

circadin®

Melatonina a Rilascio Prolungato 2mg

Il **BuonGiorno** si vede...
...da una **BuonaNotte!**

Il **PRIMO**
e **UNICO**
farmaco
a base di
melatonina



Indicazioni:¹

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

Farmaco di fascia C RR - prezzo al pubblico 21,00 €

¹ Riassunto caratteristiche del prodotto.



www.fidiapharma.com

Conf. Cephalal. et Neurol. - Vol. XXVIII - N. 2 - Agosto 2018 | ISSN 1122-0279

CONFINIA CEPHALALGICA *et* NEUROLOGICA

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

Indexed in Scopus and EMBASE (Elsevier)

www.cefalea.it

MATTIOLI 1885



Finito di stampare: agosto 2018

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 Milanese (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)
Raffaele Manni (Pavia)
Gian Camillo Manzoni (Parma)
Liberio Marmiroli (Reggio Emilia, Santo Domingo)
Emilia Martignoni (Pavia, Novara, Varese) (†)
Paolo Mazzeo (Pavia)
Mario Medici (Montevideo)
Giuseppe Micieli (Pavia)
Arrigo Moglia (Pavia)
Dimos Mitsikostas (Atene)
Enrico Montanari (Parma)
José Pereira Monteiro (Oporto)

Massimo Musicco (Milano)
Rossella E. Nappi (Pavia)
Aynur Ozge (Mersin)
Luis Horacio Parodi (Cordoba)
Emilio Perucca (Pavia)
Ennio Pucci (Pavia)
Plinio Richelmi (Pavia)
Gianluigi Riva (Pavia, Dublino)
Gustavo C. Román (Bogotá, Houston)
Ermes Rosan (Pordenone)
Paolo Rossi (Roma)
Jorge Salerno (Varese, Asunción)
Marjolijn J. Sorbi (Utrecht)
Leopold Saluari (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)
Mauricio Ceroni (Pavia)
Alfredo Costa (Pavia)
Stefania de Matteo (Roma)
Cherubino Di Lorenzo (Milano)
Vittorio Di Piero (Roma)
Cecilia Ferronato (Ferrara)
Giacchino Legnante (Pavia)
Maria de Lourdes Figuerola (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)
Claudio Pacchetti (Pavia)
Cristina Perez (Montevideo)
Antonio M. Persico (Messina)
Lino Potenza (Buenos Aires)
Adina Roceanu (Bucarest)
Grazia Sances (Pavia)
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, Varese)

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 (Berna)
Caterina Ricupero (Pavia, Ciudad Bolivar)
Salvatore Terrazzino (Novara)
Michele Terzaghi (Pavia)
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: cirna@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 Accroglia, Francesco Maria Avato, Vincenzo Lista,
Lara Merighi, Giuseppe Nappi, Giorgio Sandrini



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

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

INDICE

Volume 28 / n. 2

Agosto 2018

DALLA RICERCA

- 63 *Luis Horacio Parodi, Franco Lucchese*
Un modelo genetico-ambiental para un estudio prospectivo del estado de salud de los ciudadanos italianos en la Argentina
Parte 1 - Descripción del método y estadísticas generales sobre poblaciones
- 70 *Sofia Nobre, Florencio Vicente Castro*
Long-term stress impact on health and well-being from diabetes to psychosis
- 81 *Marta Matamala-Gomez, Roberto De Icco, Micol Avenali, Francesca Balsamo*
Técnicas de integración multisensorial en neurorehabilitación: el uso de la Realidad Virtual cómo herramienta terapéutica

RASSEGNA

- 87 *Gianni Schiesaro*
Adolescenti violenti?

RUBRICHE

ASSOCIAZIONI PAZIENTI

- 91 *Paolo Rossi, Patrick Little, Elena Ruiz De La Torre on the behalf of the EHA CH Special Interest Group*
Survey on access to healthcare for Cluster Headache (CH) patients in Europe: executive summary

LETTERE AL DIRETTORE

- 98 *Pier Giuseppe Milanesi*
Innocent pain: the experience of pain in metaphysics, phenomenology and neurophilosophy

DALLA LETTERATURA INTERNAZIONALE

- 101 *Marta Allena, Daniele Martinelli, Eliana Antonaci, Noemi Faedda, Giulia Natalucci, (a cura di)*
Abstract di interesse cefalalgico

OBITUARY

- 105 *Mauro Ceroni, Ileana Ranzini*
Prof. Faustino Savoldi

Un modelo genético-ambiental para un estudio prospectivo del estado de salud de los ciudadanos italianos en la Argentina

Parte 1 - Descripción del método y estadísticas generales sobre poblaciones

Luis Horacio Parodi^{1, 2, 3}, Franco Lucchese^{4, 5}

¹Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, (Argentina); Doctor en “Ciencias de la Salud”; Máster en “Gerontología”; Máster en “Gerencia y Administración en Servicios de Salud”; Profesor Asistente en “Medicina Preventiva”; ²Facultad de Filosofía y Humanidades, Universidad Nacional de Córdoba, (Argentina), Licenciado en Psicología; ³Facultad de Ciencias Humanas, Universidad Nacional de Río Cuarto, Córdoba, (Argentina), Profesor de “Estadística Aplicada en las Ciencias Sociales”; ⁴Sapienza Università di Roma, Italy; ⁵Fondazione CIRNA Onlus, Pavia (Italy)

Resumen. El proyecto nace de la hipótesis, hoy bastante acreditada, que muchas enfermedades son el fruto de la interacción de factores genéticos y ambientales. De esta hipótesis nace la idea de estudiar mediante un modelo natural el diferente impacto que puede tener el ambiente en la modificación de la historia natural de algunas enfermedades. El modelo natural que más fácilmente satisface el requerimiento metodológico es aquel de la población emigrada y establecida en un ambiente muy diferente de aquel de origen. En un rápido análisis emerge que el modelo de los italianos emigrados a la Argentina puede responder a esta pretensión: ambiente y estaciones invertidas, estilo de vida alimentaria diferente, diversa estructura social, exigua tasa de retorno, importante flujo migratorio entre los años 1920 y 1960 que garantiza un período de exposición ambiental suficientemente largo.

Palabras clave: modelo genético ambiental, evolución de enfermedades, estudio prospectivo

A GENETIC-ENVIRONMENTAL MODEL FOR A PROSPECTIVE STUDY OF THE STATE OF HEALTH OF ITALIAN CITIZENS IN ARGENTINA. PART 1 - DESCRIPTION OF THE METHOD AND GENERAL STATISTICS ON POPULATIONS

Abstract. The project is born from the hypothesis, today quite accredited, that many diseases are the result of the interaction of genetic and environmental factors. From this hypothesis is born the idea of studying through a natural model the different impact that the environment can have on the modification of the natural history of some diseases. The natural model that most easily meets the methodological requirement is that of the emigrated population and established in an environment very different from that of origin. In a quick analysis emerges that the model of the Italians emigrated to Argentina can respond to this pretension: environment and seasons inverted, different food lifestyle, diverse social structure, low rate of return, significant migratory flow between the years 1920 and 1960 which guarantees a sufficiently long environmental exposure period.

Keyword: genetic-environmental model, evolution of diseases, prospective study

UN MODELLO GENETICO-AMBIENTALE PER UNO STUDIO PROSPETTICO DELLO STATO DELLA SALUTE DEI CITTADINI ITALIANI IN ARGENTINA. PARTE 1 - DESCRIZIONE DEL METODO E STATISTICHE GENERALI SULLE POPOLAZIONI

Riassunto. Il progetto nasce dall'ipotesi, oggi abbastanza accreditata, che molte malattie sono il risultato dell'interazione di fattori genetici e ambientali. Da questa ipotesi nasce l'idea di studiare attraverso un model-

lo naturale il diverso impatto che l'ambiente può avere sulla modifica della storia naturale di alcune malattie. Il modello naturale che soddisfa più facilmente il requisito metodologico è quello della popolazione emigrata e stabilito in un ambiente molto diverso da quello di origine. In una veloce analisi emerge che il modello degli italiani emigrati in Argentina può rispondere a questa pretesa: ambiente e stagioni invertite, stile di vita alimentare diverso, struttura sociale diversificata, basso tasso di rendimento, flusso migratorio significativo tra gli anni 1920 e 1960 che garantisce un periodo di esposizione ambientale sufficientemente lungo.

Parole chiave: modello genetico-ambientale, evoluzione delle malattie, studio prospettico

Introducción

El análisis de la mortalidad se ha usado, y se usa, para determinar con bastante evidencia el estado de salud de un pueblo o una cierta región. Para ello utilizaremos la comparación entre las tasas estandarizadas de mortalidad de los sujetos que habiendo nacido en Italia fallecieron en Argentina, aquellos que nacieron y murieron en Italia y aquellos que nacieron y murieron en Argentina. Tendremos tres grupos de sujetos que llamaremos Ítalo-argentinos (nacidos en Italia y emigrados a Argentina), argentinos (nacidos y residentes en Argentina) y italianos (nacidos y residentes en Italia). Las tasas, estandarizadas, serán calculadas para grandes grupos de enfermedades según el Código Internacional de Enfermedades décima revisión - CIE 10 (8) para edad y sexo.

Objetivos

Objetivo General

- Analizar y comparar las tasas de mortalidad estandarizadas entre los sujetos "ítdlo-argentinos", "argentinos" e "italianos". ("Ítdlo-Argentinos" sujetos que habiendo nacido en Italia residen habitualmente en Argentina. "Argentinos", sujetos nacidos y que residen habitualmente en Argentina. "Italianos", sujetos que residen habitualmente en Italia. Para la definición de los grupos se ha tomado como referencia al lugar de nacimiento y la residencia habitual. Estas categorías difieren sustancialmente con el concepto jurídico de nacionalidad.)

Objetivos Específicos

- Establecer y estandarizar las tasas de mortalidad de sujetos nacidos en Italia y fallecidos en Argentina. Año 2000.
- Establecer y estandarizar las tasas de mortalidad de sujetos nacidos y fallecidos en Argentina. Año 2000.
- Establecer y estandarizar las tasas de mortalidad de sujetos nacidos y fallecidos en Italia. Año 2000.
- Comparar las tasas de mortalidad para los tres grupos de sujetos por edad y sexo.

Material y Métodos

Para el logro de los objetivos se utilizarán los siguientes materiales:

- Bases de datos de la mortalidad en Argentina donde consta edad, sexo, causa de muerte y País de nacimiento. Año 2000. Provista por la Dirección Nacional de Estadísticas de salud (1).
- Total de la población nacida en Italia y que reside habitualmente en Argentina según Censo Nacional de Población y Viviendas 2001. Provista por el Instituto Nacional de Estadísticas y Censo-INDEC (2, 3).
- Total de la población nacida en Argentina y que reside habitualmente en Argentina según Censo Nacional de Población y Viviendas 2001. Provista por el Instituto Nacional de Estadísticas y Censo-INDEC (2, 3).
- Estructura de la población de Italia para el año 1991 (6).

- Tasas de mortalidad estandarizadas en Italia para el año 2000. La estandarización de estas tasas se ha realizado teniendo como población tipo a la población de Italia del año 1991. Provista por: Banca Dati Sanitaria Farmaceutica. ISTAT. La mortalità per causa nelle Regioni Italiane. Anni 2000 e 2002. Publicación on line del 23/09/2004 (4, 5, 7).

La metodología a utilizar en el presente trabajo será la habitual e internacionalmente recomendada para este tipo de investigaciones (9).

De la base de datos de la mortalidad en Argentina año 2000, se seleccionarán aquellos sujetos que tienen como país de nacimiento Argentina y se realizarán tablas de distribución de frecuencias por edad, sexo y grandes grupos de causas de muerte según normativas del Código Internacional de Enfermedades décima revisión (CIE 10) El mismo procedimiento se realizará para seleccionar aquellos sujetos que tienen como país de nacimiento a Italia, realizándose también tablas de distribución de frecuencias por edad sexo y causas de muerte.

La población de sujetos, nacidos en Italia y que reside habitualmente en Argentina para el año 2000, se estimará teniendo en cuenta los datos de los Censos Nacionales de Población y Viviendas de los años 1991 y 2001. Se determinará la tasa de crecimiento media anual para la década, y luego se estimará la población que habiendo nacido en Italia residía habitualmente en la Argentina en el año 2000. El mismo procedimiento se realizará para estimar la población de sujetos que nacidos en Argentina residían habitualmente en ella. Ambas estimaciones se realizarán por edad y sexo.

Las tablas de distribución de frecuencias por edad se agruparán por grupos de edad quinquenales sin incluir a los menores de un año en ambos grupos de sujetos.

Con los datos de la mortalidad y los datos de la población se calcularán las tasas brutas de mortalidad por edad, sexo y grandes grupos de causas de muerte. Estas tasas se estandarizarán teniendo como población tipo o población de referencia a la estructura por edad y sexo de la población de Italia para el año 1991 de manera tal de homogeneizar las tasas estandarizadas con aquellas que vienen calculadas desde Italia garantizando así la comparabilidad.

Con los datos así obtenidos se realizarán las comparaciones a través de tablas y gráficos ilustrativos.

Análisis de los datos

Previo a la realización de las comparaciones, observaremos las distintas estructuras de las poblaciones a comparar.

Como se percibe en el Gráfico 1, la pirámide de población de "italianos" (población residente en Italia en el año 2000) presenta una marcada característica de una población con una clara tendencia al envejecimiento o ya envejecida.

La proporción de sujetos de 1-4 años es casi la misma que la de sujetos de 75-79 años con una marcada tendencia a la feminización, esto es con un índice de masculinidad menor a cien, fundamentalmente en la población mayor de 50 años. Típica población envejecida, debido a un descenso de la natalidad y una mayor expectativa de vida.

En tanto que en el Gráfico 2 se observa, en la pirámide de población de "argentinos", (sujetos nacidos y que residen habitualmente en la Argentina) una característica forma piramidal. También se percibe que la proporción de sujetos de 1 a 4 años está relativamente disminuida. Esto podría deberse a un incipiente proceso de envejecimiento poblacional, que solo con el transcurso del tiempo podrá verificarse.

Hasta ahora hemos analizado las poblaciones de "argentinos" e "italianos", y hemos detectado las diferentes estructuras y composición de las mismas y podemos asegurar, sin temor a equivocarnos, que ambas poblaciones difieren en tamaño, estructura, composición e índice de masculinidad. La población "italiana", en su distribución, tiene una clara tendencia hacia la ojiva, mientras que la de "argentinos" una marcada forma piramidal con un incipiente proceso de envejecimiento.

Analicemos ahora la estructura de la población de "italo-argentinos" (población de sujetos que habiendo nacido en Italia residían en Argentina en el año 2000).

Como podemos verificar en el Gráfico 3, se trata de una población totalmente envejecida, que no ha recibido aportes en los últimos años.

Vemos una bajísima proporción de sujetos menores de 49 años. Se trata, casi con seguridad, de inmigrantes arribados al país en la primera mitad del siglo XX, donde la gran mayoría de los sujetos presenta edades superior a los 50 años. Podríamos decir que se trata de una población en vías de extinción. Sin lugar

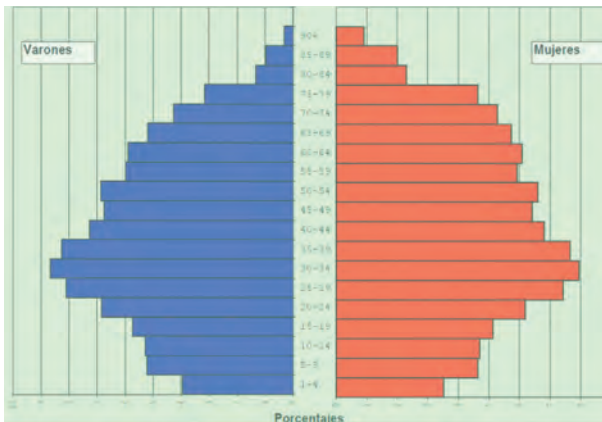


Gráfico 1. Población de Italianos. Año 2000 (Porcentaje sobre el total de cada sexo). Fuente de datos: Banca Dati Sanitaria Farmaceutica. ISTAT.

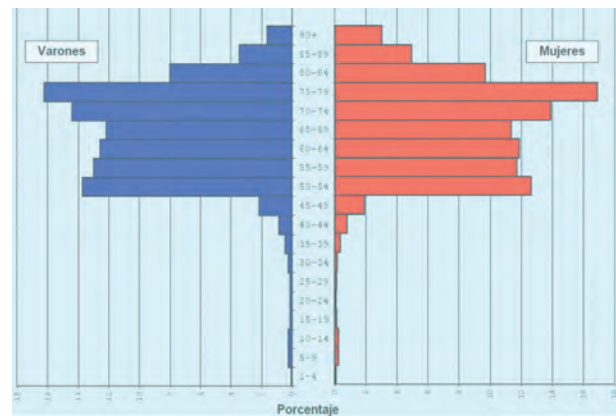


Gráfico 3. Población de nacidos en Italia y residentes en Argentina. Año 2000 (Porcentaje sobre el total de cada sexo). Fuente de datos: Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INDEC). Censo de población y viviendas del 2001.

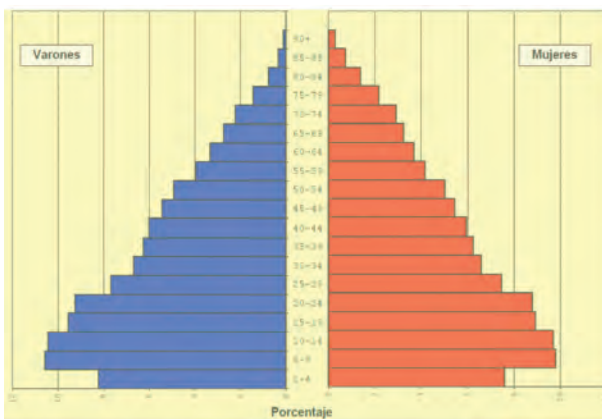


Gráfico 2. Población de nacidos y residentes en Argentina. Año 2000 (Porcentaje sobre el total de cada sexo). Fuente de datos: Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INDEC). Censo de población y viviendas del 2001.

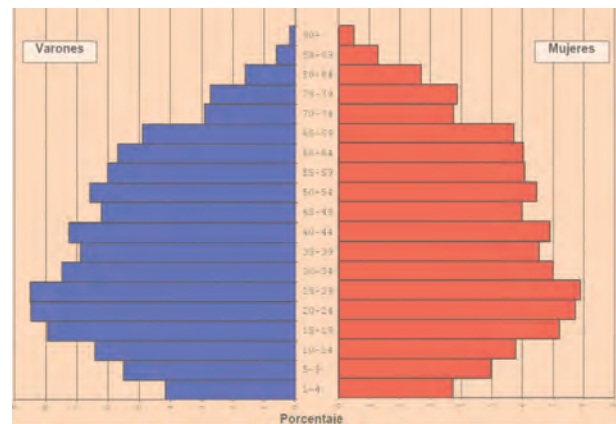


Gráfico 4. Población de Italia en el año 1991 (Porcentaje sobre el total de cada sexo). Fuente de datos: Banca Dati Sanitaria Farmaceutica. ISTAT.

a dudas, esta extraña composición se vera reflejada en las tasas de mortalidad, aún después de estandarizarlas. Retomaremos este punto cuando hablemos de las tasas de mortalidad.

Para realizar las comparaciones entre las tasas de mortalidad, después de establecidas las profundas diferencias entre las poblaciones, se decide estandarizar las tasas, tomando como población tipo o de referencia a la población de Italia en el año 1991 (los datos de mortalidad de “italianos” vienen estandarizados sobre ésta población tipo o de referencia. Para garantizar la comparabilidad hemos tomado la misma.).

Efecto de la estandarización en las tasas de mortalidad

Es por todos conocidos el efecto que tiene la estructura por edades de la población en las tasas de mortalidad. Poblaciones que tienen una distinta composición estructural, fundamentalmente edad y sexo, dan por resultado tasas de mortalidad que podrían inducir al error al compararlas sin ningún tratamiento. Para corregir el efecto estructural se procede a estandarizar las tasas de mortalidad y así realizar las comparaciones.

Como se percibe en el Cuadro 1, las tasas brutas de mortalidad observadas, difieren entre sí, dando

Cuadro 1. Tasas brutas de mortalidad, observada y estandarizada para "Italianos", "argentinos" e "italo-argentinos". Año 2000.

| Sujetos | Tasas | | EFECTO ESTRUCTURAL |
|--------------------|-----------|---------------|--------------------|
| | OBSERVADA | ESTANDARIZADA | |
| "Italianos" | 97.59 | 79.14 | 18.45 |
| "Argentinos" | 59.65 | 94.91 | -36.26 |
| "Ítalo-Argentinos" | 395.56 | 142.79 | 252.77 |

como resultado que la mortalidad de "Italianos" (97,59 ‰/0000) es mucho más alta que la de "Argentinos" (59,65 ‰/0000). Cuando ambas tasas se estandarizan, tomando como población tipo a la de Italia del año 1991, restándole el efecto estructural de la composición por edad, el fenómeno cambia, resultando que la mortalidad de "Argentinos" (94,91 ‰/0000) es mayor que la de "Italianos" (79,14 ‰/0000). La última columna del Cuadro N° 1, da cuenta de la magnitud del efecto estructural en cada una de las poblaciones. En el caso de los "Italianos" la tasa de mortalidad observada (97,59 ‰/0000) es mayor que la estandarizada (79,14 ‰/0000) siendo la diferencia (18,45 ‰/0000) el efecto estructural que deriva de que la población de "Italianos" del año 2000 está más envejecida que la del año 1991.

Un fenómeno similar, pero inverso, se detecta si analizamos la mortalidad de "Argentinos". La mortalidad observada (59,65 ‰/0000) es menor que la mortalidad estandarizada (94,91 ‰/0000) existiendo un efecto estructural (-36,26 ‰/0000). La tasa de mortalidad estandarizada es mayor a la observada debido a que la población de "Argentinos" es más joven, menos envejecida, que la población tipo, esto es la de Italia del año 1991.

Un párrafo aparte merece el análisis del efecto estructural de los "Ítalo-Argentinos". Como ya señaláramos y observáramos en el análisis del Gráfico 3 se trata de una población sumamente envejecida y en vías de extinción ya que no ha recibido aportes significativos en los últimos 50 años. En este caso el efecto estructural es dramático. La tasa observada (395,56 ‰/0000) es casi tres veces mayor que la tasa estandarizada (142,79 ‰/0000). El efecto estructural (252,77 ‰/0000) es revelador de esta situación. La tasa de mortalidad bruta estandarizada pasa a ser la mayor de las tres poblaciones comparadas. Dejamos para más adelante, cuando

analicemos la mortalidad estandarizada por grandes grupos de edad, las consideraciones sobre donde se producen estas diferencias.

En conclusión, si tomamos las tasas brutas de mortalidad estandarizadas, advertimos que la tasa de mortalidad de "Argentinos" es mayor que la similar de "Italianos" y suspendemos el juicio con respecto a la tasa de los "Ítalo-Argentinos" para cuando analicemos las tasas por grandes grupos de edades.

Ahora bien, si realizamos un análisis similar, pero estratificando por sexo, como se puede verificar en el Cuadro 2, concluimos que:

- La diferencia entre las tasas brutas de mortalidad estandarizadas de "Italianos" vs. "Argentinos" se origina principalmente entre las mujeres, (61,06 ‰/0000 vs. 84,57 ‰/0000 respectivamente) no constatándose diferencias significativas entre los varones (104,96 ‰/0000 vs. 105,89 ‰/0000).
- El diferente efecto estructural que se constata entre varones y mujeres "Italianos", queda para un análisis de contenido más demográfico y por lo tanto excede los objetivos de este trabajo.
- La mortalidad de las mujeres es menor que la de los varones en ambas poblaciones siendo esta diferencia de mayor magnitud en la población de "Italianos" que la de "Argentinos".

Mortalidad por país de nacimiento y grandes grupos de edad

Como hemos podido apreciar, las tasas brutas estandarizadas difieren entre "Italianos", "Argentinos" e "Ítalo-Argentinos". Analicemos ahora las tasas de mortalidad desagregadas por grandes grupos de edad,

Cuadro 2. Tasas brutas de mortalidad, observada y estandarizada por País de Nacimiento y sexo. Año 2000.

| Sujetos | Tasas | | | | | |
|--------------------|-----------|---------|---------------|---------|--------------------|---------|
| | Observada | | Estandarizada | | Efecto estructural | |
| | Varones | Mujeres | Varones | Mujeres | Varones | Mujeres |
| "Italianos" | 100.76 | 94.60 | 104.96 | 61.06 | -4.02 | 33.54 |
| "Argentinos" | 66.80 | 52.82 | 105.89 | 84.57 | -39.09 | -31.75 |
| "Ítalo-Argentinos" | 455.62 | 343.41 | 164.47 | 122.36 | 291.15 | 221.05 |

intentando conocer cual es el comportamiento de estas tasas en cada grupo de edad y en cada una de las poblaciones investigadas. Para el logro de este objetivo hemos construido el Cuadro 3 y el Gráfico 5.

En el Cuadro 3 observamos que, gran parte de las diferencias observadas en las tasas brutas estandarizadas se producen en los rango de edades que van de 1 a 34 años. Si bien se observan diferencias en los grupos de edad de 35 hasta 80 y más años estas diferencias no tienen la magnitud e intensidad que se aprecia en las primeras.

Para poder comprender con mayor claridad la magnitud de estas diferencias recurrimos a las relaciones que hay entre las distintas tasas. Si tomamos como base a la tasa de mortalidad de los “Italianos” en el grupo de edad de 1-14 años, tenemos que por cada punto de mortalidad de “Italianos” tenemos 2,26 puntos de mortalidad de “Argentinos”, esto es de 1: 2,26. Si la

Cuadro 3. Tasas estandarizadas por grandes grupos de edad⁶ y país de nacimiento. Año 2000.

| Edad | Italianos | Argentinos | Ítalo-Argentinos |
|--------------|--------------|--------------|------------------|
| 1-14 | 1,51 | 3,42 | 62,39 |
| 15-34 | 5,90 | 9,71 | 100,29 |
| 35-59 | 25,84 | 43,11 | 50,87 |
| 60-79 | 190,98 | 241,59 | 256,50 |
| 80 y más | 1.002,94 | 993,44 | 1.155,17 |
| Total | 79,14 | 94,91 | 142,79 |

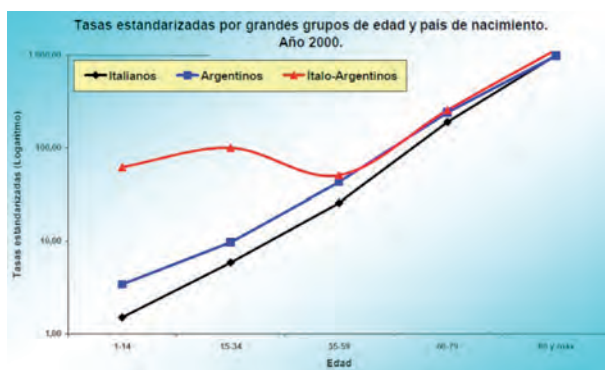


Gráfico 5. Tasas estandarizadas por grandes grupos de edad y país de nacimiento. Año 2000.

relación se establece con los “Ítalo-Argentinos” esta es de 1: 41,32.

Si se establecen las mismas relaciones en el grupo de edad de 15-34 años, tenemos que la relación “Italianos” vs. “Argentinos” es de 1:1,65, si la relación es con los “Ítalo-Argentinos”, tenemos que la misma es de 1:16,99.

Como puede observarse en el Cuadro 3 las tasas más extremas para estos grupos de edad corresponden a “Ítalo-Argentinos”. En el resto de los grupos de edad (35 a 80 o más años) las relaciones y por ende las diferencias son menos extremas que en las edades jóvenes, fundamentalmente si la comparación se realiza contra los “Ítalo-Argentinos”.

Para apreciar con más detenimiento estas diferencias hemos construido el Gráfico 5.

Gráfico 5 se puede apreciar con más claridad estas diferencias. Para ello no hemos valido de un gráfico de escala semi-logarítmica. Este tipo de gráfico tiene la particularidad, comparado con el de escala aritmética, que muestra con mayor claridad las diferencias relativas. En un gráfico convencional (escala Aritmética) se aprecia, en forma visual, las diferencias absolutas, mientras que en un grafico semi-logarítmico, lo que se aprecia son las diferencias relativas.

En un gráfico aritmético, un punto que esta 5 unidades arriba de otro aparecerá a la misma distancia independientemente de que se esté pasando de por ejemplo, 5 a 10 o de 200 a 205, pero un cambio de 5 a 10 significa un aumento proporcionalmente mayor (un 100% de aumento), mientras que si el cambio es de 200 a 205, el incremento relativo es de apenas un 2.5%.

Análisis similares podrían realizarse si se estratifica teniendo en cuenta la edad y el sexo. El Cuadro 4, y el Gráfico 6 nos permite apreciar las diferencias.

Después de lo observado en los párrafos anteriores podríamos concluir que:

- Existen diferencias entre las tasas de mortalidad en los distintos grupos de edad.
- Estas diferencias se presentan con mayor magnitud en los grupos de edad más jóvenes, eso es en las edades que van de 1 a 34 años.
- Las diferencias extremas que se observan en las tasas de los “Ítalo-Argentinos”, en estos grupos de edad (1 a 34 años), con respecto a los “Italianos” y los “Argentinos”, podrían deberse a la falta

Cuadro 4. Tasas estandarizadas por grandes grupos de edad, país de nacimiento y sexo. Año 2000

| Edad | Italianos | | Argentinos | | Ítalo-Argentinos | |
|--------------|---------------|--------------|---------------|--------------|------------------|---------------|
| | Varones | Mujeres | Varones | Mujeres | Varones | Mujeres |
| 1-14 | 1,63 | 1,38 | 3,77 | 3,04 | 35,41 | 90,63 |
| 15-34 | 8,63 | 3,08 | 13,86 | 5,46 | 156,28 | 43 |
| 35-59 | 34,17 | 17,72 | 56,96 | 29,66 | 59,29 | 42,7 |
| 60-79 | 266,54 | 133,43 | 328,95 | 172,46 | 349,98 | 182,54 |
| 80 y más | 1.257,07 | 878,73 | 1.194,90 | 891,29 | 1.329,24 | 1.066,90 |
| Total | 104,96 | 61,06 | 105,89 | 84,57 | 164,47 | 122,36 |

de estabilidad en estas tasas, ya que han sido calculadas en una población con un escaso número de individuos, como ya observáramos al analizar las estructuras de las distintas poblaciones.

- El mismo fenómeno se observa cuando las tasas se estratifican por sexo.

Fin de la primera parte

Esta primera parte será seguida por otras dos, con los siguientes subtítulos:

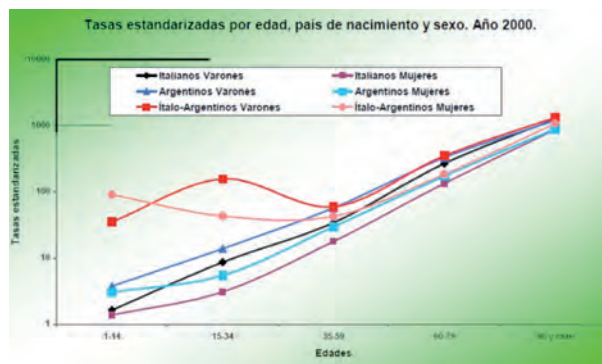
Parte 2:

Estadísticas analíticas con enfoque en tipos de enfermedades

Parte 3:

Actualización del estudio en base a los actuales repertorios estadísticos italianos y argentinos - evolución de las enfermedades

Si ringraziano i Dott. Massimo Musicco (CNR, Istituto di Tecnologie Biomediche Avanzate, Milano, Italia), Silvano Cristina (IRCCS Mondino, Pavia, Italia), il Prof. Pasqualino Potenza (Ospedale Italiano di Buenos Aires, Argentina), il Dott. Rodolfo Borghese (COMITES, Cordoba, Argentina), la Profesora Lucia Maria Bonomi (Università Nazionale di Cordoba, Argentina) e l'Ing. Juan Mosca† (Ospedale Italiano di Buenos Aires, Argentina) per la loro fondamentale collaborazione in fase di avvio del progetto qui presentato.

**Gráfico 6.** Tasas estandarizadas por edad, país de nacimiento y sexo. Año 2000.

Referencias

1. Dirección de estadísticas e información de salud: *Estadísticas vitales. Información básica. Años 1998, 1999, 2000, 2001*. Serie 5 – Números 42, 43, 44 y 45. Programa Nacional de Estadísticas de Salud, Ministerio de Salud. Buenos Aires, Argentina.
2. Indec, (1993): *Censo nacional de población y viviendas 1991*. Ministerio de Economía. Buenos Aires, Argentina.
3. Indec, (2004): *Censo nacional de población y viviendas 2001*. Ministerio de Economía. Buenos Aires, Argentina.
4. Istat, (2004): “La mortalità per causa nelle regioni italiane. Anni 2000 e 2002”. A cura di Frova, Luisa e Marilena Pappagallo. Roma: Istat 2004 (Collana Informazioni n.11) http://www.istat.it/dati/catalogo/20040728_00/
5. Istat (2001): “Rilevazione Istat sulla popolazione residente in italia per sesso, anno di nascita e stato civile (POSAS)” <http://demo.istat.it/>
6. Istat (1992) “Censimento Istat del 1991 in Italia.”
7. Pappagallo, M (2004): “Sanità e assistenza” Istat, Direzione centrale per le statistiche e le indagini sulle istituzioni sociali (DCIS), Servizio, Unità operativa “Cause di morte”, Roma.
8. OMS/OPS. (1999) *Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-10)* Organización Panamericana de la Salud.
9. Pérez, C. (2001) *Técnicas estadísticas con SPSS*. Prentice Hall. Madrid, España.

Long-term stress impact on health and well-being from diabetes to psychosis

Sofia Nobre¹, Florencio Vicente Castro²

¹ University of Oporto - Portugal; ² University of Extremadura, Badajoz - Spain

Abstract. This research aimed to examine the impact of traumatic experience and long-term stress exposure for the development of Diabetes and psychopathological symptomatology, with a sample of 312 individuals from Portuguese nationality, with PTSD or PTSD Secondary diagnosis, traumatic experience or prolonged stress exposure, aged between 29 and 93 years old, 67% males and 33% females, previously to the stress/trauma occurred were healthy individuals and without physiological and/or psychological family pathology history. We find evidence that individuals with PTSD diagnosis can be more susceptible to develop Diabetes, finding in accordance with systematic scientific review about stress impacts, and individuals exposed to long-term stress or traumatic experience with Diabetes or deregulation of cortisol and glucose metabolism systems are more susceptible to Psychosis and/or Paranoid Ideation development.

Key words: stress, PTSD, diabetes, psychosis, paranoid ideation, psychotic disorder

IMPATTO DELLO STRESS A LUNGO TERMINE SU SALUTE E BENESSERE: DAL DIABETE ALLA PSICOSI

Riassunto. Questa ricerca mira a esaminare l'impatto dell'esperienza traumatica e l'esposizione allo stress a lungo termine per lo sviluppo del diabete e sintomi psicopatologici, con un campione di 312 individui di nazionalità portoghese, affetti da disturbo da stress post-traumatico o PTSD, esperienza traumatica o stress prolungato, di età tra i 29 e 93 anni, di cui il 67% degli uomini e il 33% donne che prima dello stress/trauma prodotto erano sani e senza storia di patologia familiare. Abbiamo trovato che le persone con diagnosi di PTSD possono avere più probabilità di sviluppare il diabete, dato confermato da una revisione sistematica scientifica sugli effetti dello stress. Gli individui esposti a stress a lungo termine o a una esperienza traumatica con diabete o deregolamentazione del cortisolo e i sistemi di metabolismo del glucosio sono più suscettibili allo sviluppo di psicosi e/o ideazione paranoide.

Parole chiave: stress, PTSD, diabete, psicosi, ideazione paranoide, disturbo psicotico

IMPACTO DEL ESTRÉS A LARGO PLAZO EN LA SALUD Y EL BIENESTAR: DE LA DIABETES A LA PSICOSIS

Resumen. Esta investigación tuvo como objetivo examinar el impacto de la experiencia traumática y la exposición al estrés a largo plazo para el desarrollo de Diabetes y la sintomatología psicopatológica, con una muestra de 312 individuos de nacionalidad portuguesa, con trastorno de estrés postraumático o trastorno de estrés postraumático, experiencia traumática o exposición prolongada al estrés, edad entre los 29 y 93 años de edad, el 67% de los hombres y el 33% de las mujeres, antes del estrés/trauma producido eran individuos sanos y sin antecedentes de patología familiar fisiológica y/o psicológica. Encontramos evidencia de que las personas con diagnóstico de PTSD pueden ser más susceptibles de desarrollar diabetes, encontrando de acuerdo con una revisión científica sistemática sobre los impactos del estrés, y las personas expuestas a estrés a largo plazo o experiencia traumática con diabetes o desregulación del cortisol y los sistemas de metabolismo de la glucosa son más susceptible de desarrollo de Psicosis y/o Ideación Paranoide

Palabras clave: estrés, PTSD, diabetes, psicosis, ideación paranoica, trastorno psicótico

Stress BIG Fives

About Stress

1 - Stress is a normal feeling and it affects everyone.

Everyone feels stressed from time to time. Stress is a feeling of emotional or physical tension. It can come from any event or thought that makes one feel frustrated, angry, or nervous. Stress is a body's reaction to a challenge or demand, is how the brain and body respond to any demand. Every type of demand, such as exercise, work, school, major life changes, or traumatic events, can be stressful.

2 - Stress can provide energy and protection, therefore not all stress is bad.

All animals have a stress response. Stress can even be life-saving in some situations. In response to danger, your body prepares to face a threat or flee to safety. In these situations, the body reacts to stress by releasing hormones. These hormones make one's brain more alert, cause muscles to tense, increases the pulse and breathe faster, the brain uses more oxygen and increases activity – all functions aimed at survival. Stress can motivate people to prepare or perform, like when they need to take a test or interview for a new job. In the short term, these reactions are positive because they can help handle the situation that is causing stress. This is the body's way of protecting itself. In short bursts, stress can be positive, providing energy, such as when it helps avoiding danger or meet a deadline or doing something exciting. It's when stress lasts for a long time that it may harm health.

3 - There are different types of stress, all of which carry physical and mental health risks.

A stressor may be a one time or short-term occurrence, or it can be an occurrence that keeps happening over a long period of time.

Health problems can occur if the stress response goes on for too long, such as when the source of stress is constant, or if the response continues after the danger has subsided.

There are two main types of stress:

a) Acute stress.

Everyone has acute stress at one time or another. This is short-term stress that goes away quickly. One can feel it when slam on the brakes, have a fight with a partner, or ski down a steep slope. It helps managing dangerous situations. It also occurs when doing something new or exciting.

b) Chronic stress lasts for a longer period of time.

Any type of stress that goes on for weeks or months is chronic stress. Chronic stress can cause both physical and mental harm. With chronic stress, those same life-saving responses in your body can suppress immune, digestive, sleep, and reproductive systems, which may cause them to stop working normally.

Examples include:

- i) Routine stress related to the pressures of work, family, and other daily responsibilities – may be the hardest type of stress to notice at first, because the source of stress tends to be more constant than in cases of acute or traumatic stress, the body gets no clear signal to return to normal functioning. There's a risk to become so used to chronic stress that one can't realize it is a real problem and so not managing stress would increase health risk. Over time, continued strain on the body from routine stress may contribute to serious health problems, such as heart disease, high blood pressure, diabetes, and other illnesses, as well as mental disorders like depression or anxiety;
- ii) Stress brought about by a sudden negative change, such as losing a loved one, divorce, illness or losing a job;
- iii) Traumatic stress, examples include a major accident, war, assault, or a natural disaster. This type of stress can cause Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD). The body stays alert, even though there is no danger.

Over time, it puts health at risk, including: High blood pressure; Heart disease; Diabetes; Obesity; Depression or anxiety; Skin problems, such as acne or eczema; Menstrual problems; and if already having a health condition, chronic stress can make it worse. People under chronic stress are prone to more frequent and severe viral infections, such as the flu or common cold. Vaccines, such as the flu shot, are less effective for them.

4 - Different people, different feelings, different effects, different coping.

Different people may feel stress in different ways. Some people may cope with stress more effectively or recover from stressful events more quickly than others. It's important to know self-limits when it comes to stress, so more serious health effects can be avoided.

5 - Stress symptomatology

Stress can cause many types of physical and emotional symptoms. Stress symptoms can affect body, thoughts and feelings, and behavior:

a) body - frequent aches and pains as headache, muscle tension, chest pain, stiff jaw or neck, diarrhea or constipation, upset stomach, sleep problems, forgetfulness, fatigue, change in sex drive, weight loss or gain,

b) mood - anxiety, restlessness, lack of energy, motivation or focus, feeling overwhelmed, irritability or anger, sadness or depression,

c) behavior - overeating or undereating, angry outbursts, drug or alcohol abuse, tobacco use, social withdrawal, exercising less often (1-5).

Managing Stress

The effects of stress tend to build up over time. Taking practical steps to manage stress can reduce or prevent these effects. Exploring stress management strategies can have numerous health benefits, as sleeping and eating healthy, avoiding tobacco use, excess caffeine and alcohol intake, and the use of illicit substances, regular physical activity, relaxation techniques, such as deep breathing, meditation, yoga, tai chi or getting a massage, keeping a sense of humor, socializing with family and friends, setting aside time for hobbies and pleasant activities, as aiming to find other active ways to manage your stress.

Inactive ways to manage stress, such as watching television, surfing the Internet or playing video games may seem relaxing, but they may increase stress over the long term.

1 - Learn to recognize oneself signs of stress and identify the stressors.

Everyone feels stress in a different way (get angry or irritable, lose sleep, or have headaches or stomach

upset) and situations that cause stress, called stressors, can be identifiable. The stressors could be family, work, relationships, money or health vulnerabilities. Once known what signals to look for and once identified where stress is coming from, the individual can come up with ways to deal with stressors and can start to manage it.

2 - Learn to say no.

If the stress comes from taking on too much at home or work, learn to set limits.

3 - Acceptation.

Accept that some things can't be changed allows to let go and not get upset. For instance, the impossibility to change the fact to have to drive during rush hour (if impossible to find a new route or to leave home early enough to miss the traffic jams), an individual can look for ways to relax, such as listening to a podcast, news, or music or a book.

4 - Focus in health and pleasure, replacing bad thoughts with good ones, finding healthy stress busters and ways to relax and be happy.

Each time a bad thought is noticed, purposefully think of happily or proudly events, or memorize a poem, prayer, quote or music and use it to replace the bad thought.

Find something enjoyable and doing at least one thing a day that's just for oneself, whether it is reading a book, listening to music, watching a movie, take up a new hobby or class, or volunteer at a hospital or charity, or getting physical activity, as walking, cycling, softball, swimming or dancing, doing it for at least 30 minutes on most days. is one of the easiest and best ways to cope with stress. When an individual exercise, the brain releases neurochemicals that make the body feel good and allows to release frustration.

Practicing relaxation techniques allows to handle daily stress, it helps slow heart rate and lower blood pressure. There are many types, from deep breathing and meditation to yoga and tai chi.

Focus on get enough sleep and eat healthy diet (vegetables, fruits, whole grains, low-fat or nonfat dairy, and lean proteins), is a nutrition for body and mind.

5 - Connect with life.

Connect with loved ones, family and friends can help to cope with stress, to feel better, to forget stress, and confiding in them may also help working out problems, or asking others for help when needed, or join a support group, talk with a health care provider, or a therapist or counselor who can help finding other ways to deal with stress (5, 6).

Stress: major risk factor

When stress occurs, it's like something causes our body to behave as if it were under attack and the body prepares to take action. This preparation is called the fight-or-flight response. In the fight-or-flight response, levels of many hormones shoot up. Their net effect is to make a lot of stored energy – glucose and fat – available to cells. These cells are then primed to help the body get away from danger.

In people who have diabetes, the fight-or-flight response does not work well. Insulin is not always able to let the extra energy into the cells, so glucose (sugar) piles up in the blood (6).

Thus, it's plausible to think that if an individual is exposed to stress for a long period or endure a traumatic event that prolonged its effects long-term, his glucose level would be naturally higher than ordinary people, and therefore it's understandable why chronic stress can cause Diabetes, as explained above.

What is Diabetes

Also called: Diabetes mellitus (DM) is a disease in which blood glucose, or blood sugar, levels are too high.

Glucose comes from the foods we eat, and Insulin is a hormone that helps the glucose get into the cells to give them energy, but when the body fails making or using insulin, the glucose stays in the blood. Over time, without enough insulin and consequently having too much glucose in the blood could cause serious problems.

Diabetes can be managed through healthy eating, physical activity, and blood glucose level should also be supervised and medicine taken if prescribed.

There's different types of Diabetes:

- Type 1 diabetes (also called: Insulin-dependent diabetes, Juvenile diabetes), the pancreas does not make insulin. It happens most often in children and young adults but can appear at any age. It occurs when the immune system, the body's system for fighting infection, attacks and destroys the insulin-producing beta cells of the pancreas. Scientists think type 1 diabetes is caused by genes and environmental factors, such as viruses, that might trigger the disease. Studies such as TrialNet are working to pinpoint causes of type 1 diabetes and possible ways to prevent or slow the disease.

- Type 2 diabetes, the more common type, the body does not make or use insulin well. Usually begins with insulin resistance, a condition in which muscle, liver, and fat cells do not use insulin well. As a result, your body needs more insulin to help glucose enter cells. At first, the pancreas makes more insulin to keep up with the added demand. Over time, the pancreas can't make enough insulin, and blood glucose levels rise.

Is caused by several factors, including lifestyle factors and genes, its higher risk is correlated with age (being older is positively correlated with this type of Diabetes), obesity, family history of diabetes, or do not exercise. The location of body fat also makes a difference: extra belly fat is linked to insulin resistance, type 2 diabetes, as with heart and blood vessel disease.

As in type 1 diabetes, certain genes may make an individual more likely to develop type 2 diabetes. The disease tends to run in families and occurs more often in these racial/ethnic groups: African Americans, Alaska Natives, American Indians, Asian Americans, Hispanics/Latinos, Native Hawaiians, Pacific Islanders. Genes also can increase the risk of type 2 diabetes by increasing a person's tendency to become overweight or obese.

Type 2 diabetes can be delayed or preventable of developing it by making some lifestyle changes. The symptoms of type 2 diabetes appear slowly. Some people do not notice symptoms at all. Having prediabetes also increases the risk of getting type 2 diabetes.

- Prediabetes means that blood sugar is higher than normal but not high enough to be called diabetes.

- Pregnant women can also get diabetes, called Gestational diabetes. Scientists believe Gestational diabetes, a type of diabetes that develops during pregnancy, is caused by the hormonal changes of pregnancy along with genetic and lifestyle factors. Hormones produced by the placenta contribute to insulin resistance, which occurs in all women during late pregnancy. Most pregnant women can produce enough insulin to overcome insulin resistance, but some cannot.

Gestational diabetes occurs when the pancreas can't make enough insulin, as with type 2 diabetes, extra weight is linked to gestational diabetes. Women who are overweight or obese may already have insulin resistance when they become pregnant. Gaining too much weight during pregnancy may also be a factor.

Having a family history of diabetes makes it more likely that a woman will develop gestational diabetes, which suggests that genes play a role. Genes may also explain why the disorder occurs more often in African Americans, American Indians, Asians, and Hispanics/Latinas

- Monogenic diabetes is caused by mutations, or changes in a single gene. These changes are usually passed through families, but sometimes the gene mutation happens on its own. Most of these gene mutations cause diabetes by making the pancreas less able to make insulin. The most common types of monogenic diabetes are neonatal diabetes and maturity-onset diabetes of the young (MODY). Neonatal diabetes occurs in the first 6 months of life. Doctors usually diagnose MODY during adolescence or early adulthood, but sometimes the disease is not diagnosed until later in life.

Genes and Environment: Stress, Cortisol and Glucose

Rebecca Hasson (7) found increasing evidence that the environment we live in plays a bigger role than the genes we're born with. The everyday stresses people face, such as poverty and discrimination – factors that some people live with more than others – may be taking a physical toll. "Type 2 diabetes is a modern epidemic, but an enduring puzzle is why it's spreading faster in some groups than in others. In the United States, 1 in 2 African Americans and Latinos will develop type 2 diabetes in their lifetimes; the risk for

whites is 1 in 3. Researchers once thought genes might account for the dramatic differences. Studies trying to tease out the reasons for disparities in type 2 diabetes risk have also examined factors such as physical activity, nutrition, and family history of diabetes. One reason is a hormone called cortisol. Cortisol puts gas in the body's tank: It tells the body to increase blood glucose, directs cells to resist insulin's signals to absorb and store blood glucose in favor of keeping it available for muscles to burn, and prompts cravings for high-calorie foods. It's released in times of stress to help supply the body with as much energy as possible, as part of the "fight or flight" response to immediate threats. "Cortisol is a biomarker of stress". That's all good, if you're being attacked by a lion and need energy to escape. But other things can trigger cortisol, too. "Those energy substrates are mobilized so you can run away", "But if you don't, or can't run away – you're late for school, someone's pointing a gun at you, you can't pay your bills – you're always in this high-alert situation, whether or not you're conscious of it". When cortisol levels are consistently high but there's no physical activity to buffer the effects of chronic stress, the consequences may contribute to type 2 diabetes. Higher cortisol results in higher insulin resistance, for example, forcing the pancreas to produce more insulin to get a response. With ongoing insulin resistance, the insulin-producing beta cells wear out, causing type 2 diabetes. If we know chronic stress makes people sick, is it possible blacks and Latinos are sicker than whites because they're more stressed? They're more likely to be poor or live in poor neighborhoods, so they're more likely to be exposed to the chronic stressors of poverty—and to cortisol, with all of its negative effects. Exposure to discrimination, too, can be a stressful experience. Overall, ethnic minorities have much higher cortisol levels and exposure than whites" (7, 8, 9, 10).

We must question seriously the impact amplitude of a stressful environment, as discrimination and poverty, as Rebeca Hasson explained above, in the development of Diabetes.

Accordingly, it's understandable that some individuals who endure war theatres or disasters could develop type 2 Diabetes, as some of those individual under those adverse conditions, would have to deal with inadequate levels of cortisol, as also explained above about

chronic stress. Though, some of those would develop stress related Disorders like PTSD, and some of those have high resilience and would completely recover.

Post-traumatic stress disorder (PTSD) and Diabetes

The NIH - National Institute of Mental Health (3) defines “Post-traumatic Stress Disorder (PTSD) as a stress related Disorder and enlighten that anyone, even children, can get PTSD after living through or seeing a traumatic event, such as war, a hurricane, sexual assault, physical abuse, or a bad accident. PTSD makes someone feel stressed and afraid after the danger is over. It affects the person’s life and the people around. PTSD can cause problems like: Flashbacks or feeling like the event is happening again; Trouble sleeping or nightmares; Feeling alone; Angry outbursts; Feeling worried, guilty or sad. PTSD starts at different times for different people. Signs of PTSD may start soon after a frightening event and then continue. Other people develop new or more severe signs months or even years later. Treatment may include talk therapy, medicines or both.”

For instance, Hariri et al (11) declared that not all, but some studies, showed that individuals diagnosed with PTSD have lower (12, 13) cortisol levels than individuals without PTSD.

Wittleveen et al (14) observed PTSD symptom-clusters of intrusion and hyperarousal (in particular sleep disturbances) were associated with lower and higher cortisol levels, respectively.

In accordance, Nowotny et al (15) explained that after acute stress exposition, cortisol and heart rate tend to increase, and are observed high levels of glucose and insulin and a decrease of immune and inflammatory systems that are related with type 2 Diabetes, pointing that psychological stress affects glucose metabolism and inflammatory process.

Comorbidity between diagnoses: a preliminary study

Methodology

We proceeded to the examination of 401 clinical files gathered in therapeutic setting, by the researchers, with personal data codified, guaranteeing the confi-

dentiality of the individuals. From the 401 files, we excluded 89, resulting 312 validated files to examine the impact of traumatic experience and long-term stress exposure for the development of Diabetes and psychopathological symptomatology.

Sample

312 individuals from Portuguese nationality, with PTSD or PTSD Secondary diagnosis, traumatic event experience or prolonged stress exposure, aged between 29 and 93 years old, 67% males and 33% females.

Inclusion Criteria

War veterans, military and safety forces individuals with PTSD diagnosis, traumatic experience or long-term stress exposure, and their wives with PTSD Secondary diagnosis, traumatic experience or long-term stress exposure.

Clinical files had individuals’ statements of being healthy before traumatic event(s) occurred and had not physiological and/or psychological family pathology history.

Exclusion Criteria

44 individuals expressed normal psychophysiological reaction face stress/trauma, having recovering within a month, followed up during 1 year.

15 individuals with psychopathological diagnosis and history of alcohol and illicit drugs abuse, previous stress/trauma exposure.

9 with diabetes family history

21 with absence of traumatic experience or long-term stress exposure

Assessment Protocol

- Specific semi-structured interview with sociodemographic data, health risk behaviors and coping strategies.
- PTSD and Secondary PTSD have been assessed by DSMIV-R PTSD symptomatology
- Psychopathological symptoms of the male individuals have been assessed (it was not possible to

gather significant number of assessments from females) by the Symptom Checklist-90-R (trad. for Portuguese population by Galhardo, Castilho e Pinto-Gouveia, 1999). The SCL-90-R is a self-report instrument containing 90 items, each of them with five response categories from 0 = Not at all, 1 = little, 2 = some, 3 = very to 4 = severe and measures nine dimensions: Somatization, Obsessive Compulsive Disorder, Interpersonal Sensitivity, Depression, Anxiety, Hostility, Phobic Anxiety, Paranoid Ideation, and Psychoticism.

Results and Discussion: can diabetes cause psychosis?

Our study revealed that 35% of male individuals (ages between 31 and 88 years old) developed type 2 Diabetes, and 42% of female individuals (ages between 33 and 86) developed type 2 diabetes and one developed Gestational Diabetes in her second gestation (first normal, military individual, not an overweight individual).

In addition, we find that 47% of the male individuals that developed type 2 Diabetes, concomitantly expressed higher number of psychopathological symptoms for Psychoticism and/or Paranoid Ideation compared to the other dimensions, and we want to underline that this sample of individuals with Diabetes didn't have alcohol or illicit drugs abuse history (7% of the general sample admitted alcohol and illicit drug abuse, after stress/trauma occurred). Yet, they remained under psychopharmacological medication for more than 10 years, as a treatment to relieve PTSD symptomatology and that could have been the explanation.

Accordingly, NIH (1) explained that sometimes certain medicines can harm beta cells or disrupt the way insulin works. These include: niacin (a type of vitamin B3), certain types of diuretics (also called water pills anti-seizure drugs), psychiatric drugs, drugs to treat human immunodeficiency virus (HIV), pentamidine (a drug used to treat a type of pneumonia), glucocorticoids – medicines used to treat inflammatory illnesses such as rheumatoid arthritis, asthma, lupus, ulcerative colitis and Post-traumatic stress disorder (16), anti-

rejection medicines and Statins (which are medicines to reduce “bad” cholesterol levels) can slightly increase the chance that you'll develop diabetes.

Nonetheless, we can contribute to enlighten if Diabetes could have been due to glucocorticoids treatment, even if we couldn't verify if the participants were under glucocorticoids treatment, as our sample manifested later treatment, because the majority become aware of the opportunity and necessity of PTSD treatment decades after the traumatic exposure, and so initiated treatments later in life, and after Diabetes awareness and treatment. Therefore, is mostly unlikely that glucocorticoids could have cause Diabetes.

This finding is particularly insightful and led us to ask if Diabetes could be at the origin of psychotic disorders. Meaning that our study puts on evidence the same doubt: what come first, Psychotic Disorder or irregular glucose metabolism?

Since XIX century, science had evidence that individuals with psychotic disorders, particularly schizophrenia had higher risk to develop type 2 diabetes mellitus, so it could have been the Psychoticism or Paranoid Ideation that had led to Diabetes development.

Though, Chouinard et al (17) pointed that there is increasing evidence that patients display glucose metabolism abnormalities before significant antipsychotic medication exposure, and the findings suggest that familial abnormal glucose metabolism or a primary insulin signaling pathway abnormality is related to risk for psychosis, independent of disease expression and treatment effects.

Therefore, even if medication could have been the explanation for Psychotic Disorders development, 71% under psychiatric medication over 10 years didn't develop it, suggesting that it is conceivable that deregulation of cortisol and glucose metabolism systems could be at the foundation of Psychotic emergence, in accordance with Chouinard et al (17).

So, it's conceivable that Diabetes can boost Psychoticism and Paranoid Ideation, due to glucose metabolism system deregulation.

Even though, 6% of the sample without Diabetes expressed also higher number of psychopathological symptoms for Psychoticism and Paranoid Ideation, that can be explained by the severity of trauma experience, or lack of knowledge of Diabetes condition.

In fact, we must add that from our sample assessment reports, it seems that Diabetes come first, previously psychotic symptomatology, and after devastating stress or PTSD (even if participants weren't aware of their stress damages or PTSD condition), as participants only had acknowledged, of psychotic symptomatology later on life (like PTSD), after Diabetes installed. But it could also nothing to do with Diabetes and be explained by the hormonal system and natural transformation of aging, as an additional risk factor of psychopathology development, though, it would just be a great coincidence in a quite significant number of trauma/stress exposed individuals with the same health condition of Diabetes.

Final considerations

Brief movie: stress attacks, the hormone of stress, cortisol, orders the body to produce more glucose, no activity of "fight or flight", the body remains vigilant, stressed, dangerously alert though inactive, with high cortisol and blood glucose levels, after a long period of higher cortisol levels, and inaction, cortisol becomes discredited, and get lower, but glucose still wants to remain alert, and protect its store of energy, in case of need, because stress remains, even if cortisol don't seems to realize it, and that's another factor to enforce the champ battle, as it could be resting or injured, and in need of help, so more sugar, more energy stored, and so this battle fallen champ translates a good scenario for Diabetes development.

But why high blood sugar levels or increased stored energy can cause Psychotic Disorders remains unclear to us. Though, this study points that Diabetes for itself it's improbable to cause Psychotic Disorders, but long-term Stress seems to be the great trigger and master.

Individuals with PTSD, we had learned that their cortisol levels are usually lower than in healthy individuals, though, paradoxically, a good percentage, as our sample suggests, would develop Diabetes, perhaps the above scenario, could be not a fantasy but an equation that could be written by long-term stress galvanizing the emergence of Diabetes and their function the emergence of Psychotic Disorders.

In a romantic or philosophical perspective – as science has not yet enlighten us, calling for romantic and philosophical wisdom is one of the best formulae to unlock the chain of science and make pertinent questions, the primordial key of science – as in our designed scenario, it seems the attempt of the body to recover homeostasis, diabetic individuals can be trying to save sugar in their bodies as the world had stolen the sweetness of life from them. If the bitterness of prolonged stress or traumatic experience can cause the development of PTSD, it could be due to the efforts of the individual, by means of inadequate coping strategy, trying to reach oblivion and emotional distance from the adverse event(s) and, at the same time, trying to save the essential endogenous sweetness to survive and recover. But as an inadequate strategy, the sugar transforms in bitter Diabetes and then it becomes essential greater measure for oblivion and distance, that could enthusiastically be provided by the dissociative or fracturing "skills" of a psychotic disorder. Resuming: Stress/trauma can cause PTSD that can cause Diabetes that provide inadequate and additional tools to reach oblivion and distance from the hurtful reality and can cause Psychotic Disorders. That could be a scenario that our study does not guarantee but point it.

Limitations and suggestions

Even if we can't confirm, we can point a causality effect, and we vehement hope further research address it, as it could unveil new therapeutic models for psychotic and stress related disorders, as well the development of new psychopharmacological treatments. Also, further studies on this subject are needed to confirm that Stress is a major risk factor among other risk factors, as high blood pressure, cholesterol, LDL (Low Density Lipoprotein, "bad cholesterol"), triglycerides or smoking, drugs or alcohol abuse, overweight and lack of exercise, to develop severe diseases as Diabetes or cardiovascular diseases, as it is also postulated by science that Stress itself is the source of those risk factors.

Therefore, preventing Stress should result more efficient rather than working on preventing all the other factors. Meaning, preventing the source, the odds of achieving success increases exponentially.

So, it urges to seriously create policies programs of Stress management and resilience's categories training, as advised Lopez, A. (18).

We firmly suggest the creation of Resilience training programs, aiming to prevent related Stress Disorders, PTSD and Psychotic Disorders.

At this purpose, Roberts et al (19), with the objective to examine the efficacy of multiple session early psychological interventions commenced within three months of a traumatic event, aimed at preventing PTSD, they tested a diverse range of psychological interventions, with a sample of 941 participants, and did not find any evidence to support the use of an intervention offered to everyone and concluded that no psychological intervention can be recommended for routine use following traumatic events and that multiple session interventions, like single session interventions, may have an adverse effect on some individuals. The clear practice implication of this is that, at present, multiple session interventions aimed at all individuals exposed to traumatic events should not be used. Further, better designed studies that explore new approaches to early intervention are now required.

Reason why we suggest a Resilience interventional model, considering idiosyncratic differences, to better adequate the necessary resilience skills to face stressful or traumatic events, focusing on inclusive models, recognizing the importance of adequate integration of any individual in a community (7, 19), and essentially focusing on individuals more susceptible to face adversity, like safety and military forces, caregivers and also minority communities, more vulnerable to stress exposure, due to factors as poverty or discrimination based on sexual orientation, ethnicity, age or gender.. Resilience training models are still being mostly directed to empowerment training programs and personal development or coaching, not quite applicable in the domains to prevent stress or stress related disorders treatment as pointed by Lopez (18) as a major contribute.

And with the objective to assess whether the combination of psychological therapy and pharmacotherapy provides a more efficacious treatment for PTSD than either of these interventions delivered separately, Hetrick et al (20) concluded there is not enough evidence available to support or refute the effectiveness of

combined psychological therapy and pharmacotherapy compared to either of these interventions alone. Further large randomised controlled trials are urgently required.

Amos et al (21) considering previous reviews had shown that talking therapy (cognitive behavioural therapy CBT) is effective in preventing PTSD, they intended to be the first reviewing medication as a preventative treatment for PTSD, thus, with a total of 345 adults who had experienced traumatic events but did not have a diagnosis of PTSD at the time of starting medication and with the objective to assess the effects of pharmacological interventions for the prevention of PTSD in adults following exposure to a traumatic event, they concluded that there is moderate quality evidence for the efficacy of hydrocortisone for the prevention of PTSD development in adults, and they found no evidence to support the efficacy of propranolol, escitalopram, temazepam and gabapentin in preventing PTSD onset. Thus, there is no sufficient evidence yet to recommend any medication as a preventative treatment for PTSD. Further research is necessary in order to determine the efficacy of pharmacotherapy in preventing PTSD and to identify potential moderators of treatment effect.

And with the objective to assess the effects of psychological therapies in preventing PTSD and associated negative emotional, behavioural and mental health outcomes in children and adolescents who have undergone a traumatic event, Gillies et al (22), with a total of 6201 participants, considered cognitive behavioral therapy (CBT), family therapy, eye movement desensitisation and reprocessing (EMDR), narrative therapy, psychoeducation, supportive therapy, psychodynamic therapy, exposure therapy, practiced alone or in association or in comparison or both (in association and comparison), delivered individually or group therapy. There were no studies which compared psychological therapies to drug treatments. They conclude, that the meta analyses in this review provided some evidence for the effectiveness of psychological therapies in prevention of PTSD and reduction of symptoms in children and adolescents exposed to trauma for up to a month, as well, there was moderate quality evidence that cognitive behavioral therapy (CBT) might be more effective in reducing symptoms of PTSD compared to other

psychological therapies for up to a month, however there was no evidence for the effectiveness of psychological therapies beyond one month (23).

With this knowledge, we propose that Resilience interventional model follow the constructionist approach, integrating the different contributes of psychological therapies in order to promote and work the different categories that contribute to the development or strengthening of the resilience of an individual, considering all the categories, in any form of therapeutic delivery: self-esteem and self-confidence, empathy, altruism, faith, internal locus of control, creativity, initiative and dynamism, planification and realistic objectives, sense of humor, optimism, patience, sense of commitment, proud, tenacity, autonomy and independence, frustration and negative emotions tolerance, ability to establish affective and secure relationships, ability to recognize opportunities and alternatives and adaptability to change (24).

References

1. NIH-National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney (2016). in <https://medlineplus.gov/diabetes.html>, assessed April 4, 2018.
2. MEDLINE (2016a) in <https://medlineplus.gov/ency/patientinstructions/000874.htm>, assessed April 5, 2018.
3. MEDLINE (2016b) in <https://medlineplus.gov/posttraumaticstressdisorder.html>, assessed April 5, 2018.
4. MEDLINE (2018a) in <https://medlineplus.gov/ency/article/003211.htm>, assessed April 4, 2018.
5. MEDLINE (2018b) in <https://medlineplus.gov/ency/article/001942.htm>, assessed April 3, 2018.
6. American Diabetes Association (2013) in <http://www.diabetes.org/living-with-diabetes/complications/mental-health/stress.html>, assessed April 5, 2018
7. Hasson RE, Adam TC, Pearson J, Davis JN, Spruijt-Metz D, Goran MI (2013). Sociocultural and Socioeconomic Influences on Type 2 Diabetes Risk in Overweight/Obese African-American and Latino-American Children and Adolescents. *Journal of obesity* in <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3666294/>
8. Curry A (2016). The Connection Between Stress and Type 2. Could the body's natural reaction to stress play a role in type 2 diabetes risk? in http://www.diabetesforecast.org/2016/mar-apr/stress-type-2.html?loc=dorg_recentadv
9. Curry A (2017). The Depression Connection. Diabetes and depression are linked. Could stress be the culprit? *Diabetes Forecast* in <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29446884>.
10. Adam TC, Hasson RE, Ventura EE, Toledo-Corral C, Le KA, Mahurkar S, Lane CJ, Weigensberg MJ, Goran MI (2010). Cortisol is negatively associated with insulin sensitivity in overweight Latino youth. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 95: 4729-4735
11. Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A, Kolachana BS, Fera F, Goldman D, Weinberger DR (2002). Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science*.297:400-403.
12. Yehuda R (2004). Risk and resilience in posttraumatic stress disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry* 65 Suppl 1:29-36.
13. Yehuda R, Golier JA, Tischler L, Harvey PD, Newmark R, Yang RK, Buchsbaum MS (2007). Hippocampal volume in aging combat veterans with and without post-traumatic stress disorder: relation to risk and resilience factors. *Journal of Psychiatric Research* 41(5):435-45.
14. Wittlevén AB, Huizink AC, Slottie P, Bramsen I, Smid T, van der Ploeg HM (2010). Associations of cortisol with posttraumatic stress symptoms and negative life events: a study of police officers and firefighters. *Psychoneuroendocrinology* 35(7):1113-8.
15. Nowotny B, Cavka M, Herder C, Löffler H, Poschen U, Joksimovic L, Kruse J (2010). Effects of acute psychological stress on glucose metabolism and subclinical inflammation in patients with post-traumatic stress disorder. *Hormone and Metabolic Research* 42(10): 746-53.
16. Quervain DJ, Margraf J (2008). Glucocorticoids for the treatment of post-traumatic stress disorder and phobias: a novel therapeutic approach. *European Journal of Pharmacology*. 583(2-3):365-71.
17. Chouinard VA, Henderson DC, Dalla Man C, Valeri L, Gray BE, Ryan KP, Cypess AM, Cobelli C, Cohen BM, Öngür D (2018). Impaired insulin signaling in unaffected siblings and patients with first-episode psychosis. *Mol Psychiatry*. doi:10.1038/s41380-018-0045-1.
18. Lopez A (2011). Posttraumatic stress disorder and occupational performance: building resilience and fostering occupational adaptation. *Work*.38 (1):33-8.
19. Roberts NP, Kitchiner NJ, Kenardy J, Bisson JI. Multiple session early psychological interventions for the prevention of post-traumatic stress disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. A - rt. No.: CD006869. DOI: 10.1002/14651858.CD006869.pub2
20. Hetrick SE, Purcell R, Garner B, Parslow R (2010). Combined pharmacotherapy and psychological therapies for post-traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Art. No.: CD007316. DOI: 10.1002/14651858.CD007316.pub2. Link to Cochrane Library. [PubMed]
21. Amos T, Stein DJ, Ipser JC. Pharmacological interventions for preventing post-traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 7. Art. No.: CD006239. DOI: 10.1002/14651858.CD006239.pub2.
22. Gillies D, Maiocchi L, Bhandari AP, Taylor F, Gray C,

- O'Brien L (2016). Psychological therapies for children and adolescents exposed to trauma. Cochrane Database of Systematic Reviews. Issue 10. Art. No.: CD012371. DOI: 10.1002/14651858.CD012371.
23. Bellini B, Bruni O, Cescut A, De Martino S, Lucchese F, Guidetti V (2011). Managing Sleep Disorders In Children: Which Is The Best Strategy?. Georgian Medical news, vol. 196-197, ISSN: 15120112, p. 73-83.
24. Nobre S, Esteves F, Vicente Castro F (2013). Estudo exploratório em desenvolvimento – A Resiliencia e satisfação com a vida na adversidade as catecolaminas do novo paradigma. International Journal of Developmental and Educational Psychology INFAD Revista de Psicología, Nº1-Vol.2, 2013. ISSN: 0214-9877, pp: 569-58.

Técnicas de integración multisensorial en neurorehabilitación: El uso de la Realidad Virtual cómo herramienta terapéutica

Marta Matamala-Gomez^{1,2}, Roberto De Icco^{1,2}, Micol Avenali^{1,2}, Francesca Balsamo^{1,2}

¹Department of Neurology and Neurorehabilitation, IRCCS Mondino Foundation, Pavia, Italy; ²Department of Brain and Behavioral Sciences, University of Pavia, Pavia, Italy

Resumen. El presente artículo pretende hacer una breve revisión de las diferentes técnicas de integración multisensorial en rehabilitación utilizando principalmente el feedback visual y que han llevado a la implementación de la realidad virtual como herramienta terapéutica. Actualmente, la realidad virtual está adquiriendo un papel importante en el campo de la rehabilitación, y en específico en el campo de la neurorehabilitación para el tratamiento de alteraciones motoras, cognitivas y síndormes dolorosos. Sin embargo, todavía es una icógnita cual es la manera más efectiva de aplicarla y que pacientes se pueden beneficiar en mayor grado de ella.

Palabras clave: técnicas de integración multisensorial, realidad virtual, entrenamiento mental.

MULTISENSORY INTEGRATION TECHNIQUES IN NEUROREHABILITATION: THE USE OF VIRTUAL REALITY AS A REHABILITATION TOOL

Abstract. This article aims to briefly review the different multisensory integration techniques by using visual feedback in rehabilitation that had led to the use of virtual reality as a rehabilitation tool. Today, virtual reality is taking a key role in the field of rehabilitation, especially in the field of neurorehabilitation, to treat motor, cognitive and pain disorders. However, it is unknown which is the best way to conduct this therapy and which kind of patients may get greater benefit from such therapy.

Key words: multisensory integration techniques, virtual reality, mental trainings

TECNICHE MULTISENSORIALI IN NEURORIABILITAZIONE: L'UTILIZZO DELLA REALTÀ VIRTUALE COME STRUMENTO RIABILITATIVO

Riassunto. Questo lavoro ha come obiettivo quello di fare una breve revisione sulle diverse tecniche d'integrazione multisensoriale in riabilitazione che usano principalmente il feedback visivo e che hanno portato all'utilizzo della realtà virtuale come strumento terapeutico. Attualmente, la realtà virtuale sta assumendo un ruolo importante nell'area della riabilitazione, particolarmente nell'area della neuroriabilitazione per il trattamento di disturbi motori, cognitivi e nelle sindromi dolorose. Tuttavia, non è ancora chiaro quale sia il modo più efficace di applicazione e quali pazienti potrebbero avere maggiori vantaggi.

Parole chiave: tecniche d'integrazione multisensoriale, realtà virtuale, allenamento mentale

Introducción

La Realidad Virtual (RV), es normalmente descrita como una ‘realidad’ que es ‘virtual’. Esta afirmación hace referencia al hecho de que cualquier situación que ocurra en el mundo real, puede ser programada para que ocurra dentro de un entorno virtual (1). De hecho, la realidad virtual ofrece la oportunidad de crear un entorno virtual con las mismas características de un escenario real en el cual los participantes tienen la posibilidad de percibir todos los detalles de las acciones que suceden en dicho escenario mediante la integración de diferentes ‘inputs’ sensoriales. Siguiendo con esta afirmación, es sabido que mediante la integración de diferentes ‘inputs’ sensoriales como la visión, el sonido, el tacto, la fuerza, el gusto y el olfato los cuales se combinan entre sí mediante procesos ‘bottom-up’ (sistema nervioso periférico al central) y ‘top-down’ (sistema nervioso central al periférico) basándose en las experiencias sensoriales vividas anteriormente, somos capaces de crear una representación coherente y consciente del entorno que nos rodea. Asimismo, en lo referente a los sistemas de realidad virtual (RV), el protagonista es el ‘input’ sensorial de la vista aunque en algunas ocasiones dichos sistemas pueden incluir también sonido, así como algún tipo de feedback táctil (2). Aún así, en los entornos de RV solo el feedback visual, es suficiente para crear la ilusión de que el entorno virtual o el cuerpo virtual es real (1). De hecho es sabido que en un entorno virtual donde es posible crear la ilusión de que el cuerpo virtual es real, los eventos o acciones que suceden en dicho entorno e interactúan con el cuerpo virtual pueden modificar las respuestas fisiológicas del cuerpo real. Un ejemplo es el estudio realizado por Gonzalez-Franco et al. en el 2014, donde mientras los participantes estaban encarnados en un cuerpo virtual mediante un sistema de realidad virtual inmersiva (RVI) observaban como un cuchillo ‘virtual’ atacaba su mano ‘virtual’. Asimismo, en el momento que el cuchillo ‘virtual’ atacaba la mano virtual de los participantes se producía una activación real de su corteza motora, indicando que los participantes respondieron de una manera realística al ataque virtual, apartando la mano real, lo que produjo una respuesta fisiológica real (activación del área motora).

Basándonos en los conceptos mencionados anteriormente, podemos argumentar que la vista es una

de las modalidades perceptivas más importantes la cual nos permite interactuar con el entorno que nos rodea (4), no obstante, es necesaria la integración y el procesamiento de diferentes tipos de señales sensoriales simultáneamente para poder interactuar totalmente con el entorno. Con este fin, es sabido que el cerebro tiene diferentes mecanismos neurales y corticales que nos permite combinar los diferentes inputs sensoriales que llegan a nuestro cuerpo con el objetivo de crear una representación coherente e unitaria de un evento o un objeto, produciendo así una consecuente respuesta adaptativa real a dicha representación (5).

Integración multisensorial en neurorehabilitación

Dicha sinergia entre diferentes modalidades sensoriales capaz de producir una representación unitaria y coherente del contexto es descrita como ‘integración multisensorial’. Así mismo, el hecho de procesar dos estímulos sensoriales provenientes de más de dos modalidades distintas, es conocido como estimulación intermodal (6). Sin embargo, aunque los estímulos sensoriales provengan de distintas modalidades, nuestro cerebro siempre tiende a organizar dicha información sensorial con el objetivo de obtener una representación coherente de los eventos u objetos que suceden en nuestro entorno.

Ilusión de la mano de goma

A propósito de lo comentado anteriormente, es sabido que dicho procesamiento intermodal (integración de inputs sensoriales provenientes de diferentes modalidades), puede llevar a generar ilusiones intermodales, como por ejemplo en el caso del estudio de la ilusión de la mano de goma (7). En este estudio, realizado por Botvinck & Cohen (1998), el participante fue capaz de sentir un estímulo táctil que el experimentador estaba aplicando a una mano falsa (de goma), esto fue posible debido a que durante el experimento el participante observaba como el experimentador tocaba de manera sincronizada la mano de goma (dentro del campo visual del participante) y la mano real (fuera del campo visual del participante). Finalmente, el experimentador atacaba la mano de goma y Técnicas de integración multisensorial en neurorehabilitación:

El uso de la Realidad Virtual como herramienta terapéutica (7) el participante respondía a dicho ataque apartando su mano real. Una vez más, en este estudio un objeto externo (brazo de goma) fue percibido como real creándose una ilusión intermodal, producida por la combinación de más de un estímulo sensorial. Dicha ilusión es producida de manera automática e inconsciente por nuestro cerebro con el objetivo de dar coherencia a un conflicto inter-sensorial (8), en este caso entre vista y tacto. Siguiendo en esta línea, diversos estudios han querido investigar cómo aplicar la ilusión de la mano de goma en el campo de la neurorehabilitación utilizando dicha ilusión como herramienta terapéutica para cambiar o normalizar la representación corporal en pacientes con alteraciones motoras y dolorosas (ver revisión Ramakonar et al. 2011).

Terapia del espejo

Después del conocido estudio de la mano de goma, una de las técnicas de ilusión intermodal más conocida es la terapia del espejo, que fue introducida por Ramachandran & Rogers-Ramachandran en el 1996. La terapia del espejo es una técnica simple no-invasiva introducida principalmente para tratar pacientes con dolor de origen central (sistema nervioso central), como en pacientes amputados, y pacientes con alteraciones motoras, como pacientes con hemiparesia debido a un ictus. Más tarde la aplicación de esta técnica en rehabilitación se fue extendiendo a diferentes patologías (10). En este caso y con el objetivo de inducir nuevamente una ilusión intermodal, el paciente se encuentra situado delante de un espejo, con el brazo sano a un lado del espejo y el brazo afecto en el lado contrario. A continuación el paciente debe mirar hacia el brazo sano a través del espejo y el reflejo de este parece visualmente superpuesto en la misma posición del brazo afectado. De este modo cuando el paciente mueve el brazo sano reflejado en el espejo y colocado en la misma posición que el brazo afecto, tiene la ilusión de estar moviendo el brazo afecto. En este caso el conflicto sensorial que genera dicha ilusión intermodal, se da entre la vista y el sistema motor, donde el cerebro atribuye el movimiento del brazo sano al brazo afectado con el objetivo de dar coherencia al conflicto sensorial.

Realidad virtual en rehabilitación

Actualmente la evolución de la tecnología, ha facilitado el uso de tales ilusiones intermodales en el campo de la rehabilitación. Un claro ejemplo es el uso de la RV, que ha sido impulsada como una potente herramienta de integración multisensorial en el campo de la rehabilitación y en específico en el de la neurorehabilitación. Recientemente, se ha destacado el uso de la RV para ofrecer al paciente una simulación realística en múltiples canales sensoriales al mismo tiempo, estimulando el sistema sensoriomotor con mayor potencia que con los tratamientos convencionales (10). Asimismo, se ha demostrado la capacidad de los sistemas de RV como herramienta terapéutica para la recuperación motora-funcional mediante la activación de las áreas motoras durante el entrenamiento (12). De hecho, en un estudio realizado por Robertson & Roby-Brami (2010), se destacó el efecto clave de la motivación en el uso de la RV para el reaprendizaje de patrones motores en pacientes con alteraciones neurológicas. No obstante, en los últimos años algunos estudios se han centrado en demostrar la efectividad de los sistemas de RV en la recuperación motora del brazo después de sufrir un ictus (14,15), así como en pacientes con apraxia (16) y con lesión medular (17). Otros autores también se han centrado en investigar la efectividad de los sistemas de realidad virtual en la recuperación de la marcha en pacientes con parkinson (18) y en pacientes con lesión medular (19). Igualmente, también han querido demostrar la eficacia de la RV en la reducción del dolor en pacientes con dolor neuropático (19), en específico en pacientes con distonía del miembro superior (21) y en amputados (22), así como en pacientes con dolor derivado de osteoartritis (23). Por último, se observó que el uso de la RV también puede ser de utilidad como herramienta cognitiva en pacientes que presentan heminegligencia después de sufrir un ictus (23).

De acuerdo con los estudios citados anteriormente, podemos postular que los entornos virtuales son diseñados basándose en la estimulación sensorial multimodal, donde nuestro cerebro debe integrar simultáneamente los diferentes 'inputs' sensoriales que llegan a nuestro cuerpo, convirtiéndolos en una herramienta prometedora para los protocolos de rehabilitación que requieren de integración multisensorial (11).

Beneficios y futuros estudios de la RV en rehabilitación

Cabe destacar que en los últimos diez años ha habido un crecimiento en el interés hacia las técnicas de entrenamiento mental que tienen como objetivo acelerar o mejorar los procesos de rehabilitación desde un punto de vista cognitivo-motor, especialmente en pacientes con lesiones neurológica que han perdido la movilidad de alguna parte del cuerpo, dónde el entrenamiento mental es una gran alternativa al entrenamiento motor convencional. Este nuevo enfoque terapéutico que ha abierto la puerta a la introducción de la RV en rehabilitación, ha sido de interés en diferentes áreas de investigación, tales como en la psicología del deporte, psicología cognitiva y la neurociencia cognitiva diferenciándose claramente de las técnicas de recuperación motora tradicionales.

Tal y cómo se ha dejado ver a lo largo de este artículo, introducir terapias de estimulación multisensorial mediante el uso de sistemas de realidad virtual puede potenciar el aprendizaje motor y la estimulación cognitiva en los programas de rehabilitación así como reducir el dolor en pacientes que sufren de dolor crónico. Por un lado, desde un punto de vista clínico, la posibilidad de adaptar los entornos de RV con el objetivo de potenciar la motivación, los procesos cognitivos, el control motor, y el feedback sensorial, basándose en los mecanismos de aprendizaje, es óptimo para la intervención con los pacientes en rehabilitación (25). No obstante, aunque un gran número de estudios demuestran los efectos positivos del uso de la RV en rehabilitación, todavía es una incógnita cual es la manera más efectiva de aplicar dichos sistemas en rehabilitación (immersiva vs. no-immersiva), así como que tipo de pacientes pueden beneficiarse con mayor intensidad de un modo u otro. En relación a esta observación, aunque son pocos y han utilizado muestras pequeñas, algunos estudios han empezado a demostrar la eficacia de los sistemas de RV immersiva en rehabilitación, en la cual el paciente se encuentra realmente inmerso en el entorno virtual encarnado en un cuerpo virtual, potenciando la sensación de presencia en el entorno virtual, así como la sensación de control de los movimientos del cuerpo virtual (19). Sin embargo, son necesarios más estudios utilizando sistemas de RV immersiva dónde el pacien-

te se encuentra realmente encarnado en un cuerpo virtual para probar su efectividad.

Conclusión

La RV ofrece un gran abanico de posibilidades como técnica de estimulación multisensorial en rehabilitación. El uso de la RV en rehabilitación y en específico en la neurorehabilitación, permite potenciar la estimulación motora y cognitiva con mayor intensidad que utilizando técnicas de rehabilitación convencionales. Sin embargo, todavía es un campo desconocido en la práctica clínica dónde son necesarios estudios que refuercen los beneficios de dicha técnica en rehabilitación para definir el modo más efectivo de aplicarla y el tipo de pacientes que pueden beneficiarse de ella en mayor grado.

Bibliografía

1. Slater M, Sanchez-Vives M V. Enhancing Our Lives with Immersive Virtual Reality. *Front Robot AI*. 2016;3:74.
2. Slater M, Perez-Marcos D, Ehrsson HH, Sanchez-Vives M V. Towards a digital body: the virtual arm illusion. *Front Hum Neurosci* [Internet]. 2008 Jan [cited 2014 Jul 11];2:6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2572198&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
3. González-Franco M, Peck TC, Rodríguez-Fornells A, Slater M. A threat to a virtual hand elicits motor cortex activation. *Exp Brain Res* [Internet]. 2014 Mar 13 [cited 2017 Apr 21];232(3):875–87. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00221-013-3800-1>
4. Wade NJ, Swanston M. *Visual perception : an introduction*. Psychology Press; 2013. 321 p.
5. Stein BE, Meredith MA. *The merging of the senses*. [Internet]. The MIT Press; 1993 [cited 2017 Mar 29]. Available from: <http://psycnet.apa.org/psycinfo/1993-97278-000>
6. Spence C. *Cross-modal perceptual organization*. Oxford Univ Press. 2012;(2007):1–16.
7. Botvinick M, Cohen J. Rubber hands' feel'touch that eyes see. *Nature* [Internet]. 1998 [cited 2016 Jun 23]; Available from: <http://www.psychology.mcmaster.ca/bennett/psy720/readings/m5/botvinick.pdf>
8. Munhall K, Gribble P, Sacco L, Ward M. Temporal constraints on the McGurk effect. *Percept Psychophys* [Internet]. 1996 [cited 2017 Mar 30]; Available from: <http://link.springer.com/article/10.3758/BF03206811>
9. Ramakonar H, Franz EA, Lind CRP. The rubber hand illusion and its application to clinical neuroscience. *J Clin Neurosci* [Internet]. 2011 Dec [cited 2017 Mar

- 29];18(12):1596–601. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0967586811003201>
10. Rothgangel AS, Braun SM, Beurskens AJ, Seitz RJ, Wade DT. The clinical aspects of mirror therapy in rehabilitation: a systematic review of the literature. *Int J Rehabil Res* [Internet]. 2011;34(1):1–13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21326041>
 11. Bohil CJ, Alicea B, Biocca FA. Virtual reality in neuroscience research and therapy. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2011 Nov 3 [cited 2017 Apr 8];12(12):752. Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nrn3122>
 12. Adamovich S, Fluet G, Tunik E, Merians A. Sensorimotor training in virtual reality: a review. *NeuroRehabilitation* [Internet]. 2009 [cited 2014 Oct 14]; Available from: <http://iospress.metapress.com/index/M873432N707KX660.pdf>
 13. Robertson J, Roby-Brami A. Augmented feedback, virtual reality and robotics for designing new rehabilitation methods. *Rethink Phys Rehabil* [Internet]. 2010 [cited 2017 Apr 10]; Available from: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-2-8178-0034-9_12
 14. Levin MF, Weiss PL, Keshner EA. Emergence of virtual reality as a tool for upper limb rehabilitation: incorporation of motor control and motor learning principles. *Phys Ther* [Internet]. 2015 Mar [cited 2017 Mar 3];95(3):415–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25212522>
 15. Cameirão MS, Badia SB i, Duarte E, Frisoli A, Verschure PFMJ. The combined impact of virtual reality neurorehabilitation and its interfaces on upper extremity functional recovery in patients with chronic stroke. *Stroke* [Internet]. 2012 Oct 1 [cited 2015 Feb 11];43(10):2720–8. Available from: <http://stroke.ahajournals.org/content/43/10/2720.short>
 16. Candidi M, Sacheli LM, Era V, Canzano L, Tieri G, Aglioti SM. Come together: Human-avatar on-line interactions boost joint-action performance in apraxic patients. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2017;12(11):1793–802.
 17. Fusco G, Tidoni E, Barone N, Pilati C, Aglioti SM. Illusion of arm movement evoked by tendon vibration in patients with spinal cord injury. *Restor Neurol Neurosci*. 2016;34(5):815–26.
 18. Mirelman A, Rochester L, Maidan I, Din S Del, Alcock L. Addition of a non-immersive virtual reality component to treadmill training to reduce fall risk in older adults (V-TIME): a randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2016 [cited 2017 Jan 31]; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673616313253>
 19. Donati ARC, Shokur S, Morya E, Campos DSF, Moiola RC, Gitti CM, et al. Long-Term Training with a Brain-Machine Interface-Based Gait Protocol Induces Partial Neurological Recovery in Paraplegic Patients. *Sci Rep* [Internet]. 2016 Sep 11 [cited 2017 Mar 24];6(1):30383. Available from: <http://www.nature.com/articles/srep30383>
 20. Mouraux D, Brassinne E, Sobczak S. 3D augmented reality mirror visual feedback therapy applied to the treatment of persistent, unilateral upper extremity neuropathic pain: a preliminary study. *J Man*. 2016;
 21. Llobera J, González-Franco M. Virtual reality for assessment of patients suffering chronic pain: a case study. *Exp Brain ...* [Internet]. 2013 [cited 2015 Jul 15]; Available from: <http://link.springer.com/article/10.1007/s00221-012-3352-9>
 22. Murray CD, Pettifer S, Howard T, Patchick EL, Caillette F, Kulkarni J, et al. The treatment of phantom limb pain using immersive virtual reality: Three case studies. <http://dx.doi.org/10.1080/09638280601107385>. 2009;
 23. Preston C, Newport R. Analgesic effects of multisensory illusions in osteoarthritis. *Rheumatology*. 2011;
 24. Pedroli E, Serino S, Cipresso P. Assessment and rehabilitation of neglect using virtual reality: a systematic review. *Front Behav* [Internet]. 2015 [cited 2016 Nov 17]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4548208/>
 25. Weiss P, Keshner E, Levin M, Sharkey P. Applying virtual reality technologies to motor rehabilitation. *Clin Appl New York (NY)...* [Internet]. 2014 [cited 2017 Apr 10]; Available from: https://scholar.google.com/scholar?as_ylo=2013&q=Applying+virtual+reality+technologies+to+motor+rehabilitation:+virtual+reality+technologies+for+health+and+clinical+applications&hl=es&as_sdt=0,5



FONDAZIONE
MONDINO
Istituto Neurologico Nazionale
a Carattere Scientifico | IRCCS

Sistema Sanitario  Regione
Lombardia



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

RESEARCH
SEMINARS 2018

TRANSFORMING THE BODY IN VIRTUAL REALITY

Lunedì 23 luglio 2018 ore 15.00 - 16.30

Aula Berlucchi - IRCCS Fondazione Mondino
via Mondino 2, Pavia

MODERATORI

**Giorgio Sandrini,
Cristina Tassorelli**

*IRCCS Fondazione Mondino, Pavia
e Università di Pavia*

RELATORE

Maria V. Sanchez-Vives

*Institute of Biomedical Research August Pi i Sunyer
(IDIBAPS)*

*EVENT Lab (Experimental Virtual Environments in
Neuroscience and Technology), University of Barcelona*

echo.pv.it



Coordinamento: Ufficio Formazione&Informazione, IRCCS Fondazione Mondino, Pavia

E-mail: formazione.informazione@mondino.it

La partecipazione è libera. Verrà rilasciato il certificato di partecipazione.

Iscrizione online: corsi.mondino.it/corsi_list.php (previa registrazione dei propri dati)

Adolescenti violenti?

Gianni Schiesaro

Direttore della Fondazione "Adolescere" di Voghera

Riassunto. (*) Il lavoro tratta l'importante rapporto tra violenza e adolescenti. Vengono analizzate tre forme di disagio: il disagio evolutivo endogeno, il disagio esogeno, o disadattamento, il disagio cronicizzante, o devianza. Vengono proposte importanti prassi pedagogiche, fondamentalmente basate sulla costruzione di un sistema formativo integrato, un sistema di interconnessione degli attori del processo educativo, una attenzione mirata al lavoro di gruppo e all'apprendimento collaborativo.

Parole chiave: disagio adolescenziale, sociologia dell'età evolutiva, aggressività costruttiva, Fondazione "Adolescere"

VIOLENT ADOLESCENTS?

Abstract. This paper examines the key relationship between violence and adolescence. Three forms of distress are analysed: endogenous developmental distress, exogenous distress, or maladjustment, and chronic distress, or deviance. Important pedagogical practices are proposed, fundamentally based on the construction of an integrated system of education, a system of interconnection between the leading players in the educational process, and particular attention to group work and collaborative learning.

Key words: adolescent distress, developmental sociology, constructive aggression, "Adolescere" Foundation

¿ADOLESCENTES VIOLENTOS?

Resumen. El trabajo trata de la relación importante entre la violencia y los adolescentes. Se analizan tres formas de incomodidad: malestar endógeno de desarrollo, malestar exógeno o inadaptación, malestar crónico o desviación. Se proponen prácticas pedagógicas importantes, basadas fundamentalmente en la construcción de un sistema integrado de capacitación, un sistema de interconexión de los actores del proceso educativo, un enfoque en el trabajo grupal y el aprendizaje colaborativo.

Palabras clave: malestar adolescente, sociología de la edad de desarrollo, agresividad constructiva, Fundación "Adolescere"

(*) Mini rassegna presentata e discussa in occasione dell'incontro "Economia criminale e criminogena" promosso dal Centro di Cultura e Partecipazione Civile Città del Sole, venerdì 11 maggio 2018 presso l'Aula Magna del Collegio Cairoli; relatore principale il Procuratore Aggiunto del Tribunale di Pavia, dott. Mario Venditti, il Direttore Generale della Fondazione IRCCS "C. Mondino", Prof. Livio Tronconi, il Presidente della Fondazione "Romagnosi", Prof. Zappi.

Il disagio adolescenziale

Il rapporto tra violenza e adolescenti è un problema sociale che vede gli adolescenti sia autori che vittime di reati, un fenomeno che diventa preoccupante se, sotto l'effetto moltiplicatore dei social e del percepito della paura, viene affrontato con azioni parzialmente adeguate, come ad esempio con interventi solo punitivi.

In particolare sottolineerò quali prassi pedagogiche sono necessarie per evitare che i diversi livelli del disagio adolescenziale si trasformino in comportamenti di violenza e di devianza, diventando così braccio operativo per attività criminose.

Sappiamo dell'origine multifattoriale della violenza in adolescenza a cui concorrono fattori genetici ereditari, neurologici, ambientali, socioculturali e psicopatologici. Ritengo però necessario chiarire i termini dello epifenomeno per poter correttamente rispondere alla domanda che tanta preoccupazione ingenera nelle famiglie e tra gli insegnanti: *l'adolescenza è processo di cambiamento potenzialmente violento?*

Il termine disagio viene generalmente considerato come sinonimo di disadattamento e devianza. Ma si tratta di tre concetti corrispondenti a fasi diverse del vissuto adolescenziale, fasi distinte ma non separate, poste in progressione come tre tappe di un possibile viaggio di forte sofferenza adolescenziale.

Innanzitutto vi è il *disagio evolutivo endogeno*, esplorato soprattutto dalla pedagogia e dalla psicologia, sta a indicare uno stato di sofferenza psichica intrinseca, legato agli effetti della trasformazione puberale fisica, cognitiva, simbolica e relazionale. Non è uno stato ma un processo dinamico il cui disagio si sente ma non necessariamente si vede.

E' difficile per un adolescente non vivere queste trasformazioni come una sorta di violenza, se non altro per il fatto che non sceglie queste trasformazioni, ma le subisce proprio quando, nell'infanzia, ha sperimentato il piacere di controllare le sue capacità di apprendimento e di funzionamento.

Questa evoluzione presenta nell'adolescente un intenso vissuto di impotenza. *"Non sono quello che dovrei essere e neanche quello che ho intenzione di essere, però non sono più quello che ero prima"*. Questo aforisma di Erikson descrive molto bene la situazione dell'adolescente come egli si percepisce e si rappresenta. Sentirsi

riconosciuto nei cambiamenti, nella sua autonomia, nella ricerca di una sua identità personale e sociale, costituisce il nucleo dinamico e il compito più significativo di questa età.

Vi è poi il *disagio esogeno* o *disadattamento*, studiato in particolare dalla sociologia, consiste in una relazione disturbata con l'ambiente familiare, scolastico, sociale, ecc. disagio che non crea la violenza ma compromette i processi sociali che la tengono sotto controllo.

In questi processi una forte incidenza ha il gruppo dei pari sullo sviluppo della personalità dell'adolescente, mezzo di identificazione irrinunciabile e spazio di mediazione tra mondo infantile e mondo adulto.

Tuttavia quando al disagio evolutivo endogeno si unisce anche il disagio esogeno, il gruppo perde questa funzione propulsiva per diventare aggregazione patologica. Infatti il gruppo, lasciato a se stesso, rischia di diventare "branco" nel senso che tende ad assumere connotazioni primordiali di aggressività e di dipendenza da *leadership* trasgressive.

E siamo al terzo tipo di disagio: *il disagio cronicizzante o devianza*.

Contrasto al disagio giovanile. Necessità operative

Prima però intendo porre all'attenzione due necessità operative, due grandi autostrade affinché dal disagio evolutivo e dal disadattamento relazionale e ambientale non si passi alla devianza.

1 - *Costruire un efficace sistema formativo integrato*, una grande alleanza, istituzionale e culturale, che metta al centro la persona del minore nel suo rapporto con le realtà intenzionalmente educative che con lui interagiscono: *la famiglia*, luogo degli affetti; *la scuola*, territorio dei saperi, *l'extra-scuola*, terreno delle esperienze e della ludicità; *l'ente locale* deputato alla progettualità del territorio.

Si tratta di costruire un quadrilatero tra questi attori istituzionali che, nell'essere valorizzati quali contenitori educativi, ciascuno con una propria missione e visione, accettino nel contempo la sfida di un'armonizzazione metodologica nell'approccio ai diversi stili di vita degli adolescenti, singoli e gruppi.

Si tratta di realizzare un sistema formativo integrato che sviluppi una *logica di sistema e di interconnessione*

degli attori che, a vario titolo, si occupano di adolescenti, con l'obiettivo di superare la solitudine, la frammentarietà istituzionale nonché l'autoreferenzialità educativa per la costruzione di un'efficace ed ampia *comunità educante*, non dimenticando mai la richiesta dell'adolescente-figlio, alunno, atleta: "aiutatemi a far da solo".

2 - *Fare e far fare esperienze di dinamica di gruppo*. E' fondamentale far vivere agli adolescenti efficaci esperienze di gruppo, sia strutturato, come ad esempio il gruppo-classe, sia informale, come può essere il gruppo di amici, perché fare gruppo significa soprattutto imparare a stare bene con persone con cui ci si trova a studiare e a lavorare, ma che non si sono scelte. Fare e far fare esperienze di dinamica di gruppo aiuta gli adolescenti e i giovani a superare il disagio che è spesso legato alla difficoltà di:

- accettare la diversità e cooperare con altri punti di vista;
- cogliere le connessioni che mettono in rapporto i diversi aspetti della realtà;
- combattere l'analfabetismo emotivo sviluppando le competenze relazionali;
- riflettere sugli effetti delle loro azioni.

Se si ascoltano in profondità storie di adolescenti devianti, ci si accorge che all'origine c'è sempre il bisogno di farsi accettare da un gruppo di coetanei perché il gruppo dà forza, produce energia, in gruppo si possono fare cose che da soli non si farebbero mai, dalle semplici trasgressioni agli atti criminali.

Questa convinzione dell'efficacia educativa e didattica della formazione alla dinamica di gruppo è data da un'esperienza, ormai pluridecennale, che la *Fondazione Adolescere* realizza nelle tre strutture di Pietragavina in Varzi, ai Setteborghi di Romagnese e alla Penicina del Passo Penice. Più di 2000 studenti delle classi secondarie di 1° 2° grado, ogni anno e durante tutto l'anno scolastico, chiedono di partecipare agli stage residenziali in cui si realizzano laboratori che hanno lo scopo di far sì che la classe, da somma di individui diventi gruppo-risorsa, diventi cioè sintesi di relazioni.

Queste esperienze finiscono per avere quasi sempre una ricaduta visibile sul piano dei processi di apprendimento in quanto l'apprendere non è solo un fatto cognitivo, ma evento relazionale.

Il gruppo diventa poi determinante per contenere il triste fenomeno del bullismo. Il bullo è il "nuovo di-

sabile" il cui handicap è essenzialmente quello di non fare riferimento alle proprie risorse emotive. Il bullo manifesta scarsa consapevolezza di sé, immaturità identitaria che, combinandosi con un gruppo caratterizzato da atteggiamenti regressivi, si esprime con attacchi a chi è ritenuto debole e diverso.

Fare esperienza di gruppo significa consapevolizzare l'intera classe sulla corresponsabilità di un atteggiamento prevaricatore; non più "tutti contro uno", ma uniti ... per creare, per produrre energie positive, per giocare (perché questa è ancora l'età del gioco!).

Devianza e aggressività costruttiva

La *devianza*, analizzata soprattutto dalla criminologia, è l'insieme dei comportamenti aggressivi e antisociali quale risultato del passaggio rapido e non pensato degli impulsi violenti dallo stato della fantasia a quello dei comportamenti agiti.

Dal punto di vista psicopatologico siamo di fronte a uno stato psichico di blocco dello sviluppo in quanto il pensiero e la rappresentazione della realtà si fermano alla suggestione data dagli eventi e dalle situazioni, piuttosto che dalla loro funzione e dal loro significato.

Vi è negli adolescenti un'aggressività vissuta ed agita in modo solitario, connessa in genere alla difficoltà a stabilire legami solidi; ma vi è spesso un'aggressività di banda, impulsiva, esplosiva con attacchi rabbia incontrollabile, se non addirittura un'aggressività programmata e lucida.

Possiamo affermare che è il gruppo che diventa delinquente e non i singoli componenti? Credo che lo si possa affermare perché "*lo psichismo gruppale, l'insieme cioè delle relazioni tra le menti individuali alimentandosi di fantasie megalomaniache, rivela l'urgente bisogno dei suoi membri di scongiurare l'anomia e il vuoto identitario*" (G. Ingrassi e M. Picozzi).

L'atto violento e deviante è l'espressione di un conflitto psichico attraverso il quale l'adolescente veicola il bisogno di contenimento mentale, quale richiesta di aiuto prima di inoltrarsi nell'età adulta.

Parliamo di *aggressività costruttiva* dell'adolescente che si evidenzia per la dimensione simbolica e la dimensione relazionale: il reato è il "sintomo" che richiama la dimensione relazionale che l'aggressività

contiene (dal latino *ad-gredior*, andare verso l'altro, entrare in contatto con, essere alla ricerca di un legame) per essere compresi, contenuti e sostenuti per completare la crescita evolutiva a rischio.

Da qui l'importanza di saper cogliere nelle azioni violente degli adolescenti gli elementi che caratterizzano l'aggressività costruttiva da quella *distruttiva* che, attraverso l'annullamento degli altri, cerca solo l'annullamento di Sé. Sono situazioni di violenza narcisistica, cieca, fine a se stessa che si accompagna a sentimenti di grande rabbia, sentimenti legati a pesanti angosce abbandoniche e che spesso avviene in uno stato di alterazione della coscienza. Ma questo è un altro discorso.

Mi permetto di concludere con un pro memoria pedagogico fatto di quattro azioni vincenti e riassumibili in 4 verbi: *osservare l'adolescente, osservare per capire, capire per agire, agire per crescere insieme.*

Bibliografia

- Ammaniti M. (a cura di) Manuale di psicopatologia dell'adolescenza. Cortina, Milano, 2002.
- Oliverio Ferraris A. Piccoli bulli crescono. Rizzoli, Milano, 2008.
- Novara D. Punire non serve a nulla. Rizzoli, Milano 2016.
- Galimberti U. L'ospite inquietante Il nichilismo e i giovani. Feltrinelli, Milano, 2007.
- Galimberti U. La parola ai giovani. Dialogo con la generazione del nichilismo attivo. Feltrinelli, Milano, 2018.
- Recalcatti M. Il segreto del figlio. Da Edipo al figlio ritrovato. Feltrinelli, Milano, 2017.
- Pietropoli Charmet G. Fragile e spavaldo. Laterza, Bari, 2009.
- Pietropoli Charmet G. I nuovi adolescenti. Cortina, Milano, 2000.
- Vegetti Finzi S. Battistin A.M. L'età incerta. Mondadori, Milano, 2001.
- Plant Martin Plant Moira. Comportamenti a rischio negli adolescenti. Erickson, Trento, 2013.
- De Nicolò M. L'educazione nell'età postmoderna. Dal progetto al processo. CLUEB, Bologna, 2012.
- Spitzer M. Solitudine digitale Disadattati, isolati, capaci solo di una vita virtuale? Corbaccio, Milano, 2016.
- Civita A. Il bullismo come fenomeno sociale: uno studio tra devianza e disagio minorile. F. Angeli, Milano, 2008.
- Biondo D. Fare gruppo con gli adolescenti. Fronteggiare le «patologie civili» negli ambienti educativi. F. Angeli, Milano, 2008.
- Frabboni F, Montanari F. (a cura di) Relazioni e valori nel mondo giovanile. L'esperienza dei laboratori universitari nell'Oltrepò pavese. F. Angeli, Milano, 2010.
- Frabboni F, Montanari F. (a cura) Scuole e territorio. Le politiche educative per i bambini, gli adolescenti e i giovani, Angeli, Milano, 2008
- Ingrasci G, Picozzi M. Giovani e crimini violenti. Psicologia, psicopatologia e giustizia. McGraw-Hill Education, Milano, 2002.

Survey on access to healthcare for Cluster Headache (CH) patients in Europe: executive summary

Paolo Rossi^{1,2,3}, Patrick Little¹, Elena Ruiz De La Torre¹ on the behalf of the EHA CH Special Interest Group

¹ European Headache Alliance; ² INI Grottaferrata (Rome, Italy); ³ Fondazione CIRNA Onlus (Pavia)

Abstract. This survey is about the access to healthcare for Cluster Headache patients in EU countries. Access to healthcare has been defined accordingly with European Patient Forum as a multidimensional concept. This definition is based on 5 As - Adequate, Accessible, Affordable, Appropriate, and Available - as the defining aspects of access. The study was carried out online in February 2018 and had very high participation (2058 responses from 10 countries. 31% of the CH patients rated as difficult or very difficult to obtain the healthcare services they need. 43 % of the CH patients experience financial difficulties as the result of spending on healthcare. Almost half of the respondents reported delays in accessing key services such as headache specialists (47%) medicines (43%). The majority of CH patients (76%, 85% in the chronic CH group) reported they experienced discrimination for their CH. Finally the survey demonstrated that quality of healthcare for CH in Europe is not perceived as optimal and aspects of patient-centred care are not implemented.

Key words: access to healthcare, cluster headache, EU

SONDAGGIO SULL'ACCESSO ALLE CURE PER PAZIENTI AFFETTI DA CEFALEA A GRAPPOLO IN EUROPA: RIASSUNTO DEI RISULTATI PRINCIPALI

Riassunto. Questo studio ha avuto l'obiettivo di valutare la qualità dell'accesso alle cure sanitarie per pazienti affetti da cefalea a grappolo in Europa. L'accesso alle cure è stato definito come un concetto multidimensionale in cui Adeguatezza, Accessibilità, Sostenibilità, Appropriata e Disponibilità sono gli elementi chiave. Il sondaggio è stato completato online nel febbraio 2018 ed ha avuto una partecipazione molto ampia (2058 risposte da 10 paesi europei). il 31% dei pazienti ha giudicato difficile ottenere le cure sanitarie di cui hanno bisogno. Il 43% ha dichiarato di aver sperimentato difficoltà economiche legate alle spese sanitarie. La metà dei partecipanti ha riportato ritardi nell'accesso a servizi chiave come farmaci e specialisti. La grande maggioranza dei pazienti (76%, 85% nel gruppo dei cronici) ha riportato di essere stato oggetto di discriminazione. Infine il sondaggio ha dimostrato che la qualità delle cure per la cefalea a grappolo in Europa non è percepita come ottimale.

Parole chiave: accesso alle cure, cefalea a grappolo, Europa

ENCUESTA SOBRE EL ACCESO A LA ATENCIÓN MÉDICA POR PARTE LOS PACIENTES DE CEFALEA EN RACIMO EN EUROPA: RESUMEN EJECUTIVO

Resumen. Este estudio tiene como objetivo evaluar el acceso a la atención médica por parte de los pacientes con cefalea en racimos en Europa. El acceso a la atención médica ha sido definido como un concepto multidimensional en el cual la Adecuación, la Accesibilidad, la Asequibilidad, la Idoneidad y la Disponibilidad son los elementos clave. El estudio se realizó online durante el mes de febrero de 2018 y obtuvo una gran partici-

pación (2058 respuestas de 10 países). El 31% de los pacientes calificó como difícil o muy difícil acceder a los servicios sanitarios requeridos. El 43% experimenta dificultades financieras. La mitad de los pacientes reportó retrasos en el acceso a servicios clave tales como especialistas en dolor de cabeza (47%) y medicamentos (43%). La mayoría (76%, 85% en el grupo de cefalea en racimos crónica) informó que había sufrido discriminación. Finalmente, la encuesta demostró que la calidad de la atención sanitaria en relación a la cefalea en racimos en Europa no se considera óptima.

Palabras clave: acceso a la atención médica, cefalea en racimos, Europa

Introduction

This survey is about the access to healthcare for Cluster Headache patients in EU countries.

Cluster headache (CH) is a quasi-rare (prevalence 1:1000) excruciating form of primary headache, characterized by recurrent unilateral, short attacks of very severe headache, accompanied by autonomic symptoms/signs (i.e. rhinorrhea/nasal congestion, lacrimation, conjunctival injection) and restlessness. These attacks most commonly appear in clusters i.e. active periods separated by pain-free remission periods (1).

CH is considered the most severe pain condition that afflicts humans (2). Patients usually describe the pain as “having a red hot poker forced through my eye”, an “agony”, “a trip to hell you can’t control” and they report that the intensity is so extreme it is unlike anything they have ever experienced. The severity of pain has earned it the nickname “suicide headache” and a suicidal risk exists in this condition (in a recent survey 55% of CH patients reported suicidal thoughts, (3)

Due to the extraordinary severity of pain the personal burden related to CH comprising unemployment (more than 1/3 of the chronic patients has lost their job!), psychiatric complaints, poor quality of life, socio-relational and familial restrictions is enormous (4).

Despite the diagnosis of CH being very simple, and rapid and effective treatments for alleviating CH pain available, CH is largely under-recognised and under-treated. Average diagnostic delay is of 5.3 years and this delay prevents the access to appropriate therapies. It has been estimated that 2/3 of patients never receive the correct treatment (5). Mismanage-

ment of CH extends beyond missing the diagnosis and the prescription of the right treatments. In most of the EU, effective treatments such as oxygen or sumatriptan injections are not reimbursed or are reimbursed with capacious restrictions. In most of the EU, medical-legal protection for CH sufferers is not guaranteed, as well as fast access to a headache specialist without waiting lists, or any form of psychological support. CH patients are concerned that access barriers met in obtaining high quality affordable healthcare increases the burden of the disease itself into a considerably reduced quality of life.

The European Headache Alliance Cluster Headache Special Interest Group (EHA CHSIG) involved its member organizations in a survey to find out more about the experience of access to healthcare from the CH patients’ view across the EU.

On February 2018 a large-scale online survey was launched. The objective was to identify potential challenges in the area of access to healthcare for patients and to inform policy-making and ensure that future advocacy actions are developed with consideration of the special needs of CH patients

Methods

The EPF defined access to healthcare from a patient centred perspective and considered it a multidimensional concept (6). This definition is based on 5 As - Adequate, Accessible, Affordable, Appropriate, and Available - these are the defining aspects of access. The survey used in this study was an adaptation of the EPF developed survey and explored these 5 dimensions of access. EHACH SIG proposed it in six

languages: English, German, French, Spanish, Italian and Flemish.

The study was carried out online through Survey Monkey and had a very large participation.

Results

In one month we received 2058 responses from 10 countries (all member states who joined the EU before 2004, Figure 1).

55.5 % of the participants were male (the male to female ratio 1.27 is lower than that reported in epidemiological studies on CH and is a consequence of having completed the recruitment through patients' associations members). 41.5% suffered for chronic CH (figure 2).

32% rated their health as poor/quite poor (it was 49% in the Chronic CH group). This is the largest population of CH patients ever surveyed in Europe.

Availability

31% of the CH patients rated as difficult or very difficult to obtain the healthcare services they need (Table 1).

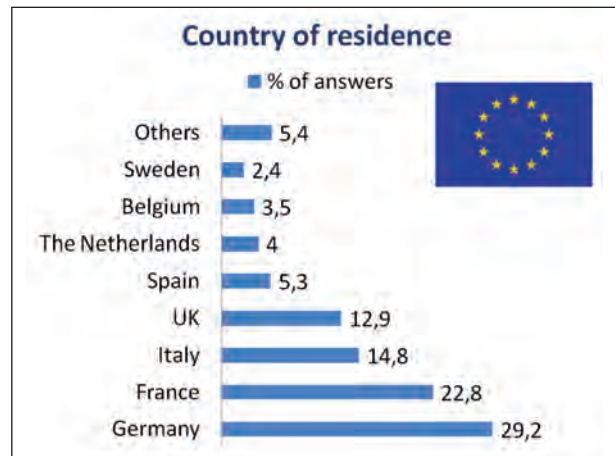


Figure 1. Percentage of respondents per country

Only the information on available healthcare for CH coming from websites (61%) and patient associations (54%) was rated as good/very good by the majority of the responders. They were very dissatisfied about the one provided by institutional sources as doctors (28.5 rated as good/very good), pharmacies (15% of approval), TV/media and public health authorities (2.5% and 3.5% of approval, respectively)

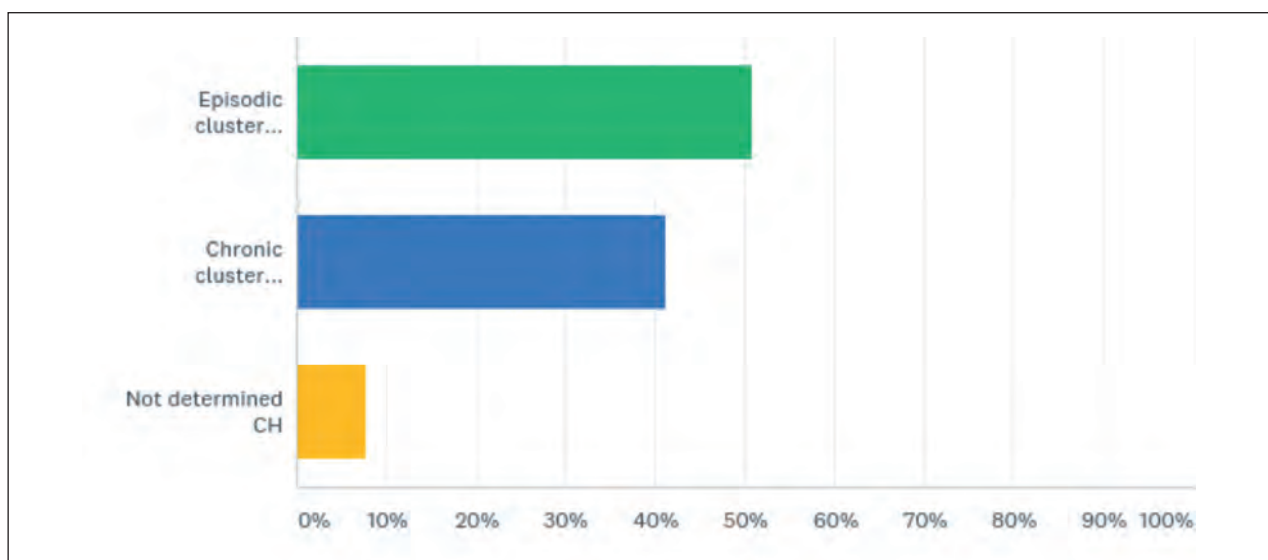


Figure 2. Percentage of CH subgroup diagnosis

Table 1. Thinking of access overall, how difficult or easy was it to actually obtain the healthcare services you needed (medicines, diagnostic tests, doctor visits, etc) for your cluster headache within the past 12 months?

| Answer Options | Answers | |
|----------------|---------|--------------|
| Very difficult | 10,62% | 218 |
| Difficult | 20,17% | 414 |
| Moderate | 34,68% | 712 |
| Easy | 27,96% | 574 |
| Very Easy | 6,58% | 135 |
| TOTAL | | 2.053 |

Affordability

Too many CH patients in Europe experience financial difficulties as the result of spending on healthcare for CH (43% sometimes or regularly, figure 3) especially among chronic patients (54.5% reported financial hardship at least sometimes).

When asked more specifically about the ability to afford specific services, responses varied importantly depending on the service concerned. For medicines and other treatments only 6 out of 10 patients declared they can afford the cost always/very often (Figure 4) while results indicated 57% for headache specialists, 33% for diagnostic exams and only 25% for specialized healthcare providers (psychologist, physiotherapist

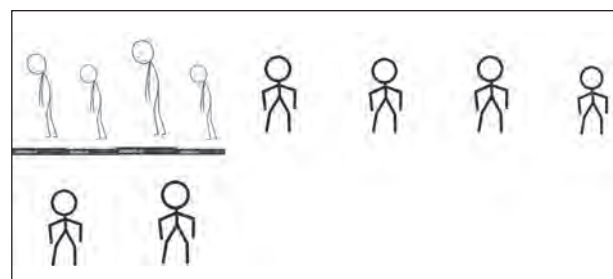


Figure 4. Only 60% of CH patients across Europe can afford always/ often the cost of medicines

and complementary therapies providers). When asked if their healthcare costs are sufficiently covered by the healthcare system 1 out of 3 CH patients disagreed.

Accessibility

Almost half of the respondents reported delays in accessing key services such as headache specialists (47%), medicines (43%) and support from social services or other forms of welfare protection (46%). The difficulty in accessing healthcare services were significantly greater for chronic CH patients (Figure 5).

Adequacy

The survey demonstrated that quality of healthcare for CH in Europe is not perceived as optimal and major aspects of patient-centred care are not implemented (Table 2).

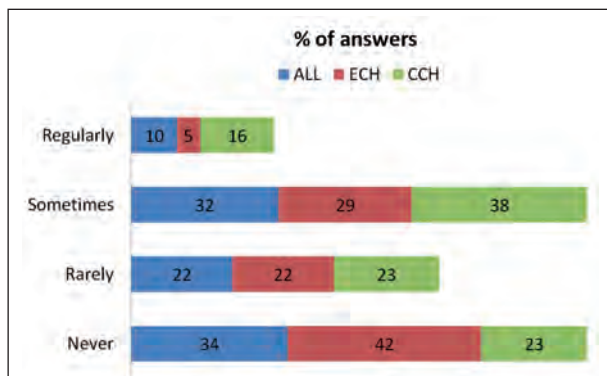


Figure 3. Do you experience financial difficulties as a result of spending on healthcare for your headache? (ECH = episodic cluster headache, CCH = chronic cluster headache)

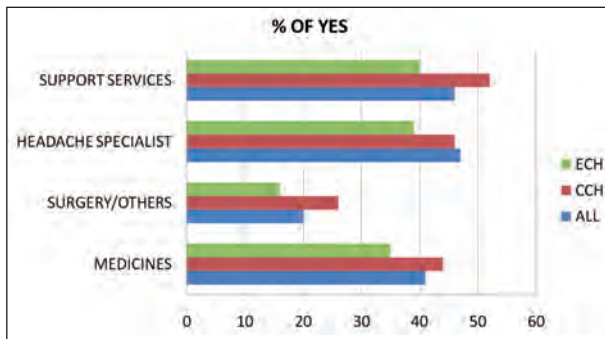


Figure 5. Over the past 12 months, have you experienced a significant delay in accessing the following services? (ECH = episodic cluster headache, CCH = chronic cluster headache)

When asked if they received good quality care according to the standard/guidelines best practice available for their condition only 30% indicated it was the case always/very often.

37% reported to be never /rarely involved in decisions regarding their care by physicians.

Finally an amazing 61% indicated that never/rarely is research on innovative treatments for CH prioritized compared to other chronic disorders.

Appropriateness

The majority of CH patients (76%, 85% in the chronic CH group) reported they experienced discrimination for their CH. The main challenges reported by CH patients were “to be treated as having a trivial disorder” (59%) and “the lack of acknowledgement of CH-related disability” (57%, 70% in the chronic CH group). Almost half of the respondents (47%) reported discrimination in their working life such as prejudice/negative attitudes (Figure 6).

Discussion

What should be done?

Recommendations to enhance access to healthcare for people with Cluster Headache

The survey’s results point to fundamental challenges to tackle and key areas of action for decision makers at EU and national level to address in order to

Table 2. Would you agree with the following statement on the quality of care for your cluster headache?

| | ALWAYS | VERY OFTEN | OFTEN | SOMETIMES | RARELY | NEVER | DON'T KNOW | Total | Weighted average |
|---|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-------|------------------|
| I receive good quality care according to the standard/guidelines or best practices available for my condition | 13,70% 281 | 17,84% 366 | 23,55% 483 | 17,26% 354 | 17,65% 362 | 5,36% 110 | 4,63% 95 | 2.051 | 3,42 |
| My healthcare provider involves me in decisions about my headache care | 22,55% 462 | 13,42% 275 | 14,89% 305 | 13,23% 271 | 14,49% 297 | 15,03% 308 | 6,39% 131 | 2.049 | 3,54 |
| Research on innovative treatments for Cluster Headache is prioritized compared to other chronic diseases | 5,41% 111 | 2,88% 55 | 5,17% 106 | 6,39% 131 | 31,45% 645 | 28,82% 591 | 20,09% 412 | 2.051 | 5,23 |

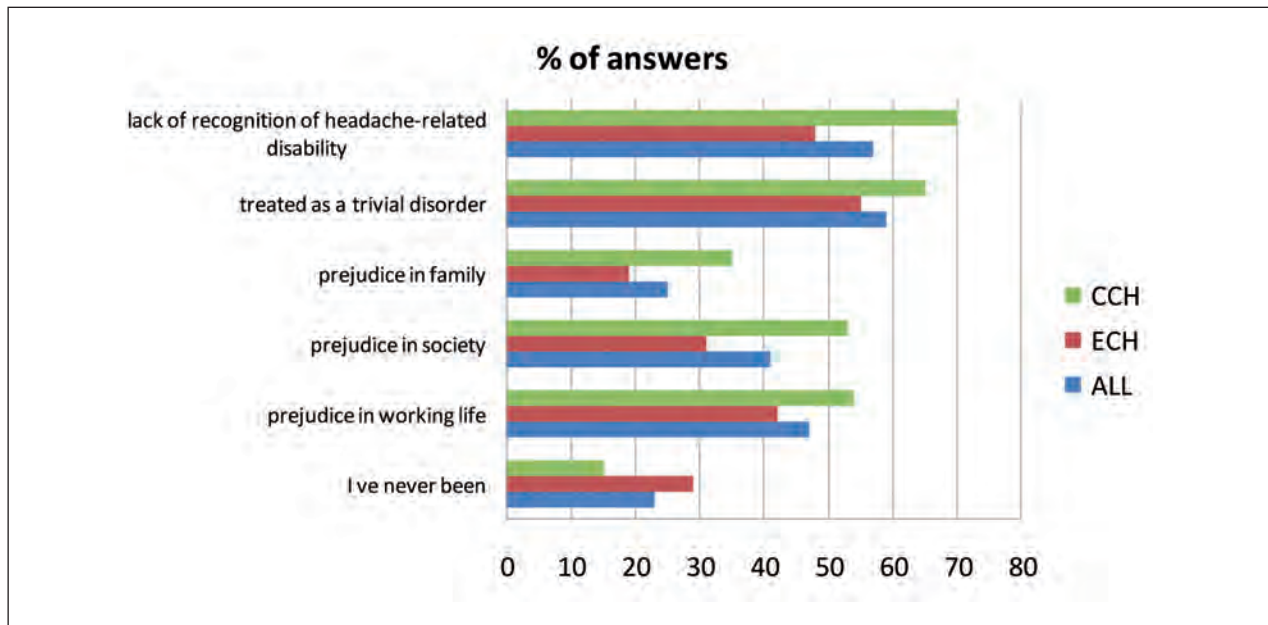


Figure 6. Have you ever been stigmatized or discriminated against because of your cluster headache? What kind of discrimination have you experienced? (ECH = episodic cluster headache, CCH = chronic cluster headache)

ensure patients with Cluster Headache have access to high quality, affordable healthcare across the European Union.

1. Ensuring affordability of healthcare by:
 - adopting measures to ensure support and appropriate healthcare to patients group most vulnerable to financial hardship as a result of healthcare costs (e.g. low income, occupational disability, multimorbidity)
 - meaningful patients' organisations involvement in the decision making processes of what services should be covered in order to ensure that CH is appropriately recognized by healthcare system
 - put in place appropriate strategy to enhance the access to innovative medicines
2. Tackling organizational challenges by:
 - training healthcare professionals on CH patients' particular needs
 - training healthcare professionals on communication with chronic pain patients and on human rights
 - reducing bureaucracy and promoting better coordination and delivery of care (e.g. timely

access to headache specialists, medicine or social support; reduction of geographical and national differences)

- acknowledging that chronic CH is a disabling disorder
3. Ensuring appropriate resources are invested efficiently in healthcare services for CH
 4. Recognising patients are part of the solution and ensuring patients' perspective on access to healthcare is collected and used
 5. Promoting actions to raise awareness about this and other painful disorders including high quality and transparent information throughout different media

References

1. Rossi P, Whelan J, Craven A, Ruiz De La Torre E. What is cluster headache? Fact sheet for patients and their families. A publication to mark Cluster Headache Day 2016. *Functional Neurology* 2016; 31: 181-183
2. Nesbitt A, Goadsby PJ. Cluster Headache. *BMJ* 2012 Apr 11; 344: e2407. doi: 10.1136/bmj.e2407
3. Rozen TD, Fishman RS. Cluster headache in the United States of America: demographics, clinical characteristics,

- triggers, suicidality, and personal burden. *Headache* 2012; 52: 99-113
4. Gaul C, Finken J, Biermann J, Mostardt S, Diener HC, Müller O, Wasem J, Neumann A Treatment costs and indirect costs of cluster headache: a health economics analysis. *Cephalalgia* 2011; 31(16): 1664-1672. doi:10.1177/ 0333102411425866
 5. Voiticovschi-Iosob C, Allena M, De Cillis I, Nappi G, Sjaastad O, Antonaci F. Diagnostic and therapeutic errors in cluster headache: a hospital-based study. *J Headache Pain* 2014 Sep 1; 15: 56. doi: 10.1186/1129-2377-15-56.
 6. http://www.eu-patient.eu/globalassets/policy/access/final-access-survey-report_16-dec.pdf

Innocent pain: the experience of pain in metaphysics, phenomenology and neurophilosophy

Pier Giuseppe Milanesi

Brain Connectivity Centre, IRCCS “C. Mondino Institute of Neurology” Foundation, Pavia, Italy

Abstract. Nappi and P.G. Milanesi’s article *Innocent pain: the experience of pain in metaphysics, phenomenology and neurophilosophy*, published in *Confinia Cephalalgica et Neurologica* (2018, Vol. 28, N. 1: 32-34), deserves to stimulate further reflection on the complexity of organic processes and on the sources of pain. Observation of certain aspects or clinical features of migraine pain can help us to gain insight into a higher concept or model of organic sensitivity, namely the body’s ability to amplify and translate seemingly irrelevant stimuli (such as changing sleep patterns, seasons or hormonal cycles) into particularly virulent pain syndromes. This higher sensitivity is linked to causal models that cannot be interpreted according to traditional classical mechanical codes since their development follows chaotic, non-linear dynamics. This particular nature of the processes needs to be borne in mind also when designing effective therapeutic strategies.

Key words: pain, headache, non-linear dynamics, quantum neurology

IL DOLORE INNOCENTE: L’ESPERIENZA DEL DOLORE IN METAFISICA, FENOMENOLOGIA E NEUROFILOSOFIA

Riassunto. L’articolo di G. Nappi, P.G. Milanesi *Innocent pain: the experience of pain in metaphysics, phenomenology and neurophilosophy* pubblicato in *Confinia Cephalalgica et Neurologica* (2018, Vol. 28, N. 1: 32-34) merita una ulteriore riflessione sulla complessità dei processi organici e sulle fonti del dolore. Dalla osservazione di alcuni aspetti o caratteristiche cliniche del dolore micranico è possibile accedere ad un superiore concetto o modello di sensibilità organica, ossia la capacità dell’organismo di amplificare e tradurre stimoli, apparentemente irrilevanti (come il cambio del ritmo del sonno o delle stagioni o dei cicli ormonali) in sindromi dolorose di particolare virulenza. Questa superiore sensibilità rimanda a modelli causali non interpretabili secondo i codici meccanici classici tradizionali, ma che si sviluppano su dinamiche di tipo caotico non lineare. Questa particolare natura dei processi deve essere tenuta presente anche nella fase di predisposizione di efficaci strategie terapeutiche.

Parole chiave: dolore, cefalea, dinamiche non lineari, neurologia quantistica

DOLOR INOCENTE: LA EXPERIENCIA DEL DOLOR EN METAFÍSICA, FENOMENOLOGÍA Y NEUROFIOSOFÍA

Resumen. El artículo de G. Nappi, P.G. Milanesi *Innocent pain: the experience of pain in metaphysics, phenomenology and neurophilosophy* publicado en *Confinia Cephalalgica et Neurologica* (2018, Vol. 28, N. 1: 32-34) merece mayor reflexión sobre la complejidad de los procesos orgánicos y fuentes de dolor. De la observación de ciertos aspectos o características clínicas del dolor micranico se puede acceder a un concepto más alto o modelo de la sensibilidad orgánica, que es la capacidad del cuerpo para amplificar y traducir los estímulos, aparentemente irrelevantes (como el cambio de los ritmo del sueño o temporadas o de ciclos hormonales) en síndromes de dolor de particular virulencia. Esta sensibilidad superior se refiere a los modelos causales que no

pueden ser interpretados de acuerdo con los códigos mecánicos clásicos tradicionales, pero que se desarrollan en la dinámica no lineal caótica. Esta particular naturaleza de los procesos debe tenerse en cuenta también durante la preparación de estrategias terapéuticas efectivas.

Palabras clave: dolor, dolor de cabeza, dinámica no lineal, neurología cuántica

L'articolo *Innocent pain: the experience of pain in metaphysics, phenomenology and neurophilosophy* pubblicato sul numero 1/2018 della rivista *Confinia cephalalgica et neurologica* a firma del prof. Giuseppe Nappi e mia, merita una ulteriore riflessione o ampliamento soprattutto con riferimento a quei passaggi dove l'esigenza di un rinnovato approccio alla teoria del dolore e alla sua complessa eziologia si intreccia con problematiche di frontiera di stretta pertinenza della teoria della conoscenza.

In verità si deve precisare una cosa: il dolore innocente, il dolore *sine causa* percepito nelle sue molteplici forme, *non è completamente innocente*. Una causa va sempre presupposta anche se riposta in luoghi remoti. La difficoltà a indentificarne le cause è una chiara testimonianza della complessità della "macchina" organica, dove lo stesso concetto di "causa" viene messo in discussione. Che cosa si intende per "causa"? Ecco il quesito che viene posto alla scienza e che stimola la ricerca di modelli che siano in grado di interpretare le dinamiche di sistemi ultracomplexi come quelli organici e del cervello in particolare.

I processi che percorrono il corpo organico presentano tre tipi di andamento: lineare (deterministico), casuale (random) e caotico. Quando si parla di "caos" non significa che il sistema sia in balia dell'anarchia o ad eventi casuali e aleatori. Un sistema caotico è un *particolare* tipo di sistema *deterministico*, e il suo andamento può essere tracciato. Tuttavia i sistemi caotici hanno la caratteristica di possedere un piccolo numero di variabili indipendenti a fronte di una uscita complessa e deterministica. Il comportamento di un sistema controllato da dinamiche caotiche *può mutare radicalmente con un minimo cambiamento nei valori* di un parametro. In parte, a questo è dovuta la particolare sensibilità dell'intero sistema, soprattutto relativamente alle condizioni iniziali, per cui un insignificante flusso di ingresso può comportare un grande effetto in *downstream*.

In una prospettiva globale, gli studi sui processi ad andamento caotico e non lineare possono seriamente mutare gli orientamenti nelle neuroscienze ed aiutare a comprendere perché i sistemi nervosi si presentino come sistemi controllati da andamenti di questo tipo, data la superiore elasticità offerta da tali sistemi, la loro varietà di comportamenti e l'attitudine a reagire molto velocemente al mutamento delle condizioni. Queste caratteristiche sono anche le più adeguate a gestire le complesse dinamiche adattative che regolano il rapporto organismo/ambiente – aumentando in tal modo il livello di sensibilizzazione dei sistemi alle risposte ambientali – e perciò a beneficio del più vasto processo evolutivo dei viventi.

Per comprendere i vantaggi offerti dalla dinamiche caotiche rispetto ai sistemi rigidamente deterministici oppure casuali, dobbiamo partire dal principio per cui ogni sistema tende a *massimizzare l'uso di energia* e risorse (perciò naturalmente a sfruttare condizioni minime) da cui ricavare il massimo effetto di uscita. Ciò consente di conservare energia e di utilizzare al meglio quelle disponibili. A differenza dei sistemi lineari, dove i mutamenti negli *output* indicano un correlato mutamento nei parametri del sistema, i sistemi non lineari possono produrre segnali non stazionari *senza* alcun mutamento nei parametri del sistema o degli *input*.

Questa eccezionale intelligenza del sistema rende anche ragione del fatto che insignificanti segnali ambientali – quali ad esempio un mutamento del ciclo luce/oscurità o del ciclo sonno/veglia, o del livello ormonale – sono in grado di scatenare reazioni eccessive da parte dell'organismo, come nel caso delle *cefalee*. La teoria del caos offre pertanto una nuova modalità di approccio allo studio della emicrania che, oltre ad integrare i quadri già esistenti, è in grado di riflettere più fedelmente i processi fisiologici in atto. Anche se le ricerche in questa direzione sono ancora in numero limitato, trattasi di un indirizzo di ricerca che si presenta

denso di promesse soprattutto in campo neurologico e nello studio delle cefalee, come prospettato in sintesi nell'articolo di L. Robbins, C. Leith, *Chaos (Nonlinear Dynamics) and Migraine*, pubblicato sul sito <https://www.practicalpainmanagement.com>.

Studi condotti con modelli matematici e di simulazione hanno rilevato che processi di importanza cruciale, quali l'attività elettrica del cervello, il ritmo cardiaco, il livello di glucosio nel sangue sono processi governati da dinamiche caotiche. Le crisi epilettiche che apparentemente si presentano con un alone di casualità, obbedirebbero ad andamenti controllati da dinamiche caotiche non lineari, come da tempo anticipato in un articolo, *Chaos theory and epilepsy* pubblicato nel marzo 1996 da L. D. Iasemidis and J. C. Sackellares, sulla rivista *The Neuroscientist*.

Altrettanti risultati positivi sono dunque attesi anche nel campo dello studio delle cefalee, esaminando ad esempio alcune caratteristiche tipiche di questa sindrome, a partire *Cortical spreading depression (CSD)* che investe con un'onda di depolarizzazione aree della corteccia cerebrale nella emicrania con aura. Le microdinamiche connesse ai flussi ionici a livello neurale sono determinanti nel provocare la CSD. I flussi ionici a loro volta sono regolati da controlli in parte casuali, in parte lineari, in parte caotici, per cui una minuscola variazione nell'equilibrio ionico a livello neuronale sarebbe in grado di innescare un effetto a cascata con CSD – tipo “effetto butterfly”.

Considerando inoltre il caso della sensibilizzazione centrale (CS) - connessa all'aumento dell'attività biochimica ed elettrica, capace di *amplificare* gli stimoli dolorosi periferici – dobbiamo fondatamente ipotizzare che l'effetto *wind-up* (incremento progressivo della frequenza di scarica dei neuroni sensitivi secondari

causata dalla stimolazione ripetuta delle afferenze primarie) sia controllato da flessibilità non lineari. Né le dinamiche deterministiche e neppure quelle random sono in grado di spiegare l'effetto *wind-up*. Il grigio periaqueduttale - importante centro di controllo del dolore - è dimostrato essere modulato in particolare attraverso i canali tipo P e Q del calcio e cioè da dinamiche di flussi ionici a loro volta controllati da dinamiche caotiche. Altri esempi potrebbero essere citati.

Date queste premesse, esistono pertanto molti indizi che promettono risultati proficui ottenibili dalla applicazione di nuovi modelli avanzati nello studio delle cefalee, anche nella prospettiva di pensare a nuovi farmaci in grado di sfruttare le proprietà dei *sistemi complessi* e cioè la capacità di questi ultimi di amplificare gli effetti partendo da una minima variazione in un parametro di ingresso.

Bibliografia

- G. Nappi, P.G. Milanesi, Innocent pain: The experience of pain in metaphysics, phenomenology and neurophilosophy in *Functional neurology* 2009; 24(3):119-20
- G. Nappi, P.G. Milanesi Innocent pain: the experience of pain in metaphysics, phenomenology and neurophilosophy, *Conf. Cephalal. et Neurol.* 2018; Vol. 28, N. 1: 32-34
- L. Robbins, C. Leith, *Chaos (Nonlinear Dynamics) and Migraine*, <https://www.practicalpainmanagement.com/pain/headache/migraine/chaos-nonlinear-dynamics-migraine>
- Korn H and Faure P. Is there chaos in the brain? *C.R. Biologies.* 2003; 326: 787-840.
- L. D. Iasemidis, J. C. Sackellares *Chaos theory and epilepsy*, 1996; *The Neuroscientist* 2:118-126
- R.M. Miura, H. Huang, J. J. Wylie, Mathematical approaches to modeling of cortical spreading depression, *Chaos.* 2013; 23(4)
- D. Kernick, Migraine—new perspectives from chaos theory. *Cephalalgia.* 2005; 25: 561-566

Abstract di interesse cefalalgico

Marta Allena, Daniele Martinelli (popolazione adulta)

Eliana Antonaci, Noemi Faedda, Giulia Natalucci (popolazione infantile e adolescente)
(a cura di)

Early management of patients with medication-overuse headache: results from a multicentre clinical study

Corbelli I, Sarchielli P, Eusebi P, Cupini LM, Caproni S, Calabresi P; SAMOHA Study Group

Eur J Neurol. 2018 Mar [Epub ahead of print]

La cefalea da uso eccessivo di farmaci sintomatici è una malattia cronica e disabilitante che si sviluppa in seguito all'uso elevato e ripetuto di farmaci assunti per il dolore cefalalgico (analgesici, triptani, oppioidi, ergotaminici, da soli o in combinazione fra loro) senza beneficio. La prevalenza nella popolazione generale di tale cefalea, denominata MOH (acronimo inglese per Medication Overuse Headache), è del 1-2% con un picco sino al 5% nelle donne tra i 40-50 anni. La gestione di questa patologia rappresenta ancora un punto debole ed una sfida per il medico cefalologo in quanto non vi sono protocolli omogenei di trattamento e la risposta del paziente è estremamente variabile a seconda che si tratti di forme più o meno complicate.

Nelle forme non complicate di MOH, ovvero quelle dove non sono presenti altre comorbidità importanti, specialmente psicopatologiche, o una lunga durata di malattia (anni) o ancora precedenti falliti tentativi di disintossicazione da farmaci sintomatici, alcuni interventi educazionali per il paziente si sono dimostrati efficaci nel ridurre il consumo elevato di analgesici. Questo approccio, definito "simple advice" (semplice avvertimento) è attualmente raccomandato come primo step nella gestione dei pazienti con MOH.

In questo progetto ancillare dello studio multicentrico SAMOHA (the placebo-controlled Sodium valproate in the treatment of Medication Overuse

HeAdache) sono state analizzate le differenze nelle caratteristiche fenotipiche, del tipo e della quantità di farmaco di abuso, tra pazienti con MOH che avevano avuto beneficio dal simple advice rispetto a quelli che invece ne erano resistenti dopo un periodo di osservazione di 4 settimane e che quindi necessitavano di un trattamento farmacologico dopo la disintossicazione.

Mediante un diario della cefalea sono stati analizzati i dati di 130 MOH pazienti screenati al baseline tra i 9 centri partecipanti; di questi solo il 67.7% ha continuato lo studio alla visita 2 (dopo 4 settimane) dove è stato poi randomizzato, dopo una fase di disintossicazione da farmaci, al trattamento con placebo o con sodio valproato. Tutti i pazienti avevano ricevuto alla V1 un approccio educativo da un medico esperto nel campo delle cefalee, con informazioni relative alle caratteristiche cliniche e fisiopatologiche della MOH, ai suoi fattori di rischio e alla prognosi. Un'analisi dettagliata dei 42 pazienti che sono "dropped out" dallo studio, ha rilevato che la maggior parte di questi non soddisfaceva i criteri diagnostici per MOH dopo un mese di osservazione e che questo gruppo di pazienti non più "abusatori" era più giovane e con una storia di pochi anni di malattia.

Gli Autori hanno così dimostrato che un breve periodo di osservazione dopo un "approccio educativo" diventa essenziale nella gestione di pazienti con MOH, soprattutto più giovani e con minore durata di malattia e di cronicità, al fine di migliorarne la prognosi.

Inoltre, studi clinici e di ricerca futuri dovrebbero focalizzare l'attenzione proprio su quei pazienti affetti da MOH che non rispondono al "simple advice" e con trattamento di disintossicazione fallito.

Long term outcome of childhood onset headache: a prospective community study

Matti Sillnappa and Maiju M Saarinen

Cephalalgia 2018, Vol 38 (6) 1159-1166

doi: 10.1177/0333102417727536

La prevalenza della cefalea in età evolutiva è molto simile a quella in età adulta, sebbene sia particolarmente rara nella prima infanzia. La maggior parte degli studi di *outcome* sulla cefalea ad esordio in età infantile sono retrospettivi e a breve termine, limitati a gruppi di età specifici e includono solo alcune categorie diagnostiche. Data la scarsità di studi prospettici trasversali che analizzino il decorso della sintomatologia cefalalgica in età adolescenziale e adulta, il presente studio si è proposto di indagare l'*outcome* della cefalea ad esordio in età infantile su una coorte di 1185 bambini con diagnosi di cefalea ricorrente all'età di sette anni, residenti nella città di Tampere, Finlandia. Con lo scopo di valutare la prevalenza, il decorso e l'*outcome* a lungo termine della sintomatologia cefalalgica presentata, i partecipanti sono stati rivalutati all'età di 14 e 32 anni, con un periodo di *follow up* complessivo di 25 anni. Sono stati inclusi nello studio bambini con diagnosi di cefalea non emicranica e bambini che soddisfacevano i criteri Vahlquist per emicrania (cefalea di tipo parossistico che includa almeno due delle seguenti quattro caratteristiche: dolore presente in un solo lato del capo, presenza di nausea, presenza di scotomi scintillanti, storia familiare positiva per emicrania). I partecipanti sono stati ulteriormente suddivisi in base alla ricorrenza o meno della sintomatologia. I dati riguardanti la cefalea sono stati raccolti a scuola utilizzando uno specifico questionario sia all'età di sette anni che all'età di 14 anni, mentre in età adulta il medesimo questionario è stato inviato via mail al partecipante. Il presente studio, in linea con la letteratura, ha evidenziato una prevalenza di cefalea ricorrente pari al 28% nei bambini di età di 7 anni, pari al 69% negli adolescenti e al 75% negli adulti; la prevalenza era maggiore nelle femmine sia in adolescenza che in età adulta. Si nota che l'incremento di prevalenza risulta marcato transitando dall'età scolare all'età adulta nei soggetti di sesso femminile, sia per quanto concerne l'emicrania, sia per quanto concerne la cefalea non emicranica, mentre tale prevalenza rimane invariata dopo l'adolescenza nei

maschi. Lo studio in esame ha dunque evidenziato che lo status cefalalgico all'inizio dell'età scolare è soggetto a franchi cambiamenti durante l'età adolescenziale e adulta, coinvolgendo il 56% dei maschi contro il 70% delle femmine: circa due terzi dei bambini di sette anni di età può prevedere un cambiamento nello status della cefalea durante i successivi 25 anni di vita. Alla luce di ciò, gli autori sottolineano la necessità di prestare maggiore attenzione ai soggetti di sesso femminile, soprattutto a coloro che presentano cefalea all'esordio dell'età scolare, in quanto sesso femminile e cefalea ad esordio infantile sono potenziali predittori di cefalea in età adulta, soprattutto per quanto riguarda l'emicrania.

Perceived triggers of primary headache disorders: A meta-analysis

A Brooke Walters Pellegrino, Rachel E Davis-Martin, Timothy T Houle, Dana P Turner, Todd A Smitherman

Cephalalgia, 2017, 1-11

doi: 10.1177/0333102417727535

Attraverso una minuziosa metanalisi della letteratura dal 1958 al 2015 gli autori sono riusciti per la prima volta ad ottenere una sintesi quantitativa dei possibili fattori percepiti come "grilletto" nei disturbi cefalalgici primari: l'emicrania e la cefalea di tipo tensivo. Sono stati selezionati, da un pool iniziale di 1065 articoli candidati, 85 articoli che sono stati analizzati e si sono identificate 15 macro categorie relative a possibili fattori scatenanti: attività/sforzi, alcolici, allergie, stimoli acustici, emozioni, abitudini alimentari/cibo, ormoni, farmaci, sonno, stimoli olfattivi, stress, viaggi, stimoli visivi, altri fattori. Tali fattori sono stati indicati dai soggetti partecipanti esclusivamente utilizzando questionari auto-somministrati. È emerso che la maggior parte delle persone con diagnosi di cefalea primaria riconduce l'esordio del proprio disturbo ad un unico fattore scatenante. Il fattore che più comunemente è ritenuto responsabile dell'esordio dei disturbi cefalalgici primari è lo stress, immediatamente seguito dal sonno e da diversi fattori ambientali, quali le condizioni atmosferiche e gli stimoli visivi. Di contro invece, le categorie di stimoli meno indicate dai pazienti come fattori scatenanti sono risultati essere i viaggi, le allergie e i farmaci.

Tuttavia questi dati non dovrebbero stupire poiché le interazioni tra lo stress e i disturbi cefalalgici primari sono ben note, tanto da arrivare, in situazioni di cronicità, persino a compromettere l'omeostasi cerebrale.

Inoltre, un'ulteriore evidenza portata alla luce dagli autori consiste nel fatto che le procedure diagnostiche e i metodi di valutazione influenzino notevolmente la percezione dei fattori d'esordio da parte dei pazienti. Si segnala, in aggiunta, che i soggetti con diagnosi di emicrania riferiscono la presenza di fattori attivanti con frequenza maggiore rispetto ai soggetti affetti da cefalea di tipo tensivo seppure non vi siano evidenze statistiche significative in merito.

Per concludere, nonostante si siano raggiunte conoscenze di grande rilevanza, gli autori evidenziano il bisogno di maggior rigore metodologico, utilizzando protocolli sperimentali standardizzati con il fine di analizzare tutte le variabili in gioco e dimostrare le causalità e i meccanismi d'azione coinvolti nei disturbi cefalalgici primari.

Non-Verbal Cognitive Abilities in Children and Adolescents Affected by Migraine and Tension-Type Headache: An Observational Study Using the Leiter-3.

Margari L, Palumbi R, Lecce PA, Craig F, Simone M, Margari M, Seccia SMC, Buttiglione M.

Front Neurol. 2018 Mar 5;9:78.

doi: 10.3389/fneur.2018.00078.

Sebbene alcuni studi abbiano trovato una compromissione delle abilità mnestiche e attentive in pazienti adulti con emicrania, un numero esiguo di ricerche si è focalizzato sugli effetti di tale patologia sulle funzioni cognitive e sul funzionamento neuropsicologico di bambini e adolescenti con cefalea primaria.

Da questi primi studi sembrerebbe che i bambini con emicrania presentino deficit nell'attenzione selettiva ed alternata, nella memoria a breve e lungo termine, nella velocità di elaborazione visuo-motoria e sembrerebbero possedere un quoziente di intelligenza verbale minore rispetto ai bambini senza cefalea primaria.

L'obiettivo del presente studio è stato quindi quello di valutare la presenza di un'alterazione delle abilità

cognitive non verbali, in particolare le abilità di memoria e l'attenzione non verbale, in bambini e adolescenti con cefalea primaria e di analizzare come le caratteristiche cliniche di tale disturbo influenzino il funzionamento cognitivo di tali pazienti.

Gli autori hanno quindi reclutato un campione di 35 bambini e adolescenti con diagnosi di cefalea primaria secondo i criteri dell'ICDH-3B (IHS, 2013), che rientrassero nella fascia di età 11-18 anni e che non riportassero nessuna anomalia nei test neurologici, nessun disturbo psichiatrico né l'utilizzo nel momento presente o passato di farmaci che potessero avere effetti collaterali sul sistema nervoso centrale. Il gruppo di controllo era invece formato da 23 soggetti sani, reclutati nelle scuole locali, appaiati per età e sesso ai soggetti appartenenti al gruppo sperimentale.

Il gruppo sperimentale è stato sottoposto ad una valutazione medica generale che includeva: un'anamnesi completa, un esame neurologico, le analisi del sangue ed una risonanza magnetica. A tali pazienti è inoltre somministrato il Pediatric Migraine Disability Assessment Score Questionnaire (PedMIDAS) per la valutazione del grado di disabilità della patologia ed un questionario creato appositamente per determinare il tipo di diagnosi, la durata e la frequenza degli attacchi cefalalgici.

Tutti i partecipanti di entrambi i gruppi sono stati sottoposti ad una valutazione cognitiva che comprendeva la somministrazione della Leiter International Performance Scale – Third Edition (Leiter-3), che valuta abilità cognitive diverse tra cui l'attenzione e la memoria non verbale e permette di calcolare il valore del QI globale non-verbale del soggetto.

I risultati del presente studio hanno evidenziato che la frequenza degli attacchi e il grado di disabilità causato dalla cefalea primaria correlava in modo statisticamente significativo con la memoria non verbale e l'attenzione sostenuta. Secondo gli autori la relazione tra il mal di testa e l'alterazione delle abilità mnestiche e attentive riportata, potrebbe essere spiegata da un possibile comune meccanismo fisiopatologico.

Tali funzioni cognitive coinvolgono infatti molte regioni cerebrali, sia corticali che sottocorticali, ed il loro funzionamento è mediato da alcuni importanti neurotrasmettitori come la dopamina e la noradrenalina. Questi stessi circuiti neurotrasmettitoriali sono

coinvolti nella patogenesi dell'emicrania, è infatti ampiamente confermato in letteratura che la noradrenalina e la dopamina siano in grado di modulare l'iperexcitabilità del sistema trigemino-vascolare.

Nonostante l'esigua numerosità del campione, i risultati di questo studio confermano l'importanza di effettuare una valutazione cognitiva nei pazienti con cefalea primaria, in quanto le compromissioni evidenziate in specifiche aree della memoria e dell'attenzione potrebbero avere delle conseguenze sulla prestazione scolastica dei bambini e adolescenti con tale patologia.

Migraine and associated comorbidities are three times more frequent in children with ADHD and their mothers.

Kutuk MO, Tufan AE, Guler G, Yalin OO, Altintas E, Bag HG, Uluduz D, Toros F, Aytan N, Kutuk O, Ozge A. Brain Dev. 2018 Jun 16. pii: S0387-7604(18)30253-5. doi: 10.1016/j.braindev.2018.06.001.

Il disturbo da deficit di attenzione/iperattività (ADHD) è piuttosto comune in infanzia e in adolescenza, con una prevalenza mondiale di circa il 5,3%, ed è considerato un disturbo che può incidere significativamente sia a livello scolastico che sulla qualità della vita del soggetto. È anche un fattore di rischio ampiamente riconosciuto per lo sviluppo di altri disturbi esternalizzanti e internalizzanti, nonché di disturbi cronici.

Poiché vi sono pochi dati in letteratura che attestano e descrivono in modo accurato la frequenza e le caratteristiche del mal di testa in associazione con l'ADHD, questo studio è stato condotto proprio per valutare la prevalenza di emicrania e di cefalea tensiva (TTH) e di esaminare i tassi di comorbidità con epilessia, disturbi atipici, chinetosi e dolore addominale ricorrente tra i bambini e gli adolescenti con ADHD e i loro genitori.

Il presente è uno studio multicentrico, trasversale e caso-controllo in cui sono stati inclusi bambini e adolescenti con un'età compresa tra i 6 e i 18 anni con diagnosi di ADHD (117 soggetti), comparati con un gruppo di controllo senza alcuna patologia (111 soggetti). I due gruppi sono stati bilanciati per sesso ed età

e sono stati presi in considerazione e valutati anche i genitori.

Dai risultati ottenuti tramite le valutazioni neurologiche, mediche e psicologiche, si è visto che il 59% dei bambini con ADHD manifestava una forma di cefalea primaria. Di questi il 26,5% ha soddisfatto i criteri per l'emicrania, mentre il 32,5% ha soddisfatto i criteri per TTH. Inoltre, è emerso che i bambini con frequenti mal di testa possono essere 2,6 volte più predisposti a sperimentare sintomi di disattenzione e iperattività, mentre i bambini con ADHD possono avere una probabilità 2,4 maggiore di sviluppare una forma di cefalea primaria. È stato dimostrato anche che le cefalee primarie sono significativamente più comuni nelle madri di bambini con ADHD, rispetto alle madri dei bambini del gruppo di controllo (90,5% vs 36,6%, $p < 0,001$), e il tipo più diffuso è l'emicrania (68,9%). Tuttavia, nessuna differenza significativa è stata trovata tra i padri di entrambi i gruppi. Gli autori hanno ipotizzato che questa somiglianza di prevalenza tra i bambini con ADHD e le loro madri, può essere dovuta in parte alla predisposizione e all'influenza genetica e in parte potrebbe riflettere alcuni effetti ambientali come l'apprendimento di tipo osservazionale. Invece, per quanto riguarda la differenza osservata nei padri, gli autori hanno ipotizzato l'importanza e il peso che può avere l'imprinting genomico.

Relativamente al dolore addominale ricorrente, gli autori hanno notato come questo disturbo fosse significativamente più comune tra i bambini con ADHD, le loro madri e i loro padri, mentre non lo era nel gruppo di controllo. Non sono state riscontrate differenze significative nei disturbi atipici tra i due gruppi e un dato interessante ha riguardato la maggiore presenza di chinetosi nei bambini senza ADHD e nei loro genitori, facendo presupporre che l'ADHD sia un fattore protettivo per questo tipo di problema.

Lo studio descritto sottolinea l'importanza che ricopre la conoscenza e l'approfondimento dei modelli di comorbidità medica e psicologica nei pazienti con ADHD e nelle loro famiglie. Questo è essenziale soprattutto per la creazione di trattamenti sempre più efficaci e per una maggiore comprensione dell'eziologia della malattia.

OBITUARY

Prof. Faustino Savoldi

Mauro Ceroni¹, Ileana Ranzini²

¹Professore Associato di Neurologia - Università degli Studi di Pavia, Responsabile dell'Unità Complessa di Neurologia Speciale, Istituto Neurologico Nazionale Casimiro Mondino, Pavia; ²Ileana Ranzini - Segreteria Unità Complessa di Neurofisiopatologia - Istituto Neurologico Nazionale Casimiro Mondino Pavia

Abstract. The human stature of Professor Faustino Savoldi is outlined first, his 360 ° mental openness that ranges from phenomenological philosophy, to Neurology, from Psychiatry to Neuroscience as a forerunner. In addition, he disclosed all this inside humility, in a frame of simplicity always ready for child's amazement. He said welcome to every human being regardless of their social level, a look at the value of everything that approached, even if very far from his vision of reality and his sensitivity, as the volume "La Coscienza", the monumental work of the last 15 years of his life, impressively proves.

Key words: phenomenology, neurology, psychiatry, neuroscience

PROF. FAUSTINO SAVOLDI

Riassunto. Viene delineata prima di tutto la statura umana del Professor Faustino Savoldi, la sua apertura mentale a 360° che spazia dalla filosofia fenomenologica, alla Neurologia, alla Psichiatria, alle Neuroscienze da antesignano. E tutto questo insieme con una umiltà, una semplicità sempre pronta allo stupore da bambino, un'accoglienza ad ogni essere umano indipendentemente dal proprio livello sociale, uno sguardo valorizzatore a tutto ciò che avvicinava, anche se molto lontano dalla sua visione della realtà e dalla sua sensibilità, come è dimostrato in modo impressionante nell'opera monumentale degli ultimi 15 anni della sua vita, il volume intitolato "La Coscienza" edito da ARAS Edizioni.

Parole chiave: fenomenologia, neurologia, psichiatria, neuroscienze

PROF. FAUSTINO SAVOLDI

Resumen. En primer lugar, se destaca la estatura humana del profesor Faustino Savoldi, su apertura mental de 360° que va desde la filosofía fenomenológica, a la neurología, a la psiquiatría, a la neurociencia de un precursor. Y todo esto dentro de una humildad, una simplicidad siempre lista para el asombro infantil, una bienvenida a cada ser humano independientemente de su nivel social, una mirada al valor de todo lo que se acerca, incluso si está muy lejos de su visión de la realidad y su sensibilidad, tan impresionantemente demostrada en la obra monumental de los últimos 15 años de su vida, el volumen titulado "La Coscienza" publicado por ES Edizioni.

Palabras clave: fenomenología, neurología, psiquiatría, neurociencia

When Faustino Savoldi left us on January 14 th 2016 with a sudden and unexpected death, I felt like a great emptiness in myself. When I arrived at his home and met his wife Mrs. Carla, I perceived well a great silence, a silence that took all of us present there.

In that silence I better realized the greatness of Faustino, of the Professor, of the Scholar, of my dearest friend. I would venture to say that one realizes that such grandeur, the greatness of the human soul, which some great spirits express especially, overcomes even death. What a strange human law this is for which it is in detachment that one becomes more aware of the greatness of what he has lived.

In so many, we have partaken and enjoyed the greatness of Faustino. Professor Faustino Savoldi and his wife Carla, because from this point of view they are inseparable, have constituted a point of attraction, of friendship, of common journey, for many. Nobody was



Figure 1. 60ies, Neurological Institute Mondino, Savoldi young Neurologist

excluded from this friendship. I remember the tenderness that Faustino had with Luigi Contini, a member of the ward of the Mondino Institute, whom he treated professionally and his pain until crying for not having been able to save him from an extreme gesture that Luigi, his friend, did.

In so many, we have enjoyed this inexhaustible source of boundless culture and information that Faustino was. However, without any pomposity, without any affectation, as we talk with friends, almost incidentally. Moreover, he deeply pondered everything, judged delicately, seizing the good of even the most distant cultural position from his philosophical mood. From this point of view the book on Consciousness, the work of his last 15 years, is a marvelous anthology in which everything is valued for every detail of good and truth that it contains.

Yet his immense culture, his astonishing knowledge of Phenomenology, the philosophical branch that has inherited the greatness of ancient philosophy, are not sufficient to explain the fascination that he exercised over our consciences. In him, gruffness, shyness, sometimes saying only few words, housed a child's heart, ready to marvel at every little thing; open to everyone he met, involving the others in his bond. We have truly enjoyed all of his friendship, his humanity, his ability to share.

Perhaps you are thinking that I am neglecting fundamental aspects of Faustino. He was the finest psychiatrist phenomenologist author of unforgettable descriptions of the disturbances of consciousness (merged into a chapter of "The Consciousness"). He focused his curiosity on aphasias, on the concept of time from its physical, biological and existential point of view. He embodied a savant critic of psychoanalysis, being at the same time an experimentalist neurologist and pharmacologist. The expert clinical neurologist held the Neurological Clinic for 20 years, writing a mass of scientific articles, known all over the world, becoming the University Professor feared by all the medical students for the Neurology exam .

Yes, all this constituted the concreteness of the human story of Faustino, but never became the underlining of a role, a claim to a power, an opportunity to stand on a pedestal. All this has been crossed by his beautiful humanity, kept in its proper value.

Let us just briefly summarize his neuroscientific carrier.

In 1957, Prof. Faustino Savoldi began to attend the Institute of Human Physiology directed by Prof. Luigi De Caro, at the University of Pavia, dealing mainly with experimental research on epilepsy and electroshock. That period meant for him a top experimental physiological training because of the presence of specialized laboratories and the expert guide of Prof. Luigi de Caro. Actually, he was one of the first researchers who used animal models until he turned out as an international reference figure.

His researches, always in the field of electroencephalography, at the very beginning involved specific and detailed topics: for instance in the Steinert's disease the calcification of the basal ganglia. On animal models, he studied the cortical responses to the stimulation of the caudate nucleus with the administration of substances with a synchronizing and desynchronizing action. To these publications, he added the electromyographic studies of the Hoffman reflex (1966) in cerebellar patients and later the study of the Jendrassik maneuver in parkinsonians. He led EEG investigations in patients with extrapyramidal disorders from psychotropic drugs and finally he dedicated his thinking to inherited family forms of Fahr's disease, electrocardiographic aspects in the chronic alcoholism until developing his studies on cerebellar atrophy, hypochondriacal mania and migraine (1977). Prof Savoldi was the first in 1963 to ascertain the antiepileptic action of diazepam. He conducted experimental studies of electroencephalography applied to neuropharmacological investigation and neurophysiological research on the threshold of convulsivity for electrical stimuli and the processes of inhibition of epileptic discharge. He studied functional aspects of neurological pain, quantified EEG analysis and its experimental applications in the monitoring of cerebral vasculopathies. We can mention, for example, the study of an electroencephalographic picture on a case of prolonged survival (5 months) in a state of coma resulting from a head injury with the aim of preventing numerous complications to find a possible recovery in the patient even if incomplete (1963).

He participated in the foundation of the Italian Society of Neuropsychopharmacology in November

1965. In the field of clinical pharmacology, he conducted research on the inhibition of MAO in the elderly. The Faculty Council rewarded him for scientific work in the academic years 1963-64 and 1966-67.

Regarding the research of experimental psychopharmacology, Prof. Savoldi has dealt with the modifications induced by active substances on the central nervous system. In particular, remarkable remains the work on haloperidol, triperidol, hydroxyzine, tricyclic antidepressants (1970). In the same years, he proposed a classification of psychotropic drugs on the basis of the modifications induced on the hippocampal electrical activity in the rabbit. These researches, associated to important drugs such as those mentioned, initially concerned the neurophysiological aspect on the animal but then Prof. Savoldi's interest reached and always remained on human beings with particular attention to the related electroencephalographic changes. So he highlighted the effects and limits of these drugs. Studies of the hippocampal electric activity in the rabbit, for example, served to illustrate the effects and mechanism of new antidepressants or new treatments for migraine. In addition, Prof. Savoldi was interested in the neurophysiological effects of psychotropic drugs on the central nervous system and their action on sleep. At the advent of the directional Doppler (DDS) he became interested in a correlated investigation between the new techniques and the previous ones that originate clinical trials on patients with vascular pathology.



Figure 2. 2012, at home, Savoldi Philosopher and Author

Faustino the great layman, the authentic layman, the one who had always had great admiration for history and the social and cultural presence of Christianity, who knew well with Benedetto Croce that in Italy we cannot fail to tell us Christians, but that remained faithful until the end to the fair use of reason in all circumstances. It is within this frame that he accepted to present the encyclical of John Paul II *Fides et Ratio*, of which he held great esteem because the Pope was a professor of the phenomenological school. It was a huge success at the University of Pavia and received congratulations from the Vatican.

It is men like him about whom wrote Benedict XVI and recently Pope Francesco himself when they

thanked the Enlightenment and the secular position because they allowed the Catholic Church to mature and grasp the indispensable value of religious freedom, codified by Vatican II: no one can be obliged, not even in the name of truth, to embrace a faith. There is no authentic faith without freedom, as there is no true use of reason without ultimate respect and complete freedom for each human being.

Thanks Faustino for what you have been and you are for us and for the whole neurological community. You always shall remain in the heart and in the mind of each of us and, allow me to add, in the heart of God for eternity.

SCOPO DELLA RIVISTA

Confinia Cephalgica 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, 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 (SPILT) and dementia: a new approach. J Clin Exp Neuropsychol 1988; 3:313 (abstract)

All'indirizzo www.confiniacephalgica.it, cliccando sulla sezione ARCHIVE, sono disponibili online i pdf dei fascicoli della rivista dal 2004 ad oggi

WORKSHOP

'NON SOLO OCCHI PER CRESCERE. VEDERE, GUARDARE E COMPRENDERE. 0-3 ANNI'.

DIALOGO TRA FAMIGLIA E PROFESSIONISTI: UNA PORTA
APERTA SUL MONDO DEL BAMBINO CON DISABILITÀ VISIVA

22 GIUGNO 2018 | PAVIA - AULA BERLUCCHI, FONDAZIONE C. MONDINO

COMITATO SCIENTIFICO

Sabrina Signorini, Pavia (Direttore del corso)
Umberto Balottin, Pavia
Angela Berardinelli, Pavia
Paolo Emilio Bianchi, Pavia
Antonella Luparia, Pavia
Josée Lanners, Cannero Riviera (VB)

SEGRETERIA SCIENTIFICA

Camilla Latronico, Pavia
Eleonora Perotto, Pavia
Elena Saligari, Pavia



Fondazione
Pierfranco e Luisa Mariani
neurologia infantile

INFO E ISCRIZIONI

www.fondazione-mariani.org

Telefono 02 795458

in collaborazione con



FONDAZIONE
MONDINO
Istituto Neurologico Nazionale
a Carattere Scientifico [IRCCS]

col patrocinio di



ANUPI INPEE
Associazione Nazionale Unitaria Neurologi e Psicomotricisti Evolutivi Italiani
Dal 2009 Associazione RAPPRESENTATIVA a livello nazionale della PROFESSIONE SANITARIA dei TURIST
Decreto Direttoriale del Ministero della Salute del 14/04/2010 e succeduto nel numero del 20/07/2011

circadin®

Melatonina a Rilascio Prolungato 2mg



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Circadin 2 mg compresse a rilascio prolungato.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 2 mg di melatonina.

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio prolungato.

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

Popolazione pediatrica

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

Non ci sono dati disponibili.

Compromissione renale

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

Compromissione epatica

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

Modo di somministrazione

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

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

Circadin contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit della LAPP lattasi o sindrome da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

Interazioni farmacocinetiche

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

Interazioni farmacodinamiche

- Non deve essere consumato alcool in associazione con Circadin, poiché questo riduce l'efficacia di Circadin sul sonno.
- Circadin può potenziare le proprietà sedative delle benzodiazepine e degli ipnotici

non benzodiazepinici quali zaleplon, zolpidem e zopiclone. In uno studio clinico, è emersa una chiara evidenza di interazione farmacodinamica transitoria tra Circadin e zolpidem un'ora dopo la loro somministrazione concomitante. La somministrazione concomitante si è tradotta in una maggiore riduzione dell'attenzione, della memoria e della coordinazione rispetto alla somministrazione di zolpidem da solo.

- In altri studi, Circadin è stato somministrato in associazione con tioridazina ed imipramina, principi attivi che agiscono sul sistema nervoso centrale. Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche clinicamente significative in nessuno dei due studi. Tuttavia, la contemporanea somministrazione di Circadin ha comportato un maggior senso di tranquillità ed una maggiore difficoltà a svolgere compiti rispetto ad imipramina da sola, ed una maggiore sensazione di pesantezza nella testa ("muzzy-headedness") rispetto alla tioridazina da sola.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Allattamento

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

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici (nei quali, complessivamente, 1.931 pazienti sono stati trattati con Circadin e 1.642 pazienti hanno ricevuto placebo), il 48,8% dei pazienti trattati con Circadin ha riportato una reazione avversa rispetto al 37,8% dei pazienti trattati con placebo. Se si confronta la percentuale dei pazienti che hanno riportato una reazione avversa rispetto alle 100 settimane-paziente, il valore è più alto per il placebo che per Circadin (5,743 – placebo - vs. 3,013 – Circadin). Le reazioni avverse più comuni sono state cefalea, nasofaringite, dolore alla schiena ed artralgia, reazioni considerate comuni, secondo la classificazione MedDRA, sia nel gruppo trattato con Circadin che in quello trattato con placebo.

Elenco in forma tabellare delle reazioni avverse

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

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

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

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

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

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il *sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V*.

4.9 Sovradosaggio

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

Razionale d'uso

Considerando sia il ruolo della melatonina nel sonno e nella regolazione del ritmo circadiano, che la diminuzione della secrezione di melatonina endogena in relazione

all'età, la melatonina può migliorare in maniera efficace la qualità del sonno in particolare modo nei pazienti d'età pari o superiore a 55 anni che soffrono di insonnia primaria.

Efficacia e sicurezza clinica

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

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

In un secondo studio su pazienti ambulatoriali con un periodo basale di run-in di 2 settimane con placebo, seguito da un periodo di 3 settimane di trattamento randomizzato, in doppio-cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli, la percentuale di pazienti che ha manifestato un miglioramento clinicamente significativo sia della qualità del sonno che nella vigilanza al mattino è stata del 26% nel gruppo trattato con Circadin contro il 15% nel gruppo trattato con placebo. Circadin ha diminuito la latenza del sonno riferita dai pazienti di 24,3 minuti contro 12,9 minuti per i pazienti trattati con placebo. Inoltre la qualità del sonno, il numero di risvegli e lo stato di vigilanza al mattino riferiti dai pazienti sono migliorati significativamente con Circadin rispetto a

placebo. La qualità della vita è migliorata in misura significativa con Circadin 2 mg rispetto a quanto osservato con placebo. Un'altra sperimentazione clinica randomizzata (n=600) ha confrontato gli effetti di Circadin e placebo per un massimo di sei mesi. I pazienti sono stati nuovamente randomizzati alla settimana 3. Lo studio ha dimostrato dei miglioramenti nella latenza del sonno, nella qualità del sonno e nello stato di vigilanza al mattino, senza alcun sintomo da sospensione né insonnia rebound. Lo studio ha dimostrato che i benefici osservati dopo 3 settimane venivano mantenuti fino a 3 mesi ma il set di analisi primaria a 6 mesi non è stato superato. A 3 mesi, il numero di pazienti responsivi nel gruppo trattato con Circadin era di circa 10% in più.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

Distribuzione

In vitro il legame della melatonina con le proteine plasmatiche è circa del 60%. Circadin si lega principalmente all'albumina, alla glicoproteina alfa₁-acida ed alle lipoproteine ad alta densità.

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

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

Sesso

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

Popolazioni speciali

Anziani

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

Compromissione renale

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

Compromissione epatica

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

6-sulfatossimelatonina significativamente ridotta rispetto ai controlli.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited - One Forbury Square - The Forbury Reading - Berkshire RG1 3EB - Regno Unito - e-mail: neurim@neurim.com

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 29 giugno 2007

Data del rinnovo più recente: 20 aprile 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

17 Luglio 2015

Classe C - RR - Prezzo al pubblico: € 21,00.

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