

CONFINIA CEPHALALGICA *et* NEUROLOGICA

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

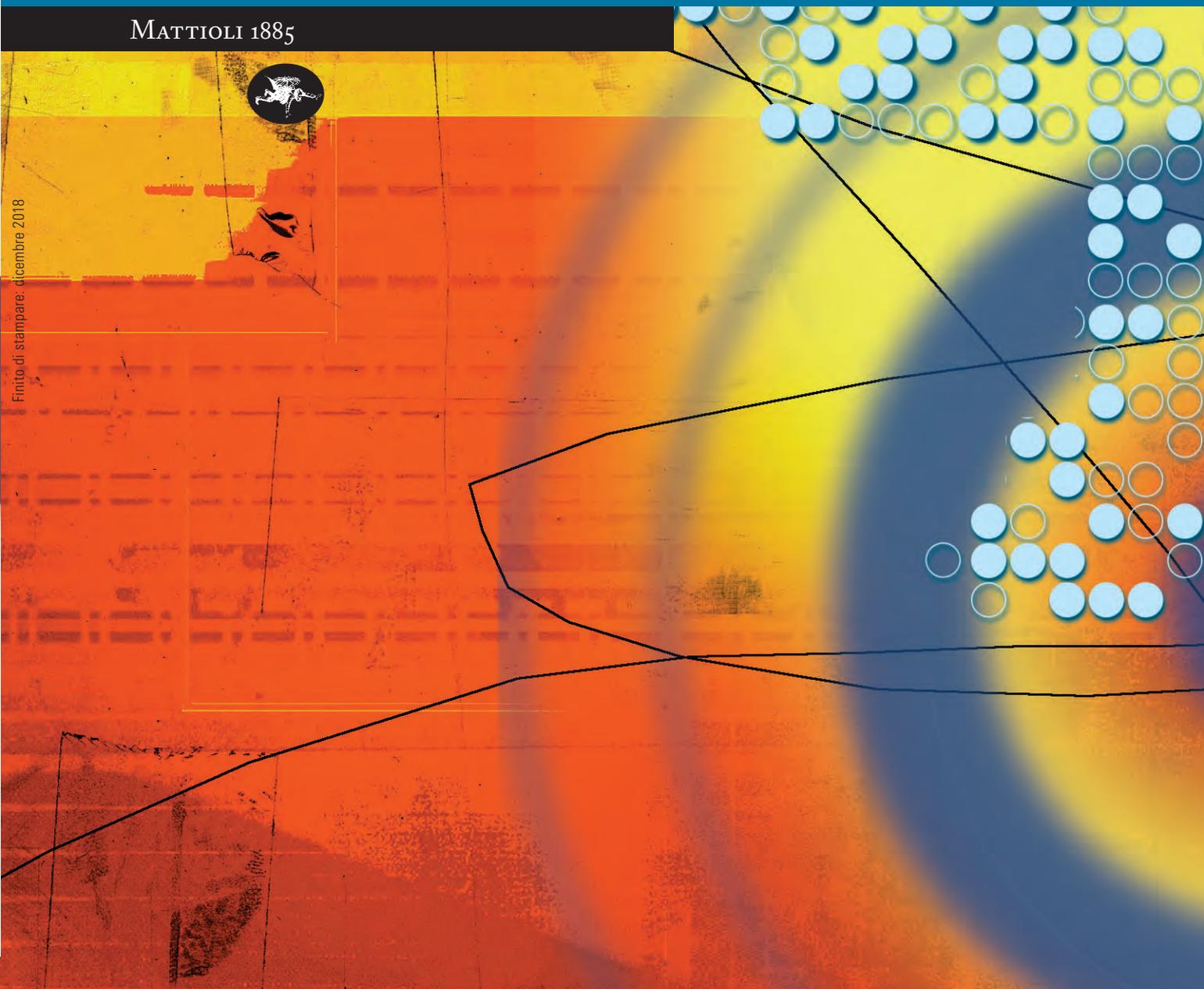
Indexed in Scopus, EMBASE (Elsevier) and Bibliovigilance

www.cefalea.it

MATTIOLI 1885



Finito di stampare: dicembre 2018



— we help people
achieve healthy skin



Contro la psoriasi, sappiamo come batterci

LEO Pharma, leader globale in dermatologia, lavora da anni alla ricerca e sviluppo di terapie innovative per il trattamento della psoriasi. Grazie a questo impegno, oggi sono disponibili prodotti topici e biologici efficaci contro tutte le forme di psoriasi, dalla lieve-moderata alla grave, che migliorano la qualità di vita dei pazienti e li aiutano a sentirsi meglio nella propria pelle.

LEO[®]

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)
Libero Marmiroli (Reggio Emilia, Santo Domingo)
Emilia Martignoni (Pavia, Novara, Varese) (†)
Paolo Mazzarello (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 Saltuari (Innsbruck)
Gerardo Sangermano (Salerno)
Eidiltz Markus Schneider (Tel Aviv)
Jean Schoenen (Liegi)
Aksel Siva (Istanbul)
Santiago Spadafora (Buenos Aires)
Tim Steiner (London, Trondheim)
Mario Giovanni Terzano (Parma)
Roberto Thomas (Roma)
Livio Pietro Tronconi (Pavia)
Luciano Vasapollo (Roma)
Tomaso Vecchi (Pavia)
Pierangelo Veggiotti (Pavia, Milano)
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, Roma)
Vittorio Di Piero (Roma)
Cecilia Ferronato (Ferrara)
Gioacchino 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 Accrognani, Francesco Maria Avato, Vincenzo Lista,
Lara Merighi, Giuseppe Nappi, Giorgio Sandrini

SCOPO DELLA RIVISTA

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

NORME PER GLI AUTORI

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

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

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

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

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

Tutto il materiale deve avere i seguenti requisiti:

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

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

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

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

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

BIBLIOGRAFIA - I riferimenti bibliografici devono essere segnalati nel testo tra parentesi e in numero [es: (1) oppure (1,2)]. Le voci bibliografiche devono essere riportate alla fine dell'articolo e numerate consecutivamente nell'ordine in cui sono menzionate per la prima volta nel testo. Nella bibliografia vanno riportati:

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

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

All'indirizzo www.confinacephalalgica.it, cliccando sulla sezione ARCHIVE, sono disponibili online i pdf dei fascicoli della rivista dal 2001 ad oggi



Mattioli 1885

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

DIREZIONE GENERALE

Direttore Generale
Paolo Cioni
Vice Presidente e Direttore Scientifico
Federico Cioni

DIREZIONE EDITORIALE

Editing Manager
Anna Scotti
Editing
Valeria Ceci
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, EMBASE (Elsevier) e Bibliovigilance

INDICE

Volume 28 / n. 3

Dicembre 2018

DALLA RICERCA

- 121 *Luis Horacio Parodi, Franco Lucchese*
Un modelo genético-ambiental para un estudio prospectivo del estado de salud de los ciudadanos italianos en la Argentina.
Parte 2 - Estadísticas analíticas con enfoque en tipos de enfermedades
- 135 *Chiara Piccinini*
Audiopsychophonology for tinnitus treatment

CONVEGNI E SIMPOSI

- 149 *Franco Lucchese, Cristina Tassorelli, Mario Borghese, Lino Potenza, Santiago Spadafora, Paolo Cristiani, Antonio Dal Canton, Giuseppe Nappi*
30 anni di ricerche C.I.R.N.A. tra l'Italia e i paesi delle Americhe Latine
- 157 Sintesi della conferenza stampa Simposio "La centralità del paziente"
- Soverato (CZ), 12 ottobre 2018
Moderatore/Coordinamento: Dott. Gennaro Colangelo (Roma)
Partecipanti: Giacomo Brancati (Reggio Calabria), Rosario Iannachero (Catanzaro), Pino Nisticò (Pericles), Giuseppe Nappi (C.I.R.N.A.)

RUBRICHE

ASSOCIAZIONI PAZIENTI

- 159 *Federica Grossi*
Alleanza Cefalalgici nella nuova Coalizione Globale a sostegno dei pazienti con cefalea

DALLA LETTERATURA INTERNAZIONALE

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

OBITUARY

- 167 *Paolo Mazzaello*
Ricordo di Paolo Pinelli (1921-2015)

International Winter School

MACHINE AND DEEP LEARNING FOR NEUROLOGICAL DISEASES

*Lessons and tutorials on the latest
advances of data analytics
and pattern recognition
in neuroscience*

The International Winter School is a satellite event of the PhD in Computational Mathematics and Decision Sciences

3rd–7th December 2018

📍 **Fondazione Mondino - via Mondino 2, Pavia (Italy)**

INFO AND REGISTRATION

[www.mondino.it/
international-winter-school](http://www.mondino.it/international-winter-school)



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

Parte 2 - Estadísticas analíticas con enfoque en tipos de enfermedades

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 2 - ANALYTICAL STATISTICS WITH FOCUS ON TYPES OF DISEASES

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 2 - STATISTICHE ANALITICHE CON FOCUS SULLE TIPOLOGIE DI MALATTIE

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 modello

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

Mortalidad por país de nacimiento y grandes grupos de causas

En la Argentina desde el año 1998 se utiliza el Código Internacional de Enfermedades en su décima revisión (CIE-10) en cambio en Italia se utiliza el Código Internacional de Enfermedades en su novena revisión (CIE-9). A los efectos de compatibilizar el análisis y garantizar la comparabilidad es que se presenta la Tabla N° 1 donde se deja establecido que es lo que incluye cada uno de los grandes grupos de causas con sus respectivos códigos según sea la décima o novena revisión.

Si prestamos atención a los datos del Cuadro N° 5 y el Gráfico N° 7, donde se muestran las tasas estandarizadas por país de nacimiento y grandes grupos de causas, observamos que, los "italianos" comparten con los "italo-argentinos" tasas similares en Tumores, con diferencias proporcionales¹ que no llegan al -0,3% y diabetes mellitus, con diferencias del -9,5%, destacándose que en Tumores, en ambos casos son superiores a la de los "argentinos" en una proporción que está en torno al 17,7% y en diabetes, en ambos casos, son inferiores a las tasas de "argentinos" en una proporción de -26,1%.

Si lo que consideramos es Sistema Nervioso, observamos que los "italianos" superan a los "italo-argentinos" y estos a su vez superan a los "argentinos" con diferencias que son mínimas pero atendibles. Las diferencias proporcionales en diabetes son: "italianos"

¹ Con la finalidad de clarificar el cálculo de las diferencias proporcionales, se deja constancia, que el criterio utilizado para el cálculo, ha sido, tomar siempre como base sobre la cual se establecen las proporciones al grupo que se menciona en primer lugar.

Tabla 1. Grandes grupos de enfermedades y sus códigos. Décima y novena revisión.

Descripción	CIE-10	CIE-9
Tumores	C00-D48	140-239
Diabetes Mellitus	E10-E14	250
Sistema Nervioso	G00-H95	320-389
Sistema Circulatorio	I00-I99	390-459
Aparato Respiratorio	J00-J99	460-519
Aparato Digestivo	K00-K93	520-579
Accidentes y Violentas	V01-Y89	E800-E999
Otras Causas	El resto	El resto

vs. "argentinos" 40,1%; "italianos" vs. "italo-argentinos" 28,6%; "argentinos" vs. "italo-argentinos" -19,1%.

En el Sistema Circulatorio detectamos que "italianos" y "argentinos" poseen tasas similares con diferencias de entorno al -3,6% y que son inferiores a las de los "italo-argentinos". La diferencia entre "italianos" y "argentinos" comparado con "italo-argentinos" supera, en este caso, el -74,9%. Similar descripción podría realizarse al considerar el Aparato Digestivo, estando la diferencia en torno al -73,4%.

El Aparato Respiratorio es el que presenta mayor variabilidad siendo la tasa de "italianos" la de menor magnitud y la de "italo-argentinos" la de mayor magnitud, ubicándose la de los "argentinos" entre ambas. Las diferencias proporcionales entre: "italianos" e "italo-argentinos" son de aproximadamente -247,5%; entre "italianos" y "argentinos" -125,7%; entre "argentinos" e "italo-argentinos" -53,9%.

Si lo que consideramos son los accidentes y violentas vemos que las tasas menores corresponden a "italianos" siguiéndole la de los "argentinos" y por últi-

Cuadro 5. Tasas estandarizadas por país de nacimiento y grupos de causas. Año 2000

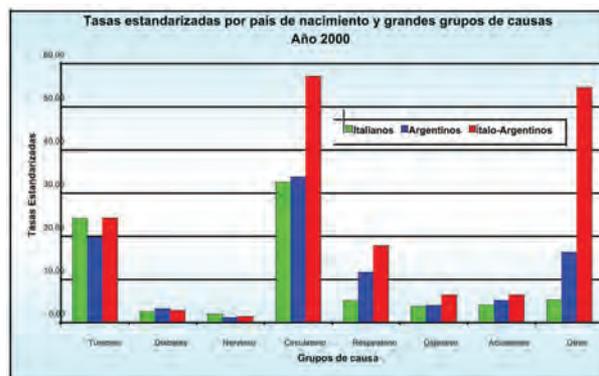
Grupos de causas	País de nacimiento		
	"Italianos"	"Argentinos"	"Italo-Argentinos"
Tumores	24,13	19,84	24,21
Diabetes	2,52	3,18	2,76
Nervioso	1,92	1,15	1,37
Circulatorio	32,58	33,76	57,01
Respiratorio	5,13	11,58	17,83
Digestivo	3,65	3,97	6,33
Accidentes	4,03	5,16	6,34
Otras	5,18	16,23	54,46
Todas	79,14	94,86	142,79

mo la mayor de todas la de los "íto-argentinos". Las diferencias proporcionales son: "italianos" vs. "argentinos" -28,0%; "italianos" vs. "íto-argentinos" -57,3%; "argentinos" vs. "íto-argentinos" -22,8%.

Si lo que consideramos ahora, es la categoría residual Otras Causas, observamos la gran variabilidad que hay entre ellas. Las tasas de "íto-argentinos" son muy superiores a las de "argentinos" e "italianos". Las diferencias proporcionales entre ellas son: la de "italianos" vs. "argentinos" -213,3%; la de "italianos" vs. "íto-argentinos" -951,3%; y la de "argentinos" vs. "íto-argentinos" -235,5%. Diferencias proporcionales muy grandes y difíciles de explicar. Será motivo de una nueva investigación indagar que es lo que ocurre con esta categoría residual. Por el momento suspendemos el juicio sobre la interpretación de estas diferencias hasta tanto se cuenten con análisis más detallados de estas Otras Causas.

Cuando analizamos las diferencias proporcionales que se observan en la totalidad de las causas vemos que las tasas de mortalidad de los "italianos" es menor a la de los "argentinos" y estas a su vez son menores a la de los "íto-argentinos". Esas diferencias proporcionales son: las de "italianos" vs. "argentinos" -19,8%; las de "italianos" vs. "íto-argentinos" -80,4% y las de "argentinos" vs. "íto-argentinos" -50,5%.

Es posible, y solo a manera de hipótesis lo enunciarnos, que una parte importante de las diferencias en

**Gráfico 7.**

las tasas de mortalidad en todas las causas esté explicada por las diferencias dadas en la categoría residual Otras Causas.

Mortalidad por país de nacimiento, grandes grupos de causas y sexo

Observaremos ahora que ocurre con las tasas de mortalidad cuando las desagregamos por sexo. Para ello hemos construido los Cuadros N° 6 y 7 y los Gráficos N° 8 y 9 para varones y mujeres respectivamente. De momento atendamos al Cuadro N° 6 y al Gráfico N° 8 para analizar la mortalidad por país de nacimiento y grandes grupos de causas para varones.

En el caso de Tumores, entre los varones, tenemos que las tasas de "italianos" es superior al de "íto-argentinos" y estas a su vez son superiores a la de "argentinos". Las diferencias relativas entre estas se resumen en: "italianos" vs. "íto-argentinos" 11,3%; "italianos" vs. "argentinos" 33,5% y la de "argentinos" vs. "íto-argentinos" -33,3%.

En el caso de los varones fallecidos por Diabetes Mellitus se tiene que los "argentinos" aventajan a los "íto-argentinos" y estos a su vez a los "italianos" en distintas diferencias proporcionales que se resumen a continuación: "italianos" vs. "argentinos" -28,0%; "italianos" vs. "íto-argentinos" -18,5% y "argentinos" vs. "íto-argentinos" 7,3%.

Cuadro 6. Tasas estandarizadas por país de nacimiento y grupos de causas. Varones. Año 2000

Grupos de causas	País de nacimiento		
	"Italianos"	"Argentinos"	"Ítalo-Argentinos"
Tumores	33,85	22,50	30,01
Diabetes	2,64	3,38	3,13
Nervioso	2,27	1,18	0,77
Circulatorio	40,92	36,26	53,53
Respiratorio	8,48	12,69	23,19
Digestivo	4,80	4,88	10,01
Accidentes	5,82	8,02	8,91
Otras	6,18	16,92	64,06
Todas	104,96	105,83	164,47

Las tasas de mortalidad de los varones fallecidos por patologías clasificadas como Sistema Nervioso presentan las siguientes características: los "italianos" presentan la tasa mayor le siguen en orden decreciente los "argentinos" y luego los "ítko-argentinos". Las diferencias proporcionales son: "italianos" vs. "argentinos" 48,0%; "italianos" vs. "ítko-argentinos" 66,0% y "argentinos" vs. "ítko-argentinos" 34,7%.

Las tasas de mortalidad, calculadas en varones, cuando se atiende al Sistema Circulatorio, se distribuyen de la siguiente forma; los "ítko-argentinos" presentan las tasas mayores, le siguen en ese orden los "italianos" y por último los que presentan las tasas menores son los "argentinos". Las diferencias proporcionales son: "italianos" vs. "argentinos" 11,2%; "italianos" vs. "ítko-argentinos" -30,8%. Y "argentinos" vs. "ítko-argentinos" -47,6%.

Si lo que se considera es el Aparato Respiratorio observamos que las tasas mayores corresponden a los "ítko-argentinos" siguiéndole los "argentinos" y por último las tasas menores corresponden a los "italianos", con diferencias proporcionales de: -49,6%, -173,4%, -82,7% según sea "italianos" vs. "argentinos", "italianos" vs. "ítko-argentinos" y "argentinos" vs. "ítko-argentinos" respectivamente

- Contribuyen a esta diferencia fundamentalmente Otras Causas, Aparato Respiratorio, Accidentes y Violentas y Diabetes Mellitus.
- Dentro de este marco cabe destacar que, Sistema

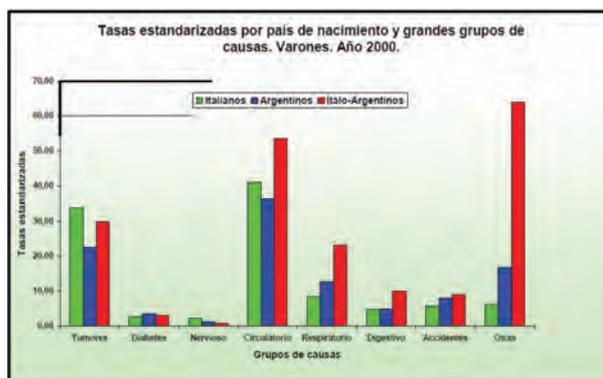


Gráfico 8.

Nervioso y Tumores son los únicos grupos de causas en que las tasas de los "italianos" son mayores a las de los "argentinos".

- La tasa de mortalidad de los "italianos" es menor que la de los "ítko-argentinos" en una proporción mayor a la homologa comparación con los "argentinos".
- Contribuyen a esta diferencia fundamentalmente Otras Causas, Aparato Respiratorio, Sistema Circulatorio, Aparato Digestivo, Accidentales y Violentas y Diabetes Mellitus.
- Al igual que la comparación de "italianos" vs. "argentinos", los únicos grupos causas en donde la mortalidad de "italianos" es mayor a la de los "ítko-argentinos" es en Sistema Nervioso y Tumores.
- No hay diferencias significativas entre las tasas de mortalidad entre "italianos" vs. "argentinos" cuando de varones se trata.
- Los grupos de Grandes Causas donde los varones "italianos" aventajan a los varones "argentinos" son: Otras Causas, Aparato Respiratorio, Accidentales y Violentas, Diabetes Mellitus y Aparato Digestivo.
- Los Grandes Grupos de Causas donde los "italianos" tienen una mortalidad mayor a la de los "argentinos" son: Sistema Nervioso, Tumores y Sistema Circulatorio.
- La tasa de mortalidad de "italianos" es menor a la de los "ítko-argentinos" cuando de varones se trata.
- Contribuyen a esta diferencia Otras Causas, Apa-

rato Respiratorio, Aparato Digestivo, Accidentales y Violentas, Sistema Circulatorio y Diabetes Mellitus.

- Las únicas causas donde los varones “italianos” superan a los “íto-argentinos” son: Sistema Nervioso y Tumores.
- La mortalidad de varones “argentinos” es menor a la de “íto-argentinos”
- La diferencia esta dada fundamentalmente por el aporte de las siguientes causas: Otras Causas, Aparato Digestivo, Aparato Respiratorio, Sistema Circulatorio, Tumores y Accidentales y Violentas.
- Las únicas causas donde los “argentinos” superan a los “íto-argentinos” son: Sistema Nervioso y Diabetes Mellitus.
- Si observamos las tasas de mortalidad en mujeres concluimos que las “italianas” tienen una tasa de mortalidad menor a la de las “argentinas”
- Contribuyen a esta diferencia causas como Otras Causas, Aparato Respiratorio, Diabetes Mellitus, Sistema Circulatorio, Aparato Digestivo y Accidentales y Violentas.
- Los únicos grupos de causas donde la “italianas” superan a las “argentinas” son Sistema Nervioso y Tumores.
- Si la comparación en mujeres se realiza entre “italianas” e “íto-argentinas” concluimos que las “italianas” muestran una tasa de mortalidad menos que las “íto-argentinas”.
- Todas las causas contribuyen a esta diferencia.

- Se destaca que las mínimas diferencias están dadas por Diabetes Mellitus, Aparato Respiratorio y Tumores.
- Cuando la comparación se realiza entre “argentinas” vs. “íto-argentinas”, la tasa de mortalidad de las “argentinas” es menor.
- Todas las causas contribuyen a esta diferencia, a excepción de Diabetes Mellitus y Aparato Digestivo que son las únicas causas donde las tasas de las “argentinas” superan a las “íto-argentinas”.

Mortalidad por grandes grupos de causas, edad y país de nacimiento

Veremos ahora, para cada uno de los grandes grupos de causas, como se distribuyen según la edad y el país de nacimiento.

El Cuadro N° 8 y el Gráfico N° 10 tenemos la distribución de las tasas en el grupo tumores y en ella observamos que las tasas estandarizadas de los “italianos” es superior a la de los “argentinos” en casi todos los grupos de edad, excepto en las categorías de edad 15-34 y 35-59 por una diferencia proporcional inferior al 7% en las edades de más de 80 años donde estas diferencias se hacen evidentes. Ya habíamos mencionado que, en este grupo de causas, la mortalidad de los “italianos” es mayor a la de los “argentinos”.

La comparación entre “italianos” e “íto-argentinos” merece un párrafo aparte. Observamos que la tasa

Cuadro 8. Tumores. Grandes Grupos de Edad y País de Nacimiento. Año 2000

Edad	"Italianos"	"Argentinos"	"Íto-argentinos"
1-14	0,43	0,37	0,00
15-34	0,86	0,94	10,41
35-59	11,96	12,17	12,75
60-79	76,35	61,10	65,62
80 y más	182,48	134,80	148,95
Total	24,13	19,84	24,21

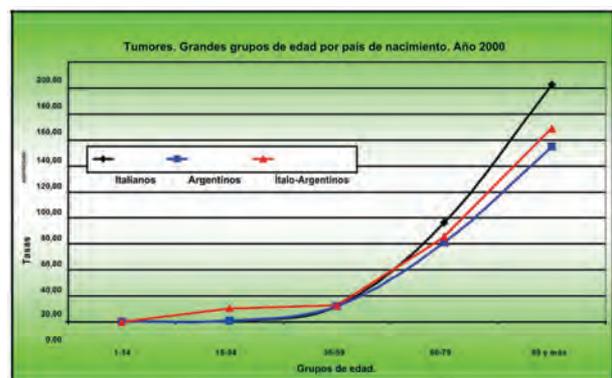


Gráfico 10.

en las edades de 15 a 34 años es de 10,41 %/0000, Una tasa alta con respecto al resto de las tasas para el mismo grupo de edades, pero ocurre que, analizando los datos originales, detectamos que en ese grupo de edades solo falleció un varón de entre 20 y 24 años, cuando el número de sujetos en esa categoría de edad y sexo es de 127, lo cual eleva desproporcionadamente la tasa final. Este tipo de fenómeno podría estar ocurriendo en otros grupos de causas, fundamentalmente en las edades de 1 a 34 años, donde la población es escasa. Ya habíamos advertido sobre este problema cuando describimos las estructuras de las poblaciones a comparar.

Las tasas de mortalidad estandarizadas, distribuidas por edad de los fallecidos y por Diabetes Mellitus se pueden observar en el Cuadro N° 9 y el Gráfico N° 11. En ella advertimos que el derrotero de estas tasas es similar en las tres poblaciones comparadas. Son los “ar-

gentinos” los que presentan tasas ligeramente mayores a lo largo de casi toda la vida. Solo en el grupo de edad de más de 80 años es superado por los “italianos” y los “italo-argentinos” que no alcanza a revertir el resultado final.

También del examen de la tabla, inferimos que la Diabetes Mellitus, tiene una incidencia leve en los años jóvenes y que esta va cobrando importancia a Es medida que aumenta la edad, teniendo su máxima expresión en las edades de más de 80 años.

Sistema Nervioso es, junto con Tumores, el grupo de causas en donde las tasas de mortalidad de los “italianos” superan a los “argentinos” e “italo-argentinos”, como se percibe en el Cuadro N° 10 y Gráfico N° 12.

En las edades más jóvenes hay una predominancia en la mortalidad de los “argentinos”, esta situación se revierte en el grupo de edad 35-59 y, a partir de allí la

Cuadro 9. Diabetes Mellitus. Grandes Grupos de Edad y País de Nacimiento. Año 2000

Edad	"Italianos"	"Argentinos"	"Italo-argentinos"
1-14	0,01	0,01	0,00
15-34	0,02	0,06	0,00
35-59	0,47	1,23	0,75
60-79	6,84	10,66	9,24
80 y más	33,14	24,76	25,11
Total	2,52	3,18	2,76

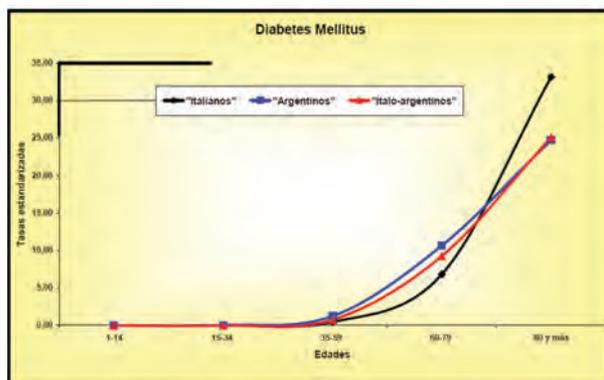


Gráfico 11.

Cuadro 10. Sistema Nervioso. Grandes Grupos de Edad y País de Nacimiento. Año 2000

Edad	"Italianos"	"Argentinos"	"Italo-argentinos"
1-14	0,16	0,18	46,06
15-34	0,47	0,79	30,73
35-59	6,00	11,89	15,69
60-79	67,43	85,56	98,02
80 y más	533,70	416,30	517,60
Total	32,58	33,76	57,01

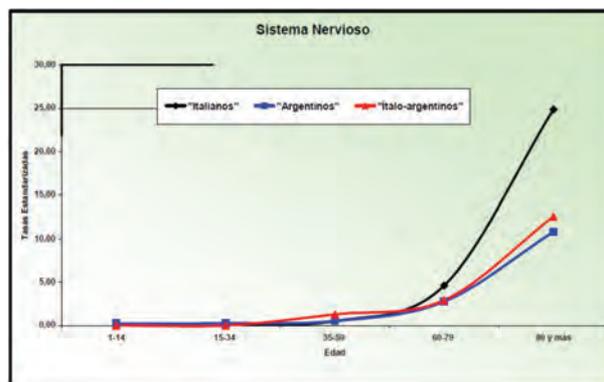


Gráfico 12.

tasa de mortalidad de los "italianos" es mayor a la de los "argentinos" e "íto-argentinos". Sistema Nervioso y Tumores, sin lugar a dudas, merecen una investigación aparte para conocer más detalladamente las características de este fenómeno.

En el Cuadro N° 11 y el Gráfico N° 13 tenemos el desarrollo de las tasas de mortalidad por Sistema Circulatorio. Si consideramos la comparación entre "italianos" y "argentinos", observamos que, a lo largo de casi todos los años las tasas de los "italianos" en menor a la de sus homólogos "argentinos". Solo en el grupo de edades de 80 o más años la tasa de "italianos" es mayor a la de los "argentinos" pero que no alcanza a revertir el resultado final de que la mortalidad de "italianos" es menor a la de los "argentinos". Un párrafo aparte merece el curso de las tasas de los "íto-argentinos".

Cuadro 11. Sistema Circulatorio. Grandes Grupos de Edad y País de Nacimiento. Año 2000

Edad	"Italianos"	"Argentinos"	"Íto-argentinos"
1-14	0,16	0,18	46,06
15-34	0,47	0,79	30,73
35-59	6,00	11,89	15,69
60-79	67,43	85,56	98,02
80 y más	533,70	416,30	517,60
Total	32,58	33,76	57,01

Las tasas desproporcionadamente altas en los años más jóvenes (1-14 y 15-34) podrían estar siendo afectadas por el mismo fenómeno que ya hemos descrito cuando tratamos el tema de los Tumores.

En este contexto, solo podemos asegurar que en las edades mayores a 35 años las tasas son superiores a las de los "italianos" y los "argentinos".

Hemos asegurado ya que la mortalidad general de los "italianos" es menor a la de los "argentinos" e "íto-argentinos" y, probablemente sea la mortalidad por Aparato Respiratorio la que más contribuye a esta diferencia. En el Cuadro N° 12 y el Gráfico N° 14 podemos advertir que la mortalidad por Aparato Respiratorio es menor en "italianos" que "argentinos" e "íto-argentinos" a lo largo de todas las edades con diferencias proporcionales de magnitudes muy importantes.

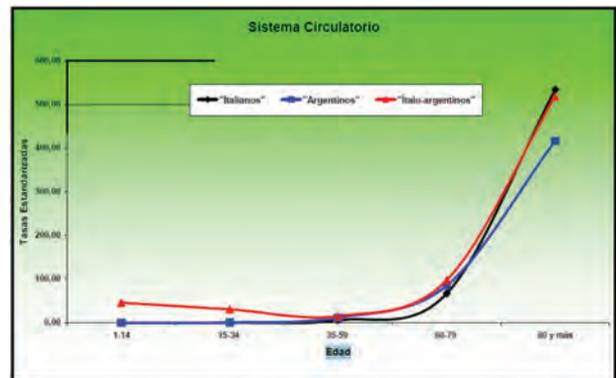


Gráfico 13.

Cuadro 12. Aparato Respiratorio. Grandes Grupos de Edad y País de Nacimiento. Año 2000

Edad	"Italianos"	"Argentinos"	"Íto-argentinos"
1-14	0,06	0,27	0,00
15-34	0,11	0,49	9,93
35-59	0,68	3,12	3,85
60-79	10,89	26,68	32,55
80 y más	85,47	162,53	222,84

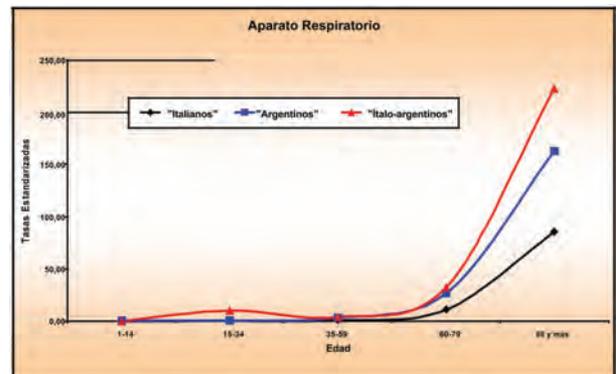


Gráfico 14.

Merecería este grupo de causas una investigación aparte para conocer en que tipo de patologías se producen esas diferencias.

La mortalidad agrupada en Aparato Digestivo presenta, según se observa en el Cuadro N° 13 y el Gráfico N° 15, un desarrollo muy similar en las tres poblaciones a comparar. Salvo la tasa de "italo-argentinos" en las edades de 15 a 34 años, que pudiera estar ocurriendo el fenómeno ya descrito, en el resto de las edades presenta diferencias proporcionales de escasa magnitud que en la mayoría de los casos no supera el 10%.

Podemos afirmar que las causas asociadas al Aparato Digestivo son las que menos aportan a la diferencia entre la mortalidad de las poblaciones a comparar.

Cuadro 13. Aparato Digestivo. Grandes Grupos de Edad y País de Nacimiento. Año 2000

Edad	"Italianos"	"Argentinos"	"Ítalo-argentinos"
1-14	0,02	0,06	0,00
15-34	0,09	0,21	9,48
35-59	1,68	2,52	1,30
60-79	10,01	10,62	9,86
80 y más	37,51	34,19	35,02
Total	3,65	3,97	6,33

Las causas de muerte agrupadas en Accidentales y Violentas, son un tipo de causas no directamente vinculadas al servicio sanitario. Este tipo de causas están más vinculadas a la infraestructura vial, en el caso de accidentes de tránsito; al cumplimiento de las normas de seguridad en el trabajo, en el caso de accidentes laborales; a la seguridad de las persona, en caso de homicidios; etc. sin desatender, por cierto a los suicidios. En el Cuadro N° 14 y el Gráfico N° 16 observamos como se distribuyen estas causas de muerte. En general los "italianos" presentan tasas de mortalidad inferiores a los "argentinos" e "italo-argentinos". Cabe destacar, por su notoriedad, la tasa de mortalidad de "italianos" en el grupo de edad de 80 y más años, si bien no llega a revertir el resultado final, creemos que merecería un

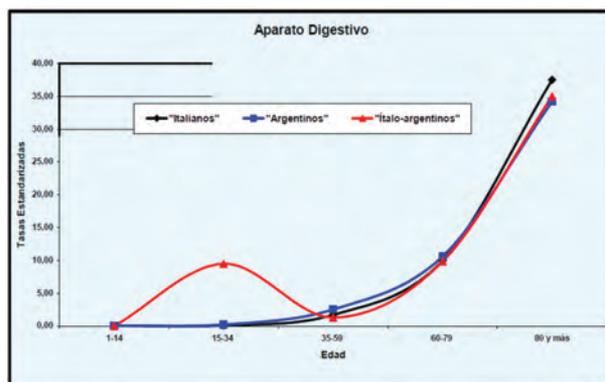


Gráfico 15.

Cuadro 14. Accidentes y Violentas. Grandes Grupos de Edad y País de Nacimiento. Año 2000

Edad	"Italianos"	"Argentinos"	"Ítalo-argentinos"
1-14	0,39	1,16	0,00
15-34	3,21	5,05	4,39
35-59	2,63	4,96	11,95
60-79	5,50	7,17	5,38
80 y más	32,90	15,12	4,04
Total	4,03	5,16	6,34

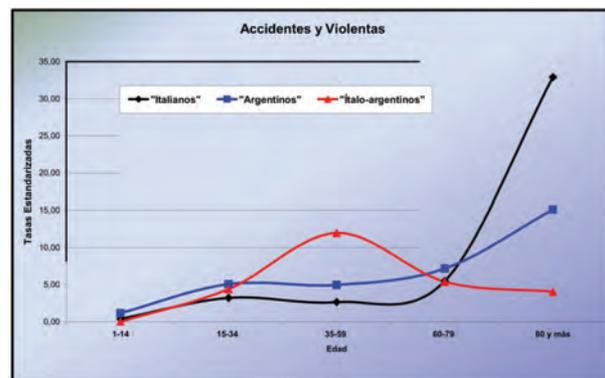


Gráfico 16.

Cuadro 15. Otras Causas. Grandes Grupos de Edad y País de Nacimiento. Año 2000

Edad	"Italianos"	"Argentinos"	"Ítalo-argentinos"
1-14	0,31	0,80	17,19
15-34	0,97	1,92	61,00
35-59	1,89	6,71	51,84
60-79	9,35	37,04	74,15
80 y más	73,78	194,93	83,24
Total	5,18	16,23	54,46

análisis más detallado, por tratarse de una etapa de la vida caracterizada por su vulnerabilidad.

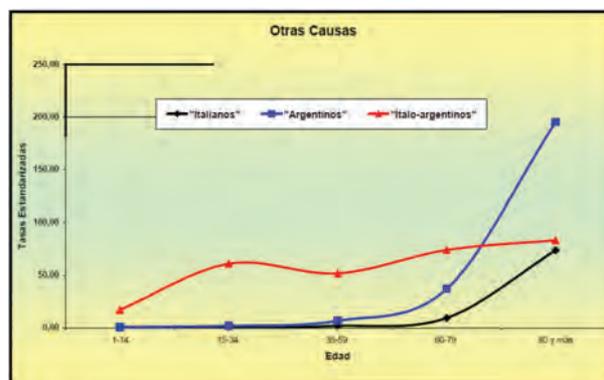
En el Cuadro N° 15 y el Gráfico N° 17 observamos, con asombro, el desarrollo que tienen Otras Causas a lo largo de los años. Es tan disímil y tan extraño el desarrollo que tiene este grupo de causas que, a manera de ensayo, y solo a manera de ensayo, podríamos advertir que pudieran estar interviniendo, simultáneamente, dos fenómenos.

El primero, que ya fue descrito, es que las elevadas tasas en los años más jóvenes en los "ítdo-argentinos" se deben al exiguo número de población en esas edades. El segundo fenómeno, que pudiera estar afectando las tasas que se observan, es que al utilizar codificaciones distintas en Italia y Argentina y al tratarse una categoría residual, pudieran no ser las mismas causas. A pesar del esfuerzo para compatibilizar ambos tipos de codificaciones⁸ los agrupamientos pudieran no ser exactamente iguales.

Sospecho que el agrupamiento que se ha realizado en ambos tipos de códigos merece una profunda reflexión. De cualquier manera intuyo que en el intento de agrupamiento hay una equivalencia en torno al 95 a 97 por ciento.

Mortalidad por grandes grupos de causas, edad, país de nacimiento y sexo

Analizaremos ahora, de manera equivalente, la mortalidad por grandes grupos de causas, edad y país de nacimiento pero desagregadas por sexo.

**Gráfico 17.**

En el Cuadro N° 16 y el Gráfico N° 18 tenemos las tasas de mortalidad por Tumores desagregadas por sexo y en ellas observamos que la mortalidad por tumores es mayor en los "italianos" independiente mente del sexo. También observamos que las tasas de mortalidad por Tumores son superiores en los varones comparados con las mujeres en las tres poblaciones.

Como ya observáramos en el apartado anterior la mortalidad en Diabetes Mellitas es mayor en "argentinos" que en "italianos". Esta diferencia se hace particularmente visible en varones en las edades de 35-59 años y 60-79 años, como lo observamos en el Cuadro 17 y el Gráfico 19. Estas diferencias son menos notables en el caso de las mujeres. Cabe destacar el caso de las mujeres "italianas" que parten de tasas inferiores a lo largo de toda las edades y tienen un significativo repunte en las edades de 80 años o más y terminan siendo la tasa más alta.

Una consideración especial merece el análisis del grupo de patologías agrupadas en Sistema Nervioso. Como se observa en el Cuadro N° 18 y el Gráfico N° 20, hasta la edad de 59 años las tasas son muy similares con un leve predominio de los varones con respecto a las mujeres cualquiera sea el país de nacimiento. A partir de los 60 años continúan las tasas más elevadas en los varones sobre las mujeres y, fundamentalmente las de los "italianos" sobre las de los "argentinos" e "ítdo-argentinos". En el grupo de edad de 80 años o más las tasas de los "italianos" llegan a duplicar a las de sus homólogos "argentinos" e "ítdo-argentinos" independientemente del sexo. La tasa elevada de las mujeres "ítdo-argentinas" en el grupo de edad de 35 a 59 años

Cuadro 16. Tumores. Grandes Grupos de Edad por País de Nacimiento y sexo. Año 2000

Edad	"Italianos"		"Argentinos"		"Italo-argentinos"	
	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres
1-14	0,45	0,40	0,40	0,34	0,00	0,00
15-34	0,90	0,81	0,97	0,90	20,58	0,00
35-59	13,70	10,30	12,95	11,41	11,12	14,34
60-79	109,62	50,92	81,46	44,99	89,96	46,36
80 y más	275,46	136,67	193,43	105,07	212,06	116,95
Total	33,85	17,45	22,50	17,34	30,01	18,75

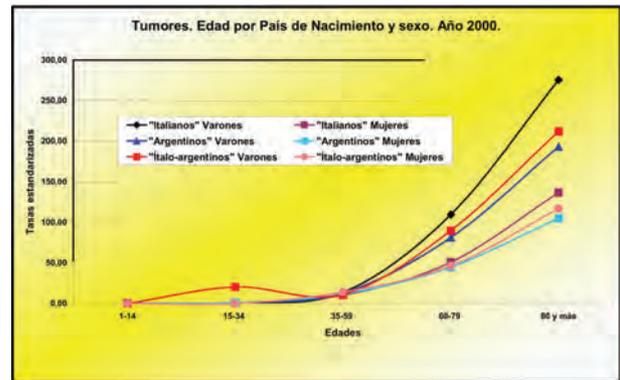


Gráfico 18.

Cuadro 17. Diabetes Mellitus. Grandes Grupos de Edad por País de Nacimiento y sexo. Año 2000

Edad	"Italianos"		"Argentinos"		"Italo-argentinos"	
	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres
1-14	0,01	0,01	0,00	0,02	0,00	0,00
15-34	0,03	0,01	0,07	0,06	0,00	0,00
35-59	0,64	0,31	1,50	0,96	1,39	0,14
60-79	7,65	6,19	13,39	8,50	12,96	6,31
80 y más	30,65	34,25	28,71	22,75	23,91	25,72
Total	2,64	2,39	3,38	2,98	3,13	2,41

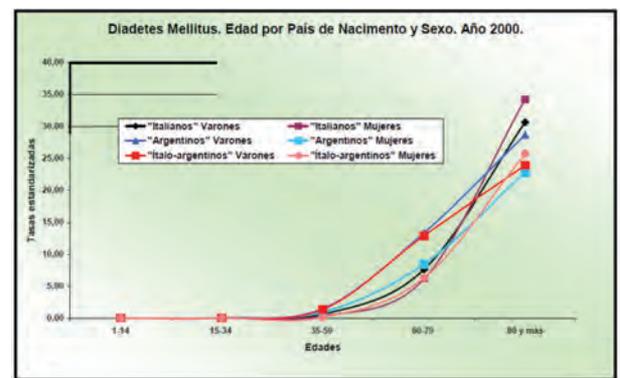


Gráfico 19.

Cuadro 18. Sistema Nervioso. Grandes Grupos de Edad por País de Nacimiento y sexo. Año 2000

Edad	"Italianos"		"Argentinos"		"Italo-argentinos"	
	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres
1-14	0,15	0,13	0,27	0,21	0,00	0,00
15-34	0,22	0,11	0,30	0,19	0,00	0,00
35-59	0,58	0,45	0,63	0,41	0,00	2,51
60-79	5,44	4,00	3,17	2,45	3,14	2,75
80 y más	29,58	22,49	13,11	9,67	11,04	13,34
Total	2,27	1,69	1,18	1,12	0,77	1,93

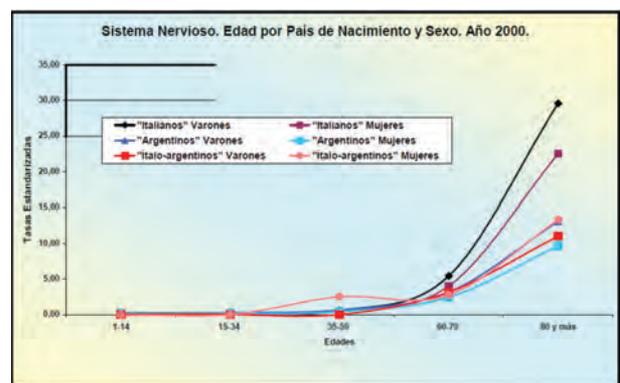


Gráfico 20.

posiblemente se corresponda con el efecto estructural de la población.

Cuando en el capítulo anterior, examinamos las tasas de mortalidad por sistema circulatorio sin que

estuvieran desagregadas por sexo, advertíamos una exiguua diferencia entre las tasas de las distintas poblaciones con excepción de los "italo-argentinos". Ahora en el Cuadro N° 19 y el Gráfico N° 21 observamos que el

grupo de patologías denominadas Sistema Circulatorio afecta, en cuanto a la mortalidad de refiere, más a los varones que a las mujeres en todas las etapas de la vida. Esta diferencia es, particularmente significativa, en los grupos de edades que van de 35 a 79 años, donde las tasas de mortalidad de los varones prácticamente duplican a la de las mujeres. Al conjunto de sujetos denominados "Ítalo-argentinos" les caben las mismas consideraciones sobre el efecto estructural ya mencionadas.

Las causas de muerte agrupadas en Sistema Respiratorio, al igual que las agrupadas en Sistema Circulatorio, presentan una marcada superioridad en los varones con respecto a las mujeres a lo largo de todo el rango de edad. Estas diferencias son particularmente notables a partir de los 60 años.

Como ya observáramos en el capítulo anterior es el Sistema Respiratorio el conjunto de causas que más

aporta a la diferencia que existe en las tasas de mortalidad general. Ahora estamos en condiciones de asegurar que quienes más aportan a esa diferencia son las mujeres "Argentinas" con una tasa que casi triplica a las de sus homologas "Italianas". No realizamos un análisis similar de las tasas del grupo "Ítalo-argentinos" porque estas serán motivo de un análisis más específico.

Cuando analizamos el Cuadro N° 21 y el Gráfico N° 23 observamos que los varones presentan tasas sensiblemente mayores que las mujeres en las tres poblaciones. Si prestamos atención el derrotero de las tasas de los varones en las tres poblaciones vemos que son muy similares con diferencias exiguas al igual que en las mujeres. Hacemos abstracción de la tasa de varones "Ítalo-argentinos" en la edad de 15-34 años por los problemas estructurales ya mencionados. Este fenómeno se observa con mayor dramatismo en el gráfico correspondiente.

Cuadro 19. Sistema Circulatorio. Grandes Grupos de Edad por País de Nacimiento y sexo. Año 2000

Edad	"Italianos"		"Argentinos"		"Ítalo-argentinos"	
	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres
1-14	0,17	0,15	0,17	0,20	35,41	57,22
15-34	0,65	0,29	0,98	0,59	18,74	43,00
35-59	9,07	3,02	16,99	6,94	21,49	10,05
60-79	92,89	48,01	118,49	59,50	133,22	70,17
80 y más	613,42	494,29	462,88	392,68	545,52	503,44
Total	40,92	26,73	36,26	31,41	53,53	60,29

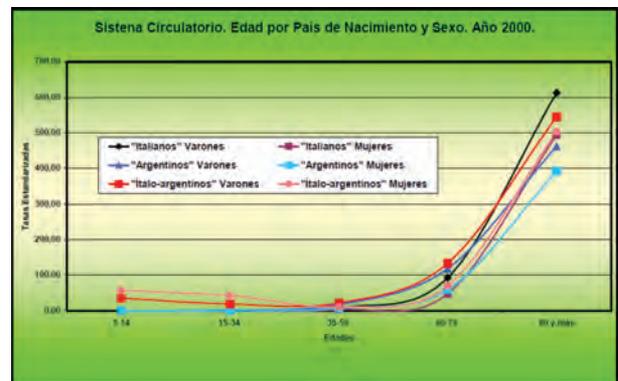


Gráfico 21.

Cuadro 20. Sistema Respiratorio. Grandes Grupos de Edad por País de Nacimiento y sexo. Año 2000

Edad	"Italianos"		"Argentinos"		"Ítalo-argentinos"	
	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres
1-14	0,06	0,05	0,28	0,25	0,00	0,00
15-34	0,15	0,07	0,60	0,38	19,64	0,00
35-59	0,93	0,44	4,23	2,04	5,99	1,76
60-79	18,17	5,65	37,69	17,97	47,97	20,35
80 y más	141,37	57,76	206,20	140,38	295,31	186,09
Total	8,48	3,18	12,69	10,52	23,19	12,78

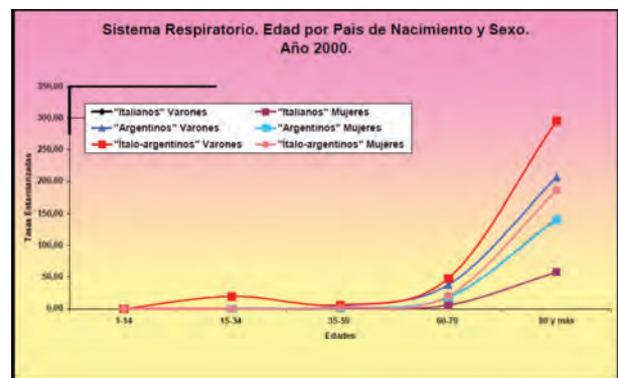
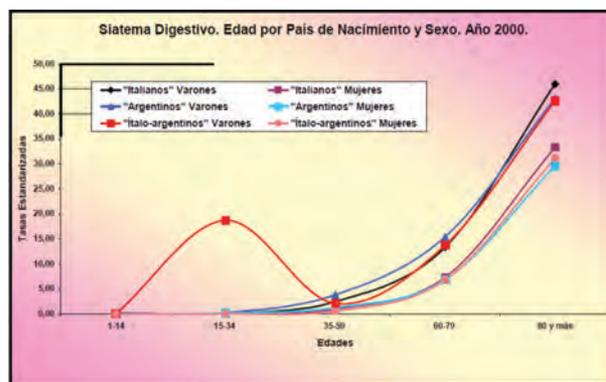


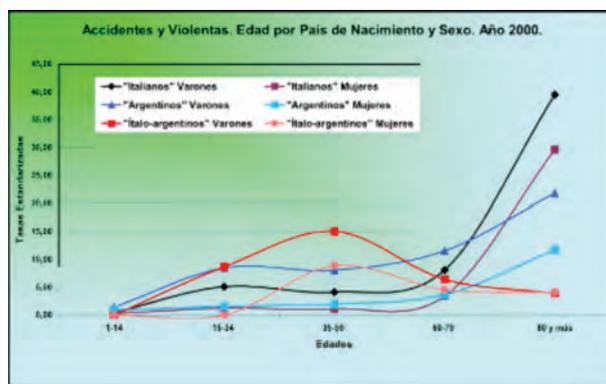
Gráfico 22.

Cuadro 21. Sistema Digestivo. Grandes Grupos de Edad por País de Nacimiento y sexo. Año 2000

Edad	"Italianos"		"Argentinos"		"Ítalo-argentinos"	
	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres
1-14	0,20	0,01	0,05	0,06	0,00	0,00
15-34	0,11	0,07	0,25	0,17	18,74	0,00
35-59	2,43	0,94	3,81	1,27	2,09	0,54
60-79	13,36	7,36	15,43	6,82	13,77	6,76
80 y más	46,03	33,34	43,13	29,66	42,64	31,15
Total	4,80	2,79	4,88	3,10	10,01	2,87

**Gráfico 23.****Cuadro 22.** Accidentes y Violentas. Grandes Grupos de Edad por País de Nacimiento y sexo. Año 2000

Edad	"Italianos"		"Argentinos"		"Ítalo-argentinos"	
	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres
1-14	0,48	0,29	1,43	0,87	0,00	0,00
15-34	5,12	1,24	8,46	1,57	8,68	0,00
35-59	4,14	1,14	8,05	1,97	15,09	8,91
60-79	8,11	3,43	11,56	3,69	6,42	4,56
80 y más	39,54	29,65	21,83	11,72	3,95	4,08
Total	5,82	2,43	8,02	2,46	8,91	3,91

**Gráfico 24.**

No es una novedad que las tasas de mortalidad por Accidente y Violentas sean mayores en los varones que en las mujeres. Toda la bibliografía consultada así lo manifiesta. Las tasas de los varones y mujeres "Argentinos" e "Ítalo-argentinos" son sensiblemente mayores hasta la edad de 79 años, revirtiéndose este decurso en la edad de 80 años y más. Ver Cuadro N° 22 y Gráfico N° 24.

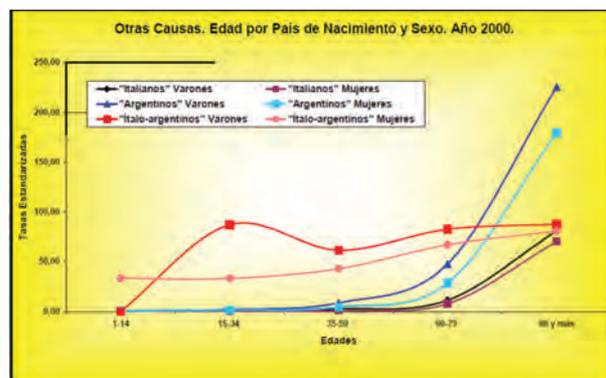
Posiblemente sean, las tasas del conjunto de causas de muerte agrupadas en Otra Causas, el apartado más difícil de analizar. Sospechamos que una serie de efectos pudieran estar afectando a las tasas observadas en este apartado.

Los datos del Cuadro N° 23 y el Gráfico N° 25 parecen así demostrarlo. De la serie de efectos, solamente mencionaremos tres. El primero es el efecto es-

tructural que ya mencionáramos anteriormente. Este efecto lo observamos en las inusualmente altas tasas de mortalidad en las etapas tempranas de la vida de lo "Ítalo-argentinos". El segundo es la comparabilidad entre causas codificadas con el CIE 9 y el CIE 10. Recuérdese que las causas de mortalidad de los "Argentinos" y los "Ítalo-argentinos" fueron codificadas con el manual de Clasificación Internacional de Enfermedades décima revisión (CIE 10) y la de los "Italianos" con la Clasificación Internacional de Enfermedades novena revisión (CIE 9) tal como quedó registrado en la Tabla N° 1 de página 9 del presente trabajo. El tercer efecto podría estar relacionado a las diferencias de criterios en la confección del certificado de defunción en los médicos italianos y sus colegas argentinos.

Cuadro 23. Accidentes y Violentas. Grandes Grupos de Edad por País de Nacimiento y sexo. Año 2000

Edad	"Italianos"		"Argentinos"		"Italo-argentinos"	
	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres
1-14	0,29	0,34	0,83	0,78	0,00	33,41
15-34	1,44	0,47	2,24	1,60	87,27	33,20
35-59	2,68	1,11	8,80	4,68	61,61	42,91
60-79	11,30	7,87	47,76	28,55	82,66	67,20
80 y más	81,01	70,27	225,64	179,35	87,73	80,85
Total	6,18	4,39	16,92	15,59	64,06	45,02

**Gráfico 25.**

Fin de la segunda parte

Parte 3:

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

Referencias

- 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.
- Indec, (1993): Censo nacional de población y viviendas 1991. Ministerio de Economía. Buenos Aires, Argentina.
- Indec, (2004): Censo nacional de población y viviendas 2001. Ministerio de Economía. Buenos Aires, Argentina.
- 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/
- Istat (2001): “Rilevazione Istat sulla popolazione residente in italia per sesso, anno di nascita e stato civile (POSAS)” <http://demo.istat.it/>
- Istat (1992) “Censimento Istat del 1991 in Italia.”
- 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.
- OMS/OPS. (1999) Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-10) Organización Panamericana de la Salud.
- Parodi LH, Lucchese F. 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. Conf. Cephalal. et Neurol. 2018; Vol. 28, N. 2: 63-69
- Pérez, C. (2001) Técnicas estadísticas con SPSS. Prentice Hall. Madrid, España.

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.



Istituti
Clinici
Scientifici
Maugeri



FONDAZIONE
MONDINO
Istituto Neurologico Nazionale
a Carattere Scientifico | IRCCS



COORDINATORI:

G.Sandrini, C.Tassorelli (Università di Pavia)

G.Abruzzese, C.Pistarini (Università di Genova)

MASTER UNIVERSITARIO DI II LIVELLO IN NEURORIABILITAZIONE (3^A EDIZIONE)

SEDI:
UNIVERSITA' DI PAVIA
UNIVERSITA' DI GENOVA

PUBBLICAZIONE BANDO:

9 NOVEMBRE 2018

(www.unipv.it)

SCADENZA ISCRIZIONE:

14 DICEMBRE 2018

***INIZIO ATTIVITA':** 11 MARZO 2019

Per informazioni: www.masternr.it
Email: masternr@unipv.it

* DIDATTICA: E-LEARNING, FRONTALE

SONO PREVISTI POSTI RISERVATI AD ISCRITTI SIRN A TARIFFA AGEVOLATA

Audiopsychophonology for tinnitus treatment

Chiara Piccinini

Centro di Rieducazione Sonico Vibrazionale, Modena, Italy

Abstract. Audiopsychophonology, developed by Alfred Tomatis, is an interdisciplinary explanatory model that binds the role of the vestibulo-cochlear system to healthy psychological functioning, and to optimal motor, emotional, language and communication development. It involves a technique for training neuropsychological and physiological systems through listening to music (essentially Mozart and Gregorian chants) modified by an “Electronic Ear”. The aim of the study was to determine the effectiveness of APP in patients with tinnitus. The patients included in this study (n=30) were assessed with the Tinnitus Handicap Inventory (THI), the Self-Rating Anxiety Scale (SAS) and the APP method’s own battery of tests. After an average of 46 hours of therapy, the patients recorded a median improvement of one grade on the THI questionnaire, and a median 21% decrease in the SAS score. Patients whose tinnitus had an ENT (ear-nose-throat) origin recorded a median improvement of 2 grades on the THI. Even the participants with the highest baseline score on the THI showed a median gain of 2 grades at completion of the treatment. These results, compared with known sound-based techniques for treating tinnitus, seem to offer a wider and more effective range of possibilities for addressing the tinnitus syndrome and helping patients obtain relief. These possibilities should be further investigated.

Key words: tinnitus, Audiopsychophonology, Tomatis method, sound stimulation

AUDIOPSIKOFONOLOGIA PER IL TRATTAMENTO DEL TINNITO

Riassunto. L'incidenza del tinnito sta aumentando in tutti i paesi occidentali e si sta estendendo sempre più alle fasce d'età giovani e giovanissime. I ricercatori stanno identificando le reti neurali diffuse ed embricate che sembrano essere responsabili della plasticità mal-adattativa che mantiene il tinnito dopo la sua comparsa. I pazienti con tinnito lamentano turbe a livello emotivo, comportamentale e dell'umore, oltre a problemi somatici; ciò configura una sindrome che può portare a disturbi psichiatrici. In questo contesto, la terapia del tinnito continua ad essere una difficile sfida. Le terapie sonore sembrano essere le più promettenti nell'aiutare le persone con tinnito. Il primo protocollo apparso è la Tinnitus Retraining Therapy di P. Jastreboff che accoppia un lavoro di consapevolezza con una stimolazione inconscia consistente in un rumore bianco. La Ultra High Frequency Vibration Therapy unisce la stimolazione acustica con quella somatosensoriale. C. Pantev ha ottenuto risultati incoraggianti con il suo Tailor-Made Notched Music Training (TMNMT) che utilizza l'inibizione laterale per ridisegnare la rappresentazione corticale della frequenza del tinnito. De Ridder e Vanneste propongono un protocollo per il trattamento del tinnito che consiste nella stimolazione acustica – priva della frequenza del tinnito – accoppiata alla stimolazione del nervo vago. Questo articolo di ricerca mostra per la prima volta il contributo dell'Audiopsicofonologia di Alfred Tomatis nel trattamento del tinnito. È una terapia sonora che agisce a vari livelli del sistema nervoso centrale e periferico modificando la percezione del tinnito e la sua penetranza nella vita quotidiana dei pazienti. La stimolazione sonora, che viene fornita attraverso l'orecchio elettronico, consente una maggiore integrazione fra i vari sistemi sensoriali ed una migliore armonia fra il sistema nervoso simpatico e parasimpatico. Comprende e integra le terapie sonore sopra citate. 30 pazienti si sono sottoposti alle sedute di Audiopsicofonologia compilando prima e dopo il periodo di terapia il Tinnitus Handicap Inventory (THI) e il Self-Rating Anxiety Scale (SAS). Vi è stato un miglioramento

mediano di un grado al THI ed un miglioramento mediano nella percezione soggettiva dell'ansia di oltre il 20%. Per verificare meglio i risultati positivi che emergono dal lavoro qui presentato, sarebbe appropriato progettare studi che impieghino valutazioni oggettive per ogni dominio di funzionamento analizzato.

Parole chiave: tinnito, audiopsicofonologia, metodo Tomatis, stimolazione sonora

AUDIOPSIKOFONOLOGÍA PARA EL TRATAMIENTO DE TINNITUS

Resumen. La incidencia del tinnitus está aumentando en todos los Países occidentales, y extendiéndose más y más a los grupos de edad “jóvenes” y “muy jóvenes”. Los científicos están identificando las redes neuronales difundidas y imbricadas que parecen ser responsables de la plasticidad mal-adaptiva que mantiene el tinnitus después de su aparición. Los pacientes con tinnitus lamentan trastornos a nivel emotivo, del comportamiento y del estado de animo, además de problemas somáticos; eso configura una síndrome que puede llevar a problemas psiquiátricos. En este contexto, la terapia del tinnitus sigue siendo un difícil reto. Las terapias sonoras parecen ser las más prometedoras en ayudar a las personas con tinnitus. El primer protocolo que apareció fue la “Tinnitus Retraining Therapy” de P. Jastreboff, la cual une un trabajo de concientización con una estimulación inconsciente que consiste en ruido blanco. La “Ultra High Frequency Vibration Therapy” una la estimulación acústica con aquella somato-sensorial. C. Pantev obtuvo resultados alentadores con su “Tailor-Made Notched Music Training (TMNMT), que utiliza la inhibición lateral para re-dibujar la representación cortical de la frecuencia del tinnitus. De Ridder y Vanneste proponen un protocolo para el tratamiento del tinnitus que consta de la estimulación acústica - privada de la frecuencia del tinnitus - acoplada a la estimulación del nervio vago. Este artículo de investigación muestra por primera vez la contribución de la Audiopsicofonología de Alfred Tomatis en el tratamiento del tinnitus. Es una terapia sonora que actúa a varios niveles del sistema nervioso central y periférico, modificando la percepción del tinnitus y su penetración en la vida diaria de los pacientes. La estimulación sonora, proporcionada a través del “oído electrónico”, permite una mayor integración entre los varios sistemas sensoriales y una mejor armonía entre el sistema simpático y el parasimpático. Comprende y integra las terapias sonoras antes citadas. 30 pacientes se han sometido a las sesiones de Audiopsicofonología, llenando antes y después el periodo de terapia al “Tinnitus Handicap Inventory” (THI) y al “Self-Rating Anxiety Scale” (SAS). Hubo un mejoramiento mediano de un grado en el THI y un mejoramiento mediano en la percepción subjetiva de la ansiedad superior al 20%. Para verificar mejor los resultados positivos que se plantean en el trabajo que se presenta aquí, sería apropiado proyectar estudios que utilicen evaluaciones objetivas para cada dominio de funcionamiento analizado.

Palabras clave: tinnitus, Audiopsicofonología, método Tomatis, terapia sonora

Introduction

Tinnitus is a phantom auditory sensation (1). In the first study on the prevalence of tinnitus in the general Italian adult population, Gallus et al. indicate that it affects more than 3 million adults and is felt to be a major problem by more than 600,000 Italians, mostly aged 45 years or over (2).

More generally, approximately 15-20% of the general population in Western industrialised countries

experience unremitting tinnitus to the extent that they seek assistance from health professionals (3). Some studies have reported that as many as 80% of adults experience tinnitus at some point in their life (4).

Children complain of tinnitus far less frequently (5), whereas its prevalence is increasing in young adults (6). Loud environmental noise is thought to be the cause of this increase (7).

A large number of patients describe tinnitus as a steady tonal sound or hissing percept, but some report

more complex sounds, likened to those made by insect, chimes, running water, or multiple different sounds. Tinnitus varies in its time course (continuous or intermittent), in its spatial attributes (whether it is experienced in one or both ears or perceived to be 'inside' the head), in its degree of intrusiveness, and also according to whether or not it is accompanied by hyperacusis (8).

Tinnitus is a symptom, not a disease. Numerous dysfunctions within the peripheral and central components of the auditory system, and of other parts of the central nervous system (CNS), may result in tinnitus. It is, therefore, a disorder of perception and should not be understood as perception of signals originating from a single, localised generator (9).

Tinnitus can be a symptom of cochlear pathologies associated with hearing loss, such as noise-induced damage, Ménière syndrome or acoustic neuroma (10). It can have central causes such as stroke, demyelinating lesions and arteriovenous malformations (11).

In addition, autoimmune disorders and neck or head trauma can cause tinnitus, and the symptom may be both triggered by and treated with antidepressants (12). Last but not least, most of the ototoxic drugs can lead to tinnitus (13,14).

About one third of patients can change the loudness and pitch of their tinnitus through somatic manoeuvres such as jaw clenching or tensing of the neck muscles. Therefore, the neural connections between the auditory and somatosensory systems, such as the auditory connections in the dorsal column and trigeminal system, are also implicated in tinnitus (15–17), and in these cases it is defined as somatic.

Anxiety, sleeplessness and depression are common comorbidities particularly soon after tinnitus onset (3,18). Minen et al. go further, stating that the presence of non-auditory symptoms (cognitive, behavioural and affective) shapes a "tinnitus syndrome" which should therefore be considered a neuropsychiatric disturbance (19).

Sound-based therapies seem to be very promising in helping people with tinnitus. The first such protocol to appear was Jastreboff's "Tinnitus Retraining Therapy" (9) which couples conscious work with unconscious stimulation consisting of a white noise. "Ultra-high Frequency Vibration Therapy" (20) combines acoustic stimulation with somatosensory stimulation.

C. Pantev et al. have achieved encouraging results with their "Tailor-Made Notched Music Training" (TM-NMT) (21) which uses lateral inhibition to redraw the cortical representation of the tinnitus frequency. Finally, the protocol proposed by De Ridder and Vanneste consists of acoustic stimulation - without the tinnitus frequency - coupled with stimulation of the vagus nerve (22).

The aim of the present research is to start a discussion and stimulate further investigations on the use of the APP approach, a complex and complete sound-based therapy, in the treatment of tinnitus.

Materials and methods

Audiopsychophonology and the "Electronic Ear"

Audiopsychophonology (APP) is the cross-disciplinary field that Alfred Tomatis developed in parallel with his sound stimulation technology and method of sound stimulation (23). APP is based on the neurophysiology of sensory processing and its influence on human sensory-motor and psycholinguistic abilities, as well as behaviour and learning. Tomatis' APP is an interdisciplinary explanatory model that binds the role of the vestibulo-cochlear system to healthy psychological functioning, and to optimal motor, language and communication development (24). In the last 60 years, it has been used to treat many neurological and psychological impairments (25–27).

Essentially, the APP approach involves the use of high-definition recordings of the music of Mozart and Gregorian chants (in the past Revox tape recorders or DAT recorders were used; now these have been replaced by DVDs or aiff files). The sonic source is sent to the «Electronic Ear» (over time what initially was an electronic device has now been replaced by software that performs the same operations on music), where it is immediately separated into two channels. One serves the auricular output of the headphone; the other serves a bone vibrator which is placed on the top of the headphone resting on the skull (28). In this way the music is directly transmitted to the cochlea through the vibration of the cranial theca, bypassing the middle ear. It should be noted that air transmission

is delayed in comparison with bone transmission by a variable time.

Moreover, the sound is submitted to a gating system that increases or decreases the higher and the lower frequency content of the sound source (music or voice). This stimulates the muscles of the middle ear (stapedius and tensor tympani).

After this step, the sonic source can be filtered with either high pass or bandpass filters, or both, as well as with filters tailored to every specific tinnitus frequency.

In addition, it is possible to differentiate the volume of the output directed respectively to the left and right ear.

One of the consequences of this modification of the incoming music is prevention of the full preconfigured tension of the muscles of the middle ear due to mal-perceptive conditioning. The vestibulo-cochlear sensation, i.e. a change in the physical environment (energy) picked up in a selective and differentiated manner by the sensory system, is therefore brought to conscience through a way with highly reduced mal-perceptive conditioning (29).

Population of the study

This analysis concerns a population of 30 patients (12 females and 18 males) with an average age of 55 years (SD = 13) who have attended my centre specifically to treat their tinnitus.

All the participants signed an informed consent form to the therapy. They were asked to give explicit consent to participate in the study.

The population showed a very wide range of time since tinnitus onset: from 2 months to 43 years (516 months). It is interesting that the majority of the patients with long-lasting tinnitus (>36 months) were men (10 males and 2 females), while there was a prevalence of women in the acute group (≤ 6 months – 3 males and 6 females) and substantial parity (5 males and 4 females) in the early chronic group (7 to 36 months).

The subjects perceived the tinnitus in only one ear (R = right, n=7; L = left, n=8), in both ears (R+L, n=10), or inside the head (n=5).

Hypoaacusis was associated in nine cases, while

the other 21 patients had a listening test showing a normal acoustic threshold.

With regard to the aetiology, the patients were divided into three main groups: in 18 cases (9 males and 9 females) it had been possible to identify an ENT impairment as the *primum movens* of the tinnitus. In four of the patients in this group, the onset of the tinnitus had followed a sudden onset of deafness (ipsilateral), in two cases it was among the accompanying symptoms of Ménière syndrome; in two cases it appeared in the context of otosclerosis. In a further two cases the severe tinnitus was a consequence of iatrogenic damage (aminoglycosides), and in one patient, the tinnitus appeared after surgical resection of the VIII cranial nerve to treat serious vertigo. In one other case the tinnitus was definitely somatic.

Acoustic trauma was the origin of tinnitus in five cases (3 males and 2 females), while in seven (6 males and 1 females), the phantom percept emerged in a readily identifiable stressful life moment: for instance, a serious illness of a relative, a divorce, a bankruptcy, etc.

Some of the patients (7 cases) had already been treated with psychotropic medications, mainly antidepressants and anxiolytics prior to beginning their listening therapy. The anamnestic data are summarised in Table 1.

Audiopsychophonology sessions

The “Bilan Audiopsychophonologique” (BAPP) is the initial assessment during which, after anamnestic data collection, the clinical evaluation and the listening test together with a test of lateralisation are performed. In addition, the participant completes a modified version of “The Baum Test” (or “Koch Test”). Originally developed by Charles Koch, this is a projective test used to analyse an individual’s personality and his underlying emotional history.

The listening test evaluates the listening thresholds for air and bone conduction; these data are represented in two separate diagrams, one for each ear. Moreover, it evaluates listening selectivity, which is the ability to discriminate between tones, and auditory lateralisation, namely the preferred ear for the incoming sounds. The listening test is interpreted from an

Table 1. Anamnestic characteristics of the population studied

Patient	Gender	Age	Schooling	Time (months)	Lateralisation	Hypoacusis	Psychotropic drugs	Cycles	Aetiology	Aetiological ENT subtypes
1	M	70	H	6	head	no	yes	2	stress	
2	F	42	D	4	R	yes	no	2	ENT	sudden deafness
3	M	69	M	612	L>R	yes	no	2	ENT	iatrogenic
4	F	45	D	6	L>R	no	yes	3	ENT	
5	M	70	H	12	R	yes	yes	2	stress	
6	F	47	H	12	L	no	no	2	ENT	sudden deafness
7	F	62	H	4	L>R	yes	no	2	ENT	
8	F	51	M	2	head	yes	no	2	ENT	sudden deafness
9	F	78	M	516	R+L	yes	no	2	trauma	
10	M	58	D	240	L	yes	no	2	ENT	surgery VIII c.n.
11	M	46	D	12	L	yes	yes	2	ENT	Ménière
12	M	67	H	108	R	yes	no	2	ENT	sudden deafness
13	F	25	D	24	R	yes	no	2	ENT	otosclerosis
14	M	57	D	36	R+L	yes	no	3	trauma	
15	M	58	H	3	R>L	no	no	3	stress	
16	M	44	H	264	R	yes	no	4	ENT	iatrogenic
17	M	60	D	240	R>L	yes	no	5	trauma	
18	F	54	H	180	L	yes	yes	2	ENT	Ménière
19	M	36	D	24	R	no	yes	2	stress	
20	F	61	H	36	head	yes	yes	2	ENT	
21	M	77	H	264	L	yes	no	3	trauma	
22	F	56	D	6	R+L	yes	no	3	stress	
23	M	37	D	228	L	yes	no	2	ENT	
24	M	71	M	60	L>R	yes	no	2	ENT	
25	F	40	H	12	R+L	yes	no	3	ENT	otosclerosis
26	F	54	D	4	L	no	no	3	trauma	
27	M	57	D	48	L	yes	no	2	ENT	
28	M	35	H	24	head	no	no	2	stress	
29	M	50	D	3	R	no	no	2	stress	
30	M	71	D	240	head	no	no	4	ENT	

Gender: M = male; F = female - Schooling: M = middle school; H = high school; D = degree - Lateralisation: R = right ear; L = left ear; R+L = both ears; head = tinnitus percept in the head - Aetiology: ENT = ear-nose-throat pathologies; stress = a stressful event identifiable as a cause of tinnitus; trauma = acoustic trauma.

audiological and behavioural point of view according to Alfred Tomatis' guidelines (30). The programme for the listening sessions is then planned taking into consideration all the aspects mentioned above, and it is specifically tailored for each patient.

For the purpose of this work, the Italian version of the Tinnitus Handicap Inventory (THI) (31) was administered to the patients during the BAPP and 30 days after the end of the therapy.

In accordance with the theories of Alfred Tomatis, who first postulated a direct link between the ear and the limbic system (27), each patient filled in the Self-Rating Anxiety Scale (SAS) (32,33) prior to beginning and also at the end of the therapy.

The therapy is organised into intensive cycles of listening to modified music: the first consisting of 15 days of daily therapy, four sessions per day, each session lasting 30 minutes. After a break, which varies in length from 3 to 6 weeks, the patients undergo another intensive cycle this time lasting 8 days, but again involving two hours of listening (four 30-minute sessions) per day. Twenty patients completed only two cycles. Seven patients required a further 8-day cycle. This cycle took place 3 to 6 months after the second one. Two patients needed a fourth cycle (of 8 days) and one did a total of five cycles of listening therapy. Hence, 2/3 of the patients obtained satisfying results in less than three months.

During the therapy (both the cycles and the break periods) the listening test was repeated to check for improvements; the results of these tests, together with the clinical information, are essential to orient the subsequent planning of the treatment.

Results and discussion

The initial THI average score of the population studied (n=30) corresponded to grade 3 (median 3), while the final THI average score was grade 2 (median 2).

From the THI grade-difference perspective, 10 cases did not show any change in their THI grade. Although eight of these 10 cases showed an improve-

ment on this scale, it was not sufficient to change their grade. One case had a very slight worsening and one did not achieve any change. In three cases the tinnitus disappeared completely. Figure 1 shows the differences between the initial and the final THI scores, while Table S1 summarises data from the single cases.

The SAS gives a score ranging from a minimum of 20 to a maximum of 80 points. The SAS mean score at baseline was 51 points (median 54), while the final SAS mean score was 35 points (median 34). The average difference was 16 points (median 17). This corresponds to an average decrease of 19% (median 21%). Figure 2 shows the differences between the initial and the final SAS scores, while Table S1 summarises the data from the single cases.

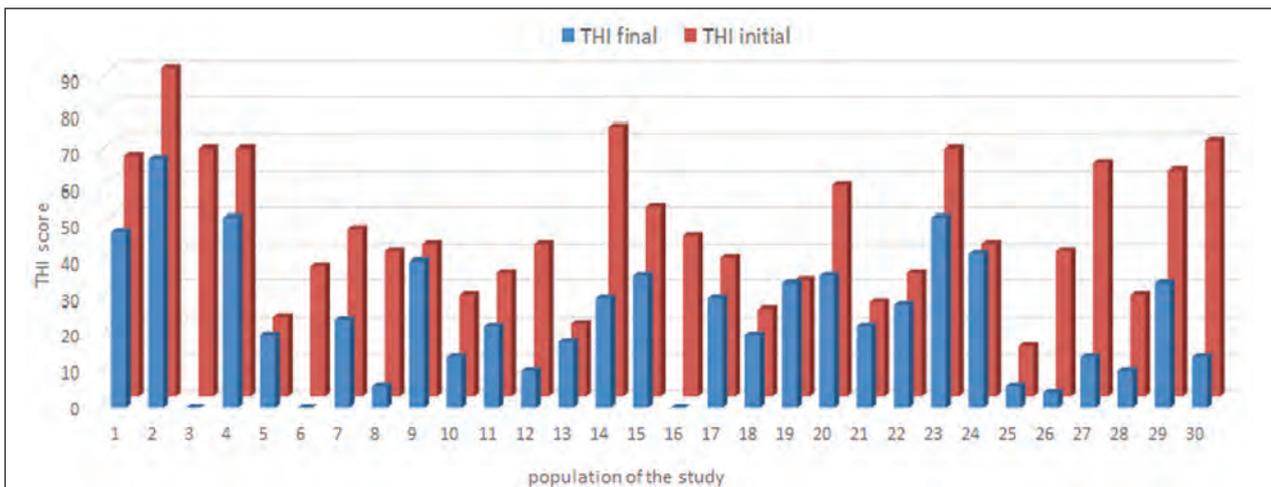


Figure 1. Differences between the initial and final THI grades

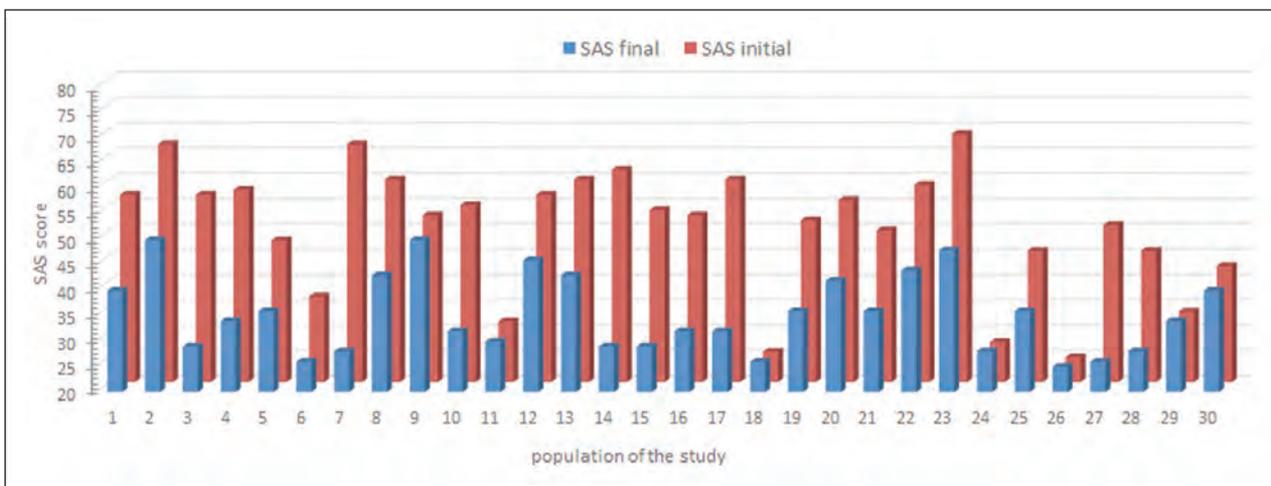


Figure 2. Differences between the initial and final SAS scores

Hence, 87% of the patients experienced a decrease in their level of anxiety. Even the case that showed a slightly worse THI score recorded a 31% improvement on the SAS. Detailed scores are shown in Table S1.

The data were analysed considering the variables that could have influenced the results (Table 2).

The results were found to differ appreciably according to the initial THI grade: the patients who originally had a THI grade 1 or 2 (n=11) did not show substantial changes (average and median 0), while those initially recording THI grade 3 (n=9) achieved a median improvement of one grade; those with an ini-

Table 2 Analysis of the data considering the variables that could have influenced the results

Aetiology			Time since onset (months)		
ENT (n=18)	Δ THI grade	% Δ SAS	≤ 6 (n=9)	Δ THI grade	% Δ SAS
average	1.6	23	average	0.9	23
median	1.5	22	median	1.0	21
stress (n=7)	Δ THI grade	% Δ SAS	7 ÷ 36 (n=9)	Δ THI grade	% Δ SAS
average	0.4	21	average	1.4	24
median	0.0	21	median	1.0	29
trauma (n=5)	Δ THI grade	% Δ SAS	>36 (n=12)	Δ THI grade	% Δ SAS
average	0.8	4	average	1.3	14
median	0.0	0	median	1.5	13
Lateralisation			Gender		
R (n=7)	Δ THI grade	% Δ SAS	female (n=12)	Δ THI grade	% Δ SAS
average	1.4	31	average	1.8	23
median	1.0	30	median	2.0	24
L (n=8)	Δ THI grade	% Δ SAS	male (n=18)	Δ THI grade	% Δ SAS
average	1.1	18	average	0.8	17
median	0.5	19	median	1.0	16
R + L (n=10)	Δ THI grade	% Δ SAS	Number of listening cycles		
average	1.1	13	2 (n=20)	Δ THI grade	% Δ SAS
median	1.0	11	average	1.5	23
head (n=5)	Δ THI grade	% Δ SAS	median	1.0	21
average	1.2	19	more (n=10)	Δ THI grade	% Δ SAS
median	1.0	15	average	0.6	12
			median	0.0	13
Initial THI grade			Schooling		
1 and 2 (n=11)	Δ THI grade	% Δ SAS	middle (n=4)	Δ THI grade	% Δ SAS
average	0.4	15	average	2.3	14
median	0.0	15	median	2.5	13
3 (n=9)	Δ THI grade	% Δ SAS	high (n=12)	Δ THI grade	% Δ SAS
average	1.3	20	average	1.3	21
median	1.0	21	median	1.0	21
4 and 5 (n=10)	Δ THI grade	% Δ SAS	degree (n=14)	Δ THI grade	% Δ SAS
average	2.0	23	average	0.9	19
median	2.0	24	median	0.5	19
Hearing threshold			Psychotropic drugs		
normal (n=9)	Δ THI grade	% Δ SAS	yes (n=7)	Δ THI grade	% Δ SAS
average	0.8	21	average	1.3	26
median	0.0	21	median	1.0	26
hypacusis (n=21)	Δ THI grade	% Δ SAS	no (n=23)	Δ THI grade	% Δ SAS
average	1.4	19	average	1.2	17
median	1.0	20	median	1.0	18

tial grade 4 or 5 (n=10) improved by a median of two grades. The SAS results improved by an average and median of 15% in the grade 1 and 2 groups; an average of 20% (median 21%) in the grade 3 group, and an average of 23% (median 24%) in the grade 4 and 5 groups. This seems to be coherent with the reported relief from tinnitus.

Considering the aetiology of tinnitus, the ENT group (n=18) obtained 1.5 grades of improvement on the THI (average 2 – median 2), and an average 23% decrease in their subjective perception of anxiety (median 22%). The same gain at the SAS test was identifiable in the stress group (n=7; average 21%, median 21%). However, there were no differences in THI grade in this group. In patients suffering from tinnitus arising from an acoustic trauma there was almost no change either in the THI grade (average 0.8% – median 0%) or in their level of anxiety (average 4% – median 0%).

From the perspective of the time since tinnitus onset: the group of patients who had had tinnitus for more than 36 months prior to the beginning of intervention exhibited a decrease of two grades on the THI, while in the other two groups (tinnitus lasting less than 6 months and from 7 to 36 months) the decrease was of one grade. No appreciable differences were identifiable in the SAS score, only a small decrease in perceived anxiety recorded in the acute group (≤ 6 months: average 23% – median 21%; from 7 to 36 months: average 14% – median 13%; >36 months: average 13% – median 14%).

From the gender perspective, it was found that the 12 females had a median THI improvement of two grades, while the 18 males gained one grade. The level of anxiety decreased by an average of 23 points (median 24) in the females, as opposed to an average of 17 points (median 16) in the males.

From the perspective of lateralisation of the tinnitus, all the groups (R, L, R+L, head) recorded an average THI reduction of around one grade. The subjective evaluation of anxiety showed a different pattern, with a much greater improvement in anxiety emerging in the R group (average 31% – median 30%) compared with the R+L (average 13% – median 11%), head (average 19% – median 15%) and L (average 18% – median 19%) groups.

With regard to hearing test performance, no score differences were found between the group with nor-

mal hearing and the subjects with hearing loss, and the self-evaluated anxiety level decreased by an average of 20% in these two groups (normal hearing: average 21% – median 21%; hearing loss: average 19% median 20%).

Psychotropic drugs seem to have no impact on these results, with both the treated and the untreated groups recording a decrease of one grade on the THI, and drug-treated patients showing a SAS improvement very close to (only a little higher than) the average improvement seen in the whole population (psychotropic drugs group: average 26% – median 26%; no drugs group: average 17% – median 18%).

Other sound-based stimulation techniques

There are various research groups that use sound stimulation with the aim of treating tinnitus.

Pawel Jastreboff points out the maladaptive associations that patients often develop, first of all because they are afraid that their tinnitus could be the alarm bell of a severe illness such as a brain cancer, and second because the first advice that a tinnitus patient gets from doctors is usually that “there is nothing to be done about it, and that he has to learn to live with it, forever”. Jastreboff’s “Tinnitus Retraining Therapy” entails two types of work: conscious work, to separate the negative emotional associations formed in the early stages following the appearance of tinnitus, and unconscious, to favour plastic changes, that is, to allow habituation with the aid of a white noise. The therapy has to last from 12 to 18 months to give results (9,34).

Martin Lenhardt and Barbara Goldstein investigated the role of the parabrachial nucleus in the final common pathway in severe tinnitus (35). The parabrachial nucleus, even though it is not part of the auditory pathways, contributes to transforming an aberrant auditory stimulus into an emotionally relevant one. It helps to transfer aberrant audiological signals from the amygdala to the insula where they become emotional percepts. They invented the Ultra Quiet Device to obtain tinnitus improvement with “Ultra High Frequency Vibration Therapy” (20,36). The best results that they achieved were in patients with high auditory thresholds at high frequencies (≥ 8000 Hz).

Their method involves the use of stimulation from 6 to 20KHz through headphones and a bone transducer on the mastoid bone. They called it multisensory vibration stimulation as it combines acoustic stimulation with somatosensory stimulation which is delivered through the bone vibrator. Their protocol consists of 16 sessions (2 per week for 8 weeks) of one hour each.

Christo Pantev considered that music-induced cortical plasticity, specifically at the level of the auditory cortex, might be a basis for tonal tinnitus treatment. Lateral inhibition is due to lateral connections and it is an active mechanism that causes a softening of the evoked auditory response. On the contrary, habituation is a neural mechanism that suppresses the neural activity of neurons that are repeatedly activated. Habituation plays an important role both in inhibiting irrelevant neural activity and in increasing neural activity triggered by irregular sensory stimuli (21). The research group led by Pantev explored both of these possibilities and found that lateral inhibition gave more positive results. After 15 years of study of the effects of lateral inhibition on the auditory cortex they developed a treatment strategy for tonal tinnitus called "Tailor-Made Notched Music Training" (TMNMT). In a first long-term controlled study that lasted one year, they obtained a significant reduction in subjective tinnitus loudness and annoyance. The training was more effective when the tinnitus frequency was $\leq 8000\text{Hz}$ (37).

De Ridder and Vanneste suggest that tinnitus should be seen as an emerging property of multiple parallel subnetworks that change dynamically and are partially overlapped. Their protocol for tinnitus treatment consists of acoustic stimulation paired with vagus nerve stimulation (22,38). They implant electrodes on the vagus nerve. The patient hears tones – except for the tinnitus matched frequency – paired with brief electrical stimulation of the vagus nerve.

The role of APP in tinnitus treatment

APP seems to promote myelination of the auditory pathways (24) which improves the processing speed of auditory signals. In addition the auditory stimulation results in better integration between the different sensory systems and a more harmonious balance

between the sympathetic and parasympathetic nervous systems (23).

Listening therapy seems to offer a wide range of possibilities for modifying the history and wellbeing of tinnitus patients. It stimulates the middle ear (via the gating system) and specific portions of the cochlea and the whole acoustic pathway (via the filters); moreover it reaches sub-cortical levels (via the gating system, bone conduction, delays). The whole CNS receives harmonious signals that open the possibility of reconsidering the significance of tinnitus, thus activating neural plasticity.

Researchers have identified neural changes related to tinnitus that commence at the cochlear nucleus and extend to the auditory cortex and brain regions beyond. Maladaptive neural plasticity appears to underlie these neural changes, as it results in increased spontaneous firing rates and synchrony among neurons in central auditory structures that may generate the phantom percept (39).

The tinnitus paradigm described above is coherent with the results found. The APP sessions were found to be more effective when the tinnitus had a major impact on normal daily activities (THI grades 4 and 5), when it was the consequence of a previous malfunctioning of the peripheral or central auditory pathways (ENT aetiology), and when it became chronic, that is a new maladaptive normality. In this regard, given that those whose tinnitus has lasted longer or has a greater impact experience the suffering as a daily devastation, the effect of their intrinsic desire for relief, or tension towards freeing themselves from the symptom, should probably be considered as a possible contributory motivating factor.

Speculating on why there was a greater improvement in the group of patients perceiving tinnitus in their right ear, the reason may be linked to the "directive nature" of the right ear. In spite of the ongoing debate about the hemispheric lateralisation (40), and according to Alfred Tomatis' theories, the sounds conveyed by the right auditory pathways seem to be better controlled and managed by the CNS. Moreover, there is a lighter emotional load associated with sound picked up by the right ear (23).

The music of Mozart and the gating system of Tomatis' Electronic Ear allow natural stimulation of

the vagus nerve (41); moreover, the administration, through both bone and delayed air conduction, of music tailored to the frequency of the tinnitus stimulates the auditory cortical areas and the sub-cortical circuits involved in the final common pathway for tinnitus (42) inducing lateral inhibition. APP raises the possibility that the phantom percept may be declassified to its natural role: that of an annoying sound that does not deserve to be considered.

Another interesting fact that seems to emerge is that considerable and sufficient improvement (corresponding to an average THI improvement of 1.5 grades – median 1) takes place in the first two listening cycles. This result should be further investigated, as the patients who continued with the listening cycles beyond the second were the ones who had not achieved

satisfactory results in the first two. And these results did not change in the following cycles either (average THI grade 0.6 – median 0).

The study data as a whole seemed to show that the women obtained greater improvements than the men, both in THI and SAS scores. APP is based on the work of the “Electronic Ear” and on the support provided through interviews that helps patients to manage the emerging listening possibilities, paving the way for change. According to Eugenio Borgna (43), who considers listening a crucial foundation for getting close to mental distress, women have a natural predisposition for listening, and they are generally more prone to introspection and more willing to ask for help.

Figure 3 and 4 show a graphic representation of what has been discussed above.

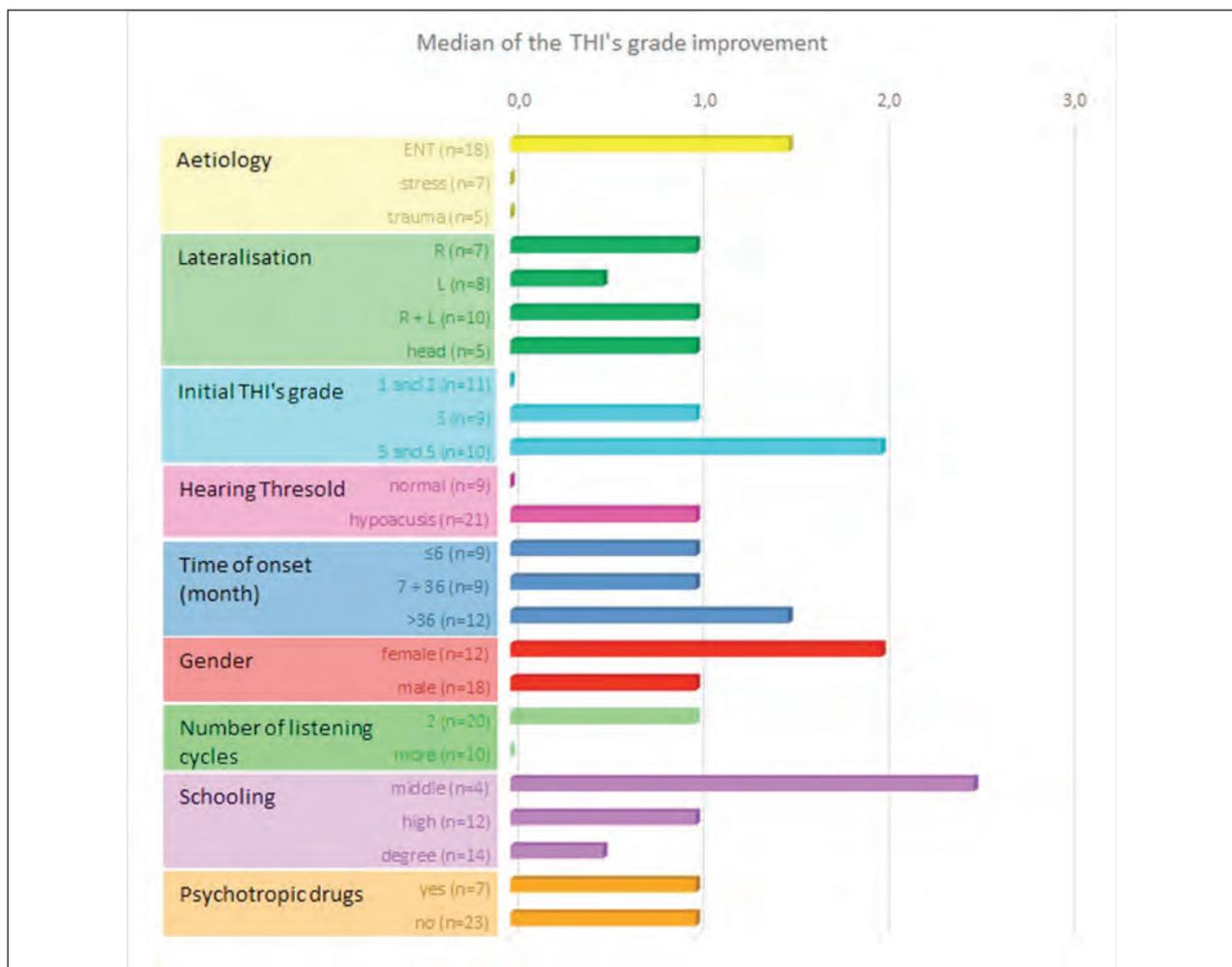


Figure 3. Graphic representation of THI grade improvement in relation to the variables considered

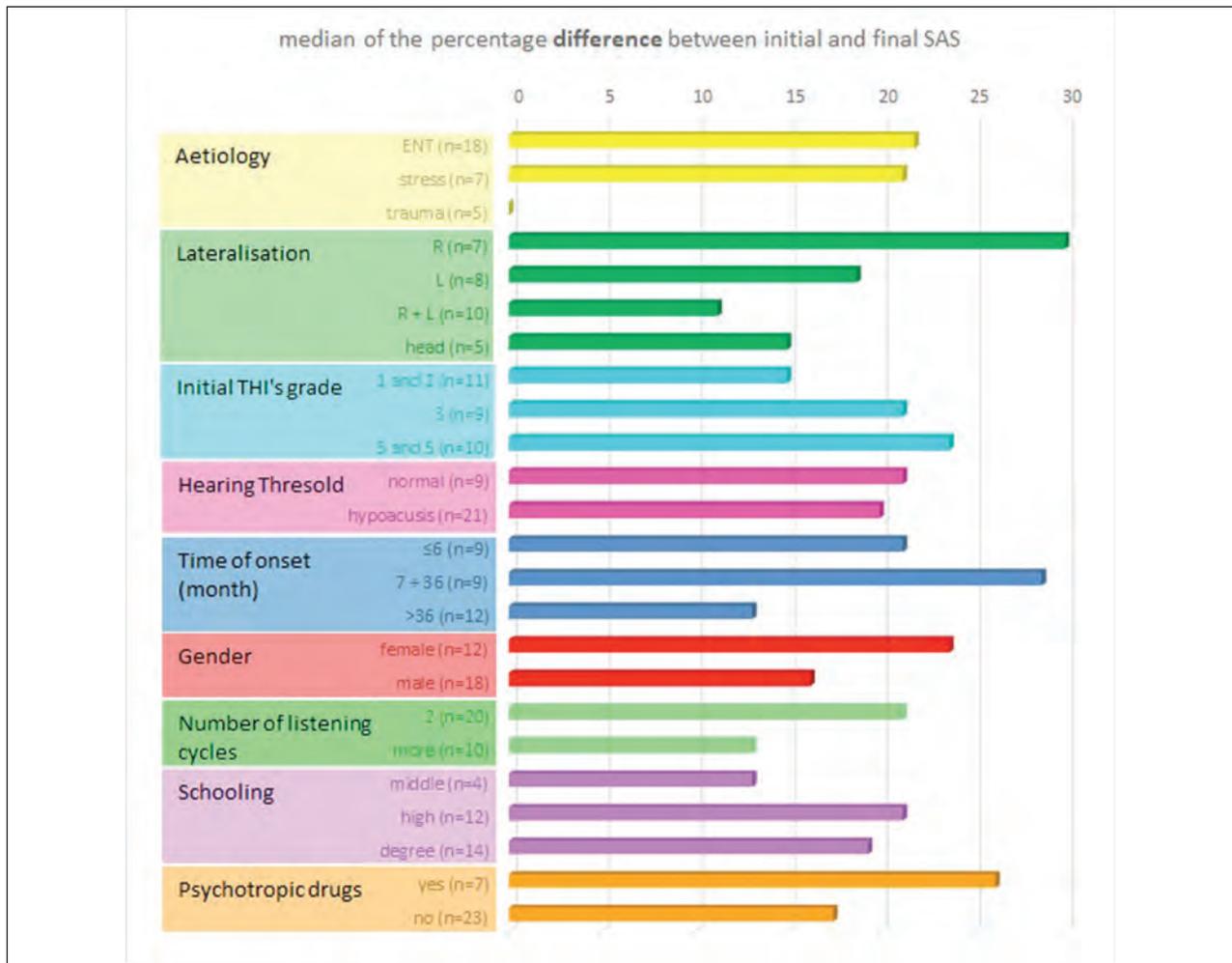


Figure 4. Graphic representation of the mean percentage of improvement on the SAS test

Conclusions

Although this is an open study with a small and inhomogeneous population, its findings strongly suggest that Alfred Tomatis' listening therapy deserves to be investigated as a possible viable tinnitus treatment. It is non-invasive and has no side effects. It seems to be effective and efficient in providing relief from the intrusiveness of tinnitus in patients' daily lives, while at the same time reducing their anxiety levels. The APP approach seems to be more than just the synthesis of current sound therapies for tinnitus: it also evokes lateral inhibition, uses music (a complex stimulus, effective,

even in itself, in the induction of CNS plasticity), deploys bone stimulation and vagal stimulation, and works on emotions related to tinnitus. It would be appropriate to plan studies using objective assessments for each domain of functioning that might better verify the positive findings emerging from the data presented here.

Acknowledgments

I wish to express my gratitude to Liliana Sacarin who encouraged and helped me to give a more readable and clear form to this work. Thanks to Paul Madaule, Attila Biro and Samuele Pelloni for their valuable advice.

References

1. Mühlnickel W, Elbert T, Taub E, Flor H. Reorganization of auditory cortex in tinnitus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Aug 18;95(17):10340–3.
2. Gallus S, Lugo A, Garavello W, Bosetti C, Santoro E, Colombo P, et al. Prevalence and Determinants of Tinnitus in the Italian Adult Population. *Neuroepidemiology*. 2015;45(1):12–9.
3. Axelsson A, Ringdahl A. Tinnitus—a study of its prevalence and characteristics. *Br J Audiol*. 1989 Feb;23(1):53–62.
4. Heller AJ. Classification and epidemiology of tinnitus. *Otolaryngol Clin North Am*. 2003 Apr;36(2):239–48.
5. Kim YH, Jung HJ, Kang SI, Park KT, Choi J-S, Oh S-H, et al. Tinnitus in children: association with stress and trait anxiety. *The Laryngoscope*. 2012 Oct;122(10):2279–84.
6. Bulbul SF, Muluk NB, Cakir EP, Tufan E. Subjective tinnitus and hearing problems in adolescents. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009 Aug;73(8):1124–31.
7. Shargorodsky J, Curhan SG, Curhan GC, Eavey R. Change in prevalence of hearing loss in US adolescents. *JAMA*. 2010 Aug 18;304(7):772–8.
8. Hallberg LR, Erlandsson SI. Tinnitus characteristics in tinnitus complainers and noncomplainers. *Br J Audiol*. 1993 Feb;27(1):19–27.
9. Jastreboff PJ, Hazell JW. A neurophysiological approach to tinnitus: clinical implications. *Br J Audiol*. 1993 Feb;27(1):7–17.
10. Langguth B, Kreuzer PM, Kleinjung T, De Ridder D. Tinnitus: causes and clinical management. *Lancet Neurol*. 2013 Sep;12(9):920–30.
11. Barnea G, Attias J, Gold S, Shahar A. Tinnitus with normal hearing sensitivity: extended high-frequency audiometry and auditory-nerve brain-stem-evoked responses. *Audiol Off Organ Int Soc Audiol*. 1990;29(1):36–45.
12. Robinson S. Antidepressants for treatment of tinnitus. *Prog Brain Res*. 2007;166:263–71.
13. Rybak LP. Neurochemistry of the peripheral and central auditory system after ototoxic drug exposure: implications for tinnitus. *Int Tinnitus J*. 2005;11(1):23–30.
14. Dille MF, Konrad-Martin D, Gallun F, Helt WJ, Gordon JS, Reavis KM, et al. Tinnitus onset rates from chemotherapeutic agents and ototoxic antibiotics: results of a large prospective study. *J Am Acad Audiol*. 2010 Jun;21(6):409–17.
15. Levine RA. Somatic (craniocervical) tinnitus and the dorsal cochlear nucleus hypothesis. *Am J Otolaryngol*. 1999 Dec;20(6):351–62.
16. Pinchoff RJ, Burkard RF, Salvi RJ, Coad ML, Lockwood AH. Modulation of tinnitus by voluntary jaw movements. *Am J Otol*. 1998 Nov;19(6):785–9.
17. Shore S, Zhou J, Koehler S. Neural mechanisms underlying somatic tinnitus. *Prog Brain Res*. 2007;166:107–23.
18. Jakes SC, Hallam RS, Chambers C, Hinchcliffe R. A factor analytical study of tinnitus complaint behaviour. *Audiol Off Organ Int Soc Audiol*. 1985;24(3):195–206.
19. Minen MT, Campridon J, Nehme R, Chemali Z. The neuropsychiatry of tinnitus: a circuit-based approach to the causes and treatments available. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Oct;85(10):1138–44.
20. Shulman A, Strashun AM, Avitable MJ, Lenhardt ML, Goldstein BA. Ultra-high-frequency acoustic stimulation and tinnitus control: a positron emission tomography study. *Int Tinnitus J*. 2004;10(2):113–25.
21. Pantev C, Okamoto H, Teismann H. Music-induced cortical plasticity and lateral inhibition in the human auditory cortex as foundations for tonal tinnitus treatment. *Front Syst Neurosci* [Internet]. 2012 Jun 27 [cited 2013 Feb 25];6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3384223/>
22. De Ridder D, Vanneste S, Engineer ND, Kilgard MP. Safety and Efficacy of Vagus Nerve Stimulation Paired With Tones for the Treatment of Tinnitus: A Case Series. *Neuro-modulation J Int Neuromodulation Soc*. 2013 Nov 20;
23. Tomatis A. *Vers l'écoute humaine : Qu'est-ce que l'écoute humaine, tome 1*. 4e ed. Éditions E.S.F.; 1991. 176 p.
24. Sacarin L. Early Effects of the Tomatis Listening Method in Children with Attention Deficit [Internet]. Antioch University; 2013 [cited 2018 Aug 11]. Available from: https://etd.ohiolink.edu/pg_10?0::NO:10:P10_ACCESSION_NUM:antioch1370465056
25. Thompson BM, Andrews SR. The emerging field of sound training. *IEEE Eng Med Biol Mag Q Mag Eng Med Biol Soc*. 1999 Apr;18(2):89–96.
26. Thompson BM, Andrews SR. An historical commentary on the physiological effects of music: Tomatis, Mozart and neuropsychology. *Integr Physiol Behav Sci Off J Pavlov Soc*. 2000 Sep;35(3):174–88.
27. Vervoort J, de Voigt MJA, Van den Bergh W. The Improvement of Severe Psychomotor and Neurological Dysfunctions Treated with the Tomatis Audio-Psycho-Phonology Method Measured with EEG Brain Map and Auditory Evoked Potentials. *J Neurother*. 2008;11(4):37–49.
28. Gerritsen J. A Review of Research done on Tomatis Auditory Stimulation. 2009 [cited 2013 Feb 25]; Available from: <http://www.tomatisnanjing.com/upload/2012411225055505.pdf>
29. LeDoux JE. Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci*. 2000;23:155–84.
30. Sollier P. *Listening for Wellness: An Introduction to the Tomatis Method*. Mozart Center Press; 2005. 397 p.
31. Monzani D, Genovese E, Marrara A, Gherpelli C, Pingani L, Forghieri M, et al. Validity of the Italian adaptation of the Tinnitus Handicap Inventory; focus on quality of life and psychological distress in tinnitus-sufferers. *Acta Otorhinolaryngol Ital Organo Uff Della Soc Ital Otorinolaryngol E Chir Cerv-facc*. 2008 Jun;28(3):126–34.
32. Zung WWK. A Self-Rating Depression Scale. *Arch Gen Psychiatry*. 1965 Jan 1;12(1):63–70.
33. Dunstan DA, Scott N, Todd AK. Screening for anxiety and depression: reassessing the utility of the Zung scales. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2017 Sep 8 [cited 2018 Aug 10];17. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5591521/>

34. Jastreboff PJ. 25 years of tinnitus retraining therapy. *HNO*. 2015 Apr;63(4):307–11.
35. Lenhardt ML, Shulman A, Goldstein BA. The role of the parabrachial nucleus in the natural history of tinnitus and its implications. *Int Tinnitus J*. 2007;13(2):87–9.
36. Goldstein BA, Lenhardt ML, Shulman A. Tinnitus improvement with ultra-high-frequency vibration therapy. *Int Tinnitus J*. 2005;11(1):14–22.
37. Pantev C, Rudack C, Stein A, Wunderlich R, Engell A, Lau P, et al. Study protocol: münster tinnitus randomized controlled clinical trial-2013 based on tailor-made notched music training (TMNMT). *BMC Neurol*. 2014 Mar 2;14(1):40.
38. De Ridder D, Elgoyhen AB, Romo R, Langguth B. Phantom percepts: Tinnitus and pain as persisting aversive memory networks. *Proc Natl Acad Sci*. 2011 May 17;108(20):8075–80.
39. Shore SE, Roberts LE, Langguth B. Maladaptive plasticity in tinnitus — triggers, mechanisms and treatment. *Nat Rev Neurol*. 2016 Mar;12(3):150–60.
40. Killgore WDS, Yurgelun-Todd DA. The right-hemisphere and valence hypotheses: could they both be right (and sometimes left)? *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2007 Sep;2(3):240–50.
41. Yuen AWC, Sander JW. Can natural ways to stimulate the vagus nerve improve seizure control? *Epilepsy Behav*. 2017;67:105–10.
42. Shulman A, Goldstein B, Strashun AM. Final common pathway for tinnitus: theoretical and clinical implications of neuroanatomical substrates. *Int Tinnitus J*. 2009;15(1):5–50.
43. Eugenio Borgna. *Noi siamo un colloquio: gli orizzonti della conoscenza e della cura in psichiatria*. 2000th ed. Feltrinelli

Supporting information

S1 table. Summary of all data. Legend. Gender: M = male; F = female - Schooling: M = middle school; H = high school; D = degree - Lateralisation: R = right ear; L = left ear; R+L = both ears; head = tinnitus percept in the head - Aetiology: ENT = ear-nose-throat pathologies; stress = a stressful event identifiable as a cause of tinnitus; trauma = acoustic trauma.



FONDAZIONE
MONDINO

Istituto Neurologico Nazionale
a Carattere Scientifico | IRCCS

CURRENT AWARENESS AND CRITICAL INSIGHTS IN CLINICAL AND EXPERIMENTAL NEUROIMMUNOLOGY XXIX OTTORINO ROSSI AWARD

New Series "The Pavia legacy"

IRCCS Mondino Foundation, Pavia - Berlucci Hall
Wednesday, December 12th 2018

- 8.30 **REGISTRATION AND WELCOME COFFEE**
- 9.30 **GREETINGS FROM THE AUTHORITIES**
- 9.45 **XXIX OTTORINO ROSSI AWARD CEREMONY**
Declaration and presentation of the Winner
- Lecture by the Winner**
Neural stem cells in neurological disorders: from tissue homeostasis to repair
Gianvito Martino (Milano)
- 11.00 **OPENING LECTURES**
Chairpersons: Fabio Blandini, Mauro Ceroni (Pavia)
Antonio Uccelli (Genova): Mesenchymal stem cells for neurodegenerative and inflammatory diseases of the central nervous system
Eduardo Nobile-Orazio (Milano): Diagnosis and therapy of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: lessons from the Italian CIDP database
- 12.00 **BRIEF COMMUNICATIONS**
Antibodies mediated diseases of the central and peripheral nervous system
Chairpersons: Sergio Ferrari (Verona), Diego Franciotta (Pavia)
Andrea Cortese (London, Pavia): Antibodies to paranodal and nodal cell adhesion molecules in CIDP
Matteo Gastaldi (Pavia): Autoimmune encephalitis and neuronal surface antibodies
Sara Mariotto (Verona): Anti-MOG in encephalomyelitis
Luana Benedetti (Genova): Treatment of anti-MAG polyneuropathies
Discussion
- 13.15 *Light Lunch*
- BRIEF COMMUNICATIONS**
- 14.30 **Neuroimmunological and neuro-infectious diseases in oncology and onco-haematology**
Chairpersons: Patrizia Comoli, Enrico Marchioni (Pavia)
Raffaella Greco (Milano): Neurological complications related to HHV 6 after HSTC
Giulia Berzeto (Pavia): T cell therapy for the treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy
Luca Diamanti (Pavia): Neurological complications related to checkpoint inhibitors drugs
Marco Zoccarato (Padova): Anti-GAD antibodies in neurological diseases
Discussion
- 15.45 **Multiple sclerosis and environmental factors**
Chairpersons: Roberto Bergamaschi (Pavia), Vittorio Martinelli (Milano)
Francesca Gargano (Roma): Dysbiotic microbiota and proinflammatory immune responses in multiple sclerosis
Marco Bove (Genova): Physical activity and sport in multiple sclerosis
Elisa Vegezzi (Pavia): Job activities and multiple sclerosis
Giulia Mallucci (Pavia): Air pollution as a risk factor for multiple sclerosis
Discussion
- CLOSING LECTURE**
Chairperson: Roberto Bergamaschi (Pavia)
- 17.00 Giancarlo Comi (Milano): How to optimize treatment in multiple sclerosis
- 17.30 **CONCLUDING REMARKS**

Scientific Supervisor: F. Blandini (Scientific Director, IRCCS Mondino Foundation - Pavia)

Scientific Committee: R. Bergamaschi, D. Franciotta, M. Gastaldi, E. Marchioni (IRCCS Mondino Foundation - Pavia)

Coordination: S. Molinari, Training & Information Office (IRCCS Mondino Foundation - Pavia)

Organizing Secretariat: Bquadro Congressi (Pavia)

30 anni di ricerche CIRNA tra l'Italia e i paesi delle Americhe Latine

Franco Lucchese^{1,2}, Cristina Tassorelli^{3,8}, Mario Borghese⁴, Lino Potenza⁵, Santiago Spadafora⁶, Paolo Cristiani⁷, Antonio Dal Canton⁸, Giuseppe Nappi^{1,2,3,8}

¹ Sapienza Università di Roma (Italia); ² CIRNA Onlus, Pavia (Italia); ³ IRCSS "C. Mondino", Pavia (Italia); ⁴ Universidad de Córdoba (Argentina); ⁵ Ospedale Italiano di Buenos Aires (Argentina); ⁶ Universidad Isalud (Buenos Aires, Argentina); ⁷ CBIM (Consorzio di Bioingegneria e Informatica Medica, Pavia); ⁸ Università di Pavia (Italia)

Riassunto. Una sintesi delle attività internazionali di ricerca passate, presenti e future attivate tra CIRNA Onlus, Università, Enti di Ricerca e di Cura nelle Americhe Latine e in Europa negli ultimi 30 anni, è rappresentata graficamente dalla serie di Figure dalla 1 alla 24.

Parole chiave: ricerca internazionale; Americhe Latine; qualità della vita; tecnologie; efficienza dei sistemi sanitari

30 YEARS OF RESEARCH CIRNA BETWEEN ITALY AND THE COUNTRIES OF THE LATIN AMERICAS

Abstract. A summary of the past, present and future international research activities carried out between CIRNA Onlus, Universities, Research and Care Institutions in the Latin Americas and Europe in the last 30 years, is graphically represented by the series of Figures from 1 to 24.

Key words: international research; Latin Americas; quality of life; technologies; efficiency of health systems

30 AÑOS DE INVESTIGACIÓN ENTRE ITALIA Y LOS PAÍSES DE AMÉRICA LATINA

Resumen. Un resumen de las actividades de investigación internacionales pasadas, presentes y futuras llevadas a cabo entre CIRNA Onlus, Universidades, Instituciones de Investigación y Atención en América Latina y Europa en los últimos 30 años, está representado gráficamente por la serie de Figuras del 1 al 24.

Palabras clave: investigación internacional; América latina; calidad de vida; tecnologías; eficiencia de los sistemas de salud

A partire dalla fortunata esperienza "GENETICA-AMBIENTE COLOMBO 2000" (Figg. 4, 5, 6, 7), progetto cofinanziato nel 1995-2005 dal Ministero degli Esteri di Italia e della nazione argentina, promosso nei primi anni '90 dai Comitati degli Italiani all'Estero (COMITES), il Progetto Colombo 2000 si è avvalso della collaborazione: in Italia della Fondazione Mondino/Università di Pavia, della Fondazione CIRNA e del Consorzio di Bioingegneria e Informatica Medica (CBIM); in Argentina/Uruguay degli Ospe-

dali Italiani di Buenos Aires/Montevidéo e delle Università di Cordova/La Plata/Buenos Aires. Si è passati poi a "ALFAFUNDA ENFERMERIA" (Figg. 10, 11, 12), una sorta di "canone inverso", questa volta a vantaggio di stranieri emigrati in Italia negli ultimi tempi. In veste di Coordinatore Generale del Progetto Alfa, finanziato dalla Comunità Europea all'Università ISALUD di Buenos Aires, Santiago Spadafora ha scritto «[...] Esta colaboración desinteresada del Fundación CIRNA Onlus, se enmarca claramente en

su permanente vocación de fortalecer los vínculos solidarios entre quienes promueven la ciencias, incluso más allá de los límites de la propia Nación Italiana. Vocación particularmente encarnada por su mentor y alma mater, el Profesor Doctor Giuseppe Nappi, quien también, visionariamente, impulsara el ambicioso proyecto Colombo 2000, magníficamente sintetizado en la metáfora del crecimiento y la transformación: “COLOMBO-IL VISIONARIO” diventa “COLOMBO - IL PREVEGGENTE” “ULISSE - IL FURBO” si trasforma in “ULISSE - IL SAGGIO”. Colaboración que sencillamente es la continuidad de un fructífero trabajo conjunto entre la Fundación CIRNA Onlus y la Universidad de la Fundación ISALUD, y cuyos momentos más destacados han sido, y siguen siéndolo aún hoy, el Proyecto COMOESTAS y el desarrollo del “Grupo Linguístico Italofono”».

Successivamente è stato attivato **COMOESTAS** (Figg. 8, 9), coordinato dall'IRCCS Fondazione “Istituto Neurologico C. Mondino” di Pavia nella figura del Prof. G. Nappi, che ha preso avvio il primo gennaio 2008. Si tratta di un progetto di ricerca finanziato dal VII Programma Quadro della Commissione Europea, nell'ambito delle Tecnologie Informatiche Avanzate (Advanced Information and Communication Technology, ICT) in Sanità, con lo specifico obiettivo di favorire l'adozione in Europa ed in America Latina di programmi standardizzati per la diagnosi e cura delle malattie croniche.

I soggetti con malattia cronica richiedono una valutazione costante della situazione clinica. Il percorso che questi pazienti devono seguire può essere semplificato in modo considerevole adottando mezzi di supporto informatico capaci di tenere sotto controllo ed eventualmente segnalare al medico una serie di elementi importanti: dalle diverse variabili direttamente collegate alla malattia, ai possibili effetti collaterali dei farmaci utilizzati, al rischio aggiuntivo di altre patologie intercorrenti, etc.

Nell'ambito delle malattie croniche, la cefalea cronica da abuso di farmaci sintomatici (Medication Overuse Headache, MOH) rappresenta una patologia altamente disabilitante, ma curabile se adeguatamente trattata e seguita nel tempo, nonostante l'elevato rischio di ricadute. Costituisce, pertanto, un esempio perfetto di malattia neurologica cronica che può

beneficiare di un approccio “ICT-based”, basato cioè sullo sviluppo di metodologie innovative che consentano di monitorare costantemente lo stato di salute del paziente, sfruttando la sempre maggiore diffusione di internet.

COMOESTAS ha come obiettivo principale lo sviluppo di un sistema ICT innovativo che permette ai pazienti con cefalea cronica da abuso di farmaci di ricevere un trattamento continuativo, personalizzato e modulato nel tempo. L'IRCCS Mondino si è spesso impegnato nell'applicazione dell'informatica in campo medico, effettuando e promuovendo svariate iniziative. L'intero progetto vede infatti il suo punto di partenza nella realizzazione, alcuni anni addietro, di un diario elettronico per pazienti con cefalea scaturito dalla collaborazione con il Consorzio di Bioingegneria e Informatica Medica di Pavia, adottato nel Centro Cefalee dell'Istituto con risultati molto interessanti. Nell'ambito del progetto COMOESTAS, il diario elettronico di partenza viene ampliato e trasformato, con l'aggiunta di varie componenti, in un sistema completo per il supporto diagnostico, monitoraggio dell'evoluzione della malattia e risposta ai trattamenti, dotato anche della capacità di segnalare automaticamente eventi “allarme” di diversa natura.

Uno degli elementi che caratterizzano maggiormente il progetto COMOESTAS è la sua dimensione internazionale. Oltre all'IRCCS Mondino e al Consorzio di Bioingegneria e Informatica Medica, hanno preso parte al progetto alcuni fra i più importanti Centri Cefalee europei, come quello di Copenhagen in Danimarca, quello di Essen in Germania e quello di Valencia in Spagna. Parte integrante e preziosa del consorzio, per quanto riguarda il contingente latino-americano, sono stati il Centro Cefalee dell'Istituto Fleni e l'Università Isalud di Buenos Aires (Argentina), nonché la Clinica Neurologica della Pontificia Universidad Católica de Chile, a Santiago.

L'obiettivo finale del progetto era la realizzazione e applicazione di un sistema ICT che consentisse di ottimizzare il trattamento dei soggetti con cefalea cronica da abuso di farmaci sintomatici, migliorandone la qualità di vita e consentendo, al tempo stesso, un più favorevole rapporto costi/benefici nella gestione della malattia. Una volta sviluppato e testato nei Centri Cefalee del Consorzio COMOESTAS, il sistema in-

novativo scaturito dal progetto è stato proposto come prototipo di tecnologia avanzata per la gestione non solo della cefalea, ma anche di varie altre patologie croniche, rendendolo accessibile, oltre che applicabile e adattabile, anche ad altri campi sanitari.

È in fase di conclusione il Progetto **LASALUS** (Figg. 13, 14, 15, 16), che ha come finalità quella di sostenere la modernizzazione, l'accessibilità e l'internazionalizzazione dell'istruzione superiore nel campo della gestione dell'assistenza sanitaria nei paesi delle Americhe Latine, in cooperazione con gli istituti di istruzione superiore dell'UE che sono disposti a portare la loro esperienza e competenza in relazione agli obiettivi specifici del progetto.

Tra gli obiettivi:

- a) supportare i Paesi delle Americhe Latine nel miglioramento della qualità, rilevanza, equità di accesso, pianificazione e offerta di offerte formative nella gestione dell'assistenza sanitaria dei loro istituti di istruzione superiore (IIS);
- b) contribuire allo sviluppo di una crescita socio-economica sostenibile e inclusiva nei paesi delle Americhe Latine, nonché a una maggiore coesione sociale e equità, grazie a un migliore accesso e una migliore qualità e servizi sanitari efficienti attraverso una migliore gestione di tali servizi sanitari;
- c) rafforzare l'istruzione in risposta alle principali sfide odierne dei paesi delle Americhe Latine (occupazione, stabilità economica e crescita, nonché una partecipazione attiva alla vita democratica), in particolare nel campo dei servizi sanitari, che sono quelli che muovono la maggior quantità di risorse economiche in tutto il mondo, impiegano il maggior numero di persone e sono in grado di produrre, più velocemente che con qualsiasi altro mezzo equità sociale, redistribuzione della ricchezza e pieno esercizio di un fondamentale diritto sociale: la salute;
- d) migliorare la pertinenza dell'istruzione superiore nel campo della gestione dell'assistenza sanitaria, per il mercato del lavoro e la società, migliorando il livello di competenze e abilità attraverso programmi di formazione innovativi;

- e) promuovere la convergenza volontaria delle offerte formative nella gestione dell'assistenza sanitaria degli istituti di istruzione superiore latino-americani, con sviluppi in questo campo negli Istituti di Istruzione Superiore europei, aiutando le persone a contattare persone, consapevolezza e comprensione interculturale, in una rete di Istituti di Istruzione Superiore di più province;
- f) sviluppare e implementare nuovi curricula costruttivi e collaborativi latinoamericani nella gestione dell'assistenza sanitaria utilizzando componenti di e-learning e formazione basata sulla simulazione che contribuiscono non solo allo sviluppo di conoscenze e abilità specifiche di gestione sanitaria, ma anche di competenze più trasferibili.

Inoltre, è stato implementato un simulatore di formazione sulla gestione della salute, finalizzato non solo all'insegnamento della gestione sanitaria, ma anche allo sviluppo di diversi scenari per la pianificazione strategica e la gestione quotidiana delle organizzazioni finanziarie, regolatorie e sanitarie.

È stato recentemente approvato e finanziato il Progetto **CONSENSUS** (Figg. 18, 19), che ha come obiettivo quello contribuire allo sviluppo di una crescita socioeconomica sostenibile e inclusiva nei paesi dell'America Latina, attraverso professionisti meglio formati che lavorano in aree private e pubbliche impegnate in tale crescita, migliorando la qualità dei post-lauream nel quadro di una maggiore internazionalizzazione degli istituti di istruzione superiore delle Americhe Latine e una maggiore integrazione educativa dei paesi della regione, guidata dal MERCOSUR. Inoltre, contribuiremo a creare, sviluppare e sostenere una rete latinoamericana (rete CONSENSUS) di Ministeri dell'Istruzione e Università, sia pubbliche che private, con l'obiettivo di contribuire all'internazionalizzazione dell'istruzione post-laurea, attraverso il consenso su standard relativi a variabili legate all'apprendimento centrato sullo studente - risultati dell'apprendimento, competenze e crediti - e garanzia della qualità, non solo da applicare nei programmi post-laurea forniti dalle università che partecipano al progetto, ma da utilizzare anche come piattaforma comune, che sarà continuamente aggiornato, per tutti quei paesi e

università che desiderano internazionalizzare i loro programmi post-laurea. Tale spazio sarà costantemente aperto all'integrazione dei Ministeri dell'Istruzione e delle Università di altri paesi dell'America Latina che desiderino contribuire al raggiungimento degli obiettivi della rete.

Abbiamo infine presentato una richiesta di finanziamento europeo per il Progetto **CORESALUS** (Figg. 20, 21), volto a contribuire al miglioramento della qualità della vita dei pazienti con insufficienza cardiaca cronica (CHF) e migliorare l'efficienza nel finanziamento dei servizi sanitari associati a questa patologia, attraverso l'implementazione di un modello di cura del paziente con un approccio di medicina personalizzata che, utilizzando le tecnologie dell'informazione e della comunicazione (ICT), ridurrà il ricovero a causa di scompenso cardiaco.

In sintesi, ci muoviamo nella direzione volta a collaborare con qualsiasi altra iniziativa volta a migliorare la qualità e promuovere l'internazionalizzazione dell'istruzione superiore, della qualità della vita dei pazienti e dell'efficacia delle azioni in campo Health nelle Americhe Latine. Recentemente abbiamo iniziato ad utilizzare anche metodologie avanzate di analisi dei dati e di data mining quali le tecniche per l'analisi in ambito Big Data, il text mining e lo studio delle reti sociali (SNA) in ambito sanitario (Fig. 17), con forti e consolidati rapporti con il passato (Figg. 1, 2, 3, 22, 23, 24).



Figura 2.



Figura 3.

Neuroscienze in rete: Polis, Ricerca, Salute e Società

I SIMPOSI DI CONFINIA CEPHALALGICA ET NEUROLOGICA

LA CENTRALITÀ DEL PAZIENTE

Soverato (CZ) - Hotel S. Domenico
12-13 ottobre 2018

30 ANNI DI RICERCHE CIRNA
TRA L'ITALIA E I PAESI DELLE
AMERICHE LATINE

Franco Lucchese (Roma), Cristina Tassorelli (Pavia), Mario Borghese (Cordoba), L. Potenza (Buenos Aires), Santiago Spadafora (Buenos Aires), Paolo Cristiani (Pavia), Antonio Dal Canton (Pavia), Giuseppe Nappi (Pavia - Roma).

Dal Progetto Intergovernativo Colombo 2000 Genetica e Ambiente (1995-2005) ai Progetti EU 2006-2020 COMOESTAS-ALFA FUNDA ENFERMERIA-LASALUS

Fig 1

Figura 1.

Progetto Colombo 2000

Ethnic-genetic and socio-environmental factors Interaction in neurodegenerative diseases and cyclic neurobehavioural disorders

- ▶ It sprouts at the end of the 80's, as shared research project between Italy and Latin American Countries in the field of clinical epidemiology of nervous system diseases
 - ▶ **Migras's model**
 - CIRNA FOUNDATION Onlus: the "engine" of Progetto Colombo 2000
 - COMITES
- ▶ From the 1996 was officially insterted in the Scientific and Technological Cooperation Programme between the Italian and Argentine Government, until 2005.
- ▶ Main partners besides C. Mondino Foundation:
 - ▶ Universities of Pavia, Buenos Aires, Cordoba, La Plata, Montevideo, Santiago of Chile
 - ▶ The Italian Hospitals of Buenos Aires, Cordoba e Montevideo,
 - ▶ National Research Council,
 - ▶ Calabria District
 - ▶ one-third of Italian migrant workers in Argentina originated from Calabria

Fig 4

Figura 4.



Fig 11

Figura 11.



Fig 14

Figura 14.



Fig 12

Figura 12.



Fig 15

Figura 15.



Fig 13

Figura 13.



Fig 16

Figura 16.



Fig 17

Figura 17.

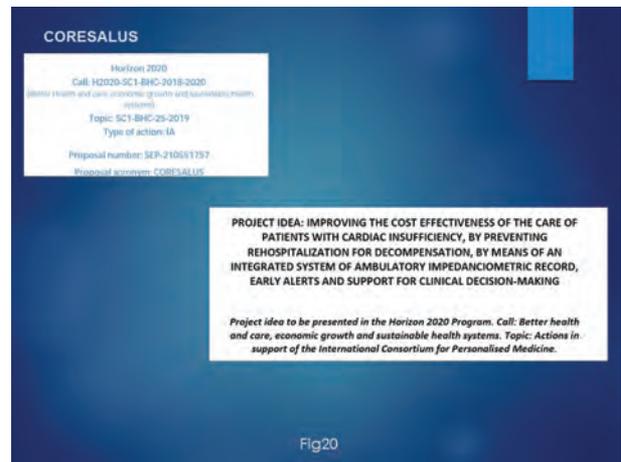


Fig20

Figura 20.

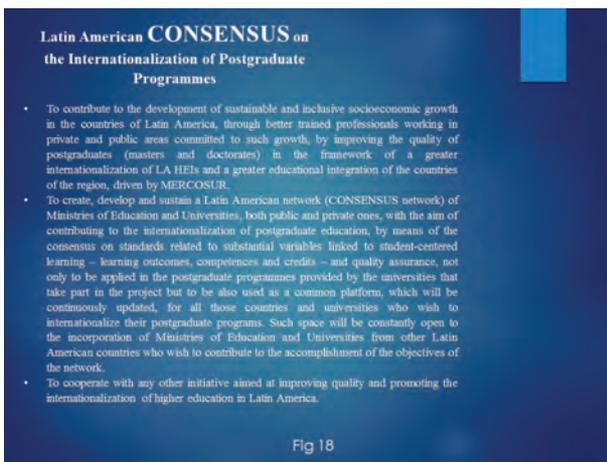


Fig 18

Figura 18.

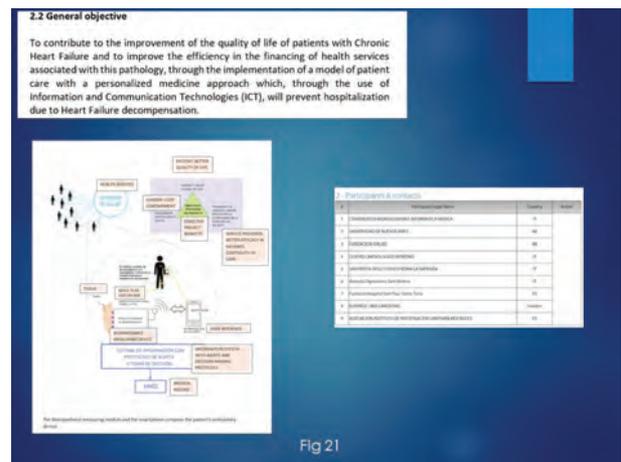


Fig 21

Figura 21.

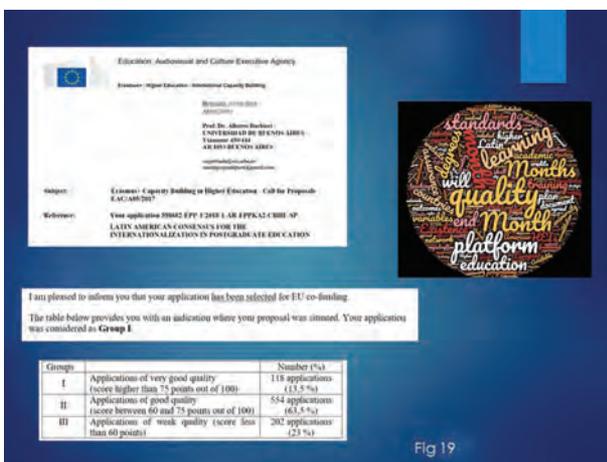


Fig 19

Figura 19.

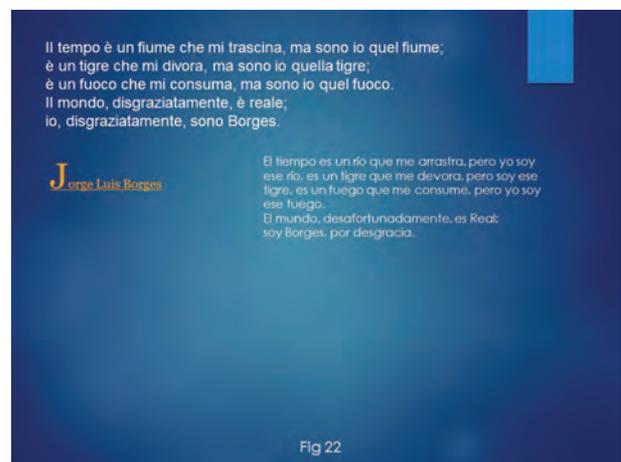


Fig 22

Figura 22.

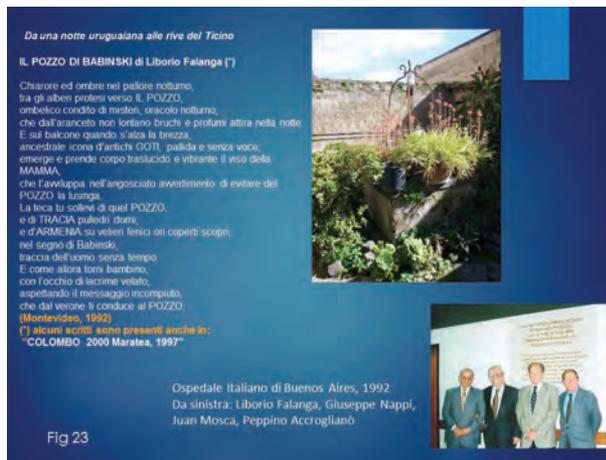


Figura 23.



Figura 24.

Bibliografia

- Luis Horacio Parodi, Franco Lucchese (2018). 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. *Confinia Cephalalgia*, vol. 28, p. 63-69, ISSN: 1122-0279;
- Viana M, Khaliq F, Sances G, Figuerola MD, Di Piero V, Gepetti P, Maggioni F, Jurno ME, Chiriac E, Marfil A, Brighina F, Uribe NB, Lago CP, Bordini C, Lucchese F, Maffey V, Nappi G, Sandrini G, Tassorelli C (2017). Awareness of migraine in Neo-Latin countries: a study in 12 headache centers over 7 countries. In: 2017 International Headache Congress. *Cephalalgia*, vol. 18, p. 357-358, Milano: Springer-Verlag Italia SRL, ISSN: 0333-1024, Vancouver (Canada);
- Lucchese F, Spadafora SG (2016). Attività internazionali di ricerca tra Ucadh-Sapienza-ISalud. *Confinia Cephalalgia*, vol. 26, p. 57-61, ISSN: 1122-0279;
- Prudente I, Lucchese F (2015). The mind of those who emigrate. *Confinia Cephalalgia*, vol. 25, p. 649-670, ISSN: 1122-0279;
- Lucchese F, Nappi R, Limatola B, Trinchi RL, Molinari S, Avato FM (2015). Headache in history and the arts. The artemicranica project. In: *International Headache Society. Cephalalgia*, vol. 35, p. 296, ISSN: 0333-1024, Valencia - Spain, 13-17 May 2015, doi: 10.1177/0333102415581304;
- Lucchese F, Sandrini, G, Tassorelli, C, Guidetti, Vincenzo, Avato, FM, Nappi, G. (2015). Neolatin group on headache - the spoken languages of men and the international transmission

- of scientific knowledge. *Cephalalgia*, vol. 35 (Supplement: 6), p. 293, ISSN: 0333-1024;
- Lucchese F, Bono G, Guidetti V, Sandrini G, Tambelli R, Nappi G (2014). An international cooperation among universities and institutions for a multidisciplinary comprehensive tutorial. In: *Memorias*. p. 377-385, La Habana, Cuba, 10-14 de Febrero de 2014;
- Nappi G, Cristina S, Lovicu G (a cura di) (2000). Progetto COLOMBO 2000. Ambiente e Genetica in Neuroscienze, Atti del Convegno, Locri-Gerace (Reggio Calabria), 8-9 ottobre 2000;
- Nappi G, Bonomi LM (1997). Progetto COLOMBO 2000. Italia & Argentina. Sistemi sanitari a confronto. IRCCS Fondazione "Istituto Neurologico C, Mondino", Pavia.
- Vasapollo L, Lucchese F (2017) La promozione della Salute nei Paesi dell'ALBA. L'esempio di Cuba. In: *Proteo. Annali, Rivista a carattere scientifico di analisi delle dinamiche economico-produttive e di politiche del lavoro*. n. 6/2017, pagg. 163-174. Edizioni Efestò, Roma. ISBN 978.88.94855-95-1.
- Cristiani P, Pazzi S. (2013) "ICT & e-health. Venti anni di storia nell'esperienza CBIM" - TCP Pavia
- Gerber W. D., Schoenen J., Nappi G., Antonaci F. (1996) "Directory of the European Headache Centres" (year book - EHF)
- Nappi G. (2003) "University Centre for Adaptive Disorders and Headache" (Roma - International Headache Congress)
- Iannacchero R, Mastrandrea C, Conforti D. Digital health and clinical decision support: the HealthSOAF project and the Calabria Headache Network. *Conf Cephal et Neurol* 2018; 28 (1): 25-31

Sintesi della conferenza stampa Simposio “La centralità del paziente” - Soverato (CZ), 12 ottobre 2018

Moderatore/Coordinamento: Dott. Gennaro Colangelo (Roma)

Partecipanti: Giacomo Brancati (Reggio Calabria), Rosario Iannacchero (Catanzaro), Pino Nisticò (Pericles), Giuseppe Nappi (C.I.R.N.A.)

Premesse

La società contemporanea basata sulle attività multitasking risulta molto disattenta rispetto alle patologie subdolamente invisibili che caratterizzano le problematiche della salute.

Gli esperti che credono nella medicina neurocentrica, sanno che anche persone completamente sane possono sviluppare in qualche fase della loro vita disturbi neurologici, spesso sottovalutati e trascurati,

fino al punto da diventare cronici e/o perfino inguaribili.

Per esempio il declino cognitivo è assolutamente inevitabile dopo i 50 anni, ma può insorgere anche precedentemente a causa di senescenza precoce; tuttavia può essere notevolmente rallentato, se riconosciuto in tempo.

In particolare il disturbo definito genericamente mal di testa, quando non compreso nelle sue complicitanze, impedisce una vita di relazione serena,



Al tavolo da sinistra a destra: Rosario Iannacchero (Catanzaro), Giacomino Brancati (Reggio Calabria), Gennaro Colangelo (Roma), Daniele Bosone (Pavia). Al podio: Paolo Rossi (Roma). Seduti di spalle: Giuseppe Nappi (Pavia), Filippo Brighina (Palermo).

diviene fattore di disunità e crisi familiare e può divenire malattia invalidante con frequenti e prolungate assenze sul lavoro; individuato e curato come cefalea, potrebbe invece produrre una nuova consapevolezza personale e ampi risparmi dovuti al recupero dell'efficienza e all'abbattimento di spese mediche per terapie non risolutive.

Il Gruppo di Lavoro che opera nell'ambito del Progetto Alcmeone con il team di ricercatori della Rete Cefalee Calabria, attivi nello studio e nella sperimentazione sugli ambiti medico-sanitari in oggetto, intende sviluppare un modello innovativo nel campo della comunicazione diretta non solo al paziente cefalagico, ma anche ai caregiver e alla società civile.

Contenuti principali

- **VALUTAZIONE DATI.** Si propone di valutare l'insorgenza della problematica cefalalgica presso un numero consistente di soggetti, implementando la ban-

ca dati e costruendo reti di sostegno con l'ausilio di sistemi informatici professionali che consentano una organizzazione dei dati disaggregati a scopo di studio/ricerca/intervento operativo.

- **INFORMAZIONE.** Esistono buone pratiche tese a ostacolare le fake news e le shit news, che rafforzano i rumors tra il mondo della comunicazione sanitaria e il deep web della disinformazione.

- **FORMAZIONE.** Corsi adeguati di corretta gestione dei successi diagnostici e terapeutici nell'ambito della patologia sono in grado di valorizzare la sensibilità sociale e l'immagine della ricerca, come nel caso delle lezioni di comunicazione sanitaria previste dal Progetto Alcmeone.

- **UNIVERSITÀ.** La grande alleanza fra una medicina neurocentrica, declinata nelle varie e diverse forme che necessariamente i segmenti operativi possono assumere, va a concretizzare gli obiettivi di base del mondo universitario. Non solo la didattica e la ricerca ma anche la terza missione, quella di interagire con gli stakeholders più innovativi delle aziende e della società civile, come le reti d'impresa e il Terzo Settore.

Alleanza Cefalalgici nella nuova Coalizione Globale a sostegno dei pazienti con cefalea

Federica Grossi

Coordinatrice per l'Europa di Alleanza Cefalalgici, Fondazione CIRNA Onlus

Riassunto. La nuova Coalizione Globale a sostegno dei pazienti con cefalea rappresenta una novità assoluta in merito alla difesa dei pazienti con obiettivi di respiro mondiale. Permette l'incontro di molteplici attori (associazioni di pazienti, ricerca scientifica, case farmaceutiche, organi di governo) uniti per promuovere una strategia unificata globale per il sostegno dei cefalalgici. Alleanza Cefalalgici è coinvolta nella nuova coalizione quale unica associazione di pazienti italiana con il duplice impegno di portare la voce di Al.Ce. in un contesto internazionale e di diffondere in Italia attraverso Al.Ce. l'esperienza e le informazioni acquisite attraverso la partecipazione a tutti gli scambi con gli altri attori di questo grande cambiamento.

Parole chiave: emicrania, stigmatizzazione, cefalea, pazienti, disordini neurologici

ALLEANZA CEFALALGICI IN THE NEW GLOBAL HEADACHE PATIENT ADVOCACY COALITION

Abstract. The new Global Headache Patient Advocacy Coalition is a totally new reality about patient advocacy with worldwide goals. The coalition brings together patients, patient advocacy organizations, healthcare professionals, pharmaceutical manufacturers, scientists, and regulatory agencies to advance issues of importance to patients affected by headache worldwide. Alleanza Cefalalgici is the only Italian patients advocacy organization involved in this new coalition and it has a twofold commitment: to bring Al.Ce.'s voices to the international community and to disseminate in Italy – through Al.Ce. – the expertise and information acquired by attending all the events and meetings together with others partners of this great change.

Key words: migraine, stigma, headache, patients, neurologic disorder

ALLEANZA CEFALALGICI EN LA NUEVA COALICIÓN GLOBAL PARA APOYAR A PACIENTES CON DOLOR DE CABEZA

Resumen. La nueva Coalición Global para apoyar a los pacientes con dolor de cabeza representa una novedad absoluta con respecto a la defensa de los pacientes con difusión mundiales. Permite la reunión de múltiples actores (asociaciones de pacientes, investigación científica, compañías farmacéuticas, organismos gubernamentales) unidos para promover una estrategia global unificada para el apoyo de los cefálicos. Alleanza Cefalalgici está involucrada en la nueva coalición como la única asociación de pacientes italianos con el compromiso dual de llevar la voz de Al.Ce. en un contexto internacional y para difundir en Italia a través de Al.Ce. la experiencia y la información adquirida a través de la participación en todos los intercambios con los otros actores de este gran cambio.

Palabras clave: migraña, estigmatizar, dolor de cabeza, pacientes, trastorno neurológico

Nel settembre 2017 è stato convocato a Vancouver il primo Summit Globale per il Sostegno dei pazienti cefalalgici - Global Patient Advocacy Coalition (IHS-GPAC) della International Headache Society - che riuniva pazienti, associazioni di pazienti, professionisti della sanità, medici, case farmaceutiche, scienziati, fondazioni, media, agenzie governative per far avanzare questioni importanti relative ai pazienti affetti da cefalee in tutto il mondo. A dicembre dello stesso anno sono stata contattata da Lara Merighi che mi ha chiesto di diventare rappresentante per Al.Ce. in Europa, impegno che ho accettato con emozione ed entusiasmo. Al.Ce. è l'unica associazione di pazienti italiana coinvolta in questa iniziativa di respiro mondiale. Il primo incontro a cui ho partecipato è stato "IHS Global Patient Advocacy Coalition meeting", tenutosi a Londra il 26 gennaio scorso. I punti principali dell'agenda erano: la revisione del white paper GPAC proposto a Vancouver e la stesura di una roadmap per portare avanti una strategia unificata globale per il sostegno dei cefalalgici. Il progetto è davvero ambizioso ma definisce la strada da seguire per dare il via a un cambiamento epocale per noi cefalalgici.

La discussione ha posto estrema cura e attenzione perfino alla terminologia da usare, anche solo per dare il nome alla coalizione. Il confronto ha considerato ad esempio quali termini fosse meglio utilizzare, se mal di testa o emicrania, malattia o disordine neurologico, il tutto declinato nelle diverse lingue dei paesi rappresentati. Le parole sono molto importanti. Come è molto importante il modo con cui dobbiamo comunicare al mondo il nostro messaggio.

La coalizione ha come scopo quello di avanzare questioni di grande importanza per i pazienti affetti da mal di testa in tutto il mondo. Gli obiettivi principali sono i seguenti:

1. Comprendere e promuovere gli interessi globali, regionali e locali delle persone che soffrono di mal di testa cronici e ricorrenti (con mal di testa dobbiamo intendere tutti i disordini neurologici riguardanti le cefalee: cefalea a grappolo, tensiva, emicrania e altre forme di cefalea primaria)
 2. De-stigmatizzare le condizioni dei cefalalgici tra i responsabili politici e nella popolazione in generale e questo obiettivo dovrebbe essere universalmente promosso dai programmi della coalizione
 3. Gli individui che soffrono di cefalee dovrebbero avere accesso a un'assistenza medica competente, attraverso la consultazione di un operatore sanitario locale che sia formato in medicina delle Cefalee e che possa fornire una diagnosi accurata e trattamenti adeguati
 4. La formazione in medicina delle cefalee dovrebbe essere integrata in tutti i curricula di Laurea e Specializzazione post-Laurea in Medicina (in Italia le ore di lezione sulla cefalea nel corso di Laurea in Medicina sono al massimo 4)
 5. I partner regionali e locali dovrebbero lavorare per stabilire un sistema per la raccolta sistematica e standardizzata di dati relativi alla consultazione, alla diagnosi e al trattamento delle cefalee, con particolare enfasi sulle misure riferite dal paziente riguardo efficacia, qualità della vita e grado di soddisfazione della terapia proposta
- L'esito di questo summit è stata la pubblicazione dell'articolo (1) che presenta dichiarazioni di consenso e esigenze di advocacy dei cefalalgici.

Il secondo summit che mi ha visto partecipare è stato il "1st Migraine and Headache International Patient Advocacy Summit", Amsterdam, 10-13 maggio 2018, organizzato dalla European Migraine & Headache Alliance (EMHA, <https://www.emhaliance.org>) di cui Alleanza Cefalalgici è membro. I principali punti dell'agenda erano i seguenti.

1. Combattere la stigmatizzazione. Questo va attuato anche con l'attività di ognuno di noi nel quotidiano attraverso i nuovi media (social, forum online, youtube, altri), ma sono le associazioni di pazienti che devono adoperarsi per questo obiettivo con grande impegno.
2. Strategie di comunicazione per la comunità emicranica. E' necessario fornire un messaggio estremamente chiaro alla società, conciso, di effetto.
3. App per emicrania. E' stata presentata la App "Migraine Buddy" - disponibile anche in italiano - che può essere utilizzata dai pazienti per registrare tutti i dati relativi alla propria emicrania. L'app permette inoltre di generare report sintetici e fornisce una chat per gli utenti su base territoriale.

4. Sinergia con case farmaceutiche. Le associazioni di pazienti devono essere parte attiva nelle decisioni. Si stanno aprendo nuovi scenari in cui la terapia non è solo un farmaco. Si sottolinea l'importanza di seguire i pazienti coinvolti in una sperimentazione anche nel follow-up negli anni successivi per avere dati sul medio-lungo termine.
5. Anticorpi monoclonali anti-CGRP. E' stato illustrato il meccanismo di funzionamento della nuova tipologia di farmaci per la prevenzione dell'emicrania basati sugli anticorpi monoclonali CGRP, già commercializzati negli USA e tanto attesi in Europa. Una buona raccolta di informazioni può essere trovata a questo link <https://migrainepal.com/cgrp-antibodies-migraine/>

Credo sia molto importante specificare cosa si intende per "gestione dell'emicrania": non si tratta di avere il controllo sull'insorgere degli attacchi, bensì di attuare strategie per ridurre i danni e l'impatto che l'emicrania ha nella nostra vita.

Essere un paziente "impegnato" aiuta. Aiuta a sentirsi utile per dare voce alle tante persone sofferenti che hanno la vita pesantemente segnata e condizionata da questa malattia. Aiuta toccare con mano che altre persone nel mondo hanno a cuore la condizione di noi cefalgici. Aiuta ad aumentare la propria consapevolezza in modo costruttivo. Aiuta ad imparare un lessico appropriato per migliorare la comunicazione con chi ci vive intorno: famiglia, colleghi, amici. Aiuta a indirizzare le energie che spesso vengono spese per lamentarsi, in modo costruttivo utile a tutta la popolazione dei cefalgici.

Il mio contributo vuole essere duplice: da un lato portare la voce di Al.Ce. in un contesto internazionale, dall'altro diffondere in Italia attraverso Al.Ce. l'esperienza acquisita attraverso la partecipazione agli incontri e a tutti gli scambi di informazioni con gli altri attori di questo cambiamento.

E' inoltre molto importante avere il punto di vista dei cefalgici anche in altri Paesi. Si vedano i blog quali MigrainePal di Carl Cincinnato, siti quali migraine.com e americanmigrainefoundation.org di cui segnalo il gruppo facebook Move against migraine. Leggere le esperienze di altri cefalgici, alcuni dei quali hanno una consapevolezza elevata della propria condizione, è molto istruttivo e amplia la visione sugli esempi di vita: quali strategie si possono attuare per migliorare la qualità della vita se sono emicranica? Qualcun altro fa esperienza di questo strano sintomo che forse è correlato all'emicrania? Quale può essere un buon modo per annullare un impegno causa emicrania senza sentirsi dire frasi che feriscono?

Vorrei concludere con una riflessione sulla differenza tra dolore e sofferenza: la sofferenza non è data dal dolore in sé, ma dalla resistenza al dolore, e ciò a cui si resiste, persiste. E' necessario che del dolore si occupino i medici, la ricerca scientifica, le case farmaceutiche, mentre sta a noi pazienti cefalgici occuparci della nostra sofferenza.

Bibliografia

1. David Dodick, Lars Edvinsson, Tomohiko Makino, Wolfgang Grisold, Fumihiko Sakai, Rigmor Jensen et al.. Vancouver Declaration on Global Headache Patient Advocacy 2018. Cephalalgia (2018).

TERAPIE IN ADOLESCENZA TRA LA PAROLA E IL CORPO

Pavia, IRCCS Fondazione Mondino - Aula Berlucci
26-27 Ottobre 2018

E' stato richiesto il patrocinio di:
ASST della Provincia di Pavia
ASSNPIA



Programma

Venerdì, 26 Ottobre

14.30 **Saluto delle Autorità**

15.00 **Introduzione sul tema terapie della parola e documentazione di efficacia**
Umberto Balottin (Pavia)

Moderatori: Benedetto Vitiello (Torino), Tomaso Vecchi (Pavia)

15.30 **Nel lavoro con l'adolescente: passaggio al dialogo**
Simonetta Bonfiglio (Milano)

16.00 **Disturbi di conversione e mentalizzazione**
Edgardo Caverzasi (Pavia), Giulia De Vidovich (Milano)

16.30 **Tentati suicidi in adolescenza: modelli di presa in carico**
Ottaviano Martinelli, Roberta Invernizzi (Lecco)

17.00 **Psicoterapia in istituzione**
Matteo Chiappedi, Chiara Magni, Stefano Cassola, Chiara Assante, Federica Ferro (Pavia)

17.30 **Integrazione tra psicoterapia e farmacoterapia**
Giorgio Rossi (Varese)

18.00 **Discussione**

17.45 Chiusura lavori e compilazione questionario ECM-CPD

Sabato, 27 Ottobre

Moderatori: Francesca Neri (Milano-Monza), Maria Pia Canevini (Milano)

09.30 **Les paradoxes du suicide à l'adolescence**
Francois Ansermet (Geneve)
Traduzione simultanea di Paola Ferri (Milano)

10.30 **Promuovere il benessere e ridurre i fattori di rischio in adolescenza: il programma CONNECT parent group**
Lavinia Barone, Yagnur Ozturk (Pavia)

11.00 **Esperienze lombarde di psicoterapia in istituzione**
Renata Nacinovich (Milano, Monza)

11.30 Pausa caffè

Moderatori: Antonella Costantino (Milano), Paola Morosini (Lodi)

12.00 **Gli interventi nella realtà territoriale tra l'agire e il pensare**
Patrizia Conti, Silvia Molteni (Como)

12.30 **Arteterapia nei disturbi del comportamento alimentare in età evolutiva**
Alessandro Albizzati, Daniela Villa, Fortunata Cantini (Milano)

13.00 **Discussione**

13.30 Chiusura lavori e compilazione questionario ECM-CPD

Presentazione

Il Convegno è organizzato nell'ambito delle attività formative connesse con il Progetto Regionale della Neuropsichiatria infantile di Pavia "Presa in carico integrata neuropsichiatrica e psicologica di adolescenti con quadri clinici acuti e subacuti" e del progetto dell'Università di Pavia dal titolo "Diagnosi precoce di bambini e adolescenti ad alto rischio di Psicosi".

L'evento si propone di sviluppare il tema delle terapie possibili in tema di salute mentale in età evolutiva. In un periodo in cui sembrano prevalere le concezioni strettamente biologiche della malattia mentale emergono sempre più consistenti dati della medicina dell'evidenza che mettono in discussione l'utilità a lungo termine delle terapie biologiche e in particolare psicofarmacologiche. Nello stesso tempo molti lavori scientifici continuano a presentare modalità di cura centrate sull'approccio clinico relazionale e la qualità dell'incontro col paziente che alla prova dei fatti mostrano pari o maggiore efficacia. Così l'antica dicotomia fra psichiatria del cervello e psichiatria della mente sembra trovare una composizione più armonica in cui i vari strumenti di cura sempre più specifici ed efficaci trovano una possibile integrazione. Il convegno si propone di presentare nuovi e vecchi strumenti di cura in un'ottica integrativa di presa in carico globale e di critica aggiornata rispetto ai dati della letteratura recente.

Iscrizioni

Iscrizioni on line all'indirizzo http://corsi.mondino.it/corsi_list.php (previa registrazione in piattaforma dei propri dati). L'evento è a titolo gratuito.

Accreditamento

È in atto la pratica di accreditamento finalizzata all'attribuzione di Crediti Formativi Regionali Lombardi ECM/CPD per le seguenti figure professionali:

Medico chirurgo (Neurologia, Neuropsichiatria Infantile, Pediatria, Pediatri di libera scelta, Psichiatria); **Psicologo**; **Terapista della Neuro e Psicomotricità dell'età evolutiva**, **Educatore Professionale**, **Infermiere**, **Infermiere Pediatrico**, **Logopedista**, **Tecnico della riabilitazione psichiatrica**, **Terapista occupazionale**.

L'assegnazione dei crediti è subordinata all'effettiva partecipazione all'intero programma formativo.

Comitato scientifico

Umberto Balottin, Simonetta Bonfiglio, Giulia Castellani, Matteo Chiappedi, Martina Mensi, Marco Siviero

Coordinamento

Silvia Molinari, Ufficio Formazione & Informazione, IRCCS C. Mondino. E-mail: formazione.informazione@mondino.it

Abstract di interesse cefalalgico

Marta Allena, Daniele Martinelli (popolazione adulta)

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

When mom has migraine: an observational study of the impact of parental migraine on adolescent children

Elizabeth K. Seng; Emily D. Mauser; Maya Marzouk; Zarine S. Patel; Noah Rosen; Dawn C. Buse

Headache. 2018 Oct 31. doi: 10.1111/head.13433

Il picco di prevalenza dell'emicrania si registra nelle donne tra i 30-40 anni, un periodo molto importante della vita in quanto, nella maggior parte dei casi, è il momento in cui gli individui creano una famiglia. Considerato il grande impatto che l'emicrania determina non solo sull'individuo ma anche sulle persone con cui interagisce, si ritiene di fondamentale importanza valutare in che modo la presenza di un genitore con emicrania influenzi la vita di un bambino. Un recente studio (Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes Adolescents, CaMEO, 2018) ha riportato che l'emicrania è in grado di influenzare la percezione da parte del bambino della qualità del supporto genitoriale e del proprio stato emotivo, determinando delle difficoltà anche nei contesti scolastici e nelle attività di gruppo. I risultati di tale studio hanno quindi evidenziato come la presenza di un genitore emicranico influenzi in modo negativo la vita familiare e la relazione genitore figlio durante la fase adolescenziale, in particolare l'emicrania cronica avrebbe un impatto maggiore sui figli rispetto all'emicrania episodica. Tale ricerca non ha però confrontato la diversa percezione genitore-figlio dell'impatto che l'emicrania può avere sul bambino.

Il presente studio è stato quindi condotto per valutare l'impatto dell'emicrania genitoriale sui bambini e adolescenti (11-17) che vivono con un genitore che

soffre di tale patologia, confrontando le eventuali differenze nella percezione di tale impatto tra figli e genitori. Gli autori hanno inoltre considerato se la frequenza e l'intensità degli attacchi ed il grado di disabilità causato dall'emicrania siano correlate ad una diversa percezione da parte del bambino degli effetti causati dall'emicrania del genitore.

Questo studio ha quindi coinvolto 40 genitori con diagnosi di emicrania secondo l'ICHD-3 (IHS, 2018) e i rispettivi figli che rientrassero nella fascia di età 11-17 anni. I genitori hanno completato alcuni questionari di valutazione per ricavare le informazioni demografiche ed alcune caratteristiche psicosociali; il Parental Illness Impact Scale-Revised (PIIS-R), per valutare la percezione genitoriale dell'impatto che l'emicrania ha sul figlio; il Migraine Diagnostic Module per la valutazione delle caratteristiche dell'emicrania ed il test MIDAS per la valutazione del grado di disabilità causato dall'emicrania. Ai bambini successivamente ed in maniera individuale veniva chiesto di rispondere ad altrettante domande che valutavano alcune caratteristiche demografiche, la possibile presenza di un mal di testa e in tal caso le sue caratteristiche (considerata l'alta familiarità che l'emicrania presenta) e la percezione del bambino riguardo l'effetto che l'emicrania del genitore produce sulle sue diverse aree di funzionamento.

I risultati dello studio hanno mostrato un impatto moderato dell'emicrania genitoriale sui bambini, in particolare sia i genitori che i figli hanno riportato che l'emicrania del genitore è in grado di influenzare la relazione genitore-figlio, il benessere globale e lo stato emotivo del bambino, il carico di responsabilità e la quantità di compiti giornalieri richiesti al figlio.

Sebbene in media i due gruppi dei bambini e dei genitori concordassero sul livello di impatto percepito associato all'emicrania genitoriale, gli autori hanno riscontrato delle divergenze in numerosi domini quando hanno effettuato il confronto tra i punteggi della diade genitore-figlio, in particolare hanno riscontrato differenze nella scala che valuta la relazione genitore-figli e nella scala definita reazione degli amici che valuta la difficoltà e l'imbarazzo provato dai bambini quando devono spiegare ai pari la patologia del proprio genitore. Inoltre, attacchi più frequenti e severi ed un maggior grado di disabilità causato dall'emicrania, sono associati ad una percezione da parte del bambino di un maggiore impatto dell'emicrania genitoriale sulla propria vita. Gli autori in base ai risultati ottenuti delineano alcuni interventi importanti che dovrebbero essere inseriti all'interno di un trattamento multimodale dell'emicrania:

- 1) interventi educativi che forniscano ai bambini, in base all'età, accurate informazioni sull'emicrania;
- 2) interventi di consulenza familiare;
- 3) offerta di servizi sociali e alloggi per ridurre l'impatto causato dall'emicrania genitoriale sui bambini.

Rorschach evaluation of personality and emotional characteristics in adolescents with migraine versus epilepsy and controls

Laura Balottin, Stefania Mannarini, Daniela Candeloro, Alda Mita, Matteo Chiappedi, Umberto Balottin.

Front Neurol. 2018 Mar 20;9:160. doi: 10.3389/fneur.2018.00160. eCollection 2018.

Da svariati studi presenti in letteratura si evince come molti disturbi psichiatrici abbiano un ruolo chiave nella riduzione della qualità della vita in adolescenti che soffrono di cefalea primaria, compresa l'emicrania. Inoltre, studi pionieristici hanno dimostrato che le caratteristiche preesistenti della personalità, gli specifici stili di regolazione emotiva e le difficoltà psicologico-psichiatriche possono aumentare il rischio di insorgenza, mantenimento ed esito del mal di testa. Proprio perché i tratti di personalità in pazienti emicranici, soprattutto nei bambini e negli adolescenti, non sono stati studiati in modo approfondito, in questo lavoro gli

Autori hanno voluto indagare quali fossero le specifiche caratteristiche legate alla personalità, in particolare modo la regolazione emotiva e le strategie di coping, in adolescenti con emicrania, comparandoli con un gruppo di pazienti con epilessia e un gruppo di controllo. Sono stati reclutati 21 pazienti con emicrania senz'aura, 20 pazienti con epilessia idiopatica e 11 soggetti di controllo, tutti con un'età compresa tra gli 11 e i 17 anni.

Ai genitori è stato consegnato il Child Behavior Checklist (CBCL), che valuta le competenze sociali e i problemi emotivo-comportamentali dei figli, e i ragazzi hanno compilato la forma Youth Self-Report (YSR) dello stesso CBCL. Inoltre, è stato somministrato il Test di Rorschach a tutti gli adolescenti secondo il sistema comprensivo di Exner. I test proiettivi, come il test di Rorschach, hanno il vantaggio di andare oltre i meccanismi di difesa individuale (come la tendenza alla negazione) e di essere molto sensibili anche alle più piccole variazioni nel funzionamento psichico e nelle caratteristiche della personalità.

Ciò che è emerso è che gli adolescenti con emicrania, rispetto agli altri due gruppi, mostrerebbero una marcata difficoltà nel modulare e regolare gli affetti attraverso pensieri e riflessioni, ricorrendo ad atti impulsivi e strategie di coping maladattative, rivelando così una percezione vaga ed immatura della realtà. Differentemente dagli adolescenti appartenenti alla popolazione generale, ma in modo simile ai pazienti con epilessia, sembrerebbe che gli adolescenti con emicrania percepiscano uno stress situazionale più elevato, probabilmente legato alla condizione di sofferenza costante dovuta alla malattia cronica di cui sono affetti. Hanno, quindi, una minore considerazione di sé e un'autostima più bassa, unitamente a una percezione più povera di se stessi e delle relazioni con gli altri. Gli adolescenti emicranici hanno riportato esperienze emotive meno controllate, facendo supporre che i comportamenti emotivi siano caratterizzati da un'elevata intensità ed impulsività. Parallelamente a questo risultato, anche il coping deficit index (CDI), era più alto nei pazienti con emicrania, indicando un'organizzazione di personalità immatura che aumenterebbe la vulnerabilità nel gestire le situazioni della vita quotidiana. Queste difficoltà appaiono marcate nella sfera interpersonale e possono contribuire a problematicità nello sviluppo delle capacità di

controllo emozionale. Poiché i pazienti con emicrania, molto spesso, hanno difficoltà a gestire ed esprimere sentimenti ed emozioni, queste ultime vengono vissute con un'intensità molto più elevata. I risultati ottenuti, quindi, sono in linea con altre ricerche che hanno dimostrato come gli emicranici, sia adolescenti che adulti, presentino maggiori livelli di Alessitimia. Per quanto riguarda i questionari compilati dai genitori, il gruppo degli emicranici ha ottenuto punteggi più alti nei problemi internalizzanti e in particolare nei sintomi ansiosi e somatici, rispecchiando alcuni risultati già presentati in letteratura. Tuttavia, i pazienti con emicrania ed epilessia hanno riportato meno sintomi di ansia nei self-report, rispetto alle valutazioni dei loro genitori, e ciò può essere dovuto ad un comportamento negazionista o che tende a sottovalutare l'importanza e l'impatto di tali problematiche, ricorrendo probabilmente ad uno stile repressivo adattivo per gestire le emozioni negative.

I risultati di questa ricerca possono quindi supportare l'ipotesi di un importante contributo dei fattori emotivi nel determinismo e nel decorso dell'emicrania. In aggiunta, sembrerebbe che ci siano maggiori difficoltà in questi pazienti nelle capacità di tollerare, elaborare ed esprimere sentimenti negativi o dolorosi.

Bilateral visual field loss in an adolescent girl with migraine headaches

Elia Maxwell

JAMA Ophthalmology Clinical Challenge, 2018 September, 136 (9), 1072-1073. DOI:10.1001/jamaophthalmol.2017.6815

In questo articolo si riporta una segnalazione di un caso clinico di un'adolescente con sintomatologia di competenza oculistica (visione sfuocata all'occhio destro in peggioramento nelle due settimane precedenti) sovrapposta ad una storia di cefalea ricorrente, per la quale solitamente venivano assunti FANS con beneficio. La sintomatologia ad esordio sub-acuto si accompagnava esclusivamente a senso di stanchezza. All'esame oculistico si riscontravano valori nei limiti di normalità di acuità visiva e pressione intraoculare ma alla campimetria automatizzata si rilevava emianopsia omonima destra. Nel sospetto di problematica cerebrovascolare al fine di effettuare diagnosi differenziale

con l'infarto emicranico e altre cause di infarto cerebrale (aterosclerosi, malattie autoimmuni, meningiti e neoplasie) si effettuava RM encefalo e angiografia. Si evidenziavano infarti subacuti nei lobi occipitale, temporale e parietale di sinistra e si poneva diagnosi di malattia di Moyamoya. Questa è una patologia cerebrovascolare ad eziologia sconosciuta, con reperti all'angiografia cerebrale con mdc di stenosi delle arterie carotidi interne e la presenza una rete vasale collaterale che conferisce all'immagine un aspetto "a nube di fumo" ("moyamoya" in giapponese). Sebbene l'infarto emicranico possa essere sospettato di fronte a questo corredo sintomatologico, prima di considerarlo come ipotesi diagnostica è necessario escludere anomalie cerebrali di tipo strutturale e/o vascolare.

Ricordiamo infatti i criteri diagnostici di attacco emicranico secondo la International classification of headache disorders, 2nd edn (ICDH-II). La comparsa di una lesione ischemica in un'area congrua soggetto in soggetto che soffre di Emicrania con aura con caratteristiche tipiche, ad eccezione della durata di uno o più sintomi dell'aura, che persistono per >60 minuti in assenza di altra condizione o patologia. È importante distinguere la malattia di Moyamoya dall'infarto emicranico in quanto è possibile effettuare per quest'ultima un trattamento di tipo chirurgico (rivascolarizzazione con deviazione del sangue dal sistema carotideo mediante bypass). Il bypass indiretto ha permesso risoluzione del quadro di questa adolescente con, a sei mesi di follow-up, assenza di altri attacchi ischemici e deficit visivi.

Sex and gender differences in migraine- evaluating knowledge gaps

R A Schroeder, J Brandes, D C Buse, et al.

J Women's health, 2018;27(8), 965-973.

L'emicrania è una patologia neurologica molto comune che colpisce il 14% della popolazione generale e che l'ultimo Global Burden of Disease (GBD) del OMS ha collocato al terzo posto tra le malattie più disabilitanti nell'adulto sotto ai 50 anni, con conseguente enorme impatto socio-economico.

L'emicrania affligge maggiormente le donne, sino a tre volte più degli uomini. Tipicamente, durante l'a-

adolescenza, in epoca prepuberale, è leggermente più frequente nei ragazzi, dove in genere insorge più precocemente rispetto alle ragazze; con la maturazione ormonale poi, e la comparsa delle cicliche variazioni degli ormoni sessuali, essa diviene prevalente nel sesso femminile e ne rimane tale per tutto il periodo fertile della donna. L'emicrania si presenta anche in forma più severa nella donna rispetto all'uomo, manifestandosi con attacchi dolorosi più frequenti, disabilitanti, di durata ed intensità maggiori, che sono accompagnati da sintomi vegetativi più marcati.

Pur essendoci crescenti evidenze del ruolo del sesso per ciò che concerne la patofisiologia, la presentazione, il decorso clinico e la risposta ai trattamenti farmacologici dell'emicrania, sono ancora scarse e frammentarie le esperienze di ricerche rivolte alla conoscenza delle peculiarità di genere per questa patologia, con conseguenti limitazioni alla diagnosi e alla cura dell'emicrania stessa.

Gli ormoni sessuali e le loro variazioni cicliche hanno un ruolo certamente cruciale nella fisiologia dell'emicrania, come risultato di meccanismi eziopatogenetici multipli responsabili della modulazione della trasmissione e della percezione del dolore, soprattutto a livello corticale e ipotalamo- limbico. La storia naturale dell'emicrania è, infatti, fortemente influenzata dai principali eventi riproduttivi femminili: menarca, ciclo mestruale, gravidanza, allattamento, menopausa e dalle manipolazioni ormonali, sia sul versante contraccettivo che su quello della terapia sostitutiva. Tuttavia, le differenze di genere per l'emicrania possono essere solo in parte spiegate dagli ormoni sessuali ed ulteriori ricerche in questo senso sono necessarie per colmare l'enorme gap ancora presente. E' accertato che la cefalea emicrania si associa ad un comune terreno di vulnerabilità con altri stati patologici più frequenti nella donna (disturbi del tono dell'umore, ipertensione arteriosa, stroke, epilessia, etc). Infine, l'emicrania

può affiancarsi ad altre patologie che hanno una stretta relazione con il dolore cronico e che sono specificamente femminili, come l'endometriosi e il dolore pelvico cronico, o che sono tipicamente declinate al femminile, come la sindrome dell'intestino irritabile e la fibromialgia.

In questo articolo viene riportato il lavoro svolto da un team interdisciplinare di esperti, ricercatori, clinici e sostenitori, tutti coinvolti nella malattia emicrania, che, sotto l'egida della Società per la Ricerca sulla Salute della Donna (Women's Health Research Society), ha rivisto *lo stato dell'arte* sulle peculiarità di genere dell'emicrania ed identificato i punti "carenti", ovvero quelli per cui sono necessari maggiori sforzi, scientifici e non, per migliorare la conoscenza e la gestione della patologia emicranica. L'obiettivo finale e comune degli incontri multidisciplinari è quello di sostenere e promuovere studi mirati a far luce su quelle aree che necessitano di ulteriori approfondimenti a livello di ricerca preclinica e clinica, oltre che alla comunicazione, informazione e educazione dei pazienti e di chi si occupa in prima linea della patologia emicranica. Per esempio, per meglio spiegare i differenti fenotipi clinici dell'emicrania, sarebbe utile iniziare a progettare studi *in vitro*, che utilizzino i modelli cellulari derivati da pazienti di entrambi i sessi, e *studi in vivo* che includano animali maschi e femmine in egual numero. Poiché anche in farmacologia si osservano delle differenze di genere, in parte attribuibili alla diversa biologia tra i due sessi, studiare le variazioni ormonali che si osservano nell'età fertile ed in relazione a diversi "stadi" della vita di una donna, potrebbe migliorare la conoscenza della differente farmacocinetica e la farmacodinamica dei farmaci antiemicranici nell'uomo e nella donna.

Una miglior conoscenza delle differenze di sesso e di genere nell'emicrania potrebbe, infine, contribuire a ridurre l'impatto della malattia, i suoi costi sociali ed economici, sia negli uomini che nelle donne.

Ricordo di Paolo Pinelli (1921-2015)

Paolo Mazzarello

Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso e del Comportamento e Sistema Museale di Ateneo, Università di Pavia, Pavia

Riassunto. Questo articolo ritrae la figura di Paolo Pinelli, una delle figure più rilevanti della neurologia clinica italiana nella seconda metà del Novecento. Docente a Pavia, università in cui si laureò come allievo del Collegio Universitario Ghislieri, a Roma e a Milano, allievo a Copenaghen del neurofisiologo Fritz Buchthal, Pinelli è considerato uno dei fondatori della Elettromiografia clinica, disciplina a cui diede importanti contributi metodologici mostrandone la grande importanza nell'esplorazione delle funzioni muscolari alterate in molte malattie. L'articolo si sofferma anche sui molti ruoli organizzativi e scientifici ricoperti da Paolo Pinelli nell'arco della sua lunga e produttiva esistenza.

Parole chiave: Paolo Pinelli, elettromiografia, neurofisiologia, Università di Pavia, Istituto Neurologico Mondino, Fritz Buchthal, Collegio Ghislieri

PORTRAIT OF PAOLO PINELLI (1921-2015)

Abstract. This article portrays the life of Paolo Pinelli, one of the most relevant figures of Italian Clinical Neurology in the second half of the twentieth century. Professor in Pavia (in whose university he graduated as a student of the Ghislieri University College), in Rome and Milan, a pupil in Copenhagen of the great neurophysiologist Fritz Buchthal, Pinelli is considered one of the founders of Clinical Electromyography, a discipline to which he gave important methodological contributions showing its importance in the exploration of altered muscular functions in many diseases. The article also focuses on the many organizational and scientific roles held by Paolo Pinelli during his long and productive life.

Key words: Paolo Pinelli, electromyography, neurophysiology, University of Pavia, Istituto Neurologico Mondino, Fritz Buchthal, Ghislieri College

MEMORIA DE PAOLO PINELLI (1921-2015)

Resumen. Este artículo retrata la figura de Paolo Pinelli, una de las figuras más relevantes de la neurología clínica italiana en la segunda mitad del siglo XX. Profesor en Pavia, universidad en la que se graduó como estudiante del Ghislieri University College, en Roma y Milán, estudiante en Copenaghen del neurofisiólogo Fritz Buchthal, Pinelli es considerado uno de los fundadores de la Electromiografía Clínica, una disciplina a la que le dio importantes contribuciones metodológicas mostrando su gran importancia en la exploración de funciones musculares alteradas en muchas enfermedades. El artículo también se centra en los muchos roles organizativos y científicos que tuvo Paolo Pinelli durante su larga y productiva existencia.

Palabras clave: Paolo Pinelli, electromiografía, neurofisiología, Universidad de Pavia, Instituto Neurológico Mondino, Fritz Buchthal, Colegio Ghislieri

Nel novembre 1978, studente del quinto anno di medicina, decisi di chiedere l'internato nella Clinica Neurologica di Pavia, che era ospitata nell'elegante edificio primo-novecento di via Palestro n. 3 dell'Istituto Neurologico Casimiro Mondino. Negli anni immediatamente precedenti, soprattutto dopo lo studio dell'anatomia durante il secondo anno di medicina, ero rimasto affascinato dal sistema nervoso e istintivamente pensai che potesse interessarmi la specializzazione nel campo della neurologia clinica. L'insegnamento della materia aveva a Pavia una storia antica e autorevole come vagamente riusciva a percepire anche uno studente alle prime armi com'ero io. Sapevo in maniera imprecisa che l'antica Università dove studiavo era stata protagonista di alcune autentiche svolte nello studio del sistema nervoso, avallate addirittura dal primo premio Nobel per la medicina assegnato al nostro paese nel 1906. Con queste sensazioni nella mente mi accinsi a varcare la soglia del vecchio edificio di via Palestro che portava in alto sul muro dell'ingresso la scritta "Clinica Neuropatologica" e nell'intimidente targa a lato della porta d'accesso la vecchia indicazione "Clinica delle Malattie Nervose e Mentali". Subito ebbi l'impressione di vivere un'esperienza sconcertante per il presentimento di viaggiare a ritroso nel tempo. Non sarebbe apparso strano veder spuntare lungo un corridoio i baffoni di Camillo Golgi o la sagoma pingue di Cesare Lombroso. Ma rapidamente si capiva che attraverso quegli spazi labirintici nei quali era passato il fior fiore della storia neurologica lombarda, erano attivi medici proiettati nel futuro sotto la guida di un professore di grande fama internazionale: Paolo Pinelli. Non ricordo quando lo vidi la prima volta, ma rammento bene l'interesse con cui si aspettava la sua visita settimanale, nel reparto dove ero stato ammesso come studente interno.

Il professor Pinelli arrivava in camice bianco, era cordiale anche se un po' distaccato e autorevolmente lontano, nel complesso una figura che intimoriva. Poi iniziava il giro con il suo viso assorto, attento, scrutatore, oltre le spesse lenti degli occhiali che portava. Subito dopo iniziava lo spettacolo, la palestra di idee e la discussione approfondita che i casi più difficili sempre generavano. Rivoltare il dato clinico e laboratoristico, vederlo da molti punti di vista, far riferimento a un lavoro appena pubblicato, oppure riportare quanto si era appena appreso in un congresso internazionale, erano

le caratteristiche del giro settimanale di Paolo Pinelli nei vari reparti del Mondino. Quando lo conobbi aveva cinquantasette anni ed era all'apice della sua carriera scientifica e clinica.

Nato a Mantova il 16 dicembre 1921, Pinelli aveva ottenuto la maturità classica a diciotto anni nel liceo della sua città e si era iscritto alla facoltà medica come allievo del Collegio Ghislieri in un'università pavese ancora golgiana perché molti erano i professori influenzati dall'ultimo periodo di insegnamento del grande patologo.

Arruolato a causa della guerra, venne spedito in Croazia operativo nell'Ospedale da campo n. 51 come sergente del reparto sanitario dell'esercito, ottenendo durante il servizio una promozione per la dedizione del lavoro svolto. Ricordo perfettamente quando mi raccontò di quel periodo con i libri di medicina sempre



Figura 1. Certificato di residenza di Paolo Pinelli. Archivio Storico dell'Università di Pavia (ringrazio le archiviste Maria Piera Milani e Alessandra Baretta per la collaborazione).

dell'elettroencefalografia infantile manifestando un interesse a tutto campo per la neurofisiologia clinica. Con un finanziamento dell'Associazione Danese per la Paralisi Infantile e della Fondazione Michaelsen di Copenaghen ebbe anche l'opportunità di studiare un'epidemia di poliomielite, analizzando 48 pazienti nello stato acuto, seguendoli per un anno dopo l'esplosione dei sintomi con periodici esami elettromiografici e valutazioni semeiologiche. In questo modo fu in grado di scoprire la rigenerazione nervosa collaterale che si verifica nella malattia. Per l'analisi dei dati entrò in contatto con l'Istituto di Fisica Teorica di Copenaghen dove conobbe Niels Bohr, amico di Fritz Buchthal, che mi descrisse come "un signore molto gentile". Assieme a Pinelli, nel laboratorio danese, era presente anche Cesare Casella, ormai avviato alla carriera di neurofisiologo. La loro grande amicizia nata nel periodo degli studi universitari era destinata a rinsaldarsi fra i complessi strumenti bioelettrici del laboratorio di Copenaghen. Pinelli raccontava sempre della straordinaria abilità sperimentale dell'amico, che impressionava Buchthal. Un giorno Casella realizzò un esperimento sul sarcolemma suscitando l'entusiasmo del direttore che gli chiese subito, in un perfetto latino, di ripetere e sviluppare ulteriormente la prova. Al che il giovane italiano, con fare serio, rispose prontamente: "Paganini non ripete". Poi scoppiarono tutti a ridere e Casella rifece brillantemente la verifica richiesta da Buchthal.

Tornato a Pavia, ben presto Pinelli si organizzò per costruire in Italia gli apparecchi di elettromiografia, grazie all'aiuto sapiente di Casella e alla perizia del tecnico Gerolamo Barni. Nel 1950-51 i tre misero a punto il primo di questi strumenti impiegando gli amplificatori inventati da Franklin Offner ottenuti grazie agli aiuti del piano Marshall. Pochi anni dopo avrebbero completato il dispositivo tecnico introducendo i congegni per la misura della velocità di conduzione nervosa che erano stati trascurati nel soggiorno a Copenaghen. Furono anni di grande fervore scientifico e intellettuale per l'Istituto Mondino che fioriva sotto la guida di Carlo Berlucchi. Altri ricercatori si distinguevano per le loro ricerche, come Ermenegildo Gastaldi che indagava il campo nuovo dell'elettromiografia e il giovanissimo Ennio De Renzi, impegnato a studiare la reazione psicogalvanica.

Il 30 marzo 1955 Pinelli ottenne la libera docen-

za in Clinica delle Malattie Nervose e Mentali, l'anno dopo diventava assistente universitario effettivo (dopo diversi anni nella posizione di supplente e poi di incaricato) e la carriera universitaria era ormai una certezza. Intanto il primo elettromiografo iniziò a funzionare al Mondino e ben presto due dispositivi simili erano realizzati a Pavia per l'Istituto Neurologico Besta e per l'Ospedale Ortopedico Paolo Pini di Milano. In quegli anni Pinelli continuava a produrre un costante flusso di lavori scientifici che toccavano tutti i grandi temi della neurologia dell'epoca. Uno studio particolarmente importante fu la scoperta, fatta con Carlo Berlucchi per mezzo della registrazione elettroencefalografica, del sonno dissociato nei pazienti parkinsoniani colpiti molti anni prima dall'encefalite letargica (parkinsonismo post-encefalitico), vale a dire uno stato allucinatorio intruso in una condizione di veglia che costituisce un elemento sintomatologico poi ampiamente confermato in questi ammalati.

Un momento di grande esposizione internazionale giunse a Pinelli nel settembre 1961 quando riuscì a organizzare a Pavia il Primo Congresso Internazionale di Elettromiografia, un evento che contribuì a definire la disciplina negli anni a venire. Presieduto dal famoso neurologo francese Henri Gastaut (che tenne il suo discorso introduttivo nella storica Aula Volta dell'Università), dai suoi colleghi italiani Carlo Berlucchi e Mario Gozzano oltre che dal rettore dell'Ateneo, il fisiologo Luigi De Caro, vide la partecipazione del Gotha mondiale della neurofisiologia clinica. Fra i nomi più in evidenza quelli di Eric Kugelberg, Jean Edouard Desmedt, Roger W. Gilliatt, Albrecht Struppler, John A. Simpson, Howard Edward Lambert e, naturalmente, quello di Fritz Buchthal. Importante anche la partecipazione dei giovani ricercatori italiani molti dei quali destinati a carriere prestigiose in campo neuropsichiatrico, come Lodovico Bergamini, Carlo Loeb, Faustino Savoldi, Giovanni Lanzi, Vittorio Cosi, Giandomenico Sacco, Antonio Arrigo.

Il congresso fu una sorta di evento fondativo della nuova disciplina, la cui influenza si fece sentire per anni nella comunità internazionale dei neurofisiologi. Da lì nacque il "Pavia Committee" (di cui fecero parte i principali nomi internazionali della disciplina) che fu fondamentale per la standardizzazione tecnica e terminologica della pratica elettromiografica.

Nel 1966 Paolo Pinelli ottenne l'insegnamento di Neurologia nell'Università Cattolica di Milano, con la direzione del reparto neurologico presso il Policlinico Gemelli di Roma; divenne poco dopo professore straordinario e poi ordinario dall'inizio degli anni Settanta. Nel 1972 tornò a Pavia alla direzione dell'Istituto Neurologico "Mondino" ricoprendo l'insegnamento di Clinica delle Malattie Nervose e Mentali, infine passò nel 1980 alla prima cattedra di Neurologia dell'Università di Milano dove rimase fino al pensionamento nel 1996.

Fu vicepresidente della World Federation of Neurology dal 1976 al 1981, socio onorario di alcune associazioni neurologiche nazionali europee, presidente della Società Italiana di Neurologia dal 1974 al 1976, membro del Comitato di Biologia e Medicina del Consiglio Nazionale delle Ricerche, professore emerito nell'ateneo milanese dal 2000 e vincitore del premio Ottorino Rossi nel 1991.

Nella seconda parte della sua vita si occupò di molti argomenti della sua disciplina (fondamentali furono gli studi sulla miastenia grave e sull'effetto della timectomia) ma estese i suoi interessi a campi di confine quali la neuroriabilitazione e l'analisi psicofisiologica del funzionamento cerebrale. Uomo molto colto e dall'animo filosoficamente inquieto, per quanto temperato dalla forte fede religiosa cattolica nella quale era cresciuto, Pinelli ha continuato a riflettere nei suoi libri sui grandi temi dell'esistenza che lo tennero impegnato fino alla fine della vita nel dicembre 2015. Il suo legame con Pavia e con il Collegio Ghislieri è sempre stato intenso, nonostante le peregrinazioni a Roma, Cope-



Figura 3. Paolo Pinelli e Paolo Mazzarello nel 2001 (per cortesia del Prof. Giovanni Berlucchi)



Figure 4. Pavia, 2 dicembre 2011, Biblioteca dell'Istituto Neurologico Casimiro Mondino. Ricevimento in onore del Prof. Paolo Pinelli nel cinquantenario del Primo Congresso Internazionale di Elettromiografia. Da sinistra Pietro Tonali, Vittorio Cosi, Paolo Pinelli, Giuseppe Nappi, Giorgio Sandrini e Arrigo Moglia

naghen e Milano; ne è vivace testimonianza il libro *De Germanis: 1939-1945, libertà e ideali nel Collegio Ghislieri*, dove ho avuto la sorpresa di ritrovarmi ritratto, sotto lo pseudonimo di Emilio Mazza, in una storiella spiritosa, in buona parte vera, che riprendeva un colloquio scherzoso avuto con lui (nel libro era diventato Paolo Politti) sul modo paradossale con cui un neurologo può essere facilitato a evitare le multe per eccesso di velocità (non la racconto ma questa parte del libro può essere scaricata da internet).

Grande neurologo, dai molti allievi che raggiunsero la cattedra universitaria, Paolo Pinelli portò avanti la grande tradizione pavese della clinica neurologica e psichiatrica, basti pensare, prima di lui, ai nomi di Cesare Lombroso, Casimiro Mondino, Ottorino Rossi, Giuseppe Carlo Riquier, Carlo Berlucchi. Tutti medici e scienziati la cui opera ha lasciato una traccia profonda nella storia delle discipline neuropsichiatriche del nostro paese.

Bibliografia

- Bentivoglio M, Mazzarello P. Chapter 44: history of neurology in Italy. *Handb Clin Neurol* 2010; 95: 719-735.
- Berlucchi G. Chapter 13: the contributions of neurophysiology to clinical neurology an exercise in contemporary history. *Handb Clin Neurol* 2010; 95: 169-188.

- Buchthal F, Pinelli P. Analysis of muscle action potentials as a diagnostic aid in neuro-muscular disorders. *Acta Med Scand Suppl* 1952; 266: 315-327.
- Buchthal F, Pinelli P. Action potentials in muscular atrophy of neurogenic origin. *Neurology* 1953; 3: 591-603.
- Buchthal F, Pinelli P. Action potentials in polymyositis. *Neurology* 1953; 3: 424-436.
- Buchthal F, Pinelli P, Rosenfalck P. Action potential parameters in normal human muscle and their physiological determinants. *Acta Physiol Scand* 1954; 32: 219-229.
- Federico A. Italian neurology: past, present and future. *Funct. Neurol.* 2011; 26: 73-76.
- Lambert EE. Report of the chairman of the EMG commission. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1970; 28: 527-560.
- Liberson WT. Report on the standardization of reporting and terminology in electromyography. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1962; Suppl. 22: 167-172.
- Manni R, Mazzarello P. Hallucinations, REM sleep, and Parkinson's disease: a medical hypothesis. *Neurology* 2001; 57: 1350-1351.
- Mantovani D, Mazzarello P. *Il merito e la passione. Vittorio Erspamer e Pietro Ciapessoni al Collegio Ghislieri di Pavia, Cisalpino, Milano* 2011.
- Mazzarello P. Ottorino Rossi and the medical tradition of Pavia. *J Hist Neurosci* 1996; 5: 162-168.
- Mazzarello P. Golgi. A Biography of the Founder of Modern Neuroscience; Oxford University Press, New York 2010.
- Mazzarello P. Pavia, September, 1961: a window on muscles and nerves. *Funct. Neurol.* 2012; 27: 61-66.
- Mazzarello P. *Le tre vite del "Mondino". Gligo Associati Editore, Pavia* 2017.
- Mazzarello P. Breve profilo delle scienze neurologiche in Italia dalla fine dell'Ottocento alla prima metà del Novecento. *Med. Secoli* 2018; 30: 75-104.
- Moglia A, Sandrini G. In memoriam: Paolo Pinelli MD (1921-2015). *Clin. Neuroph.* 2016; 127: 2542-2543.
- Nappi G. Ottorino Rossi e lo sviluppo della neurologia nelle università italiane. In 100 anni della Società Italiana di Neurologia. *Le origini e gli sviluppi* (a cura di Antonio Federico). Tipografia Senese, Siena, 2011, pp. 206-224.
- Nuwer MR, Lüking CH. Chapter 5, 1961-1965, President Brazier M. A. B. In: "Wave length and action potentials. History of the IFCN". *Supplements to Clinical Neurophysiology* 2010; 61: 25-29.
- Nuwer MR, Lüking C. H. Chapter 10, 1981-1985, President Ellingson R. J. In: "Wave length and action potentials. History of the IFCN". *Supplements to Clinical Neurophysiology* 2010; 61: 53-67
- Pinelli P. Actual questions on standardization of electrodiagnosis and electromyography. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1962; Suppl. 22: 180-181
- Pinelli P. De Germanis. 1939-1945: Libertà e ideali nel Collegio Ghislieri. *Lampi di Stampa*, 2004.
- Pinelli P, Buchthal F. Duration, amplitude, and shape of muscle action potentials in poliomyelitis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1951; 3: 497-504.
- Pinelli P, Buchthal F. Muscle action potentials in myopathies with special regard to progressive muscular disorders. *Neurology* 1953; 3: 347-359.
- Pinelli P, Buchthal F. Muscle action potentials in experimental peripheral nerve paresis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1953; 5: 589-593.
- Pinelli P, Buchthal F, Thiébaud F. Progress in Electromyography. Nerve conduction, neuromuscular transmission, reflex excitability, spontaneous and voluntary motor activity. *Proceedings of the 1st International Congress of Electromyography. Pavia September 1961. Supplement No. 22 to Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1962; Suppl 22.
- Pinelli P, Fiaschi A, Tribute to Fritz Buchthal. *Neurol Sci* 2004; 25: 38.
- Salama A. Book Review of "Progress in electromyography", P. Pinelli, F. Buchthal, F. Thiébaud. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1965; 18: 429-430.
- Trojaborg W. In memoriam. Fritz Buchthal (1907-2003). *Neurology* 2004; 1482-1483.



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA



INTERNATIONAL SYMPOSIUM on WELL-BEING, NEUROSCIENCE And INTEGRATIVE BIOPSYCHOSOCIAL STUDIES

Rome - November 28th, 2018

10:00 to 14:00

Aula Multimediale

Rettorato – Sapienza Università di Roma

10:00 Greetings from the Authorities

10:15 Prof. Franco Lucchese: Introduction to the works

10:30 Prof. C. Robert Cloninger, M.D., PhD

Lectio magistralis

**Uncovering the Hidden Architecture of the Genetics of
Personality**

12:00 Coffee break

12:30 Prof. Kevin Cloninger, PhD

**Applied Biopsychosocial Methods in Education and
Coaching**

13:00 Prof. Nigel Lester, MD

**Serving the Community with Whole-Person,
Biopsychosocial Interventions**

13:30 Discussion

Responsabile scientifico: Prof. Franco Lucchese

Iscrizioni e informazioni: franco.lucchese@uniroma1.it



Università
della
Svizzera
italiana



M² LEARNING

Math&Machine Learning
for Decision Sciences

KICKOFF MEETING

•
PhD in Computational
Mathematics and
Decision Sciences

19 Ottobre 2018

Aula Volta, Università di Pavia
Strada Nuova 65, Pavia

9:00 Registrazione

9:30 Apertura dei lavori:

Prof. Francesco Svelto, Prorettore alla Terza
Missione

Prof. Daniele Boffi, Direttore della Scuola di Alta
Formazione Dottorale

Prof. Ugo Gianazza, Direttore del Dipartimento
di Matematica

Prof. Enrica Chiappero, Direttore del
Dipartimento di Scienze Politiche e Sociali

9:45 Prof. Luca Pavarino

*Ammissione e programmazione Phd in
Computational Mathematics and Decision
Sciences, XXXIV Ciclo (2018 – 2021)*

10:00 Tavola Rotonda tra partners:

Prof. Livio Tronconi, Direttore Generale IRCCS
Mondino

Dott. Ruggero Vecchio, Amministratore
Delegato Datev

Dott. Alessandro Rondinelli, Chief Technical
Officer Datev

Ing. Riccardo Gatti, Chief Technology Officer
Sea Vision

**10:30 Presentazione dei dottorandi del XXXIV
Ciclo**

11:00 Prof. Giuseppe Toscani

*Modelli Matematici per fenomeni Socio-
Economici*

11:40 Prof. Ernst Wit

A Network Paradigm for Statistical Data Science

12:20 Prof.ssa Silvia Figini

*Progettualità e collaborazioni con il Phd in
Computational Mathematics and Decision
Sciences*

12:40 Discussione tra aziende e collegio docenti

13:00 Networking

Pranzo a buffet nei Saloni del Rettorato

Per registrazione e contatti:

luca.pavarino@unipv.it

silvia.figini@unipv.it

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>.

HOW ADVANCES IN RESEARCH ARE CHANGING THE DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC LANDSCAPE IN EPILEPSY

November 17th, 2018 - IRCCS Mondino Foundation (Berlucchi & Rossi Hall), Pavia

- 9:00-9:30 Registration of participants
- 9:30-9:40 Welcome and introduction
Fabio Blandini and Emilio Perucca (Pavia)

Session 1. Breakthroughs in genetic research and clinical applications*

Chairs: Alexis Arzimanoglou (Lyon) and Enza Maria Valente (Pavia)

- 9:40-10:10 Chromosome X and epilepsy
Jozef Gecz (Adelaide)
- 10:10-10:40 Epilepsy genetics: beyond Mendel and coding mutations
Mark Corbett (Adelaide)
- 10:40-11:10 Brain development in the epilepsies
Nadia Bahi-Buisson (Paris)
- 11:10-11:30 Coffee break
- 11:30-12:00 Epileptic encephalopathies as genetic disorders – transmitted or acquired?
Elliott Sherr (San Francisco)
- 12:00-12:30 Doctor, what is the cause of my epilepsy? When and how to apply genetic testing in the routine clinical setting
Federico Zara (Genoa)
- 12:30-13:00 Prenatally detected CNS defects and genetic syndromes
Ignia Van den Veyver (Houston)
- 13:00-14:00 Lunch break

Session 2. Recent and future therapeutic breakthroughs**

Chairs: Carlo Andrea Galimberti (Pavia), Pierangelo Veggiotti (Milan)

- 14:00-14:30 From genetic testing to precision therapies for epilepsies
Renzo Guerrini (Florence)
- 14:30-15:00 Cannabis in epilepsy: what have we learnt from controlled trials, and what is next?
Emilio Perucca (Pavia)
- 15:00-15:30 Translating genetic epilepsy research into innovative non-pharmacological therapeutic approaches
Gaia Colasante (Milan)
- 15:30-16:00 How biomarkers are changing our approach to discovery and testing of antiepileptogenic drugs
Annamaria Vezzani (Milan)

Co-Chair: Anna Pichiecchio (Pavia)

- 16:00-16:30 The Aicardi syndrome collaboration network: clinical, neuro-radiological and therapeutic aspects
Silvia Masnada (Pavia), Mara Cavallin (Paris)
- 16:30-17:00 CME test and closing

* Session in English / ** Session in Italian

17:00-18:00 Closed meeting with Aicardi Association families

Aims of the Symposium

During the last 20 years there have been impressive advances in our understanding of the mechanisms underlying common and rare epileptic syndromes, particularly in the area of genetics. The objective of the present Conference is to highlight some key areas where findings from genetic research have led to a truly major improvement in knowledge about mechanisms involved in brain development and in the pathogenesis of several forms of epilepsy with onset in infancy and childhood. Special emphasis will be placed on practical aspects, including the need to refine diagnostic criteria, to improve the efficiency of genetic testing, and to address implications for clinical management. Unravelling the molecular mechanisms of epilepsies is already leading to the development and application of new and more effective precision therapies which target directly the etiology of the disease rather than merely its symptoms. The Conference will also address other recent advances in therapeutic research, from recently introduced plant-derived compounds to biomarker-driven disease-modifying interventions and to innovative non-pharmacological treatments.

Scientific Committee

Valentina De Giorgis, Silvia Masnada, Emilio Perucca, Pierangelo Veggiotti and Federico Zara

Coordination and registration

Silvia Molinari

Formazione&Informazione Office, IRCCS Fondazione Mondino, Pavia - Email: formazione.informazione@mondino.it

On line registration at: http://corsi.mondino.it/corsi_list.php

CME-CPD

The Conference has been accredited by Regione Lombardia for Continuing Medical Education with 6 (six) ECM credits for:

Medico Chirurgo (Biochimica clinica, Genetica Medica, Laboratorio di Genetica Medica, Medicina Generale-Medici di Famiglia, Neurofisiopatologia, Neurologia, Neuropsichiatria infantile, Neuroradiologia, Ortopedia e Traumatologia, Pediatria, Pediatria-Pediatri di libera scelta, Radiodiagnostica), **Fisioterapista, Biologo; Infermiere; Infermiere Pediatrico, Psicologo** (Psicologia, Psicoterapia), **Tecnico di Neurofisiopatologia, Tecnico Sanitario di Radiologia Medica, Terapista della Neuro e Psicomotricità dell'Età Evolutiva, Terapista Occupazionale.**

To obtain credits, participants must attend the whole conference and pass the evaluation test by answering correctly at least 80% of the questions.

**THE CONFERENCE IS SUPPORTED BY AN
UNRESTRICTED EDUCATIONAL GRANT FROM**



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