

# CONFINIA CEPHALALGICA *et* NEUROLOGICA

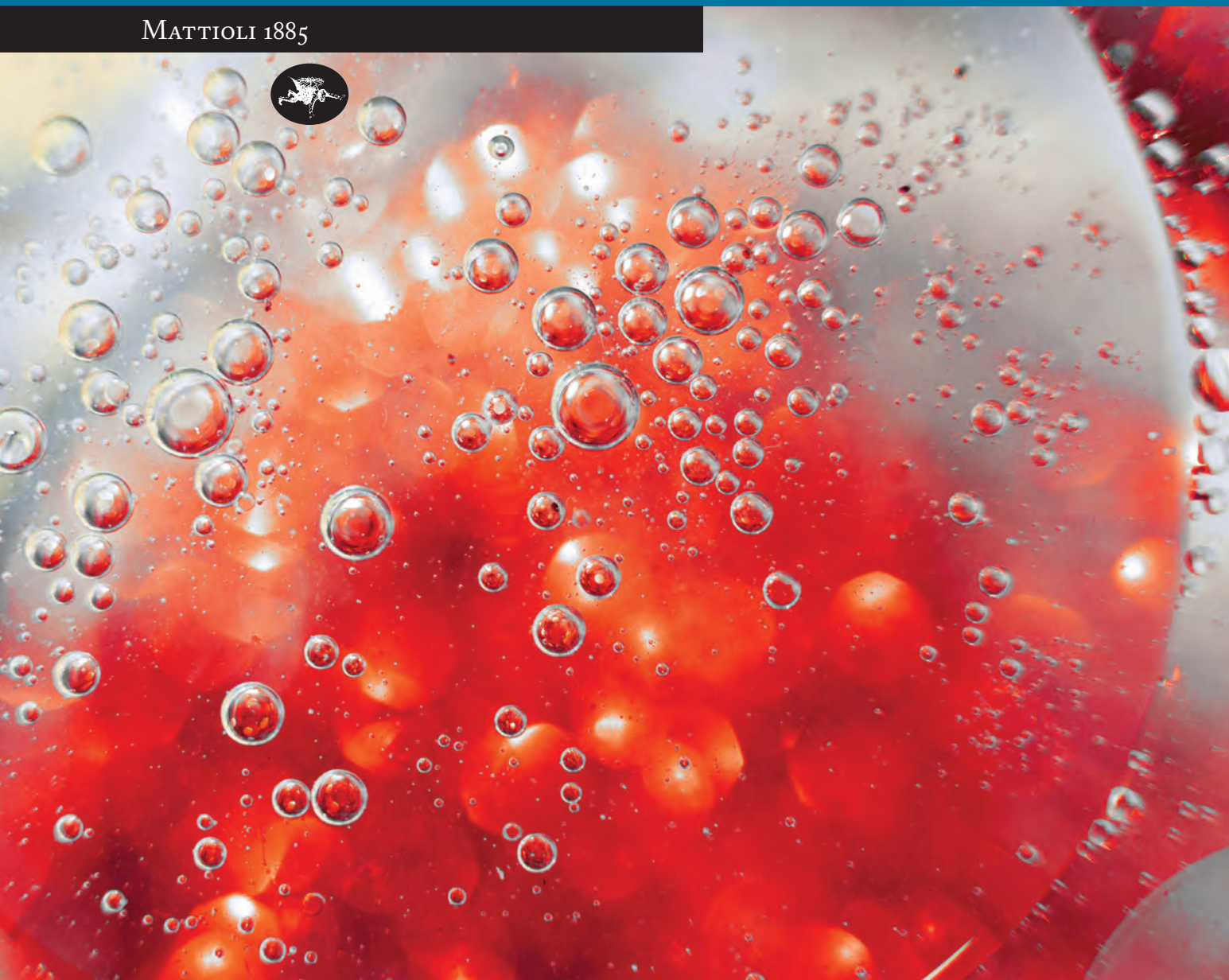
A MULTIDISCIPLINARY APPROACH TO NEUROSCIENCES

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

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

*[www.confinacephalagica.it](http://www.confinacephalagica.it), [www.cirna.it](http://www.cirna.it), [www.cefalea.it](http://www.cefalea.it)*

MATTIOLI 1885



# 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)  
Giuseppe Milanesi (Pavia)  
Giorgio Sandrini (Pavia)  
Cristina Tassorelli (Pavia)

### SECTION EDITORS

Roberto De Icco (Pavia) - *Neurological diseases, Neurorehabilitation, Clinical Neurophysiology*  
Federica Galli (Roma) - *Headache, Neuropediatrics, Psychology*  
Maria Carla Garbarino (Pavia) - *History of Neuroscience, Brain and Medicine*  
Damiana Scuteri (Cosenza) - *Clinical Neuropharmacology, Pain, Dementia*  
Sofia Elisabetta Walters (Pisa) - *Philosophy and Neurosciences, Embodied Cognition*

### ADVISORY BOARD

Ishaq Abu Arafah (Aberdeen)  
Colette Marie Andrée (Zurigo)  
Marco Arruda (Riberão Preto)  
Francesco Maria Avato (Ferrara)  
Giampaolo Azzoni (Pavia)  
Giacinto Bagetta (Cosenza)  
Umberto Balottin (Pavia)  
Nelson Barrientos (Santiago del Cile)  
Heinrich Binder (Vienna)  
Giorgio Bono (Pavia, Varese)  
Carlos Bordini (Riberão Preto)  
Mario Borghese (Cordoba)  
Florencio Vicente Castro (Badajoz)  
Marco Catani, (London)  
Alfredo Costa (Pavia)  
Audrey Craven (Dublino)  
Egidio D'Angelo (Pavia)  
Federico Dajas (Montevideo)  
Rosa Maria Gaudio (Ferrara)  
Armando Genazzani (Novara)  
Brian Hurwitz, (London)  
Juan José Maldonado Briegas (Badajoz)  
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 Saluari (Innsbruck)  
Jean Schoenen (Liegi)  
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)

Cherubino Di Lorenzo (Roma)  
Vittorio Di Piero (Roma)  
Maria de Lourdes Figuerola (Buenos Aires)  
Roberto Fogari (Pavia)  
María José López (Valdivia)  
Marta Matamala Gomez (Barcellona)  
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)  
Elena Guaschino (Pavia)  
Andrea Loffi (Trento, Pavia)  
Silvia Molinari (Pavia)

### ASSOCIATE EDITORS

Natalia Arce Leal (Cordoba)  
Micol Avenali (Pavia)  
Sara Bottiroli (Pavia)  
Filippo Brighina (Palermo)  
Sónia Brito-Costa (Coimbra)

### MANAGING DIRECTOR

Roberto Nappi (Pavia)

### MANAGING EDITOR

Massimo Radaelli (Fidenza)

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)



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  
Piazza castello 19, 27100 Pavia  
Fax 0382 520070  
E-mail: cima@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

*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 32 / n. 2

August 2022

## EDITORIAL

*Giuseppe Nappi, Giorgio Sandrini, Paolo Mazzarello*  
Ricordo di Franco Lucchese - e2022011

## HEADACHE AND PAIN RESEARCH

*Damiana Scuteri, Paolo Tonin, Giacinto Bagetta, Maria Tiziana Corasaniti*  
Essential oils-induced analgesia and related translation for the management of agitation in dementia - e2022012

## MULTIDISCIPLINARY RESEARCH IN NEUROSCIENCES

*Stefania Fortuna*  
Augusto Tamburini (1848-1919) and his Contributions to Acromegaly - e2022013

*Diego Centonze*

Sfide e opportunità della interazione tra uomo e macchina - e2022014

*Giorgio Sandrini*

Uomo e macchina tra mondo reale e mondo virtuale: quale futuro?  
Commento all'articolo di Diego Centonze - e2022015

*Pierluigi Lezzi, Roberto Lupo, Tania Lezzi, Luana Conte, Elsa Vitale*  
The Nursing Role in the Mobile Stroke Unit - e2022016

*Giuseppe Nappi, Franco Lucchese*

Aging Brain del Novecento tra biologia e fatti della vita.  
Invecchiamento cerebrale 20 anni dopo - e2022017

*Damiana Scuteri, Paolo Tonin, Giacinto Bagetta, Maria Tiziana Corasaniti*

Essential oils for the control of the neuropsychiatric symptoms of dementia. A pharmacotechnological appraisal - e2022018

## WEBINARS AND CONGRESSES

e2021019

## BOOKS

e2021020

## IN MEMORIAM

*Eugenio Gaudio*

In memoriam of Giuseppe Meco (1950- 2022) - e2022021

## Ricordo di Franco Lucchese

Con profondo dolore dobbiamo ricordare in questo editoriale la figura del Professor Franco Lucchese che ci ha lasciato prematuramente e inaspettatamente nella notte del 30 giugno.

Amico, nel senso più nobile e vero del termine, da tempo immemorabile è stato al nostro fianco in tantissime iniziative scientifiche ed editoriali, in cui ha sempre profuso con la generosità che gli era propria un grande e instancabile impegno.

Il gravissimo lutto ha colpito non solo la sua Comunità Accademica di appartenenza, ovvero l'Università di Roma La Sapienza, ma anche la Comunità scientifica internazionale ed, in particolare, quella dell'America Latina con cui ha sviluppato in questi anni numerosi progetti di ricerca in collaborazione con la Comunità Europea.

La Fondazione CIRNA onlus, di cui Egli era Vice-Presidente e Membro del Consiglio di Amministrazione, e la rivista Confinia Cephalalgica et Neurologica di cui era Co-Editor piangono la perdita del suo infaticabile e prezioso supporto, ma ancor più sentono il grande vuoto lasciato dalla scomparsa di un vero, leale e generoso amico.

Il nostro dolore è accresciuto anche dal ricordo del profondissimo affetto che lo legava alla piccola Naima Elisabeth, che non mancava mai di citare quando ci sentivamo, e della moglie Mariya, che tanto gli è stata vicina nel suo instancabile impegno di Docente Universitario.

*Giuseppe Nappi  
Giorgio Sandrini  
Paolo Mazzaello*

# Essential oils-induced analgesia and related translation for the management of agitation in dementia

*Damiana Scuteri<sup>1,2</sup>, Paolo Tonin<sup>2</sup>, Giacinto Bagetta<sup>\*</sup> and Maria Tiziana Corasaniti<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Pharmacotechnology Documentation and Transfer Unit, Preclinical and Translational Pharmacology, Department of Pharmacy, Health and Nutritional Sciences, University of Calabria, Rende, Italy - E-mail: damiana.scuteri@unical.it; <sup>2</sup>Regional Center for Serious Brain Injuries, S. Anna Institute, Crotona, Italy; <sup>3</sup>Department of Health Sciences, University "Magna Graecia" of Catanzaro, Catanzaro, Italy.

**Abstract.** Alzheimer's Disease (AD) accounts for approximately 50% of dementia cases worldwide and the linked agitation, the most challenging neuropsychiatric symptom, is tightly associated with under-treated pain states. Essential oils able to provide analgesia are needed to afford a safe treatment of pain with consequent efficacy on agitation. The essential oil of bergamot (BEO) proved effective in preclinical models of nociceptive and neuropathic pain. The aim of the present study is to review the pharmacological properties of BEO accounting for its translational activity in chronic pain and in agitation due to dementia.

**Keywords:** pain, essential oils, NanoBEO, Alzheimer's disease, agitation.

## Pain and dementia

Chronic pain is widespread, affecting some 30–50% people worldwide, including pain from different etiology and pathogenesis: low back pain (1) due to a lesion or disease of the somatosensory system (2), stroke (3) or neuropathies (4) often related to comorbidities during aging, that impacts on pain modulation and response to treatment (5); rheumatic conditions (6–8), often experienced by the elderly. Up to 80% of nursing home residents is affected by dementia, of which Alzheimer's disease (AD) is the first cause and no disease-modifying drugs are available (9). Some 97% AD patients develops neuropsychiatric symptoms (NPS) (10), among which agitation (11) is the most challenging, with noteworthy burden on quality of life. It is treated with atypical antipsychotics and risperidone is the sole approved for this use for no longer than 6–12 weeks since this class of drugs almost doubles the risk of death due to serious cerebrovascular adverse events (CVAEs) in this fragile population. Over 80% of patients suffering from AD in long-term facilities is affected by chronic pain usually without taking advantage from analgesia even more in

the community setting, because pain assessment is complicated by the impaired communication skills (12). The role of analgesia has been demonstrated to be a priority in the treatment of agitation (13), managing to reduce it without neuroleptics.

## Essential oils and analgesia

The demand for essential oils of the global market is constantly growing (14), because of the important pharmacological actions of some of their components on several neurotransmissions, *via* a synergic mechanism widely known as entourage effect (15): it has been hypothesized that linalool, limonene, and pinene are involved in anxiolytic and antidepressant properties (16) and that some natural components are endowed with analgesic action (17) in a preclinical setting (18). Limonene is involved also in motor activity and in transdermal analgesic effect (19, 20). Among the essential oils most investigated for their anti-nociceptive properties, it is necessary to quote the essential oil of croton and of bergamot (BEO).

### *Croton*

The essential oil of *Croton conduplicatus* Kunth (Euphorbiaceae) displays anti-nociceptive properties in the acute pain models of acetic acid test and hot-plate test and on the formalin test biphasic model including central sensitization, through mechanisms involving ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels, opioid and cholinergic systems (21, 22). *Croton cordiifolius* Baill. (Euphorbiaceae) exerts efficacy in acetic acid and glutamate tests, without effect in the capsaicin test of acute pain; it shows efficacy in the formalin test, but its mechanism of action seems independent on opioid modulation (23). However, *Croton adamantinus* Müll. Arg. is more effective than morphine on licking behavior (24). Therefore, these effects are not fully elucidated and no neuropathic pain model was investigated.

### *BEO*

BEO proves rigorous, preclinical evidence of anti-nociceptive and anti-allodynic effects in pain models relevant to chronic and neuropathic pain in clinic (25), based on the Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) criteria (26, 27). In fact, it is effective in the acute pain model of the capsaicin test, but also in models resembling chronic pain in clinic as the formalin test, the spinal nerve ligation and the partial sciatic nerve ligation, also after continuous administration (25). Moreover, it is characterized by benzodiazepine-unrelated anxiolytic-like effects on a serotonergic basis important in the management of agitation (28, 29), thus devoid of sedation that could worsen cognitive decline (28). Importantly, BEO defurocoumarinized to avoid phototoxicity (30), is already available in the nanotechnology delivery system NanoBEO based on anti-oxidants enriched solid lipid nanoparticles entrapping aroma to allow the clinical confirm of its efficacy in agitation and chronic pain in AD (31) (patent EP 4003294) in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (BRAINAIID, NCT04321889) (32).

### Discussion and future perspectives

The elderly, mainly if affected by cognitive impairment, are generally excluded from clinical trials for

pain and migraine treatment (33-36). Furthermore, trials are underpowered and not specifically designed for this population with poor or absent self-reporting capabilities (3, 33). However, research assessing the efficacy and safety of essential oils with analgesic properties on agitation and pain in non communicative patients affected by AD is necessary, along with the evaluation of herbal-drug pharmacokinetic interactions (37). NanoBEO can pave the way for a novel safer and effective treatment to reduce the use of neuroleptics and analgesics in patients suffering from severe AD, decreasing the risk of severe adverse reactions, also due to polypharmacy and drug-to-drug interactions, and improving their quality of life.

**Funding details:** This research received partial financial support from: 1) MISE “Prima Vera Azione” prot. INVITALIA 37600 21/02/2021 and 2) Progetto Ingegno POR Calabria FESR 2014/2020 - Azione 1 1 5 – Sostegno all’Avanzamento tecnologico delle Imprese Attraverso il Finanziamento di Linee Pilota e Azioni di Validazione Precoce di Prodotti e di Dimostrazioni su Larga Scala (DDG N. 12814 DEL 17/10/2019).

**Disclosure statement:** The authors declare no conflict of interest.

### References

1. Deyo RA, Dworkin SF, Amtmann D, Andersson G, Borenstein D, Carragee E, et al. Report of the NIH Task Force on research standards for chronic low back pain. *The journal of pain*. 2014;15(6):569-85, doi:10.1016/j.jpain.2014.03.005.
2. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70(18):1630-5, doi:10.1212/01.wnl.0000282763.29778.59.
3. Scuteri D, Mantovani E, Tamburin S, Sandrini G, Corasanti MT, Bagetta G, et al. Opioids in Post-stroke Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in pharmacology*. 2020;11:587050, doi:10.3389/fphar.2020.587050.
4. Abbott CA, Malik RA, van Ross ER, Kulkarni J, Boulton AJ. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes care*. 2011;34(10):2220-4, doi:10.2337/dc11-1108.
5. Scuteri D, Berliocchi L, Rombolà L, Morrone LA, Tonin P, Bagetta G, et al. Effects of Aging on Formalin-Induced Pain Behavior and Analgesic Activity of Gabapentin in C57BL/6 Mice. *Frontiers in pharmacology*. 2020;11:663, doi:10.3389/fphar.2020.00663.
6. Burckhardt CS. The use of the McGill Pain Question-

- naire in assessing arthritis pain. *Pain*. 1984;19(3):305-14, doi:10.1016/0304-3959(84)90007-1.
7. Roche PA, Klestov AC, Heim HM. Description of stable pain in rheumatoid arthritis: a 6 year study. *The Journal of rheumatology*. 2003;30(8):1733-8.
  8. Koop SM, ten Klooster PM, Vonkeman HE, Steunebrink LM, van de Laar MA. Neuropathic-like pain features and cross-sectional associations in rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy*. 2015;17(1):237, doi:10.1186/s13075-015-0761-8.
  9. Hodson R. Alzheimer's disease. *Nature*. 2018;559(7715):S1, doi:10.1038/d41586-018-05717-6.
  10. Steinberg M, Shao H, Zandi P, Lyketsos CG, Welsh-Bohmer KA, Norton MC, et al. Point and 5-year period prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia: the Cache County Study. *International journal of geriatric psychiatry*. 2008;23(2):170-7, doi:10.1002/gps.1858.
  11. McShane R, Westby MJ, Roberts E, Minakaran N, Schneider L, Farrimond LE, et al. Memantine for dementia. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2019;3(3):Cd003154, doi:10.1002/14651858.CD003154.pub6.
  12. Achterberg WP, Pieper MJ, van Dalen-Kok AH, de Waal MW, Husebo BS, Lautenbacher S, et al. Pain management in patients with dementia. *Clinical interventions in aging*. 2013;8:1471-82, doi:10.2147/cia.s36739.
  13. Kales HC, Lyketsos CG, Miller EM, Ballard C. Management of behavioral and psychological symptoms in people with Alzheimer's disease: an international Delphi consensus. *International Psychogeriatrics*. 2018;31(1):83-90, doi:10.1017/S1041610218000534.
  14. GVR MAR. Essential Oils Market Size, Share & Trends Analysis Report By Application (Food & Beverages, Spa & Relaxation), By Product (Orange, Peppermint), By Sales Channel, And Segment Forecasts, 2020 - 2027. Report ID: 978-1-68038-549-6. 2020:1-153.
  15. Ribeiro S. Whole Organisms or Pure Compounds? Entourage Effect Versus Drug Specificity. In: Labate B., Cavnar C. (eds) *Plant Medicines, Healing and Psychedelic Science*. Springer, Cham. 2018.
  16. Lizarraga-Valderrama LR. Effects of essential oils on central nervous system: Focus on mental health. *Phytother Res*. 2020, doi:10.1002/ptr.6854.
  17. Quintans JS, Antonioli AR, Almeida JR, Santana-Filho VJ, Quintans-Junior LJ. Natural products evaluated in neuropathic pain models - a systematic review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014;114(6):442-50, doi:10.1111/bcpt.12178.
  18. Sarmiento-Neto JF, do Nascimento LG, Felipe CF, de Sousa DP. Analgesic Potential of Essential Oils. *Molecules*. 2015;21(1):E20, doi:10.3390/molecules21010020.
  19. Scuteri D, Rombolà L, Crudo M, Watanabe C, Mizoguchi H, Sakurada S, et al. Preclinical Characterization of Antinociceptive Effect of Bergamot Essential Oil and of Its Fractions for Rational Translation in Complementary Therapy. *Pharmaceutics*. 2022;14(2), doi:10.3390/pharmaceutics14020312.
  20. Scuteri D, Rombolà L, Crudo M, Watanabe C, Mizoguchi H, Sakurada S, et al. Translational Value of the Transdermal Administration of Bergamot Essential Oil and of Its Fractions. *Pharmaceutics*. 2022;14(5), doi:10.3390/pharmaceutics14051006.
  21. de Oliveira RG, Ferraz CAA, Silva JC, Teles RBD, Silva MG, Diniz TC, et al. Neuropharmacological effects of essential oil from the leaves of *Croton conduplicatus* Kunth and possible mechanisms of action involved. *Journal of Ethnopharmacology*. 2018;221:65-76, doi:10.1016/j.jep.2018.04.009.
  22. de Oliveira Júnior RG, Ferraz CAA, Silva JC, de Oliveira AP, Diniz TC, MG ES, et al. Antinociceptive Effect of the Essential Oil from *Croton conduplicatus* Kunth (Euphorbiaceae). *Molecules*. 2017;22(6), doi:10.3390/molecules22060900.
  23. Nogueira LDM, Da Silva MR, Santos SMD, De Albuquerque JFC, Ferraz IC, Albuquerque TTD, et al. Antinociceptive effect of the essential oil obtained from the leaves of *croton cordifolius* baill. (Euphorbiaceae) in mice. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. 2015;2015, doi:10.1155/2015/620865.
  24. Ximenes RM, De Moraes Nogueira L, Cassundé NMR, Jorge RJB, Dos Santos SM, Magalhães LPM, et al. Antinociceptive and wound healing activities of *Croton adamantinus* Müll. Arg. Essential oil. *Journal of Natural Medicines*. 2013;67(4):758-64, doi:10.1007/s11418-012-0740-1.
  25. Scuteri D, Hamamura K, Sakurada T, Watanabe C, Sakurada S, Morrone LA, et al. Efficacy of Essential Oils in Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis of Preclinical Evidence. *Front Pharmacol*. 2021;12:640128, doi:10.3389/fphar.2021.640128.
  26. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS medicine*. 2009;6(7):e1000100, doi:10.1371/journal.pmed.1000100.
  27. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS medicine*. 2009;6(7):e1000097, doi:10.1371/journal.pmed.1000097.
  28. Rombolà L, Scuteri D, Watanabe C, Sakurada S, Hamamura K, Sakurada T, et al. Role of 5-HT1A Receptor in the Anxiolytic-Relaxant Effects of Bergamot Essential Oil in Rodent. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(7), doi:10.3390/ijms21072597.
  29. Scuteri D, Corasaniti MT, Tonin P, Nicotera P, Bagetta G. New trends in pharmacological control of neuropsychiatric symptoms of dementia. *Current opinion in pharmacology*. 2021;61:69-76, doi:10.1016/j.coph.2021.09.002.
  30. [EMA] EMA. 13 September 2011 EMA/HMPC/56155/2011 Committee on Herbal Medicinal Products [HMPC].
  31. Scuteri D, Cassano R, Trombino S, Russo R, Mizoguchi

- H, Watanabe C, et al. Development and Translation of NanoBEO, a Nanotechnology-Based Delivery System of Bergamot Essential Oil Deprived of Furocoumarins, in the Control of Agitation in Severe Dementia. *Pharmaceutics*. 2021;13(3), doi:10.3390/pharmaceutics13030379.
32. Scuteri D, Sandrini G, Tamburin S, Corasaniti MT, Nicotera P, Tonin P, et al. Bergamot rehabilitation Against agitation in dementia (BRAINAID): Study protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the efficacy of furocoumarin-free bergamot loaded in a nanotechnology-based delivery system of the essential oil in the treatment of agitation in elderly affected by severe dementia. *Phytotherapy research : PTR*. 2021;35(10):5333-8, doi:10.1002/ptr.7223.
33. Bayer A, Tadd W. Unjustified exclusion of elderly people from studies submitted to research ethics committee for approval: descriptive study. *Bmj*. 2000;321(7267):992-3, doi:10.1136/bmj.321.7267.992.
34. 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, doi:10.4103/1673-5374.272630.
35. Scuteri D, Corasaniti MT, Tonin P, Bagetta G. Eptinezumab for the treatment of migraine. *Drugs of today*. 2019;55(11):695-703, doi:10.1358/dot.2019.55.11.3069864.
36. Scuteri D, Corasaniti MT, Tonin P, Nicotera P, Bagetta G. Role of CGRP pathway polymorphisms in migraine: a systematic review and impact on CGRP mAbs migraine therapy. *J Headache Pain*. 2021;22(1):87, doi:10.1186/s10194-021-01295-7.
37. Rombolà L, Scuteri D, Marilisa S, Watanabe C, Morrone LA, Bagetta G, et al. Pharmacokinetic Interactions between Herbal Medicines and Drugs: Their Mechanisms and Clinical Relevance. *Life (Basel, Switzerland)*. 2020;10(7), doi:10.3390/life10070106.



# Augusto Tamburini (1848-1919) and his Contributions to Acromegaly

*Stefania Fortuna*

Department of Clinical and Molecular Sciences (DISCLIMO), Faculty of Medicine and Surgery, Polytechnical University of Marche, Ancona. E-mail: s.fortuna@univpm.it

**Summary.** Acromegaly is a rare disease, similar to gigantism, generally caused by a pituitary adenoma. It was described for the first time by Pierre Marie (1853-1940) in an article published in 1886, although other cases had been reported before, between the 18<sup>th</sup> and the 19<sup>th</sup> centuries, also in the 16<sup>th</sup> century, especially in the field of teratology. In the same article Marie proposed three hypotheses on the pathogenesis of this disease, without involving the pituitary gland. However, in the following years, research intensified all over Europe, other clinical cases were reported, and a debate was opened, thanks to which the cause of acromegaly was identified in a pituitary alteration, and the nature of this alteration was recognized. In the present article this debate is reconstructed, considering the authoritative contributions made by Augusto Tamburini (1848-1919), when he was head of the asylum in Reggio Emilia. Tamburini argued that acromegaly is caused by a hyperfunctioning pituitary adenoma on the basis of anatomical evidence and the experiments carried out by his colleagues, the pathologist Giulio Vassale (1862-1913) and the surgeon Ercole Sacchi, who demonstrated the vital importance of the pituitary gland and its secretions. Tamburini stimulated attention and research on acromegaly in other centres in Italy, among his pupils and colleagues, and his private library, now in the Polytechnical University of Marche in Ancona, represents a precious collection to study this and other aspects of medicine between the 19<sup>th</sup> and the 20<sup>th</sup> centuries.

**Key words.** Acromegaly, Augusto Tamburini, Asylum of Reggio Emilia.

## Introduction

Acromegaly is a rare disease, principally characterized by an increase of the volume of extremities, face, hands and feet, and similar to gigantism. In fact, acromegaly and gigantism generally depend on the same tumour, the pituitary adenoma, that causes a hyperfunction of the pituitary gland, i.e., an excessive production of the growth hormone (GH). This condition provokes gigantism before puberty, or acromegaly after puberty, when the epiphyses are already closed.

The neurologist and psychiatrist Pierre Marie (1825-1940), pupil, collaborator, and successor of the great Jean Charcot (1825-1893) at the Salpêtrière of Paris, was the first to describe acromegaly, although it

was already known in the ancient world (1, 2). In 1886, Pierre Marie published an article where he coined the name of the disease, using two Greek terms: *ácron* (extremity), mentioned by Marie himself, and *megalía* from *mégas* (large) (3). In the following years, research on acromegaly and its etiopathogenesis intensified. In 1921 there was a turning point with the discovery of the growth hormone (GH) by the American physician Herbert M. Evans (1882-1971).

The history of acromegaly was reconstructed by Wouter de Herder in two important articles, respectively published in 2009 and 2016 (4-6). The aim of this article is to focus on the pathogenesis of acromegaly and above all on the surrounding debate, that arose after the publication of the article by Marie, presenting Augusto

Tamburini (1848-1919), at that time director of the asylum San Lazzaro in Reggio Emilia, whose contributions have as yet not been given their due importance.

### Description of acromegaly

In *La revue de Médecine* of 1886, the French neurologist and psychiatrist Pierre Marie, also known for his research on ankylosing spondylitis, aphasia, multiple sclerosis, and rheumatoid arthritis, published an article on two cases of acromegaly that he came across at the Paris Salpêtrière (3). These cases involved two women of different ages and health conditions, but with similar symptoms: the first one, Fusch, aged 37, was in hospital with severe pains in her head, remained there for a few weeks and then was discharged at her own request; the second one, Héron, aged 54, was in hospital for 16 years, already bedridden, blind and severely debilitated, so much so, that she died a year later, in the summer of 1887. From the detailed description of the two patients Marie deduced that both of them were affected by the same hitherto neglected disease. Moreover, he linked these to five other cases that had been mentioned in literature since the beginning of the 19<sup>th</sup> century, on which he later returned. He also identified distinct symptoms thanks to which this disease could be distinguished from three others: myxedema or severe hypothyroidism, Virchow's bone leontiasis and deforming osteitis or Paget's disease.

Although Marie found that the two patients had various symptoms in common, including amenorrhea at the onset of the disease, curvature of the spine, neuralgia, polydipsia and polyuria, in a concise and effective way he concluded that the disease that he proposed to call acromegaly is characterized by hypertrophy of the feet, hands and face (p. 333): "Il existe une affection caractérisée surtout par une hypertrophie des pieds, des mains et du visage, que nous proposons d'appeler acromégalie, c'est-à-dire hypertrophie des extrémités." He then added that the extremities are not the only parts of the body affected by this disease, but their hypertrophy is the initial and most characteristic phenomenon.

Previously, other acromegalic patients were described as singular examples, especially in the field

of teratology, where the terms *prosopectasia* (dilation of the face) or *macrosomia* (body size exceeding the norm) were sometimes used. Among others, there was a woman hospitalized in Milan, to whom the psychiatrist Andrea Verga (1811-1895) devoted an article in 1864 (7); a peasant from the province of Pavia, aged 37, about whom Cesare Lombroso (1835-1909) wrote a report in 1868 (8); the so-called *bottaro* (barrels' manufacturer), who died in 1808 aged 47: his wax is exposed at the Cattaneo museum of Bologna, and his skeleton was studied by Cesare Taruffi (1821-1902) in 1879 (9). Wouter de Herder compiled a list of twenty cases of acromegaly and gigantism before Marie, reported between the end of the 18<sup>th</sup> and the 19<sup>th</sup> centuries, while the first case was the one identified by the physician Johann Wier (1512-1588) in 1567 (10): a woman, who exhibited her gigantic features by travelling from city to city to earn money to support herself and her mother.

The literature of clinical cases, *observationes* or *curationes*, which began in the mid-16<sup>th</sup> century and further developed until the era of modern medicine (11), could give us other descriptions of acromegalics. One description, written a little before Wier's, is contained in the *Curationes* by Amato Lusitano (1500-1568), the great Jewish Portuguese physician considered to be the founder of this new genre (12, 13). The *Curationes*, collected in seven *Centuriae* and published between 1551 and 1566, contain the histories of patients healed or observed by Amato in the cities where he stayed for various periods of time, from Portugal to Thessaloniki, including Antwerp, Ferrara, Venice, Rome, Pesaro and Ragusa. In the fifth *Centuria*, published in 1560, among the *Curationes* that concern the patients in Pesaro (V 69-100), there is an account about the giant of Senigallia (V 95), a man so called "because he exceeded the average height of one cubit" (14). Amato points out the size of his hands, feet and jaws, as well as his strength. Then he affirms that at the age of twenty the giant fell ill in Senigallia, with ulcers on his feet, and that Guidobaldo II delle Rovere, Duke of Urbino, wanted him to be looked after and treated by the best doctors in Pesaro. Amato shows an uncommon understanding for a man whose strength was as great as his frailty.

## Pathogenesis of acromegaly

In the article on acromegaly published in 1886 (3), Pierre Marie was very confident about the specificity of this disease, but also cautious about its aetiology, for which he admitted that there were no reliable data (p. 313): “nous n’avons aucune donnée bien précise.” He proposed three different hypotheses - a systemic rheumatic disease, a neurological sympathetic-dependent disease, or a developmental disease - to conclude by reiterating that there was nothing certain about its nature (p. 333): “nous n’avons encore aucune donnée certaine sur la nature de cette maladie.”

In this article Marie did not mention the pituitary gland in any way, the same as others who had dealt with acromegaly before, calling it in another way, including Andrea Verga (7), perhaps the first to identify the presence of a pituitary tumour inside the skull, on the sella turcica, of an acromegalic woman who died in 1862, whom he himself had examined in hospital two years earlier, in 1860 (p. 114). In fact, to explain this “unique” disease, Verga rather resorted to Hippocratic humours, to the “ideas of the ancient humoral pathology”, writing (p. 116): once menstruation had been suppressed, “the humours threw themselves elsewhere, and first they rushed towards the skin, then they headed on to nourish and develop the whole organism.” This is a further proof of the long fortune of the Hippocratic theory, even if it had already been refuted for a long time.

In the following years, it was however observed that in the dissections of acromegalic corpses the pituitary gland was constantly altered, and the sella turcica, in which the pituitary gland is inserted, was dilated. Therefore, the theory that acromegaly was due to the pituitary gland was supported by physicians and scientists from all over Europe, including Oskar Minkowski (1858-1931), Carl Benda (1857-1932), Roberto Masalongo (1856-1919), and Marie himself, who did further research with his collaborators, also on the corpse of Héron, the acromegalic patient described by him in 1886, who died in 1887 (15-20). However, at that time, very little was known of the nature and function of the pituitary gland, and it was discussed if in acromegaly there was a hypertrophic pituitary gland or a tumour, and also if there was pituitary hyperfunction or hy-

pofunction. In this debate Augusto Tamburini (1848-1919) made an authoritative contribution publishing an article on pathogenesis of acromegaly in German in 1894, in a short version (21), and two articles in Italian, with more details, in 1894 and in 1895, in the *Rivista sperimentale di freniatria*, which were then included in a more ample monograph in 1896 (22).

Born in Ancona from a modest family in 1848, Tamburini managed to study with the help of his older brother Luigi and graduated in medicine in Bologna in 1871. He started his professional activity in Ancona, in the civic hospital San Francesco alle Scale, which included the asylum, but soon he moved to Reggio Emilia, to the San Lazzaro asylum, directed since 1873 by Carlo Livi (1823-1877), one of the fathers of Italian psychiatry, who also founded and edited the *Rivista sperimentale di freniatria*, a leading Italian journal of psychiatry. In 1876 Tamburini left Reggio Emilia for a short time, to teach psychiatry at the University of Pavia and to become director of the Voghera asylum, which Lombroso had wanted before moving to Turin.

The premature death of Livi the following year, in 1877, brought Tamburini, not yet thirty years old, back to Reggio Emilia, where he became director of the local asylum and professor of psychiatry at the university of Modena, as well as editor-in-chief of the *Rivista sperimentale di freniatria*. Although he was offered prestigious positions elsewhere, Tamburini remained at the asylum in Reggio Emilia for over thirty years, promoting it in Italy as an example of excellence both for the assistance and therapy of patients and for research, and placing it among the major centres from all over Europe: Paris, Munich, Vienna, and Berlin. It wasn't until 1906 that Tamburini left Reggio Emilia for Rome, where he took over the chair of psychiatry, previously held by Ezio Sciamanna (1850-1905), and where he founded the clinic of nervous and mental diseases of the Polyclinic Hospital, covering many positions as a member of the Superior Health Council (23, 24).

Tamburini started his article on acromegaly with the presentation of a case, that of Elena Poppi, affected by this disease: hospitalized in the asylum of Reggio Emilia in 1892, aged 38, Elena died a year later, in 1893 (22). Tamburini described in detail the characteristics and symptoms of the patient identified by clinical examination; then observations made on the

sectoral table; finally, the results of the histological examination performed in the laboratory. On the basis of this case and others reported in literature, twenty-four in total that he reviewed, Tamburini concluded that acromegaly is connected to an alteration of the pituitary gland, supporting what he called the “theory of Marie” (p. 36). Moreover, he rightly believed, like Massalongo, that acromegaly and gigantism depend in the same way on a hyperfunctioning pituitary gland. This hyperfunctioning was due to hypertrophy of the pituitary gland, according to Massalongo; in contrast, Tamburini correctly argued that the cause is a tumour of the same gland, predominantly an adenoma.

In any case, he excluded that in these diseases there is a hypofunctioning of the pituitary gland, as Marie proposed, at least in the whole first phase of bone growth, while it could happen at the end, when the patient experiences the cachexia that leads to death. Tamburini admitted that little was known about the pituitary gland and its function, but wrote that “the pituitary gland has a very important function in the organism and is probably destined to develop a special internal secretion product necessary for the animal’s life-system” (p. 37). He found support for this crucial assertion in the results of the experiments carried out in the laboratory of his asylum in Reggio Emilia, directed by the pathologist Giulio Vassale (1862-1913), and published by Vassale himself and by the surgeon Ercole Sacchi in the *Rivista sperimentale di freniatria* in 1892 and 1894 (25, 26).

Through the destruction of the pituitary gland in test animals, forty dogs and cats in all, it was possible to demonstrate that the pituitary gland has a vital function for the body: animals without pituitary gland immediately appear to be hindered and quickly come to die; moreover, they recover to some extent and for a short time by injections of pituitary secretion. Vassale and Sacchi developed a new method for reaching the pituitary gland via the palatal vault, without damaging the base of the brain, and destroying it with electrical and chemical cauterization. This method, which Tamburini defined as “elegant” (p. 37), was rapidly adopted everywhere for hypophysectomy studies. In the asylum in Reggio Emilia, therefore, Tamburini’s clinical experience and Vassale’s laboratory research effectively worked together.

## Conclusions

Tamburini was a leading figure in psychiatry and neurology between the 19<sup>th</sup> and 20<sup>th</sup> centuries, famous for his contributions on the localization of brain functions, on hallucinations, also on acromegaly, for legal appraisals, for skills in mental hospital organization, and for initiatives in the field of social medicine. He had many collaborations with colleagues and pupils and influenced research in Italy.

In the *Rivista Sperimentale di Freniatria*, between 1894 and the end of the century, ten articles on acromegaly were published. Two of these, both issued in 1903 - one a report of a clinical case, the other a review of studies - were by Gustavo Modena (1876-1958), a pupil of Tamburini who, after an internship in Vienna, was hired as a doctor and researcher in the asylum in Ancona, in 1902, to be then its director from 1913 to 1939, when he was expelled because of racial laws (27-29). In 1903 Modena himself wrote another article on acromegaly in the first publication of the *Annuario del Manicomio Provinciale di Ancona* (30). It is the description of a clinical case: a 38-year-old patient from Ancona, who died in the asylum, including the report of the autopsy and the results of the histological examination.

Tamburini maintained a close relationship with Ancona, particularly with the asylum of the city, exercising great influence on it. He was part of the scientific commission for the construction of the new asylum in Piano San Lazzaro, inaugurated in 1901 and directed until 1913 by Gaetano Riva (1845-1931), who had been his colleague for twelve years in Reggio Emilia (31). In addition, firstly his nephew Aroldo (1867-1907), son of his brother Luigi who died aged 40 of heart complications following flu, and then, from 1909, his son Arrigo (1878-1943), who died under bombing with other doctors, nurses and numerous patients, worked in the asylum in Ancona. In 1911, Arrigo himself wrote a review of studies on acromegaly in the *Rivista Sperimentale di Freniatria* (32).

To confirm the link with Ancona, that was not lost in time, on the death of Augusto Tamburini, in 1920 his wife Emilia Trebbi donated her husband’s private library to the asylum, a precious collection consisting of 3.000 volumes (33). The library of the former asylum of Ancona, which after its closure suffered several losses,

was acquired by the Polytechnical University of Marche in 2018, and subsequently catalogued. Now this library represents an extraordinary tool for studying psychiatry, neurology, and generally medicine between the 19<sup>th</sup> and 20<sup>th</sup> centuries.

## References

1. Grmek M., Gourevitch D. Le malattie nell'arte antica. Florence: Giunti, 2000: 174-175 (Les maladies dans l'art antique; Paris: Librairie Arthème Fayard, 1998).
2. Minozzi S., Pantano W., Catalano P., Di Gennaro F., Fornaciari G. The Roman Giant: Overgrowth Syndrome in Skeletal Remains from the Imperial Age. *International Journal of Osteoarcheology* 2013; 25: 574-584.
3. Marie P. Sur deux cas d'acromégalie; hypertrophie singulière non congénitale des extrémités supérieures, inférieures et céphalique. *Revue de Médecine* 1886; 6: 297-333.
4. de Herder W. Acromegaly and Gigantism in the Medical Literature. Case Descriptions in the Era before and the Early Years after the Initial Publication of Pierre Marie (1886). *Pituitary* 2009; 12: 236-244.
5. de Herder W. The History of Acromegaly. *Neuroendocrinology* 2016; 103: 7-17.
6. Belloni L. Per la Storia della medicina. Sala Bolognese: Arnaldo Forni Editore, 1985<sup>2</sup>, 103-110.
7. Verga A. Caso singolare di prosopectasia. *Reale Istituto Lombardo di Scienze e Lettere, Rendiconti, Classe di Scienze Matematiche e Naturali* 1864; 1: 111-117.
8. Lombroso C. Caso singolare di macrosomia osservato all'ospedale di Pavia. *Reale Istituto Lombardo di Scienze e Lettere, Rendiconti* 1968; s. 2, 1: 671-677.
9. Taruffi C. Scheletro con prosopectasia e tredici vertebre dorsali. *Memorie dell'Accademia delle Scienze dell'Istituto di Bologna*, s. 3, 10. Bologna: Tipi Gamberini e Parmeggiani, 1879.
10. Wier J. *Medicarum observationes, Virgo gigantea ex quarta reddita*. Basle: Oporinus, 1567, 7-10.
11. Pomata G. Sharing Cases: The *Observationes* in Early Modern Medicine. *Early Science and Medicine* 2010; 15: 193-236.
12. Andreoni L., Fortuna S. Nuovi contributi su Amato Lusitano e Ancona (1547-1555). In: Gonzales Manjarrés M.Á. ed. *Praxi theoremata coniungamus. Amato Lusitano y la medicina de su tiempo*. Madrid: Escolar y Mayo Editores, 2019, 101-121.
13. Fortuna S. Niccolò Leonicensis e la sua incidenza nella medicina italiana ed europea. In: Lonigo A. ed. *Niccolò Leonicensis (1428-1524). Un umanista veneto nella storia della medicina*. Lonigo: Contro Riccardo Editore, 2019, 90-95.
14. Lusitano A. *Curatationum medicinalium Centuria duae, quinta videlicet et sexta*. Venice: Officina Valgrisiense, 1560, 145.
15. Minkowski O. Über einen Fall von Akromegalie. *Berliner Klinische Wochenschrift* 1887; 24: 371-374.
16. Benda C. Die microscopischen Befunde bei vier Fällen von Akromegalie. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1901; 27: 537a-539a, 564b-566b.
17. Massalongo R. Sull'acromegalia. *Lezione clinica. La Riforma Medica* 1892; 8, 3: 74-77, 87-92.
18. Massalongo R. Acromegalia (malattia di Marie). In: Maragliano E. ed. *Trattato italiano di patologia e terapia medica*. Milan: Casa editrice dottor F. Vallardi, 1901, 133-158.
19. Marie P. L'acromégalie. *Nouvelle iconographie de la Salpêtrière* 1888; 1: 173-182; 229-257; 1889; 2: 45-58, 96-102, 139-145, 189-195, 224-240, 327-341 [Paris: Lecrosnier et Babe, 1890].
20. Marie P., Marinesco G. Sur l'anatomie pathologique de l'acromégalie. *Archives de Médecine Expérimentale et d'Anatomie Pathologique* 1891; 3: 539-565.
21. Tamburini A. Beitrag zur Pathogenese der Acromegalia. *Zentralblatt für Nervenheilkunde und Psychiatrie* 1894; 17, 5: 625-630.
22. Tamburini A. Contributo alla patogenesi dell'acromegalia. *Rivista Sperimentale di Freniatria*. Reggio Emilia: Tipografia di S. Calderini e figlio, 1896 (Rivista Sperimentale di Freniatria 1894; 20: 559-574 = 1-18; 1895; 21: 441-430 = 19-35).
23. Schettini L. Tamburini, Augusto. *Dizionario Biografico degli Italiani*; 94, 2019 <[https://www.treccani.it/enciclopedia/augusto-tamburini\\_%28Dizionario-Biografico%29/](https://www.treccani.it/enciclopedia/augusto-tamburini_%28Dizionario-Biografico%29/)>.
24. Augusto Tamburini, 1848-1919, in memoria, con dedica di Emilia Tamburini Trebbi. Rome: Tipografia dell'Unione Editrice, 1920.
25. Vassale G., Sacchi E. Sulla distruzione della ghiandola pituitaria: ricerche sperimentali. *Rivista Sperimentale di Freniatria* 1892; 18: 525-561.
26. Vassale G., Sacchi E. Ulteriori esperienze sulla ghiandola pituitaria. *Rivista Sperimentale di Freniatria* 1894; 20: 83-88.
27. Modena G. Un caso di acromegalia (con una figura). *Rivista Sperimentale di Freniatria* 1903; 29: 659-664.
28. Modena G. L'acromegalia. *Rassegna critica. Rivista Sperimentale di Freniatria* 1903; 29: 629-640, 843-864.
29. Fortuna S. Sanità e assistenza ad Ancona nel primo Novecento: Umberto Baccarani e Gustavo Modena. *Ricerche e Proposte* 2012; 28: 155-168.
30. Modena G. Un caso di acromegalia e mixoedema con autopsia (con due figure nel testo). *Annuario del Manicomio Provinciale di Ancona* 1903; 1: 93-113.
31. Fortuna S. Il trattamento dei malati mentali ad Ancona (1749-1978). In: Danieli G. ed. *Manicomi marchigiani, le follie di una volta*. Ancona: Il lavoro editoriale, 2008, 147-168.
32. Tamburini A. Gli studi recenti sull'acromegalia. *Rivista Sperimentale di Freniatria* 1911; 37: 844-858.
33. Fortuna S. Il manicomio di Ancona e la biblioteca "Augusto Tamburini". In: Colucci S. ed. *SISM, 1907-2007. 46° Congresso della Società Italiana di Storia della Medicina* (Siena, 24-27 ottobre 2007). Siena: Edizioni Cantagallo, 2007, 151-155.

## Sfide e opportunità della interazione tra uomo e macchina\*

Diego Centonze

Prof. Ordinario di Neurologia, Università Roma Tor Vergata

**Riassunto.** Il perfezionamento della interazione tra segnali nervosi e dispositivi elettronici impiantati direttamente nella corteccia mira a espandere le capacità del cervello umano. Tali tentativi di potenziare la interazione tra il cervello e la macchina attraverso la sempre maggiore fedeltà della registrazione della attività nervosa correlata a una data esperienza sensoriale potrebbero permettere di conservare, rivivere e al limite trasferire a un altro cervello la stessa esperienza. Non soltanto le esperienze sensoriali ma anche specifici comandi motori potrebbero essere trasferiti attraverso dispositivi impiantati nel cervello, con importanti implicazioni per il recupero di competenze motorie perse a causa di un danno cerebrale. Esistono evidenze di laboratorio che suggeriscono che lo stimolo per un movimento, o anche per un comportamento complesso, generato esternamente potrebbe essere esperito non come estraneo dai pazienti con tali impianti, che potrebbero pertanto essere incapaci di distinguere tra comportamenti imposti e auto-generati.

**Parole chiave.** Controllo motorio, Interazione cervello-macchina, libero arbitrio, Neuralink

### CHALLENGES AND OPPORTUNITIES OF BRAIN-MACHINE INTERACTION

**Summary.** The expansion of brain abilities is actively pursued by perfecting the interaction between neuronal signals and electronic devices directly implanted in the human cortex. As a result of these attempts to potentiate brain-machine interaction, it can be predicted that higher fidelity recordings of neuronal correlates of complex sensory experiences could allow to store, re-experience and also to transfer to another brain the same experience. Not only sensory experiences but also motor commands could be transferred through implanted devices to a human brain, and this could be relevant for the restoration of motor abilities in patients with neurological deficits. Experimental evidence exists that external triggers of simple movements but also of a complex behavior are rapidly embodied by the implanted patients, that may not be able to distinguish them from self-generated behaviors.

**Key words.** Motor control, Brain-machine interaction, free will, Neuralink

Come è noto Neuralink è una start-up che si propone di potenziare la capacità della mente umana attraverso una connessione diretta del cervello alla macchina e anche, tramite questa, a un altro cervello. Citando il suo visionario e geniale fondatore, Elon Musk: *“Neuralink permetterà la fusione dell'uomo con la macchina già nei prossimi anni, attraverso microimpianti cerebrali che ci permetteranno di comunicare direttamente con il nostro smartphone, per esempio”*.

Già esistono esempi di interfaccia cervello-computer utilizzati nei casi di paralisi motoria completa. Per chi non può utilizzare neanche un dito per attivare un sintetizzatore vocale o muovere una carrozzina, le interfacce cervello-computer raccolgono direttamente i segnali elettrici del cervello per trasformarli in comandi per un computer. Per esempio, durante l'addormentamento compaiono sul tracciato EEG specifiche onde. Possiamo quindi programmare una macchina che spen-

ga per esempio le luci di casa quando questa registri queste onde sul tracciato EEG, oppure che freni e parcheggi la macchina se uno è alla guida. Pare che negli ultimi mesi di vita, S. Hawking avesse perduto l'uso di quell'unico dito che gli permetteva di parlare tramite un sintetizzatore vocale e di muovere la sua sedia a rotelle. Pare utilizzasse una interfaccia cervello-computer per muovere la carrozzina. In qualche modo bastava che pensasse "avanti" perché la macchina registrasse il correlato elettrico cerebrale di questo comando da alcuni elettrodi di superficie posti sullo scalpo per muovere la carrozzina.

Il progetto di Elon Musk però è molto più ambizioso. Neuralink si propone di sviluppare microelettrodi da impiantare direttamente nel cervello, in grado di leggere con precisione i segnali elettrici prodotti dalla attività neuronale, interpretarli e trasferirli wireless a un calcolatore che risponda in modo congruo a tali segnali. Per fare un esempio il dispositivo di Elon Musk potrebbe leggere dalla corteccia cerebrale il desiderio di sapere quanto fa 22x34, e trasferirebbe questa richiesta non verbalizzata a un microcalcolatore, il quale a sua volta trasmette la risposta a un piccolo sintetizzatore vocale impiantato nell'orecchio dello stesso soggetto. Charamente una cosa del genere sarebbe di relativa scarsa utilità perché possiamo già avere una estensione notevole della nostra capacità di calcolo interrogando velocemente Siri nel nostro iPhone. Neuralink però ha ben altre ambizioni. Usando ancora le parole di Elon Musk: *"Immaginiamo di trovarci davanti a un bel paesaggio e di voler conservare e rivivere questa esperienza. Dalla corteccia visiva il microimpianto registra il correlato neuronale di questa esperienza visiva e lo trasmette tutte le volte che vogliamo alla nostra stessa retina o magari a quella di un'altra persona con cui vogliamo condividere questa esperienza."*

La tecnologia di Neuralink ci consentirà, quindi, di "allucinare" davanti ai nostri occhi, e a quelli che sono con noi, quanto desideriamo più intensamente. Continuando la citazione: *"La stessa cosa può accadere per esempio per una esperienza sessuale: potremo conservarla, riviverla o anche dividerla."*

Le cose si fanno più inquietanti se immaginiamo che piuttosto che trasferire realistiche esperienze sensoriali (visive, tattili, ecc), un soggetto, o una macchina, trasferisca nel cervello di un altro soggetto un comando motorio. Insomma, anche la pianificazione e l'esecuzione

del movimento volontario ha una sua grammatica neuronale che può essere registrata dalla corteccia pre-motoria, codificata come attività elettrica, e trasferita nel cervello altrui. In qualche modo, questo sappiamo già farlo. In laboratorio possiamo impiantare nel cervello dei ratti speciali dispositivi che ci permettono letteralmente di teleguidare i movimenti dei ratti: vai a destra, sinistra, fermati, ecc. Una domanda importante a questo punto è: come viene vissuto dal soggetto che riceve il comando di muoversi, il suo proprio atto? Come una costrizione involontaria, come per esempio nel caso dei tic o del leggendario braccio autonomo del Dr. Stranamore nel film di Stanley Kubrick (1964)? Non sappiamo rispondere con precisione, ma tutto ci porta a ipotizzare che il soggetto teleguidato percepirà i propri atti non come imposti, bensì come volontari e autodeterminati. Ci porta in questa direzione un esperimento del 1977 compiuto da Benjamin Libet (1). L'esperimento fu condotto come segue: un soggetto era posto di fronte a un monitor, mentre ne venivano misurate le attività cerebrali e muscolari attraverso EEG ed EMG. Gli veniva dunque chiesto di reagire (muovendo un dito o premendo un pulsante) non appena un puntino, in continuo movimento, raggiungesse uno dei segnali sullo schermo che il soggetto aveva scelto. L'EMG, che registrava l'arrivo dell'impulso elettrico al muscolo, segnava il momento 0 e l'avvenire dell'atto volontario vero e proprio. L'EEG serviva in questo caso a rilevare una specifica onda nota come potenziale pre-motorio (PPM), già descritto in passato come un evento elettrico che precede di mezzo secondo l'esecuzione di un movimento volontario e che codifica pertanto non l'esecuzione ma bensì l'attività di programmazione di tale movimento. Libet e colleghi osservarono che l'EEG mostrava l'attività cerebrale corrispondente al momento della decisione consapevole di compiere quel movimento non come concomitante con l'inizio del potenziale pre-motorio (-0,5 secondi), ma come successiva, a -0,2 secondi. Quindi, contrariamente a quanto ci si poteva aspettare, la scelta di compiere il movimento non è il primo passo per l'esecuzione del movimento stesso, ma è successiva a un evento cerebrale di cui non abbiamo consapevolezza e che possiamo tuttavia registrare (ed eventualmente trasferire nel cervello altrui). Nell'istante esatto in cui diciamo di prendere una decisione scopriamo che la decisione era stata già presa, e quello che pertanto pensiamo sia stata una nostra scelta è

invece il prodotto deterministico di un evento avvenuto qualche centinaia di millisecondi prima. Le implicazioni di tale osservazione per il cosiddetto libero arbitrio sono ovviamente enormi poiché è evidente da questa osservazione che non esiste una vera scelta libera ma che quello che pure percepiamo come libera scelta è una illusione prodotta dal nostro cervello, illusione che il padrone potrà sempre generare in noi. E' interessante notare quanto la seguente affermazione di Elon Musk suoni totalmente problematica: *“Sarai sempre libero di decidere se e con chi vorrai condividere le tue esperienze. Esattamente come siamo liberi di parlare o tenere la bocca chiusa”*.

Nel 2019 è apparso su *Nature Medicine* un articolo sugli effetti dell'impianto di elettrodi in grado di stimolare il midollo spinale, permettendo a giovani paraplegici per un trauma spinale di camminare (2). È davvero interessante notare come a stimolazioni troppo intense corrispondessero movimenti esagerati di sollevamento dell'arto stimolato, ma ancora più interessante era osservare come i soggetti che subivano la stimolazione midollare non riconoscevano questa stimolazione eccessiva come la causa del loro esagerato movimento, che al contrario attribuivano a un loro errore di programmazione del movimento giusto da compiere.

Quello che appare particolarmente interessante in questi esperimenti è la attribuzione dell'errato movimento a un difetto della *programmazione* del movimento e non (come sembrerebbe più ovvio pensare visto che lo stimolatore è posto nel midollo e non nella corteccia) alla sua semplice *esecuzione*. Sembra quindi che anche quando un determinato compito motorio è sotto un controllo duplice (in questo caso: corteccia motoria e stimolatore midollare), il cervello tenti di scotomizzare il doppio determinismo, inventando una intenzione unitaria e una sintesi che di fatto non esiste.

Come non riconoscere la similitudine tra questi esperimenti e quelli compiuti negli anni 60 e 70 da Roger Wolcott Sperry (premio Nobel per la fisiologia e la medicina nel 1981) e dal suo allievo Michael Gazzaniga sui soggetti split-brain? In uno di questi esperimenti Gazzaniga e il suo team sottoposero la foto di una zampa di gallina all'emisfero sinistro (dominante per il linguaggio) e contemporaneamente un paesaggio innevato all'emisfero destro (3). Alla domanda: “che cosa vede?” il paziente rispose: “Una zampa di gallina”. A questo punto i ricercatori mostrarono una serie

di schede illustrate, chiedendogli di indicare quella più simile all'immagine che aveva visto. La mano destra del paziente (controllata dall'emisfero sinistro) afferrò l'immagine di un pollo ma contemporaneamente la mano sinistra afferrò l'immagine di una pala da neve. Alla domanda: “perché ha indicato sia il pollo che la pala?” il paziente rispose: “Beh, la zampa di gallina appartiene al pollo, e la pala serve per pulire il pollaio”. Sulla base di questo e di molteplici altri esperimenti, Gazzaniga ha concluso che l'emisfero sinistro funziona da interprete interiore che cerca costantemente di dare un senso alla nostra vita, usando indizi parziali per imbastire storie plausibili tese a preservare una immagine e una percezione di sé e delle proprie esperienze come unitarie. In un altro esperimento, per esempio, Gazzaniga mostrò all'emisfero destro un'immagine pornografica. Il paziente reagì arrossendo e ridacchiando. Quando i ricercatori gli chiesero: “che cosa hai visto”, il paziente (con l'emisfero sinistro) rispose: “Niente, solo un lampo luminoso” e scoppiò nuovamente a ridere. “Allora perché ride?”. Il paziente a questo punto rispose che uno dei macchinari presenti nella stanza aveva un aspetto piuttosto buffo.

Se già accade quando è solo il midollo spinale a essere connesso a un dispositivo elettronico, possiamo a maggior ragione immaginare che quando sarà direttamente il nostro cervello a essere connesso a dispositivi meccanici che lo potenzieranno e lo guideranno, semplicemente non ce ne accorgeremo: anche quando saremo determinati solo dagli algoritmi delle macchine, continueremo a inventare storie che preservino la nostra apparenza di libertà e il nostro senso di padronanza su noi stessi [vedi *Homo Deus* di Yuval Noah Harari (4)].

La fusione tra macchina e cervello avrà invariabilmente delle conseguenze importanti sul nostro senso di individualità, che è strettamente connesso al nostro mancato potere di controllo sul mondo. Se tutte le volte che penso: “vorrei un caffè” la macchina del caffè si accende e me lo prepara, è evidente che la distanza tra me e la macchina si annullerà e finirò per includerla nello spazio mentale che considero sia il mio “io”. La libertà del pensiero poggia proprio sulla mia impotenza fattuale, sul fatto cioè che tra ontologia (quello che sono e che penso) e prassi (quello che faccio) c'è una certa distanza.

Un esempio clinico può aiutare a chiarire l'importanza di preservare la libertà dai propri pensieri (che i dispositivi di interfaccia cervello-computer tendono ad



annullare): la cosiddetta “onnipotenza del pensiero” fa riferimento alla credenza superstiziosa del nevrotico ossessivo che quanto egli pensa può avverarsi nella realtà. Freud, nel suo celebre caso clinico dell'uomo dei topi (*Note su un caso di nevrosi ossessiva*, 1909), mostra come questa credenza magica, lungi dal costituire una sorta di estensione della volontà e della potenza del soggetto, lo costringe di fatto a estenuanti rituali tesi a neutralizzare gli effetti di questo potere.

Abbiamo così toccato il tema del performativo, elaborato dai linguisti e analizzato nel fortunatissimo libro *How to do things with words* di John L. Austin del 1962 (5), in cui viene descritta la categoria degli *speech acts*, cioè di quegli enunciati che non descrivono uno stato di cose esterne ma producono come un fatto ciò che significano. Il linguaggio non si usa solo per comunicare, rappresenta anche una forma di azione. Secondo la teoria degli atti linguistici, dichiarazioni come “Sei in arresto”, “Battezzo questa nave” o “Lo giuro” sono performative. Nel linguaggio performativo, il dire cioè equivale al fare. Chiunque assista a un matrimonio conosce in anticipo le parole “Vi dichiaro marito e moglie”, ma finché il sacerdote non le avrà pronunciate la cerimonia non avrà valore.

In *Creazione e anarchia* del 2017, e più precisamente nella conferenza *Che cos'è un comando?* tenuta nel 2013 all'Accademia di Architettura di Mendrisio, Giorgio Agamben nota che “*la crescente fortuna del performativo, non solo fra i linguisti, ma anche fra i filosofi, i giuristi, i teorici della letteratura e delle arti suggerisce l'ipotesi che la centralità di questo concetto corrisponda in realtà al fatto che, nelle società contemporanee, l'ontologia del comando sta soppiantando l'ontologia della semplice asserzione.*” La macchina contribuisce in modo sempre più preponderante a questo processo, che finirà a dare maggiore potere a ciascuno e, insieme, meno libertà. Avremo cioè sempre meno libertà ma maggiore illusione di usarla.

Il tema del falso libero arbitrio, cioè dell'illusione di compiere liberamente ciò che siamo costretti di fatto a fare lo ritroviamo in tanta letteratura ma voglio qui citare un film di fantascienza del 1987 perché ha proprio a che fare con ciò di cui ci stiamo occupando oggi (la fusione tra carne e metallo): Il film è *Robocop*. Ricorderete che il film tratta la storia di un poliziotto che a causa di un incidente che ne dilania il corpo e parte del cervello viene ricostruito con parti meccaniche che ne aumen-

tano le capacità. Gli scienziati che realizzano questo ibrido uomo-macchina però si accorgono che lasciando libertà di scelta su come intervenire nella lotta al crimine, Robocop non è efficiente come potrebbe, e la stessa perdita di efficienza viene registrata quando al contrario le azioni di Robocop vengono interamente guidate dalla console del laboratorio, al di fuori della sua volontà. La situazione di massima efficienza si ottiene solo quando, pur di fatto telecomandate a distanza, le azioni di Robocop vengono da lui esperite come il prodotto della sua libera scelta. La stessa logica (quella cioè del paradossale confondimento tra libertà e schiavitù) la ritroviamo alla base della dialettica del Servo e del Padrone descritta da Hegel nella *Fenomenologia dello spirito* (6): Hegel qui ci mostra come il padrone non vuole soltanto essere servito dal servo ma vuole che il servo anticipi ed esaudisca il desiderio del padrone prima ancora che questi ordini. Il servo riuscito è quindi colui che obbedisce al padrone senza saperlo, colui cioè il cui atto di obbedienza si presenta come un atto di volontà e di libertà, non di costrizione.

È facile quindi comprendere come il progetto che mira all'incorporazione totale (embodiment) della macchina è la direzione verso cui sta andando il progetto di Neuralink, che sarà completo nel momento in cui non sapremo più chi comanda e chi obbedisce: se il cervello la macchina (il che è improbabile) o viceversa.

Nel suo libro del 2019 (*L'incontinenza del Vuoto*, Ponte alle Grazie), Slavoj Žižek (7) si chiede se la peculiare esperienza che il soggetto fa nel momento in cui viene connesso alla macchina non possa essere utile a farci capire qualcosa di più del funzionamento del soggetto *tout court* e se cioè il grande Altro non funzioni già come una macchina all'interfaccia con il nostro cervello (il soggetto).

La conclusione di Žižek è che la nostra esperienza della realtà è già strutturata come un insieme di realtà virtuale, aumentata e mista e che quindi i dispositivi tecnologici si impossesseranno totalmente della nostra vita perché appariranno innocui, non introdurranno cioè fratture radicali nel nostro modo di essere coinvolti nella realtà, ma piuttosto mobilitano una struttura che in essa è già all'opera.

\*Lettura magistrale, tenuta al Congresso Nazionale della Società Italiana di Riabilitazione Neurologica (SIRN), Napoli, 14-16 Giugno, 2022

## References

1. Libet B, Gleason CA, Wright EW, Pearl D K. Time of conscious intention to act in relation to onset of cerebral activities (readiness-potential): The unconscious initiation of a freely voluntary act. *Brain* 1983; 106: 623–642.
2. Gill ML, et al. Neuromodulation of lumbosacral spinal networks enables independent stepping after complete paraplegia. *Nat Med* 2018 Nov;24(11):1677-1682.
3. Sperry RW, Gazzaniga MS, Bogen JE. The neocortical commissures; syndromes of hemisphere disconnection. Vinken PJ, Bruyn GW (Eds.). *Handbook of clinical neurology*, 1969, North-Holland Publishing Company, Amsterdam 1969: 177-184.
4. Harari YN. *Homo Deus: Breve storia del futuro*. Ed. Bompiani, 2017
5. Austin JL. *How to Do Things with Words*. Ed. Bompiani 2017
6. Hegel F. *Fenomenologia dello spirito*. Ed. Bompiani, Milano 2000.
7. Zizek S. *L' incontinenza del vuoto*. Pennacchi economico-filosofici. Ponte alle Grazie, 2019.

# Uomo, macchina e metaverso: quale futuro?

## Commento all'articolo di Diego Centonze

*Giorgio Sandrini*

Fondazione CIRNA onlus

L'interessante articolo di Diego Centonze, pubblicato in questo numero, affronta due importanti problematiche al centro del dibattito filosofico e neuroscientifico contemporaneo. Vi è da una parte la tematica ancora controversa di quello che viene definito libero arbitrio, ovvero di quanto il nostro cervello sia in grado di prendere delle decisioni in autonomia da meccanismi non consci condizionanti. Dall'altra vi è il tema altrettanto affascinante di come i nuovi device esistenti o in fase di realizzazione possano influenzare le attività cerebrali.

Quando Libet all'inizio degli anni 80 iniziò a pubblicare i suoi studi, questi ebbero un impatto incredibile sia nel campo della ricerca neuroscientifica che nel campo filosofico. L'aver dimostrato che alcune aree del nostro cervello si attivano prima ancora che noi si sia consapevoli della decisione assunta portava a ritenere che le nostre scelte non siano completamente autonome, ma che siano, al contrario, fortemente condizionate da automatismi. Molto recentemente è stata pubblicata una meta-analisi che rivede in maniera critica i risultati ottenuti da Libet o da studiosi che hanno ripreso il suo filone di ricerca, tuttavia il merito di aver posto in discussione vari punti che sono alla base della concezione dualistica mente-cervello gli deve essere sicuramente riconosciuto.

L'avvento delle neuroimmagini funzionali, vera "rivoluzione copernicana" come la definisce Northoff, ha poi sancito, almeno in campo scientifico, il passaggio definitivo a posizioni post-dualiste.

In effetti, l'approccio radicalizzato (aut-aut) sulla libertà o meno di prendere delle decisioni in assoluta

autonomia è stato messo in crisi nel momento in cui si sono dimostrate esistere numerose attività non conscie del nostro cervello che condizionano profondamente le nostre scelte, anche in funzione dei fattori temporali, ovvero dell'urgenza con cui la scelta stessa deve essere fatta. Questo passaggio epocale è non a caso coinciso con una progressiva valorizzazione di studi tesi principalmente ad esplorare come il nostro cervello sia condizionato nel momento in cui deve prendere delle decisioni ed un ruolo molto importante hanno assunto le ricerche nel campo della cosiddetta "bounded rationality". Le implicazioni etiche sono ovviamente enormi, basti pensare al campo della neuroeconomia, dove la conoscenza di determinati meccanismi di condizionamento può essere utilizzata con la finalità di guidare le scelte d'acquisto. Le conseguenze di tali scelte non sono poi puramente limitate al piano economico, e quindi politico, ma riguardano anche quello sanitario (si pensi, ad esempio, agli effetti di scelte in campo alimentare scorrette guidate dalla pubblicità).

Il problema centrale diventa, quindi, non tanto se si sia liberi o meno di decidere, quanto le nostre decisioni avvengano con automatismi inconsci e come tali automatismi siano condizionabili dall'esterno.

Qui si apre uno scenario inedito rappresentato dalle interazioni tra uomo e macchina, e tra mondo reale e mondo virtuale, su cui aleggiavano ombre distopiche.

Non a caso Centonze fa riferimento a film di fantascienza, ma sappiamo che la tecnica e la scienza evolvono con una velocità a cui il nostro cervello, frutto di una storia evolutiva che si perde nella notte dei tempi, non era abituato.

Oggi sappiamo come la neuromodulazione, sia superficiale che profonda, possa influenzare in maniera rilevante varie importanti funzioni cognitive e questo è ormai comunemente usato a fini terapeutici e, quindi, con il consenso del paziente. Analogamente la possibilità di guidare device esterni con l'attività cerebrale (Brain Computer Interface) si è dimostrata utile per migliorare la qualità di vita di pazienti con gravissime disabilità.

Ma il futuro cosa ci riserva? Forse è troppo presto per preoccuparsi di una distopia per ora riservata a film e romanzi, ma potrebbe essere tardi per comprendere gli effetti devastanti che un mondo "reale" guidato da un mondo "virtuale" e, in futuro da un metaverso, svincolati da principi etici sta producendo e sempre più produrrà. Purtroppo per manipolare i cervelli non è necessario impiantarvi un microchip.

# The nursing role in the mobile stroke unit for the treatment of ischemic stroke. A review of the literature

Pierluigi Lezzi<sup>1</sup>, Roberto Lupo<sup>2</sup>, Tania Lezzi<sup>3</sup>, Luana Conte<sup>4,5</sup>, Elsa Vitale<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Vito Fazzi Hospital, Local Health Authority Lecce, Italy; <sup>2</sup>San Giuseppe da Copertino Hospital, Local Health Authority Lecce, Italy; <sup>3</sup>Santissima Annunziata Hospital, Local Health Authority Taranto, Italy; <sup>4</sup>Laboratory of Biomedical Physics and Environment, Department of Mathematics and Physics “E. De Giorgi”, University of Salento, Lecce (LE), Italy; <sup>5</sup>Laboratory of Interdisciplinary Research Applied to Medicine (DReAM), University of Salento and ASL (Local Health Authority) Lecce (LE), Italy; <sup>6</sup>Department of Mental Health, Local Health Authority Bari, Italy - E-mail: vitaleelsa@libero.it

**Abstract.** *Introduction:* Ischemic stroke is one of the most frequent causes of disability and death worldwide and includes huge social and financial costs of rehabilitation, long-term care and loss of patient productivity. Mobile Stroke Units (MSUs) are ambulances equipped with a computed tomography (CT) scanner and equipped with a stroke team that allows for pre-hospital stroke assessment. MSUs are generally set up with an anesthetist connected in telemedicine with the neurologist of the hospital of reference to whom the patient will be entrusted, a paramedic team and radiologist technicians who follow the event. The objective of this review is to identify the role of the nurse in the mobile stroke unit (MSU) and in particular to describe the skills, training and collaborative role in these mobile units. *Evidence acquisition:* 13 studies were included in the review and highlighted the nurse as the central figure in MSUs with organizational, nursing and management skills. *Evidence synthesis:* Studies show that early identification of acute ischemic stroke is vital to provide timely treatment through intravenous thrombolysis, which can improve clinical outcome and reduce resulting complications. *Conclusions:* Technologies such as telestroke, mobile stroke units are playing an increasingly important role in the identification and treatment of stroke. Trained and specialized nursing staff who, together with the MSU team, carry out the recognition of ischemic stroke and subsequent thrombolytic treatment (r-tPA) in less time, provide better patient outcomes and efficient future functional recovery.

**Keywords:** Mobile Stroke Unit, Nurse, Thrombolysis.

## Introduction

Ischemic stroke is one of the most frequent causes of disability and death worldwide. Acute ischemic stroke has enormous social and financial costs due to the patient's rehabilitation, long-term care, and loss of work and social productivity. Thanks to the rapid progress of the past few decades, there are now safe and effective treatments for ischemic stroke. However, the main therapeutic modalities remain intravenous thrombolysis (r-tPA) often associated with mechanical thrombectomy treatment which are extremely time-dependent (1). Treatment with r-tPA in the golden hour (preferential time of drug administration)

versus treatment within 61-270 minutes is associated with an increased likelihood of home discharge, independent walking to discharge, freedom from disability to discharge and reduction of bleeding complications or hospital mortality (2). Stroke has gone from the third to the fifth leading cause of death in the past decade due to advances in prevention and treatment. Organizations including the American Heart Association and the American Stroke Association have raised community awareness of stroke symptoms by popularizing the acronym “FAST” and “BE-FAST”. Therefore, hospitals have made stroke care a priority by implementing policies that have significantly improved (reduced) the door-to-needle, i.e. the time that

elapses between the recognition of the stroke and the administration of the thrombolytic drug (3). The process of transporting acute stroke patients to the hospital for this imaging often delays therapy by more than an hour, the equivalent of 120 million neurons dying per minute (4).

Technologies such as telestroke and mobile stroke units are playing an increasingly important role in the identification and treatment of ischemic stroke (2). The World Health Organization recently defined mobile health as “medical and public health practice supported by mobile devices, such as cell phones, patient monitoring devices, personal digital assistants, and other wireless devices” (5).

The mobile stroke units (MSUs) are ambulances equipped with a computed tomography (CT) scanner and equipped with a stroke team that allows a pre-hospital assessment directly at the stroke site. MSUs are generally established with an anesthetist in telemedical connection with the neurologist of the reference hospital who will be entrusted with the patient a paramedical team and a technician for imaging CT, achieving better results and an increase in thrombolytic rates in the hour of In particular, it is a standard ambulance that is equipped with a portable CT scanner and supports all the necessary equipment for the acute evaluation and treatment of a patient with stroke (3,6).

The objective of the review is to identify the role of the nurse in the mobile stroke unit (MSU) and to describe the skills, training and collaborative role. In particular, we want to outline the nursing procedures that take place in MSU and the elements that depict the nurse who relates to the patient and the team following the stroke event, the communication skills in telemedicine with the reference hospital to which he will be entrusted the patient and the skills / knowledge that must be possessed in order to belong to the specialized personnel of these mobile units.

## Materials and Methods

### *Study design*

To conduct the review, a research question was outlined using the Population, Intervention, Outcome (PIO) methodology (Table 1).

**Table 1.** The PIO instrument to literature review conduction.

<b>Population</b>	Patient candidates for intravenous thrombolysis on MSU
<b>Intervention</b>	Nurse on MSU administering intravenous thrombolytics
<b>Outcomes</b>	Nurse administering intravenous thrombolytics to candidate patients in less time on MSU.

A search and subsequent bibliographic consultation was carried out by consulting the MEDLINE databases (through Pubmed), The Cochrane Library, Scopus, Google Scholar and articles pertinent to the topic were found.

Articles written in both English and Italian were considered. The search strategy envisaged the use of the following terms, both for free search and using the MeSH database, individually and in combination with the Boolean operators AND and OR: “mobile stroke unit”, “nurse”, “thrombolysis”. The same terms were used for the search on the Google Scholar database (Table 2)

### Item selection process

Through an initial bibliographic search on electronic databases, all the articles considered potentially relevant for the purposes of the review were identified. Following the removal of duplicate titles, an initial screening of titles and abstracts was performed to identify the number of articles potentially eligible for review. The reviewers (LP and LT) carried out a new selection of the articles, thus identifying potentially relevant studies in relation to the initial search objective and evaluating the related full-text.

### Inclusion-exclusion criteria

All studies that met the following criteria were included in the review:

1. studies that aimed to investigate the role of nurses in MSUs as a primary objective;
2. the role of the nurse in collaboration with the MSU team and in particular training and skills;
3. adult population ( $\geq 18$  years old); 4) full text available in English or Italian.

**Table 2.** Combination of keywords used with the Boolean AND operator.

Database	String	Limits	Results
Medline (Pubmed)	("mobile"[All Fields] OR "mobiles"[All Fields]) AND ("stroke"[MeSH Terms] OR "stroke"[All Fields] OR "strokes"[All Fields] OR "stroke s"[All Fields]) AND "unit"[All Fields] AND ("nurse s"[All Fields] OR "nurses"[MeSH Terms] OR "nurses"[All Fields] OR "nurse"[All Fields] OR "nurses s"[All Fields]) AND "thrombolysis"[All Fields]	None	5
Medline (Pubmed)	"tpa"[All Fields] AND ("nurse s"[All Fields] OR "nurses"[MeSH Terms] OR "nurses"[All Fields] OR "nurse"[All Fields] OR "nurses s"[All Fields]) AND (("mobile"[All Fields] OR "mobiles"[All Fields]) AND ("stroke"[MeSH Terms] OR "stroke"[All Fields] OR "strokes"[All Fields] OR "stroke s"[All Fields]) AND "unit"[All Fields])	None	5
Scopus	((mobile stroke unit) AND (nurse)) AND (thrombolysis)	None	5
Scopus	(TITLE -ABS-KEY (tpa) AND TITLE-ABS-KEY (mobile AND stroke AND unit) AND TITLE-ABS-KEY (nurse))	None	5
Cochrane library	Mobile stroke unit in All Text AND "nurse" in All Text AND "thrombolysis" in All Text	None	16
Google Scholar	mobile stroke unit and nurse and thrombolysis	None	1280

Studies were excluded:

1. those that report only the description of the staff administering intravenous thrombolysis in hospital;
2. studies that concerned only the content and quality of CT images in mobile stroke units;
3. studies that reported the use of MSUs for other events such as intracranial hemorrhages and epileptic seizures;
4. results of studies relating only to the use of telestroke;
5. studies relating to the MSU as a description of the cost of the vehicle and in which the nursing figure is not mentioned (Figure 1) (7).

## Results

Table 3 reports the 13 articles included in the review, including authors, year of publication, number and type of patients, evaluation of the parameters studied, objectives and results.

Studies show that early identification of acute ischemic stroke is vital to provide timely treatment through intravenous thrombolysis, which can improve clinical outcome and reduce resulting complications. The only acute systemic treatment for stroke that has been shown to be effective is the recombinant tissue plasminogen activator (r-tPA), but its window of use is recommended within 3-4.5 hours after the onset of symptoms. stroke. An MSU, also known as a stroke emergency mobile or mobile stroke treatment unit, combines a specially trained team, conventional

emergency equipment, telemedicine capabilities, a CT scanner, and diagnostic tools used to make an urgent decision for or against thrombolysis directly in the patient's location (4,8). MSU models and services can be adapted to improve stroke services for these patients. In addition to acute stroke triage, MSUs can provide telemedicine services to patients who are candidates for r-tPa treatment (6). On board the MSU, the team includes an anesthetist and some studies report the presence of a neurologist, the latter usually connected with telemedicine. The presence of the nurse plays a key role supported by paramedics and radiologist technicians. Other studies report the tasks, training and general organization of the MSU ambulance (1,2,9). A study conducted on the MSU in Melbourne describes the nursing role related to the administration of drugs in a shorter time compared to other hospital reference scenarios by improving patient outcomes (10). The treatment of ischemic stroke with r-tPa requires time reduction and administration at the site of the event to ensure the brain recovery of patients (11-13). Further studies have shown how much the technology present on the MSU helps the trained team to communicate with the reference hospital to which the patient will be entrusted (3,5,14).

## Discussion

The aim of the study is to identify the nursing figure in MSUs and to outline the skills and knowl-

**Table 3.** Studies included in the review (n=13).

Database Author(s), year	Objective	Design	Setting and Sample	Results
<b>PubMed</b>				
Bowry et al., 2015 (14)	Optimizing pre-hospital triage using mobile stroke units (MSUs) can accelerate treatment times.	Randomized, observational	Of 130 alarms, 24 MSU and 2 MS patients were enrolled. Twelve of the 24 MSU patients received tPA on board; 4 they were treated within 60 minutes of the last normal view and 4 passed to endovascular treatment.	The run-in phase provided a tPA treatment rate of 1.5 patients per week, ensuring that treatment within 60 minutes from onset are possible and allows for patient enrollment in the MS weeks.
<b>Scopus</b>				
Lin et al., 2018 (4)	Initial experience with Mercy Health MSU and institutional protocols implemented to facilitate rapid treatment of acute stroke patients.	Descriptive, observational	The MSU was sent 248 times and transported 105 patients after on-site examination with imaging. Intravenous (IV) tissue plasminogen activator (tPA) was administered to 10 patients.	The world's first 24/7 MSU has been successfully implemented with IV-tPA delivery rates and times comparable to other MSUs nationwide.
<b>Cochrane Library</b>				
Larsen et al., 2021(6)	Treatment of acute stroke in mobile stroke units (MSUs) is feasible and reduces treatment time, but the optimal staffing pattern is unknown.	Non-randomized, prospective and controlled study	440 patients were included. The median time to treatment initiation of MSU (IQR) was 101 (71-155) minutes compared with 118 (90-176) minutes in controls, p = 0.007	Integrating AIS thrombolysis into anesthetist-based EMS reduces treatment times without negatively affecting the outcomes
<b>Google Scholar</b>				
Calderon et al., 2018 (9)	To provide a look at the evolution of the MSU in its current state and in future directions.	Observational, descriptive	Initially hypothesized in 2003, the first MSUs were launched in Germany and adopted worldwide in the management of pre-hospital acute stroke.	MSU crew description, timing and administration of the thrombolytic drug.
Bowry et al., 2017 (8)	Mobile Stroke Unit (MSU) can accelerate tPA treatment and facilitate faster triage of patients to hospitals	Prospective, randomized, multicentre	More than 50% of patients had a decision on treatment time within the first "golden hour" of the onset of stroke symptoms. 24 time from initial treatment call) were seen in the Pre-Hospital Acute Neurological study Treatment and Optimization	Feasibility and safety of the operation of the MSU in the United States and the reliability of telemedicine to evaluate stroke patients for eligibility for tPA.
Mathur et al., 2019 (1)	Time is the brain, as the therapeutic windows narrow for both intravenous thrombolysis and mechanical thrombectomy depend on appropriate and specialized treatment	Observational, descriptive	Times from symptom onset to hospitalization have been reported in rural hospital from 5 to 30 hours (59,60). These transport delays contribute to the low thrombolysis rate of 1-6% for patients in the rural areas around the world	Mobile Stroke Units (MSUs) provide a valuable resource prehospital to rural and remote facilities where patients may not have an easy time access to hospital stroke care.



**Table 3.** Studies included in the review (n=13).

Database Author(s), year	Objective	Design	Setting and Sample	Results
Ehnholt et al., 2020 (2)	(MSU) have revolutionized emergency stroke care by providing pre-hospital thrombolysis faster than conventional ambulance transport	Observational, descriptive	Two German studies suggest that the MSU model is cost-effective as it reduces disability and improves adapted quality of life after stroke. The ongoing BEST-MSU study will be the first multicenter, randomized, controlled study that will shed light on the impact of MSUs on long-term neurological outcomes and cost-effectiveness.	MSUs are effective in reducing treatment time in acute ischemic stroke without increasing the adverse events.
Zhao et al., 2021 (10)	Mobile Stroke Units (MSUs) are specially designed ambulances with CT imaging capabilities that can provide faster pre-hospital care to patients in the community.	Observational, descriptive	The Melbourne Mobile Stroke Unit is the first MSU service in the Australian region, commencing operations in 2017 in Melbourne's central metro.	The challenges of creating MSU in a unique Australian environment and the initial clinical efficacy of pre-hospital treatment of MSU and triage on ischemic and haemorrhagic stroke
Fassbender et al., 2021 (13)	It summarizes the current knowledge in this young field of stroke research, discussing topics such as the benefits of reduction delay before treatment, imaging-based triage	Observational, descriptive	The ambulance, the basis of the MSU, varies around the world in size according to the specific needs of various regions and health systems allowing adequate space for triage nurses	Current research, therefore, focuses on safety, long-term medical benefits, better setting ed cost efficiency as crucial determinants for the sustainability of this new acute stroke management strategy.
Liaw et al., 2020 (3)	Technologies like telestroke, mobile stroke units and artificial intelligence stand playing an increasingly important role in identification and treatment stroke.	Observational, descriptive	The Central Hospital of the University of Helsinki has developed the Helsinki Fundamental Protocol at its own institution, leading to average DTN times of 20 minutes.	MSUs are ambulances equipped with CT imaging technology and equipped of nurses, technicians and doctors so that the tPA can be delivered to the patient in the field after the initial assessment and imaging. In this way, the time taken during the transfer from EMS to hospital is eliminated and decision making can be done directly by the stroke team
John et al., 2015 (11)	A paradigm shift in the use of mobile CT is was its installation in ambulances for the management of acute stroke.	Observational, descriptive	Two separate MSU projects in Saarland and Berlin have demonstrated safety and security feasibility of this concept for pre-hospital stroke care, showing an increase in the rate of intravenous thrombolysis and a significant reduction in treatment time compared to conventional care.	MSU has also improved patient triage to appropriate and specialized hospitals. Although numerous problems still remain unanswered with the concept of MSU, including the clinical outcome and cost-effectiveness, the MSU company is visionary and allows to provide a life-saving and ameliorative treatment for ischemic stroke and hemorrhagic.

**Table 3.** Studies included in the review (n=13).

Database Author(s), year	Objective	Design	Setting and Sample	Results
Nam et al., 2013 (5)	Rapid detection and triage are essential for effective thrombolytic treatment.	Observational, descriptive	A mobile telemedicine scoring system from the National Institutes of Health Stroke Scale showed higher correlation and rapid assessment than the face-to-face method. Since the benefits of thrombolytic treatment are time-dependent, treatment should be started as quickly as possible.	Computing and mobile health are useful tools for managing stroke patients from acute to rehabilitation.
Asad et al., 2020 (13)	The important primary step in maintaining stroke is the initial identification of stroke patients and triage to centers that can deliver the appropriate treatment, as quickly as possible.	Observational, descriptive	Auxiliary data from prehospital care and emergency stroke care, counting the use of emergency medical facility protocols for documentation of stroke patients, and counting thrombectomy and thrombolysis that transformed patient care with ischemic stroke.	Tele stroke and artificial intelligence are playing a cumulative role in stroke recognition and treatment. Stroke care system models remain to simplify the distribution of definitive revascularization in the mechanical thrombectomy age.

edge to be able to support the stroke event in these mobile units. The only acute systemic treatment for ischemic stroke that has been shown to be effective is recombinant tissue plasminogen activator (r-tPA), but its recommended window of use is within 3-4-5 hours of onset of symptoms (9). The Prehospital Stroke Treatment Organization (PRESTO) was therefore established in 2016 to improve patient outcomes and promote research in the various spheres of pre-hospital stroke care. The PRESTO organization has facilitated the expansion of MSU programs around the world to establish a global and cohesive stroke care network that can connect patients, public / municipal resources. Worldwide, MSUs hold great promise, with the potential to improve patient outcomes and provide care by improving hospital costs / benefits and r-tPA drug delivery times (8). Fassbender et al in Homburg, Germany, were the first to propose and execute the concept of Mobile Stroke Unit (MSU) (ambulance equipped with a CT scanner (TAC), laboratory tests, telemedicine connection to the hospital and appropriate drugs on board the MSU) which en-

ables pre-hospital diagnosis and treatment of stroke in a relatively rural setting. The results of their study showed that pre-hospital management achieved a median treatment decision time between symptom onset and therapy of 56 minutes versus 104 for the classic stroke in hospital (8). In these MSUs there is the presence of a nurse trained in intensive care, a radiologist for CT and a paramedic. A neurologist (VN) can also physically travel with the MSU or participate on the scene using telemedicine technology. The BEST-MSU study in Houston is determining whether it is beneficial to have a VN onboard instead of just availability through telemedicine, as well as the feasibility of cross-training MSU team members to complete multiple tasks, including nurse training such as technician to scan the CT images. The composition of the staff can be adapted to meet the needs of rural structures and according to the economic needs of the hospital to which the ambulance belongs. Particularly in Norway, in the smaller urban areas, the MSU is made up of an anesthetist, a paramedic and a paramedic nurse. Anesthesiologists have been trained to identify and

treat stroke. The anesthetist can also provide resuscitation and perform invasive emergency procedures to any unstable or critically ill patient. The evolution of telestroke technology requires that staff have continuous, intermittent or simulated training (1,12). Nurses and paramedics place suitable patients for r-tPA administration on a stretcher which is then raised to align the patient's head with the scanner when the CT scan is performed. For each patient, a standard configuration of 8 plates and 5 mm is obtained, available for immediate viewing on a laptop readily transmissible to the destination hospital via an i-cloud-based image storage and communication system (telemedicine) to the neurologist and the stroke unit team for image evaluation. Studies show that telemedicine is a fundamental element and the nurse has a central role as they must have adequate training in order to allow the functioning of these communication tools on the MSU between the territory and the reference hospital (9). To safeguard radiation exposure and ensure quality CT (CT) images, the MSU requires the staff of a CT technologist. As a cost-saving measure, CT technologists can be trained as "emergency technicians" to assist the MSU paramedic / nurse when a neurologist / anesthetist is not available in the ambulance and / or they can also become highly skilled in other forms of modality. imaging or nurse support (8). In one study it is described in detail that the nurse on arrival with the MSU prepares the patient for possible intravenous thrombolytic treatment. She performs the gluco-stick test, i.e. fingertip glucose, to rule out significant variations in blood glucose ranges (8). The nurse reports the value to the anesthetist and the neurologist in connection to correct the insulin value or exclude conditions such as hypo or hyper glycaemia that simulate and are often confused with the stroke event. With the point-of-care laboratory presents in MSU analyzes, after the execution of the blood sampling, the haematological parameters (thrombocytes, erythrocytes, leukocytes, hemoglobin), INR coagulation parameters, activated partial thromboplastin time aPTT, clinical chemistry parameters such as gamma-glutamyltransferase, pancreatic amylase, creatinine, glucose (1,8). Personnel on board including nursing staff must be adequately trained in the use of lead vests and personal radiation detectors in MSUs and use of protocols for people

outside the MSU exposed to radiation (2).

In Melbourne, the nurse aboard the MSU administers support medications early on a doctor's prescription. This includes antihypertensive agents before and after intravenous thrombolysis to ensure suitable blood pressure values before thrombolysis and idarucizumab inactivators to eliminate the anticoagulant action and allow the administration of thrombolysis. This is because drugs are always stored in a known location on the vehicle, relative to the drug supply in a large emergency room (and may require pre-approval from another medical specialty, wasting time). MSU staff are also particularly trained to administer these drugs more effectively (being trained in drug infusion rate / knowledge), while in the hospital it may be necessary to administer such drugs by a less experienced general emergency nurse (10,11). In one study, the MSU staff consists of a paramedic, an anesthetist and a specialist nurse with training in the critical area and has dealt not only with dynamics related to the stroke event but also those related to deferred events such as intracranial hemorrhage and seizures epileptics. It has been shown that the nurses on medical prescription could in advance administer antihypertensive drugs and perform resuscitation maneuvers if the stroke event resulted in unfavorable complications (6). In detail, the drugs that are administered in the MSU by the nurse are: Aspirin, Lorazepam, Nicardipina D 50, levetiracetam, Labetalol, Mannitol, Clopidogrel, tPA, midazolam, Ondansetron (4).

MSUs vary worldwide in size depending on the specific needs of various regions and health systems. Some MSUs focus on small and light standard solutions, thus reducing costs, facilitating speed in the narrowest streets of the city. However, larger vehicles may be more advantageous as the additional space allows relatives to accompany the patient into the MSU, ensures suitable spaces for a nursing history and signing informed consent for subsequent medical procedures; they can also incorporate larger scanners and their more robust construction allows them to cope with difficult road conditions (13). These on-site assessments allow to obtain more precise information and allow the nurse and doctor to perform accurate triage and also allow people who have witnessed the patient's stroke event by chance to tell the details that often in

the hospital they cannot be detected (4). In Australia, a study is conducted with an Air Mobile Stroke Unit (Air-MSU); with this approach, the MSU concept is extended to another transport vehicle by equipping a helicopter or airplane with CT scanners and telemedicine connectivity (1). The evolution of these means should be implemented in greater numbers in hospitals, as they have shown how they reduce company time and costs. The MSU has improved the triage of stroke patients to appropriate and specialized hospitals but equipment backup problems are the responsibility of the team and in particular of the nurse who prepares and sets up the MSU daily and above all is careful to ensure that the ISTAT point care does not expose itself to hot and cold temperatures and that the infusion pumps for the thrombolytic drug are replaced if not functioning (14).

## Conclusion

Early identification of acute ischemic stroke is vital to provide timely treatment through intravenous thrombolysis, which can improve clinical outcome and reduce complications. From the results of this review, it emerges that the healthcare of the future is mobile and at the same time the central role in the MSU of the professional nurse. The included studies highlight a roundup of concepts and situations and innovations that can be used in the pre-hospital setting where even the seconds alone count more than one can imagine. Innovations that are also taking hold in our European countries which from time to time tend to improve health services and shorten the execution times of the maneuvers to ensure the protection of a life and act in what is called the "GOLDEN HOUR". Future Italian multicentre studies must investigate this rescue system, still unexplored to date, integrating the necessary role of the nurse in team work.

## References

1. Mathur S, Walter S, Grunwald IQ, Helwig SA, Lesmeister M, Fassbender K. Improving Prehospital Stroke Services in

- Rural and Underserved Settings With Mobile Stroke Units. *Frontiers in Neurology* 2019; 10.
2. Ehntholt MS, Parasram M, Mir SA, Lerario MP. Mobile Stroke Units: Bringing Treatment to the Patient. *Current Treatment Options in Neurology* 2020; 22(2):1-11.
3. Liaw N, Liebeskind D. Emerging therapies in acute ischemic stroke. *F1000Res.* 2020 Jun 5;9:F1000 Faculty Rev-546. doi: 10.12688/f1000research.21100.1.
4. Lin E, Calderon V, Goins-Whitmore J, Bansal V, Zaidat O. World's First 24/7 Mobile Stroke Unit: Initial 6-Month Experience at Mercy Health in Toledo, Ohio. *Frontiers in Neurology* 2018; 9:283.
5. Nam HS, Park E, Heo JH. Facilitating Stroke Management using Modern Information Technology. In *Journal of Stroke* 2013; 15(3): 135.
6. Larsen K, Jæger HS, Tveit LH, Hov MR, Thorsen K, Røislien J, Solyga V, Lund CG, Bache K G. Ultraearly thrombolysis by an anesthesiologist in a mobile stroke unit: A prospective, controlled intervention study. *European Journal of Neurology* 2021; 28(8):2488-2496.
7. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ.* 2009; 339: b2700.
8. Bowry R, Grotta J. Bringing Emergency Neurology to Ambulances: Mobile Stroke Unit. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 2017; 38(06): 713-717.
9. Calderon VJ, Kasturiarachi BM, Lin E, Bansal V, Zaidat OO. Review of the Mobile Stroke Unit Experience Worldwide. *Interventional Neurology* 2018; 7(6): 347-358.
10. Zhao H, Campbell BCV, Foster S, Stephenson M, Coote S, Langenberg F, Easton D, Donnan G A, Davis SM. Advances in pre-hospital care - operational experiences from the Melbourne mobile stroke unit. *Vessel Plus* 2021; 5. doi:10.20517/2574-1209.2020.77
11. John S, Stock S, Cerejo R, Uchino K, Winners S, Russman AN, Masaryk TJ, Rasmussen P, Hussain MS. Brain Imaging Using Mobile CT: Current Status and Future Prospects. *Journal of Neuroimaging* 2016; 26.
12. Asad JA, Furquan K, Nishat F, Afroz A, Mohammad M, Mohd I. Ictus ischemico acuto: diagnosi e approccio alla gestione. *Ricerca e recensioni: un diario di neuroscienze.* 2020; 10(3): 25-46.
13. Fassbender K, Merzou F, Lesmeister M, Walter S, Grunwald IQ, Ragoschke-Schumm A, Bertsch, T, Grotta J. Impact of mobile stroke units. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2021; 92(8): 815-822.
14. Bowry R, Parker S, Rajan S S, Yamal JM, Wu TC, Richardson L, Noser E, Persse D, Jackson K, Grotta JC. Benefits of Stroke Treatment Using a Mobile Stroke Unit Compared With Standard Management. *Stroke* 2015; 46(12): 3370-3374.

# Aging Brain del Novecento tra biologia e fatti della vita. Invecchiamento cerebrale 20 anni dopo

Giuseppe Nappi<sup>1,2</sup>, Franco Lucchese<sup>2,3†</sup>

<sup>1</sup>Scientific Director Emeritus. Foundation Neurological Institute IRCCS “C. Mondino” Pavia, Italy; <sup>2</sup>CIRNA Foundation Onlus, Pavia, Italy; <sup>3</sup>Dipartimento di Psicologia Dinamica, Clinica e Salute. Sapienza Università di Roma, Italy

**Riassunto.** I Greci (Alcmeone a Crotona, VI secolo a.C.) furono i primi a sostenere che la sede dell'anima fosse nel cervello, prima che si pensasse che questa avesse sede nei visceri (fegato = “che ha un fegato”, tratti = “colon nervoso o irritabile” cuore = angoscia, polmoni = preoccupazioni, sospiri d'amore): oggi sappiamo che tutti possediamo ancora un ricordo ancestrale di conoscenza del mondo. Nel titolo del rapporto, “Mente e cervello - tra biologia e fatti della vita”, non c'è alcun riferimento all'anima: questo è qualcosa che riaffiora di notte, quando siamo soli, è una visione religiosa che differenzia l'uomo dagli altri esseri viventi, ma è anche un prodotto di il cervello, fisiologico, organico ovvero il risultato dell'integrazione tra le funzioni mentali e la “macchina del cervello: è il pensiero (l'animale di Virgilio). L'allungamento della vita non sembra rallentare, rappresentando un grande successo per l'umanità e una sfida per l'invecchiamento della popolazione. I modelli tradizionali di invecchiamento sano suggeriscono che avere un alto livello di funzionamento in più domini è un requisito. Gli interventi volti a favorire una maggiore resilienza possono assumere molte forme; tuttavia, esiste un grande potenziale nell'aumento delle risorse sociali e ambientali attraverso interventi di politica pubblica. Pertanto, diventerà sempre più importante utilizzare la resilienza come concetto di salute pubblica e intervenire attraverso politiche per promuovere una maggiore resilienza aumentando le risorse a disposizione delle persone anziane.

**Parole chiave:** longevità; funzioni mentali; invecchiamento sano

**Abstract.** The Greeks (Alcmeon in Crotona, 6th century BC) were the first to argue that the seat of the soul is in the brain, before that it was thought that this had its seat in the viscera (liver = “having a liver”, intestinal tracts = “nervous or irritable colon” heart = angst, lungs = worries, sighs of love): today we know that we all still possess an ancestral memory of knowledge of the world. In the title of the report, “Mind and brain - between biology and the facts of life”, there is no reference to the soul: this is something that resurfaces at night, when we are alone, it is a religious vision that differentiates man from other living beings, but it is also a product of the brain, physiological, organic or rather the result of the integration between mental functions and the “machine of the brain: it is thought (Virgil's animal). The lengthening of life does not seem to slow down, representing a great achievement for humanity as well as a challenge for the aging of the population. Traditional models of healthy aging suggest that having a high level of functioning across multiple domains is a requirement. Interventions aimed at fostering greater resilience can take many forms; however, there is great potential in increasing social and environmental resources through public policy interventions. Therefore, it will become increasingly important to use resilience as a public health concept and to intervene through policies to promote greater resilience by increasing the resources available to older people.

**Keywords:** longevity; mental functions; healthy aging

**Resumen.** Los griegos (Alcmeon en Crotone, siglo VI a. C.) fueron los primeros en argumentar que la sede del alma estaba en el cerebro, antes de que se pensara que este se localizaba en las vísceras (hígado = “que tiene hígado”, rasgos = “colon nervioso o irritable” corazón = angustia, pulmones = preocupaciones, suspiros de amor): hoy sabemos que todavía poseemos una memoria ancestral de conocimiento del mundo. En el título del informe, “Mente y cerebro - entre biología y hechos de la vida”, no hay referencia al alma: esto es algo que resurge de noche, cuando estamos solos, es una visión religiosa que diferencia al hombre de otros seres vivos, pero también es producto del cerebro, fisiológico, orgánico o el resultado de la integración entre las funciones mentales y la “máquina del cerebro: se piensa (el animal de Virgilio). El alargamiento de la vida no parece ralentizarse, representando un gran éxito para la humanidad y un desafío para el envejecimiento. de la población Un envejecimiento saludable sugiere que es un requisito tener un alto nivel de funcionamiento en múltiples dominios. Las intervenciones destinadas a fomentar una mayor resiliencia pueden adoptar muchas formas; sin embargo, existe un gran potencial para incrementar los recursos sociales y ambientales a través de intervenciones de política pública. Por lo tanto, será cada vez más importante utilizar la resiliencia como un concepto de salud pública e intervenir a través de políticas para promover una mayor resiliencia aumentando los recursos disponibles para las personas mayores.

**Plabras clave:** longevidad; funciones mentales; envejecimiento positivo

“...La sua capacità di concentrazione è scomparsa, come la capacità di elaborare frasi coerenti, e di ricordare dove si trova e in quale posto è appena stata.

Non sa più di avere scritto 26 romanzi belli e importanti, e libri di filosofia. Non sa più di aver ricevuto dalla Regina l'onorificenza di Gran Dama dell'Impero Britannico. Se qualcuno le chiede di firmare uno dei suoi libri, Iris guarda l'interlocutore con sorpresa poi, con una grafia che non è più la sua e che però in modo surreale somiglia a quella di un tempo, scrive il suo nome. Per quella semplice firma impiega molto tempo, Iris, ma è sempre molto gentile.”

Sono frasi tratte dall'elegia dedicata da J. Bayley a sua moglie (fig. 1), la grande scrittrice inglese, Iris Murdoch, deceduta per malattia di Alzheimer (Dublino, 15 luglio 1919 – Oxford, 8 febbraio 1999). Poco prima della sua scomparsa la Murdoch aveva affettato. “La malattia di Alzheimer? E' come stare in una stanza buia dalle pareti fredde” (1).

Il grande antropologo Levi-Strauss, in occasione del suo 90° compleanno, descrive la sua personale lotta contro la vecchiaia con queste parole: “A quest'età - che non pensavo di raggiungere, e che costituisce una delle più curiose sorprese della mia vita - ho la sensazione di essere un ologramma spezzato... Per me esiste oggi un io reale, che è un quarto o la metà di un uomo, ed un io virtuale, che serba un'idea dell'intero.

L'io virtuale mette a punto il progetto di un libro, abbozza l'organizzazione dei capitoli, e dice al mio io reale: “Ora tocca a te continuare”. E il mio io reale, che non può, replica al mio io virtuale: “Cavatela da solo. Sei tu che hai la visione dell'intero”. E' in questo dialogo che si consuma la mia vita”.

In queste frasi si coglie la differenza tra l'invecchiamento patologico, l'Alzheimer, e quello fisiologico: condizioni che danno l'occasione di riflettere sulle connessioni tra mente e cervello. Nel titolo della relazione, “Mente e cervello-tra biologia e fatti della vita”(2), non si fa riferimento all'anima: questa è qualcosa che riaffiora di notte, quando siamo soli, è visione religiosa che differenzia l'uomo dagli altri esseri viventi, ma è anche un prodotto del cervello, fisiologico, organico o meglio il risultato dell'integrazione tra funzioni mentali e “macchina del cervello: è il pensiero (l'animum di Virgilio).

I Greci (Alcmeone a Crotone, VI secolo avanti Cristo) furono i primi a sostenere che la sede dell'anima è nel cervello, prima di allora si pensava che questa avesse sede nei visceri (fegato = “avere fegato”, vie intestinali = “colon nervoso o irritable” cuore= angst, polmoni = affanni, sospiri d'amore): oggi si sa che tutti noi ancora possediamo una memoria ancestrale di conoscenza del mondo (3).

La stretta al cuore, l'angoscia di un incontro, il momento intuitivo pre-razionale, il “colpo di fulmine”,

tutto questo suggerisce che, a livello pre-razionale, esista una conoscenza del mondo. Alberto Magno ha per primo distinto tre “camere cerebrali”, di cui molti anni dopo, negli anni 70, McLean (4) ha dimostrato l’esistenza con il suo modello dei tre cervelli: il primo è il paleo-cervello, quello metamerico, dei rettili dell’istinto; il secondo è il cervello limbico, quello dei gatti, preposto all’affettività e alla modulazione dei ricordi; il terzo è il cervello dei primati (scimmie e uomini), destinato alle funzioni superiori che sono diversamente rappresentate nei due emisferi.

Gli scienziati sostengono che le emozioni sono comunque il motore della conoscenza e stimolano l’apprendimento. La memoria affettiva di certi colori, di certi sapori che ci hanno colpito, anni fa, fa sì che il processo di richiamo evoca ancora intense emozioni.

Il cervello è costituito da  $10^{11}$  neuroni e ogni neurone possiede fino a 1000 “dita” (sinapsi). Se moltiplichiamo il numero di queste interconnessioni per il numero dei neuroni ci rendiamo conto del significato del termine “ridondanza” (5). Nell’uomo, il cervello si sviluppa continuamente per 15 anni dopo la nascita; d’altra parte, si è sempre saputo che anche gli stimoli della vita intrauterina possano influenzare lo sviluppo cerebrale. Si nasce con un patrimonio genetico, ma le esperienze e le sfide della vita fanno di noi un “esperimento vivente”, perché in relazione ai differenti stimoli, sviluppiamo differenti connessioni neuronali (“plasticità”). In un cervello “vecchio”, il numero dei neuroni, invece, diminuisce. Fino a 30 anni fa il cervello dei malati di Alzheimer era visto come un contenitore vuoto, da cui erano fuoriuscite tutte le risorse e che doveva pertanto essere riempito. Oltre all’Alzheimer, nell’invecchiamento (sia normale che patologico) i meccanismi sottesi a questo processo di “perdita” sono molteplici, tant’è che, in proporzione, sono pochi i soggetti che sviluppano l’Alzheimer, pur lamentando un deficit di memoria da giovani.

Il cervello dell’uomo è predisposto per dare il massimo a 15-20 anni, ma se non intervenissero modificazioni patologiche dovrebbe rimanere funzionante sino a 120 anni (“riserva cerebrale”). Invece si verifica un netto calo delle funzioni cognitive, un progressivo decadimento. In esperimenti condotti in vivo sui ratti, è stato dimostrato che il trattamento con estrogeni rallenta il processo e riduce la perdita di collegamenti

dendritici neuronali. In effetti, il massimo dello sviluppo del cervello che si verifica attorno ai 15 - 20 anni coincide proprio con il raggiungimento della maturità sessuale; certamente, il declino della concentrazione degli ormoni sessuali porta ad un rapido depauperamento neuronale. È dimostrato infatti che la terapia ormonale ritarda lo sviluppo dell’Alzheimer: quindi, l’appartenenza ad un genere piuttosto che all’altro condiziona criticamente lo sviluppo della patologia.

I fattori emozionali, l’esercizio mentale, l’attività, i fattori psico-sociali con le loro sollecitazioni nel corso della vita (“lo stress”), influenzano l’invecchiamento perché si verificano situazioni di risposta ormonale che finiscono per danneggiare le aree dell’ippocampo, determinando disturbi della memoria. Esiste, in altre parole, una correlazione inversa tra lo stress e la capacità di “invecchiare bene” e una correlazione diretta con la perdita della memoria.

È dimostrato che nell’invecchiamento sono rallentati i processi di recupero: i vecchi, o meglio, i “grandi” (come si dice nel meridione), fanno le stesse cose che fanno i giovani, ma semplicemente le fanno più lentamente e con dei tempi di recupero più lunghi. Il “pensionamento” è un evento tipico che danneggia lo stato di salute. Non bisogna “pensionarsi”, isolarsi dall’ambiente sociale, bisogna evitare la noia, la depressione, darsi da fare, mantenersi attivi.

Per il cervello e per la mente è importante che le cose “accadano”, indipendentemente dalle risposte, perché sono le “cose”, gli eventi che “ci succedono” a mantenerci vivi.

### **Alcuni scenari e contesti recenti**

L’allungamento della vita non sembra rallentare, rappresentando una grande conquista per l’umanità oltre che una sfida per l’invecchiamento della popolazione. Man mano che ci avviciniamo a una popolazione sempre più anziana, dovremo trovare nuovi modi per gli individui per sfruttare al meglio le sfide che devono affrontare, poiché la probabilità di incontrare qualche forma di avversità aumenta con l’età.

Le teorie della resilienza condividono un’idea comune secondo cui gli individui che riescono a superare le avversità e a mantenere alti livelli di funzionamento

dimostrano la capacità di reagire a traumi e difficoltà, recuperando l'equilibrio psicologico attraverso la mobilitazione delle risorse interiori e la riorganizzazione in chiave positiva della struttura della personalità. I modelli tradizionali di invecchiamento sano suggeriscono che avere un alto livello di funzionamento su più domini è un requisito molto importante, che gioca un ruolo decisivo sul benessere. Gli interventi volti a favorire una maggiore resilienza possono assumere molte forme, ma un grande potenziale risiede nell'aumentare le risorse sociali e ambientali attraverso interventi di politica pubblica. Il benessere della persona deve essere il fulcro di questi sforzi; la qualità della vita è parte integrante del godimento di anni aggiuntivi e non dovrebbe essere trascurato. Pertanto, diventerà sempre più importante utilizzare la resilienza come concetto di salute pubblica e intervenire attraverso politiche volte a promuovere una un suo maggiore sviluppo aumentando le risorse disponibili per le persone anziane. Promuovere il benessere di fronte a crescenti avversità ha implicazioni significative per gli individui che invecchiano e per la società nel suo insieme (6).

I disordini nella struttura e nella funzione cerebrovascolare possono compromettere le prestazioni cognitive durante l'invecchiamento, aumentando così il rischio di demenza. Fattori modificabili dello stile di vita che causano un declino della salute cardiometabolica, come l'inattività fisica, esacerbano questi cambiamenti oltre a quelli associati alla normale invecchiamento. L'allenamento aerobico è considerato essere un fattore protettivo in molti studi recenti (7), che hanno esplorato gli effetti dell'allenamento con esercizi di resistenza e dell'allenamento multimodale su sistema cerebrovascolare e cognizione. Nel complesso, molti lavori hanno indicato che l'esercizio fisico può migliorare la funzione cerebrovascolare, la cognizione e la neuroplasticità attraverso aree del cervello associate alla funzione esecutiva e alla memoria negli adulti di 50 anni o più, indipendentemente dal loro stato di salute, favorendo così anche la longevità in salute.

La longevità è infatti diventata un tema di ricerca poiché negli ultimi decenni c'è stata un'esponenziale aumento del numero di anni di vita, per entrambi i sessi. Diversi sono gli autori e le ricerche che la riguardano e diverse ipotesi e variabili che mirano a diventare l'asse principale delle cause e delle circostanze

che influenzano l'invecchiamento. Fattori che vanno dal più biologico al più culturale e cognitivo. In un recente studio di rassegna (8) si è riscontrato un ruolo protettivo rappresentato dal livello di istruzione raggiunto prima dell'inizio dell'invecchiamento. Le principali conclusioni a cui si giunge sono che le persone, uomini e donne, che hanno più livelli di istruzione vivono per più anni.

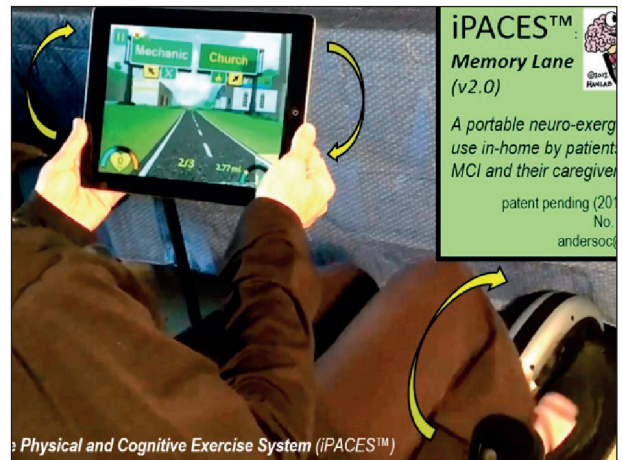
Allo stesso modo (9), diversi studi hanno stabilito che l'apprendimento di nuove abilità, l'orientamento alla ricerca di novità, l'apprendimento di cose nuove e il mantenere la mente impegnata sono fondamentali per raggiungere un invecchiamento cognitivo di successo. Così, la formazione nella capacità di risolvere i problemi nella vita quotidiana migliora la cognizione ed è associato a prestazioni di memoria più elevate. Inoltre, la formazione continua genera cambiamenti nelle prestazioni cognitive, consentendo una longevità attiva. Lo ha rivelato che oltre alle caratteristiche genetiche che possono condizionare la longevità, ci sono altri aspetti non genetici, come l'apprendimento di nuovi compiti, l'impegno, l'occupazione della mente, le prestazioni cognitive, attività legate al pensiero, la ricerca.

Infine, uno studio clinico pilota è stato progettato per replicare ed estendere lo studio di benefici cognitivi migliorando l'esercizio fisico e cognitivo interattivo (10). Nello Studio (iPACESTM v1.0) gli anziani sono stati arruolati per tre mesi di prova di un neuro-exergame portatile (iPACES<sup>TM</sup> v2.0) in cui i partecipanti pedalavano e guidavano in una pista ciclabile virtuale (Memory Lane<sup>TM</sup>) (Fig. 2). La funzione neuropsicologica è stata valutata al basale dopo intervalli di familiarizzazione alle componenti (ad es. due settimane di solo esercizio, solo gioco, ecc.) e dopo tre mesi di intervento interattivo di "neuro-exergame". È stato evidenziato un miglioramento significativo della funzione esecutiva (Stroop test) e sono stati rilevati cambiamenti significativi nei biomarcatori salivari (cortisolo e fattore di crescita insulino-simile 1; IGF-1), significativamente associati a una migliore cognizione. Sono necessarie ulteriori ricerche, ma i dati del pilota suggeriscono che un neuroesercizio portatile in casa può essere uno strumento pratico aggiuntivo per combattere il declino cognitivo e la demenza.





**Figure 1:** John Bayley with his wife, Iris Murdoch. Photograph: Eamonn McCabe



**Figure 2:** iPACES™ v2.0

### J L Borges Elogio dell'ombra

La vecchiaia (è questo il nome che gli altri le danno) può essere il tempo della nostra felicità.

L'animale è morto o è quasi morto. Rimangono l'uomo e la sua anima. Vivo tra forme luminose e vaghe che non sono ancora le tenebre. Buenos Aires,

che prima si lacerava in suburbi verso la pianura incessante, è diventata di nuovo la Recoleta, il Retiro, le sfocate case dell'Once e le precarie e vecchie case che chiamiamo ancora il Sur.

Nella mia vita sono sempre state troppe le cose; Demócrito di Abdera si strappò gli occhi per pensare; il tempo è stato il mio Demócrito. Questa penombra è lenta e non fa male; scorre per un mite pendio e assomiglia all'eternità. I miei amici non hanno volto, le donne sono quel che erano molti anni fa, gli incroci delle strade potrebbero essere altri, non ci sono lettere sulle pagine dei libri. Tutto questo dovrebbe intimorirmi, ma è una dolcezza, un ritmo.

Delle generazioni di testi che ci sono sulla terra ne avrò letti solo alcuni,

quelli che continuo a leggere nella memoria, a leggere e a trasformare.

Dal Sud, dall'Est, dall'Ovest, dal Nord, convergono i cammini che mi hanno portato nel mio segreto centro.

Quei cammini furono echi e passi, donne, uomini, agonie, resurrezioni, giorni e notti, dormiveglia e sogni, ogni infimo istante dello ieri e di tutti gli ieri del mondo, la ferma spada del danese e la luna del persiano, gli atti dei morti, il condiviso amore, le parole, Emerson e la neve e tante cose.

Adesso posso dimenticarle. Arrivo al mio centro, alla mia algebra, alla mia chiave, al mio specchio.

Presto saprò chi sono.

### J L Borges Elogio de la sombra

La vejez (tal es el nombre que los otros le dan) puede ser el tiempo de nuestra dicha.

El animal ha muerto o casi ha muerto.

Quedan el hombre y su alma. Vivo entre formas luminosas y vagas que no son aún la tiniebla. Buenos Aires,

que antes se desgarraba en arrabales hacia la llanura incesante,

ha vuelto a ser la Recoleta, el Retiro, las borrosas calles del Once y las precarias casas viejas que aún llamamos el Sur.

Siempre en mi vida fueron demasiadas las cosas; Demócrito de Abdera se arrancó los ojos para pensar; el tiempo ha sido mi Demócrito. Esta penumbra es lenta y no duele; fluye por un manso declive y se parece a la eternidad. Mis amigos no tienen cara,

las mujeres son lo que fueron hace ya tantos años, las esquinas pueden ser otras, no hay letras en las páginas de los libros. Todo esto debería atemorizarme, pero es una dulzura, un regreso.

De las generaciones de los textos que hay en la tierra sólo habré leído unos pocos, los que sigo leyendo en la memoria, leyendo y transformando.

Del Sur, del Este, del Oeste, del Norte, convergen los caminos que me han traído a mi secreto centro.

Esos caminos fueron ecos y pasos, mujeres, hombres, agonías, resurrecciones, días y noches, entresueños y sueños, cada infimo instante del ayer y de los ayeres del mundo, la firme espada del danés y la luna del persa, los actos de los muertos, el compartido amor, las palabras, Emerson y la nieve y tantas cosas.

Ahora puedo olvidarlas. Llego a mi centro, a mi álgebra y mi clave, a mi espejo.

Pronto sabré quién soy.

## Bibliografia -Sitografia

1. Bayley J, da "Canto d'amore per la vecchia Iris", luglio 1998, New Yorker;
2. G Nappi. *Mente e Cervello. Tra biologia e fatti della vita.* Istituto F. Pertusati - Pavia, 14/02/1999;
3. <https://plato.stanford.edu/archives/sum2013/entries/al-cmaeon/>;
4. Paul D. MacLean (1990) *The Triune Brain in Evolution.* Plenum, New York;
5. <https://aiimpacts.org/scale-of-the-human-brain/>;
6. T. D. Cosco, K. Howse and C Brayne (2017) Healthy ageing, resilience and wellbeing *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 26, 579–583.
7. Bliss ES, Wong R HX, Howe P, Dean E Mill DE (2021). Benefits of exercise training on cerebrovascular and cognitive function in ageing *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* Vol. 41(3) 447–470.
8. Lucchese F, Vicente Castro F, Maldonado Briegas JJ, Ball-ester SG, Sánchez Iglesias AI (2018). Desarrollo cognitivo y longevidad. *CONFÍNIA CEPHALALGICA*, vol. 1, p. 5-15, ISSN: 1122-0279.
9. Vicente Castro F, Maldonado Briegas JJ, A Sánchez Iglesias AI, Lucchese F (2019). Memoria, envejecimiento y longevidad. *CONFÍNIA CEPHALALGICA*, vol. 29, p. 130-139, ISSN: 1122-0279.
10. Wall K, Stark J, Schillaci A, Saulnier ET, McLaren E, Striegnitz K, Cohen BD, Arciero PJ, Kramer AF, Anderson-Hanley C (2018). The Enhanced Interactive Physical and Cognitive Exercise System (iPACESTM v2.0): Pilot Clinical Trial of an In-Home iPad-Based Neuro-Exergame for Mild Cognitive Impairment (MCI) *J. Clin. Med.* 7, 249.

# Essential oils for the control of the neuropsychiatric symptoms of dementia. A pharmacotechnological appraisal

*Damiana Scuteri<sup>1,2</sup>, Paolo Tonin<sup>2</sup>, Giacinto Bagetta<sup>\*</sup> and Maria Tiziana Corasaniti<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Pharmacotechnology Documentation and Transfer Unit, Preclinical and Translational Pharmacology, Department of Pharmacy, Health and Nutritional Sciences, University of Calabria, Rende, Italy - E-mail: damiana.scuteri@unical.it; <sup>2</sup>Regional Center for Serious Brain Injuries, S. Anna Institute, Crotona, Italy; <sup>3</sup>Department of Health Sciences, University "Magna Graecia" of Catanzaro, Catanzaro, Italy.

**Abstract.** The neuropsychiatric symptoms (NPS) of dementia represent one of the most challenging disorders characterizing this neurodegenerative disease. A safe and effective treatment of NPS is still lacking and analgesia has proven efficacy. Here, we propose the path followed by the essential oil of bergamot (BEO) as prototype for rigorous research to overcome the bias of aromatherapy in dementia. In this way, the rational basis for translation of essential oils in the management of pain contributing to NPS may be provided.

**Keywords:** dementia, neuropsychiatric symptoms, agitation, pain, essential oils, NanoBEO.

Alzheimer's disease and related dementias (ADRD) have a noteworthy social burden, even more in view of the fact that up to 80% of long-term care facilities guests suffers from ADRD and around 75-90% people is not diagnosed (1). These patients are affected by cognitive deterioration, but before the onset and over the course of the disease 97% develops neuropsychiatric symptoms (NPS) (2), remarkably reducing their quality of life. Whether or not an effective and safe therapy exists for NPS is yet argument of debate. Among drugs against cognitive decline, the low affinity non-competitive N-methyl-D-aspartate (NMDA)-receptor antagonist memantine shows some effectiveness only on the delay of mild AD agitation (3), the most challenging NPS. The treatment of agitation consists in the use of the atypical antipsychotic risperidone for longer than 6-12 week, to avoid the increase of risk of serious cerebrovascular adverse events (CVAEs). Evidence for safe and effective management of agitation has been actively searched for over the last thirty years; drugs with the most different mechanisms of action have been investigated without a sound rationale (4). As a result of the above deduction, inconsistency within single study and among studies

hampered the quality of the body of evidence gathered with high doses of antipsychotics and citalopram that had resulted effective in some trials (5). Likewise, *Melissa officinalis* and *Lavandula officinalis* exert some efficacy on agitation (6), but the quality of the latter evidence is downgraded due to methodological biases with essential oils, e.g. lack of exact dosing and titration of active components and of double-masking because of the scent (7). Some 80% of patients affected by dementia in nursing homes suffers from pain, due to age-related comorbidities, often inadequately relieved even in the community due to lack of self-reporting making diagnosis and assessment difficult (8). Incidentally, aging affects pain processing (9) and no accurate information about efficacy and safety of analgesic treatments for these patients is available. In fact, they are often excluded from clinical trials (10), even more in migraine (11-13) because it occurs usually before 50 years of age, but it can convert to late medication overuse headache (MOH) in the 38% of cases (14) affecting also the elderly. Accurate analgesic treatment is demonstrated to significantly reduce agitation. Therefore, it is conceivable that management with essential oils endowed with pharmacological action on

chronic, inflammatory and neuropathic pain (15), can turn out the best treatment for the latter resistant NPS. The efficacy of essential oils in NPS needs to be investigated conducting clinical trials addressing the criteria to provide high strength recommendations. To this aim several aspects deserve consideration: 1) the essential oil needs to have demonstrated analgesic effect; 2) preclinical research corroborating its antinociceptive efficacy has to comply with allocation, masking and design criteria for the conduction of good quality *in vivo* research; 3) the experimental pain model exploited for preclinical research needs to reflect as completely as possible the clinical condition of interest, that in this case is chronic pain due to central sensitization; 4) the administration of the natural products must occur in a pharmaceutical form pledging to deliver active components in exact amount, in order to guarantee reproducibility of the observed effect; 5) finally, clinical translation must be carried out via adequately designed and powered, double-blinded, randomized trials. For instance, trials evaluating pain in the elderly in general and even more in cognitive impairment and stroke are underpowered and do not use assessment tools developed for the outcome planned to be measured (10, 16). With all the above in mind, here we describe the rigorous research process that now allows clinical translation of the essential oil of bergamot (BEO), providing a safe control of agitation. BEO is proven to exert anti-nociceptive and anti-allodynic effects in pain models resembling chronic and neuropathic pain (17), often undertreated in clinic. The latter essential oil is also endowed with anxiolytic effects, involving serotonergic mechanisms important in agitation and devoid of sedation and of benzodiazepine-like action known to worsen cognitive decline (18). To prevent phototoxicity, BEO has been defurocoumarinized (European Medicine Agency [EMA], 13 September 2011 EMA/HMPC/56155/2011 Committee on Herbal Medicinal Products [HMPC]). To overcome the whole set of issues encountered by essential oils in clinical trials, BEO has undergone a technological process described as follows: 1) encapsulated in a nanotechnology delivery system based on solid lipid nanoparticles (SLN) with anti-oxidant components devised in an odorless cream indistinguishable from placebo (19); 2) subjected to patent (EP 4003294). This engineered system, named NanoBEO, allows stability and titration of the active components,

affording reproducibility of data and possibility to perform double-blind clinical trials. In particular, it is under clinical investigation in the randomized, double-blind, placebo-controlled BRAINAID trial (NCT04321889) (20). The latter is designed to assess the efficacy and safety of NanoBEO on agitation and pain in non communicative patients affected by severe AD. Sample size is calculated to give reliable outcome measures; in the case of pain, to obtain a reliable measure a developed tool has been recently validated in the trial setting (21), to obtain assessment without self-report. Further research needs to evaluate herbal-drug pharmacokinetic interactions (22). Also, promising preclinical evidence exists underscoring cannabinoids modulation of concurrent chronic neuropathic pain and depression- and anxiety-like behavior (23, 24). Therefore, nabiximols, consisting of cannabidiol (CBD) and  $\Delta$ -9-tetrahydrocannabinol (THC) and engineered in oral spray formulation could exert beneficial effect on agitation (NABiximols Clinical Translation To the treatment of Pain and Agitation In Severe Dementia [NACTOPAISD]).

In conclusion, the management of NPS and particularly agitation is a hard challenge for the clinician. Drugs with the most disparate mechanisms of action without a sound rational basis have undergone clinical investigation and this is reflected in the lack of successful candidates. Therefore, due to tight link between agitation and unrelieved pain in non communicative patients suffering from dementia, it is anticipated that novel pharmacological treatments directed towards pain management may achieve control of agitation. NanoBEO offers the paradigmatic prototype of an essential oil engineered for clinical translation and this now provides the rational basis for safe and effective control of agitation in the fragile population of patients suffering from severe dementia.

**Funding:** This research received partial financial support from: 1) MISE “Prima Vera Azione” prot. INVITALIA 37600 21/02/2021 and 2) Finanziamento Fase 2 (Decreto Dirigenziale n.6790 del 22/06/2022) Progetto Ingegno POR Calabria FESR 2014/2020 - Azione 1 1 5 - Sostegno all’Avanzamento tecnologico delle Imprese Attraverso il Finanziamento di Linee Pilota e Azioni di Validazione Precoce di Prodotti e di Dimostrazione su Larga Scala (DDG N. 12814 DEL 17/10/2019).

**Disclosure statement:** The authors declare no conflict of interest.

## References

- Gauthier S, Rosa-Neto P, Morais JA, & Webster, C. World Alzheimer Report 2021: Journey through the diagnosis of dementia. London, England: Alzheimer's Disease International. 2021.
- Steinberg M, Shao H, Zandi P, Lyketsos CG, Welsh-Bohmer KA, Norton MC, et al. Point and 5-year period prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia: the Cache County Study. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2008;23(2):170-7. doi: 10.1002/gps.1858.
- McShane R, Westby MJ, Roberts E, Minakaran N, Schneider L, Farrimond LE, et al. Memantine for dementia. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2019;3(3):Cd003154. doi: 10.1002/14651858.CD003154.pub6
- Yunusa I, Alsumali A, Garba AE, Regestein QR, Eguale T. Assessment of Reported Comparative Effectiveness and Safety of Atypical Antipsychotics in the Treatment of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A Network Meta-analysis. *JAMA network open*. 2019;2(3):e190828-e. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.0828.
- Fink HA, Linskens EJ, MacDonald R, Silverman PC, McCarten JR, Talley KMC, et al. Benefits and Harms of Prescription Drugs and Supplements for Treatment of Clinical Alzheimer-Type Dementia. *Ann Intern Med*. 2020;172(10):656-68. doi: 10.7326/M19-3887.
- Ballard CG, Gauthier S, Cummings JL, Brodaty H, Grossberg GT, Robert P, et al. Management of agitation and aggression associated with Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology* 2009;5(5):245-55. doi:10.1038/nrneuro.2009.39
- Ball EL, Owen-Booth B, Gray A, Shenkin SD, Hewitt J, McCleery J. Aromatherapy for dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020;8(8):Cd003150. doi:10.1002/14651858.CD003150.pub3
- Achterberg WP, Pieper MJ, van Dalen-Kok AH, de Waal MW, Husebo BS, Lautenbacher S, et al. Pain management in patients with dementia. *Clinical Interventions in Aging* 2013;8:1471-82. doi:10.2147/CIA.S36739.
- Scuteri D, Berliocchi L, Rombolà L, Morrone LA, Tonin P, Bagetta G, et al. Effects of Aging on Formalin-Induced Pain Behavior and Analgesic Activity of Gabapentin in C57BL/6 Mice. *Front Pharmacol*. 2020;11:663. DOI: 10.3389/fphar.2020.00663
- Bayer A, Tadd W. Unjustified exclusion of elderly people from studies submitted to research ethics committee for approval: descriptive study. *BMJ*. 2000;321(7267):992-3. DOI: 10.1136/bmj.321.7267.992
- 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. doi: 10.4103/1673-5374.272630.
- Scuteri D, Corasaniti MT, Tonin P, Bagetta G. Eptinezumab for the treatment of migraine. *Drugs of Today*. 2019;55(11):695-703. doi: 10.1358/dot.2019.55.11.3069864.
- Scuteri D, Corasaniti MT, Tonin P, Nicotera P, Bagetta G. Role of CGRP pathway polymorphisms in migraine: a systematic review and impact on CGRP mAbs migraine therapy. *The Journal of Headache and Pain*. 2021;22(1):87. doi: 10.1186/s10194-021-01295-7.
- Herrero S, Guerrero AL, Ruiz M, Pedraza MI, Mulero P, Barón J, et al. Migraine in the elderly: clinical characteristics in a series of 71 cases. *The Journal of Headache and Pain*. 2013;14(1):P152. doi: 10.1186/1129-2377-14-S1-P152
- Husebo BS, Ballard C, Fritze F, Sandvik RK, Aarsland D. Efficacy of pain treatment on mood syndrome in patients with dementia: a randomized clinical trial. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2014;29(8):828-36. doi: 10.1002/gps.4063
- Scuteri D, Mantovani E, Tamburin S, Sandrini G, Corasaniti MT, Bagetta G, et al. Opioids in Post-stroke Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2020;11:587050. doi: 10.3389/fphar.2020.587050.
- Scuteri D, Hamamura K, Sakurada T, Watanabe C, Sakurada S, Morrone LA, et al. Efficacy of Essential Oils in Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis of Preclinical Evidence. *Front Pharmacol*. 2021;12:640128. doi: 10.3389/fphar.2021.640128.
- Rombolà L, Scuteri D, Watanabe C, Sakurada S, Hamamura K, Sakurada T, et al. Role of 5-HT1A Receptor in the Anxiolytic-Relaxant Effects of Bergamot Essential Oil in Rodent. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(7). doi: 10.3390/ijms21072597.
- Scuteri D, Cassano R, Trombino S, Russo R, Mizoguchi H, Watanabe C, et al. Development and Translation of NanoBEO, a Nanotechnology-Based Delivery System of Bergamot Essential Oil Deprived of Furocoumarins, in the Control of Agitation in Severe Dementia. *Pharmaceutics*. 2021;13(3). doi: 10.3390/pharmaceutics13030379.
- Scuteri D, Sandrini G, Tamburin S, Corasaniti MT, Nicotera P, Tonin P, et al. Bergamot rehabilitation AgaINst agitation in dementia (BRAINAID): Study protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the efficacy of furocoumarin-free bergamot loaded in a nanotechnology-based delivery system of the essential oil in the treatment of agitation in elderly affected by severe dementia. *Phytotherapy Research : PTR*. 2021;35(10):5333-8. doi: 10.1002/ptr.7223.
- Scuteri D, Contrada M, Loria T, Sturino D, Cerasa A, Tonin P, et al. Pain and agitation treatment in severe dementia patients: The need for Italian Mobilization-Observation-Behavior-Intensity-Dementia (I-MOBID2) pain scale translation, adaptation and validation with psychometric testing. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022;150:113013. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113013.
- Rombolà L, Scuteri D, Marilisa S, Watanabe C, Morrone LA, Bagetta G, et al. Pharmacokinetic Interactions between Herbal Medicines and Drugs: Their Mechanisms and Clinical Relevance. *Life (Basel, Switzerland)*. 2020;10(7). doi: 10.3390/life10070106.

23. Malvestio RB, Medeiros P, Negrini-Ferrari SE, Oliveira-Silva M, Medeiros AC, Padovan CM, et al. Cannabidiol in the prelimbic cortex modulates the comorbid condition between the chronic neuropathic pain and depression-like behaviour in rats: The role of medial prefrontal cortex 5-HT(1A) and CB(1) receptors. *Brain Research Bulletin*. 2021;174:323-38. doi: 10.1016/j.brainresbull.2021.06.017.
24. De Gregorio D, McLaughlin RJ, Posa L, Ochoa-Sanchez R, Enns J, Lopez-Canul M, et al. Cannabidiol modulates serotonergic transmission and reverses both allodynia and anxiety-like behavior in a model of neuropathic pain. *Pain*. 2019;160(1):136-50. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001386.

[HOME](#)[ISTITUTO](#)[PAZIENTI E CURE](#)[RICERCA](#)[FORMAZIONE](#)[NOTIZIE E FOCUS](#)[INFO](#)

## FaD – Disturbi del linguaggio e strategie comunicative in Stroke Unit

[Home](#) / [Evento](#)  
[/ FaD – Disturbi del linguaggio...](#)

**CORSO FAD ATTIVO DAL 20 MAGGIO AL 30 NOVEMBRE 2022**

### Presentazione e obiettivi formativi

Circa il 20-40% dei pazienti affetti da ictus, presenta disturbi del linguaggio in fase acuta. In considerazione dell'entità di tale fenomeno e dell'importanza di una comunicazione efficace, appare fondamentale fornire adeguate basi conoscitive dei differenti disturbi del linguaggio e delle strategie di comunicazione applicabili per facilitare ed agevolare la comunicazione. In quest'ottica le tecniche di Comunicazione Aumentativa Alternativa (CAA) si avvalgono di differenti strumenti per favorire una maggior efficacia comunicativa e, al riguardo, il corso si propone i seguenti obiettivi:

- fornire adeguate informazioni ed elementi per riconoscere correttamente i differenti disturbi del linguaggio dei pazienti affetti da ictus (afasia, disartria);
- introdurre le tecniche di CAA e formare il personale all'utilizzo delle differenti strategie comunicative in base agli specifici disturbi del linguaggio;
- migliorare la qualità di interazione tra i soggetti afasici, il personale sanitario e il caregiver in Stroke Unit;
- migliorare le capacità di discriminazione dei differenti disturbi del linguaggio dei soggetti afferenti alla Stroke Unit;
- potenziare le capacità comunicative e dell'abilità di selezione delle strategie comunicative più appropriate.

### Struttura del corso

Il corso, di cui la dr.ssa Serena Magno è responsabile scientifico, è organizzato in quattro moduli:

#### Modulo 1

Riconoscere l'afasia: definizione e percorso di cura

#### Modulo 2

Osservare la conversazione

La Comunicazione Alternativa Aumentativa

#### Modulo 3

Strategie comunicative

#### Modulo 4

Il gesto

Tipi di comunicatori e consigli per i caregivers.

Ad ogni video tutorial è associato/fruibile il materiale didattico.

## Accreditamento ECM-CPD

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.

Il percorso formativo è destinato ai medici neurologi, infermieri, logopedisti, fisioterapisti ed è accreditato in ambito ECM-CPD (n. 2 crediti formativi). Il test di apprendimento è ripetibile fino a 5 volte alla condizione che si siano seguiti tutti e quattro i moduli; La piattaforma tratterà la presenza, quindi il tempo di collegamento, di ogni discente.

Iscrizioni aperte al link [corsi.mondino.it/corsi\\_list.php](https://corsi.mondino.it/corsi_list.php); saranno inviati, tramite e-mail, il link di collegamento e le credenziali di accesso per poter svolgere il corso.

Per i professionisti esterni all'Istituto Mondino è prevista la quota d'iscrizione pari ad Euro 50,00 (IVA inclusa) tramite bonifico bancario da effettuare sul Conto corrente intestato a: IRCCS Fondazione Mondino IBAN: IT 22 E 03069 11336 1000 00300084 (Intesa Sanpaolo sede di Pavia) – Causale: Iscrizione MOND3322. Inviare copia del bonifico all'indirizzo e-mail: [ecm@mondino.it](mailto:ecm@mondino.it). In caso di mancata fruizione, la quota non verrà restituita.

## Coordinamento

Silvia Molinari – Ufficio Formazione, IRCCS Fondazione Mondino (Pavia)

E-mail: [formazione.informazione@mondino.it](mailto:formazione.informazione@mondino.it); [ecm@mondino.it](mailto:ecm@mondino.it)



## BOOKS

## Books

**Bambini Senza Infanzia.****Crescere troppo in fretta in un mondo di nuovi media, sesso, droga e violenza.***Nuova edizione italiana aggiornata da Gianpiero Gamaleri*

di Marie Winn

Edizione: Armando Editore, 2022

Già alla fine dell'Ottocento il saggista francese Daniel Halévy notava con preoccupazione, l'«accelerazione della storia». Questa accelerazione, con l'elettronica applicata su vasta scala, è andata crescendo e in concomitanza si è realizzato il predominio del *liseur*, leggente superficiale, sull'autentico *lecteur*, o lettore in profondità, secondo la distinzione di Albert Thibaudet. L'audiovisivo, rapido e seducente, sconfigge la lettura lenta, pacata, riflessiva. Viene meno la conversazione con se stessi e deperisce la vita interiore. Si verifica l'avvento degli *hollow men*, o «uomini vuoti», previsti con impressionante precisione da T. S. Eliot oltre mezzo secolo fa. Mentre l'indagine della Winn approfondisce soprattutto l'impatto dei grandi media (i cosiddetti Mainstream), come la radio e la televisione – ancor oggi quanto mai influenti – l'introduzione di Gamaleri a questa nuova edizione italiana apre sullo scenario recentissimo del “Metaverso”, quell'universo digitale che avvolge il nostro mondo reale e che i nostri figli frequentano con tanta disinvoltura quanto altrettanta incoscienza. Di qui la necessità di governare i “social” e di conoscere i soggetti che li abitano, come gli influencer. Di fronte all'evoluzione della rete “da Internet delle cose a Internet del pensiero” che penetra nel profondo delle nostre menti, occorre domandarsi come “comunicare se stessi”.

**Marie Winn**, autrice di molti libri per genitori e bambini, ha anche collaborato a riviste di grande rilievo come «New York Time Magazin» e «The Village Voice». Nata in Cecoslovacchia, ha studiato al Radcliff e alla Columbia University. Nelle nostre edizioni ha pubblicato: La droga televisiva (1983) e Stacciamo la spina. Manuale per la disintossicazione televisiva (1991).

**Gianpiero Gamaleri**, professore ordinario di Sociologia dei processi culturali e comunicativi, è docente di Linguaggi dei nuovi media alle Facoltà di psicologia e di giurisprudenza dell'Università Telematica Internazionale Uninettuno e visiting professor alla Pontificia Università della Santa Croce. Giornalista professionista, è stato consigliere di amministrazione della Rai, della Triennale di Milano e del Centro Televisivo Vaticano. Ha recentemente pubblicato in queste Edizioni il libro Marshall aveva ragione. Le intuizioni di McLuhan 40 anni dopo ed ha curato il libro di Neil Postman Ecologia dei media. La scuola come contropotere.”

## In memoriam of Giuseppe Meco (1950- 2022)

*Eugenio Gaudio*

Presidente Fondazione Roma Sapienza, Professore Ordinario; Dipartimento di Scienze anatomiche, istologiche, medico-legali e dell'apparato locomotore

I met Prof. Giuseppe Meco in 2000, when I moved as Full Professor of Human Anatomy to Sapienza University of Rome after a long and fruitful period spent at the University of L'Aquila, where I was covering the role of Dean of the Faculty of Medicine and Surgery.

The Faculty Dean of Sapienza was Prof. Luigi Frati, who immediately involved me in the complex and varied life of the Faculty of Medicine and Surgery, the largest in Italy, facing the issues of transitioning the Policlinico Umberto I hospital from the direct management by the University to an actual University Hospital, as requested by the laws approved in 1999.

During the countless, sometimes intense, meetings that followed one another at the time, I met a neurologist, who was greatly expert of the issues we were facing, who was renowned for his authority by all of the researchers, and who had a concrete and effective approach.

It was Giuseppe Meco who, as I later discovered, was born in L'Aquila on 20/05/1950. He graduated in Medicine and Surgery and specialized in Neurology and Psychiatry at Sapienza, and he was Researcher at the Department of Neurology and Psychiatry of the Faculty of Medicine and Surgery. He trained in the academic school of Prof. Alessandro Agnoli and under his guidance began to work in the field of extrapyramidal disorders.

His teaching activity, always devoted to the

students and postgraduates, led him to become President of the Degree Course in Physiotherapy at the Sapienza Ariccia site; furthermore, he became Director of the U.O.D. Parkinson's disease at the Policlinico Umberto I, establishing collaborations with numerous national and international centers.

His scientific activity was mainly focused on the clinical aspects of degenerative diseases of the nervous system, with particular attention to Parkinson's disease and extrapyramidal diseases, experimental and clinical Neuropsychopharmacology, and Neuroepidemiology and Neurotoxicology.

The quality and commitment in this field of research, as testified by the publication of more than 150 journal articles and four books, led him to be part of the E.F.N.S.'s panel on "Environmental neurology and toxicology", to become a member of the "Research Group on Parkinsonism and Related Disorders" of the World Federation of Neurology, and member of the Editorial Board of Movement Disorders. In addition, he joined the Research Center for Social Diseases (CIMS) of the Sapienza University of Rome and has been a member of numerous scientific societies.

It is for this rare mix of commitment to teaching, science, healthcare and academic management - which led him to be in charge of an important trade union and contact person for the Faculty's Assistance Commission in its crucial moments - that in 2014, when I assumed the position of Rector of Sapienza, the largest University in Europe, I wanted my colleague

and friend Giuseppe Meco at my side in the important role of Pro Rector for personnel policies. Role that he played, even after retirement, as Councilor to the Rector, never lacking commitment, wisdom, competence, loyalty and availability towards everyone,

which were his true and profound characteristics as a man, before being an academic.

And this is what we will all miss, now that Giuseppe, by the inscrutable paths of fate, has left us too soon.

## AIM OF THE JOURNAL

*Confinitia Cephalalgica et Neurologica* publishes, with quarterly periodicity, theoretical and experimental contributions of biomedical researches and in human sciences of a multidisciplinary nature, primarily dedicated to Clinical Neuroscience, with particular but not exclusive, reference to the study, diagnosis and treatment of headaches and other headaches, in the broadest sense of syndromes and complex painful manifestations on the borders between nature and culture, between mind and brain, archetypes, behaviors and lifestyle. The new editorial plan of the magazine reflects, in its architecture, an idea of "forum circle", "gym constellation" of researches and contributions that, starting from the central core of headaches and related adaptive disorders, develops in increasingly broad circles of reflection and insights in the belief that the communication of science should not speak only English and that the journal can be a tool to constitute a network of connection between non-English speaking populations. It is no coincidence that the titles, abstracts and keywords of the contributions are also published in Spanish and/or Portuguese. Linguistic supervision by Prof. Franco Lucchese, Sapienza University of Rome.

## AUTHORS GUIDELINES

The Journal publishes original articles, reviews, interviews, "ever green". The literary ownership of the articles is transferred to the Publishing House; it is forbidden to reproduce it, even partially, without the authorization of the Editorial Board and without citing the source. The Authors assume full responsibility for what they report in the text and undertake to provide written permissions for any graphic or text material taken from other published or unpublished works. The Editorial Board, after consulting the Referees, reserves the right to: accept the articles; accept them subject to acceptance of the proposed changes; reject them by giving a reasoned opinion.

The files, combined to a letter with the details in order to easily contact the Authors, must be sent to the Publisher to:

*Dr. Valeria Ceci, Editorial Office Mattioli 1885*

*E-mail: [valeriaceci@mattiolihealth.com](mailto:valeriaceci@mattiolihealth.com)*

at least 20 days before the publication of the issue (approximately mid-February; mid-June, mid-October).

All files must have the following requirements: - text: Word version for Windows; - tables: in Word or Excel format version for Windows; - charts: in Power Point format version for Windows. The text must not exceed 10 typed folders (A4 format, double space, 30 lines per page, 60 characters), including the bibliography (max 25 bibliographic entries).

The first page must contain the title of the article, the full name and surname of the Authors, the Institutes to which they belong, the address of the first Author, the abstract of a maximum length of 10 lines and at least three Key Words.

**Article in English language requires title, abstract and key word only in English. Article in Italian or Spanish/Portuguese, requires title, abstract and key words in the respective language and also in English.**

The original articles should normally be divided into: introduction, material and methods or case report, results, discussion.

**TABLES** - Tables (in number not exceeding half of the pages of text) must have a concise title and be numbered with Arabic numerals. All abbreviations used must be clearly defined.

**FIGURES** - graphics, photographs and drawings must be of professional quality, therefore in jpg format of good definition (resolution from 300 dpi upwards); they must be numbered with Arabic numerals; abbreviations and symbols must be adequately explained in the captions; they must be in number not exceeding half of the pages of text.

**REFERENCES** - References must be reported in the text in brackets and in Arabic number [e.g. (1) or (1,2)]. The list of References must be reported at the end of the article and numbered consecutively in the order in which they are first mentioned in the text. In the references must be reported:

- all the works cited in the text and in the captions of tables / figures;
- all authors up to a maximum of six. If they are in a higher number, report the name of the first three followed by the words "et al.";
- the titles of the journals abbreviated following the convention in use by the NLM (PubMed), otherwise in full.

Some examples:

- for journals (Vancouver style): Anthony M, Hinterberger H, Lance JW. Plasma serotonin in migraine and stress. *Arch Neurol* 1967; 16:544-552;

- for books: Kudrow L. Cluster headache: mechanism and management. New York: Oxford University Press 1980; 1-18.

Barzizza F, Cresci R, Lorenzi A. ECGraphic alterations in patients with cluster headache. In: Richichi I. & Nappi G. eds. *Headaches of cardiovascular interest*. Rome: Cluster Press 1989; 7:133-13;

- for abstract: 4) Caffarra P, Cammelli F, Scaglioni A et al. Emission tomography (SPELT) and dementia: a new approach. *J Clin Exp Neuropsychol* 1988; 3:313 (abstract).

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

