

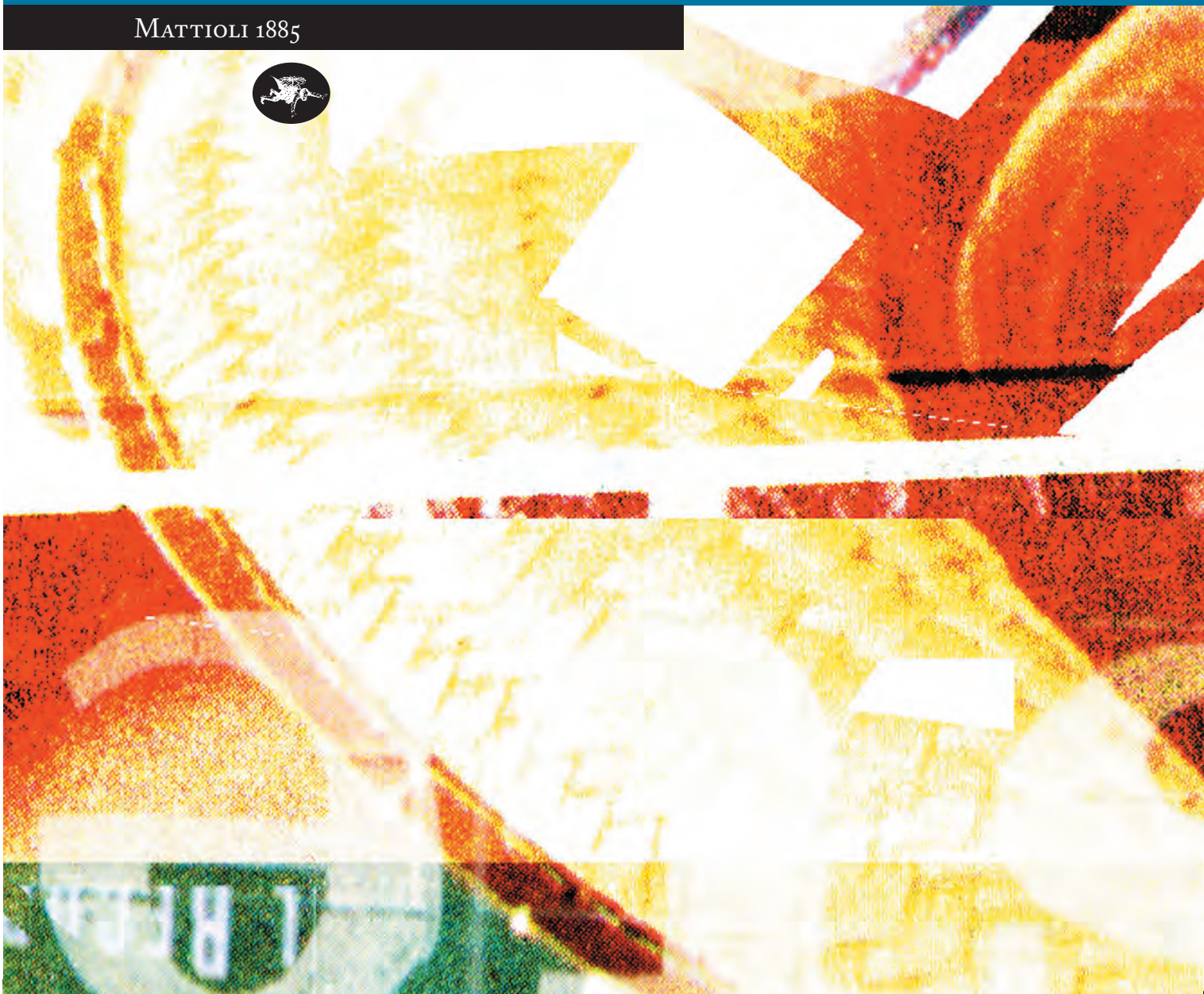
# CONFINIA CEPHALALGICA *et* NEUROLOGICA

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

*Indexed in Scopus*

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

MATTIOLI 1885



# CONFINIA CEPHALALGICA ET NEUROLOGICA

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

## EDITORIAL BOARD

### FOUNDING EDITOR

Giuseppe Nappi (Pavia, Roma)

### EDITOR-IN-CHIEF

Francesco Maria Avato (Ferrara)

### CO-EDITORS

Vincenzo Guidetti (Roma)

Pier Giuseppe Milanesi (Pavia)

Giorgio Sandrini (Pavia)

Cristina Tassorelli (Pavia)

### ADVISORY BOARD

Colette Marie Andrée (Zurigo, Basilea)

Marco Arruda (Riberão Preto)

Giampaolo Azzoni (Pavia)

Giacinto Bagetta (Cosenza)

Umberto Balottin (Pavia)

Veronika Baltzer (Concepción)

Nelson Barrientos (Santiago del Cile)

Giorgio Bono (Pavia, Varese)

Carlos Bordini (Riberão Preto)

Mario Borghese (Cordoba)

Daniele Bosone (Pavia)

Claudio Buccelli (Napoli)

Audrey Craven (Dublino)

Egidio D'Angelo (Pavia)

Federico Dajas (Montevideo)

Silverio Di Rocca (Lugano)

Maurizio Evangelista (Roma)

Rosa Maria Gaudio (Ferrara)

Roberta Gazzini (Parma)

Armando Genazzani (Novara)

Antonio Guidi (Roma)

Faycal Hentati (Tunisi)

Eugenio Luigi Iorio (Salerno)

José Miguel Lainez (Valenza)

Giovanni Pietro Lombardo (Roma)

Gian Camillo Manzoni (Parma)

Libero Marmiroli (Reggio Emilia, Santo Domingo)

Emilia Martignoni (Pavia, Novara, Varese) (†)

Paolo Mazzarello (Pavia)

Mario Medici (Montevideo)

Giuseppe Miciceli (Pavia)

Arrigo Moglia (Pavia)

Dimos Mitsikostas (Atene)

Enrico Montanari (Parma)

José Pereira Monteiro (Oporto)

Emilio Perucca (Pavia)

Massimo Musicco (Milano)

Rossella E. Nappi (Pavia)

Aynur Ozge (Mersin)

Ennio Pucci (Pavia)

Plinio Richelmi (Pavia)

Gianluigi Riva (Pavia)

Gustavo C. Román (Bogotá, Houston)

Ermes Rosan (Pordenone)

Paolo Rossi (Roma)

Jorge Salerno (Varese, Asunción)

Marjolijn J. Sorbi (Utrecht)

Leopold Saltuari (Innsbruck)

Gerardo Sangermano (Salerno)

Eidiltz Markus Schneider (Tel Aviv)

Jean Schoenen (Liegi)

Aksel Siva (Istanbul)

Santiago Spadafora (Buenos Aires)

Tim Steiner (London, Trondheim)

Mario Giovanni Terzano (Parma)

Roberto Thomas (Roma)

Livio Pietro Tronconi (Pavia)

Luciano Vasapollo (Roma)

Tomaso Vecchi (Pavia)

Pierangelo Veggiotti (Pavia)

Carlo Ventura (Bologna)

Nathan Watenberg (Tel Aviv)

Alessandro Zanasi (Bologna)

Nicola Zerbinati (Pavia, Varese, Buenos Aires)

### ASSOCIATE EDITORS

Francisco Aguilar (Città del Messico)

Fabio Antonaci (Pavia)

Filippo Brighina (Palermo)

Deusvenir de Souza Carvalho (San Paolo)

Letizia Casiraghi (Pavia)

Domenico Cassano (Salerno)

Florencio Vicente Castro (Badajoz)

Cristina Cereda (Pavia)

Mauro Ceroni (Pavia)

Alfredo Costa (Pavia)

Stefania de Matteo (Roma)

Cherubino Di Lorenzo (Milano)

Vittorio Di Piero (Roma)

Cecilia Ferronato (Ferrara)

Gioacchino Legnante (Pavia)

Maria de Lourdes Figueroa (Buenos Aires)

Lourdes Alicia Diaz Fernandez (La Habana)

Roberto Fogari (Pavia)

Rosario Iannacchero (Catanzaro)

Jera Kruja (Tirana)

Franco Lucchese (Roma)

Ion Moldovanu (Chisinau)

Sofia Natriashvili (Tbilisi)

Isabella Neri (Modena)

Massimo Niola (Napoli)

Cristina Perez (Montevideo)

Antonio M. Persico (Messina)

Lino Potenza (Buenos Aires)

Adina Roceanu (Bucarest)

Mario Ireneo Sturla (Pavia)

Noemi Tinetti (Buenos Ayres)

Paola Torelli (Parma)

Chanhez Charfi Triki (Sfax)

Vincenzo I. Valenzi (Milano, Lugano)

Alexandre Veriano (San Paolo)

Maurizio Versino (Pavia)

### SCIENTIFIC SECRETARY

Simonetta Adamanti (Parma)

Marta Allena (Pavia)

Natalia Arce Leal (Cordoba)

Sandro Blasi Esposito (San Paolo)

Sara Bottiroli (Pavia)

Silvano Cristina (Pavia)

Davide Maria Daccò (Pavia)

Ilaria De Cillis (Pavia)

Roberto De Icco (Pavia)

Rui Duarte (Lisbona, Pavia)

Alex Espinoza (Santiago del Cile)

Federica Ferraroni (Parma)

Letizia Gambazza (Parma)

Vanessa Potenza (Bern)

Caterina Ricupero (Pavia, Ciudad Bolívar)

Gianluigi Riva (Pavia)

Salvatore Terrazzino (Novara)

Federica Vasapollo (Roma)

Michele Viana (Pavia, Novara)

Cristina Voiticovschi-Iosob (Chishinău)

### DIRETTORE RESPONSABILE

Roberto Nappi (Pavia)

### DIRETTORE EDITORIALE

Massimo Radaelli (Fidenza)



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

### EDITORIAL OFFICE

Valeria Ceci

E-mail: valeriaceci@mattioli1885.com

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

REDAZIONE CONFINIA CEPHALALGICA ET NEUROLOGICA  
Biblioteca IRCCS Fondazione "Istituto Neurologico  
Nazionale C. Mondino" (Pavia)  
Tel.: +39.0382.380299 - Fax: +39.0382.380448  
E-mail: confinia@mondino.it

PRESIDENTE ONORARIO  
Giuseppe Nappi

PRESIDENTE  
Francesco Maria Avato

DIRETTORE  
Massimo Radaelli

CONSIGLIO DI AMMINISTRAZIONE  
Giuseppe Accroglino, Francesco Maria Avato, Vincenzo Lista,  
Lara Merighi, Giuseppe Nappi, Giorgio Sandrini

*Rivista interdisciplinare fondata a Pavia dal Prof. Giuseppe Nappi nel 1992, dal 2016 è organo di collegamento della Fondazione CIRNA Onlus, Centro Italiano di Ricerche Neurologiche Avanzate e del Neolatin Network on Headache tra i Paesi Euromediterranei e le Americhe Latine, già University Consortium for Adaptive Disorders and Head pain (UCADH) dal 1988 al 2016, Headache Science Center Unipv - IRCCS Mondino dal 2017.*

## SCOPO DELLA RIVISTA

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

## NORME PER GLI AUTORI

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

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

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

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

Il materiale in formato elettronico, accompagnato da una lettera con gli estremi per poter contattare facilmente gli Autori, dovrà essere inviato all'Editore: dr.ssa Valeria Ceci, Redazione Mattioli1885, Strada di Lodesana 649/sx, Loc. Vaio - 43036 Fidenza (Parma); [valeriaceci@mattioli1885.com](mailto:valeriaceci@mattioli1885.com), almeno 20 giorni prima della pubblicazione del numero (indicativamente metà febbraio; metà giugno, metà ottobre).

Tutto il materiale deve avere i seguenti requisiti:

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

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

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

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

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

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

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

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

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





## 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  
*Direttore Commerciale*  
Marco Spina  
*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 [direct@mattioli1885.com](mailto:direct@mattioli1885.com)

Confinia Cephalalgica et Neurologica è indicizzata in Scopus.

# INDICE

Volume 27 / n. 2

Settembre 2017

## RASSEGNE

- 57 *Juan José Maldonado-Briegas, Florencio Vicente Castro, Franco Lucchese*  
Estudio de la inteligencia y habilidades emprendedoras en líderes políticos y sociales: Casos de éxito en Extremadura (España)
- 65 *Damiana Scuteri, Laura Rombolà, Laura Berliocchi, Maria Tiziana Corasaniti, Giacinto Bagetta, Luigi Antonio Morrone*  
Aging brain: in search for better neurotherapeutics
- 72 *Claudio Buccelli, Valentina Battimiello, Vincenzo Graziano, Mariano Paternoster, Massimo Niola, Pierpaolo Di Lorenzo*  
Gli interventi odontoiatrici a finalità estetica: criticità degli aspetti psicologici e di qualità di risultati

## TRA NEUROSCIENZE E MONDO DELLE IDEE

- 79 *Pier Giuseppe Milanese*  
Goethe e Hegel: il concetto dell'organismo tra fisica e metafisica

## ANASTATICA. ARTICOLI DA NON DIMENTICARE

- 91 *Giuseppe Nappi, Alfredo Costa, Cristina Tassorelli, Filippo M. Santorelli*  
Migraine as a complex disease: heterogeneity, comorbidity and genotype-phenotype interactions

## DALLA LETTERATURA INTERNAZIONALE

- 98 *Marta Allena, Michele Viana, Eliana Antonaci, Noemi Faedda, Giulia Natalucci (a cura di)*  
Abstract di interesse cefalalgico



# Estudio de la inteligencia y habilidades emprendedoras en líderes políticos y sociales: Casos de éxito en Extremadura (España)

*Juan José Maldonado-Briegas<sup>1</sup>, Florencio Vicente Castro<sup>1</sup>, Franco Lucchese<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>University of Extremadura, Spain; <sup>2</sup>Sapienza University of Roma, Italy; Fondazione CIRNA Onlus - Pavia, Italy.

**Resumen.** El presente trabajo pretende analizar la relación que existe entre las inteligencias y las habilidades emprendedoras de líderes influyentes en la sociedad. Se estudian distintos casos de éxito de personas de la región de Extremadura (España) que son y han sido responsables en distintos ámbitos sociales. Los resultados permitirán conocer en detalle sus perfiles personales para ver como inciden en sus habilidades, y como pueden influir en la toma de decisiones que afectan a su entorno.

**Palabras clave:** inteligencia, habilidades, emprendimiento, éxito

## STUDY OF INTELLIGENCE AND ENTREPRENEURIAL SKILLS IN POLITICAL AND SOCIAL LEADERS: SUCCESS STORIES IN EXTREMADURA (SPAIN)

**Abstract.** The present work tries to analyze the relation that exists between the intelligences and the entrepreneurial abilities of influential leaders in the society. We study different cases of success of people from the region of Extremadura (Spain) who are and have been responsible in different social areas. The results will allow you to know in detail your personal profiles to see how they affect your skills, and how they can influence the decision making that affect your environment.

**Key words:** intelligence, skills, entrepreneurship, success

## STUDIO DELL'INTELLIGENZA E DELLE COMPETENZE IMPRENDITORIALI NEI LEADER POLITICI E SOCIALI: STORIE DI SUCCESSO IN EXTREMADURA (SPAGNA)

**Riassunto.** Il presente lavoro cerca di analizzare la relazione esistente tra le intelligenze e le capacità imprenditoriali di leader influenti nella società. Studiamo diversi casi di successo di persone provenienti dalla regione dell' Extremadura (Spagna) che sono e sono stati responsabili in diverse aree sociali. I risultati consentiranno di conoscere in dettaglio i profili personali per vedere il loro rapporto con le competenze e come possano influenzare le decisioni che interessano e agiscono sull'ambiente.

**Parole chiave:** intelligenza, competenze, imprenditorialità, successo

## 1. Introducción

La sociedad actual tiene grandes desafíos a nivel individual y colectivo. Es necesario que se generen unas mínimas cualidades para las personas que lideran o puedan liderar proyectos en el futuro porque sus decisiones influirán en el progreso personal pero también de toda la ciudadanía.

Lo que diferencia a las personas de los animales es la inteligencia. Pero un líder no se hace de la noche a la mañana (1). Existen dos realidades: la primera que deriva de aquellas cualidades que permiten a las personas sobresalir en alguna cualidad específica; y la segunda, la que deriva del aprendizaje y el esfuerzo sobre cualidades personales adquiridas, hasta convertir al individuo en alguien líder en un área. En este sentido el líder nace y después se hace, desde la influencia de distintas realidades.

Existen personas que ocupan posiciones significativas e influyentes en determinados entornos. Somos conscientes de que la socialización del grupo los convierte en líderes pero es necesario indagar en cómo se hace un líder.

La ética y la autenticidad son cualidades que conforman la identidad los líderes transformadores, pero también son necesarias otras habilidades para la búsqueda de la eficacia y eficiencia desde una perspectiva económica y social. La sociedad actual no solo necesita líderes, sino que es necesario que sean moralmente íntegros. Por esta razón, abordamos la propuesta desde la perspectiva de un liderazgo auténtico, es decir desde el lado que impulsa las capacidades positivas del individuo (2). Por tanto el liderazgo vendrá determinado por la ecuanimidad, la transparencia, la moral y la conciencia (3).

Es por ello que se requiere desarrollar habilidades en los individuos para que aporten beneficio a la sociedad. De la misma forma, deben establecerse modelos que permitan a las personas adquirir y potenciar conocimientos, habilidades y valores que puedan ayudar al impulso de acciones emprendedoras.

Este trabajo pretende analizar como se han cultivado las capacidades de determinadas personas influyentes en la sociedad. Creemos que es importante conocer las pautas que caracterizan el perfil de individuos desde el punto de vista de sus rasgos, comportamiento y habilidades.

## 2. Desarrollo teórico

El emprendedor y sus competencias han adquirido mucha importancia como consecuencia de la influencia que se les presupone en las transformaciones sociales. Las personas deben adquirir el máximo conocimiento, pero también deben ser inteligentes y estar dotadas y puedan desarrollar capacidades y habilidades que les permitan afrontar los cambios que se producen.

Existen discusiones abiertas sobre si la inteligencia es inalterable o no, y de como influye la genética y el entorno. Hay investigaciones a favor de la inalterabilidad, que son los basados en lo genético, y otras que defienden la alterabilidad, que tienen que ver con el entorno. En base a estas posiciones, están la de los investigadores psicómetras, que se encaminan hacia la medición y descripción de la inteligencia, y los de posturas como Gardner (4), y de otros investigadores junto con los que nos situamos, que se dirigen hacia políticas educativas y sociales que las potencien.

### 2.1. Las inteligencias múltiples

El concepto de inteligencia avanza en el sentido de que el éxito de una persona debe concebirse desde una manera global en los individuos, como consecuencia de que la mayoría de las capacidades están afectadas por variables muy diversas.

Desde este punto de vista centramos el presente trabajo, donde uno de los máximos exponentes es Gardner (4) con su teoría de las inteligencias múltiples, que define la existencia de ocho inteligencias independientes que se potencian recíprocamente. Gardner (22) propone ocho inteligencias: lingüística, lógico-matemática, musical, corporal-kinestésica, espacial, interpersonal, intrapersonal y naturalista. Howard Gardner se separa de los puntos de vista tradicionales tomando como referencia enfoques culturales y multidisciplinares, y estudia la inteligencia en distintas culturas y hace una propuesta que completa su descripción, justificación y aplicación.

Este trabajo ha avanzado en el estudio de la relación entre el desarrollo de las inteligencias múltiples y las habilidades de personas de relevancia contrastada que tienen incidencia en la sociedad.

Pero no podemos olvidar otros factores determinantes como son la autenticidad, la integridad, la ecuan-

midad, la transparencia, la moral y la conciencia a la hora de conformar liderazgos influyentes socialmente (3).

## 2.2. Las habilidades emprendedoras

El emprendimiento viene siendo estudiado tomando en consideración distintas áreas y perspectivas científicas. Este es uno de los motivos por el que no existe consenso suficiente para la definición del término emprendedor y sus derivadas tan diversas.

Se hace necesario ampliar el campo de estudio hacia nuevas dimensiones del emprendimiento porque la influencia de factores culturales, sociales, tecnológicos y del entorno influyen de manera directa en el desarrollo de la acción emprendedora.

El emprendimiento y los emprendedores siguen estando de actualidad. Los emprendedores son capaces de cambiar el mundo (5) y se entienden como elementos transformadores del entorno social y económico, como consecuencia del impacto que tiene su actividad sobre el crecimiento de la economía y el empleo (6).

Son muchas las investigaciones que han pretendido avanzar en el concepto de emprendedor. Uno de los más utilizados y que más se acerca a su definición es el de Fillion (7), que dice que son personas creativas, capaces de establecer y alcanzar metas, que mantienen un alto nivel de conciencia sobre el medio ambiente en el que vive y que lo utiliza para detectar oportunidades de negocio. Además es moderadamente arriesgado a la hora de tomar decisiones y tiene como objeto la innovación.

La propuesta de este trabajo es investigar la relación existente entre la variables objeto de estudio. Continuamente se ha investigado la influencia de las habilidades personales en el éxito y de sus relaciones con la inteligencia y el conocimiento y otras habilidades determinantes (8).

Existen factores que condicionan el desarrollo de su acción como pueden ser la cultura en la que se cree la misma. No solo las habilidades propias del emprendedor son condicionantes al emprender. Hay diversas investigaciones que ya han considerado que en el emprendimiento no solo inciden las características individuales sino factores sociales, y la interrelación que se produce entre ambos además de otras incidencias derivada de otros campos (9).

**Tabla 1.** Factores condicionantes de las habilidades emprendedoras

Factores condicionantes	Rasgos
	Motivación
	Conocimiento
	Emociones
	Sociodemográficos
	Socioculturales
	Emociones

*Fuente:* adaptado de Maldonado (2015)

**Tabla 2.** Otras dimensiones de las habilidades emprendedoras

Otras dimensiones	Creatividad
	Innovación
	Liderazgo
	Autoconfianza
	Energía y capacidad de trabajo
	Manejo de problemas
	Perseverancia
	Tolerancia a los cambios

*Fuente:* adaptado de Maldonado (2015)

No podemos dejar atrás la responsabilidad social de los emprendedores, relacionada con un liderazgo que implica compromiso (2). Aspectos legales pero también morales tendrán que ver con la sostenibilidad y éxito individual y colectivo.

## 3. Contexto del estudio

Este trabajo ha hecho un recorrido por los distintos planteamientos que fundamentan la teoría de las inteligencias múltiples y de las investigaciones realizadas que determinan las habilidades emprendedoras, desde la evolución del concepto de emprendedor en sus inicios hasta la actualidad, desde distintas perspectivas como pueden ser de ideas, programas, oportunidades y recursos innovadores (10).

Desde este punto de vista se establece una relación con la teoría de las inteligencias múltiples de Gardner (4) desde la asociación de inteligencias y capacidades y desde la influencia de las características genéticas de un individuo emprendedor.

La investigación se ha llevado a cabo con personas relevantes de la región de Extremadura (España) en el



campo político y social, concretamente dirigentes políticos y de organizaciones sociales.

#### 4. Metodología y procedimiento

Para el desarrollo del trabajo se optó por un diseño de investigación empírico cualitativo de tipo transversal (11).

En cuanto a la selección de los participantes, se efectuó un muestreo probabilístico de tipo intencional, muestreo a criterio. Los investigadores, en base al conocimiento poblacional, seleccionamos los casos que cumplen alguna de las condiciones establecidas (12).

Hemos trabajado con nueve personas de reconocido prestigio y de éxito del campo político y social nacidos en la región de Extremadura: *tres personas que han ostentado el cargo de presidente del gobierno de Extremadura; una ministra del gobierno de España; un secretario general de un sindicato estatal, un secretario general de una organización estatal de agricultores, un presidente estatal bolsa y mercados, una responsable de derecho deportivo estatal y una diputada y referente estatal en políticas de igualdad.*

Los criterios utilizados para su inclusión en la muestra fueron: *vínculo con Extremadura*, considerado a través de la residencia o grados de parentesco; *logro profesional*, en cuanto a personas que han alcanzado un nivel alto de logro profesional (13); *campo profesional*, tomándose como referencia dado lo amplio del concepto, el término profesión en sentido amplio; en nuestro caso relacionado con el campo político y social; y *méritos*, referidos a los reconocimientos contrastados a nivel regional, nacional e internacional.

Para la obtención de los datos para el desarrollo del estudio, se inició una búsqueda para localizar a las personas seleccionadas y se estableció contacto telefónico con ellas. Se les invitó a participar explicándoles los objetivos académicos así como el tratamiento y la protección de los datos. Una vez aceptada la invitación se les solicitó una dirección postal o electrónica para enviarles la documentación.

Para la recogida de datos se utilizó un cuestionario semiestructurado. Este formato se caracteriza por contener un diseño muy planificado con preguntas abiertas y ordenadas, que nos permiten profundizar en el conocimiento de temas de interés (14).

El cuestionario fue individual y recogió diversos temas relacionados con sus experiencias vitales, así como la conexión entre las inteligencias múltiples y el perfil emprendedor de cada uno de ellos. Para el diseño y la elaboración de las preguntas, precisamos de un recorrido bibliográfico de estudios que trabajan el análisis de perfiles humanos y profesionales desde el punto de vista de distintos investigadores (15-21).

Los ejes de indagación fueron cuatro: *perfil personal, perfil profesional, elección vocacional e inteligencias múltiples, y perfil emprendedor y rasgos generales.*

En la tabla siguiente se detallan las dimensiones y las preguntas que conformaron el cuestionario semiestructurado utilizado.

Una vez completado el cuestionario por cada uno de los participantes tratamos de reconocer los tipos de inteligencias múltiples y habilidades emprendedoras predominantes que se desprenden del análisis cualitativo de sus rasgos generales.

Las variables utilizadas han sido: principal rasgo de su carácter; héroe (de ficción o de vida real); lema (o slogan para la vida); palabra favorita; pasatiempo favorito; canción favorita; libro favorito; película favorita; mayor logro; mayor atrevimiento; definición de creatividad; definición de liderazgo; definición de riesgo; y dónde le gustaría vivir.

Dichas variables se han relacionado con las inteligencias múltiples predominantes y a cada uno de los personajes se le ha completado una ficha individual con la información recogida.

#### 5. Discusión, conclusiones y futuras propuestas de investigación

El objetivo general del estudio ha sido de analizar la relación entre las inteligencias múltiples y las habilidades emprendedoras en personas relevantes de Extremadura en el ámbito político y social.

Analizadas las respuestas obtenidas podemos indicar que los participantes tienen iniciativa y la consideran importante en el camino hacia el éxito. Intentan controlar las respuestas tratando de conservar el control de todo lo que hacen.

Entre sus deseos está el de triunfar en la vida. Les entusiasma bastante realizar cosas importantes en sus

**Tabla 3.** Cuestionario semiestructurado

Dimensiones	Preguntas y cuestiones
<b>Perfil personal</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Una obligación diaria</li> <li>2. ¿Cuánto tiempo necesita dormir para ser persona?</li> <li>3. ¿En qué se considera experto?</li> <li>4. ¿Qué se le da mal?</li> <li>5. Una virtud</li> <li>6. Una debilidad o un defecto confesable</li> <li>7. Una manía, si tiene alguna</li> <li>8. ¿Qué es lo que más admira de una persona?</li> <li>9. ¿Qué es lo que no perdona de una persona?</li> <li>10. ¿Cuál es su filosofía de vida?</li> <li>11. ¿Por qué sería capaz de mentir?</li> <li>12. ¿Se muerde mucho la lengua?</li> <li>13. ¿Qué lleva siempre en el bolsillo?</li> <li>14. ¿Cada cuanto tiempo mira el teléfono móvil?</li> <li>15. ¿Qué fondo de pantalla lleva en el móvil?</li> <li>16. ¿Ligó mucho en la adolescencia? ¿Y ahora?</li> <li>17. Una comida para compartir ¿con quién, cuando y donde?</li> <li>18. Un deporte para ver, ¿y para practicar?</li> <li>19. Defina su estilo de vestir</li> <li>20. ¿Cómo cree que es su apariencia frente a los demás?</li> <li>21. En los desplazamientos cortos, ¿paseo, autobús, moto, o coche?</li> <li>22. Elija un lugar para perderse</li> <li>23. ¿En qué época le hubiera gustado vivir?</li> <li>24. ¿A qué personaje histórico le hubiese gustado parecerse?</li> <li>25. En cuanto a sistemas operativos ¿Windows, Mac o Linux?</li> <li>26. Hoy en día estamos más informados, pero ¿sabemos más?</li> <li>27. Si le dicen tres años atrás que hoy viviríamos así, ¿qué pensaría?</li> <li>28. Si pudiera ¿qué cambiaría de la sociedad actual?</li> <li>29. ¿Qué es lo que más le motivaba cuando era joven?</li> <li>30. ¿Cuándo ha sido más feliz?</li> <li>31. ¿Qué sueño tiene pendiente?</li> <li>32. Si le dejasen hablar con el genio de la lámpara maravillosa ¿qué le pediría?</li> </ol>
<b>Perfil profesional</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>33. ¿A qué edad empezó a trabajar? (o creó su empresa?)</li> <li>34. ¿Qué titulación tenía entonces?</li> <li>35. ¿Tenía dinero entonces? (¿o tuvo que pedirlo?)</li> <li>36. ¿Qué creé que es más importante, la idea o ser el primero?</li> <li>37. ¿Qué cree que es peor, un fracaso o el desprecio social?</li> <li>38. Si ante un fracaso alguien le dice “te lo dije”, ¿qué le contesta?</li> <li>39. ¿Qué es lo primero que le diría a alguien que fracasa?</li> <li>40. ¿Qué es lo primero que le diría a alguien que triunfa?</li> <li>41. Emprender ¿es ganar o perder?</li> <li>42. ¿Es capaz de concentrarse con ruido?</li> <li>43. Si tuviese que invertir ahora mismo, ¿en qué lo haría?</li> <li>44. Si tuviese que investigar ahora mismo, ¿sobre qué lo haría?</li> <li>45. Para triunfar, ¿cree que hay que irse al extranjero?</li> </ol>
<b>Inteligencias Múltiples: Elección vocacional y perfil</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>46. Cuando era pequeño, ¿cuál era su juego favorito?</li> <li>47. ¿Cuál es su hobby en la actualidad?</li> <li>48. Cuando era pequeño, ¿qué le gustaba hacer para divertirse?</li> <li>49. En la actualidad, ¿qué hace para divertirse?</li> <li>50. Cuando era pequeño, ¿qué profesión quería tener de mayor?</li> </ol>

*(sigue)*

**Tabla 3** (sigue). Cuestionario semiestructurado

Dimensiones	Preguntas y cuestiones
	51. Si su profesión ahora es (...), ¿qué cree que ha sucedido por el camino? 52. Cuando era pequeño, ¿qué es lo que más le gustaba del colegio? ¿y lo que menos? 53. Cuando era pequeño, ¿qué asignatura le gustaba más? ¿y cuál le gustaba menos? 54. ¿Cree que escribe bien? 55. A lo largo de su trayectoria educativa, ¿qué es lo que más le ha gustado? ¿y con lo que más ha aprendido? 56. Con su experiencia, ¿qué cambiaría del sistema educativo? 57. ¿Cuál fue (o es) la profesión de su padre? ¿Y la de su madre? 58. Díganos una cosa que pensaba que hacía muy bien de pequeño 59. Díganos una cosa que considera que hace bien ahora 60. Díganos una cosa que le resultaba muy difícil hacer de pequeño 61. Díganos una cosa que le resulta muy difícil hacer ahora 62. Si le dieran a elegir para trabajar, ¿con letras o con números? 63. ¿Qué le resulta más fácil, retener caras o nombres? 64. ¿Se considera una persona organizada? 65. Además de en la ducha, ¿canta alguna vez? 66. Para poner en marcha un ordenador, móvil, etc., ¿lee las instrucciones? 67. ¿Cree que tiene poder de convicción? 68. ¿Cómo se siente más cómodo, trabajando en equipo o solo?
<b>Emprendedores: Rasgos generales</b>	69. ¿Cuál es el principal rasgo de su carácter? 70. ¿Tiene algún héroe (de ficción o de la vida real)? 71. ¿Cuál es su lema (slogan) para la vida? 72. ¿Cuál es su palabra favorita? 73. ¿Cuál es su canción favorita? 74. ¿Cuál es su libro favorito, o el que recomendaría a alguien? 75. ¿Cuál es su película favorita? 76. ¿Cuál es su artista favorito? 77. ¿Cuál ha sido su mayor logro? 78. ¿Cuál ha sido su mayor atrevimiento? 79. Defina creatividad, como máximo en tres palabras 80. Defina imaginación, como máximo en tres palabras 81. Defina liderazgo, como máximo en tres palabras 82. Defina riesgo, como máximo en tres palabras 83. ¿De qué son sinónimos perseverancia y capacidad de trabajo? 84. ¿Dónde le gustaría vivir?

vidas y que trasciendan, y la idea de iniciar proyectos propios les parece interesante. Les resulta fácil adaptarse a nuevas situaciones, y normalmente tienen capacidad para encontrar soluciones rápidas y eficaces a los problemas.

Conocen bien como explotar sus posibilidades y capacidades. Son ágiles y persistentes enfrentándose a muchos problemas al mismo tiempo. Les gusta trabajar duro para estar entre los mejores, y se sienten bien cuando lo hacen para mejorar su trabajo. Creen que sus amigos los ven como personas de éxito.

También gestionan mejor su responsabilidad, su integridad, su moral, y en definitiva sus emociones cuando alcanzan la madurez.

Las conclusiones del trabajo tienen una doble dimensión: con respecto a las inteligencias múltiples y su relación con las habilidades emprendedoras.

*La inteligencia interpersonal es la que más incide en sus habilidades emprendedoras.* Esta inteligencia es la que permite comprender, comunicarse y relacionarse con los demás. Se pone de manifiesto en sus actuaciones para actuar, liderar, elegir y tomar decisiones.

También les ayuda a percibir sensaciones y empatizar con otras personas.

La inteligencia interpersonal se ha desarrollado en edades adultas, cuando han ido adquiriendo madurez y alcanzando metas. Se comunican bien, factor clave para establecer estrategias y ratificar argumentos tal y como afirma Gardner (22).

*La creatividad es la habilidad emprendedora que más se relaciona con las inteligencias.* La creatividad es una característica estable que define a las personas que han participado en estudio. Son imaginativos y creativos a la hora de actuar y tienen capacidad de generar ideas originales que aportan valor. Tales actuaciones contribuyen a generar satisfacciones vitales y condicionantes emocionales que les aportan seguridad y decisión en sus tomas de decisiones.

La creatividad se refuerza con su capacidad de comunicación verbal y corporal, y sus respectivas inteligencias. Se ponen de manifiesto los resultados de investigaciones como la de Guilford (23), Sternberg (24) y Gardner (25) que justifican la relación entre la inteligencia y la creatividad.

*Se señalan sus habilidades de liderazgo, tolerancia al cambio, energía y capacidad de trabajo y autoconfianza, en relación con el desarrollo de sus inteligencias.* Son líderes en sus respectivos ámbitos, capaces de manejar problemas y crecer personal y profesionalmente.

El desarrollo de sus inteligencias les permite imaginar, anticipar el futuro y adaptarse a los cambios. Evitan las rutinas y no miden el tiempo, así disponen de gran energía y capacidad de trabajo relacionadas con sus inteligencias interpersonal y corporal. Existe una conexión entre la inteligencia y el liderazgo, como factor transmisor del espíritu emprendedor (26).

Con respecto a futuras propuestas de investigación creemos que podría ser interesante ampliar la representatividad de la muestra referida al ámbito político y social y trabajar con un estudio de investigación empírico mixto (cuantitativo y cualitativo). Para ello se debería trabajar con hipótesis y subhipótesis que permitirían profundizar en la relación de variables de manera más específica, por ejemplo, cualquier diferencia en la elaboración conceptual será explorada con diferencias de género (27).

Se podría estudiar la evolución de las inteligencias y habilidades en momentos diferentes, y para ello

trabajar con un estudio longitudinal. La edad de los participantes recoge la información en el momento de estudio, con lo que también podríamos situarnos en el momento de los logros y así analizar el momento de la notoriedad de los participantes.

Es importante el diseño y desarrollo de estrategias que identifiquen y potencien las habilidades de las personas, tomando en consideración la extensión del concepto de emprendedor más allá de las perspectiva economicista, en la que priman los factores económicos por encima de todos los demás.

La puesta en marcha de distintos programas que integren las estrategias deben discurrir desde una perspectiva integral, desde los campos de la psicología, la educación y la economía, para desarrollar y potenciar las inteligencias múltiples y las habilidades emprendedoras de los individuos y multiplicar su impacto en la sociedad.

## Bibliografía

1. Calero Pérez, M. (2012). Creatividad. Reto de innovación educativa. México: Alfaomega Grupo Editor.
2. Luthans, F. & Avolio, B. J. (2003). Authentic leadership development. In K. S. Cameron, J. Dutton y R.E. Quinn (Eds.), Positive organizational scholarship (241-261). San Francisco, CA: Berrett-Koehler.
3. Walumbwa, F. O., et al. (2008). Authentic leadership: Development and validation of a theory-based measure?. *Journal of Referências Management*, 34(1), 89-126.
4. Gardner, H. (1983). *Frames of mind: The theory of multiple intelligences*. New York: Basic Books.
5. Timmons, J. & Spinelli, S. (2004). *New venture creation: entrepreneurship for the 21st century*. New York : McGraw Hill.
6. Angelelli, P. y Prats, J. (2005). Fomento de la actividad emprendedora en América Latina y el Caribe: Sugerencias para la formulación de proyectos. Washington: Inter-American Development Bank.
7. Filion, L. J. (2003). Emprendedores y propietarios-dirigentes de pequeña y mediana empresa (PME). *Revista de Administración de Empresas*, 34(2), 5-28.
8. McClelland, D. (1989). *Estudio de la motivación humana*. Madrid: Narcea.
9. Moriano, J. A., Palací, F. J., Morales J. F. (2006). El perfil psicosocial del emprendedor universitario. *Revista de Psicología del Trabajo y de las Organizaciones*, vol. 22 (1), 75-99.
10. Lerma, A., et al. (2007). *Liderazgo emprendedor: Cómo ser un emprendedor de éxito y no morir en el intento*. México: Thomson.

11. Montero, I. & León, O. (2007). A guide for naming research studies in Psychology. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 7, 847-862.
12. Mandujano, F. (1998). Teoría del muestreo: particularidades del diseño muestral en estudios de la conducta social. *Revista Electrónica de Metodología Aplicada*, 3(1), 1-15.
13. Saletti-Cuesta, L., et al. (2013). Diferencias de género en la percepción del logro profesional en especialistas de medicina familiar y comunitaria. *Revista Española de Salud Pública*, 87(3), 221-238.
14. Pérez, F. (2005). La entrevista como técnica de investigación social. *Fundamentos teóricos, técnicos y metodológicos*. *Extramuros*, 8(22), 187-210.
15. Alcaraz, R. (2004). Análisis de la contribución del curso sello: Desarrollo de Emprendedores (OR 00802), en el desarrollo de las características básicas del perfil del emprendedor, de los alumnos del Tecnológico de Monterrey. *Memorias RIEEE: Reunión de intercambio de experiencias en estudios sobre educación*, 2004, 21-23.
16. Cosmo, C. (2012). Las Inteligencias múltiples: género y elección vocacional. (Trabajo fin de máster). Universidad Internacional de La Rioja. La Rioja.
17. Giorgis, N. (2007). Perfil de inteligencias múltiples. *Boletín electrónico*, 5, 1-6.
18. Pérez, E., Medrano, L. (2007). Inventario de Autoeficacia para Inteligencias Múltiples Revisado: Un estudio de validez de criterio. *Avances en Medición*, 5, 105-114.
19. Sánchez, J. C. (2010). Evaluación de la Personalidad Emprendedora: Validez Factorial del Cuestionario de Orientación Emprendedora (COE). *Revista Latinoamericana de Psicología*, 42(1), 41-52.
20. Santamaría, C. (2011). La entrevista periodística: ¿género o herramienta?. (Tesis doctoral). Universidad de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela.
21. Maldonado, J. J. (2015). Influencia de las inteligencias múltiples en las habilidades emprendedoras: estudio de casos de éxito en Extremadura. (Tesis doctoral). Universidad de Extremadura. Extremadura.
22. Gardner, H. (2005). *Inteligencias múltiples: La teoría en la práctica*. Barcelona: Paidós.
23. Guilford, J. P. (1967). *The nature of human intelligence*. New York: McGraw-Hill.
24. Sternberg, R. J. (1990). *Metaphors of mind: Conceptions of the nature of intelligence*. Nueva York: Cambridge University Press.
25. Gardner, H. (1995). *Mentes creativas. Una anatomía de la creatividad*. Barcelona: Paidós. Gardner, H. (2001). *La inteligencia reformulada. Las inteligencias múltiples en el Siglo XXI*. Barcelona: Paidós.
26. Comeche, J. M. & Loras, J. (2010). The influence of variables of attitude on collective entrepreneurship. *International Entrepreneurship and Management Journal*, 6(1), 23- 38.
27. Vincenzo Guidetti, Franco Lucchese, Benedetta Bellini (2012). Is the migrainous female brain different? Some new evidence. *BRAIN*, vol. 135, p. 2311-2313, ISSN: 0006-8950, doi: 10.1093/brain/aws191.



## Aging brain: in search for better neurotherapeutics

*Damiana Scuteri<sup>1</sup>, Laura Rombolà<sup>1</sup>, Laura Berliocchi<sup>2</sup>, Maria Tiziana Corasaniti<sup>2</sup>, Giacinto Bagetta<sup>1</sup>, Luigi Antonio Morrone<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Department of Pharmacy, Health Science and Nutrition, University of Calabria, Rende (CS), Italy; <sup>2</sup>Department of Health Sciences, University "Magna Græcia" of Catanzaro, Catanzaro, Italy

**Abstract.** During the past 25 years, international meetings organized every second year by the pharmacologists of the University of Calabria have represented an awaited appointment largely participated by young scientists to discuss basic and clinical research concerned with hot topics in biomedicine. This year, high caliber international scientists met on May 4<sup>th</sup>-5<sup>th</sup>, 2017 with young researchers at the Club of the University of Calabria (Cosenza, Italy) in order to make the point on neurodegenerative diseases, affecting mainly the aging brain and also to share emerging strategies for a better therapeutic management of these diseases. Participants from USA, Germany, Russia, Japan, England, Serbia and Italy created a friendly atmosphere that allowed a lively and open discussion making the meeting a success. The beauty of the Norman-Swabian Castle of Byzantine origin (a.d. 937) of Cosenza, the Civic Museum of the Byzantine Icons and Traditions of Frascineto (CS) and the hospitality of Altomonte (CS) made the rest.

**Key words:** aging, brain, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, aromatherapy, bergamot essential oil, pain, BPSDs

### INVECCHIAMENTO CEREBRALE: ALLA RICERCA DI MIGLIORI TERAPIE

**Riassunto.** Durante i passati 25 anni, i congressi internazionali organizzati con cadenza biennale dai farmacologi dell'Università della Calabria hanno rappresentato un appuntamento atteso e largamente partecipato da giovani ricercatori per discutere di ricerca di base e clinica inerente argomenti caldi di biomedicina. Quest'anno, scienziati di calibro internazionale hanno incontrato nei giorni 4 e 5 maggio 2017 giovani ricercatori presso il Club dell'Università della Calabria (Cosenza, Italia) per fare il punto sulle malattie neurodegenerative che prevalentemente si osservano nel corso dell'invecchiamento cerebrale ed anche per condividere le strategie emergenti per un miglior controllo terapeutico di queste malattie. Partecipanti provenienti dagli USA, Germania, Russia, Giappone, Gran Bretagna, Serbia ed Italia hanno creato un'atmosfera amichevole che ha consentito una discussione vivace ed aperta facendo del meeting un vero successo. La bellezza del Castello Normanno-Svevo di origini Bizantine (a.d. 937) di Cosenza, il Museo Civico delle Icone e Tradizioni Bizantine di Frascineto (CS) e l'ospitalità della città rinascimentale di Altomonte (CS) ha fatto il resto.

**Parole chiave:** invecchiamento, cerebrale, malattia di Alzheimer, malattia di Parkinson, aromaterapia, olio essenziale di bergamotto, dolore, BPSD

### ENVEJECIMIENTO CEREBRAL: BUSCANDO MEJORES TERAPIAS

**Resumen.** Durante los últimos 25 años, congresos internacionales organizados con una cadencia bienal por los farmacólogos de la Universidad de Calabria representaban una cita esperada y ampliamente asistido por jóvenes investigadores para discutir la investigación básica y clínica sobre temas candentes de la biomedicina. Este año, científicos de calibre internacional han se reunieron los días 4 y 5 de mayo de 2017 jóvenes

investigadores en el Club de la Universidad de Calabria (Cosenza, Italia) hacer un punto sobre las enfermedades neurodegenerativas que se observan principalmente durante el envejecimiento cerebral y también para compartir estrategias emergentes para un mejor control terapéutico de estas enfermedades. Participantes de Estados Unidos, Alemania, Rusia, Japón, Gran Bretaña, Serbia y Italia han creado un ambiente agradable que ha permitido una discusión animada y abierta haciendo de la reunión un verdadero éxito. La belleza del castillo normando-swabian de los orígenes bizantinos (a.d. 937) de Cosenza, el Museo Cívico de los Iconos y las Tradiciones Bizantinas de Frascineto (CS) y la hospitalidad de la ciudad renacentista de Altomonte (CS) hizo el resto.

**Palabras clave:** envejecimiento, cerebro, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, aromaterapia, bergamot aceite esencial, dolor, BPSDs

### Introduction and meeting rationale

The steadily increasing epidemiological prevalence of age-related neurodegenerative diseases and the deepening of knowledge on basic mechanisms underlying physiologic and pathologic aging processes of the brain account for the need of constant up to date of data emerging from fundamental as well as translational and clinical research. "Aging Brain: In Search for Better Neurotherapeutics", a monothematic meeting sponsored by the Italian Society of Pharmacology (SIF), provided a very high quality setting to host established scientists from internationally recognized laboratories and young researchers from several countries in order to fulfil the above need and to highlight emerging molecular pharmacological mechanisms upon which to build innovative therapeutic strategies and to prompt the development of new research lines for PhDs and post-docs. The attendees were welcomed by Prof. Gino Mirocle Crisci, Rector of the University of Calabria, and by the Head of Department of Pharmacy, Health Science and Nutrition, Prof. Sebastiano Andò. The rationale of the meeting was illustrated by Prof. Giacinto Bagetta, Chairman of Pharmacology at the University of Calabria, who also took the opportunity to pay a tribute to Prof. Norman George Bowery, who hosted him at the School of Pharmacy (London) for a very productive (see Bagetta et al., 1991) (1) three year post-doctoral research stage working on the underlying mechanisms of neurodegeneration caused by the unopposed glutamate excitation emerging from tetanus toxin impaired GABA mediated inhibition in rodent hippocampus. Prof. Bowery died on

the 25<sup>th</sup> October 2016; he loved Italy in such a special way that during periods of the 80's and 90's the majority in his laboratory were young Italian pharmacologists and the British a minority. Prof. Bowery is recognized worldwide for the fundamental discovery of the second GABA receptor, the GABA<sub>B</sub> receptor. Dr. Stefano Tacconi (Aptuit Center for Drug Discovery and Development, Verona, Italy), one of the Bowery's Italian pupils, together with Dr. Doug A. Richards, member of Bowery's research group at the Department of Pharmacology, University of Birmingham (UK), was asked for providing the audience with a detailed note of his scientific profile as well as hints of private life, respectively. Lady Barbara Joyce Bowery was awarded a SIF Medal by the SIF (Elected) President Prof. Alessandro Mugelli (Florence, Italy), who attended the ceremony of the Laurea Honoris Causa given to Norman George Bowery by the University of Florence. For the generosity of SIF Prof Giacinto Bagetta is personally indebted with the President, Prof. Giorgio Cantelli Forti.

### Main lectures report

During aging several pathological changes affect the nervous system fostering neurodegeneration. The main age-related neurodegenerative diseases are dementia and Parkinson's Disease (PD). Alzheimer's Disease (AD) is the most common cause of dementia and data gathered by the World Health Organization (WHO) in 2012 state that 54% of all the cases of dementia are linked to AD (2). Dr. Amalia Bruni, neu-

rologist and Head of the Regional Neurogenetic Centre at Lamezia Terme (Catanzaro, Italy), introduced by Giuseppe Passarino, professor of Genetics at the University of Calabria (Cosenza, Italy), illustrated the historical changes since dementia was misdiagnosed and confused with psychotic disorders. Furthermore, a very interesting study of genetics in Calabrian families affected by dementia accounted for the social burden of this condition that involves us and is nearer than generally believed. The unsolved etiological issue of neurodegenerative diseases is at the root of the lack of disease modifying drugs able to counteract neurodegeneration. The central topic of age-related neurodegeneration was masterfully discussed by Prof. Pierluigi Nicotera, Scientific Director of the German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE, Bonn, Germany), whose enlightening keynote lecture provided an overview of the possible causes and mechanisms and a wide landscape on the stage of the therapy for neurodegenerative diseases and on the recent advances in another very important component that is neuroinflammation. Prof. Nicotera reasoned that, as the population gets older, the prevalence of these diseases remarkably increases and their complexity is at the root of the failure of a lot of pharmacological approaches. Therefore, to delay the progression of neurodegenerative diseases and of AD, in particular, it seems mandatory to address more than one target through drugs exerting a synergistic effect. Moreover, he explained that this increased longevity predisposes to an augmented possibility to accumulate cell damages; at this point epigenetics comes into play. Epigenetics is actually the programming of how our DNA is expressed. In dividing cells an overexpression of histone H3-H4 prevents genomic instability from occurring, thus delaying processes linked to aging. Accordingly, detection of the chromatin structures causally linked to aging becomes necessary, as the latter may represent therapeutic targets in age-related human diseases (3). Activation of innate immunity and the assembly of microglial cells at brain sites of Alzheimer disease pathology has long been regarded as bystander phenomenon, which does not actively contribute to disease pathogenesis and progression. At variance with this old view, Prof. Michael Heneka (DZNE, Bonn, Germany), introduced by Prof. Pierluigi Nicotera, illustrated the importance of modulating innate immunity in AD. In

fact, data emerging from genetics, clinical imaging and animal experimentation point to an intimate and mutual interaction of innate immune mechanisms and neurodegenerative processes. Inhibition of inflammasome activation just begins to prove beneficial and protective effects against cognitive deficits and neuronal death in animal models of AD and cell cultures, respectively, thereby opening a new venue for therapeutic intervention. Moreover, Prof. Heneka demonstrated that innate immunity influences amyloid oligomerization, fiberization and deposition and, therefore, the progression of the disease. The inflammatory reaction initiates the amyloid deposition process and it is fundamental for the progression of the disease; this is a true disease-specific mechanism. However, the different microglial populations present depending on the stage of disease and the high variability among the brains of different individuals do not make microglia an ideal target for AD treatment. Accordingly, microglia can be used as a target not to cure but to prevent AD and to predict the progression of the pathology, though, a better understanding of immune cell functioning, including the role of receptors for neurotransmitters on these cells, is compulsory for a drugable target.

Along this line, Prof. Marco Riva (Milan, Italy) explained that, when brain is dysregulated - and immune mechanisms are now recognized to have an important role in these conditions - stress is a key element for neuropsychiatric disorders. There may be a sort of common mechanism between aging and stress that can alter synaptic functions and neuronal plasticity. Depression is the most common psychiatric disorder in patients suffering from AD and PD and often a challenge for caregivers and doctors.

The lack of established mechanisms responsible for the onset of neurodegenerative diseases, such as AD and PD, makes the road to the discovery of disease modifying drugs still very long. However, during the past two decades important findings have been made in the field of neurodegeneration. During his brilliant keynote lecture, introduced by Prof. Rossella Russo (Cosenza, Italy), Prof. Stuart A. Lipton (San Diego, USA) made the audience focus on an aspect of the utmost importance: in AD the hallmarks known for years are A $\beta$  plaques and hyperphosphorylated Tau protein tangles, but the best pathological correlate with clinical dementia is the

loss of the synapses. Therefore, the best available index of disease is the number of synapses and the amount of preserved or increased synapses needs to be the main goal of drugs. Hence, drugs must increase the number and the function of synapses. How does this synaptic loss occur? Oxidative stress and S-nitrosylation (transfer of a NO group to a critical cysteine -SH group) of mitochondria induces damage. Mitochondrial fission and fusion are fundamental for neuronal and synaptic function and these are affected in neurodegenerative diseases, as in AD. Finally, mitochondrial damage induces apoptosis and therefore synaptic loss. In particular, the mitochondrial fission dynamin-related protein 1 (Drp1), a GTPase, is S-nitrosylated in AD brains, as well as Parkin in early-onset PD. It was demonstrated that Drp1 is correlated with A $\beta$  and with a reduction of synaptic density. Thus, A $\beta$  in AD and toxins as 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) in PD may induce S-nitrosylation of proteins importantly involved in synaptic loss. For this reason it is necessary to use in a "safe" manner drugs acting on brain receptors responsible for both neuroprotection and damage, like the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors. These receptors play a pivotal role in neuronal death and memantine, a low affinity non-competitive NMDA-receptor antagonist, preferentially blocks extrasynaptic channels when excessively open, sparing normal synaptic activity. Therefore, memantine offers neuroprotection in AD via an uncompetitive/fast-off rate (UFO) action. NMDA receptors can have either excitatory or inhibitory function, depending on the type of neuron on which they are located. Moreover, physiological synaptic NMDA receptor activity promotes survival pathways, through cAMP response element-binding protein (CREB), Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) expression etc., while extrasynaptic NMDA receptors inhibit BDNF expression and prompt excessive NO generation, toxicity pathways, protein misfolding and synaptic damage. A $\beta$  induces aberrant extrasynaptic NMDA receptors (eNMDARs) activity and this induces further production of A $\beta$  oligomers. Likely eNMDARs aberrant activity induces Tau protein hyperphosphorylation, activation of caspase 3 and S-nitrosylation of proteins like Drp1, with consequent synaptic loss. This accounts for the efficacy of memantine which blocks aberrant activity, acting on eNMDARs

predominantly. A newer drug, nitromemantine, provides a dual site antagonism of eNMDAR (4). Indeed, nitromemantine provides voltage-dependent blockade of excessively open eNMDARs, like memantine, but in addition it delivers a nitro group to NMDARs. Since the blocker spends a lot of time near the channel mouth, in particular during hypoxia, NO has a higher probability to interact with allosteric cysteine residues of the NMDAR, thus reducing its excessive, aberrant activity. Therefore, nitromemantine reduces the excessive activity of eNMDARs through the classic mechanism of action of memantine inside of the channel, but also through a novel mechanism S-nitrosylation outside of the channel (4).

### Young researchers communications report

A series of original data were lively discussed in oral sessions, making possible the interaction of young PhDs and Post-Docs with senior scientists. Apart from the two hallmarks of AD amyloid  $\beta$ -peptide (A $\beta$ ) plaques and neurofibrillary tangles (NFTs), an upregulation of the voltage-gated KV3.4 potassium channel was found in AD cerebral samples. During the first oral communications session, chaired by Prof. Maria Pia Abbracchio (Milan, Italy) and Prof. Luigi A. Morrone (Cosenza, Italy), Dr. Roselia Ciccone (Naples, Italy) outlined the possibility that KV3.4 and also voltage-gated sodium channels NaV1.6, responsible for neuronal excitability, may turn out to be new potential pharmacological targets in AD, according to the findings obtained in Tg2576 mice. Early reduction of cerebral glucose metabolism, detected through positron emission tomography (PET), is another feature of AD brains likely linked to an aberrant O-GlcNAcylation of Tau and correlated with the disease onset and progression. The contribution of Dr. Antonella Tramutola (Rome, Italy) focused on these processes of alteration and hypometabolism of glucose in AD. Evidence supporting the possibility that that cognitive impairment and dementia arise as complications of type 2 diabetes mellitus has emerged. Prof. Emilio Russo (Catanzaro, Italy) highlighted the effects of vidagliptin, a dipeptidyl peptidase (DPP)-IV inhibitor, on cognitive impairment and hippocampal neurodegeneration in a streptozocin-induced animal model of diabetes and

neurodegeneration associated with cognitive decline. Furthermore, down syndrome (DS) and AD seem to be correlated in their neurodegenerative processes, since disorders of the protein degradation were identified in both conditions. Prof. Marzia Perluigi (Rome, Italy) presented the first study showing alteration of the polyubiquitination profile in DS, both before and after the development of AD. The second most common cause of cognitive impairment is Vascular Dementia (VaD). Mechanisms at the root of VaD involve reduced cerebral blood flow and oxidative stress. Hence, a new compound made up of N-Palmitoylethanolamine (PEA) and luteolin (Lut) (10:1 by mass), of which the name is co-ultraPEALut, was demonstrated to be effective in a mouse model of VaD by Dr. Giovanna Casili (Messina). The efficacy of the pre-treatment with micronized PEA formulation on neuro-inflammation and neuronal death was also studied in an *in vivo* model of PD aged mice by Dr. Michela Campolo (Messina). Indeed, the peripheral immune system is involved in PD. The peculiar profile of CD4+ T naive and memory cells with likely consequent pro-inflammatory changes of immune system in PD patients was demonstrated by Dr. Natasa Kustrimovic (Varese, Italy) during the second oral communications session, chaired by Dr. Fabio Blandini (Pavia, Italy) and Prof. Diana Amantea (Cosenza, Italy). Another unfortunate characteristic of patients affected by PD is that they are likely to present cognitive decline or dementia with higher frequency if single nucleotide polymorphism (SNP) of the dopaminergic receptor DR, that was associated with increased D1-like activity, occurs and this was highlighted by Dr. Marco Ferrari (Varese, Italy). Recently, autophagy and, in particular, the highly conserved catabolic pathway of long-lived proteins and organelles known as macroautophagy (5), has turned out to be heavily involved in aging and neurodegeneration. Clomipramine, a tricyclic antidepressant of common use, exerts some effects also on autophagic flux and potentiates chemotherapy (6). In her oral communication, Dr. Annagrazia Adornetto (Cosenza, Italy) presented new findings according to which mice treated with clomipramine displayed inhibition of cortical neurons autophagy. Dr. Irene Paterniti (Messina, Italy) outlined the neuroprotection provided by temsirolimus, an analogue of rapamycin, that inhibits the mammalian target of rapamycin complex 1 (mTOR1), thus inducing autophagy. Glaucoma is an age-related

neurodegenerative disease characterized by the progressive death of retinal ganglion cells (RGCs). Dr. Giuseppe Varano (Cosenza, Italy) showed that ischemic insult caused by transient elevation of intraocular pressure (IOP) induces a dynamic modulation of autophagy in the adult and aged retina of wild type C57BL/6J mice. Increased death of RGCs was shown in autophagy-deficient *Ambra+/-* mice that underwent retinal ischemia and the use of rapamycin or caloric restriction, to induce autophagy, increased RGCs survival. Another very serious neurodegenerative disease typical of adult age is amyotrophic lateral sclerosis (ALS), which consists of the loss of cerebral cortex upper motor neurons and brainstem and spinal cord lower motor neurons. In this field of expertise Dr. Tiziana Petrozziello (Naples, Italy) showed that the Cu/Zn superoxide dismutase (SOD1), often subjected to mutation in ALS, and ApoSOD1 can induce neuroprotection in ALS *via* modulation of intracellular calcium concentrations ( $[Ca^{2+}]_i$ ).

The increased longevity predisposes also to chronic pain conditions, often misunderstood and resistant to the common use painkillers and, thus, remarkably reducing the patient's quality of life (QoL). Dr. Monica Iannotta (Naples, Italy) underlined that mice subjected to a long-lasting spared nerve injury (SNI) (7) develop mechanical allodynia, anxiety, depression-like behaviour, cognitive impairment and increased levels of hippocampal insoluble A $\beta$ 1-42 level and of serum soluble A $\beta$ 1-40. Both molecular and behavioural alterations were improved by treatment with D-aspartate. Neuropathic pain-linked memory impairment and depressive-like but not anxiety-like behaviour could be improved by PEA, as demonstrated by Dr. Serena Boccella (Naples, Italy). However, mechanisms through which aging can affect basal sensitivity and pain threshold are currently not well understood. Dr. Damiana Scuteri (Cosenza, Italy) demonstrated the pivotal influence of the aging process in C57BL/6 mice, belonging to different age groups, subjected to the assessment of mechanical (Von Frey's and Pin-prick tests) and thermal sensitivity (Hargreaves' and Acetone tests) and of nociceptive behaviour (Formalin Test) (8). In the spinal cord, molecular changes of the main chronic pain marker, the L-type voltage-gated  $Ca^{2+}$ -channel  $\alpha 2\delta$ -1 subunit, and of Beclin 1 may account for the observed variations in pain sensitivity and in the response to gabapentin, one of the most used drugs against neuropathic pain.



A summary of the clinical trials on AD immunotherapy was reported by Dr. Mariarosanna De Fina (Catanzaro) during the third oral communications session, chaired by Prof. Marco Cosentino (Varese, Italy) and Prof. Anna Pittaluga (Genoa, Italy). The possible future role of dimethyl fumarate (DMF), an orally bioavailable methyl ester of fumaric acid and activator of the transcription factor Nrf2, which regulates the expression of genes encoding for detoxification enzymes, was shown by Dr. Marika Lanza (Messina, Italy) in an *in vitro* model of AD, consisting in the stimulation of SH-SY5Y neuroblastoma cell lines with A $\beta$ . Furtherly, the possible involvement of biliverdin reductase-A in the activity of the intranasal insulin administration, under evaluation as therapeutic strategy for brain insulin resistance in AD, was highlighted by Dr. Eugenio Barone (Rome, Italy). An unsolved clinical syndrome in demented people is represented by the behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSDs). Management of BPSDs is still attributed to atypical antipsychotics, whose use for more than 6-12 weeks (9), (10) increases the risk of death and provides poor control of agitation. Actually, aromatherapy with *Melissa officinalis* and *Lavandula officinalis* (11) proved to be efficacious in randomized clinical trials, even though it does not definitely control BPSDs. Association of BPSDs with undertreated chronic pain makes the essential oil bergamot (BEO) a good candidate with which to handle this clinical condition, being this phytochemical complex endowed with antinociceptive properties as demonstrated by Dr. Damiana Scuteri (Cosenza, Italy). Indeed, BEO antinociceptive effectiveness has been established both in the capsaicin test inflammatory model (12), (13) and in the spinal nerve ligation (SNL) (14) and partial sciatic nerve ligation (PSNL) neuropathic pain models (15), as well as in the formalin test (16). These effects may stem from BEO modulation of hippocampal synaptic levels of amino acid neurotransmitters (17) and enhancement of basal and induced autophagy in human SH-SY5Y neuroblastoma cells (18): indeed, autophagy is involved in aging (19) and in chronic pain, since it is differentially altered in neuropathic pain models (20), and abnormalities of the autophagy process have been implicated in AD (21). Naloxone hydrochloride and methiodide (not able to cross blood brain barrier) attenuated BEO-induced antinociception, only if administered ipsilaterally, thus supporting an involvement of the pe-

ripheral opioid system in BEO activity (16). Therefore, aromatherapy with BEO may reduce the use of opioids, endowed with serious side effects and still of common use in spite of the lack of strong evidence for effectiveness in chronic non-cancer pain (22). Moreover, Dr. Laura Tridico (Cosenza, Italy) showed that BEO produces anxiolytic-like/relaxant behaviour devoid of sedation, unwanted side effect of benzodiazepines in the elderly (23). The latter data are in agreement with previous results demonstrating that systemic BEO was associated to augmented alpha electroencephalographic (EEG) frequency relaxation and beta brainwave activity, pointing to relaxation and alert (23-25). Hence, randomized clinical trials (RCTs) in order to translate aromatherapy with BEO for BPSDs management into clinical practice are needed. Moreover, the possible association between legumes consumption and cognitive capabilities was highlighted by Dr. Yvelise Ferro (Catanzaro, Italy). The phytochemical profile and biological activities of *Allium* species and the effects of natural compounds on inflammation were reported by Dr. Natasa Simin and by Prof. Neda Mimica-Duki (Novi Sad, Serbia). The importance of rehabilitative programs in the treatment of neurodegenerative diseases was underlined through the study of Dr. Tommaso Bonfiglio (Genoa, Italy) focusing on environmental training: environmental enrichment (EE) consists in the addition of objects to the animal's environment in order to strengthen the synaptic plasticity. Dr. Manuela Mancini (Catanzaro, Italy) illustrated a rare case report of progressive supranuclear palsy (PSP)-like phenotype, characterized by postural instability with backward falls, linked to ischemic lesions of basal ganglia and midbrain. Finally, a pharmacoepidemiologic analysis of AD drugs and their prescribing appropriateness with the adverse reactions and possible interactions was reported by Dr. Maria Roberta Garreffa (Catanzaro, Italy), Dr. Adele De Francesco (Catanzaro, Italy) and Dr. Ilaria Altimari (Cosenza, Italy).

## Conclusions

Altogether, the meeting offered the perfect setting to face very interesting topics and to share studies and knowledge, thus widening the view of younger participants and giving rise to novel research lines.

## Acknowledgments

This meeting was supported by the Italian Society of Pharmacology (SIF). The organizing and scientific secretariat would like to express their acknowledgements for the generous financial support of the University of Calabria (Cosenza, Italy), of the Department of Health Sciences of the University Magna Graecia (Catanzaro, Italy), of the Pharmacists Association of Cosenza, of Federfarma (Catanzaro, Italy), of Federfarma (Cosenza, Italy) and of Petit Pharma srl, Milazzo (Messina, Italy).

## References

1. Bagetta G, Nistico G, Bowery NG. Characteristics of tetanus toxin and its exploitation in neurodegenerative studies. *Trends in pharmacological sciences*. 1991;12(8):285-9.
2. Scuteri D, Morrone LA, Rombola L, et al. Aromatherapy and Aromatic Plants for the Treatment of Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia in Patients with Alzheimer's Disease: Clinical Evidence and Possible Mechanisms. *Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM*. 2017;2017:9416305.
3. Bano D, Piazzesi A, Salomoni P, Nicotera P. The histone variant H3.3 claims its place in the crowded scene of epigenetics. *Aging*. 2017;9(3):602-14.
4. Takahashi H, Xia P, Cui J, et al. Pharmacologically targeted NMDA receptor antagonism by NitroMemantine for cerebrovascular disease. *Scientific reports*. 2015;5:14781.
5. Russo R, Nucci C, Corasaniti MT, Bagetta G, Morrone LA. Autophagy dysregulation and the fate of retinal ganglion cells in glaucomatous optic neuropathy. *Progress in brain research*. 2015;220:87-105.
6. Rossi M, Munariz ER, Bartesaghi S, et al. Desmethylclomipramine induces the accumulation of autophagy markers by blocking autophagic flux. *Journal of cell science*. 2009;122(Pt 18):3330-9.
7. Decosterd I, Woolf CJ. Spared nerve injury: an animal model of persistent peripheral neuropathic pain. *Pain*. 2000;87(2):149-58.
8. Dubuisson D, Dennis SG. The formalin test: a quantitative study of the analgesic effects of morphine, meperidine, and brain stem stimulation in rats and cats. *Pain*. 1977;4(2):161-74.
9. Ballard C, Corbett A. Agitation and aggression in people with Alzheimer's disease. *Current opinion in psychiatry*. 2013;26(3):252-9.
10. Scuteri D, Morrone LA, Rombola L, et al. Aromatherapy and aromatic plants for the treatment of Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia (BPSDs) in patients with Alzheimer's Disease: clinical evidence and possible mechanisms. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2017.
11. Ballard CG, Gauthier S, Cummings JL, et al. Management of agitation and aggression associated with Alzheimer disease. *Nature reviews Neurology*. 2009;5(5):245-55.
12. Sakurada T, Kuwahata H, Katsuyama S, et al. Intraplantar injection of bergamot essential oil into the mouse hindpaw: effects on capsaicin-induced nociceptive behaviors. *International review of neurobiology*. 2009;85:237-48.
13. Sakurada T, Mizoguchi H, Kuwahata H, et al. Intraplantar injection of bergamot essential oil induces peripheral antinociception mediated by opioid mechanism. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*. 2011;97(3):436-43.
14. Bagetta G, Morrone LA, Rombola L, et al. Neuropharmacology of the essential oil of bergamot. *Fitoterapia*. 2010;81(6):453-61.
15. Kuwahata H, Komatsu T, Katsuyama S, et al. Peripherally injected linalool and bergamot essential oil attenuate mechanical allodynia via inhibiting spinal ERK phosphorylation. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*. 2013;103(4):735-41.
16. Katsuyama S, Otowa A, Kamio S, et al. Effect of plantar subcutaneous administration of bergamot essential oil and linalool on formalin-induced nociceptive behavior in mice. *Biomedical research*. 2015;36(1):47-54.
17. Morrone LA, Rombola L, Pelle C, et al. The essential oil of bergamot enhances the levels of amino acid neurotransmitters in the hippocampus of rat: implication of monoterpene hydrocarbons. *Pharmacological research*. 2007;55(4):255-62.
18. Russo R, Cassiano MG, Ciociaro A, et al. Role of D-Limonene in autophagy induced by bergamot essential oil in SH-SY5Y neuroblastoma cells. *PloS one*. 2014; 9(11): e113682.
19. Cuervo AM, Bergamini E, Brunk UT, Droge W, French M, Terman A. Autophagy and aging: the importance of maintaining "clean" cells. *Autophagy*. 2005;1(3):131-40.
20. Berliocchi L, Maiaru M, Varano GP, et al. Spinal autophagy is differently modulated in distinct mouse models of neuropathic pain. *Molecular pain*. 2015;11:3.
21. Yu WH, Cuervo AM, Kumar A, et al. Macroautophagy--a novel Beta-amyloid peptide-generating pathway activated in Alzheimer's disease. *J Cell Biol*. 2005;171(1):87-98.
22. Morrone LA, Scuteri D, Rombola L, Mizoguchi H, Bagetta G. Opioids Resistance in Chronic Pain Management. *Current neuropharmacology*. 2017;15(3):444-56.
23. Rombola L, Tridico L, Scuteri D, et al. Bergamot Essential Oil Attenuates Anxiety-Like Behaviour in Rats. *Molecules*. 2017; 22(4).
24. Rombola L, Corasaniti MT, Rotiroti D, et al. Effects of systemic administration of the essential oil of bergamot (BEO) on gross behaviour and EEG power spectra recorded from the rat hippocampus and cerebral cortex. *Functional neurology*. 2009; 24(2): 107-12.
25. Rombola L, Amantea D, Russo R, et al. Rational Basis for the Use of Bergamot Essential Oil in Complementary Medicine to Treat Chronic Pain. *Mini reviews in medicinal chemistry*. 2016; 16(9): 721-8.

## Gli interventi odontoiatrici a finalità estetica: criticità degli aspetti Neuropsicologici e di qualità di risultati

*Claudio Buccelli, Vincenzo Graziano, Valentina Battimiello, Mariano Paternoster, Pierpaolo Di Lorenzo, Massimo Niola*

Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Sezione di Medicina Legale; Università degli Studi di Napoli Federico II, Via Sergio Pansini 5, 80131, Napoli

**Riassunto.** La medicina estetica, nella quale si inserisce il trattamento estetico dentale, si interroga, ormai da tempo, su quali siano gli spazi e i limiti dell'agire entro cui dare risposta alla richiesta di intervento e su quale contestuale contributo può dare la psicologia. Su questa riflessione, allo stesso tempo deontologica ed etica, prende sostanza l'esigenza del *counseling psicologico, in quanto momento di comprensione e valutazione della soggettività, indispensabile per qualsiasi trattamento sanitario estetico*. Esso deve essere indirizzato alla comprensione e alla valutazione delle motivazioni e delle aspettative delle scelte di trattamenti sanitari estetici, posta l'abituale elevata attesa di cambiamento e di favorevole risultato, rispondendo ad una duplice esigenza: da una parte, proteggere il paziente dalle risonanze emotive di esiti difformi dalle attese, con conseguenti risvolti psicologici negativi, e, dall'altra, individuare quelle condizioni psicopatologiche che, per loro natura, espongono l'odontoiatra al rischio di contenziosi giudiziari per presunta malpractice, indipendentemente dal risultato "oggettivo" conseguente all'intervento.

**Parole chiave:** trattamento estetico, odontoiatria, informazione, counselling, implicazioni neuropsicologiche.

### AESTHETIC DENTAL PROCEDURES: CRITICALITY OF NEUROPSYCHOLOGICAL IMPLICATIONS AND QUALITY OF RESULTS

**Abstract.** The aesthetic medicine, which includes the dental aesthetic treatment, is wondering, for a long time now, what are the acceptance limits referred to the aesthetical treatments demanded by patients and which concurrent contribution could psychology give in order to potentially approve those requests. This consideration, at the same time deontological and ethical, give rise to the need of *counseling, as a circumstance of understanding and evaluation of subjectivity, essential for any medical aesthetic treatment*. It should be aimed to the comprehension and assessment of the motivations and expectations connected with the choice to carry out an aesthetic treatment, since the usually high expectation of aesthetical improvement and favorable result, replying to a double need: on the one hand, to safeguard the patient from emotional consequences of different outcomes compared to the expectations, and their negative psychological repercussions, on the other, to identify psychopathological conditions which more easily could expose the odontologist to an increased risk of controversy for malpractice, regardless of the "objective" treatment's outcome.

**Key Words:** aesthetic treatment; dentistry; informa

### PROCEDIMIENTOS DENTALES ESTÉTICOS: PUNTOS CRÍTICOS DE LAS IMPLICACIONES NEUROPSICOLÓGICAS Y DE LA CALIDAD DE LOS RESULTADOS

La medicina estética, que incluye también los tratamientos estéticos dentales, desde hace ya mucho tiempo se pregunta cuáles son los límites de espacio y de acción para cumplir la demanda de intervención quirúrgica y, al mismo tiempo, cuál es el papel que puede jugar la psicología. De esta consideración, ética y deontológica

al mismo tiempo, surge la necesidad de un asesoramiento psicológico, concebido como un momento de comprensión y evaluación de la subjetividad, esencial para cualquier tratamiento médico estético. Este asesoramiento tiene que enfocarse en la comprensión y en la evaluación de las motivaciones y expectativas relacionadas con la elección de los tratamientos sanitarios-estéticos y - teniendo en cuenta una expectativa generalmente alta de mejora estética y un resultado favorable - tiene que responder a una doble necesidad: por un lado proteger al paciente de los efectos emocionales causados por posibles resultados no conformes con lo esperado - con los consiguientes efectos psicológicos negativos -, y, por otro lado, identificar aquellas condiciones psicopatológicas que, por su naturaleza, podrían exponer al odontólogo a un mayor riesgo de demandas legales por supuesta negligencia, independientemente del resultado “objetivo” del tratamiento.

**Palabras clave:** procedimientos estéticos; odontología; información; asesoramiento psicológico; implicaciones neuropsicológicas.

## Introduzione

Già nel 1972 una ricerca psicosociale aveva messo in luce come l'essere attraenti fisicamente creava un effetto definito come: “ciò che è bello è buono” (1). Questo stereotipo implica che le persone che sono percepite belle da un punto di vista estetico possiedono caratteristiche di personalità desiderabili. Più nello specifico, esse vengono considerate come dotate di competenze sociali migliori rispetto alle persone “brutte”. Come conseguenza, si ritiene che esse ottengano maggiori benefici nelle relazioni interpersonali. Esistono diverse ragioni che spiegano l'esistenza di questo fenomeno. Innanzitutto, la percezione visiva della bellezza è piacevole e provoca un effetto positivo, mentre visi “brutti” si associano a sentimenti di infelicità e suscitano compassione; inoltre le persone attraenti provocano negli altri reazioni favorevoli, che vengono ascritte a caratteristiche di personalità positive (2).

Ancora, i mezzi di comunicazione di massa (televisione, riviste, ecc.) trasmettono il messaggio che la bellezza è associata a caratteristiche positive e ciò ha portato anche a nuove forme di intrattenimento (esibizioni, programmi TV, etc.) strutturate sull'esposizione del corpo (3,4).

Diverse ricerche hanno messo in luce, inoltre, come lo stereotipo sulla bellezza possa essere esteso anche al campo dell'ortodonzia. Fonte e coll. (5), ad esempio, hanno condotto uno studio per accertare l'influenza dell'aspetto dento-facciale in bambini di 10

anni sull'attrattività interpersonale. Essi hanno presentato a 802 bambini in età scolare 4 insiemi di foto: il primo, che comprendeva le foto originali, con visi armonici, e gli altri 3, con gradi crescenti di distorsione create attraverso programmi di grafica. I visi armonici sono stati individuati dalla maggior parte dei bambini come soggetti da scegliere come amici (68.9%), considerati più intelligenti (46.8%) e più attraenti, sia per i maschi (55.4%) che per le femmine (61.7%).

Più nello specifico, in riferimento alla relazione tra l'estetica dentale e il benessere psicosociale si rileva che esiste una relazione tra la percezione del bello e la costruzione di un'idea del buono. L'esame della letteratura ci mostra che le persone che si aspettano di ottenere successo sociale internalizzeranno caratteristiche positive in virtù di tale aspettativa. Essi, allo stesso tempo, riceveranno risposte positive dagli altri, in modo tale da confermare l'idea che hanno di se stesse. Di conseguenza, le persone che si ritengono belle e intelligenti hanno più successo in situazioni relazionali e ottengono una maggiore popolarità. Quelle che si considerano meno attraenti provano più facilmente sentimenti di solitudine ed ansia sociale. Una considerazione specifica relativa all'estetica dentaria, che si inquadra nelle precedenti considerazioni, è contenuta in un lavoro di Shaw (6), nel quale è stato dimostrato che i “denti storti” sono oggetto di scherno ostacolando lo sviluppo dell'autostima e quindi limitando le abilità sociali. In un altro studio, condotto nel 1993 su 600 giovani danesi, è emerso che coloro che avevano

“denti storti”, rispetto ai soggetti che facevano parte del gruppo di controllo, tendono ad avere un’immagine corporea compromessa, con un impatto talmente negativo da essere ricordato durante la vita adulta (7). Sembra, inoltre, che gli effetti sull’immagine corporea si estendano nella maggior parte dei casi anche alla vita adulta (8).

Si può concludere, quindi, che l’estetica dento-facciale contribuisce in modo sostanziale alla formazione delle opinioni relative alle caratteristiche sociali, e che tali opinioni sono correlate con il benessere o con una scarsa qualità della vita.

## Discussione

Naturalmente, la correlazione tra estetica, e nello specifico estetica dento-facciale, e benessere psicologico non risulta essere perfettamente lineare: mentre infatti alcuni sembrano non essere preoccupati per gravi malformazioni, altri sentono enormemente il peso di lievi anomalie estetiche.

Per spiegare questo fenomeno è possibile innanzitutto ricorrere al concetto di autocoscienza pubblica, ovvero la consapevolezza dell’impressione che facciamo agli altri. Grazie ad essa, infatti, le persone paragonano la loro immagine estetica con i loro standard: l’accordo tra questi due aspetti comporta l’insorgenza di un umore positivo, mentre una loro discordanza dà vita ad emozioni negative. Un modo classico per aumentare l’autoconsapevolezza pubblica consiste nell’osservare la propria immagine allo specchio: persone attratti tenderanno a trascorrere più tempo davanti allo specchio rispetto a coloro che si considerano “brutti”, i quali tendono invece ad evitare la propria immagine (9). Inoltre, sembra che coloro i quali sviluppano un’alta autoconsapevolezza pubblica possiedano anche maggiori capacità nella comprensione delle emozioni, delle credenze e delle attitudini altrui. Infatti esse sono capaci di giudicare in modo maggiormente corretto l’impressione che suscitano negli altri, rispetto a coloro i quali non hanno sviluppato allo stesso modo tale capacità (10). Questo indica naturalmente che le persone con un’alta autoconsapevolezza pubblica possiedono una maggiore sensibilità e maggiori abilità nelle relazioni interpersonali, ma, allo stesso tempo, che sono

più influenzate dall’aspetto estetico. Questo fenomeno risulta particolarmente presente in campo ortodontico: l’estetica dentaria ha infatti un effetto notevole sulle preoccupazioni in ambito sociale, soprattutto in coloro con un’elevata autoconsapevolezza pubblica; gli altri, sembrano subire meno il peso di tale caratteristica (11).

Esiste, quindi, un’ampia variabilità nella sensibilità alla bellezza estetica, sul peso che questa ha nelle relazioni interpersonali e sullo sviluppo di caratteristiche di personalità ad esse collegate. Proprio in virtù di tale variabilità, può accadere che in coloro che ricorrono alla chirurgia estetica le aspettative sui risultati degli interventi siano eccessive e poco realistiche. Quando ciò accade, si ha come conseguenza una generale insoddisfazione relativa ai risultati ottenuti (12). Questo è il motivo per cui non tutti possono essere sottoposti a trattamenti di chirurgia estetica: esistono infatti condizioni, psicopatologiche e non, che devono essere individuate e considerate controindicazioni al trattamento.

Prima di entrare nel campo della psicopatologia in senso stretto, sottolineiamo come esiste un’insoddisfazione legata agli esiti degli interventi di chirurgia estetica di solito particolarmente significativa in coloro che sono eccessivamente preoccupati per difetti minimi. Ad essi viene attribuita una sindrome che Dion e i suoi collaboratori hanno definito “of appearance anxiety”, ovvero dell’ansia legata all’estetica (13). Essa sembra essere correlata con esperienze sociali negative durante l’infanzia e l’adolescenza e con una precoce insoddisfazione relativa all’aspetto estetico.

Quando l’apprensione per la propria immagine corporea diventa eccessiva e finisce per compromettere in modo significativo la qualità della vita individuale, allora si entra in campo psicopatologico. Il disturbo che è senza dubbio più riscontrabile in coloro che ricorrono alla chirurgia estetica è quello che il DSM-V (*Diagnostic and Statistic Manual for Mental Disorders*) definisce Disturbo di Dismorfismo Corporeo (14). Ad esso sono spesso associati il Disturbo Ossessivo-Compulsivo e il Disturbo d’Ansia Sociale (Fobia Sociale) (15). Altre due psicopatologie che si riscontrano più delle altre nei soggetti che ricorrono alla chirurgia estetica, e che interferiscono con la soddisfazione circa gli esiti del trattamento, sono il Disturbo Narcisistico di Personalità e il Disturbo Istrionico di Personalità



(16). Individuare tali soggetti problematici e indirizzarli all'intervento psicologico e non a quello estetico è fondamentale al fine di un corretto comportamento etico-deontologico ed assistenziale che tenga conto delle reali esigenze di trattamento.

### **Disturbo di Disformismo Corporeo e chirurgia estetica**

Il Disturbo di Disformismo Corporeo è stato descritto per la prima volta da Morselli nel 1886, che lo definì dismorfofobia. L'American Psychiatric Association nel 1997 lo ha riconosciuto come una condizione psicopatologica che rientra nella più ampia categoria dei disturbi somatoformi, la cui caratteristica fondamentale è la presenza di sintomi fisici che potrebbero inizialmente far pensare ad una condizione medica generale, ma che in realtà non sono giustificati né da questa né dagli effetti di una sostanza o da un altro disturbo mentale. La sua caratteristica principale è la preoccupazione per un immaginato o sussistente lieve difetto nell'aspetto fisico, che risulta talmente apprezzabile da causare un disagio clinicamente significativo oppure menomazione nel funzionamento sociale, lavorativo, o in altre aree importanti dell'esistenza individuale. Il disturbo insorge in modo evidente nel 70% dei casi durante la tarda adolescenza. Secondo le ricerche, tale disturbo affligge circa il 2% della popolazione statunitense e tra il 6% e il 15% dei pazienti che ricorrono alla chirurgia estetica (17). L'incidenza sembra invece essere incerta: mentre, infatti, alcuni studi indicano una prevalenza tra il sesso femminile, altre non rilevano differenze significative legate a tale caratteristiche, mentre altre ancora addirittura indicano una maggiore rappresentatività nel sesso maschile. L'opinione pubblica sta diventando, assieme ai medici, sempre più consapevole dell'esistenza di questa patologia, tant'è che esistono libri, manuali di auto-aiuto, siti web di supporto e chat room a causa del crescente numero di persone che hanno, o credono di avere il Disturbo da Disformismo Corporeo (18).

Tali soggetti possono ricorrere a modalità estreme di camuffamento, incluso trucco eccessivo, parrucche e larghi cappelli. Essi, inoltre, si indirizzano con estrema facilità alla chirurgia estetica: è stato stimato che tra

i 300000 e i 400000 soggetti affetti dal Disturbo di Dismorfismo Corporeo abbiano fatto ricorso alla chirurgia ortodontica una o più volte durante il corso della loro vita (19). Questo è il motivo per il quale è fondamentale un'adeguata valutazione psicologica di coloro che chiedono di poter usufruire di trattamenti chirurgici ortodontici, al fine di individuare tale disturbo e poterlo gestire in maniera adeguata.

Ci sono alcuni indicatori che possono essere utilizzati per fare in modo che il Disturbo di Disformismo Corporeo sia diagnosticato: i soggetti che sono affetti da questa psicopatologia infatti si lamentano spesso per immaginate o lievi imperfezioni sul volto, come acne, rughe, cicatrici, gonfiori, asimmetrie o sproporzioni facciali, calvizie, o eccessiva peluria. Altre preoccupazioni che affliggono tali pazienti includono comunemente la forma, la grandezza o altri aspetti di testa, naso, occhi, palpebre, sopracciglia, orecchie, guance, labbra, bocca, mascella e denti. In campo ortodontico quindi va prestata una particolare attenzione a quei pazienti particolarmente preoccupati per insignificanti o irrilevanti difetti dei denti, quali rotazioni dentali, spazio interdentale, disallineamento e altre minime imperfezioni. Coloro i quali presentano richieste multiple per trattamenti ortodontici o che richiedono valutazioni con molti colleghi, sia prima che dopo il trattamento, devono essere considerati allo stesso modo come soggetti che potrebbero presentare il Disturbo di Dismorfismo Corporeo. Ancora, altri indicatori possono essere considerati vive preoccupazioni estetiche concentrate attorno ad altre aree del corpo, come braccia, gambe, seno, genitali, massa corporea, ecc. Inoltre, spesso altri disturbi psichiatrici si associano ai soggetti affetti da tale psicopatologia, tra i quali il disturbo ossessivo-compulsivo e la depressione, cui possono accompagnarsi tentativi di suicidio.

Il rischio maggiore nei pazienti affetti da Disturbo di Disformismo Corporeo è che essi rimangono insoddisfatti per i risultati del trattamento chirurgico. Bisogna considerare infatti che il risultato della chirurgia estetica deve essere valutato non solo in termini di cambiamenti fisici oggettivi, ma anche in termini psicologici, poiché le maggiori aspettative del paziente sono di stampo psicologico e psicosociale. Quindi, un paziente insoddisfatto attribuirà un mancato miglioramento di fattori esterni (ad esempio aumento della

rete sociale e relazionale) all'insuccesso del trattamento chirurgico percepito. Uno studio di Sarwer ha messo in luce come solo l'1% di questi soggetti psicopatologici riesce ad indicare in modo chiaro ed adeguato il motivo delle loro lamentele dopo l'operazione (20). Essi ricorrono, come soluzione per la loro insoddisfazione, ad ulteriori interventi chirurgici, ma questa scelta aggrava la condizione preesistente e i problemi psicosociali. Dopo i trattamenti, quindi, si esacerbano i sintomi del Disturbo da Disformismo Corporeo, e i sentimenti di rabbia e disperazione. Il risultato è che circa il 40% dei chirurghi afferma di essere stato perseguito legalmente o minacciato.

### **Altri disturbi associati alla chirurgia estetica**

#### *Disturbo narcisistico di personalità*

I soggetti con tale disturbo sono caratterizzati da un elevato senso della propria importanza e da sentimenti di grandiosità che li fanno sentire unici.

Essi presentano un senso grandioso di autostima. Di solito tendono a sopravvalutare le proprie qualità, ed esagerano i propri talenti, apparendo spesso presuntuosi. Facilmente pensano che gli altri attribuiscono loro lo stesso valore, e ne rimangono sorpresi quando le loro aspettative in tal senso vengono disattese. Spesso nel giudizio esagerato dei propri talenti è implicita una svalutazione dei contributi di altri. Sono spesso assorbiti da fantasie di illimitato successo e di bellezza.

I soggetti affetti da disturbo narcisistico di personalità credono di essere superiori, speciali o unici, tanto da paragonarsi facilmente a personalità famose ed importanti, e si aspettano che gli altri li riconoscano come tali. Tendono, inoltre, a circondarsi di persone che considerano altrettanto speciali.

Da ciò deriva che gli individui con questo disturbo generalmente richiedono eccessiva ammirazione, per compensare la loro autostima, che risulta essere estremamente fragile.

Tali soggetti, essendo completamente assorbiti da se stessi, generalmente mancano di empatia, e hanno difficoltà a riconoscere i desideri, le esperienze soggettive e i sentimenti degli altri. Ad esempio, tendono a discutere di sé in modo eccessivo ed inappropriato, mentre sono incapaci di riconoscere che anche gli altri

hanno sentimenti e necessità. Quando vengono riconosciuti, i bisogni, i desideri o i sentimenti degli altri possono essere visti in modo denigratorio, come segni di debolezza o vulnerabilità.

Questi individui sono spesso invidiosi degli altri, o credono che gli altri siano invidiosi di loro.

Viste le caratteristiche fondamentali del disturbo narcisistico di personalità, è facile intuire quanto per il paziente affetto da tale psicopatologia, l'aspetto estetico possa risultare importante. Egli infatti si rivolge alla chirurgia estetica perché ricerca in modo affannoso una bellezza ideale, naturalmente impossibile da raggiungere. La diagnosi diventa quindi particolarmente importante in coloro che si rivolgono al chirurgo estetico ed odontoiatrico. Essa tuttavia non è necessariamente semplice. Questo per differenti motivi. Innanzitutto, se è vero che una certa quota di autostima è importante, allo stesso modo non è semplice identificare il limite che consente di discriminare tra una forma di narcisismo sana ed una patologica. Inoltre, vi sono fasi della vita, come ad esempio l'adolescenza, in cui una maggiore attenzione su di sé e sul proprio corpo è normale e fisiologica.

Proprio in virtù di tali problematiche si afferma ancora una volta la necessità della valutazione psicologica da parte di professionisti che possano salvaguardare l'interesse del paziente e del medico odontoiatra al quale si rivolge.

#### *Disturbo Istrionico di Personalità*

Le caratteristiche essenziali del Disturbo Istrionico di Personalità sono un'emotività eccessiva e una costante ricerca di attenzione. Quest'ultimo aspetto assume un'importanza tale che gli individui con Disturbo Istrionico di Personalità si sentono a disagio quando non sono al centro dell'attenzione. Spesso brillanti, tendono ad attirare l'attenzione, e possono inizialmente affascinare per il loro entusiasmo e per la loro seduttività, che assume anche caratteristiche sessuali. Questo comportamento non è diretto soltanto nei confronti di persone per cui l'individuo ha un interesse, ma si manifesta in una grande varietà di relazioni sociali, lavorative e professionali, al di là di quanto sia appropriato dato il contesto sociale.

Gli individui con tale disturbo sono caratterizzati da autodrammatizzazione, teatralità ed espressione

esagerata delle emozioni, le quali sembrano spesso accendersi e spegnersi troppo rapidamente per essere vissute in modo profondo.

Gli individui con Disturbo Istrionico di Personalità hanno un elevato grado di suggestionabilità. Questo implica che possono essere eccessivamente fiduciosi, specialmente nei confronti di figure con forte autorità, cui attribuiscono la risoluzione magica dei loro problemi.

Gli individui con questo disturbo spesso considerano le relazioni più intime di quanto non siano in realtà, ad esempio riferendosi a medici incontrati una o due volte in circostanze professionali per nome di battesimo.

Se una delle caratteristiche fondamentali del disturbo istrionico di personalità è quella di ricercare costantemente l'attenzione degli altri, seducendo attraverso il corpo, è piuttosto intuitivo comprendere che chi ne è affetto spende un'eccessiva quantità di tempo, energia e denaro per gli abiti e per le cure personali. Spesso teme l'invecchiamento e la degenerazione fisica, in quanto potrebbero far perdere l'unico strumento che conosce per attirare gli altri a sé. Questo è il motivo per cui il chirurgo estetico si trova, durante la pratica professionale, a doversi confrontare con queste tipologie di pazienti.

Sia per quanto riguarda gli individui affetti da disturbo narcisistico che per i soggetti affetti da disturbo istrionico di personalità, con buona probabilità le conseguenze degli interventi, in termini di soddisfazione e di insoddisfazione, presentano le stesse caratteristiche di quelle evidenziate per il disturbo dismorfofobico di personalità e le stesse ricadute psicologiche. Tuttavia manca in letteratura un'adeguata analisi di questo aspetto.

## Conclusioni

Le precedenti considerazioni dimostrano l'importanza degli aspetti psicologici nella verifica della necessità degli interventi estetici e per questo vale la pena definire quali sono gli obiettivi, la natura e gli aspetti concreti delle attività di valutazione e counseling in setting destinati a tali indagini.

In primo luogo è bene sottolineare che il counseling psicologico mira a:

- individuare eventuali meccanismi di funzionamento psicopatologici sottostanti che possono essere determinanti nella volontà espressa dal soggetto;

- valutare la presenza di psicopatologie in atto;
- definire aspettative credibili rispetto all'esito atteso dall'intervento estetico.

Tali attività risultano fondamentali, come si è detto all'inizio, per un duplice scopo: da una parte tutelare e promuovere il benessere psicologico del paziente, che può facilmente aspettarsi esiti chirurgici del tutto discrepanti rispetto a quelli effettivamente realizzabili; dall'altra, proteggere l'odontoiatra da spiacevoli conseguenze medico-legali quali il coinvolgimento in contenziosi giudiziari per presunta malpractice fondata sul mancato conseguimento delle aspettative riposte nell'intervento dal paziente (21).

Un'indagine conoscitiva ha, peraltro, evidenziato che non tutti i contratti di polizza di responsabilità civile professionale proposti dal mercato assicurativo all'odontoiatra garantiscono il professionista dalle richieste di risarcimento danni da praticati interventi per finalità estetica (22).

In riferimento a quanto sopra va dunque affermata e realizzata l'esigenza di un'attenta analisi psicologica preventiva ai fini della valutazione della procedibilità o meno nel trattamento a finalità esclusivamente o prevalentemente estetica che in ambito odontoiatrico è tanto più cogente in quanto si versa in situazioni gravate da sensibili aspetti di disagi fisici prolungati nel tempo, anche con costi di non marginale rilievo, che amplificano le ripercussioni emotive e comportamentali di un risultato ritenuto difforme rispetto alle attese.

A ciò si affianca la necessità di erogare una dettagliata informazione (23,24), così da porre il paziente nella condizione di poter scegliere se aderire o meno al trattamento proposto (25).

Deve anche precisarsi che la qualità del processo informativo è considerata come l'elemento chiave per garantire un consenso realmente informato del paziente (26, 27).

Quanto sopra non solo per motivi di doverosa sensibilità etico-deontologica nei confronti di pazienti che lo sono più sul versante psichico che su quello fisico-fisionomico (per i quali, dunque, non si addice un approccio di terapia estetica per lamentati problemi impropriamente avvertiti come di natura dismorfica), ma anche perché la mancata considerazione di condizioni psicopatologiche che costituiscono vere e proprie controindicazioni all'atto terapeutico di natura estetica

può rappresentare, in presenza di risultati non risolutivi dei problemi di base che hanno indotto al trattamento, fonte di responsabilità professionale.

Va peraltro evidenziato che in elezione il sanitario ha piena, riconosciuta potestà di rifiutare un'attività terapeutica che gli venga sollecitata dal paziente se questa non è da lui condivisa in quanto contrastante con i propri convincimenti scientifici o con la sua stessa sensibilità etica.

## Bibliografia

- Dion KK, Berscheid E, Walster E. What is beautiful is good. *J Pers Soc Psychol* 1972; 24:285-290.
- Lorenzo GL, Biesanz JC, Human LJ. What is beautiful is good and more accurately understood: physical attractiveness and accuracy in first impressions of personality. *Psychol Sci* 2010; 21(12):1777-1782.
- Bin P, Delbon P, Piras M, Paternoster M, Di Lorenzo P, Conti A. Donation of the body for scientific purposes in Italy: Ethical and medico-legal considerations. *Open Medicine* 2016; 11(1):316-320.
- Bin P, Conti A, Buccelli C, Addeo G, Capasso E, Piras M. Plastination: ethical and medico-legal considerations. *Open Medicine* 2016; 11(1):584-586.
- Fonte PP, Colares V, Santos F, Caraciolo G. The social impact of children's dentofacial appearance. *Eur Arch Paediatr Dent* 2008; 9(2):84-89.
- Shaw WC, Meek SC, Jones DS. Nicknames, teasing, harassment and the salience of dental features among school children. *Br J Orthod* 1980; 7:75-80.
- Kilpelainen PVJ, Tulloch FC. Anterior tooth position and motivation for early treatment. *Angle Orthod* 1993; 63:171-174.
- Helm S, Kreiborg S, Solow B. Psychosocial implications of malocclusion: a 15-year follow-up study in 30-year-old Danes. *Am J Orthod* 1985; 87:110-118.
- McDonald PJ, Eilenfield VC. Physical attractiveness and the approach/avoidance of self-awareness. *Pers Soc Psychol Bull* 1980; 6:391-395.
- Toby EL, Tunnell G. Predicting our impressions on others. Effects on public self-consciousness and acting, a self-monitoring sub scale. *Pers Soc Psychol Bull* 1981; 7:661-669.
- Klages U, Bruckner A, Zentner A. Dental aesthetics, self-awareness and oral health-related quality of life in young adults. *Eur J Orthod* 2004; 26:507-514.
- Birkeland K, Boe OE, Wisth PJ. Subjective evaluation of dental and psychological results after orthodontic treatment. *J Orofacial Orthop* 1997; 58:44-61.
- Dion KL, Dion KK, Keelan JP. Appearance anxiety as a dimension of social-evaluative anxiety: exploring the ugly duckling syndrome. *Contemp Soc Psychol* 1990; 14:220-224.
- DSM-V Diagnostic and statistical manual of mental disorders, American Psychiatric Association, Washington DC, 2013.
- Phillips KA. Body image and body dysmorphic disorder. In: Cash TF, Pruzinsky T. eds. *Body image: a handbook of theory, research, and clinical practice*. New York: Guilford, 2002; 312-321.
- Shridharani SM, Magarakis M, Manson PN, Rodriguez ED. Psychology of plastic and reconstructive surgery: a systematic clinical review. *Plast Reconstr Surg* 2010; 126(6):2243-2251.
- Wilson JB, Arpey CJ. Body dysmorphic disorder: suggestions for detection and treatment in a surgical dermatology practice. *Dermatol Surg* 2004; 30:1391-1399.
- Hodgkinson DJ. Identifying the Body-Dysmorphic Patient in Aesthetic Surgery. *Aesth Plast Surg* 2005; 29:503-509.
- Polo M. Body Dysmorphic disorder: a screening guide for orthodontists. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 2001; 139(2):170-173.
- Sarwer DB. Awareness and identification of body dysmorphic disorder by aesthetic surgeons: results of a survey of American Society for Aesthetic Plastic Surgery members. *Aesthet Surg J* 2002; 22:531-535.
- Di Lorenzo P, Niola M, Buccelli C, Re D, Cortese A, Pantaleo G, Amato M. Professional responsibility in dentistry: analysis of an interdepartmental case study. *Dental Cadmos* 2015; 83(5):324-340.
- Di Lorenzo P, Paternoster M, Nugnes M, Pantaleo G, Graziano V, Niola M. Professional dental and oral surgery liability in Italy: a comparative analysis of the insurance products offered to health workers. *Open Medicine* 2016; 11(1): 256-263.
- Ferrarese A, Pozzi G, Borghi F, Pellegrino L, Di Lorenzo P, Amato B, Santangelo M, Niola M, Martino V, Capasso E. Informed consent in robotic surgery: Quality of information and patient perception. *Open Medicine* 2016; 11(1):279-285.
- Borello A, Ferrarese A, Passera R, Surace A, Marola S, Buccelli C, Niola M, Di Lorenzo P, Amato M, Di Domenico L, Solej M, Martino V. Use of a simplified consent form to facilitate patient understanding of informed consent for laparoscopic cholecystectomy. *Open Medicine* 2016; 11(1):564-573.
- Piras M, Delbon P, Conti A, Graziano V, Capasso E, Niola M, Bin P. Cosmetic surgery: medicolegal considerations. *Open Medicine* 2016; 11(1): 327-329.
- Polistena A, Di Lorenzo P, Sanguinetti A, Buccelli C, Conzo G, Conti A, Niola M, Avenia N. Medicolegal implications of surgical errors and complications in neck surgery: A review based on the Italian current legislation. *Open Medicine* 2016; 11(1):298-306.
- Niola M, Buccelli C, Graziano V, Lo Giudice R, Capasso E, Fortunato L, Amato M. Defensive dentistry in less is more era. *Dental Cadmos* 2017; 85(7):435-442.

# Goethe e Hegel. Il concetto dell'organismo tra fisica e metafisica

*Pier Giuseppe Milanese*

Gruppo Neuroteoretica "Alla Porta di Elea", Pavia; Fondazione CIRNA Onlus, Pavia, Italy

**Riassunto.** Gli studi sulla natura di Goethe si collocano all'inizio di una rivoluzione epistemologica che, opponendosi ad una visione puramente meccanica della natura, influirà sugli sviluppi del linguaggio della filosofia e sul mutamento degli orizzonti della scienza. La sollecitazione a ricercare nella natura nuove connessioni tra i fenomeni ha anche contribuito a quello sblocco della rigidità dei concetti che ha portato al perfezionamento del metodo dialettico quale sistema in grado di esplorare le dinamiche più complesse dei sistemi viventi o organici. Questa rivoluzione ha generato nel frattempo un'onda d'urto culturale che si è ripercossa lontano nei tempi successivi favorendo anche quel processo di revisione della concezione della natura operato dalla fisica del XX secolo. Il punto di svolta che ha sollecitato la ricerca di nuovi modelli teorici più adeguati ad analizzare la complessità del reale, è stato generato dalla constatazione che un sistema di pensiero condizionato da una visione prettamente meccanica (newtoniana) non era in grado di spiegare la complessità del sistema vivente, ossia di spiegare le dinamiche interne all'organismo biologico. Quindi al centro della riflessione, quale modello su cui sperimentare una più avanzata metodologia di analisi, viene posto l'organismo: la complessità della forma organica - quel sistema integrato di elementi e parti tenute assieme non più dall'azione di forze chimiche e meccaniche, bensì dalla forza metafisica della vita. La struttura organica (l'organismo vivente) diventa così un modello da cui partire per analizzare il funzionamento di tutti i restanti sistemi complessi - non solo quelli naturali, ma anche i sistemi sociali e la struttura stessa della coscienza: sistemi la cui complessità consiste nella particolare e "misteriosa" modalità con cui la totalità si relaziona alle sue parti e le parti col tutto. Hegel in particolare cerca di esplorare questa particolare modalità (che rappresenta un modello di sistema perfettamente integrato e funzionale) applicando nuovi strumenti di indagine logica e metodologica atti a descrivere questo movimento della fluidità organica dove l'elemento particolare diventa immediatamente universale e l'universale immediatamente particolare. Nello stesso quadro dinamico viene anche interpretato il processo della malattia e della morte, quale esito critico di una frattura o di una interruzione interna a tale fluida circolarità.

**Parole chiave:** Goethe, Hegel, filosofia della natura, organismo, malattia

## GOETHE AND HEGEL. THE CONCEPT OF LIVING ORGANISM BETWEEN PHYSICS AND METAPHYSICS

**Abstract.** Goethe's studies about nature are at the beginning of an epistemological revolution which, opposite to a purely mechanical point of view of nature, will affect the development of the language of philosophy and the shift of horizons of the science. The push to research in nature new connections between phenomena contributed as well to remove the rigidity of concepts. This led to the improvement of the dialectic method, as a system capable of exploring the most complex dynamics of the living systems of organic. Meanwhile this revolution produced a cultural wave of shock which lasts in times, also favoring that process of reviews of conception of nature carried on by the 20th century physics. The turning point that prompted the research of new theoretical models, more suitable for analyzing the complexity of real, was born by the verification that



a system of thinking influenced by a purely mechanical (Newtonian) vision did not explain the complexity of the system of living beings, i.e. did not explain the inner dynamics of the organic form. The reflection, which model consider to experiment a more advanced method of analysis, is this way focused on the living being: the complexity of the organic form - that integrated system of elements and different parts, no longer kept together by the action of chemical and mechanical forces, but by the metaphysical force of life. The organic structure (the living being) becomes a model from which we can start to analyze the functioning of all others complex systems - not only the natural ones, but the social systems too, and even the very structure of consciousness: systems whose complexity results in that original and mysterious modality in which the totality is related to its parts and every part to the totality itself. In particular Hegel seeks to explore this peculiar way - which represents a perfectly functional and integrated system model - by applying new logical and methodological investigation tools. With such new tools he describes this movement of organic fluidity where the single element becomes immediately universal and vice versa. In this same dynamic framework we can find the interpretation of the process of illness and of death, seen as the critical result of a fracture or internal interruption of this circular fluidity.

**Key words:** Goethe, Hegel, natural philosophy, organism, illness

#### GOETHE Y HEGEL. EL CONCEPTO DE ORGANISMO ENTRE LA FÍSICA Y LA METAFÍSICA

**Resumen.** Los estudios de Goethe sobre la naturaleza se ubican al comienzo de una revolución epistemológica que, poniéndose en contra de un punto de vista estrechamente mecánico de la naturaleza, afectará la evolución futura del lenguaje de la filosofía y el cambio de los horizontes de la ciencia. El impulso a buscar nuevas conexiones en la naturaleza entre los fenómenos contribuyó a ese desbloquear de la rigidez de los conceptos que ha llevado a la mejora del método dialectico como sistema capaz de explorar las dinámicas más complejas de los sistemas de los seres vivos u orgánicos. En el mismo tiempo esta revolución produjo una ola de choque cultural que se ha prolongado en el tiempo, favoreciendo también ese proceso de revisión de la concepción de la naturaleza llevado al cabo por la física del siglo XX. El momento decisivo que ha impulsado la búsqueda de nuevos paradigmas teóricos más adecuados a analizar la complejidad del real, ha nacido desde la constatación de que un sistema de pensamiento influenciado por una visión puramente mecánica (Newtoniana) no iba a llegar a explicar la complejidad del sistema de los seres vivos, o sea explicar las dinámicas internas al organismo biológico. Entonces al centro de la reflexión, paradigma con el cual experimentar una más avanzada metodología de análisis, se coloca el organismo: la complejidad de la forma orgánica. Este sistema integrado de elementos y partes diferentes que se quedan juntas no por el acción de fuerzas químicas y mecánicas, sino por la fuerza metafísica de la vida. La estructura orgánica (el ser vivo) se vuelve así un modelo desde el cual empezar para analizar el funcionamiento de todos los otros sistemas complejos - no solo los sistemas naturales, sino también los sistemas sociales y la estructura de la conciencia misma: sistemas cuya complejidad resulta en las peculiares y misteriosas modalidades a través de las cuales la totalidad interactúa con cada parte y cada parte con el conjunto de las mismas. En particular Hegel intenta explorar esta peculiar modalidad - que representa un modelo de sistema perfectamente integral y funcional - a través del empleo de nuevas herramientas de investigación lógica y metodológica capaces de describir este movimiento de fluidez orgánica, en la cual el elemento particular se hace inmediatamente universal, y al revés. En este mismo marco dinámico se encaja la interpretación del proceso de enfermedad y muerte, que representaría el resultado crítico de una fractura o de una interrupción interna de esta fluidez circular.

**Palabras clave:** Goethe, Hegel, filosofía de la naturaleza, organismo, enfermedad

## Presentazione

La critica alla meccanica classica e la necessità di ampliare la propria visione della natura è una tappa della storia della scienza che siamo abituati ad associare alle grandi innovazioni nella fisica teorica del XX secolo, alla teoria della relatività o alla teoria dei *quanta*. Eppure questa lenta opera di erosione della visione “newtoniana” della natura incomincia più lontano. E’ una rottura che già si manifesta ad esempio nella polemica antinewtoniana sulla natura della luce di Goethe e sulle sue ricerche e studi nell’ambito della filosofia della natura che lo collocano al centro di una rivoluzione destinata ad amplificarsi nella cultura tedesca, fino a tradursi in una vera e propria rivoluzione nel linguaggio della filosofia – l’età della dialettica. La *Teoria dei Colori*, la raccolta degli *Scritti sulla Natura*, *La Metamorfosi delle Piante* diventano testi di riferimento che inaugurano una nuova metodologia di approccio alle dinamiche dei sistemi naturali, attraverso un percorso che si sviluppa privilegiando l’elemento qualitativo rispetto a quello quantitativo che cerca nel linguaggio matematico lo strumento più adeguato ad esprimere i rapporti che intercorrono tra i fenomeni.

La spinta a superare un modello dominante di tipo prevalentemente meccanico, newtoniano, viene ad implementarsi insieme alla necessità di esplorare un particolare sistema di aggregazione – l’*organismo*: un sistema di elementi tenuti assieme non dall’azione di forze meccaniche o semplicemente chimiche, bensì da una diversa forza di attrazione: la *forza metafisica della vita*. Nel passaggio dal quantitativo al qualitativo viene ad allentarsi, come detto, il primato della matematica, con conseguente valorizzazione delle risorse e del primato della filosofia, che viene perciò stimolata a procurarsi strumenti analitici ed una nuova metodologia per confrontarsi con la più alta complessità dell’oggetto vivente.

In questo scenario, in risposta ad una spinta che sollecita il pensiero a dotarsi di strumenti di esplorazione e di indagine atte a fornire alla scienza un linguaggio che fosse in grado di esprimere le fluenti dinamiche interne che caratterizzano il funzionamento dei sistemi complessi, nasce la *dialettica* hegeliana. La sua caratteristica e il suo intento erano volte a riprodurre nel pensiero quella particolare *fluidità*, logica e metodologica, superando le rigide e dogmatiche contrap-

posizioni concettuali – sia ricercando quei fili nascosti che collegano tra di loro cose lontane ed apparentemente indifferenti, sia portando alla luce e sviluppando contraddizioni sepolte e nascoste in contesti quiescenti e apparentemente consolidati, non problematici.

Certamente il metodo hegeliano – la dialettica così come fu teorizzata da Hegel – pur avendo fornito un potente strumento di analisi ad altri filosofi e pensatori, non costituisce più, da tempo, il “linguaggio della scienza”. La matematica si è ripresa ampiamente quel primato che la filosofia, con Hegel, aveva tentato di toglierle. Però senza quella preventiva operazione di *sblocco* della rigidità dei pensieri che essa ha stimolato, forse sarebbe stato più difficile per un uomo di scienza ipotizzare la possibile sussistenza di una connessione tra i concetti di massa, luce e energia, oppure che l’onda e il corpuscolo non debbano per forza essere posti in contrapposizione.

## Verso una nuova epistemologia

Il punto di svolta che ha spinto i filosofi alla ricerca di nuovi modelli teorici funzionali più adeguati ad analizzare la complessità del reale, nasce nella consapevolezza che un sistema di pensiero condizionato da una visione meccanica della vita non fosse in grado di spiegare la complessità del sistema vivente. Quindi al centro di questa svolta si colloca, assumendo particolare rilevanza, il dibattito sulla natura del *corpo organico*, come modello di organizzazione non riconducibile al *corpo inorganico*, con l’impegno ad identificare i momenti, sia dal punto di vista evolutivo, in cui queste due modalità di organizzazione della materia convivono, interagiscono e si convertono l’uno nell’altro.

In modo approssimativo la differenza tra organico e inorganico può essere altrimenti rappresentata come la differenza di stato tra un corpo vivo e un corpo morto, in quanto è l’elemento “metafisico” della vita a conferire all’organico la sua particolarità. La differenza tra inorganico e organico non va dunque intesa come la intende la chimica, ma è piuttosto il confine che separa la sfera del semplicemente “meccanico-chimico” – la mera struttura composita ed esteriore del corpo – da quella più propria del “biologico” o della vita. Questo confine esiste ancora oggi e gli sforzi che la ricerca

scientifico compie per superarlo si concentrano appunto nel tentativo di “ricreare” in laboratorio, ossia attraverso procedure sintetiche, l’unità vivente, la cellula.

Bisogna anche osservare che in questa fase di ricerca di nuovi orizzonti epistemologici, la filosofia torna un poco alle sue origini, o meglio a quell’oggetto di riflessione – il corpo vivente – dalla cui osservazione e dal cui studio Aristotele (pensiamo in particolare al *De Partibus Animalium*) trasse gli spunti e gli elementi per orientare la sua ricerca sui legami che intercorrono tra le sostanze e i loro attributi. Insomma la “biologia” (una scienza che tuttavia, al tempo di Goethe e Hegel, non si era ancora sviluppata come la intendiamo oggi) ritorna al centro della riflessione filosofica. Tra l’altro dobbiamo osservare che le sorti della biologia e della epistemologia sono destinate ad essere intimamente connesse da un legame concettuale, dacché il sistema vivente si presenta alla conoscenza come l’oggetto più complesso e integrato tra i sistemi della natura.

La ricerca di una nuova modalità di approccio allo studio del corpo vivente – una modalità da egli stesso definita “morfologica” – viene iniziata da Goethe. Goethe considerava la sua opera scientifica pari se non superiore alla sua opera poetica. Egli in effetti costituisce una figura di riferimento assoluto nello sviluppo della cultura e della filosofia tedesca. Se il movimento della filosofia tedesca riuscì ad andare oltre il rigido formalismo kantiano, lo si deve in parte anche all’influsso di Goethe sulla nuova generazione di filosofi (Schelling, Hegel, Schopenhauer) e su quelle successive.

Dagli studi di Goethe sulla natura – sull’ottica, sulla botanica, sull’anatomia comparata, sulla mineralogia ecc. – traluce un nuovo modello di scienza basato su un metodo essenzialmente descrittivo, non intellettualistico, che tende a cogliere nei fenomeni incastri di analogie e disegni formali che costantemente si rincorrono, nella consapevolezza che tutto *ciò che è* infine si manifesti *da sé* diventando trasparente al nostro sguardo, anche nella forma della bellezza, madre di ogni teoria. Ciò che è interno diventa esterno.

Le istanze e le sollecitazioni che si sprigionano dalle ricerche di Goethe trovano immediata eco ed amplificazione filosofica nell’opera di Schelling e Hegel; ma solo con Hegel la rivoluzione iniziata da Goethe giunge a tradursi in una vera e propria rottura epistemologica, cioè in una *rivoluzione nel linguaggio*

della scienza e nell’approntamento di un metodo di indagine sistematica in grado di penetrare e descrivere, in senso coerente, le dinamiche che reggono il funzionamento dei sistemi complessi, compreso il funzionamento dello spirito umano nella sua espressione sia individuale (l’esperienza della coscienza) che storica (l’evoluzione dei sistemi sociali e di cultura). L’influsso di Goethe su Hegel fu molto profondo anche se scarsamente rilevato dalla critica. I biografi però ci dicono che il giovane Hegel lavorasse sulla *Teoria dei Colori* di Goethe. Anche Schopenhauer scrisse una “teoria dei colori”. È curioso che i due filosofi tra i quali sarebbero volate scintille – almeno da parte di Schopenhauer nei confronti di Hegel – in realtà condivisero in origine interessi comuni.

La potenza della filosofia hegeliana fu ampiamente intuita e riconosciuta (e questo spiega il grande influsso che ebbe in quel tempo), ma forse non sufficientemente colta nel suo più remoto significato innovatore. In questo senso, ad esempio, si può forse comprendere il rammarico di Schelling, che considerava il successo di Hegel solo come una ingiustizia storica nei propri confronti. Non lo si può però giustificare. È possibile invece valutare pienamente la differenza che intercorre tra i due filosofi, proprio considerando la profonda rivoluzione nel *linguaggio della filosofia* operata proprio da Hegel: una innovazione che non si esaurì con il tramonto dell’hegelismo, ma che protrasse i suoi effetti insinuandosi silenziosamente in ogni contesto di indagine in cui implicitamente viene riconosciuta la superiore capacità della dialettica nel seguire le vortuose tortuosità dell’animo umano, dove ogni cosa sembra scaturire come il prodotto di una interna conflittualità ed ogni sentimento o pensiero è sempre in procinto di rovesciarsi nel suo contrario.

Hegel è stato per lo più considerato come un “filosofo dello spirito”, o come il “fenomenologo dello spirito”, e come tale è stato sempre recepito persino dai tardo-neohegeliani del XX secolo. Tuttavia il suo nuovo metodo non viene a fondo sperimentato e messo a punto analizzando i moti dell’animo umano, bensì nella interpretazione dei sistemi della natura. Questo percorso è stato esplorato sul piano critico e documentario a partire da tempi relativamente recenti (1).

Siamo ai primi anni dell’Ottocento e agli inizi della carriera accademica di Hegel. La filosofia della

natura, proprio grazie a Schelling riscuoteva un forte interesse e attirava uditori e studenti. Hegel, all'inizio della sua carriera accademica, tenne quindi i suoi primi corsi, all'Università di Jena, sulla filosofia sulla natura; fu dunque proprio questo l'ambito con cui egli si misurò per formulare e perfezionare il suo sistema filosofico: un "percorso" in parte poco noto e per molto tempo trascurato dalla critica, ma che diventa essenziale per seguire passo per passo i vari momenti di elaborazione di uno strumento di analisi che poi avrebbe rivelato la sua potenza in testi monumentali che rappresentano pietre miliari per la storia della filosofia, quali la *Fenomenologia dello Spirito* e la *Scienza della Logica*.

Il "centro" di attrazione attorno a cui orbita la riflessione sulla natura di Hegel è il concetto della forma organica (vegetale e poi animale), nella cui espressione la natura conclude il suo lunghissimo percorso evolutivo. Questa particolare e più perfezionata modalità di aggregazione e organizzazione della materia si propone quindi come principale paradigma di riferimento attraverso cui interpretare anche le forme di aggregazione precedenti in quanto espressioni incompiute, oppure semplificate, oppure conflittuali di quella armonia tra il tutto e le parti che solo nell'organismo riesce a trovare il suo equilibrio e piena integrazione. Quindi la domanda è "come spiegare questa forma di integrazione?"

### L'uomo meccanico

Il concetto di "Uomo statua" di Condillac o dell'"Uomo macchina" di La Mettrie, e ancora prima il complesso sistema ideato da Cartesio per spiegare il funzionamento del corpo umano, si offrono immediatamente come momenti di confronto storico per ricostruire l'orizzonte entro il quale si colloca l'esigenza di costruire un nuovo strumento di analisi e di interpretazione dei sistemi che superi i limiti del meccanicismo classico.

Così ad esempio Cartesio immaginava la funzione organica:

Come potete aver visto nelle grotte e nelle fontane dei nostri giardini reali, dove la sola forza con cui l'acqua sgorga basta a muovere macchine varie, determinandole persino a suonare qualche strumento o a pronunciare qualche paro-

la, a seconda della diversa disposizione dei tubi che la conducono. E davvero i nervi della macchina da me descritta si possono paragonare benissimo ai tubi delle macchine di quelle fontane; i suoi muscoli e i suoi tendini agli altri diversi meccanismi e molle che servono a muoverle; i suoi spiriti animali all'acqua che li muove; il cuore è la sorgente e le cavità cerebrali i serbatoi (2).

E ancora:

Suppongo che il corpo altro non sia se non una statua o macchina di terra [dove sono collocate al suo interno] tutte le parti richieste perché possa camminare, mangiare, respirare, respirare, imitare, infine, tutte quelle funzioni che si può immaginare procedano dalla materia e dipendano soltanto dalla disposizione degli organi.

Vediamo orologi, fontane artificiali, mulini e altre macchine siffatte che, pur essendo opera di uomini, hanno tuttavia la forza di muoversi da sé in più modi; e in questa macchina, che suppongo fatta dalle mani di Dio, non potrei – mi pare – supporre tanta varietà di movimenti e tanto artificio da impedirvi di pensare che possano essergliene attribuiti di più (3).

Nel modello cartesiano il vivente è concepito in modo assai simile ad un automa il cui principio della vita rimane però esterno o meglio immaginato come il risultato estremo e assoluto di una macchina costruita da Dio. Già Leibniz tuttavia aveva contestato la possibilità di indicare, in un contesto meccanico pur altamente complicato, il momento in cui si origina la percezione. Troveremmo ingranaggi sempre più piccoli, infinitamente piccoli, senza mai poter passare dall'elemento corporeo all'elemento spirituale. In forme ed in epoche diverse si ripresenta sempre quel mistero dei confini tra anima e corpo che ancora oggi sopravvive nelle neuroscienze come problema del rapporto tra la mente e il cervello.

Tuttavia nell'ambito dei pensatori "cartesiani", un punto di svolta foriero di proficue intuizioni può essere individuato all'interno dell'opera di La Mettrie, alla quale è opportuno dedicare questo accenno particolare. Nella sua concezione del corpo vivente egli immagina un modello che prefigura, sul piano della rappresentazione e dell'intuizione, una nuova forma di rapporto integrato tra la totalità dell'oggetto e le sue parti che si potrebbe già definire "dialettica", se non fosse ancora enunciata nel linguaggio del vecchio meccanicismo.

La materia vivente è *ugualmente viva* in tutte le sue parti: i corpi decapitati continuano ancora per

poco a muoversi e a camminare, il cuore della rana, pur asportato, continua a battere, i muscoli degli arti, tagliati, se punti, si contraggono ancora. La materia è *viva* di per se stessa al punto che

[...] dopo la morte il *motore naturale* di ogni singola sostanza è ancora più forte proporzionalmente a ciò che resta della vita, cui sopravvive per spirare per ultimo. Il che conferma che questa *forza delle parti animali* può certo essere conservata ed aumentata da quella della circolazione, *ma non ne dipende affatto* in quanto può fare a meno, come si è visto, perfino dell'integrità di ogni membro e viscera (4).

### Il concetto di fluidità

È stato accertato dai biografi che il libro di La Mettrie fosse ben presente nella biblioteca di Hegel. Esistono interessanti elementi di confronto con quanto Hegel scrive sull'organismo, sulla circolazione del sangue e sul rapporto delle singole parti viventi con la loro sintesi, nei manoscritti delle sue lezioni jenesi. Tuttavia il quadro epistemologico generale entro cui La Mettrie concepisce i rapporti organici è ancora condizionato da una prospettiva meccanicistica – domina la metafora dell'orologio – anche se la sua descrizione prefigura un modello di orologio più complesso alimentato da una meccanica più avanzata, o ad *“un insieme di meccanismi che si caricano tutti gli uni con gli altri, senza che si possa dire da quale punto del circolo umano la natura ha cominciato.”*

Quando La Mettrie accenna ad *un insieme di meccanismi che si caricano tutti gli uni con gli altri, senza che si possa dire da quale punto del circolo umano la natura “ha cominciato”*, non dice però nulla delle relazioni che intercorrono e che alimentano questi meccanismi. Non possiede ancora un modello teorico per descrivere questa forma di meccanica complessa. Tuttavia questa assenza di un punto di inizio lascia intuire che il soggetto dell'azione debba essere posto nella totalità stessa, come in altri termini si esprimerà Hegel.

Per scandire il passaggio che segna la rivoluzione avvenuta nel linguaggio e nella rappresentazione delle dinamiche del corpo organico ci è utile citare come questo stesso concetto enunciato da La Mettrie trova la sua diversa formulazione nel corso di filosofia del 1803:

La vita dell'organismo consiste essenzialmente nel movimento che a partire dalla fluidità indifferenziata si potenzia nella differenza dei suoi momenti, richiamando nella fluidità questo differenziato movimento. L'immediatezza di questo passaggio, dove il medio non è in contrapposizione ai suoi estremi, è l'essenza dell'organismo animale (5).

In queste criptiche righe si esprime il nucleo di una visione destinata non solo ad ulteriori espansivi approfondimenti in un progetto di teoria del corpo vivente, ma ulteriormente sviluppabile come modello dialettico per una analisi di tutti i sistemi. Infatti tutti i sistemi – compreso il flusso logico del pensiero umano – sono riconducibili ad un insieme di elementi che sorgono, sopravvivono e sono tali solo in quanto reciprocamente integrati, dove la natura di questo legame non è riconducibile ad una semplice sommatoria, ma espressa da una misteriosa affinità – o *fluidità* – per cui ciascun elemento è in sé *anche l'altro!* Quello stesso flusso che alimenta tutte le parti, ne distrugge anche l'autonomia. Ed è in questo senso che ogni parte, nel flusso, diventa in sé *anche l'altra*. E' il legame misterioso della vita, la fluidità della vita. Ma è anche la stessa forza che può condurre alla malattia e alla morte quando questa efficienza della fluidità di *alimentare* e nello stesso tempo di *spegnere* l'attività delle parti si corrompe. Al fluire della vita si sovrappone il fluire della consunzione, della malattia e del dolore. Proprio in questa capacità della singola parte di essere anche l'altra e cioè di *assumere il comportamento dell'altra* è depositato anche il germe della corruzione del sistema e l'instaurarsi della malattia.

### Domanda sulla natura o domanda sull'uomo?

In sé, dunque, la domanda epistemologica, a cui la cultura dovette rispondere – anche a fronte della crescente dovizia di nuove conoscenze nell'ambito delle scienze che l'Età dei Lumi aveva apportato – potrebbe intendersi semplicemente come la ricerca di un modello in grado di integrare più elementi eterogenei in un sistema unitario e armonizzato. Questa esigenza di integrazione si impone a tutti i livelli. Non solo in quello del sapere, – data la proliferazione dei “saperi” (che avrebbe poi ispirato la stesura della *Enciclopedia*) – ma anche a livello socio-politico, dove la comples-



sità dei sistemi sociali esige un modello di esercizio della cittadinanza che consentisse di integrare armonicamente gli individui nella superiore unità dello stato. In quest'ultima prospettiva si colloca, parallelamente alle ricerche sul corpo organico, il *Contratto Sociale* di Rousseau.

La necessità di arrivare ad una epistemologia della "forma organica" non è dunque solo un problema che investe la filosofia della natura, ma che si espande sulla urgenza di una *dottrina dei sistemi* in quanto tali, compreso il sistema sociale, nonché *amarus in fundo* anche il sistema della economia politica, dove non sarebbe stato difficile trovare analogie tra il flusso che scorre nel corpo biologico, in forma di nervi e sangue, e il flusso di merci e denaro che percorre e compatta il sistema. Quindi non dobbiamo sorprenderci del fatto che anche le analisi che Marx conduce sul sistema capitalistico e sui suoi interni flussi, sulla sua "salute" e sulle cause della sua "malattia" che dovrebbe portare alla morte, si alimentino in ultima istanza di identiche remote fonti di cultura (6).

Esiste, in ogni epoca, un'unica spinta epistemologica che alimenta tutto il pensiero teoretico a prescindere dai suoi ambiti di applicazione. Questo fenomeno pervasivo che esprime il peso costante e inamovibile che l'ideologia esercita sempre sulla scienza - dove vediamo imporsi le stesse domande, la supremazia di modelli dominanti elaborati in settori particolari di ricerca, la loro esportazione nei restanti ambiti come strumenti di risoluzione di singole problematiche - si riscontra in tutte le epoche, compresa anche la nostra attuale, anche se tale uniformità non diventa chiaramente visibile alla coscienza del tempo, ma risalta in modo netto solo allo sguardo di epoche successive quando ci si volgerà indietro a contemplare il cammino della storia.

Nella visione dell'organismo, il problema dello "stare assieme" delle parti - per cui anche il fegato deve riuscire a coesistere con il rene al pari di una qualsiasi altra identità particolare all'interno di un più vasto concerto sociale - comporta una rinuncia, da parte di ogni singolo componente, alla rivendicazione della propria incomunicabile particolarità o identità. L'esigenza di pensare ad un legame per così dire "metafisico" che unisca tutti le parti della struttura di un corpo vivente, si ripresenta curiosamente nel *Contratto*

*Sociale* di Rousseau nel concetto di "volontà generale". La "volontà generale" - l'unità sovrana che rappresenta la volontà del popolo - non coincide con la "volontà di tutti", ossia con la somma di tanti piccoli egoismi. Il "modello organico" che viene sottoposto al vaglio della teoria della natura è *anche* la sublimazione di un desiderio dell'inconscio sociale.

L'umanità, invero, nella sua storia ha sempre trasferito sulla natura desideri "umani" e ha visto nell'universo e nella confusione del cielo stellato, nelle profondità dello spazio e delle distanze, la proiezione celeste di aspirazioni terrene. L'intelletto che la natura ha concesso alla specie umana non è stato *primariamente* pensato per esplorare l'universo, la profondità infinita dello spazio e del tempo e ciò che in essa vi è contenuto, bensì il cuore dell'uomo - per favorire l'integrazione sociale e il benessere della specie, così come avviene per tutte le altre specie. Pertanto tutte le teorie, da quelle di Esiodo sull'universo nato da un uovo fino alla teoria della relatività e dei *quanta*, sono *in ultima istanza* solo rappresentazioni allegoriche di una utopia umana - sono solo impulsi di pensiero che consentono alla intelligenza di innalzarsi e di temprarsi al fine di affrontare le fatiche sempre più ardue di un rapporto con la complessità caotica del marasma sociale. Così la dottrina dei *quanta*, dove ogni elemento può essere pirandellianamente "uno, nessuno e centomila" rimane ancora in fondo il prodotto ideologico di quella *teoria della fluidità generale* del tutto con tutto che nella teoria dell'organismo consentiva di teorizzare un primo livello di integrazione, contemporaneamente sia sul piano della scienza della natura che sul piano sociale - la *volontà generale* di Rousseau come sostanza unificante dello stato.

## Il tutto e le parti

La teoria dell'organismo si trova per così dire a metà strada di un percorso che ha spinto la mente umana a misurarsi con livelli superiori di complessità degli oggetti che corrisponde anche ad un innalzamento della complessità dei rapporti sociali. L'obiettivo è dunque quello di elaborare nuovi modelli di integrazione che consentano di conciliare abissali differenze. Come detto, lo studio della struttura organica che si

evolve a partire dall'astratto schema della forma organica che già si presenta nell'organismo mineralogico, in organismo vegetale fino a raggiungere la complessità dell'animale, diventa un banco di prova per l'intelligenza in questa ricerca dove vediamo la massima differenza progressivamente conciliarsi in una superiore unità – l'unità inscindibile della vita.

In questo modello di struttura, il principio che deve essere fatto proprio dalla teoria è che il singolo elemento rinunci a qualcosa in se stesso, rinunci ad essere totalmente se stesso, ossia alla propria irriducibile individualità, al proprio "egoismo".

In quanto principio, questa rinuncia viene sancita (o imposta) all'oggetto già a livello della costruzione di una teoria della conoscenza. E' questa la "rivoluzione copernicana" di Kant. A fronte del comune approccio cognitivo secondo cui deve essere la nostra conoscenza ad adeguarsi all'oggetto, Kant propone un rovesciamento di prospettiva, esplorando il percorso opposto per verificare in che modo possano gli oggetti adeguarsi alla nostra ragione. Gli oggetti vengono in tal modo preventivamente privati del diritto di appellarsi alla loro intrinseca realtà. Il nostro intelletto, sostiene Kant, non può pretendere di conoscere ciò che le cose sono *in se stesse*, bensì ha solo accesso alla loro realtà fenomenica. Il loro "In sé" è irraggiungibile e incomunicabile e sfugge pertanto al processo di costruzione del sapere. Poiché la conoscenza è un processo di integrazione dei pensieri, le sue istanze non si conciliano con una rappresentazione del mondo costellato di oggetti che si racchiudono in se stessi.

Qualsiasi cosa sia veramente in sé, nella sua incommunicabile e incommensurabile realtà, ogni oggetto riceve una *nuova identità* all'interno del circolo sistemico della ragione. L'oggetto entra nel processo funzionale di costruzione del sapere, dove l'esigenza strutturale o sistemica del sapere – l'esigenza di una fluidità o coerenza interna di ragione – sembra avere la priorità sulle istanze "egoistiche" dei singoli elementi, come parimenti nel *Contratto Sociale* di Rousseau la fluidità armonizzante della volontà generale viene privilegiata rispetto alla egoistica volontà di tutti.

Vediamo dunque avanzare in ogni campo della riflessione questo particolare modello di integrazione del tutto con le parti che prevede questo movimento di "svuotamento" o trasformazione della identità esi-

stenziale degli elementi del sistema in vista di un loro innalzamento ad una funzionalità e dignità superiori. Questo però è lo stesso "miracolo" o metamorfosi che nell'ambito della natura è in grado di operare la forma organica, già a partire dal semplice processo della digestione.

Ho due fluidità, la cui sintesi è un sale. Se sciolgo chimicamente il sale, otterrò sempre quelle sostanze. Il sale viene così solo analizzato, non è diventato un'altra cosa e le sostanze sono sempre quelle. Nell'organico abbiamo invece la trasmutazione delle sostanze nel loro essere. Il loro essere vien completamente tolto nel Sé e diventa qualcosa di spirituale, negativo, privo di sostanza e materialità. Pertanto quel loro essere non viene più considerato nella sua esistenza, ma solo nel suo concetto e nel suo concetto è la stessa cosa dell'organico, per cui diventando organico diventa ciò che è nel suo concetto. Diventando organico infatti, il suo essere va a fondo (7).

Organismo naturale, organizzazione sociale e organizzazione del sapere sembrano dunque ricalcare un unico modello di integrazione, la cui complessità necessita di essere esplorata portando alla luce la dinamica interna che regola il funzionamento di un siffatto sistema. La chiave di volta di questa dinamica consiste nel nuovo tipo di rapporto che si instaura tra l'insieme e le sue parti, per cui la struttura organica cessa di essere una semplice costruzione chimica e meccanica, ma diventa un centro in grado di realizzare la più alta integrazione tra la parte e il tutto che si condensa nella formula del *particolare* che è anche universale e *dell'universale* che è anche particolare.

Come abbiamo accennato, è questo il modello di integrazione che dovrebbe caratterizzare il buon funzionamento dei sistemi complessi, compresa la stessa struttura e organizzazione del sapere. Scrive Goethe, anticipando ciò che Hegel formalizzerà infine col il suo concetto di un "sapere assoluto" o esaustivo in sé stesso:

Quando affermiamo di essere in grado di esplorare l'oggetto in tutte le sue parti, di coglierlo correttamente e di riprodurlo nello spirito, allora potremo dire di intuirlo nel modo proprio e nel suo significato più alto, che esso ci appartiene e che ne abbiamo una certa padronanza. E così il particolare ci trasporta sempre all'universale, l'universale al particolare (8)

La meta più alta è intuire il diverso come identico; ciò che è comune è la connessione attiva delle cose separate

nell'identità. Questa è la vera simbolica dove il particolare rappresenta l'universale [...] Universale e particolare coincidono: l'universale è il particolare che si manifesta in diversa forma (9).

## Piante e animali

Questa spinta della parte ad imitare il tutto (e del tutto ad imitare la parte) noi la troviamo in primo luogo, in forma semplice, nella struttura della pianta. Ogni parte della pianta è a sua volta una pianta! La *Metamorfosi delle Piante* è un trattato di morfologia (così infatti chiamava Goethe la sua ricerca) che cerca di mostrare come ogni elemento dell'organismo vegetale ricalchi e riproduca con piccole varianti un modello o archetipo universale.

Tuttavia la forma organica - e cioè il momento di passaggio da un sistema meccanico-chimico di organizzazione del corpo naturale alla modalità organica - si manifesta ancora prima nel corso della natura. La svolta avviene nel regno dei minerali e in particolare nel granito, il fondamento solido della terra (il soggetto universale del mondo organico e della vita nella sua più ampia sfera).

Ciò che sta più in basso e a fondamento di ciò che noi troviamo sulla terra è l'elemento granitico. Il suo concetto caratteristico è che esso non possiede un *continens* e un *contentum*, bensì la piena unificazione, la perfetta trinità delle sue parti. Esse sono alla pari e nessuna ha particolare preponderanza sulle altre. [...] Quando il granito perde il suo carattere [...] subentra una anarchia in cui ogni parte tende al dominio. In questa fase compare la formazione metallica (10).

Abbiamo riportato questa citazione per via di quel riferimento al termine "anarchia" che, oltre a rievocare a distanza il concetto di "volontà di tutti" che mina l'integrità dello stato secondo il *Contratto Sociale*, aiuta anche a meglio chiarire il punto di separazione tra organico e inorganico. Si parla infatti, nel brano citato, della possibilità di *scadimento* della struttura granitica in una forma imperfetta: la formazione metallica. Il metallo rappresenta l'elemento che esce dal quadro organico, ma entra in un rapporto chimico (quindi non organico) con gli altri elementi. L'organico, anche nelle sue forme superiori, conserva dentro di sé anche questa possibilità di "scadere" ossia perdere la sua forma e di regredire ver-

so l'inorganico. Negli organismi superiori questo scadimento si manifesta con la malattia e la morte.

Il complesso strutturale che meglio di ogni altra formazione esprime il concetto dell'organico è l'organismo animale, caratterizzato da una moltiplicazione altamente differenziata delle sue parti. Il momento di passaggio dall'organismo vegetale a quello animale, secondo Goethe, viene identificato nell'ordine degli insetti. Si suole dire che gli insetti, attraverso il meccanismo di impollinazione contribuiscono alla moltiplicazione delle piante. In una visione di tipo olistico, parmenideo, dell'ecosistema - dove tutto si integra con tutto in una specie di macro-organismo universale - si potrebbe addirittura intendere l'insetto come una evoluzione della idea stessa della pianta, come la struttura della pianta - una parte della pianta! - che si è fatta dinamica, o che ha messo le ali.

Questa rappresentazione dinamica è rappresentata da Goethe dalla forma del bruco che infine si trasforma in farfalla. Il corpo del bruco, con la sua struttura ad *anelli sovrapposti*, ripete e ricalca la struttura replicativa delle parti propria dell'organismo vegetale. Però l'organismo vegetale riesce a replicare se stesso all'infinito. La pianta può crescere all'infinito, anche per millenni, continuando a riprodurre in modo subordinato la sua stessa forma. Invece nel caso del bruco questo processo di replicazione infine si interrompe: la struttura non cresce più, bensì *esplosa*, con una metamorfosi radicale dove si produce la prima forma di un organismo *internamente differenziato* (11).

La struttura dell'organismo animale è dunque caratterizzata da questa particolare natura delle sue parti "dove nessuna può essere presa per l'altra: ciascuna è determinata con la sua funzione e rimane stabile per sempre". Alcuni animali riescono ancora a sostituire le parti perdute, ma questo avviene solo in quelle creature in cui le articolazioni sono maggiormente indifferenziate, oppure in creature come gli anfibi la cui natura, molle e fluttuante, elastica, viene conservata nell'elemento in cui vivono. Il processo di differenziazione e specializzazione funzionale si conclude negli animali superiori.

Qui tutto ha una sua forma, una collocazione, un numero - in una organizzazione ordinatissima, e per quanto le molteplici attività della vita possano indurre alterazioni, tutto si disporrà sempre nel suo equilibrio.

L'organismo animale è caratterizzato da un interno, continuo processo di differenziazione e specializzazione funzionale. Goethe accenna alla colonna vertebrale che, in un sistema di analogie strutturali dei viventi, ricorda la pila di anelli sovrapposti del corpo del bruco. Eppure, nella colonna vertebrale, le vertebre non sono più anelli identici sovrapposti: le vertebre del collo già si distinguono da quelle della coda.

Hegel amplia ancora di più questa rappresentazione dinamica dell'intero scheletro facendo derivare l'intera armatura portante del corpo animale da un "germogliare" che si differenzia al suo interno esplorando tutte le dimensioni e che ha il suo "seme" o centro in un elemento sferico, il pomo osseo, che progressivamente si allunga, si moltiplica, si fa superficie diventando cranio al cui interno, quel midollo che già l'osso conteneva in sé, diventa cervello. Hegel continua a raccontare questa costruzione facendo derivare una parte dall'altra fino ad arrivare alla pelle che diventa il rivestimento dell'intera costruzione del corpo animale. Questo processo di formazione originariamente estensivo, e che termina con il rivestimento della pelle, infine si interna generando *le viscere*, vale dire il sistema con cui l'unità organica aggredisce e distrugge l'elemento inorganico. La pelle *si interna* formando l'intero sistema digerente.

L'organismo si volge, si ripiega su se stesso, ritorna in se stesso! Questo rientro a formare un centro di fusione generale – una identità che porta in sé sia il carattere della individualità che dell'universalità – non esisteva nell'organismo vegetale. Il processo della digestione e della assimilazione, in forza del quale si genera quella fluidità (il sangue) che alimenta tutte le parti, assume quindi un significato concettuale e simbolico. Nella digestione e nella assimilazione si manifesta infatti quella *potenza* della forma organica che preme a costituire una modalità superiore di organizzazione della materia. La materia giunge ad alimentarsi di se stessa. Nella forma organica giunge così a manifestarsi, con una nuova e complessa variante, quel principio universale di auto-conservazione nella diversità che permea in generale lo spirito dell'universo.

## Hegel. La malattia, la morte, la coscienza

Ci sono ancora alcune considerazioni da fare per concludere questo breve *excursus* su uno scorcio di filosofia della natura e in particolare sugli scritti e manoscritti di Goethe e Hegel negli anni di svolta tra il XVIII e il XIX secolo. Dobbiamo aggiungere anzitutto che, nella visione hegeliana, il modello del corpo organico, pur nella sua perfezione, non costituisce lo stadio finale di un processo evolutivo tendente alla perfetta integrazione del tutto con tutto, ossia dove l'universale è anche particolare e il particolare è anche universale. Questo processo di integrazione totale tra l'universale e il particolare non si realizza a livello del corpo organico, bensì in una struttura *ancora superiore* che sarà quella dello Spirito o dell'*organo della coscienza*, dove ogni suo elemento particolare, ogni elemento del pensiero, è *immediatamente universale e viceversa*.

Nella circolarità interna del corpo organico questa integrazione totale trova infatti un limite insuperabile sul piano stesso della *struttura fisica* del corpo a cui l'organismo non può rinunciare. La potenza dell'organico non può liberarsi e ergersi al di sopra della sfera inorganica. Anzi la riproduce esso stesso nel momento in cui riproduce la *struttura fisica* del corpo. E' vero che l'organismo animale sente la forza dell'universale dentro di sé ed è portatore di un principio assoluto, però questo principio assoluto rimane vincolato e imprigionato all'interno di una struttura che rimane insuperabilmente particolare, esclusivamente "propria", e cioè *individuale*. L'universalità del principio che l'animale porta dentro di sé entra pertanto in conflitto con la natura individuale – la "gabbia" singolare – del suo portatore, alimentando un ulteriore conflitto dal quale l'individuo esce in ogni caso sconfitto.

L'individuo può superare questo tipo di limite o particolarità solo entrando in rapporto con un altro individuo e cioè nel rapporto sessuale. Nel rapporto sessuale ciascuno dei due individui *supera* la propria particolarità fisica integrandola con l'opposta e complementare particolarità fisica dell'altro. Però trattasi di una sintesi occasionale e precaria. Entrambi gli individui ricadono nuovamente nella loro particolarità e il prodotto di questa loro unione in cui cercano di innalzarsi all'universale non è un prodotto universale, ma è ancora *un altro individuo*, ossia il figlio.



L'individuo porta dunque dentro di sé un principio universale, assoluto, eterno, come propria forza ed essenza, senza però essere in grado di riunificarsi con esso o di integrare la sua realtà particolare con quello. Genere e individuo, universale e particolare si trovano dunque in uno stato di reciproca inadeguatezza o incommensurabilità che alimenta un conflitto essenziale che porta alla morte dell'individuo, ossia alla distruzione dell'involucro entro il quale l'universale è prigioniero. La *potenza* della forza organica non solo distrugge l'inorganico in quanto elemento esterno che assimila e trasforma in se stesso per riprodursi, ma infine distrugge anche la sua stessa struttura, ossia il corpo stesso.

La malattia e la morte sono dunque *interne* all'essenza stessa del corpo organico come proprio insuperabile limite. La "causa" della morte consiste, come abbiamo accennato, nella impossibilità dell'individuo di innalzare la propria struttura e di integrarsi con l'universalità del genere che lo sovrasta. L'individuo, mentre tenta di compiere questa sintesi, come atto di integrazione globale, attraverso l'atto sessuale, in realtà sta entrando in un percorso che lo porta verso la morte. Molti animali muoiono dopo l'accoppiamento. La morte dell'animale, che in tal modo assume anche un significato simbolico, rappresenta la *frontiera* oltre la quale il sistema del corpo organico naturale non può spingersi. Essa è dunque già interna a tutti i viventi perché è il costante segnale di un insuperabile conflitto tra il corpo come struttura e il concetto dell'organismo come espressione di una sintesi totale nell'unità inscindibile della vita.

Tuttavia questa stessa conflittualità che si pone a livello della struttura nel processo di integrazione organica si manifesta anche nella malattia. La malattia esprime il processo che vede l'organismo entrare in conflitto con se stesso. Abbiamo uno scadimento del sistema. Questo scadimento viene interpretato da Hegel come un passaggio da un sistema funzionale in cui le parti sono perfettamente integrate nell'unità universale ad un sistema dove esse *si sottraggono* al dominio della centralità e cercano di connettersi tra di loro in una catena dove ciascuna reclama la propria autonomia. Sullo sfondo di questa crisi si affaccia ancora alla mente quella distinzione di Rousseau, che abbiamo citato in precedenza, tra "volontà generale" e "volontà di tutti". La malattia sarebbe in tal caso la *volontà di tutti*

che tenta di prevalere sulla volontà generale, tentando di realizzare una modalità di connessione o di integrazione autogestita dalle parti.

Quando tutto l'individuo è affetto da una siffatta determinatezza, incomincia a prodursi in lui una doppia vita. Di fronte al Sé universale e quiescente si pone il tutto come movimento di differenziazione. L'organismo si erge come totalità di fronte alla propria determinatezza (12)

La forza unificatrice dell'insieme è sempre la fluidità universale. Ma nello stato di malattia, secondo Hegel, prevarrebbe un diverso sistema di circolazione o di *fluidità* dove i vari sistemi, invece di essere connessi da una forza superiore in grado di neutralizzare la loro autonomia, cercano invece di connettersi tra di loro in una catena il cui flusso viene condizionato dal ruolo dominante di questo o quel sistema sul quale cade il principio vitale in grado di animare il tutto. Praticamente abbiamo un nuovo modello di fusione tra le parti in cui si struttura il corpo e di fluidità dove le parti cercano di *gestire direttamente* la fluidità stessa.

In questo contesto, dove tutto il processo organico scorre ora *lento* in catena tra le parti, si rompe quella immediata sintesi "metafisica" in cui l'organismo era immediatamente un tutt'uno con se stesso – un modo d'essere che coincide con ciò che comunemente si intende come "stato di salute". Con la perdita della salute si rompe quella immediatezza della sintesi per cui il processo organico appare nella forma di una *successione*.

La manifestazione specifica della malattia è perciò l'identità dell'intero processo organico che si ripresenta come decorso successivo, vale a dire come febbre, dei distinti momenti che formano il processo della vita [...]. Nello stesso tempo però la febbre, in quanto movimento della totalità contro l'attività isolata è anche la ricerca dell'inizio della guarigione (12).

Quando un sistema dell'organismo è malato, la via verso la guarigione sta nel fatto che l'organismo intero possa ammalarsi. Questo trasferimento della malattia particolare alla malattia del tutto avviene, secondo Hegel, grazie alla *febbre*. La febbre disegna un suo percorso all'interno dell'organismo dove tutti i sistemi vengono uno dopo l'altro stimolati e costretti ad *espellere* quella "cattiva fluidità" che essi cercavano di "gestire in proprio" come una universalità, una idea dell'organico, prodotta da loro stessi. La febbre rap-



presenta il percorso benefico attraverso cui l'organismo tenta di risanare se stesso. Essa scompare una volta che il suo percorso di riconnessione dei sistemi – il decorso della febbre – sia stato compiuto.

La malattia rappresenta dunque una spinta positiva dell'organismo che tenta di andare oltre se stesso misurandosi con la sua stessa potenza ed esplorando i propri limiti. E questo avviene sempre a prescindere dalla volontà del singolo di proteggere la propria struttura contro le spinte che provengono dalla struttura stessa di ergersi all'altezza dell'ebbrezza dell'universale.

Nel processo della malattia – dove in ogni malattia si apre sempre un percorso verso la morte – la forza biologica che è interna alla vita del mondo organico cerca di varcare i limiti della propria natura, e cioè di portare la sua struttura – la sua “gabbia” individuale costituita da un insieme connesso di parti in cui la vita è imprigionata – all'altezza di una idea irraggiungibile. Nel rapporto sessuale l'individuo cerca di fondere la sua natura individuale con l'universalità del genere, integrando il suo essere fisico con quello di un altro individuo; nella malattia l'individuo cerca questa stessa fusione innalzandosi verso l'universale dentro se stesso – il flusso delle parti isolato dalla malattia – quasi volesse tentare simbolicamente uno sposalizio con se stesso.

In fondo ad entrambi i percorsi si staglia sempre l'ombra della morte che compare come spettro sia in ogni piccolo malanno come nel trasporto dell'*eros*. La forma organica, anche se giunta alla sua perfezione nell'organismo animale, non consente alcuno sposalizio con l'universale, per cui sempre l'individuo e l'universale ricadono in processi opposti l'uno rispetto all'altro, in due destini divergenti.

Tuttavia questo processo evolutivo dell'intera natura che preme per raggiungere traguardi sempre ulteriori non si ferma mai, e preme perciò per superare anche questa contraddizione o conflittualità che il corpo organico – l'organismo animale – matura al suo interno. La forza della vita preme per raggiungere una modalità di integrazione degli elementi *ancora superiore* rispetto allo stadio dell'organismo naturale. Questa forma di organizzazione superiore che sorge dal buio

del corpo organico, si chiama *coscienza* come nuova sfera che matura dal corpo e si sviluppa per sé, all'interno della quale, nella sua organizzazione di pensieri, ogni singolo elemento, ogni singolo concetto diventa immediatamente universale nella sua stessa individuale determinatezza.

In questa ascesa, la *morte dell'individuo* – il processo di liberazione dell'universale dal suo involucro materiale – assume un significato simbolico quale momento cruciale di passaggio dal regno della natura al regno universale dello spirito. Noi abbiamo la possibilità di constatare come, in ogni cultura, la coscienza dell'individuo si appropri di questa visione e interpretazione della propria morte quale momento di passaggio ad una sua condizione di vita superiore.

## Bibliografia

1. Petry M. J. (a cura di). Hegel und die Naturwissenschaften. Fromann-Holzboog, Stuttgart-Bad Cannstatt, 1987.
2. Descartes R. I principi della filosofia. Boringhieri, Torino, 1967.
3. Descartes R. Il mondo - L'uomo. Laterza, Bari 1969.
4. De La Mettrie J. O. L'uomo Macchina in Opere filosofiche. Laterza, Bari, 1974.
5. Hegel G. W. F. Jenenser Realphilosophie I – Die Vorlesungen von 1803/4 a cura di J. Hoffmeister, Meiner, Leipzig, 1931.
6. Milanese P. G. L'albero, il bruco e la farfalla. Sulla metamorfosi dei sistemi (da Goethe a Marx). Mimesis, Milano, 2002.
7. Hegel G. W. F. Jenenser Realphilosophie II, a cura di J. Hoffmeister. Meiner, Leipzig, 1931.
8. Goethe J. W. Gedanken und Sprüche, in Schriften über die Natur. Alfred Kröner Verlag, Stuttgart, 1949.
9. Goethe J. W. Der Versuch als Vermittler von Object und Subject in Schriften über die Natur. Alfred Kröner Verlag, Stuttgart, 1949.
10. Goethe J. W. Der Dynamismus in der Geologie in Schriften über die Natur. Alfred Kröner Verlag, Stuttgart, 1949.
11. Goethe J. W. Über die Gesetze der Organisation überhaupt in Schriften über die Natur, Alfred Kröner Verlag, Stuttgart, 1949.
12. Hegel G. W. F. Enzyklopädie der philosophischen Wissenschaften II im Grundrisse (1830). Suhrkamp Verlag Ag. Berlin, 2010, § 371-372.

# Migraine as a complex disease: heterogeneity, comorbidity and genotype-phenotype interactions

*Giuseppe Nappi, Alfredo Costa, Cristina Tassorelli, Filippo M. Santorelli\**

University Centre for Adaptive Disorders and Headache (UCADH), Section of Pavia I, University of Pavia; Institute of Neurology IRCCS C. Mondino, Pavia, Italy

\*Institute of Nervous and Mental Diseases, "La Sapienza" University of Rome, Italy

**Abstract.** Migraine is a chronic illness interspersed with acute signs and symptoms, which is currently defined in terms of "attacks" according to HIS criteria. However, this should not lead us to ignore a critical point emerging from the simple observation of patients, i.e. the variability of the combinations in which the disease manifests itself in the same individual and especially in different individuals. This heterogeneity underpins both migraine "as attacks" (e.g. presence/absence of aura, different pain severity) and migraine "as a disease" (e.g. different onset, occurrence, association with other diseases, evolution, outcome). Genetic determinants are certainly at the basis of some migraine forms, and the role of genetics is now increasing due to the 1988 criteria allowing a better phenotypical characterization. In most cases, however, migraine occurs as multifactorial inherited character. The level of complexity is further increased by the effect of "modifying" genes (such as those encoding for dopamine receptors), by comorbidity (the non coincidental association with other neurological diseases), and by the fact that the expression of comorbidity varies over time (phenotypical heterochronia). The clinical-descriptive approach only allows a partial understanding of migraine, the nature of which is more complex and heterogeneous than previously thought.

**Key words:** channelopathy, comorbidity, genotype, heterogeneity, migraine, phenotype.

## L'EMICRANIA COME MALATTIA COMPLESSA: ETEROGENEITÀ, COMORBIDITÀ E INTERAZIONI GENOTIPO-FENOTIPO

**Riassunto.** L'emicrania è un disordine cronico caratterizzato da segni e sintomi accessuali che sono definiti in termini di "attacchi" dalla vigente classificazione delle Cefalee della International Headache Society (IHS). Ciò non deve tuttavia farci ignorare un aspetto critico che emerge dalla semplice osservazione clinica dei pazienti, e cioè la variabilità con cui la malattia si manifesta nello stesso individuo e soprattutto fra individui diversi. Questo concetto di eterogeneità sottende sia l'emicrania come "attacchi" (ad esempio presenza/assenza dell'aura, differente intensità del dolore) sia l'emicrania come "malattia" (diverso esordio, variabile occorrenza delle manifestazioni, associazione con altre patologie, evoluzione, outcome). Determinanti genetici sono certamente alla base di alcune forme di emicrania, e il ruolo della genetica sta divenendo preponderante grazie alla migliore caratterizzazione fenotipica dei pazienti, resa possibile dai criteri del 1988. Nella grande maggioranza dei casi, tuttavia, l'emicrania si manifesta come patologia ereditaria multifattoriale. Questo livello di complessità è ulteriormente accresciuto dal ruolo dei cosiddetti geni modificatori (come ad esempio quelli che codificano per i recettori della dopamina), dalla comorbidity (l'associazione non casuale con altre patologie), e dal fatto che l'espressione della comorbidity possa variare nel tempo (eterocronia fenotipica). L'approccio clinico-descrittivo consente una comprensione solo parziale dell'emicrania, la cui natura è più complessa ed eterogenea di quanto finora ritenuto.

**Parole chiave:** emicrania, canalopatie, eterogeneità, genotipo, fenotipo.

### LA MIGRAÑA COMO ENFERMEDAD COMPLEJA: HETEROGENEIDAD, COMORBILIDAD E INTERACCIONES GENO-TIPO-FENOTIPO

La migraña es un trastorno crónico caracterizado por signos y síntomas agudos que actualmente son definidos “ataques”, según la clasificación internacional de cefaleas de la International Headache Society (IHS). Esto sin embargo no debería llevarnos a desconocer un aspecto crítico que surge de la simple observación clínica de los pacientes, es decir la variabilidad de las manifestaciones de esta enfermedad en el mismo individuo y, especialmente, en diferentes individuos. Esta heterogeneidad implica tanto la migraña como “ataques” (por ejemplo presencia/ausencia de aura, diferente intensidad del dolor), cuanto la migraña como “enfermedad” (inicio diferente, frecuencia variable de las manifestaciones, comorbilidad, evolución, outcome). Sin duda alguna hay determinantes genéticos que dan origen a algunas formas de migraña, y el papel jugado por la genética se está volviendo central gracias a la mejor caracterización fenotípica de los pacientes, hecha posible por los criterios del 1988. Sin embargo en la gran mayoría de los casos la migraña aparece como un trastorno hereditario multifactorial. Este nivel de complejidad aumenta aún más si se consideran los papeles jugados por los así llamados genes modificadores (por ejemplo esos genes que codifican para los receptores de la dopamina), por la comorbilidad (la asociación no casual con otras patologías), y por el hecho de que la expresión de la comorbilidad varía con el tiempo (heterocronía fenotípica). El enfoque clínico-descriptivo solo permite una comprensión parcial de la migraña, trastorno más complejo y heterogéneo de lo que se pensaba anteriormente.

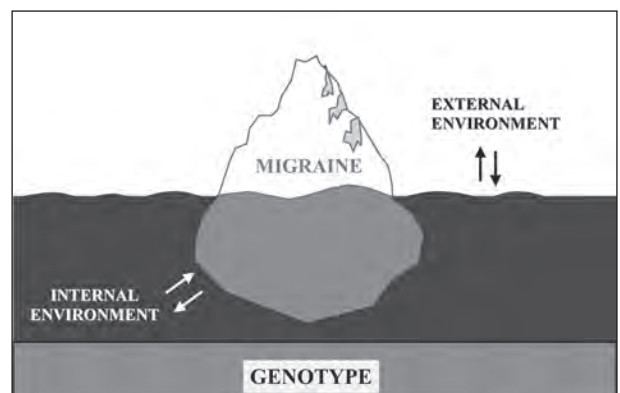
**Palabras clave:** migraña, heterogeneidad, canalopatías, genotipo, fenotipo.

### Introduction

Migraine is an extremely common disorder, characterised by the recurrence of painful and non painful episodic phenomena and a wide variety of neurological manifestations. Nosographically, therefore, it is a chronic illness (migraine seen as a “disease”) interspersed with acute signs and symptoms (migraine seen as an “attack”). Insights over the past decade have made it possible to depict migraine as an iceberg (Fig. 1). The “tip” of the structure represents the aspects immediately perceived by both the patient and the physician, i.e. the clinical expression (primarily the signs and symptoms of the attack), while the part lying below the surface, certainly much greater than previously thought, denotes those aspects of migraine which are still largely unknown in depth. The mechanisms underlying migraine appear to be increasingly complicated; hence the use of the terms *complex disease* to define the nature of the illness, and *migraine complex* to describe the whole breadth of the clinical (overt) and subclinical (latent) aspects that it encompasses.

### The concept of migraine heterogeneity

As a result of strict diagnostic limitations deriving from the criteria established by the International Headache Society (IHS) in 1988 (1), migraine is defined, on the basis of certain fundamental clinical fea-



**Figure 1.** Schematic representation of the concept of the “migraine complex”: the tip of the iceberg is made of the clinical phenomena of the migraine attack, whereas the part lying below the surface includes subclinical aspects, most of which are more complex than previously thought and still unknown in depth. The roles of the internal and external environment and that of genotype in affecting the clinical expression of migraine is also reported.

tures, in terms of “attacks”. However, this should not lead us to ignore a critical point emerging from the simple observation of patients (clinical phenomenology), i.e. the variability of the combinations in which the disease manifests itself in the same individual and especially in different individuals. This multiplicity of the clinical expression of migraine, or *heterogeneity*, must be borne in mind not only with regard to diagnostic and therapeutic approaches, but also to allow the extension of our knowledge in the field of pathogenetic mechanisms.

The concept of heterogeneity underpins migraine, whether it is regarded in terms of attacks or as a disease. With regard to the former, it is a common observation that acute migraine phenomena can vary considerably, according, for instance, to the presence or absence of the aura and its peculiar features, to the degree of pain severity, the presence or absence of neurovegetative signs and symptoms, and the response to symptomatic drugs. Similarly, there are variable aspects which characterise migraine *per se*, such as the differences (which may at times be considerable) in the age at migraine onset, in the frequency of clinical disturbances, and in the natural history. Additionally, the pattern of response to various neurobiological tests, the effectiveness of pharmacological and non pharmacological treatments, the association with other disorders, and the evolutionary potential and outcome of disease may be quite variable.

This marked heterogeneity of migraine (of migraine attacks and of migraine as a “disease”), accounts for the observation that the large population of migraine sufferers includes patients living an almost normal life and patients complaining of serious disability (2), i.e. facing social, affective and occupational limitations of varying degrees of severity.

### The novel role of genetics

In attempts to elucidate the phenomenon of heterogeneity it must be borne in mind that while genetic determinants are certainly at the basis of some (and probably all) clinical forms, the contribution of biological factors of various kinds critically affects the clinical appearance of migraine. Recent findings in the field

of neurogenetics have altered deeply our approach to migraine, emphasising the limits of the current diagnostic and nosographic system. Indeed, while the current IHS criteria do not allow subjects who have experienced up to 4 attacks of migraine without aura or only 1 attack of migraine with aura to be recognised as migraineurs, in the near future migraine may even be diagnosed in individuals bearing a given genetic alteration who are otherwise completely asymptomatic.

The discovery that some migraine forms are characterised by well defined genetic changes is leading to a revision of the pathogenetic hypotheses originally based on the psychobiological model of the interactions between the individual and the environment. In this respect, the concept (developed in the early 80s) that migraine is the result of the integrated effects of different factors, some of which are intrinsic to the individual (migrainous “trait” or “terrain”) and some to the environment (“triggers” or “precipitating factors”), has been regarded for several years as a reliable model (3). It should be noted that until recently there has been a widespread tendency to overlook the genetic component of migraine, as it is often viewed as an aspect that is difficult to explore and to quantify precisely. This attitude may reflect not only the intrinsic difficulty of research in humans in general, but also the greater importance which experts in migraine phenomenology, using the observational method, generally attach to psychosocial determinants (supposed to be controllable) than to genetic factors (supposed to be non modifiable). Nevertheless, following the introduction of the current diagnostic criteria (1) allowing a better phenotypical characterisation of patients, the importance of the role of genetics in the mechanisms of migraine is now increasing. There are certainly several aspects that merit further elucidation: first, the genetic factors do not themselves account for all the clinical forms, migraine remaining a sporadic disease in over 50% of cases. Uncertainty also surrounds the mode of inheritance of the familial forms, which may present considerable variations. Familial hemiplegic migraine (FHM), for example, is inherited as an autosomal dominant trait, following the classical mendelian rules (4). In addition, the presence of genetic determinants on chromosome X may explain the unbalanced female-to-male ratio observed within the same family (5,6). In

most cases, however, migraine occurs as multifactorial inherited character (7); therefore, different genes or loci may interact with factors intrinsic to the individual (e.g. the hormone milieu) and/or with exogenous factors (e.g. psychosocial stressors related to the family or to the working environment, geoclimatic changes, food), generating different clinical forms of the disease. The level of complexity is further increased by the effects of “modifying” genes, of other possible interactions between major genes, and of the preferential expression of the encoded proteins in given cells or systems. All these phenomena, along with environmental determinants, may represent the molecular substrate of the variable clinical expression of migraine. From this perspective, the finding of a high frequency of association of a NcoI polymorphism in the D2 dopamine receptor gene (DRD2) in migraine with aura (8), or the proposed - though as yet not demonstrated - polymorphisms of the genes encoding for NOS3 and ACE enzymes appear to be extremely relevant (9,10). Likewise, the recently observed (11) preferential expression of class A transcripts of the voltage-dependent P/Q calcium channel subunit at the level of the cerebellum (granular cells and Purkinje cells) may explain the high frequency of cerebellar symptoms in some patients with FHM.

According to the current body of genetic evidence, migraine may thus be included among the polygenic diseases identified in recent years, a representative example of which is syndrome X, i.e. the association between arterial hypertension, non insulin-dependent diabetes mellitus, obesity and dyslipidaemia. This form has been ascribed to genetic factors and to environmental factors in the respective measures of 59% and 41% (12), although some authors maintain that the genetic contribution should be played down, and the role played by environmental exposure emphasised accordingly (13).

### **Migraine and its comorbidity**

Another important aspect of migraine heterogeneity, in close proximity to the field of genetic determinants, is the significant association between migraine and other neurological diseases (such as epilepsy, epi-

sodic ataxia, cerebrovascular disorders and stroke, and mitochondrial diseases), psychiatric illnesses (anxiety, mood and personality disorders), and cardiovascular disorders (arterial hypertension, mitral valve prolapse) (14-17). The non-coincidental association of two or more diseases, referred to as *comorbidity*, may result from different mutations in the same gene (allelic disease) or mutations in genes located in neighbouring segments of the same chromosome.

Theoretical models of migraine dating from the pre-genetic era labelled as “migraine equivalents” the areas where migraine attacks and cerebrovascular episodic phenomena (such as TIAs) overlap, and as “depressive equivalents” those conditions in which chronic migraine and mood disorders coexist (3). It would now appear more appropriate to speak in terms of common neurobiological mechanisms influencing the full expression of the clinical phenotype. These mechanisms include deranged brain oxidative metabolism (particularly in cortical-subcortical regions) (18), abnormal neuronal excitability due to altered membrane ion channels (19), or functional changes in receptor components. The interaction of these phenomena with factors intrinsic to the individual (such as sex, age, neuroendocrine reactivity) or environmental factors (occupational elements, weather changes, lifestyle) produces a spectrum or “continuum” of manifestations, of which pain and neurovegetative signs and symptoms (typical of the migraine attack) represent only one aspect. From this perspective, it is not so surprising, therefore, that other acute, paroxysmal phenomena of the central nervous system, such as epilepsy, have been associated with migraine (20), even though this has been challenged (21). A significant association with migraine has also been reported in some of the acute disorders that are due to functional changes of neuronal ion channels (channelopathies) (22). These clinical forms are characterised by episodically occurring excess depolarisation of cell membranes producing variable ion channel conductance alterations and hence a modification of the balance between excitatory and inhibitory phenomena (Table 1). For the time being, however, it is unclear whether all migraine forms can be included in the nosographic group of channelopathies (23).



**Table 1.** Examples of channelopathies with known genetic alterations (\* forms associated with migraine)

	Gene / Locus	Product	Molecular alteration
Familial hemiplegic migraine (FHM)*	CACNA1A / 19p	A subunit of P/Q calcium channel	Point mutations
Episodic ataxia type-2 (EA-2)*	CACNA1A / 19p	A subunit of P/Q calcium channel	Prematurely truncated protein
Spino-cerebellar ataxia type-6 (SCA-6)*	CACNA1A / 19p	A subunit of P/Q calcium channel	Pathological expansion of terminal sequence
Benign neonatal epilepsy type-1 (BNE-1)	KCNQ2 / 20q	Voltage dependent KQT-like potassium channel	Point mutations
Benign neonatal epilepsy type-2 (BNE-2)	KCNQ3 / 8q	Voltage dependent KQT-like potassium channel	Point mutations
Congenital Myotonia (Thomsen)	CLC-1 / 7q	CLC-1 chloride channel (muscle)	Point mutations or microdeletions
Hypokaliemic periodic paralysis type II	CACNL1A3 / 1q	Alfa-1 subunit of DHP-sensitive calcium channel (muscle)	Point mutations
Long Q-T syndrome	KCNQ1 / 11p	Voltage dependent KQT-like potassium channel	Point mutations

## Heterogeneity of migraine evolution

A further aspect of migraine heterogeneity which appears to be extremely relevant to clinical research is that the phenotypical expression of comorbidity may vary over time. The importance of this *phenotypical heterochronia* emerges upon simple observation of the natural history of migraine in the lifetime of different individuals. The phenotypical manifestations remain unchanged over the years in some patients, while in others the clinical picture becomes more complicated, and may include arterial hypertension (*per se* a risk factor for cerebrovascular accidents) and/or anxiety and mood disturbances. On the other hand, it is well known that the presence of hypertension and psychiatric disorders often facilitates changes in the migraine pattern, resulting in forms of chronic daily headache (“transformed migraine”) (24).

The reciprocal links between migraine and the associated diseases remain obscure (14). Similarly, the factors affecting the variable evolution of the clinical picture deserve further investigation, although it is likely that age and gender are among the most critical ones. This is suggested by the reported observations that the risk of stroke is increased in young migrainous women under 35 years of age (25) and that the association between migraine and mood disorders becomes closer with increasing age (17).

## Concluding remarks

In the light of the above considerations, it would appear that the clinical-descriptive approach to the patient, demanded by the current diagnostic criteria, allows only a partial understanding of migraine, the nature of which certainly appears to be more complex and heterogeneous than previously thought. It is possible to visualise the extremely large population of migraine patients as distributed, according to the clinical appearance of their “migraine”, across a broad continuum: cases with familial predisposition or otherwise carrying a genetically determined “vulnerability”, but still totally asymptomatic, would lie at one end of this continuum, while at the other we would find those who fully express the phenotype and also present clinical manifestations of comorbid diseases.

Be it an iceberg or a broad continuum, migraine still remains an enigma. However, there is little doubt that the attempts to revise migraine nosography and to identify more appropriate symptomatic and prophylactic treatments will be greatly facilitated by any novel approach wherein the study of genotype-environment interactions is considered of critical importance.

## References

1. International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988;8 (Suppl 7):1-96.
2. Stewart WF, Shechter A, Lipton RB. Migraine heterogeneity. Disability, pain intensity, and attack frequency and duration. *Neurology* 1994; 44 (Suppl 4): 24-39.
3. Nappi G, Savoldi F. Headache. Diagnostic System and Taxonomic Criteria. London/Paris; John Libbey 1985.
4. Ophoff RA, Van Eijk R, Sandkuijl LA. Genetic heterogeneity of familial hemiplegic migraine. *Genomics* 1994;22:21-26.
5. Nyholt DR, Dawkins JL, Brimage PJ, Goadsby PJ, Nicholson GA, Griffiths LR. Evidence for an X-linked genetic component in familial typical migraine. *Hum Mol Genet* 1998;7:459-463.
6. Buzzi MG, Di Gennaro G, D'Onofrio M, Ciccarelli O, Santorelli FM, Fortini D, Nappi G, Nicoletti F, Casali C. mtDNA A3243G MELAS mutation is not associated with multigenerational female migraine. *Neurology* 2000; 54:1005-1007.
7. Russel MB, Olesen J. The genetics of migraine. *Eur J Neurol* 1997; 4:2-7.
8. Peroutka SJ, Wilhoit T, Jones K. Clinical susceptibility to migraine with aura is modified by dopamine D2 receptor (DRD2). *Neurology* 1997; 49:201-206.
9. Paterna S, Di Pasquale P, Cottone C. Migraine without aura and ACE-gene deletion polymorphism: is there a correlation? Preliminary findings. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997;11:603-604.
10. Griffiths LR, Nyholt DR, Curtain RP, Goadsby PJ, Brimage PJ. Migraine association and linkage studies of an endothelial nitric oxide synthase (NOS3) gene polymorphism. *Neurology* 1997; 49:614-617.
11. Carrera P, Piatti M, Stenirri S et al. Genetic heterogeneity in Italian families with familial hemiplegic migraine. *Neurology* 1999; 53:26-32.
12. Carmelli D, Cardon LR, Fabsitz R. Clustering of hypertension, diabetes and obesity in adult male twins: same genes or same environment? *Am J Hum Genet* 1994; 55:566-573.
13. Neel JV, Julius S, Weder A, Yamada M, Kardia SLR, Haviland MB. Syndrome X: is it for real? *Genetic Epidemiology* 1998; 15:19-32.
14. Lipton RB. Comorbidity in migraine - causes and effects. *Cephalalgia* 1998; 18 (Suppl 22):8-14.
15. Welch KMA. Relationship of stroke and migraine. *Neurology* 1994;44:S33-S36.
16. Breslau N, Davis GC. Migraine, major depression and panic disorder: a prospective epidemiologic study in young adults. *Cephalalgia* 1992;12:85-90.
17. Breslau N, Kilcoat HD, Andreski P. Further evidence on the link between migraine and neuroticism. *Neurology* 1996; 47:663-667.
18. May A, Ashburner J, Buchel C et al. Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache syndrome. *Nat Med* 1999; 5:836-838.
19. Afra J, Mascia A, Gerard P, Maertens de Noordhout A, Schoenen J. Interictal cortical excitability in migraine: a study using transcranial magnetic stimulation of motor and visual cortices. *Ann Neurol* 1998; 44:209-215.
20. Andermann E, Andermann F. Migraine-epilepsy relationships: epidemiological and genetical aspects. In: Andermann FA, Lugaesi E eds *Migraine and Epilepsy*. Boston: Butterworth 1987; 281-291.
21. Ottman R, Lipton RB. Is the comorbidity of epilepsy and migraine due to a shared genetic susceptibility? *Neurology* 1996; 47:918-924.
22. Jodice C, Mantuano E, Veneziano L et al. Episodic ataxia type 2 (EA2) and spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6) due to CAG repeat expansion in the CACNA1A gene on chromosome 19p. *Hum Mol Genet* 1997; 6:1973-1978.
23. Ptacek LJ. The place of migraine as a channelopathy. *Curr Opin Neurol* 1998; 11:217-226.
24. Mathew NT. Transformed migraine, analgesic rebound, and other chronic daily headaches. *Neurol Clin* 1997;15:167-186.
25. Carolei A, Marini C, De Matteis G. History of migraine and risk of cerebral ischaemia in young adults. The Italian National Research Council Study Group on Stroke in the Young. *Lancet* 1996; 347:1503-1506.

## Nota degli autori

Sono trascorsi molti anni dalla pubblicazione di questo contributo scientifico: in quest'arco temporale sono state numerose le acquisizioni ottenute in tema di fisiopatologia dell'emicrania, grazie soprattutto allo sviluppo delle tecniche di analisi genetica e alla disponibilità di più sofisticate metodiche di neuroimaging. Rispetto allo stato dell'arte descritto nell'articolo, oggi conosciamo infatti almeno altre tre alterazioni genetiche in grado di causare l'emicrania emiplegica familiare (FHM) (1-3), così come ci appaiono meglio definiti i meccanismi sottesi alla cronicizzazione dell'emicrania e sono identificabili alcune variabili individuali strettamente connesse al rischio di questo tipo di outcome (4). Lo stesso modello "poligenico", applicato all'emicrania, sembra oggi cedere il passo ad uno "omnigenico": uno scenario in cui essendo i network di regolazione genica altamente interconnessi, tutti i geni espressi in circuiti cellulari legati alla malattia sono in grado di modulare la funzione dei geni "core" per quella malattia, influenzandone così significativamente l'ereditarietà

(5). Rimane tuttavia valida la visione di insieme delineata nel nostro lavoro originale, che vuole l'emicrania come disordine complesso in quanto risultato di quella peculiare integrazione di fattori genetici ed epigenetici che si realizza nel singolo individuo, ma anche come disordine eterogeneo alla luce della sua potenzialità di fenocconversione nel tempo.

1. Dichgans M., Freilinger T., Eckstein G., et al. Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet* 2005; 366: 371–377.
2. DeFusco M., Marconi R., Silvestri L., et al. Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> pump alpha2-subunit associated with familial hemiplegic migraine type2. *Nat. Genet.* 2003; 33,192–196.
3. Riant F., Roze E., Barbance C. et al. PRRT2 mutations cause hemiplegic migraine. *Neurology* 2012; 79: 2122–2124.
4. May A, Schulte LH. Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. *Nat Rev Neurol.* 2016; 12(8):455-464.
5. Boyle E.A., Yang I. Li, Pritchard J.K. An expanded view of complex traits: from polygenic to omnigenic. *Cell* 2017; 169(7):1177-1186.

## Abstract di interesse cefalalgico

*Marta Allena, Michele Viana (popolazione adulta)*

*Eliana Antonaci, Noemi Faedda, Giulia Natalucci (popolazione infantile e adolescente)*

*(a cura di)*

### **Noninvasive Vagus Nerve Stimulation for Treatment of Indomethacin-Sensitive Headaches**

*AR Tso, J Marin, PJ Goadsby*

JAMA Neurol - Published online August 28, 2017

Negli ultimi anni le metodiche di neurostimolazione hanno offerto una nuova opzione terapeutica alla gestione ed al trattamento di quelle cefalee primarie più disabling e maggiormente refrattarie ai trattamenti farmacologici. La neurostimolazione può virtualmente essere applicata a qualsiasi struttura neurale, inclusi i cordoni posteriori del midollo spinale, le strutture cerebrali profonde come l'ipotalamo, ed i nervi periferici, e può essere più o meno invasiva. Attualmente non è ancora del tutto chiaro come la stimolazione di tali strutture centrali o periferiche agisca, anche se il meccanismo di azione più probabile sembra essere un blocco funzionale neuronale.

Le cefalee trigemino-autonomiche (conosciute con l'acronimo TACs) rappresentano un gruppo di cefalee primarie caratterizzate da attacchi di dolore strettamente unilaterale di durata ed intensità variabile, ma più spesso breve, associate a segni e sintomi autonomici locali omolaterali (lacrimazione oculare, chemosi congiuntivale, ptosi palpebrale, rinorrea e/o ostruzione della narice). Tra le TACs, troviamo due forme, la Hemicrania Parossistica (PH), in cui gli attacchi pluriquotidiani durano da 2 a 30 minuti, e la Hemicrania Continua (HC), caratterizzata invece da un dolore continuo ed esacerbazioni quotidiane di durata variabile, entrambe responsive a dosaggi elevati, e spesso prolungati, di Indometacina ( $\geq 225$  mg al dì). Sfortunatamente, però,

l'indometacina è poco tollerata a causa di effetti collaterali anche gravi (come il sanguinamento gastrico) e quindi questi pazienti, già disabilitati da una cefalea severa, diventano difficili da gestire a causa di scarse altre opzioni farmacologiche disponibili ed efficaci.

In questo contesto, due studi clinici randomizzati sham-controlled hanno riportato l'efficacia della stimolazione non-invasiva del nervo vago (nVNS) (mediante utilizzo del device GammaCore applicato alle branche cervicali del nervo) nel trattamento acuto della cefalea a grappolo episodica (che è un'altra TACs), suggerendone un suo potenziale utilizzo anche in queste altre due forme dolorose e refrattarie.

Sull'onda di tali risultati, gli Autori hanno qui voluto valutare l'efficacia della nVNS, per un periodo di follow-up dai 3 mesi ai 5 anni, in 15 pazienti affetti da HC o PH, intolleranti all'indometacina o impossibilitati, a causa degli effetti collaterali, ad aumentare il dosaggio sino al range terapeutico. Infatti, 2 dei 9 pazienti affetti da HC e 3 dei 6 affetti da PH, hanno utilizzato la nVNS in aggiunta al trattamento con indometacina alla dose massima tollerata. I risultati hanno mostrato come tra i pazienti con HC, il 78% riportava una riduzione nella intensità del dolore continuo ed una più piccola percentuale anche nella frequenza giornaliera delle esacerbazioni; mentre, tra i pazienti con PH, il 67% riferiva un beneficio dal trattamento con nVNS. Un paziente con PH, in aggiunta, è divenuto completamente libero dal dolore.

Tra tutti i pazienti arruolati, solo uno ha dovuto ridurre la dose di nVNS a causa di irritazione cutanea nel sito di stimolazione.

L'iniziale esperienza dei Colleghi inglesi ha suggerito che la nVNS potrebbe rappresentare un'alternativa terapeutica efficace e ben tollerata per tutti quei pazienti affetti da TACs responsive all'indometacina che non tollerano l'indometacina stessa. Tali risultati incoraggianti dovranno poi essere confermati in studi di popolazione più ampi, prospettici, randomizzati e sham-controllati.

### **Psychosocial adjustment of children with migraine and tension-type headache - a nationwide study.**

*Arruda MA, Arruda R, Guidetti V, Bigal ME.*

*Headache* 2015;55 Suppl 1:39-50. doi: 10.1111/head.12510

È ampiamente riconosciuto il grande impatto che la cefalea ha sulla qualità di vita dei bambini e degli adolescenti. Tale disturbo infatti, specialmente in età evolutiva, grava enormemente sulla prestazione scolastica, causando elevate assenze da scuola e talvolta influenzando l'equilibrio e le dinamiche familiari. I bambini con cefalea hanno inoltre una probabilità maggiore, rispetto ai loro coetanei senza tale disturbo, di incorrere nelle cosiddette comorbidità psichiatriche, ossia di presentare non solo il disturbo cefalalgico ma in concomitanza sviluppare alti livelli di psicopatologie, in particolare ansia e depressione. Rimane ancora un fatto da chiarire se i bambini con cefalea presentino delle specifiche vulnerabilità psicologiche o se sviluppino strategie di coping disadattive che non li permettono di reagire in maniera adeguata alle situazioni problematiche o di insuccesso. Partendo da questo assunto, gli autori di questo articolo hanno focalizzato la loro attenzione su un fattore che viene definito psychosocial adjustment, ossia la capacità di modificare il proprio comportamento per rispondere ed affrontare le situazioni di conflitto. Le ricerche precedenti hanno evidenziato come i bambini con disturbi cronici (asma, obesità, etc..) siano più propensi a sviluppare disturbi nella sfera dell'adattamento psicosociale rispetto ai coetanei sani. L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare nello specifico tale fattore nei bambini e adolescenti con emicrania e cefalea tensiva. È stato quindi reclutato un ampio campione che comprendeva 5671 bambini dai 5 ai 12 anni, rappresentativi della popolazione Brasiliana, di cui il 20.6% non presentava cefalea primaria, il 12.8% presentava cefalea tensiva (CT) ed il 9% emicrania epi-

sodica (EE). Agli insegnanti è stato chiesto di fornire informazioni relative alle prestazioni degli studenti a scuola e alle madri di compilare un questionario per ricavare alcune informazioni rilevanti su alcuni aspetti demografici, sullo stato di salute presente e pregresso del bambino e nello specifico sulla cefalea. L'adattamento psicosociale è stato invece valutato attraverso il questionario "Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ)", che analizza i punti di forza e di debolezza dei bambini e degli adolescenti attraverso l'analisi della sfera comportamentale, relazionale ed emotiva. I risultati hanno mostrato che i bambini con Emicrania Episodica presentavano punteggi più elevati a livello statisticamente significativo per quanto riguarda i problemi di condotta, l'iperattività, i problemi emotivi ed i conflitti con i pari, ed in generale mostravano difficoltà più elevate nel campo dell'adattamento psicosociale rispetto ai loro coetanei senza cefalea. Tali punteggi erano inoltre influenzati in modo significativo dalla presenza di fonofobia, fotofobia, nausea, dalla frequenza degli attacchi, dall'esposizione prenatale al fumo e dalle prestazioni scolastiche. I bambini con cefalea tensiva presentavano invece difficoltà generali e problemi legati alla sfera emotiva maggiori rispetto ai controlli. Infine all'interno del gruppo cefalea i bambini con emicrania episodica presentavano maggiori difficoltà in tutte le scale dell'SDQ confrontati con i bambini con cefalea tensiva (eccetto nella dimensione relativa ai problemi di comportamento prosociale).

I risultati ottenuti in questo studio evidenziano l'importanza, nella valutazione dei bambini e adolescenti con cefalea primaria, di uno screening che valuti il dominio psicosociale per evidenziare eventuali punti di debolezza, che devono necessariamente essere tenuti in conto nella terapia e nel trattamento del disturbo cefalalgico.

### **Primary Headaches and School Performance-Is There a Connection?**

*Genizi J, Guidetti V, Arruda MA.*

*Curr Pain Headache Rep.* 2017 Jul;21(7):31. doi: 10.1007/s11916-017-0633-9.

Il mal di testa è un problema molto comune tra i bambini e gli adolescenti e il funzionamento scolastico è uno degli ambiti più compromessi dal dolore



cronico in queste fasce di età. La cefalea in generale sembrerebbe avere un ruolo determinante sulla riuscita scolastica, influenzando a volte in modo molto significativo. Ad esempio, si è visto che bambini con frequenti emicranie mostravano una compromissione maggiore in questo campo rispetto a bambini con malattie quali cancro, diabete e cardiomiopatie. Sono ancora pochi gli studi che hanno approfondito la relazione tra mal di testa e compromissione scolastica e con questa review gli Autori hanno voluto analizzare proprio le possibili connessioni epidemiologiche e patofisiologiche che possono intercorrere tra la cefalea e il funzionamento scolastico, includendo anche suggerimenti per un approccio clinico. Alcuni studi hanno trovato delle differenze tra chi soffre di mal di testa e chi no nelle abilità scolastiche. Ad esempio Parisi et al. (2010) hanno mostrato come i bambini con cefalea tensiva (TTH) avessero punteggi molto inferiori sia nel quoziente intellettuale totale che verbale rispetto ai bambini con emicrania e di controllo. Inoltre, hanno anche suggerito come la disfunzione cognitiva nel gruppo cefalea potesse essere più grave in base all'età all'insorgenza e alla frequenza degli attacchi. Genizi (2013) e collaboratori, invece, hanno trovato tassi più elevati di difficoltà di apprendimento (24,7%) nei bambini cefalalgici rispetto ai tassi riportati nella popolazione generale. Queste difficoltà erano più comuni nei bambini con emicrania rispetto a quelli con cefalea tensiva, nei bambini con mal di testa di lunga durata e tra i bambini con più di 10 attacchi al mese. Ancora, Waldie (2002), notando delle differenze nelle capacità verbali tra bambini con cefalea e bambini sani, ha ipotizzato

che l'origine dell'emicrania e della disfunzione cognitiva possa essere presente in una fase precoce dello sviluppo. Dall'analisi di questi ed altri studi, gli Autori propongono che la connessione tra cefalea ricorrente e cronica e disturbi dell'apprendimento potrebbe essere da una parte di tipo psicosociale: molti bambini con mal di testa cronico presentano una paura relativa al fallimento, scatenando comportamenti di eccessivo impegno e perfezionismo per portare a termine le richieste scolastiche. Questo può essere aggravato anche dalla frequenza e dall'intensità degli attacchi, nonché dalla cronicità del mal di testa. Dall'altra parte, invece, le cause potrebbero essere di tipo anatomico. Il coinvolgimento della funzione cognitiva nei bambini con mal di testa potrebbe essere correlato a malfunzionamenti delle aree corticali come le aree frontali e prefrontali, o strutturalmente legate alle aree subcorticali a seguito dell'accumulo di ferro nei nuclei profondi del cervello. Infatti, in accordo con la teoria della "cortical spreading depression" Parisi (2010) ha ipotizzato che gli attacchi di emicrania associati all'attivazione ripetuta delle reti neuronali possono causare danni cognitivi, riconoscendo così un ipotetico substrato neurale per questa connessione. In conclusione, sembrerebbe che le difficoltà di apprendimento siano molto frequenti nei bambini con sindromi di cefalea primaria, soprattutto nei bambini emicranici. La connessione tra i due è complessa e potrebbe essere parte di una fisiopatologia comune del cervello e/o una conseguenza di una scarsa qualità della vita. Suggestiscono infine ulteriori e approfonditi studi sulla popolazione necessari alla comprensione di questa complessa relazione.

# OGGI SIAMO PIÙ FORTI

FIDIA E SOOFT, UNIONE D'ECCELLENZA.



**fidia**  
farmaceutici

SOOFT

## PASSIONE, INNOVAZIONE E AUDACIA.

ATTRAVERSO QUESTI VALORI ALIMENTIAMO LA NOSTRA MOTIVAZIONE, CI PONIAMO NUOVI OBIETTIVI, RACCOGLIAMO NUOVE SFIDE. L'UNIONE CON IL GRUPPO SOOFT VA IN QUESTA DIREZIONE: DUE ECCELLENZE ITALIANE CHE SI INCONTRANO E CONTRIBUISCONO ALLA CRESCITA DI UN GRUPPO SEMPRE PIÙ FORTE.

[www.fidiapharma.com](http://www.fidiapharma.com)

