cinema, quella di Woody Allen con *La rosa purpurea del Cairo*. Ingmar Bergman gira *Fanny e Alexander* come serie televisiva (5 ore) quando le serie non erano seriali, e la trasforma in un film. Un'opera che non ci stancheremo mai di guardare, dice, un'opera «da portare sull'isola deserta, da spedire su Marte». Kubrick diceva che *2001: Odissea nello spazio* «aggira la comprensione per penetrare nell'inconscio». Per Fellini il cinema è «una memoria che viene prima della memoria». Bertolucci descriveva il suo cinema come «una lunga sequenza di scene madri». Scene come sedute: sue e nostre. «Qualcosa affiorava lentamente alla superficie della mia coscienza e spesso lo capivo solo alla fine delle riprese». Sosteneva che l'incontro con la psicoanalisi aveva trasformato i suoi film da monologhi in dialoghi. Diceva che tutti i suoi film erano stati fusi nello stampo dell'inconscio e questo gli aveva donato «un obiettivo in più: non Kodak o Agfa, ma Freud». Non amava lo zoom perché nei suoi movimenti «c'è qualcosa di falso». Oggi, osserva Lingiardi, chi studia i neuroni specchio sa che è la Steadicam a promuovere il miglior rapporto tra coinvolgimento motorio dello spettatore e movimenti di macchina (lo spiegano Gallese e Guerra in un bel libro intitolato *Lo schermo empatico*). Perché il cinema è nel sogno ma anche nel corpo. Oggi, conclude Lingiardi, «il cinema è cambiato e con lui il pubblico. Molte sale sono state chiuse, e ben prima del coronavirus. Lo schermo gigantesco davanti al quale eravamo piccoli spettatori che guardavano incantati attori irraggiungibili oggi è «tra la libreria e un portafiori». La malinconica profezia di Fellini si è avverata. *Home Video*, il cinema è diventato un elettrodomestico. Che però ci ha salvato durante la quarantena, in serate irripetibili con Kurosawa, Fassbinder e Renoir. E i sogni? Cancellati dalle serie? Divorati nel binge-watching? Può esistere il cinema senza rito e senza buio? Lingiardi non ha risposte perentorie, ma un pensiero sempre curioso e aperto, soprattutto fedele alla visione e alla tradizione dei suoi "Psycho" del Venerdì, le sue offerte d'amore settimanali per il cinema.

Vittorio Lingiardi, psichiatra e psicoanalista, è Professore ordinario di Psicologia dinamica alla Facoltà di Medicina e Psicologia della Sapienza Università di Roma, dove dal 2006 al 2013 ha diretto la Scuola di specializzazione in Psicologia clinica, ed è Senior Research Fellow della Scuola Superiore di Studi Avanzati Sapienza (SSAS). È presidente della Society for Psychotherapy Research-Italy Area Group (SPR-IAG). Con Nancy McWilliams è coordinatore scientifico del progetto internazionale *Psychodynamic Diagnostic Manual* (PDM-2, Guilford Press,

2017; Raffaello Cortina, 2018), con il quale ha vinto l'*American Board & Academy of Psychoanalysis Book Prize*. Tra i suoi libri: *Arcipelago N. Variazioni sul narcisismo* (Einaudi, 2021); *Al cinema con lo psicoanalista* (Cortina, 2020); *Io, tu, noi. Vivere con se stessi, l'altro, gli altri* (Utet, 2019); *Diagnosi e destino* (Einaudi, 2018); *Mindsapes. Psiche e paesaggio* (Cortina, 2017, premio Viareggio-Giuria). Per nottetempo edizioni ha pubblicato due raccolte di poesie: *La confusione è precisa in amore* (2012) e *Alterazioni del ritmo* (2015). Ha ricevuto il Ralph Roughton Paper Award dell'*American Psychoanalytic Association* (2014); il Premio Cesare Musatti della *Società Psicoanalitica Italiana* (2018); il Research Award della *Society for Psychoanalysis and Psychoanalytic Psychology (Division 39)* dell'*American Psychological Association* (2020). Per Raffaello Cortina dirige la collana «Psichiatria Psicoterapia Neuroscienze». Collabora con «il venerdì di Repubblica», dove tiene la rubrica settimanale “Psycho” su cinema e psicoanalisi, con «la Repubblica» e con l'inserito culturale «Domenica del Sole 24 Ore».



Dalla pre-clinica alla clinica: innovazioni scientifiche e tecnologiche per la malattia di Parkinson

 VIDEO CONFERENZA

Responsabili scientifici: Antonio Pisani, Roberta Zangaglia (Pavia)

Giovedì 18 novembre 2021	Giovedì 2 dicembre 2021
<p><i>Moderatori: Antonio Pisani e Silvia Cerri (Pavia)</i></p> <p>Ore 14.30 Nuovi approcci sperimentali nello studio dei circuiti dei gangli della base Giuseppe Sciamanna <i>Saint Camillus International University of Health and Medical Sciences & - Fondazione Santa Lucia IRCCS, Roma</i></p> <p>Ore 15.20 Sinaptotopia in modelli di malattia di Parkinson: implicazioni fisiopatologiche Antonio Pisani <i>IRCCS Fondazione Mondino, Pavia</i></p> <p>Ore 16.10 Discussione</p>	<p><i>Moderatori: Antonio Pisani e Roberta Zangaglia (Pavia)</i></p> <p>Ore 14.30 Registrazioni cerebrali con nuovi dispositivi DBS: dalla ricerca alla pratica clinica Ioannis U. Isaias <i>Ospedale Universitario di Würzburg, DE</i></p> <p>Ore 15.30 High-intensity focused ultrasound nel trattamento Disordini del Movimento: passato, presente e futuro Francesca Valentino <i>IRCCS Fondazione Mondino, Pavia</i></p> <p>Ore 16.10 Discussione</p>

Presentazione

La malattia di Parkinson (PD) colpisce circa l'1% della popolazione al di sopra dei 65 anni. Le stime sulla numerosità in Italia parlano di circa 300.000 pazienti, con maggiore coinvolgimento del genere maschile, e con età d'esordio intorno ai 60 anni. Tuttavia, questo ultimo parametro va riconsiderato alla luce dei dati che mostrano un aumento della popolazione giovanile (al di sotto dei 50 anni). Ciò è legato sia alla migliore capacità diagnostica ma anche alla presenza di forme giovanili per lo più su base genetica. Ciò giustifica la complessità della patogenesi, che prevede la compartecipazione di predisposizione individuale associata a fattori ambientali che ne precipitano la manifestazione clinica. Notevoli progressi sono stati raggiunti nell'ultima decade sulla comprensione dei meccanismi patogenetici alla base della malattia, grazie all'introduzione di tecniche sperimentali avanzate.

Appare quindi di interesse esplorare alcuni aspetti della fisiopatologia mettendoli in relazione a mutazioni genetiche specifiche, ed al contempo conoscere le tecnologie disponibili. Tali conoscenze sono propedeutiche all'avanzamento della terapia per il trattamento della PD. Ad oggi, le terapie sono infatti basate sull'utilizzo di farmaci che mirano a sostituire la carenza di dopamina a livello cerebrale. Terapie complesse come quelle infusionali o la stimolazione cerebrale profonda sono indicate nella fase avanzata della malattia. La progressione delle conoscenze mira a disegnare terapie alternative che possano essere personalizzate e prive di effetti collaterali invalidanti.

La tendenza attuale è quella di cercare di sviluppare una tecnologia terapeutica personalizzata e on-demand rispetto alla sintomatologia e alle necessità del paziente. Alla base di questo c'è la ricerca di un marcatore clinico e neurofisiologico che possa guidare il clinico nel *management* del paziente. Tra le più importanti terapie avanzate per i disordini del movimento, abbiamo la terapia chirurgica di neurostimolazione cerebrale profonda e più recentemente la chirurgia transcranica a ultrasuoni focalizzata guidata da risonanza magnetica (MRgFUS). La chirurgia transcranica MRgFUS è interamente guidata da *imaging* e utilizza misurazioni continue della temperatura sul bersaglio e sui tessuti circostanti prelevati in tempo reale. La MRgFUS può fare immediatamente una lesione e non usa radiazioni ionizzanti. Ma focalizza l'energia acustica attraverso il cranio intatto su obiettivi profondi, riducendo al minimo i danni ai tessuti adiacenti.

Numerosi promettenti studi clinici danno indicazione al trattamento di tremore essenziale, PD e disturbo ossessivo-compulsivo. La neurostimolazione cerebrale profonda (DBS), con una storia ormai ben consolidata, ha recentemente beneficiato di nuove tecnologie che consentono stimolazioni più raffinate e complesse come ad esempio la possibilità di *steering*, direzionando la corrente erogata e consentendo di indirizzare verso le strutture target grandi volumi di tessuto attivato (VTA), riducendo i *side effect*.

I dispositivi adattivi di stimolazione cerebrale profonda mirano inoltre a personalizzare l'erogazione della stimolazione seguendo lo stato attuale dei segnali neurali specifici dei sintomi durante le diverse attività della vita quotidiana. L'analisi dell'attività neurofisiologica del subtalamo (local field potential) è necessaria per individuare un'onda patologica (per es. onda beta) che corrisponda al sintomo motorio e che possa guidare il clinico nell'impostazione dei parametri di stimolazione. Tecnologie di *post-processing* possono ottimizzare la neurostimolazione calcolando il VTA sulla base di ricostruzioni applicando un approccio multimodale di *imaging* cerebrale per quantificare le aree stimolate (risonanza magnetica e VTA).

Obiettivi Specifici

- 1) Aggiornamento sui nuovi modelli preclinici di malattia al fine di meglio comprendere la fisiopatologia della PD e le prospettive terapeutiche derivanti.
- 2) Aggiornamento su tecniche avanzate e nuove tecnologie per la terapia della PD e nei disordini del movimento.
- 3) Apprendimento di nuove metodologie di neurostimolazione.

Coordinamento e Iscrizioni

Ufficio Formazione&Informazione, IRCCS Fondazione Mondino, Pavia – formazione.informazione@mondino.it - Tel: 0382-380.299.

Iscrizione, gratuita, obbligatoria, on line: http://corsi.mondino.it/corsi_list.php (previa registrazione in piattaforma dei propri dati).

Sarà inviato, tramite e-mail, il link di collegamento alla piattaforma Teams. Indipendentemente dai crediti ECM-CPD su richiesta sarà rilasciato il certificato di partecipazione.

Accreditamento ECM-CPD

Provider n. 5467 – ID 163108.1. Obiettivi Formativi Tecnico-Professionali n. 18 - Contenuti 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) per le seguenti figure professionali: **Medico chirurgo** (Farmacologia e tossicologia clinica, Geriatria, Medicina generale-medici di famiglia, Neurofisiopatologia, Neurologia, Neuroradiologia, Neurochirurgia), **Biologo, Tecnico di neurofisiopatologia, Tecnico Sanitario di Radiologia**



**FONDAZIONE
MONDINO**
Istituto Neurologico Nazionale
a Carattere Scientifico | IRCCS



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PAVIA
DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL SISTEMA
NERVOSO E DEL COMPORTAMENTO

Sistema Sanitario  Regione
Lombardia

Seminari del Mondino | 2021

SCUOLE DI SPECIALIZZAZIONE

Neurologia - C. TASSORELLI | Neuropsichiatria Infantile - S. ORCESI

NOVEMBRE

I SEMINARI SI
SVOLGONO IN
VIDEOCONFERENZA

MARTEDÌ 16 · ORE 16.00

La terapia farmacologica delle epilessie. Aggiornamento

Carlo Andrea Galimberti

Centro per lo Studio e la cura dell'Epilessia, Servizio Encefalografia Clinica, IRCCS Fondazione Mondino, Pavia

Moderatore: Eleonora Leuci, Scuola di Specializzazione Neurologia, Università di Pavia



MARTEDÌ 23 · ORE 16.00

Le impronte psicobiologiche dello stress precoce: epigenetica comportamentale e rischio evolutivo

Livio Provenzi

U.O. Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Fondazione Mondino, Pavia

Moderatore: Renato Borgatti, IRCCS Fondazione Mondino, Pavia e Università di Pavia



MARTEDÌ 30 · ORE 16.00

CLINICAL ROUND - Sintomi neurologici in malattie metaboliche rare

Danilo Tornabene, Maria Letizia Minniti*

Scuola di Specializzazione Neurologia e NPI*, Università di Pavia

Moderatori: Simona Orcesi^{*,} Luca Diamanti^{*,} IRCCS Fondazione Mondino^{*} e Università di Pavia^{*}

Provider n. 5467.

L'evento è accreditato ECM-CPD nell'ambito dell'Obiettivo Formativo di Processo (Area Documentazione clinica. Percorsi clinico-assistenziali/diagnostici/riabilitativi, profili di assistenza - profili di cura). Crediti formativi pre-assegnati n. 3 per tutte le figure sanitarie. Per ottenere i crediti è necessario partecipare a TUTTI I SEMINARI e rispondere correttamente all'80% delle domande del questionario di valutazione. Iscrizioni on line http://corsi.mondino.it/corsi_list.php

IRCCS C. MONDINO · VIA MONDINO, 2 · PAVIA

Coordinamento: Formazione & Informazione, Direzione Scientifica (formazione.informazione@mondino.it)



**FONDAZIONE
MONDINO**
Istituto Neurologico Nazionale
a Carattere Scientifico | IRCCS



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PAVIA
DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL SISTEMA
NERVOSO E DEL COMPORTAMENTO

Sistema Sanitario  Regione
Lombardia

Seminari del Mondino | 2021

SCUOLE DI SPECIALIZZAZIONE

Neurologia - C. TASSORELLI | Neuropsichiatria Infantile - S. ORCESI

OTTOBRE

I SEMINARI SI
SVOLGONO IN
VIDEOCONFERENZA

MARTEDÌ 12 · ORE 16.00

Long-COVID neurologico: disturbo psichico o malattia organica? Contributo della neuropatologia alla comprensione del fenomeno

Emanuele T. Poloni

Area Neuropatologica e Banca del Cervello, Fondazione Golgi Cenci, Abbiategrosso (MI)

Moderatore: Alfredo Costa, IRCCS Fondazione Mondino, Pavia e Università di Pavia



MARTEDÌ 19 · ORE 16.00

Malattie metaboliche con coinvolgimento neurologico: quadri clinici e iter diagnostico in età infantile

Serena Gasperini

UOS Malattie Metaboliche Rare, Clinica Pediatrica-Ospedale San Gerardo Monza e Fondazione MBBM Onlus

Moderatore: Simona Orcesi, IRCCS Fondazione Mondino, Pavia e Università di Pavia



MARTEDÌ 26 · ORE 16.00

CLINICAL ROUND - Malattie metaboliche con coinvolgimento neurologico

Serena Gasperini

UOS Malattie Metaboliche Rare, Clinica Pediatrica-Ospedale San Gerardo Monza e Fondazione MBBM Onlus

Gaia Kullmann

Clinica Neuropsichiatria Infantile, Ospedale San Gerardo Monza e Università Milano Bicocca

Maria Letizia Minniti*, Danilo Tornabene

Scuola di Specializzazione Neuropsichiatria Infantile* e Neurologia, Università di Pavia

Moderatori: Simona Orcesi*, Luca Diamanti*, IRCCS Fondazione Mondino* e Università di Pavia*

Provider n. 5467.

L'evento è accreditato ECM-CPD nell'ambito dell'Obiettivo Formativo di Processo (Area Documentazione clinica. Percorsi clinico-assistenziali/diagnostici/riabilitativi, profili di assistenza - profili di cura). Crediti formativi pre-assegnati n. 3 per tutte le figure sanitarie. Per ottenere i crediti è necessario partecipare a TUTTI I SEMINARI e rispondere correttamente all'80% delle domande del questionario di valutazione. Iscrizioni on line http://corsi.mondino.it/corsi_list.php

IRCCS C. MONDINO · AULA C. BERLUCCHI · VIA MONDINO, 2 · PAVIA
Coordinamento: Formazione & Informazione, Direzione Scientifica (formazione.informazione@mondino.it)



FONDAZIONE
MONDINO
Istituto Neurologico Nazionale
a Carattere Scientifico | IRCCS

Sistema Sanitario  Regione
Lombardia

GIORNATE DI STUDIO 2021

8 OTTOBRE

26 NOVEMBRE

DISTURBI SPECIFICI DELL'APPRENDIMENTO

Indicatori predittivi per la diagnosi e per l'efficacia dei trattamenti

Negli ultimi anni la richiesta di valutazione di minori con difficoltà scolastiche è andata crescendo in modo esponenziale. Al fine di rispondere alle richieste scolastiche si è avviato un confronto tra gruppi di lavoro di professionisti incaricati per definire lo "stato dell'arte" e preparare documenti di approfondimento per giungere alla formulazione di nuove Linee Guida, raccomandazioni cliniche e organizzative affrontando in modo univoco le problematiche più rilevanti nella gestione dei DSA. Durante l'evento proposto verranno presentati e discussi i risultati delle più recenti evidenze scientifiche e le implicazioni per la pratica clinica quotidiana con alcuni specifici obiettivi quali: formazione e aggiornamento sulle nuove Linee Guida; aggiornamento sull'identificazione, la diagnosi e il trattamento in situazione di DSA; sensibilizzazione inerente all'uso dei protocolli di identificazione e potenziamento previsti dalla legge 170 ancora disattesi in numerose Regioni.

8 OTTOBRE 2021

I prerequisiti degli apprendimenti
in area alfabetica e matematica

MODERATORE

Serena Lecce, Pavia

9.00 INTRODUZIONE

Renato Borgatti, Pavia

9.10 **I prerequisiti degli apprendimenti
in area alfabetica**

Maria Carmen Usai, Genova

10.00 DISCUSSIONE

10.15 **I prerequisiti degli apprendimenti
in area matematica**

Maria Carmen Usai, Genova

11.05 DISCUSSIONE

11.20 PAUSA

11.40 **Identificazione e potenziamento
dei bambini a rischio di DSA
nel contesto scolastico**

Cristiano Termine, Varese

12.20 DISCUSSIONE

12.45 CONCLUSIONI

Serena Lecce, Pavia

13.00 CHIUSURA LAVORI

26 NOVEMBRE 2021

Trattamenti per il miglioramento dell'abilità
di lettura, correttezza ortografica e
dell'abilità di calcolo: indicazioni per una
scelta basata sulle evidenze

MODERATORE

Matteo A. Chiappedi, Pavia

9.00 INTRODUZIONE

Renato Borgatti, Pavia

9.10 **Trattamenti per il miglioramento
dell'abilità di lettura e della
correttezza ortografica: indicazioni
per una scelta basata sulle evidenze**

Daniela Traficante, Milano

10.00 DISCUSSIONE

10.15 **Trattamenti per il miglioramento
dell'abilità di calcolo: indicazioni
per una scelta basata sulle evidenze**

Enrica Mariani, Roma

11.05 DISCUSSIONE

11.20 PAUSA

11.40 **Esperienze di trattamento
con riabilitazione a distanza
attraverso piattaforma informatica**

Laura Farinotti, Pavia

12.20 DISCUSSIONE

12.45 CONCLUSIONI

Matteo A. Chiappedi, Pavia

13.00 CHIUSURA LAVORI

SEGRETERIA SCIENTIFICA

Renato Borgatti, Pavia
Matteo A. Chiappedi, Pavia
Cristiano Termine, Varese

UFFICIO FORMAZIONE

IRCCS FONDAZIONE MONDINO

Silvia Molinari

formazione.informazione@mondino.it
ecm@mondino.it

ISCRIZIONI

L'iscrizione è obbligatoria e gratuita al link:
http://corsi.mondino.it/corsi_list.php
Saranno inviate tramite e-mail le credenziali
per partecipare alla Videokonferenza.
Indipendentemente dai crediti formativi,
al termine dell'incontro, potrà essere
richiesto il certificato di frequenza.

CREDITI FORMATIVI

Provider IRCCS Fondazione Mondino
n. 5467.

Obiettivi formativi tecnico-professionali
n. 18: Contenuti tecnico-professionali
(conoscenze e competenze) specifici
di ciascuna professione, di ciascuna
specializzazione e di ciascuna attività
ultraspecialistica.

L'evento è accreditato in ambito ECM-CPD
(n. 7 crediti formativi) per le seguenti figure
professionali: Medico Chirurgo (Neurologia,
Neuropsichiatria infantile, Pediatria,
pediatria-pediatri di libera scelta),
Educatore professionale, Logopedista,
Psicologo (psicologia, psicoterapia, TNPEE).
Per ottenere i crediti formativi è necessario
partecipare all'intero programma e
rispondere correttamente all'80% delle
domande del test di apprendimento,
disponibile online al termine dell'evento.

echo.pv.it



<https://www.youtube.com/watch?v=XTvsu4MplsY&t=4s>

Il II Meeting nazionale AiSDeT (Associazione Italiana Sanità Digitale e Telemedicina) www.aisdet.it – affronterà i temi cogenti degli investimenti per l'innovazione in Sanità nel più ampio contesto di un disegno di riorganizzazione del SSN e delle sue varie declinazioni regionali.

In tal senso si cercherà di approfondire le opportunità previste dal PNRR e delle modalità con cui le aziende sanitarie possono avviare processi di innovazione coerenti con le proprie strategie aziendali e nell'ottica di lungo periodo sostenuta da una vision organica dei nuovi servizi di salute.

Un momento essenziale dell'incontro sarà la riflessione su come l'offerta e l'industria possono sostenere il processo di innovazione del sistema di cure e di assistenza anche attraverso l'offerta di nuovi servizi e prodotti, nel quadro delle modalità di procurement innovativo e di pertinenti modelli di verifica dell'impatto dei servizi digitali nell'organizzazione sanitaria.

Il II Meeting nazionale AiSDeT vuole così essere un momento importante di incontro tra stakeholder del mondo sanitario e industriale per un confronto organico su come concretamente realizzare processi di innovazione nel SSN.

Sarà preceduto da una giornata introduttiva con due sessioni dedicate alla Sala Operatoria del futuro e alle best practice di telemedicina nei processi di cura.

Seguirà la giornata dedicata agli ecosistemi per i servizi del territorio e la presa in carico e sarà presentata l'indagine sulla Telemedicina nel Sud Italia, condotta dal Dipartimento di Economia gestionale dell'Università Federico II di Napoli, con l'Unione Industriali di Napoli e AiSDeT.

Infine, la giornata conclusiva dedicata alla resilienza del SSN e alle prospettive per il futuro, in cui sarà presentato il modello di analisi della telemedicina nelle aziende sanitarie, frutto del lavoro di ricerca condotto da AiSDeT in collaborazione con la Fondazione Politecnico di Milano, Progea Servizi e l'ASST Niguarda Cà Granda di Milano.

Il Meeting è rivolto a: Manager apicali e amministrativi della sanità – Medici specialisti e del territorio – Manager IT delle aziende sanitarie – Middle management sanitario – Rappresentanti delle Professioni sanitarie – Rappresentanti dell'industria

Il Meeting è accreditato ECM (16 crediti)

Il II Meeting nazionale ha ricevuto i seguenti patrocini: Agenzia per l'Italia Digitale, Regione Puglia, ARESS Regione Puglia, Università di Bari, Politecnico di Bari, AOU Policlinico "Giovanni XXIII" Bari, INGESAN (Associazione Ingegneri Gestionali in Sanità).

Comitato scientifico: Ottavio Di Cillo, *Direttore Area eHealth ARESS Regione Puglia* – Angelo Vacca, *Direttore Dipartimento medicina Interna AOU Policlinico Bari* – Attilio Guarini, *Direttore Area Medica IRCCS Oncologico Bari* – Angela Pezzolla, *Responsabile UOS Chirurgia Videolaparoscopica AOU Policlinico Bari* – Massimo Caruso, *Segretario nazionale AiSDeT*

XXX CONGRESO INTERNACIONAL DE PSICOLOGIA Y EDUCACIÓN (INFAD)

LA PREOCUPACIÓN POR EL OTRO y la Psicología Positiva:

TRAS LA PANDEMIA REACCIONAR EN POSITIVO: La ayuda de la psicología
Propuestas de intervención. Infancia, Adolescencia, Madurez y Tercera Edad

ZARAGOZA | 10-12 NOV 2021

Facultad de Educación de la Universidad de Zaragoza,
C/ Pedro Cerbuna, 12

ORGANIZAN
ASOCIACIÓN INTERNACIONAL DE PSICOLOGÍA INFAD Y
OBSERVATORIO PARA LA INVESTIGACIÓN E INNOVACIÓN EN CIENCIAS SOCIALES

Logos: INFAD, OPICS, Universidad Zaragoza, Ayuntamiento de Zaragoza, ACCENTURE, INEXTERIA, Klapidos universitat, Coventry University, GOBIERNO DE ARAGON, and various international flags.

XXX CONGRESO INTERNACIONAL DE PSICOLOGIA Y EDUCACIÓN (INFAD)

**Psicología Positiva: “LA PREOCUPACIÓN POR EL OTRO”
TRAS LA PANDEMIA REACCIONAR EN POSITIVO: “La ayuda de la psicología”.
“Propuestas de intervención. Infancia, Adolescencia, Madurez y Tercera Edad.”**

ZARAGOZA 10, 11 y 12 de noviembre 2021

**El Congreso se celebrará de forma presencial y no presencial.
<https://congreso30depsicologia.infad.eu/>**

PRESENTACIÓN

**Presentación XXX Congreso Internacional Congreso de PSICOLOGIA Y EDUCACIÓN INFAD.
Universidad de Zaragoza 10 -12 de Noviembre 2021**

Los meses pasados cargados de preocupación por la Pandemia han sido tan difíciles y llenos de regulares noticias que bien merece la pena superarlas y salir de ellas. Dar una buena noticia y cumplir con su realidad es un honor y una satisfacción. Estamos superando la Pandemia y ello nos va a permitir reencontrarnos en Zaragoza.

El 10-12 de noviembre celebramos el 30 Congreso Internacional de Psicología y Educación INFAD. Necesitamos reencontrarnos, necesitamos vernos, compartir nuestras experiencias. Eso es ya la buena noticia que os comunico. Es muy buena. Estaremos vacunados, inmunizados y con ganas de reencontrarnos.

La Asociación Internacional de Psicología Evolutiva y Educativa de la Infancia, Adolescencia, Mayores y Discapacidad (INFAD) es y representa un Grupo Internacional de Profesores e Investigadores muy conscientes de las nuevas realidades que la sociedad actual está viviendo, de los cambios generacionales incorporados a la cultura de nuestros días y de la colaboración y ayuda que la ciencia psicológica puede ofrecer al mundo de hoy.

Zaragoza nos espera. Se celebra también el Año de Goya y estamos diseñando un interesante programa. Es nuestro 30 Congreso Internacional de Psicología y Educación y ello bien merece la pena una celebración especial. Lo haremos. Contamos con vosotros.

Todos conocéis nuestros valores permanentes desde hace más de treinta años. Sabéis que somos serios, rigurosos, cumplidores, científicos, positivos y que planificamos, organizamos, desarrollamos y celebramos los Congresos muy científicamente, que los hemos prestigiado y celebrado en varios países, con entusiasmo, profesionalidad, rigor metodológico y científico.

Sabéis que los valores que nos acompañan desde ese ayer lejano, pero cercano, son la búsqueda del conocimiento e investigación y la proximidad y colaboración humana de las mujeres y hombres que trabajan en conseguir una humanidad con más conocimiento, más científicidad y más valores sociales y humanos. Por esa proximidad y cercanía humana queremos que nuestro congreso sea fundamentalmente presencial, aunque admitiremos el Congreso On-line. Queremos que nuestro Congreso, sea significativo en los momentos actuales. El tema que nos ocupa es importante. El título ya lo indica: “LA PREOCUPACIÓN POR EL OTRO Y LA PSICOLOGÍA POSITIVA: Tras la pandemia, reaccionar en positivo: La ayuda de la Psicología y propuestas de intervención.

Ese “OTRO”, objeto constante de nuestra preocupación en INFAD, es la persona humana. Su salud psíquica, su dignidad, su vida, su salud física sí, pero especialmente ese mundo interno que a veces necesita tanta ayuda. Todo ello merece poner de manifiesto nuestro apoyo, y nuestras investigaciones, nuestro trabajo científico de forma clara y generosa en un Congreso. Ese queremos que sea nuestro objetivo principal.

Los objetivos que nos planteamos, en este Congreso, y en los treinta años de esfuerzos congresuales anteriores realizados en varios países, se han centrado en dar a conocer esa PREOCUPACIÓN POR EL OTRO. Esos nuestros esfuerzos de años creemos que merecen vuestro apoyo, y por ello, con vuestra presencia, vuestro poner de manifiesto, explícitamente, esa PREOCUPACIÓN por el OTRO que sabemos que a vosotros/as os ocupa y os preocupa y se pone de manifiesto, en cuantas ocasiones os ofrecen ese pretexto, se `prestigia nuestro congreso.

Celebramos ya el XXX Congreso Internacional de Psicología y Educación. Haber celebrado 29 congresos anteriores nos obliga a mucho. Y respondemos a esa trascendencia. Queremos que el INFAD de Zaragoza sea un nuevo hito importante en nuestra trayectoria. Muchos lo han sido antes, desde el celebrado en Cáceres hace años hasta los muy significativos de Portugal, Italia, Grecia, Rusia, Polonia, Rumanía, España, etc.

El XXX Congreso Internacional de Psicología y Educación INFAD, con la temática de “LA PREOCUPACIÓN POR EL OTRO” supone un lugar de encuentro, de reflexión y planteamiento científico de los temas más preocupantes de nuestros días para tratar de ofrecer perspectivas de futuro. Es un foro en el que todos tenemos ocasión de presentar nuestras más maduras y científicas reflexiones, nuestras aportaciones a la ciencia psicológica desde investigaciones pensadas, investigadas y trabajadas con rigor y cualificación profesional excelente y donde podemos compartir con otros compañeros y amigos nuestros conocimientos y conclusiones científicas de las investigaciones que más nos ocupan, enriqueciéndonos y enriqueciendo a los demás y aportando soluciones a nuestra sociedad. Este Congreso Internacional posibilita un espacio donde poder aportar esas pioneras investigaciones y/o datos de trabajos en curso, para contrastar aportaciones, opiniones, sugerencias y ofrecerlas a la comunidad científica.

Zaragoza Mayo 2021.

Pilar Teruel Melero
Florencio Vicente Castro
Comité Organizador

“In Memoriam” of James C. Harris (1940- 2021)

Annapia Verrì¹, Paolo Mazzarello²

¹IRCCS C. Mondino Foundation and University of Pavia, Pavia; ²Department of Brain and Behavioral Sciences and Museum System, University of Pavia, Pavia



James Harris (1940-2021)

“An appreciation of recent advances in developmental and cognitive psychology, an understanding of basic brain mechanisms, knowledge about recent approaches to modeling in the cognitive neurosciences, an awareness of descriptive psychopathology are essential background for professionals who are working with children” (1, 2). This was the preface to the first edition of “Developmental Neuropsychiatry” (1, 2) in which James C. Harris laid the foundations for a new vision of child neuropsychiatry, in constant relationship with the progress of neurosciences and developmental studies.

Born Nov. 6, 1940, in Birmingham, Al, Harris was the son of the late James C.O. and Mary V. Respass Harris. He graduated from the University of Maryland and the George Washington School of Medicine and completed a residency and a fellowship in adult and in child and adolescent neuropsychiatry at the Johns Hopkins Medical Institutions (3).

Disciple of Leo Kanner (1894-1981), who published the first systematic description of early infantile autism, Harris continued to look at the child with his teacher’s style who asks “to study each individual child with his own unequalled profile, as we find him developmentally, somatically, intellectually, emotionally and in the framework of the centripetal (environmental) forces that may have contributed to the situation with which we are confronted” (4). Harris was professor of

Psychiatry and Behavioral Sciences, Mental Hygiene and Pediatrics at John Hopkins University School of Medicine, Director of the Department of Child and Adolescent Psychiatry and founding Director of the autism programs at Johns Hopkins and the Kennedy Krieger Center. The textbook that defined the field of developmental neuropsychiatry, won the Doody’s Medical Book of the Year Award in 1996. He served as a lieutenant commander in the U.S. Public Health Service from 1967-70 in Thailand. He and his wife Catherine DeAngelis, professor of Pediatrics, the first woman editor in chief of the Journal of American Medical Association (JAMA), traveled to the seven continents where they advised, lectured and taught (5).

While psychiatry director at Kennedy Krieger, Harris favored the foundation of new department of developmental neuropsychiatry, and conducted research on self-injury among patients with Lesch-Nyhan syndrome and other disorders (6, 7). His many contributions to the field include serving as lead author of the DSM-5 criteria for intellectual disability. He was a passionate and inspiring advocate for people with developmental disabilities, and his many roles included serving on the President’s Committee for People with Intellectual Disability with Clinton administration (8). Based on this work, he served as a consultant to the American Psychiatric Association in the Supreme Court case of *Hall v. Florida*, which dealt with the use of IQ tests in determining eligibility for the death penalty of people with intellectual disabilities. The case resulted in Florida’s use of IQ testing for death penalty eligibility, being deemed unconstitutional (8).

Described as a polymath and a Renaissance man by his longtime friend and colleague Dr. Joseph Coyle (8), prof Harris served as section editor for the Ar-

chives of General Psychiatry's Arts and Images in Psychiatry from 2002 to 2014. In this role, he chose paintings for the cover of the journal each month and wrote erudite essays that wove insight into the art together with reflections on the mind and mental illness (8). In October 2010, the cover was dedicated to Camillo Golgi, in relationship with the annual meeting of the Scientific Society for Behavioral Phenotype (SSBP) hosted that year by the Mondino Institute and the University of Pavia. In 2014, in prevision of the SSBP meeting hosted by the University of Siena, Harris published in the - JAMA Psychiatry a study about "Anorexia Nervosa and Anorexia Mirabilis," this last inspired by Santa Caterina da Siena (9). In James Harris opinion, the most substantive clinical advance in Developmental Neuropsychiatry during the last years was the publication of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5) in 2013 (10). DSM-5 replaced the DSMIV section 'Disorders usually first diagnosed in infancy, childhood, or adolescence' with a new section, "Neurodevelopmental Disorders". The new DSM-5 classification includes two new categories of brain dysfunction: neurodevelopmental disorders with onset in the developmental period and major neurocognitive disorders (e.g. Alzheimer's Disease) with onset in later life. Moreover, a developmental focus is sustained throughout the DSM-5 Manual for each condition described (11). The Neurodevelopmental Disorders section of DSM-5 replaces the outmoded term mental retardation with intellectual disability (intellectual developmental disorder) and defines levels of severity based on adaptive functioning and not IQ scores (11). Intellectual disability (ID) was one of the main interests of James Harris, who published a comprehensive textbook in 2006, aimed to clarify different aspects of ID (developmental, etiology, classification, evaluation and treatment) (12).

Professor Harris was a founder member of different scientific societies. One of us (AV) had the opportunity to collaborate with him as a member of the Scientific Society for Behavioral Phenotype (SSBP). Currently an honorary member of the SSBP, he was a representative of the United States in the scientific Committee for many years; very fond of photography, he took the task of personally photographing all offi-

cial events of the Society. One of his distinctive traits was in fact the humility and immediacy of the human relationship, which allowed anyone to feel at ease with him. These talents were particularly remembered by his pupils of the John Hopkins medical school, many of whom have achieved prominent positions in the field of psychiatry.

The term behavioral phenotype - to describe outwardly observable behavior characteristic of children with genetic disorders - was first used by W. Nyhan, in his presidential address to the Society of Pediatric Research in 1971, to present the Lesch Nyhan disease (LND) (13). Compulsive self mutilation is the major behavioral manifestation of the LND, a rare X linked disease due to a defect of HPRT (hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase) which is involved in the purine salvage pathway (6). Self-injurious behavior in LND, was so characteristic of children with this genetic disorder that its presence suggests the underlying genetic condition.

Such observations have led to greater emphasis on assessment of behavior in genetic disorders, and the recognition of behavioral phenotypes in some disorders has led to closer scrutiny of known neurodevelopmental conditions (14). Initially, the focus was on documenting the patterns of behavior, later the research focused about the extent to which it is possible to trace pathways from gene to cognition and complex behaviors (15). There is also growing interest in investigating the developmental trajectory of behaviors from infancy to adulthood and old age.

Prof Harris passed away April 5, 2021 but has completed in the last weeks of life the revision of his textbook on Developmental Neuropsychiatry, so we still expect suggestions and advises from his work.

References

1. Harris J C. Developmental Neuropsychiatry Vol. 1: Fundamentals. New York: Oxford University Press 1995
2. Harris J C. Developmental Neuropsychiatry: Vol. II: Assessment, Diagnosis, and Treatment of Developmental Disorders. New York: Oxford University Press 1995
3. Scranton Time Baltimore, MD. J Harris Obituary May 9,2021
4. Kanner L. Child Psychiatry 1935 Edizione Italiana Psichiatria Infantile. Padova Piccin Edizioni 1965

5. DeAngelis C. Pursuing Equity in Medicine: One Woman's Journey. North Charleston: Library of Congress, 2016
6. Harris JC, Wong DF, Jinnah HA, Schretlen D, Barker P. Neuroimaging studies in Lesch-Nyhan syndrome and Lesch-Nyhan variants. In Schroeder SR, Oster-Granite ML, & Thompson T eds, Self-injurious behavior: Gene-brain-behavior relationships. American Psychological Association 2002; 269-278.
7. Jinnah HA, De Gregorio L, Harris JC, Nyhan WL, O'Neill JP. The spectrum of inherited mutations causing HPRT deficiency: 75 new cases and a review of 196 previously reported cases. Mutation Research/Reviews in Mutation Research, 2000; 463(3), 309-326.
8. Potash JB, Campo JV. In memoriam: James C. Harris, MD (1940-2021). Neuropsychopharmacol. 2021;46,1548.
9. Harris JC Anorexia nervosa and anorexia mirabilis: Miss K. R--and St Catherine Of Siena. JAMA Psychiatry. 2014;71(11):1212-1213.
10. American Psychiatric Association Diagnostic And Statistic Manual of Mental Disorders 5th edition Arlington Va: American Psychiatric Association 2013
11. Harris JC. New terminology for mental retardation in DSM-5 and ICD-11, Curr Opin Psychiatry 2013; 26(3):260-262.
12. Harris JC. Intellectual disability: Understanding its development, causes, classification, evaluation, and treatment. New York: Oxford University Press, 2006.
13. Nyhan W. Behavioral phenotypes in organic genetic disease: presidential address to the Society for Pediatric Research, May 1, 1971. Pediatr Res 1972;6:1-9.
14. Harris JC. Behavioral phenotypes: Portals into the developing brain. In: Davis K, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C, eds. Neuropsychopharmacology: The 5th generation of progress. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins.2001,625-638.
15. Harris JC. Advances in understanding behavioral phenotypes in neurogenetic syndromes. Am J Med Genet Part C Semin Med Genet 2010; 154C:389-399.

Volume 31 / n. 1

April 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

Volume 31 / n. 2**August 2021****EDITORIAL***Paolo Mazzarello, Franco Lucchese, Giorgio Sandrini*

Editoriale - e2021012

HEADACHE AND PAIN RESEARCH*Francesco Brigo, Mariano Martini, Lorenzo Lorusso*Jean-Martin Charcot (1825-1893) e la prima descrizione della
“sindrome di Alice nel Paese delle Meraviglie” - e2021013**MULTIDISCIPLINARY RESEARCH IN NEUROSCIENCES***Vittorio Grassi*

Spunti di riflessione sulla pandemia da COVID-19 - e2021014

Juan José Maldonado Briegas, Florencio Vicente Castro, Ana Isabel Sánchez Iglesias, Franco Lucchese, F Sergio González Ballester

Silver economy una oportunidad de desarrollo - e2021015

Marco Piccolino

Rita Levi-Montalcini's first intellectual emigration and her research in the laboratory “à la Robinson Crusoe”: the letters from Brussels and a “Wiggish” recollection - e2021016

Elsa Vitale

How vary the Mindfulness Skills Before and During COVID-19 pandemic among Italian nurses: a retrospective cohort observational study - e2021020

WEBINARS AND CONGRESSES

e2021019

BOOKS

e2021018

Volume 31 / n. 3

December 2021

EDITORIAL*Giorgio Sandrini*

La razionalità limitata ai tempi della pandemia - e2021021

HEADACHE AND PAIN RESEARCH*Damiana Scuteri, Laura Rombolà, Paolo Tonin, Giorgio Sandrini,
Maria Tiziana, Corasaniti, Pierluigi Nicotera, Giacinto Bagetta*Genetic variants of CGRP signaling pathway in migraine:
impact on novel therapeutics - e2021023*Giulia Perini, Matteo Cotta Ramusino, Gloria Vaghi, Elena Sinforiani, Alfredo Costa*I disturbi psico-comportamentali nel quadro clinico delle
demenze - e2021017*Juan José Maldonado Briegas, Ana Isabel Sánchez Iglesias, Sonia Brito-Costa, Antonio, Citarella, Florencio
Vicente Castro*Gender segregation in vocational educational training: a
preliminary descriptive study in southern Spain - e2021024*Maria Carla Garbarino*

Extreme ethical altruism in medicine. A forgotten case - e2021022

MULTIDISCIPLINARY RESEARCH IN NEUROSCIENCES*Sofia E. Walters*Ecological rationality: relational abilities and the postdecisional
value of logical reasoning - e2021025*Domenico Cassano*L'epilessia nelle tradizioni scientifiche della Scuola Medica
Salernitana- e2021026**WEBINARS AND CONGRESSES**

e2021028

BOOKS

e2021027

IN MEMORIAM*Annapia Verrì, Paolo Mazzarello*

"In Memoriam" of James C. Harris (1940- 2021)- e2021029

Indice cumulativo 2021

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 alfa₂-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>.