

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



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

Ishaq Abu Arafah (Aberdeen UK)
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)
Maurizio Bejor (Pavia)
Giorgio Bono (Pavia, Varese)
Carlos Bordini (Riberão Preto)
Mario Borghese (Cordoba)
Daniele Bosone (Pavia)
Claudio Buccelli (Napoli)
Marco Carotenuto (Napoli)
Audrey Craven (Dublino)
Egidio D'Angelo (Pavia)
Federico Dajas (Montevideo)
Sebastian Drottning (Oslo)
Maurizio Evangelista (Roma)
Viktor Farkas (Budapest)
Diego Franciotta (Pavia)
Rosa Maria Gaudio (Ferrara)
Armando Genazzani (Novara)
Antonio Guidi (Roma)
Faycal Hentati (Tunisi)
José Miguel Lainez (Valenza)
Giovanni Pietro Lombardo (Roma)
Raffaele Manni (Pavia)
Tali Eidiltz Markus (Tel Aviv)
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)
Jorge Salerno-Uriarte (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)
Massimiliano Valeriani (Roma)
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)
Maurizio Bejor (Pavia)
Filippo Brighina (Palermo)
Deusvenir de Souza Carvalho (San Paolo)
Letizia Casiraghi (Pavia)
Domenico Cassano (Salerno)
Florencio Vicente Castro (Badajoz)
Cristina Cereda (Pavia)
Mauro Ceroni (Pavia)
Alfredo Costa (Pavia)
Martinez De Carnero Calzada Fernando (Roma)
Stefania de Matteo (Roma)
Cherubino Di Lorenzo (Milano, Roma)
Vittorio Di Piero (Roma)
Cecilia Ferronato (Ferrara)
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)
Claudio Pacchetti (Pavia)
Cristina Perez (Montevideo)
Antonio M. Persico (Messina)
Lino Potenza (Buenos Aires)
Prab Prabhakar (London)
Adina Roceanu (Bucarest)
Grazia Sances (Pavia)
Vittorio Scirucchio (Bari)
Sabrina Signorini (Pavia)
Mario Ireneo Sturla (Pavia)
Michele Terzaghi (Pavia)
Noemi Tinetti (Buenos Aires)
Luigi Titomanlio (Parigi)
Paola Torelli (Parma)
Chanhez Charfi Triki (Sfax)
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)
Matteo Chiappedi (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)
Caterina Ricupero (Pavia, Ciudad Bolívar)
Salvatore Terrazzino (Novara)
Federica Vasapollo (Roma)
Michele Viana (Novara, Lugano)
Cristina Voiticovschi-Iosob (Chisinau)

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

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

REDAZIONE CONFINIA CEPHALALGICA ET NEUROLOGICA
Sistema Museale di Ateneo,
Museo per la Storia dell'Università,
Strada Nuova 65 (Pavia)
Cattedra di Storia della Medicina, Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso e del Comportamento
E-mail: museo.storico@unipv.it; paolo.mazzarello@unipv.it
Tel.: +39.0382.984712 +39.0382.984707

EDITORIAL OFFICE

Valeria Ceci
E-mail: valeriaceci@mattioli1885.com

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, all'indirizzo e-mail: valeriaceci@mattioli1885.com, o via sito: www.confiniacephalalgica.it, cliccando su submission, almeno 20 giorni prima della pubblicazione del numero (indicativamente metà febbraio; metà giugno, metà ottobre).

Tutto il materiale deve avere i seguenti requisiti:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

All'indirizzo www.confiniacephalalgica.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 29 / n. 1

Aprile 2019

EDITORIALE

- 5 *Vincenzo Guidetti*
La Neuropsichiatria Infantile e il suo futuro

DALLA RICERCA

- 6 *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 3 - Estadísticas analíticas con enfoque en tipos de enfermedades
- 11 *Sônia Brito-Costa, Ana Moisés, Juan José Maldonado Briegas, Florêncio Vicente Castro*
Versão portuguesa da escala de impulsividade EIB-11: propriedades psicometricas
- 18 *Massimo Ragonesi*
Disordini temporomandibolari: profilo clinico in relazione all'adattamento psicologico allo stress

RASSEGNE

- 25 *Pier Giuseppe Milanese*
Rabbia, ruminazione, vendetta e perdono. Un excursus tra fenomenologia e neuroscienze
- 38 *Carmelo Turano, Caterina Podella*
L'universo sconosciuto del Sistema Nervoso Autonomo: la Teoria Polivagale

ANASTATICA. ARTICOLI DA NON DIMENTICARE

- 43 *Giuseppe Nappi*
Cervello, Emicrania e altri Malditesta

RUBRICHE

STORIA DELLA MEDICINA

- 45 *Maria Carla Garbarino*
L'eredità di Antonio Scarpa nelle scienze neurologiche

TECHNICAL DEVICE

- 49 *Mark Christopher Arokianaj*
A novel guitar string-like coronary stent method for cerebral aneurysms

ASSOCIAZIONE PER PAZIENTI

- 63 *Paolo Rossi, Harald Muller, Miguel Angel de Pascual, Patrick Little, Elena Ruiz De La Torre on the Behalf of the EMHA*
Cluster Headache (CH) and work life in the European Union: a survey from the European Migraine and Headache Alliance

IN MEMORIAM

- 70 *Il gruppo Cefalee di Pavia*
Dr. Paolo Rossi (1968-2019)

DALLA LETTERATURA INTERNAZIONALE

- 71 *Marta Allena, Eliana Antonaci, Noemi Faedda, Giulia Natalucci (a cura di)*
Abstract di interesse cefalalgico
- 77 Indice cumulativo 2018

La Neuropsichiatria Infantile e il suo futuro

Childhood Neuropsychiatry and its future

La Neuropsiquiatría Infantil y su futuro

Vincenzo Guidetti

Ordinario di Neuropsichiatria Infantile, "Sapienza", Università di Roma

Nella visione del Mondo da parte degli adulti, si tende a leggere l'Infanzia come una sorta di "Età dell'oro" della vita, un'epoca di spontaneità, gioia e spensieratezza del cui ricordo abbiamo tutti bisogno.

Purtroppo non è sempre così, un bambino e/o un adolescente su cinque presentano una qualche forma di disagio neuropsichico, dati sempre in crescita nel mondo occidentale.

Da qui il ruolo chiave della Neuropsichiatria Infantile.

L'ottica con cui si affrontano le problematiche connesse allo sviluppo parte dalla considerazione, che può sembrare ovvia, che il bambino e l'adolescente non sono "piccoli adulti". Stiamo parlando, infatti, di fasi dello sviluppo in cui si intersecano fattori di natura genetica, neurobiologica e ambientale che si influenzano fra loro come dimostrano, ormai, moltissime ricerche.

Dovremmo immaginare la trasformazione neuropsichica come un tavolo in cui sono presenti una gamma psichiatrica, una neurologica, una neuropsicologica e una neuroriabilitativa. La Neuropsichiatria Infantile Universitaria svolge la funzione di formare Specialisti che tengano conto di tutte le gambe del "tavolo" perché è nell'intersecarsi fra le diverse "Linee evolutive" che si comprende davvero lo sviluppo del bambino e dell'adolescente.

Negli ultimi anni sono stati ottenuti grandi risultati nel trattamento delle malattie rare, nelle epilessie, nelle sindromi dolorose, nelle malattie neurodegenerative per il versante neurologico, nella salute mentale infantile, nella diagnosi precoce e nel trattamento delle Sindromi dello Spettro Autistico, nella individuazione

dei disturbi psichici nei primi tre anni di vita, nel trattamento delle sindromi di isolamento dell'Adolescenza, nella prevenzione del disagio mentale dei minori stranieri non accompagnati, nella diagnostica e nella cura delle sindromi psicotiche ad insorgenza precoce per quello psichiatrico, nei disturbi dell'apprendimento e del linguaggio per la sfera neuropsicologica e in tutto l'ambito della neuroriabilitazione dell'età evolutiva, ma molto resta ancora da fare.

In nessuna altra area della medicina si è assistito ad un aumento degli accessi ai servizi così rilevante. In meno di dieci anni gli utenti seguiti dalla neuropsichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza (NPIA) sono raddoppiati mentre il personale addetto è diminuito (1).

Ciò a comportato un certo grado di "affanno" nell'indispensabile collegamento fra strutture ospedaliero-universitarie da un lato e strutture territoriali dall'altro.

A tutt'oggi solo 1 utente su 3 riesce ad avere le risposte diagnostiche e terapeutiche di cui ha necessità. Sembra difficile far comprendere che investire sulla prevenzione e su cure precoci, nel tempo si rivela un grande risparmio per il nostro Servizio Sanitario Nazionale.

In conclusione investire sulla Neuropsichiatria Infantile è investire sul futuro della nostra Società per renderla più inclusiva e aperta, più capace di affrontare le sfide che ci attendono senza lasciare nessuno indietro.

Bibliografia

1. Costantino A. Lo stato dei servizi di Neuropsichiatria infantile in Italia: bisogni e criticità. Rapporti Istan 2017; 17/16:1-14.

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

Parte 3 - 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 trabajo completa las partes 1 y 2 ya publicadas y desea ofrecer una visión general de las estadísticas relacionadas con la mortalidad debida a patologías en los dos países estudiados.

Palabras clave: modelo genético ambiental, evolución de enfermedades, estadísticas actualizadas

A GENETIC-ENVIRONMENTAL MODEL FOR A PROSPECTIVE STUDY OF THE STATE OF HEALTH OF ITALIAN CITIZENS IN ARGENTINA. PART 3. UPDATE OF THE STUDY BASED ON THE CURRENT ITALIAN AND ARGENTINE STATISTICAL REPERTOIRES - EVOLUTION OF THE DISEASES

Abstract. The work completes parts 1 and 2 already published and wishes to offer an overview of the statistics related to mortality due to pathologies in the two countries studied.

Keyword: environmental genetic model, evolution of diseases, updated statistics

UN MODELLO GENETICO-AMBIENTALE PER UNO STUDIO PROSPETTICO DELLO STATO DI SALUTE DEI CITTADINI ITALIANI IN ARGENTINA. PARTE 3. AGGIORNAMENTO DELLO STUDIO BASATO SUGLI ATTUALI REPERTORI STATISTICI ITALIANI E ARGENTINI - EVOLUZIONE DELLE MALATTIE.

Riassunto. Il lavoro completa le parti 1 e 2 già pubblicate e intende offrire una panoramica delle statistiche relative alla mortalità dovuta alle diverse patologie nei due paesi studiati.

Parole chiave: modello genético ambientale, evolución delle malattie, statistiche aggiornate

Comentario a las partes anterior (referido a las partes 1 y 2 previamente publicadas)

En conclusión, si tomamos las tasas brutas de mortalidad estandarizadas, advertimos que la tasa de mortalidad de “Argentinos” es mayor que la similar de

“Italianos” y suspendemos el juicio con respecto a la tasa de los “Ítalo-Argentinos” por cuanto no se ha podido controlar totalmente el efecto estructural.

Ahora bien, si realizamos un análisis similar, pero estratificando por sexo, concluimos que:

El diferente efecto estructural que se constata en-

tre varones y mujeres “Italianos”, queda para un análisis de contenido más demográfico y por lo tanto excede los objetivos de este trabajo.

La mortalidad de las mujeres es menor que la de los varones en ambas poblaciones siendo esta diferencia de mayor magnitud en la población de “Italianos” que la de “Argentinos”.

Existen diferencias entre las tasas de mortalidad en los distintos grupos de edad.

Estas diferencias se presentan con mayor magnitud en los grupos de edad más jóvenes, eso es en las edades que van de 1 a 34 años.

Las diferencias extremas que se observan en las tasas de los “Ítalo-Argentinos”, en estos grupos de edad (1 a 34 años), con respecto a los “Italianos” y los “Argentinos”, podrían deberse a la falta de estabilidad en estas tasas, ya que han sido calculadas en una población con un escaso número de individuos, como ya observáramos al analizar las estructuras de las distintas poblaciones. El mismo fenómeno se observa cuando las tasas se estratifican por sexo.

La tasa de mortalidad de los “italianos” es menor que la de los “argentinos”. Contribuyen a esta diferencia fundamentalmente Otras Causas, Aparato Respiratorio, Accidentes y Violentas y Diabetes Mellitus.

Dentro de este marco cabe destacar que, Sistema 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 “íto-argentinos” en una proporción mayor a la homóloga 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 “íto-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 “íto-argentinos” cuando de varones se trata.

Contribuyen a esta diferencia Otras Causas, Aparato 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”.

Recomendaciones

A lo largo de la realización del presente proyecto hemos encontrado, observado y señalado una serie de dificultades que podríamos caracterizar en dos grupos, a saber: inconvenientes estructurales e inconvenientes de codificación.

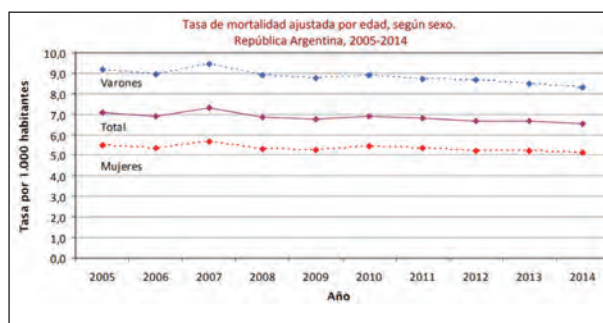
1. A pesar de haber utilizado los procedimientos de estandarización, internacionalmente reconocidos y validados, estos tienen sus limitaciones. Cuando las poblaciones a comparar difieren dramáticamente en su estructura y composición, como es el caso de los “Ítalo-argentinos” vemos que estos procedimientos deben ser aplicado bajo ciertas condiciones. En nuestro caso, para ejercer un mayor control del efecto estructural, recomendamos realizar la misma investigación pero en la población de 60 años o más
2. Sería necesario realizar una profunda revisión de la compatibilidad que se realiza entre el Código Internacional de Enfermedades novena revisión (CIE 9) y el Código Internacional de Enfermedades décima revisión (CIE 10), fundamentalmente en las causas que se incluyen en la categoría residual Otras Causas.

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

Statistiche comparabili AR e IT: 2014 dati simili.

ARGENTINA (tomado de “Natalidad y Mortalidad”, Dirección de Estadísticas e Información de Salud – Ministerio de Salud – Presidencia de la Nación - 2016)

Mortalidad



El total de muertes registradas en 2014 fue de 325,539, lo que representa 658 muertes menos que en el año anterior. Los varones aportaron el 52% del total de muertes. La tasa de mortalidad fue de 7.6 muertes por mil habitantes, un poco más alta en los hombres (8.1 por mil) que en las mujeres (7.2 por mil). El 67,4% de las muertes ocurrieron en establecimientos de salud y el 22,6% en viviendas particulares. Por cada 10 muertes registradas en las instituciones, 4 ocurrieron en establecimientos en el sector oficial y 6 en el sector no oficial (establecimientos privados, obras sociales, etc.). En los últimos diez años, la mortalidad no ha cambiado mucho en el país y el exceso de mortalidad masculina se ha mantenido estable durante todo el período. La tasa de mortalidad ajustada por edad (4) disminuyó un 7,7% entre 2005 y 2014 y un 2,1% en los últimos dos años de la serie.



Causa de muerte

Alrededor del 40% de las muertes en el país en 2014 se debieron a dos grupos de causas: enfermedades cardíacas y tumores malignos con 63.130 y 60.791 muertes. Entre los tumores malignos, se destacaron los

de Pulmón y Colón (5), con 9.340 y 7.327 muertos. La mortalidad por cardiopatía (148.0 por cien mil) y las neoplasias malignas (142.5 por cien mil) fue tres veces la mortalidad por neumonía e influenza (57.6 por cien mil) y la enfermedad cerebrovascular (46.5 mil), y más Cinco veces la correspondiente a los accidentes (25.6 por cien mil) y la septicemia (25.6 por cien mil, respectivamente).

En comparación con el año anterior, la mortalidad por enfermedad cardíaca disminuyó en un 5,6% y la mortalidad por accidentes en un 6,8%. En la dirección opuesta, la mortalidad por Suicidios aumentó en un 6,4%, 4,7% enfermedad cerebrovascular, neumonía y gripe 4%, enfermedad hepática crónica y cirrosis 3,9% y enfermedades respiratorias inferiores crónicas 3,6%. El resto de los grupos de causas no mostraron cambios significativos en comparación con el año anterior.

ITALIA (tomado de “Statistiche – report” - ISTAT – 2017)

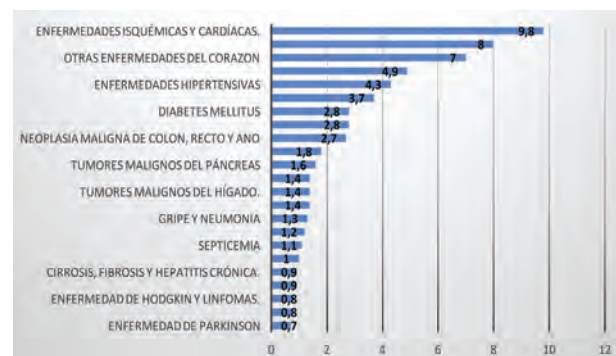


Por primera vez, se presentan las series históricas completas de datos de mortalidad por causa para los años 2003-2014, que permiten una lectura completa de la dinámica del fenómeno a largo plazo. En 2014, las muertes en Italia fueron de 598,670, con una tasa de mortalidad estandarizada de 85,3 individuos por cada 10 mil residentes. De 2003 a 2014, la tasa de mortalidad disminuyó en un 23%, en comparación con un aumento del 1.7% en las muertes (+9.773) debido al envejecimiento de la población². Tanto en 2003 como en 2014, las tres primeras causas de muerte en Italia son las cardiopatías isquémicas, las cerebrovasculares y otras cardiopatías (que representan el 29,5% de todas las muertes), aunque las tasas de mortalidad Por estas causas, más del 35% se han reducido en 11 años. En 2014, el cuarto lugar en el ranking de las principales causas de muerte son los tumores de tráquea, bronquios y pulmones (33,386 muertes). La demencia de Enza y la enfermedad de Alzheimer están en aumento;

con las 26,600 muertes representan la sexta causa de muerte en 2014. n Entre los tumores específicos de género, los de la próstata son la décima causa de muerte entre los hombres (7,174 muertes), mientras que los de mama son la sexta causa entre las mujeres (12.201 defunciones) y las más frecuentes de carácter oncológico. Entre las causas del aumento de muertes, la primera es la septicemia (1.3% del total de muertes). En 2014, las muertes se triplicaron en comparación con 2003, principalmente debido a la mayor presencia de personas ancianas con múltiples crónicos en la población.

Para muchas de las causas principales, las tasas de mortalidad disminuyen en todas las áreas geográficas del país. Reduced Se reducen los diferenciales territoriales de mortalidad debida a enfermedades cerebrovasculares, otras cardiopatías, tumores malignos de tráquea, bronquios y pulmones y para enfermedades crónicas del tracto respiratorio inferior. Por otro lado, todavía hay diferencias en los niveles de mortalidad entre el Norte y el Sur debido a la cardiopatía isquémica, las enfermedades hipertensivas y la diabetes mellitus; Aumento del cáncer de próstata. En el primer año de vida, la mortalidad disminuye debido a malformaciones congénitas, dificultad respiratoria del recién nacido, hipoxia y asfixia o nacimiento intrauterino; Aumenta eso debido a las infecciones.

Tasa de mortalidad para las principales causas de muerte en toda la población, repubblica Italiana, 2014.



Tasa de mortalidad por 10,000 habitantes

Conclusiones

En esta última parte del estudio realizado sobre datos de Argentina e Italia, quisimos dar una imagen de las diferencias y similitudes encontradas en los dos países. Elegimos el período alrededor del año 2014, porque nos permitió acceder a estadísticas comunes comparables. Sería muy interesante para el futuro poder acceder nuevamente a las bases de datos argentinas con la memoria de los orígenes de los ciudadanos encuestados y de la que hay información médico-epidemiológica.

Referencias

1. Dirección de estadísticas e información de salud: Estadísticas vitales. Información básica. Años 1998, 1999, 2000, 2001. Serie 5 – Números 42, 43, 44 y 45. Programa Nacional de Estadísticas de Salud, Ministerio de Salud. Buenos Aires, Argentina.
2. Indec, (1993): Censo nacional de población y viviendas 1991. Ministerio de Economía. Buenos Aires, Argentina.
3. Indec, (2004): Censo nacional de población y viviendas 2001. Ministerio de Economía. Buenos Aires, Argentina.
4. Istat, (2004): “La mortalità per causa nelle regioni italiane. Anni 2000 e 2002”. A cura di Frova, Luisa e Marilena Pappagallo. Roma: Istat 2004 (Collana Informazioni n.11) http://www.istat.it/dati/catalogo/20040728_00/
5. Istat (2001): “Rilevazione Istat sulla popolazione residente in Italia per sesso, anno di nascita e stato civile (POSAS)” <http://demo.istat.it/>
6. Istat (1992) “Censimento Istat del 1991 in Italia.”
7. Pappagallo, M (2004): “Sanità e assistenza” Istat, Direzione centrale per le statistiche e le indagini sulle istituzioni sociali (DCIS), Servizio, Unità operativa “Cause di morte”, Roma.
8. OMS/OPS. (1999) Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-10) Organización Panamericana de la Salud.
9. Parodi LH, Lucchese F. (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. Conf. Cephalal. et Neurol.; Vol. 28, N. 2: 63-69
10. Parodi LH, Lucchese F. (2018) 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. Conf. Cephalal. et Neurol.; Vol. 28, N. 3: 121-133
11. Pérez, C. (2001) Técnicas estadísticas con SPSS. Prentice Hall. Madrid, España.
12. Prudente I, Lucchese F (2015). The mind of those who emigrate. Confinia Cephalalgica, vol. 25, p. 649-670, ISSN: 1122-0279
13. Estadísticas vitales. Información básica Argentina - Año 2017 Ministerio de Salud y Desarrollo Social Secretaría de Gobierno de Salud Secretaría de Coberturas y Recursos de Salud Subsecretaría de Coberturas Públicas Sanitarias Dirección Nacional de Sistemas de Información en Salud Dirección de Estadísticas e Información en Salud ISSN: 1668-9054 Serie 5 Número 61 Buenos Aires, diciembre de 2018
14. Natalidad y Mortalidad, Dirección de Estadísticas e Información de Salud, Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación, 2016.
15. Statistiche – report, ISTAT, 2017.
16. Daccò, D.M. Italian emigration to Argentina (Part I) (2016) Confinia Cephalalgica, 26(2), pp. 43-56.
17. Daccò, D.M. Italian emigration to Argentina (Part II) (2016) Confinia Cephalalgica, 26(3), pp. 91-102.

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.



“Los emigrantes” (1895), obra de pintor italiano Angelo Tommasi

Versão portuguesa da escala de impulsividade EIB-11: propriedades psicometricas

Sónia Brito-Costa¹, Ana Moisés¹, Juan Maldonado Briegas², Florêncio Vicente Castro² ()*

¹ Human Potential Development Center, Coimbra, Portugal; ² University of Extremadura, Spain

(*) corresponding author: fvicentec@gmail.com

Resumen. El presente estudio tuvo como objetivo adaptar y validar la escala de impulsividad de Barrat (1) para la población portuguesa y analizar sus características psicométricas. Primero, el BIS-11 se tradujo y adaptó a la población portuguesa, evaluando la consistencia interna y la estabilidad temporal en la que se obtuvieron buenos valores de consistencia interna, confirmando la estabilidad temporal de la medición mediante la obtención de correlaciones significativas entre la prueba y la nueva prueba. coeficiente de α de Cronbach en los dos momentos (0.728) y la nueva prueba (0.733). Después de este procedimiento, BIS-11 pasó a llamarse Escala de Impulsividad (EIB-11). En segundo lugar, en una muestra de 355 sujetos adultos de ambos sexos, se verificó nuevamente el comportamiento de consistencia interna (0.762) y se realizó el análisis factorial exploratorio, que resultó en 9 factores, seguido del análisis paralelo que extrajo una solución confiable de 4 factores. Los resultados mostraron que el EIB-11 tiene características psicométricas adecuadas, aunque su uso debe realizarse con cuidado, teniendo en cuenta el fenómeno que evalúa.

Palabras clave: validación, impulsividad, EIB-11

PORTUGUESE VERSION OF EIB-11 IMPULSIVITY SCALE: PSYCHOMETRIC PROPERTIES

Abstract. The present study had the objective of adapting and validating Barrat's impulsivity scale (1) for the Portuguese population and analyzing their psychometric characteristics. First, BIS-11 was translated and adapted to the Portuguese population, evaluating the internal consistency and temporal stability in which good values of internal consistency were obtained, confirming the temporal stability of the measurement by obtaining significant correlations between the test and the retest and the coefficient of Cronbach's α in the two moments (0.728) and the retest (0.733). After this procedure BIS-11 was renamed Impulsivity Scale (EIB-11). Second, in a sample of 355 adult subjects of both sexes, the internal consistency behavior (0.762) was again verified and the exploratory factorial analysis was conducted, resulting in 9 factors, followed by the parallel analysis that extracted a reliable solution of 4 factors. The results showed that EIB-11 have adequate psychometric characteristics, although its use must be carried out with care, taking into account the phenomenon that it evaluates.

Keyword: validation, impulsiveness, EIB-11

1. Introdução

No que diz respeito ao estudo dos fenómenos relacionados com a impulsividade, muitos são os investigadores que se preocupam na procura de evidência científica sobre as componentes que a integram, bem como a sua mensuração. No entanto, e tendo em conta as várias pesquisas existentes, este é um tema que se traduz em grande controvérsia e que requer muita investigação e validação empírica. Apesar da existência de vários instrumentos de autorresposta que avaliam a impulsividade e o controlo de impulsos, é ainda consensual que a Barratt Impulsiveness Scale (1) seja o instrumento de referência neste domínio (2). Corroborando o postulado por Reise, et.al (3), são diversos os estudos que recorrem à BIS-11 para aprofundar o conhecimento e as consequências sociais e comportamentais das diferenças individuais na impulsividade (18, 29, 4, 5, 3, 7, 6), assim como as suas origens genético-biológicas (2, 7, 8, 7). No entanto, apesar do uso extensivo da escala, os estudos de avaliação das propriedades psicométricas e da sua estrutura fatorial têm sido muito poucos. Nesta conformidade, o objetivo deste estudo, foi proceder à tradução, adaptação cultural e avaliação das propriedades psicométricas da BIS-11, numa amostra de adultos residentes na zona centro de Portugal (N = 355). Mais concretamente, verificou-se num primeiro estudo a estabilidade temporal e a consistência interna, e num segundo estudo procedeu-se a análise fatorial exploratória e à análise paralela para avaliar as propriedades psicométricas da escala agora designada (EIB-11) (20, 21, 22, 23, 24).

2. Métodos

2.1. Participantes:

Momento 1: A amostra, constituída por 50 pessoas, cuja média de idade se situou nos 34,08 anos (DP 9,25).

Momento 2: A amostra, constituída por 355 pessoas cuja média de idade se situou nos 37,09 anos (DP 13,46), mínimo de 18 e um máximo de 79 anos. Quanto ao género 27% era do género masculino e 73% do género feminino. No que concerne ao estado civil, 49,3% era casado/a e 38,3% eram solteiro/a. Destas pessoas 43,1% possuem licenciatura, 14,4% mestra-

do, 7,3% doutoramento, 31,5% o ensino secundário e 3,7% o ensino básico, 77,2% não fuma, e 60,3% não bebe álcool, sendo que as que fumam (22,8%) fumam uma média de 12 cigarros por dia.

2.2. Instrumentos:

2.2.1. BIS 11 - Escala de Impulsividade de Barratt- É uma escala de autorresposta tipo *Likert* de 4 pontos (1: nunca ou raramente ; 2: ocasionalmente; 3: frequentemente; 4: quase sempre/sempre) , composta por 30 itens que remetem a manifestações da impulsividade. A cotação da escala varia entre 30 a 120 pontos, sendo que quanto maiores as cotações, maior a presença de comportamentos impulsivos. Esta escala apresenta resultados globais permitindo cálculos de parciais relativos a fatores de 1ª e de 2ª ordem, e itens de cotação invertida, e revela uma boa confiabilidade alfa de Cronbach de 0,82 na sua versão original.

2.3. Procedimentos:

Momento 1: Realizou-se a tradução e retro-tradução do instrumento. Numa segunda fase procedeu-se ao estudo da confiabilidade e estabilidade temporal (4 semanas de intervalo) da versão portuguesa do instrumento.

Momento 2: Testou-se o desempenho da confiabilidade. Utilizou-se a análise fatorial exploratória, de forma a observar os padrões de correlação existentes entre as variáveis e utilizar esses mesmos padrões para agrupar as suas variáveis em fatores, verificando de que forma os itens da escala se agrupavam. Desta forma, utilizou-se a regra de Kaiser que diz que a raiz ou valor próprio deve ser superior a 1. Foi ainda usada a rotação *Varimax*, um método de rotação ortogonal e pretende que, para cada componente principal, existam apenas alguns pesos significativos e todos os outros sejam próximos de zero, isto é, o objetivo é maximizar a variação entre os pesos de cada componente principal, daí o nome *Varimax*. A intenção foi a redução das variáveis originais; dessa forma, o método utilizado visa minimizar o número de variáveis que apresentam altas cargas num fator. Apesar de existirem métodos de rotação oblíqua, a mais usada pelos investigadores é a rotação ortogonal, uma vez que mantém os fatores perpendiculares, facilitando a interpretação (9, 10, 11, 12, 13). Usou-se ainda a análise paralela pelo método de

Monte Carlo em substituição da extração forçada. Esta escolha justifica-se pelo fato de diminuir-se a probabilidade de retenção equivocada de itens, por considerar o erro amostral e minimizar a influência do tamanho da amostra e das cargas fatoriais dos itens (14, 15). Todas as análises mencionadas foram levadas a cabo utilizando o Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versão 22 para Windows.

3. Resultados

3.1 - Momento 1

Depois de serem levados a cabo os procedimentos de tradução e adaptação transcultural, assegurando assim a validade de conteúdo do instrumento, procedeu-se à avaliação da confiabilidade. Em relação à consistência interna, indicador de confiabilidade avaliado pelo α de *Cronbach*, o valor obtido na primeira aplicação foi de 0,728, o que revela um resultado razoável (9). No que respeita à confiabilidade teste-reteste, as correlações entre os resultados das dimensões da escala no teste e reteste foram todas positivas, elevadas e significativas. Adicionalmente, registou-se uma proximidade entre os valores de α de *Cronbach* obtidos no teste ($\alpha=0,728$) e do reteste ($\alpha=0,733$).

Examinando a estabilidade temporal, medida pelo coeficiente de correlação teste-reteste para um intervalo de 4 semanas entre as aplicações ($n = 50$), a EIB-11, revelou um coeficiente razoável, ($r = .412$; $p < .005$). Verifica-se quer no estudo de Fernandes (2014) bem como no estudo de Stanford et al. (2009), semelhante estabilidade temporal (correlação de *Spearman*) (aplicação do reteste após um mês, $n = 42$; $n = 153$) nos fatores de 2ª ordem e uma correlação da EIB-11 elevada ($r = .38$; $p > .001$; $r = .83$; $p < .001$), verificando-se também no presente estudo valores mais baixos na Perseverança ($r = .021$; $p < .001$) e no Auto-Controlo ($r = .25$; $p < .001$) (tabela 1).

3.2 - Momento 2

No que diz respeito à medição de confiabilidade na amostra do segundo estudo, foi obtido um resultado de α de *Cronbach* ($\alpha = 0,762$) que não melhorou com a remoção de qualquer item.

Ao analisar a dimensionalidade da EIB-11 através da análise de componentes principais, verificaram-se

valores de Esfericidade de Bartlett ($p < 0,01$), e KMO (0,800) (tabela 2), observando-se assim uma adequabilidade da amostra à análise. Este último valor indicou um bom grau de variância comum e não impeditivo de continuar a análise fatorial, dado que estes valores devem situar-se entre 0 e 1, e, quanto mais próximo de 1, mais adequada é a utilização da técnica (9, 10).

3.2.1. - Análise fatorial exploratória e análise paralela

Pode verificar-se a sugestão de 9 fatores (tabela 3), capazes de explicar aproximadamente 57,472% da variância total. Tendo em conta a existência de 9 fatores, para a amostra utilizada, esta estrutura, apresenta nos três últimos fatores uma saturação abaixo do limiar psicométrico considerado aceitável.

Após a obtenção destes resultados, considerou-se necessária uma análise mais consistente, optando assim pela condução da análise paralela através da simulação de Monte-Carlo em substituição da extração forçada. Esta escolha justifica-se pelo fato de diminuir-se a probabilidade de retenção equivocada de itens, por considerar o erro amostral e minimizar a influência do ta-

Tabela 1. Correlação Spearman BIS-11 Teste-Retestes

Escala/fatores	Presente estudo	Fernandes, 2014	Stanford et al
Amostra	n 50	n 42	n 153
Bis Total	.41	.38	.83
Atencional	.51	.46	.61
Motor	.48	.37	.67
Não planeamento	.57	.23	.72
Atenção	.56	.40	.74
Motor	.64	.61	.67
Auto controlo	.25	.18	.73
Complexidade Motora	.41	.38	.50
Perseverança	.21	.13	.35
Instabilidade Cognitiva	.28	.40	.23

Tabela 2. Teste de KMO e Bartlett

Medida Kaiser-Meyer-Olkin de adequação de amostragem.		.800
Teste de esfericidade de Bartlett		
	Aprox. Qui-quadrado	2443,253
	Gl	435
	Sig.	.000

Tabela 3. Variância total explicada

Componente	Autovalores iniciais			Somadas de extração de carregamentos ao quadrado			Somadas de rotação de carregamentos ao quadrado		
	Total	% de variância	% cumulativa	Total	% de variância	% cumulativa	Total	% de variância	% cumulativa
1	5,500	18,333	18,333	5,500	18,333	18,333	3,438	11,459	11,459
2	2,381	7,937	26,271	2,381	7,937	26,271	2,533	8,443	19,901
3	1,712	5,706	31,976	1,712	5,706	31,976	2,206	7,352	27,254
4	1,636	5,452	37,428	1,636	5,452	37,428	1,963	6,544	33,797
5	1,375	4,583	42,011	1,375	4,583	42,011	1,826	6,087	39,884
6	1,310	4,367	46,378	1,310	4,367	46,378	1,431	4,770	44,654
7	1,240	4,133	50,512	1,240	4,133	50,512	1,353	4,512	49,166
8	1,082	3,608	54,120	1,082	3,608	54,120	1,276	4,254	53,420
9	1,006	3,354	57,474	1,006	3,354	57,474	1,216	4,054	57,474

manho da amostra e das cargas fatoriais dos itens (14). De acordo com a correlação anti-imagem, observou-se a presença de valores de MSA superiores ou iguais a 0,5, com correlações parciais entre itens entre -0,3 e 0,3, não justificando a eliminação de itens, ou seja, relativamente às comunalidades, praticamente todos os itens explicaram pelo menos metade da variância das variáveis originais (>0,5). Pelo critério de Kaiser (Eigenvalues >1,0), obteve-se a existência de 4 fatores representativos de cerca de 37,4% da variância total (tabela 4).

Pela análise do *scree plot* resultante da análise paralela dos itens da BIS, podemos verificar a sugestão de 4 fatores (imagem 1), capazes de explicar aproximadamente 37,4% da variância total.

De acordo com Fávero et al. (10) e Brito-Costa et al. (9), e de forma a compreender que itens estão associados a cada fator, optou-se pelo método ortogonal no uso da Rotação *Varimax* com Normalização *Kaiser*. Cabe ressaltar que a intenção foi a redução das variáveis originais; dessa forma, o método utilizado visou minimizar o número de variáveis que apresentavam altas cargas num fator, facilitando a interpretação dos mesmos.

Pela análise das saturações (>0,3) de cada item, estes foram distribuídos segundo os quatro fatores (Tabela 5), sendo que os itens 21,23 e 24 apresentam cargas fatoriais muito baixas (<0,3) em cada um dos fatores, pelo que optaremos pela sua eliminação, ficando assim a EIB-11 com um total de 27 itens distribuídos por 4 fatores, nomeadamente: Auto-Controlo, Planeamento, Atenção e Perseverança (tabela 5).

Tabela 4. Variância total explicada

Componente	Somadas de rotação de carregamentos ao quadrado		
	Total	% de variância	% cumulativa
1	3,823	12,744	12,744
2	3,054	10,181	22,925
3	2,547	8,489	31,414
4	1,804	6,015	37,428

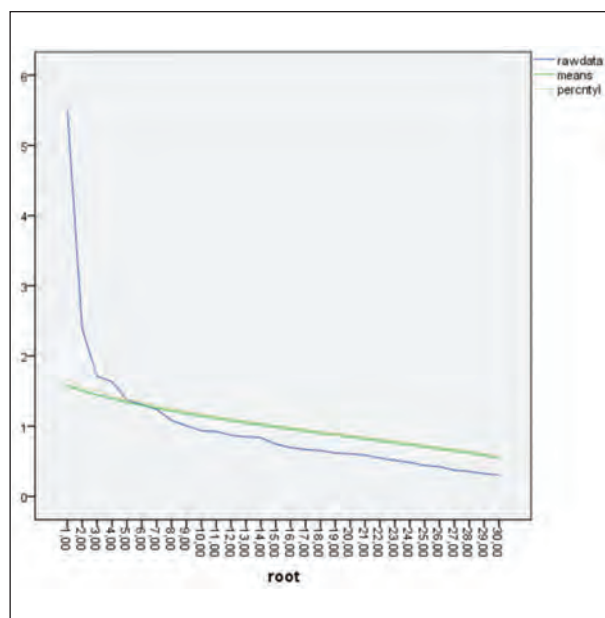
**Imagem 1.**

Tabela 5. Distribuição Final dos Itens da EIB-11

Fator 1: Auto-Controlo	
14 - Eu falo coisas sem pensar	,708
19 - Eu ajo no “calor” do momento.	,704
17 - Eu ajo por impulso.	,671
2 - Eu faço coisas sem pensar.	,645
22 - Eu compro coisas por impulso.	,524
25 - Eu gasto ou compro a prestações mais do que ganho.	,506
6 - Eu tenho pensamentos que se atropelam (mudam de forma rápida e descontrolada).	,491
4 - Eu sou despreocupado e confio na sorte.	,410
5 - Eu não presto atenção.	,371
26 - Enquanto estou a pensar numa coisa, é comum que outras ideias me venham à cabeça ou ao mesmo tempo.	,336
Fator 2 : Planeamento	
1 - Eu planeio tarefas cuidadosamente.	,671
12 - Eu penso nas coisas com cuidado.	,654
30 - Eu preparo-me para o futuro.	,626
13 - Eu faço planos para manter o emprego (cuido para não perder o emprego).	,572
7 - Eu planeio viagens com bastante antecedência.	,552
20 - Eu mantenho a linha de raciocínio (“não perco o fio à meada”).	,440
10 - Eu economizo (poupo) regularmente.	,379
Fator 3: Atenção	
9 - Eu concentro-me facilmente.	,588
28 - Eu sinto-me inquieto em palestras ou aulas.	,507
18 - Eu fico aborrecido com facilidade quando estou a resolver problemas mentalmente.	-,505
8 - Eu tenho autocontrolo.	,439
11 - Eu contorço-me na cadeira nas peças de teatro ou palestras	-,382
27 - Eu tenho mais interesse no presente do que no futuro.	-,678
Fator 4: Perseverança	
29 - Eu gosto de jogos e desafios mentais.	,646
15 - Eu gosto de pensar em problemas complexos.	,617
3 - Eu tomo decisões rapidamente.	,429
16 - Eu troco de emprego.	,407
Itens com carga fatorial inferior a 0,3 em todos os fatores	
21 - Eu troco de casa (residência).	
24 - Eu troco de interesses e passatempos (“hobby”).	
23 - Eu só consigo pensar numa coisa de cada vez.	

4. Discussões e conclusões

Na generalidade, os indivíduos consideraram que o instrumento apresentou uma linguagem acessível e um formato claro, não revelando dificuldades ou ambiguidades na compreensão, quer a nível das instruções, quer a nível do conteúdo do item do questionário, considerando o instrumento adequado. De acordo com a metodologia descrita, não foram efetuadas alterações, obtendo-se, assim, a validação semântica e de conteúdo da versão portuguesa, revelando um elevado nível de consenso na versão final Portuguesa da EIB-11.

A avaliação da confiabilidade e da estabilidade temporal foi testada através da análise do coeficiente de confiabilidade α de *Cronbach* e da correlação entre os *scores* obtidos no primeiro preenchimento e os *scores* resultantes do segundo preenchimento, quatro semanas depois.

No que diz respeito ao α de *Cronbach*, segundo Pestana e Gageiro (13), para se obter uma boa confiabilidade é necessário um α de *Cronbach* maior ou igual a 0,7, tendo o valor obtido no presente estudo sido acima do recomendado. A confiabilidade teste-reteste foi obtida devido à existência de uma correlação elevada

entre os *scores* das duas aplicações e pela aproximação dos valores absolutos dos α de *Cronbach*. Prosseguindo com a análise da confiabilidade, no segundo momento foi novamente obtido um valor de α de *Cronbach* da escala total aceitável ($\alpha = 0,762$). Kline (16) defende que o valor de α de *Cronbach* mais comumente aceite para testes cognitivos (como testes de inteligência) é 0,80; para testes de habilidade, o mais adequado é um α de 0,70.

Porém, também afirma que, quando se trata de construtos psicológicos, valores abaixo de α 0,70 podem ser esperados, tendo em conta a diversidade dos conceitos que estão sendo medidos. Ainda assim, os valores de α de *Cronbach* obtidos nas dimensões foram semelhantes aos registados na validação original e em validações noutros países. Utilizando os pontos de corte de DeVellis (17) para as ciências sociais, o valor de α total da escala foi enquadrado-se perfeitamente. Globalmente, estes resultados indicam boa confiabilidade.

Alguns estudos que pretenderam avaliar a validade e a confiabilidade da BIS-11 não apresentaram sua estrutura fatorial, o que faz com que a ausência de informações sobre a estrutura fatorial do BIS-11 seja um fator limitante para a discussão dos resultados encontrados na análise dos componentes principais do presente estudo. No que diz respeito à dimensionalidade, a solução fatorial final pela análise fatorial exploratória mostrou a existência de 9 fatores que explicavam 57,47% da variância, no entanto os itens relativos aos últimos 3 fatores apresentavam uma saturação abaixo do limiar psicométrico considerado aceitável. Optou-se assim pela análise paralela que apresentou 4 fatores e demonstrou uma alguma incongruência estrutural com o estudo original de concepção do questionário. Não resta dúvida de que compreender a impulsividade, perceber a capacidade de controlo dos indivíduos sobre essa impulsividade é algo necessário para os investigadores. Assim esta versão da escala (EIB-11) compõe-se por 27 itens distribuídos por 4 factores: Auto-controlo, Planeamento, Atenção e Perseverança.

Alguns estudos conduzidos com a EIB-11 original evidenciam cargas fatoriais inferiores ao desejável assim como uma distribuição dos itens que diverge da versão original, sendo necessária a realização de mais estudos e com populações distintas para melhor avaliar o sua fiabilidade e desempenho da escala, bem como

a avaliação de eventuais reestruturações dos fatores, já que esta não tem se mostrado satisfatória do ponto de vista empírico. Outra limitação e fragilidade refere-se à necessidade de alterar a estrutura dos fatores de segunda ordem no caso de reestruturação dos fatores da escala, bem como a cotação consoante a população e o contexto no qual será utilizada. Apesar de apenas se poder verificar a validade de construto com uma análise fatorial confirmatória, o resultado obtido, além de mostrar validade fatorial, fornece-nos pistas acerca da validade de construto.

Tendo em conta os resultados supracitados, pode concluir-se, que a EIB-11 é um instrumento adequado ao nível da sua confiabilidade ($\alpha = 0,762$) e validade com o qual se podem realizar investigações em diferentes âmbitos, desde que com precaução, tanto na prática clínica como na prática forense e na investigação, devendo os aplicadores não tecer conclusões baseadas somente em índices de cotação sem avaliar conjuntamente outras características do indivíduo e tendo em conta outras variáveis, dado que esta escala nos fornece apenas pistas sobre o fenómeno da impulsividade dos indivíduos.

Este estudo encontrou indicadores psicométricos confiáveis, de forma que o instrumento, na sua versão final, pode ser utilizado tanto em estudos empíricos quanto para orientar avaliações e intervenções no contexto da psicologia, em especial as cognitivo-comportamentais. Contudo, algumas limitações do estudo quanto à representatividade dos dados sugerem a necessidade do desenvolvimento de estudos sobre a EIB-11 noutras populações e no contexto forense para confirmar estes achados, esperando-se que, com a disponibilização dessa ferramenta, possamos contribuir para o aumento de pesquisas neste tema. Conclui-se assim nesta análise das propriedades psicométricas que a EIB-11 se trata de um instrumento empiricamente válido para auxílio da mensuração da impulsividade das pessoas, tendo em conta os aspetos referidos anteriormente.

Referências bibliográficas

1. Barratt ES. Anxiety and impulsiveness: toward a neuropsychological model. In: Spielberger C, editor. Current trends

- in theory and research. Vol. 1. New York: Academic Press; 1972. pp. 199-222.
2. Stanford, S., Mathias W., Dougherty, M., Lake, L., Anderson, E., Patton, H. (2009). Fifty years of the Barratt Impulsiveness Scale: An update and review. *Personality and Individual Differences*, 47: 385-395.
 3. Reise, P., Moore, T., Sabb, F., Brown, A., & London, E. (2013). The Barratt Impulsiveness Scale - 11: Reassessment of its Structure in a Community Sample. *Psychological Assessment*, 25(2), 631-642.
 4. Carlson SR, Johnson SC, Jacobs PC. Disinhibited characteristics and binge drinking among university student drinkers. *Addictive behavior*. 2010; 35(3): 242-251.
 5. Kjome, L., Lane, D., Schmitz, M., Green, C., et al. (2010). Relationship between impulsivity and decision making in cocaine dependence. *Psychiatry Research*, 178: 299-304.
 6. Sweitzer, M., Allen, P., & Kaut, P. Relation of individual differences in impulsivity to nonclinical emotional decision making. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2008; 14: 878-882.
 7. Benko, A., Lazary J., Molnar, E., Gonda, X., Tothfalusi, L., Pap, D., Mirnics, Z., Kurimay, T., Chase, D., Juhasz, G., Anderson, M., Deakin, & W., Bagdy, G. (2010). Significant association between the C(-1019)G functional polymorphism of the HTR1A gene and impulsivity. *American Journal of Medical Genetics B: Neuropsychiatric Genetics*, 153: 592-599.
 8. Kaladjian, A., Jeanningros, R., Azorin, M., Anton, L., Mazzola-Pomietto, P. Impulsivity and neural correlates of response inhibition in schizophrenia. *Psychological Medicine*. 2010; 21: 1-9.
 9. Brito-Costa, S. et al. (2015). Psychometric properties of portuguese version of big five inventory (BFI). *International Journal of Developmental and Educational Psychology*, 1(2), 83-94. doi:10.17060/ijodaep.2015.n2.v1.325
 10. Fávero, L., Belfiore, P., Silva, F., & Chan, B. (2009). *Análise de Dados: Modelagem Multivariada para Tomada de Decisões*. 1. ed. Rio de Janeiro: Campos Elsevier, 2009.
 11. Hair Jr., et al. (2005). *Análise Multivariada de Dados*. 5ª.ed. Porto Alegre: Bookman.
 12. Pallant, J. (2001). *SPSS survival manual*. Buckingham: Open University Press.
 13. Pestana, M., & Gageiro, J. (2008). *Análise de Dados para Ciências Sociais - A Complementaridade do SPSS*. 5ª Ed. Lisboa: Sílabo.
 14. Damásio, B. F. (2012). Uso da análise fatorial exploratória em psicologia. *Avaliação Psicológica*, 11(2), 213-228.
 15. Boncori, L., De Coro, A., Cuomo G., Lucchese, F. (2011). Innovation in psychopathological testing: TALEIA. Part I: Content validity and validity scales. *Giornale Italiano di Psicologia*, vol. 3, p. 649-670, ISSN: 0390-5349
 16. Kline, R. B. (2010). *Principles and practice of structural equation modeling*. New York: The Guilford Press.
 17. DeVellis, R. F. (1991). *Scale development: Theory and applications*. Newbury Park, CA: SAGE Publications.
 18. García Palomo, M.J., Ramos Sánchez, J.S, Sánchez Herrera, S., Maldonado Briegas, J.J., Lucchese, F. (2018). Influencia de un programa de aprendizaje socio-emocional sobre la inteligencia emocional autopercebida. *Confinia Cephalagica et Neurologica*, vol. 28, p. 16-24, ISSN: 1122-0279
 19. Bernaud, J.L. (1998). *Les Methodes d'évaluation de la personnalité*. Lisboa: Climepsi
 20. Feldman, J.M. (1999). Four questions about human social behavior. In J. Adamopoulos and Y. Kashima (Eds.) *Social Psychology and Cultural Context: Essays in Honor of Harry C. Triandis*. New York: Sage.
 21. Fernandes, D. (2014). *Estudos de validação da escala de impulsividade BIS11 de Barratt para uma amostra da população portuguesa*. Tese de Mestrado. Fpceuc.
 22. Hill, M., & Hill, A. (2000). *Investigação por Questionário*. Lisboa: Edições Sílabo.
 23. Pasquali, L. (2003). *Psicometria: Teoria dos Testes na Psicologia e na Educação*. Petrópolis, RJ: Vozes.
 24. Pervin, A., & John, P. (1997). *Personality: Theory and research*. (7ª ed.). New York: John Wiley & Sons.

Disordini temporomandibolari: profilo clinico in relazione all'adattamento psicologico allo stress

Massimo Ragonesi

Odontoiatra/Gnatologo, Libero professionista, Genova

Riassunto. *Obiettivi:* Scopo del presente studio è stato quello di valutare le differenze in alcune variabili demografiche e cliniche tra pazienti con diagnosi di disordine temporomandibolare (TMD) e differenti stili di adattamento allo stress. *Materiali e Metodi:* È stato selezionato retrospettivamente un campione di 137 pazienti con TMD afferente ad un ambulatorio di pratica clinica orientata al dolore orofacciale e alla gnatologia. Per ogni paziente sono stati registrati: genere, età, livello del dolore craniofaciale riferito, grado di apertura della bocca, adesione al trattamento proposto. *Risultati:* Nel nostro campione di studio (femmine/maschi 4,5/1; età media 41,7±13 anni) abbiamo individuato differenze significative in variabili demografiche e cliniche in relazione alle diverse categorie cognitivo-comportamentale considerate. In particolare il livello di dolore riferito e l'adesione al trattamento differivano nel confronto tra alcuni gruppi di studio ($p < 0.05$) *Conclusioni:* Nonostante i limiti del presente studio, abbiamo dimostrato associazione tra alcune variabili di natura psicologica e biomedica. La valutazione degli aspetti cognitivo comportamentali è confermata fattore chiave nella gestione clinica del paziente ed i risultati del presente studio potranno essere di aiuto ai clinici impegnati nell'assistenza sanitaria ai pazienti con TMD e dolore craniofaciale.

Parole chiave: disordini temporomandibolari, dolore craniofaciale, aderenza al trattamento, stress, adattamento cognitivo comportamentale

TEMPOROMANDIBULAR DISORDERS: CLINICAL PROFILE IN RELATION TO PSYCHOLOGICAL ADAPTATION TO STRESS

Abstract. *Objectives:* The aim of the present study was to evaluate differences in demographic and clinical variables in patients with temporomandibular disorders (TMD) and different styles of adaptation to stress. *Materials and Methods:* We selected a retrospective sample of 137 patients with TMD diagnosis referred to outpatient practice oriented to orofacial pain and gnathology. For each patient we recorded: sex, age, craniofacial pain level, mandibular range of movement, adherence to treatment. *Results:* In our study sample (female/male 4,5/1; mean age 41,7±13 years) we found differences in demographic and clinical variables in relation to the considered cognitive-behavioral categories. In particular, reported craniofacial pain level and treatment adherence differed between some study groups ($p < 0,05$). *Conclusion:* Despite the limitations of the present study, we identified association between psychological and biomedical variables. Assessment of cognitive behavioral aspects is confirmed as an important key factor in patient management and the results of the present study could help clinicians involved in health care for temporomandibular disorders and craniofacial pain.

Key words: temporomandibular disorders, craniofacial pain, adherence to treatment, stress, cognitive behavioral adaptation

TRASTORNOS TEMPOROMANDIBULARES: PERFIL CLÍNICO EN RELACIÓN CON LA ADAPTACIÓN PSICOLÓGICA AL ESTRÉS

Resumen. *Objetivos:* El objetivo del presente estudio fue evaluar las diferencias en algunas variables demográficas y clínicas entre los pacientes diagnosticados con trastorno temporomandibular (DTM) y diferentes estilos de adaptación al estrés. *Materiales y métodos:* Seleccionamos retrospectivamente una muestra de 137 pacientes con TTM relacionados con una clínica de práctica clínica centrada en el dolor orofacial y la gnatología. Para cada paciente se registraron: sexo, edad, nivel de dolor craneofacial informado, grado de apertura de la boca, adherencia al tratamiento propuesto. *Resultados:* en nuestra muestra de estudio (mujeres/hombres 4.5/1, edad promedio 41.7±13 años), identificamos diferencias significativas en las variables demográficas y clínicas en relación con las diferentes categorías cognitivo-conductuales consideradas. En particular, el nivel de dolor informado y la adherencia al tratamiento difirieron en la comparación entre algunos grupos de estudio ($p<0.05$). *Conclusiones:* A pesar de las limitaciones del presente estudio, hemos demostrado asociación entre algunas variables psicológicas y biomédicas. La evaluación de los aspectos del comportamiento cognitivo se confirma como un factor clave en el manejo clínico del paciente y los resultados del presente estudio serán útiles para los médicos involucrados en la atención médica para pacientes con TMD y dolor craneofacial.

Palabras Clave: trastornos temporomandibulares, dolor craneofacial, adherencia al tratamiento, estrés, adaptación cognitiva conductual

Introduzione

Il termine “disordini temporomandibolari” (TMD) identifica un gruppo eterogeneo di patologie a carico delle articolazioni temporomandibolari (TMJ), dei muscoli masticatori (MM) e dei relativi tessuti. Ad esclusione delle forme ad eziopatogenesi organica nota (neoplastica, autoimmune, neurologica, etc...), le restanti e più comuni forme riconoscono una eziologia multifattoriale con fattori predisponenti, scatenanti e perpetuanti, ed una patogenesi riconducibile al sovraccarico biomeccanico e funzionale (1). Fattori in diversa misura associati ai TMD sono lo stress psicoemotivo, alcune variabili relative alla postura del capo e alla occlusione dentale, parafunzioni stomatognatiche (es. bruxismo), traumi (2). Nella popolazione generale la prevalenza di TMD è stimata tra il 3% ed il 30%, con netta prevalenza per il sesso femminile ed età compresa tra 20 e 50 anni (3-5). I sintomi ed i segni tipici includono dolore nella regione craniofaciale, limitata funzione mandibolare, dolorabilità alla palpazione dei muscoli masticatori e delle TMJ, rumori articolari (6). I TMD possono rendersi responsabili di cefalee secondarie (7) ed a tal proposito si rende indispensabile una attenta diagnosi differenziale con forme di cefalea

primaria al fine di prevenire errori diagnostici e conseguentemente terapeutici (8). Raccomandazioni basate sulla revisione della letteratura suggeriscono per TMD una diagnosi prevalentemente clinica ed una gestione conservativa del caso, adottando una prospettiva biopsicosociale (9, 10).

Lo stress psicologico è classicamente considerato una reazione finalizzata al ripristino dell'omeostasi interna potenzialmente disturbata da diversi fattori (interni o esterni) definiti “stressor”. I modelli cognitivi e comportamentali espressi dall'individuo stabiliscono stili e strategie diversamente funzionali di adattamento allo stress (11, 12). Molte variabili correlate al fenomeno generale dello stress (capacità di adattamento, ansia, depressione, aggressività, catastrofismo, somatizzazione, kinesiofobia, etc...) sono state associate ai TMD in qualità di fattori predittivi, eziopatogenetici e prognostici (13-18). Il substrato neurofisiologico mediante il quale si svilupperebbero tali correlazioni è stato ipotizzato nel contesto di un modello generale di ipereccitabilità neurologica definito “sensitizzazione centrale” (19).

Scopo del presente lavoro è stato quello di indagare l'associazione tra il modello di adattamento allo stress espresso da pazienti con TMD e diverse altre

variabili di natura demografica e clinica registrate su un campione di studio. Tra le variabili cliniche è stata valutata retrospettivamente anche l'adesione del paziente al trattamento proposto. L'ipotesi primaria da noi formulata oggetto di indagine nel presente lavoro consisteva quindi nella presenza di significative differenze, specie relative a dolore e adesione al trattamento, in soggetti con diagnosi di TMD e diverse modalità di adattamento allo stress.

Materiali e metodi

Tipo di studio e Campione: Studio clinico analitico di osservazione, con selezione retrospettiva di un campione estratto dall'archivio di cartelle cliniche relative a pazienti visitati presso un ambulatorio esterno di odontoiatria principalmente rivolto alla pratica della Gnatologia Clinica e alla gestione dei Dolori Oro-Facciali. Dall'archivio sono stati selezionati individui con età ≥ 18 anni e diagnosi di TMD secondo criteri "Clinical Examination Protocol for Temporomandibular Disorders (CEP-TMD)" (20). Sono stati poi esclusi i pazienti con TMD attribuibili a cause organiche (autoimmuni, neoplastiche, infettive, etc...), pazienti con patologie psichiatriche clinicamente significative (assunzione cronica di psicofarmaci ad esclusione di ansiolitici a bassa posologia per favorire il sonno, storia di ricoveri in reparti di psichiatria, assistenza presso centri di salute mentale o ambulatori psichiatrici), pazienti che rifiutarono dall'inizio il trattamento proposto, pazienti per i quali non si ritenne di dover eseguire trattamento di gestione multimodale strutturata in virtù della scarsa rilevanza dei segni e sintomi clinici rilevati, ed infine pazienti le cui cartelle risultavano incomplete rispetto alle variabili utili all'indagine di studio. Ulteriore suddivisione dei pazienti in relazione ai diversi subgruppi CEP-TMD non è stata considerata. Il campione finale consisteva in 137 pazienti con età ≥ 18 anni, con TMD di natura funzionale che accettarono una proposta di gestione multimodale prevedibilmente della durata di alcuni mesi e comprensiva di strumenti di diversa natura (es. counselling, placche oclusali, terapia fisica su TMJ e MM, tecniche di rilassamento) variamente combinati tra loro in relazione alle specifiche necessità del caso.

Tutti i pazienti fornirono consenso scritto alla raccolta dei dati personali a fini di indagine statistica al momento della prima visita.

Variabili raccolte: Dalla revisione delle cartelle sono state raccolte le seguenti variabili: genere (maschio/femmina), età (anni), livello di dolore (numeric rating scale; NRS: 0-10) riferito in prima visita, grado di apertura della mandibola (range of movement, ROM: mm) registrato mediante calibro digitale in corso di prima visita, adesione al trattamento ovvero trattamento portato a termine secondo il programma prestabilito o abbandono del trattamento in corso di svolgimento e dunque non portato a termine (adherence, AD: si/no), categoria di adattamento allo stress psicoemotivo assegnata al paziente in prima visita mediante apposita scala di valutazione (categoria 1-3, vedi oltre). Il campione è stato diviso in gruppi in relazione alla categoria di adattamento allo stress registrato (variabile indipendente) ed i gruppi confrontati per genere, età, livello di dolore riferito, grado di apertura della bocca, adesione al trattamento (variabili dipendenti).

Scala di adattamento allo stress: Lo strumento utilizzato è stato una scala di eterovalutazione, introdotta originariamente da Peplau (21) nella forma recentemente riproposta, approfondita e diffusa da Townsend (22) (Townsend Scale, TS). La scala è stata concepita secondo il principio per cui il modello cognitivo mediante cui l'individuo processa le informazioni ed i suoi comportamenti individuavano il singolare livello ordinale di adattamento agli stimoli stressanti. In relazione al nostro contesto clinico ed ai nostri obiettivi, la scala è stata reinterpretata non come strumento ordinale ma bensì di natura "categoriale", con differenti stili di adattamento allo stress in relazione alle caratteristiche cognitivo-comportamentali tipiche di ogni categoria. La TS si profilava come una scala di lavoro (working scale), ovvero direttamente ricavabile dall'operatore in relazione al colloquio ed alla osservazione del paziente. La TS considerava tre categorie: TS-1, TS-2 e TS-3. In tabella 1 sono state riassunte le caratteristiche per l'assegnazione della categoria di appartenenza così come concepite nel presente studio. Quando un paziente presentava caratteristiche divise all'interno di due o più categorie, si decideva l'attribuzione in quella che si riteneva essere prevalentemente caratterizzante.

Tabella 1. Categorie previste dalla Townsend Scale (TS)

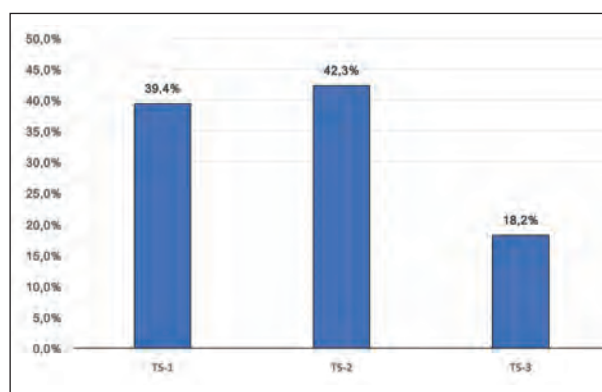
Caratteristiche per l'attribuzione del punteggio	Categorie TS
Soggetti che percepiscono lo stress come un fenomeno inevitabile inserito in un contesto di evoluzione personale, una sfida, un impegno al raggiungimento di obiettivi. Le prestazioni cognitive (memoria, attenzione) sono ottimali.	1
Soggetti che percepiscono lo stress come limitante del benessere individuale. Gli individui riferiscono difficoltà a rilassarsi e/o cercano una possibilità più o meno esplicita di cambiamento.	2
Soggetti con attenzione costante rivolta verso gli eventi percepiti come stressanti. Presenza di distorsioni cognitive (amplificazione, catastrofismo, reiterazioni, etc...), agitazione o rallentamento motorio.	3

Analisi statistica: I metodi della statistica descrittiva sono stati utilizzati per caratterizzare il nostro campione di studio (tendenza centrale, dispersione, frequenze). In relazione alla natura delle variabili da indagare è stato utilizzato il test chi quadrato o il test di Fisher (per le variabili categoriali) o il test t di Student (per le variabili continue su scala ad intervalli o a rapporti equivalenti). Ipotesi nulla è stata considerata l'equidistribuzione delle frequenze osservate o l'uguaglianza tra le medie, ipotesi alternativa è stata considerata la non equidistribuzione delle frequenze osservate o la disuguaglianza tra le medie. Il livello di significatività è stato fissato per $\alpha=0,05$ ($p<0,05$).

Risultati

Il nostro campione di studio di 137 pazienti era così caratterizzato: 112 femmine (81,8%; odds: 4,5), 25 maschi (18,2%; odds: 0,2) (Test χ^2 ; $p<0,5$); età media $41,7\pm 13$ anni; NRS medio $5,6\pm 2,3$ (/10); ROM medio $44,1\pm 8$ mm; adesione al trattamento: 128 si (93,4%; odds: 14,2), 9 no (6,6%; odds: 0,1) (Test χ^2 ; $p<0,5$). Le distribuzioni di frequenza mutualmente esclusive per categorie TS sono state le seguenti: 54 TS-1 (39,4%; odds: 0,7), 58 TS-2 (42,3%; odds: 0,7), 25 TS-3 (18,2%; odds: 0,2) (Test χ^2 ; $p<0,5$). In figura 1 è illustrato il grafico a barre della distribuzione di frequenza percentuale TS.

Il nostro campione di studio è stato diviso in tre gruppi in relazione alla categoria TS ed ogni gruppo è stato caratterizzato per genere, età, livello di dolore riferito, grado di apertura della bocca e adesione al trattamento (tabella 2). I tre gruppi sono stati confron-

**Figura 1.** Distribuzione di frequenza percentuale per categorie Townsend scale (TS) sul nostro campione di studio**Tabella 2.** Caratteristiche dei tre gruppi in relazione alle categorie TS

		TS-1 (n=54)	TS-2 (n=58)	TS-3 (n=25)
Genere*	m%	24,1%	8,6%	28%
	f%	75,9%	91,4%	72%
Età [‡]	anni	$41\pm 12,8$	$41,1\pm 12,4$	$44,8\pm 14,2$
NRS [‡]	0-10	$4,9\pm 2,6$	$6,1\pm 1,8$	$6,1\pm 1,9$
ROM [‡]	mm	$44\pm 8,7$	$44,4\pm 7,5$	$43,8\pm 7,4$
AD*	si%	92,6%	100%	80%
	no%	7,4%	0%	20%

* distribuzione di frequenza percentuale; [‡] media \pm deviazione standard

TS: townsend scale; NRS: numeric rating scale; ROM: range of movement; AD: adesione al trattamento

tati tra loro a coppie di due per verificare le differenze tra le variabili dipendenti indagate. In tabella 3 sono stati riportati i valori di probabilità associati alle differenze registrate dal confronto tra le singole coppie. Le distribuzioni di frequenza di genere erano significativamente diverse tra TS-1 e TS-2 e tra TS-2 e TS-3

Tabella 3. Probabilità associate ai diversi test statistici nel confronto tra le coppie di categorie TS per le variabili di studio

	TS-1/TS-2	TS-1/TS-3	TS-2/TS-3
Genere*	0,026‡	0,709	0,021‡
Età**	0,965	0,249	0,244
NRS**	0,008‡	0,051	0,980
ROM**	0,770	0,947	0,947
AD***	0,051	0,133	0,002‡

* Test chi²; ** Test t; *** Test Fisher; ‡ Significativo per $p < 0,05$
 TS: townsend scale; NRS: numeric rating scale; ROM: range of movement; AD: adesione al trattamento

(Test chi²; $p < 0,5$); le medie del livello di dolore riferito erano significativamente diverse tra TS-1 e TS-2 (Test t; $p < 0,05$); le distribuzioni di frequenza per adesione al trattamento erano significativamente differenti tra TS-2 e TS-3 (Test Fisher; $p < 0,05$). Per tali confronti citati è stata dunque rifiutata l'ipotesi nulla e accettata l'ipotesi alternativa.

Discussione

Uno studio longitudinale condotto nel 2010 (23) suggerì il ruolo dello stress psicologico e dello stile di adattamento dell'individuo come fattori predittivi di TMD. In uno studio trasversale del 2012 (17) condotto in Germania, emerse la differenza significativa nello stile di adattamento allo stress tra pazienti con TMD e soggetti provenienti dalla popolazione generale, ipotizzando un ruolo degli stili sfavorevoli quali fattori di rischio per TMD. In una ricerca del 2017 con indagine trasversale condotta su un campione di 320 pazienti con diagnosi di TMD, il livello di dolore riferito dai pazienti si dimostrò significativamente associato a diverse variabili psicologiche, in particolare pazienti con alto livello di dolore registrarono livelli significativamente maggiori di ansia, depressione, somatizzazione e stress. All'analisi multipla solo la variabile "somatizzazione" confermò l'associazione significativa con il livello di dolore (24). Appare dunque oggi ragionevole considerare tali aspetti di natura psicologica implicati in qualche misura nel contesto multifattoriale eziopatogenetico e clinico dei TMD (18, 25).

Nel presente studio è stato selezionato un campione caratterizzato da 137 pazienti con età media 41,7 anni e rapporto di genere femmina-maschio pari

a 4,5/1. Su tale campione diverse variabili demografiche e cliniche sono state confrontate in relazione alla tipologia di adattamento allo stress individuata mediante scala TS (17). L'età media dei pazienti non ha dimostrato nessuna differenza significativa nel confronto tra coppie di categorie TS. Pur essendo in tutte le tre categorie TS maggiormente espresso il genere femminile, la categoria TS-2 tanto nel confronto con TS-1 quanto nel confronto con TS-3 ha dimostrato una significativa prevalenza di tale genere. La categoria TS-2 in confronto alla TS-1 ha registrato un livello di NRS significativamente più alto, mentre il confronto tra TS-1 e TS-3 per la stessa variabile ha dimostrato una differenza al limite della non significatività ($p = 0,051$). Il ROM mandibolare non ha dimostrato nessuna differenza significativa nel confronto tra coppie di categorie TS. L'AD al trattamento, sebbene affermativa per tutte le categorie TS, ha registrato una significativa differenza tra TS-2 e TS-3, con completa AD nel gruppo TS-2 (100%). Il confronto tra TS-1 e TS-2, rispetto a quest'ultima variabile ha dimostrato una differenza al limite della non significatività ($p = 0,051$). Tali risultati hanno delineato un profilo demografico e clinico simile per pazienti TS-1 e TS-3 con maggior punteggio NRS riferito e maggior AD al trattamento in soggetti TS-1 ma senza differenze statisticamente significative. La categoria TS-2 ha invece dimostrato un profilo demografico e clinico singolare in quanto significativamente diverso per alcune variabili rispetto TS-1 e TS-3. Rispetto TS-1, i soggetti TS-2 appartenevano più frequentemente al genere femminile e riferivano livelli più elevati di NRS; rispetto a TS-3, oltre a registrare maggior frequenza di genere femminile, i soggetti TS-2 dimostrarono una significativa maggiore AD al trattamento. Dal punto di vista clinico, la caratterizzazione del paziente mediante scala TS poteva dunque orientarci verso un determinato profilo clinico del dolore riferito, suggerendo al contempo una previsione sulla futura AD al trattamento multimodale strutturato. Tale previsione poteva essere sfruttata per ottimizzare le scelte di gestione e adeguare dall'inizio le proposte terapeutiche al fine di ridurre al minimo il rischio futuro di abbandono delle cure in corso di svolgimento, ad esempio mediante il rinforzo di procedure di counselling relazionale e motivazionale.

La scala TS adottata nel presente studio è stata interpretata come uno strumento utile per caratterizzare lo stile di adattamento del paziente allo stress, di natura “categoriale”. Pertanto una valutazione critica della TS doveva considerare la ridotta potenza “psicometrica” dello strumento a favore tuttavia di una estrema rapidità e pragmaticità di utilizzo clinico, essendo i punteggi direttamente ricavabili dal processo di anamnesi ed esame obiettivo. In tal senso la sua applicazione ha richiesto al più solo brevi domande orali per stimolare nel paziente una risposta che potesse essere di orientamento per il clinico nell’attribuzione della categoria (ad esempio: “Ritiene di condurre una vita stressante?”; “Che opinione ha rispetto ai suoi sintomi?”; “Si ritiene una persona che si preoccupa facilmente?”) ed una osservazione in corso di visita che potesse lasciare emergere un comportamento di agitazione o rallentamento psicomotorio (ad esempio nell’eloquio, nella postura o nelle movenze), caratteristiche altrettanto utili per stabilire la categoria di attribuzione TS. La selezione retrospettiva del campione adottata nel presente lavoro poteva aver introdotto un controllo poco accurato delle variabili e dunque costituire un limite ai nostri risultati. Inoltre le associazioni statistiche da noi individuate non implicavano nessuna conclusione certa sul rapporto di causa-effetto tra le variabili. Ad esempio, l’elevato livello di AD registrato nella categoria TS-2 poteva essere attribuita alle caratteristiche cognitivo-comportamentali tipiche della categoria TS-2 ma anche al livello maggiore di dolore riferito o alla elevata prevalenza di genere femminile che caratterizzavano il gruppo TS-2 o ancora a variabili diverse non indagate nello studio.

Conclusioni

Nonostante i limiti del presente studio, i nostri risultati hanno individuato alcune caratteristiche demografiche e cliniche diverse in pazienti con TMD in relazione a stili cognitivo-comportamentali differenti. Variabili di natura psicologica e variabili di natura somatica contribuiscono nel complesso a determinare l’impatto dei TMD con singolare modalità per ogni individuo, confermando la natura multidimensionale dei processi implicati nella fisiopatologia disfunzionale

craniomandibolare e nella sua gestione clinica. I risultati presentati potranno essere utili ai medici impegnati nell’assistenza clinica ai pazienti con TMD e contemporaneamente stimolarli ad una maggiore attenzione non solo verso gli aspetti fisici e biomedici ma anche verso quelli psicologici cognitivo comportamentali.

Bibliografia

1. de Leeuw R. Orofacial pain: guidelines for assessment, diagnosis, and management. 4th ed. Chicago: Quintessence, 2008.
2. Okeson JP. Etiology of functional disturbances in the masticatory system. In: Okeson JP, editor. Management of temporomandibular disorders and occlusion. 7th ed. St. Louis (MO): Elsevier Mosby; 2013, 102-128.
3. Bender SD. Orofacial pain and headache: a review and look at the commonalities. *Curr Pain Headache Rep.* 2014; 18: 400.
4. LeResche L. Epidemiology of temporomandibular disorders: implications for the investigation of etiologic factors. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1997; 8: 291-305.
5. Rantala MA, Ahlberg J, Suvinen T, Savolainen A, Könönen M. Symptoms, signs, and clinical diagnoses according to the research diagnostic criteria for temporomandibular disorders among Finnish multiprofessional media personnel. *J Orofac Pain.* 2003; 17: 311-6.
6. Cooper BC, Kleinberg I. Examination of a large patient population for the presence of symptoms and signs of temporomandibular disorders. *Cranio.* 2007; 25: 114-26.
7. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018;38: 1-211.
8. Voiticovschi-Iosob C, Allena M, De Cillis I, Nappi G, Sjaastad O, Antonaci F. Diagnostic and therapeutic errors in cluster headache: a hospital-based study. *J Headache Pain.* 2014;15: 56-61.
9. De Boever JA, Nilner M, Orthlieb JD, Steenks MH, Educational Committee of the European Academy of Craniomandibular Disorders. Recommendations by the EACD for examination, diagnosis, and management of patients with temporomandibular disorders and orofacial pain by the general dental practitioner. *J Orofac Pain.* 2008; 22: 268-78.
10. Suvinen TI, Reade PC, Kempainen P, Könönen M, Dworkin SF. Review of aetiological concepts of temporomandibular pain disorders: towards a biopsychosocial model for integration of physical disorder factors with psychological and psychosocial illness impact factors. *Eur J Pain.* 2005; 9: 613-33.
11. Selye H. *The Stress of Life.* New York: McGraw Hill, 1956.
12. Karatzias T, Shevlin M, Hyland P, Brewin CR, Cloitre M,

- et al. The role of negative cognitions, emotion regulation strategies, and attachment style in complex post-traumatic stress disorder: Implications for new and existing therapies. *Br J Clin Psychol.* 2018;57: 177-185.
13. Staniszewski K, Lygre H, Bifulco E, Kvinnsland S, Willassen L, et al. Temporomandibular Disorders Related to Stress and HPA-Axis Regulation. *Pain Res Manag.* 2018; 2.
 14. Salameh E, Alshaarani F, Hamed HA, Nassar JA. Investigation of the relationship between psychosocial stress and temporomandibular disorder in adults by measuring salivary cortisol concentration: A case-control study. *J Indian Prosthodont Soc.* 2015; 15:148-52.
 15. Glaros AG1, Williams K, Lausten L. The role of parafunctions, emotions and stress in predicting facial pain. *J Am Dent Assoc.* 2005; 136:451-8.
 16. Maísa Soares G1, Rizzatti-Barbosa CM. Chronicity factors of temporomandibular disorders: a critical review of the literature. *Braz Oral Res.* 2015;29.
 17. Reissmann DR, John MT, Schierz O, Seedorf H, Doering S. Stress-related adaptive versus maladaptive coping and temporomandibular disorder pain. *J Orofac Pain.* 2012; 26: 181-90.
 18. Ohrbach R, Michelotti A The Role of Stress in the Etiology of Oral Parafunction and Myofascial Pain. *Oral Maxillofac SurClin North Am.* 2018;30: 369-379.
 19. La Touche R, Paris-Aleman A, Hidalgo-Pérez A, López-de-Uralde-Villanueva, Angulo-Díaz-Parreño S, et al. Evidence for Central Sensitization in Patients with Temporomandibular Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Pain Pract.* 2018; 18: 388-409
 20. Hasanain F, Durham J, Moufti A, Steen IN, Wassell RW. Adapting the diagnostic definitions of the RDC/TMD to routine clinical practice: a feasibility study. *J Dent.* 2009; 37: 955-62.
 21. Peplau H. A working definition of anxiety. In: Burd S, Marshall M (Ed). *Some clinical approaches to psychiatric nursing.* New York: Macmillan, 1963.
 22. Townsend MC. *Essentials of psychiatric/mental health nursing: concepts of care in evidence-based practice.* (Fifth ed). Philadelphia: F.A. Davis Company, 2011.
 23. Peroz I, Hantel H. Stress, coping and craniomandibular disorders - a longitudinal study. *Z Psychosom Med Psychother.* 2010; 56:23-33.
 24. Su N, Lobbezoo F, van Wijk A, van der Heijden GJ, Visscher CM. Associations of pain intensity and pain-related disability with psychological and socio-demographic factors in patients with temporomandibular disorders: a cross-sectional study at a specialised dental clinic. *J Oral Rehabil.* 2017;44: 187-196.
 25. Ahuja V, Ranjan V, Passi D, Jaiswal R. Study of stress-induced temporomandibular disorders among dental students: An institutional study. *Natl J Maxillofac Surg.* 2018;9: 147-154.

Rabbia, ruminazione, vendetta e perdono. Un excursus tra fenomenologia e neuroscienze

Pier Giuseppe Milanesi

Gruppo Neuroteoretica "Alla Porta di Elea" - CIRNA onlus, Pavia

Riassunto. Rabbia, ruminazione, vendetta e perdono costituiscono una successione progressiva di stati, ciascuno caratterizzato da particolari riflessi emotivi, cognitivi, comportamentali susseguenti ad un atto offensivo o ad una provocazione. Questo studio, a carattere soprattutto orientativo, analizza singolarmente questi momenti sia sotto l'aspetto fenomenologico, sia con riguardo ai principali circuiti neuronali a livello corticale e sottocorticale che di volta in volta risultano coinvolti.

Parole chiave: neurofilosofia, rabbia, ruminazione, vendetta, perdono

ANGER, RUMINATION, REVENGE AND FORGIVENESS. AN EXCURSUS BETWEEN PHENOMENOLOGY AND NEUROSCIENCE

Abstract. Anger, rumination, revenge and forgiveness constitute a progressive succession of states characterized each by particular emotional, cognitive, behavioral reflexes subsequent to an offensive act or to a provocation. This study, which is mainly orientative, analyzes these moments individually both from a phenomenological point of view and with regard to the main neuronal circuits at the cortical and subcortical level which are involved each time.

Key words: neurophilosophy, anger, rumination, revenge, forgiveness

IRA, RUMIA, VENGANZA Y PERDONO. EXCURSUS ENTRE FENOMENOLOGIA Y NEUROCIENCIA

Resumen. La ira, la rumia, la venganza y el perdón constituyen una sucesión progresiva de estados, cada uno caracterizado por reflejos emocionales, cognitivos y conductuales particulares, subsiguientes a un acto ofensivo o una provocación. Este estudio, que es principalmente orientativo, analiza estos momentos individualmente desde un punto de vista fenomenológico y con respecto a los principales circuitos neuronales a nivel cortical y subcortical que están involucrados cada vez.

Palabras clave: neurofilosofía, ira, rumia, venganza, perdón

La rabbia

La rabbia è tra le emozioni considerate "di base" o primitive, universali e trasversali alle specie, alimentate da automatismi dotati di una particolare rilevanza sul piano evolutivo e a cui corrispondono distinti circuiti neurali, focalizzati in particolare sulle regioni subcor-

ticali. Esse formano anche gli ingredienti per ulteriori mescolanze da cui nascono emozioni complesse in tonalità diverse e diverse sfumature a cui cerchiamo di attribuire dei nomi nel tentativo di definirle. Le emozioni di base costituiscono segnali semplici e istintivi volti a veicolare informazioni altrettanto immediate atte ad orientare in tempi rapidi il comportamento. Se

una emozione positiva è un segnale che il soggetto si trova in un contesto confortevole e positivamente proficuo sul piano adattativo, viceversa l'emozione negativa rappresenta che il soggetto è entrato in una specie di "discomfort zone" o portato a confrontarsi con stimoli al quale cerca di sottrarsi o di contrastare.

Il significato più semplice ed elementare della rabbia è mettere paura all'avversario. Questo immediato effetto non solo traspare dal sordo ringhiare del cane, ma anche negli umani il "fingersi arrabbiato" o il "fare la voce grossa" o la "faccia cattiva" è una strategia utile ad *incutere paura* all'avversario. Trattasi in questi casi di un mero segnale che rientra nel più vasto repertorio dei segni; ma la rabbia, intesa come emozione interna effettivamente provata, insorge primieramente come immediata e istintiva reazione ad un disturbo o ad una *interferenza* che in qualche modo inibisce la libertà di azione. In particolare, nel caso più semplice trattasi di una interferenza che va a ripercuotersi sul *seeking system* o sistema motivazionale appetitivo di Panksepp, prospettando in qualche modo una riduzione delle aspettative di piacere (1).

L'aspettativa di piacere più comune è quella che ci deriva dal cibo. Ed infatti se vogliamo visitare "di prima mano" la sorgente della rabbia è sufficiente sottrarre la ciotola ad un cane nel momento in cui sta mangiando. Il senso di frustrazione che ne deriva fa sì che l'animale attacchi chi gli sta vicino oppure, in assenza, tenterà di mordere qualsiasi altro oggetto. L'impulso rabbioso rappresenta una delle pulsioni che alimentano il comportamento aggressivo – sulla quale però non va appiattito *tout court* il concetto e il fenomeno dell'aggressività che gode di una più ampia e complessa estensione e varietà di sorgenti. Il concetto di aggressione s'intende, secondo la definizione di Anderson e Bushman (2), ogni comportamento diretto verso un altro individuo allo scopo intenzionale di recare un danno che la vittima avrebbe certamente voluto evitare.

La rabbia non è un fattore che accompagna *qualsiasi* comportamento molesto o aggressivo, pur essendo in grado di *potenziare* qualsiasi comportamento aggressivo, portandolo al parossismo. La rabbia è piuttosto una manifestazione aggressiva primordiale. Questa reazione parossistica può essere artificialmente provocata attraverso la stimolazione di alcuni centri nervosi. L'area stimolata corrisponde ad un circuito neuronale

che va dall'amigdala all'ipotalamo e al grigio periaqueduttale (che controlla i comportamenti sensomotori associati alla rabbia). Quando Pankseep stimolò per la prima volta il circuito della rabbia di un gatto, l'animale, fino a quel momento affettuoso, gli si scagliò contro con le unghie sfoderate e i denti in vista, emettendo suoni minacciosi.

Il fatto che l'ipotalamo, posto al centro del nostro sistema appetitivo (per quanto ad esso è affidata in gran parte la regia del delicato equilibrio omeostatico del corpo) sia anche l'organo che, stimolato di per sé, si rivela essere il motore in grado di scatenare reazioni rabbiose ai livelli più alti di aggressività, induce una riflessione sui tenui confini che separano trasporti d'animo di segno completamente opposto convertendoli l'uno nell'altro. Se il cane ringhia se osate togliere la ciotola, così la persona tradita dal partner si abbandona ad atti aggressivi contro adultero trasformando in pulsione mortale ciò che in precedenza era un trasporto amoroso. Affermare che l'ipotalamo in quanto organo appetitivo sia anche l'organo della aggressività è però dir poco viste le complesse funzioni ad esso ascrivibili. Una scoperta però potrebbe aiutare a capire qualcosa in più del sottile meccanismo che unisce la ricerca del piacere e la fonte dell'aggressività. Le nuove tecnologie di esplorazione del cervello consentono non solo di registrare l'attività di aree del cervello attraverso le tecniche di *imaging* tradizionali, ma grazie alla precisione consentita dalla *optogenetica* si è individuata una regione limitata dell'ipotalamo costituita da circa 10.000 neuroni (nel topo) che una volta stimolata induceva il topo alla monta. La cosa sorprendente nell'esperimento è che variando il grado di stimolazione di questa stessa famiglia di neuroni, il topo, invece di accoppiarsi con il partner, lo aggrediva (3).

Sono almeno tre le emozioni di base caratterizzate da uno stato affettivo negativo quali reazioni ad un evento avverso. Alla rabbia dobbiamo aggiungere la paura e il disgusto. I tre circuiti (che processano altrettante affettività negative) concentrano la loro attività su distinte polarità cerebrali: la rabbia sull'ipotalamo, la paura sull'amigdala e il disgusto sulla corteccia insulare. Trattasi ovviamente di una semplificazione poiché la struttura cerebrale, nella sua complessità tende a formare un tutt'uno integrato dove il ruolo delle parti – come in ogni struttura complessa – non è mai uni-

vocamente definibile (come lo sarebbe in un circuito meccanico), ma i vari circuiti nelle loro derive trovano sempre momenti di integrazione.

Cercando una visuale unitaria che consenta di osservare queste tre forme di reazione avversiva da un punto di vista comune, potremmo recuperare tale punto di vista attraverso lo schema *fight or/and flight* – una reazione generale che si attiva di fronte ad ogni evento avversivo. Secondo Berkowitz e il *Cognitive Neoassociationistic (CNA) model* un evento avversivo scatena due reazioni opposte che intervengono simultaneamente. Abbiamo sia una tendenza *fight* che stimola una strategia di attacco supportata da reazioni psicologiche, fisiologiche e motorie, ma anche una tendenza *flight* che spinge a sottrarsi all'azione. In questo schema, rabbia e disgusto si collocherebbero agli estremi opposti. Il disgusto, il senso della sgradevolezza, a differenza dell'impulso all'attacco – e cioè *fight* – proprio della rabbia, provoca istintivamente una reazione decisamente *repulsiva* – e cioè “*flight*”. Anche la paura comporta una spinta alla fuga inducendo un comportamento opposto a quello rabbioso. Tuttavia, al superamento di una certa soglia, non è raro riscontrare nel comportamento animale il rovesciamento di questo comportamento in quello opposto, con conseguente attacco all'aggressore (rabbia difensiva).

Con questa riduzione schematica non intendiamo suggerire un ipotetico remoto modello, su schemi contrapposti, da cui derivare l'albero delle affezioni negative dell'anima dove le varie tonalità emotive potrebbero risultare dalla mescolanza delle emozioni di base o dal diverso peso esercitato dall'impulso all'attacco rispetto a quello di fuga. Nel caso della rabbia ci limitiamo ad osservare che nel bilanciamento *fight or flight*, questa seconda tendenza, che è compresente o immediatamente successiva o precedente alla prima, è in grado di attivare delle varianti tonali di pensieri ed emozioni. La fase *flight* nella rabbia concorrerebbe a modificare lo stato emotivo primitivo o di base, attenuandone l'intensità originando in tal modo altri sentimenti più edulcorati quali il fastidio, l'irritazione, l'indignazione, il risentimento.

Il concetto della rabbia (nelle sue diverse espressioni, anche più attenuate quali ad esempio l'indignazione o il risentimento) interpretato a partire dalla *frustrazione di una aspettativa* o dalla *interferenza e/o*

costrizione della propria libertà è indubbiamente riduttivo, anche se questo rapporto *rabbia/frustrazione* emerge chiaramente da molti episodi comuni, quale ad esempio la “manutenzione percussiva” dove la persona che non riesce ad aggiustare un marchingegno, infine lo prende a martellate! Questa semplicità del concetto e la carica di *frustrazione delle aspettative e di interferenza con la propria libertà* che la rabbia porta con sé fornisce una primitiva chiave di approccio, utile ad analizzare situazioni critiche interpersonali più complesse in grado di ripercuotersi negativamente anche sul concerto della vita di gruppo. Aspettative tradite, fiducia tradita, sgarbi ricevuti, aggressioni, provocazioni, insulti e offese subite (dirette o indirette) rappresentano le cause più diffuse e frequenti in grado di incrinare profondamente i rapporti tra le persone, a volte in modo definitivo e nei casi più gravi in grado di scatenare ritorsioni violente. Non solo, ma anche dalla comune esperienza abbiamo possibilità di osservare come interi gruppi un tempo coesi si siano disgregati in conseguenza di conflitti interpersonali tra singoli individui. Questo fa sì che anche la singola offesa diventi immediatamente un problema sociale in grado di minacciare la stabilità di un organismo molto più grande.

L'offesa

Lo studio dell'*aggressività* umana è da tempo al centro della ricerca degli psicologi, con un susseguirsi di teorie tendenti a fornire una chiave principale di accesso alla comprensione di un fenomeno che, nella nostra specie, è alimentato da una molteplicità di fattori e cause, in ragione della complessità della nostra stessa natura (4). Infine si è giunti, con l'apporto di due ricercatori, Anderson e Bushman, ad una *teoria generale dell'aggressività* con l'intento di unificare in una visione organica integrata i diversi approcci precedenti. In questo nostro *excursus* tuttavia non ci occuperemo dell'aggressività sotto l'aspetto generale, bensì ci riferiremo ad un fenomeno più ristretto e nello stesso tempo comunissimo e diffuso. Infatti non andremo alla ricerca delle radici del temperamento aggressivo più o meno patologico, bensì avremo presente quella varietà di situazioni negative e di disturbo nell'ambito dei rapporti interpersonali, a cui tutti gli individui si

sono almeno una volta esposti, dove non si parla tanto di aggressività generale, bensì di *aggressività provocata*.

Il termine “provocazione” va inteso in senso lato, o meglio va visto dalla parte di chi considera provocatoria l’azione di un altro, che non sempre è un atto *intenzionale*. Il vicino che sposta un oggetto da noi collocato può essere considerato uno sgarbo, così come provocatorio può essere considerato lo sconfinamento involontario in un territorio controllato da una banda. La sfera che ci siamo imposti di analizzare è la *percezione soggettiva della rabbia* con uno sguardo costante agli esiti delle ricerche effettuate in neuroscienze tendenti ad identificare l’attività dei gruppi neuronali coinvolti nei processi innescati.

La prima reazione di fronte ad una provocazione offensiva o a un gesto sgradito è un senso di malessere, uno “star male” che trova riscontro in una attivazione della *corteccia insulare* (funzionalmente votata al monitoraggio dei nostri stati interni, in particolare quelli sgradevoli). In precedenza abbiamo premesso che il circuito della rabbia si interseca con circuiti paralleli che concorrono insieme a formare quel senso di malessere *interno* fisico e spirituale che caratterizza uno stato di affettività negativa e un cattivo rapporto con se stessi e con il mondo – la *cattiva coscienza di sé*.

Insulti offensivi che vengono successivamente reattivamente contrastati corrispondono ad una attivazione superiore dell’insula (anteriore) rispetto a quelli tollerati. Il grado di attivazione insulare – e quindi anche del sistema interno che trova nell’attività insulare un punto di *feedback* – sembra pertanto predire le nostre future reazioni all’offesa (5). L’insula è anche parte attiva nei processi empatici per cui non solo proviamo un senso di *malessere fisiologico* quando riceviamo un torto, ma proviamo malessere e disgusto anche quando assistiamo a maltrattamenti verso terze persone. In genere si è riscontrato in soggetti con una superiore sensibilità insulare anche una più elevata intolleranza nei confronti delle ingiustizie e quindi una minore disponibilità al perdono in risposta alle offese interpersonali.

A predire le nostre reazioni di contrasto o di tolleranza nei confronti di una azione sgradevole non concorre ovviamente solo l’attività dei poli subcorticali direttamente implicati nella animazione delle emozioni, ma anche le relative *connessioni di controllo* a livello corticale, nel caso specifico la corteccia prefrontale

(ventrolaterale) che, al pari di altre sub-regioni della corteccia prefrontale, svolge una funzione cruciale nella modulazione/inibizione delle emozioni (5). Una annotazione a margine: questa attività di modulazione/inibizione viene ridotta dal testosterone. Ciò potrebbe spiegare il superiore grado di reattività alle offese dei maschi rispetto all’opposto genere (6).

Una arrabbiatura si esaurisce generalmente nello spazio di 10-15 minuti. Tuttavia, proprio a causa del suo effetto emotivamente dirompente, l’evento nocivo (insieme alle circostanze esterne e ai suoi elementi di contorno) ottiene una corsia privilegiata per imprimer-si nella memoria a lungo termine, acquisendo pertanto un grado superiore di accessibilità da parte della coscienza in un tempo futuro.

Trattandosi di un processo che si sviluppa nella memoria è lecito aspettarsi che la regione ippocampale sia particolarmente attiva, non solo nel momento della codifica dell’evento, ma anche nel suo costante richiamo. Questa attività dell’ippocampo, che sarebbe comunque prevedibile secondo uno schema interpretativo canonico, in quanto sollecitata da una intensa inaspettata sollecitazione emotiva ricavata da una esperienza esterna, viene però diversamente interpretata da Denson (7), il quale si appella piuttosto alla funzione *comparativa* svolta dall’ippocampo. L’ippocampo, nel caso dell’offesa, sarebbe chiamato a valutare con esito negativo il conflitto tra l’aspettativa generale che *gli altri* si comportino in modo amichevole nei nostri confronti da un lato, e l’effettivo comportamento (l’offesa) riscontrato.

Questa attività comparativa in effetti viene riconosciuta all’ippocampo, all’interno del più vasto (e per certi aspetti misterioso) dialogo cortico-ippocampale. Il contesto in cui avviene questa comparazione sembra soprattutto coinvolgere la sfera cognitiva, dacché si esprime in un costante monitoraggio operato dall’ippocampo tra ciò che viene *pianificato* in un progetto e la sua coerenza con il risultato ottenuto (9).

Denson estende questa attività anche al piano affettivo attribuendo perciò l’ippocampo un ruolo cruciale di innesco di quella sequenza di reazioni psicologiche e fisiologiche conseguenti all’offesa, che nascerebbe appunto dalla rilevazione della sconvolgente *incongruenza* tra la normale sequenza degli eventi – il *tran tran* della vita – e l’evento offensivo. Su questa iniziale incongruenza si innesterebbe la “tempesta limbica” con ripre-

cussioni sull'intero sistema autonomico dove, allo stato di malessere psicologico e alla carica di affettività negativa, si sommano le manifestazioni somatiche correlate ad una esperienza stressante. In un momento immediatamente successivo all'impatto emotivo si attiverebbe in automatico anche il sistema corticale di modulazione e di controllo di questa massa emozionale, per cui noi riscontreremo sempre (nella esplorazione degli stati emozionali) anche una attivazione più o meno intensa dell'attività corticale prefrontale. Una scarsa funzionalità dei moduli prefrontali predisporrebbe dunque ad una indebolita capacità di inibire o di rinviare le forti pulsioni, tra cui le naturali pulsioni aggressive in risposta d una provocazione subita.

La ruminazione

L'evento offensivo si imprime con forza nella memoria occupando il centro dei nostri pensieri. La ruminazione comporta l'impotenza a liberarsi di pensieri ricorrenti solitamente negativi che gravano sull'anima. Questa attività è particolarmente riscontrabile (e perciò maggiormente studiata) nelle *sindromi depressive* – uno stato profondamente dominato da una percezione negativa del proprio rapporto con se stessi e con il mondo. E' però, quest'ultimo, un caso diverso dal rimuginare sull'offesa (vera o presunta) subita – un ruminare che consiste nel soffermarsi certamente su un evento negativo, ma che *non* tende a sfociare in uno stato di abbattimento che porta ad infierire su se stessi, ma piuttosto in un desiderio di rivalsa e punizione contro "qualcuno".

E' giusto usare il termine "qualcuno" in senso generale, perché allo stesso modo con cui l'animale a cui è stata sottratta la ciotola spesso non si rivolta direttamente contro il provocatore, ma sfoga la sua rabbia anche su altri obiettivi o addentando addirittura oggetti attorno a sé, così avviene anche nel comportamento umano. Questo comportamento diversivo viene definito *displaced aggression* ed è oggetto di ricerche specifiche a partire dal lontano studio di Dollard e collaboratori che ne hanno introdotto il concetto (10). La reazione ad una provocazione o ad un evento avverso può scatenare una reazione estensiva che coinvolge altri *target* che si trovano nello spazio-ambiente. La spiegazione

più semplice potrebbe essere riferita all'*effetto priming*, dove la passione, in quel momento dominante, condiziona profondamente la percezione globale del mondo "colorando e travolgendo" tutti gli elementi che popolano lo spazio intramondano.

Con il termine *displaced aggression* si intende soprattutto un ribaltamento spaziale della reazione, nel senso che l'aggressività si scarica su oggetti o altri soggetti "innocenti" soprattutto se inerti (gli oggetti) oppure a sottoposti (ad esempio l'insulto ricevuto da un superiore genera uno stato aggressivo che si scarica sui propri famigliari o sui subalterni). Ma a fronte di ciò possiamo anche trovare un *ribaltamento temporale* e cioè la tendenza ad introiettare l'offesa e a rimuginare (*ruminatio*n) dislocando, rinviando la (probabile, ipotetica) reazione *in un tempo futuro*. Questa fase può essere quindi intesa come un intervallo ambiguo intercorrente tra la provocazione e una (probabile) rappresaglia.

Secondo la definizione di Martin e Tesser (11) per ruminazione si intende "una classe di pensieri coscienti che vertono attorno ad un comune tema strumentale e che ricorrono in assenza di una immediata domanda circostanziale che richiede tali pensieri". Nonostante tale tendenza si accompagni spesso a disturbi patologici, questa spinta alla ruminazione potrebbe essere interpretata, dal punto di vista adattativo, anche con un significato positivo. Una esperienza negativa *processata più volte* dalle strutture superiori e di controllo della coscienza – dalla parola e dal pensiero – dovrebbe favorirne la sua lenta assimilazione. Attraverso il ripensamento si recuperano nuovi orizzonti motivazionali e causali in grado di rivedere l'evento sotto "nuova luce" suffragandolo con ulteriori considerazioni, utili a ridurre il peso emozionale. Tuttavia questo progetto fallisce nella misura in cui il richiamo della memoria contribuisce a riaprire ferite, richiamando la primitiva emozione, anzi aumentandone addirittura l'intensità, quale risultato della somma di precedenti richiami che incrementano e velocizzano il grado di *accessibilità* della coscienza a quei contenuti emotivamente carichi di affettività negativa. In tal modo si intensifica anche il bisogno di riprocessare continuamente l'evento evocato generando un circolo vizioso.

Denson ha cercato di elaborare una metateoria della ruminazione, esplorando questa attività sotto i suoi molteplici aspetti, nella prospettiva remota di

conciliarla infine con la teoria generale dell'aggressività di Anderson (12). Sul piano *cognitivo* la ruminazione è caratterizzata da una intensa attività di autoriflessione fortemente incentrata sia sul Sé - dove il Sé si confronta con la propria sensazione di sé e con una rappresentazione di sé che risulta comunque compromessa a seguito dell'evento - sia sui particolari storici, esperienziali, "narrativi" relativi all'evento stesso. Questa *duplice direttiva* altera nel tempo, deformandone i contorni, tanto la percezione e la rappresentazione dell'evento nocivo che la percezione di se stessi sui vari piani cognitivo, affettivo, neurofisiologico, di autocontrollo decisionale e comportamentale.

Il quadro neuroscientifico riflette i tracciati che emergono da una descrizione fenomenologica. Denson e collaboratori, sulla base dei risultati di *test* esplorativi effettuati con l'ausilio di neuroimmagini, ne fornisce un ritratto compatibile con la complessità di un processo in cui si sommano elementi di ruminazione narrativa con elementi di ruminazione su se stessi (8). Ne facciamo accenno evidenziando i punti salienti. Oltre alla citata attività riscontrata nell'ippocampo (che può essere messa in relazione alla ruminazione sul rivisitato narrativo) troviamo *principalmente* una marcata attività nelle regioni prefrontali (implicate nella gestione, controllo e indirizzo del sostrato emozionale) e del cingolo, la cui attività viene solitamente sollecitata in presenza di interne conflittualità irrisolte. E' però d'obbligo in questo nostro *excursus* limitarsi a questi accenni in generale perché gli studi non sono sempre concordi, anche a seguito dei molteplici aspetti e del concorso di sentimenti contrastanti che caratterizza l'attività di ruminazione e la complessità della gestione della rabbia in generale.

Emerge comunque con una particolare rilevanza, nel caso della modulazione in senso temporale della esperienza soggettiva della rabbia, la funzione attiva delle regioni prefrontali, di importanza cruciale in ogni strategia di controllo, di rielaborazione e di inibizione delle emozioni, soprattutto quelle negative. In questo caso però con un valenza ambigua perché nel caso della ruminazione non si tratta tanto di inibire una emozione negativa, bensì di *conservarla nel tempo*.

Perché mai conservarla nel tempo? Come accennato all'inizio, le emozioni assumono importanza in un contesto evolutivo in quanto forniscono motiva-

zioni immediate per attivare comportamenti funzionali a strategie adattative. La rabbia nel suo significato primitivo agisce come un segnale utile ad intimidire l'avversario oppure come pulsione interiore atta a stimolare un attacco aggressivo (in un contesto appetitivo-predatorio). La ruminazione è un fenomeno più complesso, ma il suo significato più plausibile è che essa serva a *conservare nel tempo* la rabbia per potere rinviare la risposta ad una aggressione *ad un momento più favorevole*, conquistando una posizione più vantaggiosa, anche grazie alla possibilità di elaborare una strategia di attacco. Non solo essa conserva la rabbia nel tempo, ma poiché la ripetuta meditazione sull'offesa favorisce un aumento del risentimento ed alimenta lo spirito della vendetta, tale incremento dell'animosità produce *effetti disinibitori ed incoraggianti* fornendo anche ai soggetti meno dotati, timidi o più remissivi, quella forza aggressiva e quella motivazione ad agire e di contrasto indispensabili per affrontare le più alte sfide competitive (11). Detto *en passant*: questa interpretazione avanzata dagli psicologi sarebbe probabilmente condivisa da Nietzsche che interpreta il *ressentiment* come uno stato d'animo che affligge solo le anime deboli, mentre l'animo nobile e "superiore" sarebbe immune dallo spirito della vendetta.

Vendetta e punizione

Al *dolore* della ruminazione segue il *piacere* della vendetta. La vendetta si distingue dalle precedenti forme di affettività negativa perché contiene in sé anche un principio di gratificazione. La vendetta è anzitutto una *fonte di piacere*, anche se trattasi di un piacere del tutto particolare che deriva dalla inflizione di una punizione. Anche se non vogliamo riconoscerle (freudianamente) un significato catartico, essa presenta indubbiamente un effetto gratificante (13). Dato questo presupposto, dobbiamo senz'altro aspettarci un mutamento dello scenario neurologico di riferimento, diverso da quello finora considerato.

La vendetta è un sentimento che ritroviamo abbondantemente rappresentato nella letteratura e nelle mitologie e nelle religioni, compresa la nostra, dominata in origine dalla figura di un Dio vendicatore, prima che tale figura fosse addolcita dalla rappresentazione

di un Dio “perdonatore” (nel cristianesimo) o “misericordioso” (nell’Islam). Vendetta e perdono sono due opposti concetti, dal momento che il perdono comporta una *rinuncia* alla attivazione del meccanismo vendicativo, il quale si rivela difficilmente controllabile e socialmente distruttivo, essendo in grado di innescare una serie infinita di ritorsioni (faida).

La vendetta, quasi sempre, non si appaga infliggendo all’avversario una punizione proporzionale al danno subito, bensì un danno immensamente superiore. Il “piacere” che si ricava dalla vendetta e che dovrebbe agire come spinta motivazionale affinché si ripristini un equilibrio alterato, in realtà tende ad eccedere generando un ulteriore squilibrio. La vendetta può assumere la forma di una sequenza di atti persecutori, di una punizione più volte inflitta sollecitata anche dal senso di piacere che tale gesto comporta. Anche per evitare questo effetto distruttivo della nemesi, il diritto ad esercitare la vendetta è stato infine sottratto all’arbitrio degli uomini e considerato una prerogativa divina (ancor prima che la misura e l’entità della punizione fosse codificata in regole imposte ed amministrare da una autorità terza ed estranea rispetto alle parti contendenti).

Nella ricerca delle risorse che alimentano questo sentimento, la nostra attenzione si dovrà dunque indirizzare sull’articolato sistema che alimenta e controlla i processi di ricompensa/punizione – e cioè, in generale ad un sistema a base dopaminergica. La vendetta, a differenza di una mera reazione violenta impulsiva all’offesa, richiede l’elaborazione di una strategia punitiva, ossia l’elaborazione di un *piano di azione* che contempra anche la scelta di quale danno infliggere all’offensore. Un interessante studio di Lotze e collaboratori (14) cerca di esplorare l’attività delle cortece prefrontali, nelle diverse sottoregioni – dove sono depositate le nostre risorse esecutive e progettuali nonché i criteri di valutazione degli effetti sociali delle nostre azioni – in presenza di una reazione aggressiva. Dallo studio si evidenziava una attivazione della corteccia prefrontale mediale durante l’attività di rappresaglia, a sua volta internamente distinta sulla base di due specifiche funzioni: la parte *dorsale* a supporto di strategie su base cognitiva da adottare per compiere la rappresaglia, mentre la parte ventrale tendente a valutare/modulare le risposte sul piano affettivo, non solo per

la parte affettivamente astiosa, ma anche riguardo alla insorgenza della compassione a fronte alle sofferenze inflitte alla controparte.

L’osservazione delle principali regioni cerebrali che si attivano in concomitanza all’intenzione punitiva è stata resa possibile anche ricorrendo al gioco dell’*inequality game*. Trattasi di un gioco messo a punto da Olga Klimecki-Lenz, ricercatrice dell’*UNIGE Swiss Center for Affective Science (CISA)* di Ginevra, per simulare una situazione di “ingiustizia subita” misurando in seguito, con l’aiuto delle neuroimmagini, le reazioni della vittima alla vista del ritratto del responsabile del torto inflitto. Si è registrata un’attivazione dell’amigdala – coerente con la necessità del *richiamo* di una emozione negativa dalla memoria – e l’attivazione della corteccia prefrontale dorsolaterale. Quest’area, come più volte ricordato, gioca un ruolo centrale nell’autocontrollo delle emozioni. Si è osservato che più grande era l’attività registrata in quest’area al momento della provocazione e *meno* insorgeva nella vittima il successivo desiderio punitivo; viceversa, più bassa era l’attività registrata in fase di provocazione, più forte il desiderio punitivo. Ciò ha portato gli ideatori del gioco a concludere che una *superiore sensibilità* o capacità reattiva della corteccia prefrontale dorsolaterale – anche artificialmente stimolata – sarebbe in grado di *spegnere* il fuoco della vendetta, favorendo in tal modo il processo di riconciliazione. Ritroviamo questo tipo di attivazione prefrontale anche nei diversi stadi di elaborazione del risentimento qui considerati – ruminazione, vendetta e perdono.

In risposta ad un insulto il soggetto reagisce solitamente in modo aggressivo evidenziando un comportamento ascrivibile ad un modello che gli psicologi definiscono BAS (*behavioral approach system*) che potremmo definire come una spinta espansiva ed estrovertita (positiva) motivata da aspettative gratificanti – a differenza del modello BIS (*Behavioral Inhibitory System*) che corrisponde ad un comportamento retroattivo (negativo) di solito attivato come risposta a stimoli punitivi, privi di gratificazione o in grado di alimentare timori e paure. Quest’ultimo sistema è controllato prevalentemente dal sistema serotoninergico e polarizzato sull’emisfero destro, a differenza del BAS che è controllato dal circuito dopaminergico e comporta una attività specifica concentrata sull’emisfero

sinistro (14). A parte questi (e altri) riferimenti di natura biologica o neuroscientifica è abbastanza intuitivo e comunemente riscontrato il fatto che colui che reagisce rispondendo aggressivamente ad un insulto si aspetti dal suo gesto un effetto edonico o un senso di gratificazione o di “soddisfazione”.

Insomma, una serie di sollecitazioni provenienti da analisi condotte da più parti, sia sul piano fenomenologico e psicologico che sul piano neuroscientifico, ci autorizzano a connettere il senso della vendetta al senso della ricompensa e quindi a spostare la nostra attenzione sui moduli che popolano quelle parti sottocorticali particolarmente interessate dal sistema dopaminergico. Nel *gioco dell'ultimatum* – un gioco sociale tendente a verificare in che misura un persona è disposta ad accettare l'ingiustizia sociale – l'atto con cui un giocatore punisce l'altro negandogli la sua parte di denaro si correla ad un aumento dell'attività del *nucleo accumbens*. Tuttavia, come evidenziano gli autori citati all'inizio di questo capitolo, questa privazione non è propriamente ascrivibile al gesto attivo o aggressivo di vendetta, ma piuttosto ad uno stato anticipatorio: è piuttosto il segno del *compiacimento* dovuto alla *aspettativa* di piacere che *si ricaverà* nell'infliggere una punizione. Secondo l'ipotesi espressa degli autori, una ricerca sperimentale sulla rete di connessioni afferente al *nucleo accumbens* dovrebbe pertanto isolare quella parte specifica relativa al *senso di piacere* che proviamo al pensiero di infliggere una punizione.

La specifica attivazione del *nucleo accumbens* (in particolare nell'emisfero sinistro) confermerebbe il ruolo determinante della *ricompensa edonica* quale momento distintivo e caratteristico della vendetta all'interno di un quadro di ricerca sulla neurofisiologia dell'aggressività dove anche gli altri elementi, che supportano i diversi momenti dell'azione aggressiva, sono contemporaneamente presenti. Più in generale, altri studi confermano il ruolo attivo di altri moduli appartenenti al *corpo striato* – una pari attività si registra, oltre a quella a carico del *nucleo accumbens*, anche nel *caudato* – sempre associati al “piacere della punizione”, o più precisamente alla *aspettativa* generale che il trasgressore venga punito. Questo piacere della punizione si registra anche nel caso che sia una terza persona, e non il soggetto direttamente interessato, ad avere subito l'offesa.

Anche su questa attività striatale pesa una struttura di controllo e di regolazione che viene individuata, a livello superiore, sempre nella corteccia prefrontale. In particolare, il *nucleo accumbens* attivato nell'emisfero sinistro – dacché si conferma la funzione predominante dell'emisfero *sinistro* nella gestione dell'aggressività come rilevato negli studi in precedenza citati – presenta connettività con una porzione della corteccia prefrontale ventrolaterale *destra* che si attiva in parallelo, il cui grado di attivazione è proporzionale alla intensità con cui viene moderata (e cioè controllata) l'attività striatale.

Accondiscendenza e benevolenza

Il percorso progressivo, da uno scenario psicologico dominato dal piacere della vendetta a quello opposto del perdono, comporta anche un progressivo spostamento del corrispondente quadro neurologico. Innumerevoli sono però gli stadi intermedi e i percorsi che possono agevolare o inibire questa trasformazione. I *test* elaborati in funzione di un approccio neuroscientifico con il ricorso a neuroimmagini, hanno comportato l'approntamento di vari *giochi* di simulazione sociale in grado di evocare sentimenti, pensieri e reazioni che caratterizzano le modalità di interazione delle persone. Dobbiamo osservare che questi *test* presentano tuttavia limiti. Poiché i giochi che vengono utilizzati per analizzare comportamenti e reazioni presentano ai soggetti situazioni che simulano infrazioni in cui è prevalente *l'aspetto economico*, non è certo che le reazioni misurate siano poi esattamente sovrapponibili alle molteplici situazioni della vita reale.

In precedenza abbiamo accennato al fatto che il piacere della vendetta nei confronti del trasgressore coinvolge anche gli spettatori della trasgressione. Ma non in modo equanime. Un accenno a parte meriterebbe ciò che viene definita “punizione parrocchiale”. E' un aspetto particolare della punizione altruistica dove la punizione ad un trasgressore viene inflitta non dalle parti in causa, ma da una terza persona.

Non solo dalla comune esperienza, ma anche dai *test* eseguiti con i giochi di simulazione sociale emerge una discriminazione tra la spinta e la misura della punizione di un trasgressore appartenente al gruppo *interno*

rispetto al membro di un gruppo *esterno* che ha commesso la stessa azione nociva. In ciò consiste il “parrocchialismo”. Baumgartner suggerisce che le due diverse modalità di atteggiamento siano correlate alla attivazione di differenti reti neurali. Se il rapporto punitivo, caratterizzato da una superiore valutazione della nocività, verso il trasgressore appartenente al gruppo *esterno* è riconducibile ad una dinamica diadica (interazione tra due individui) di tipo *vendicativo* (e perciò registrato da una attività striatale), viceversa nel caso della medesima trasgressione perpetrata da un membro di un gruppo interno (*ingroup*) si attiva una seconda rete, a maggior impatto empatico e di accondiscendenza, che ha il suo centro nella *giunzione temporo-parietale*. Il significato discriminante di questa regione viene confermato anche in negativo e cioè: l’inibizione dell’attività di questa area *sull’emisfero destro* diminuisce il parrocchialismo nei conflitti di intergruppo (16). In altri termini: l’effrazione - o l’offesa o la provocazione ecc. - compiuta da un membro dell’*ingroup* viene considerata meno nociva, e a questa percezione di minore nocività corrisponde una superiore attività registrata all’altezza della giunzione temporo-parietale (soprattutto dell’emisfero *destro*).

Questa superiore *benevolenza* o *tolleranza* nella valutazione della nocività dell’offesa perpetrata da un appartenente al gruppo interno, che si correla alla attivazione della giunzione temporo-parietale, ha spostato l’attenzione su questa area del cervello anche nella fase di ricerca dei correlati neurologici implicati nella elaborazione del senso del *perdono* (17) partendo dalle funzionalità generalmente riconosciute a quest’area e cioè con riguardo alle capacità empatiche e alla teoria della mente (18).

Il principio del perdono viene qui primieramente ricercato in una superiore forma di *benevolenza* giustificata anche da un superiore convenienza sociale e cioè dalla necessità di non compromettere rapporti interpersonali che potrebbero rivelarsi comunque proficui nell’immediato futuro. Questa esigenza si impone soprattutto se il trasgressore appartiene al proprio gruppo interno (ad esempio ad una persona di famiglia) ed è supportata anche dalla possibilità di poter *accedere alla sua interiorità* leggendone le “buone intenzioni” verificando perciò anche l’autenticità di un “sincero pentimento” utile a ristabilire il clima di fiducia precedente. Questo scenario consente di connettere il principio

del perdono (concepito come un superiore esercizio di benevolenza condizionata) al sistema mentalistico-cognitivo di accesso al *thinking* dell’altro e ai correlati neurologici che si attivano in simulate circostanze.

Questo spostamento dello scenario sulla attività delle regioni temporali, ed in particolare sulla giunzione temporo-parietale - in concomitanza alla istituzione di una *discriminante empatica* tra la sfera (privilegiata) del *Noi* e la sfera (negletta) a cui appartengono *gli Altri*, ci porta ad ulteriori considerazioni. La regione parietale rappresenta in generale un punto cruciale in cui viene a consolidarsi (o a dissolversi) il *senso di sé* e la costruzione/decostruzione del confine che separa il *Sé* e l’*Altro*. Questo ci porta a considerare un altro aspetto importante e utile a districarci all’interno della dialettica che separa la vendetta dal perdono, partendo dall’ipotesi che la superiore intensità con cui viene percepita l’offesa ricevuta sia proporzionale alla *grandiosità* con cui la persona offesa percepisce se stessa.

Tra il Sé e in non-Sé

Nelle pagine precedenti abbiamo parlato della aggressività (in particolare quella non patologica) come una reazione (immediata, repressa o dilazionata) ad una offesa. Tuttavia non si sono approfondite le ragioni per cui un atto venga soggettivamente ritenuto più o meno offensivo o aggressivo. Abbiamo citato il caso del semplice e involontario sconfinamento nel territorio altrui a cui potremmo aggiungere anche i casi di aggressione a sfondo razziale dove la semplice “non appartenenza a...” induce reazioni aggressive e repulsive.

Questi due esempi ci inducono a ritenere che la *percezione* dell’offesa sia comunque da mettere in relazione al *senso di Sé* e che si incrementi con l’esagerazione di questo sentimento, che (come negli esempi citati) si amplifica fino a *sovraidentificare* il Sé con “il proprio territorio” o “la propria razza”, aumentando così a dismisura la percezione della provocazione. Quanto più drammatica o problematica sarà la percezione di sé, tanto più aumenterà la probabilità di interpretare ogni gesto dell’altro, persino uno sguardo, come provocatorio.

Le esplorazioni effettuate con le neuroimmagini evidenziano una particolare regione del cervello - in questo caso il lobo parietale inferiore - che svolge una

funzione cruciale nella costruzione della rappresentazione della nostra identità e della sua *collocazione in rapporto al mondo e agli altri* (19). Molte funzioni della coscienza sono state correlate alla attività e alla sincronizzazione delle diverse parti del cervello, registrando, ad esempio, in che misura lesioni o alterazioni funzionali di parti della architettura cerebrale comportino la compromissione di questa o quella risorsa mentale. Manca però l'indicazione del luogo della sintesi dove tutte le funzioni otterrebbero la loro unità del Sé. Questo luogo, che non ha sede in un punto dell'essere fisico, esiste certamente nella mente, dove ciò che chiamiamo genericamente "senso del Sé" può essere cognitivamente inteso come una "rappresentazione centrale" che accompagna e unifica una molteplicità e varietà spaziale e temporale di esperienze.

Il punto di sintesi sembra essere collocato tra coordinate metafisiche, o dove la fisicità raggiunge il più alto grado di rarefazione. Così l'Io si presenta alla coscienza innanzitutto come un punto etereo caratterizzato spazialmente e temporalmente – ed infatti Kant intese lo spazio e il tempo non come oggetti tangibili, bensì come "forme *a priori*" nel senso che nulla, e in primo luogo *noi stessi*, può essere pensato fuori dallo spazio e dal tempo. Per usare una espressione tra il filosofico e il retorico potremmo dire che *noi siamo fatti di spazio e tempo*. Proprio perché l'Io è spazio e tempo, noi possiamo spostarlo ovunque con la nostra fantasia, trasferendolo persino – nel trasporto empatico – nell'interiorità dell'Altro.

E' interessante in questa sede notare che gli stessi moduli cerebrali che processano lo spazio e il tempo (quindi svolgendo anche una funzione importante nella costruzione del *mathematical brain*) – i lobi parietali – contribuiscano anche a *collocare* spazialmente e temporalmente la rappresentazione di noi stessi. l'Io non "abita" in noi, ma è la corretta funzionalità attribuibile ad alcune regioni del cervello a collocarlo "dentro di noi"; oppure, in caso di particolari traumi o disturbi a carico di tali regioni, a collocarlo altrove, come nel caso delle esperienze *OBE* (i "viaggi nell'Aldilà" dei profeti) o *NDE* (*Near-Death Experience*) caratterizzate da una distorta o dislocata percezione della collocazione del proprio corpo nello spazio.

A regioni specifiche dei lobi parietali, in particolare al lobulo inferiore, va ricondotta l'importante fun-

zione della costruzione del *senso del Sé* con il relativo tracciamento del *confine* tra l'Io e l'Altro: un confine che deve essere comunque tracciato affinché sia possibile imputare la *causa* dell'azione (e perciò dell'azione offensiva) alla sfera della volontà dell'altro (20). Da questo tracciamento, nasce e si radicalizza la differenza tra il *Mio* e il *non-Mio* che pertanto ha inizialmente un significato spaziale: un senso dell'appartenenza al Sé che può ampliarsi o deformarsi a dismisura. Infatti il *Mio* ha sempre una estensione che comprende una sfera molto più ampia del semplice contorno del corpo.

In un ipotetico modello evolutivo possiamo immaginare che siano state attivate due complementari strategie in grado di gestire questo tenue confine per evitare che si trasformasse in una frontiera di guerra. Abbiamo innanzitutto un percorso che (storicamente e sul piano della cultura) si sviluppa nella sfera religiosa e che promuove uno stato di coscienza tendente a superare i confini tra l'Io e l'Altro spegnendo la centralità del Sé, ad esempio promuovendo il sentimento della compassione o dissolvendo il Sé in una unione mistica con l'Altro – uno stato di ebbrezza che possiamo comunemente esperire nel rapimento artistico, ma che si accentua soprattutto nel fervore della *preghiera* e dell'esperienza mistica. Questo rapimento estatico (la caduta del confine tra Sé e non-Sé) sotto l'aspetto neurologico è contrassegnato da un *decremento* dell'attività dei lobi parietali. Questo percorso è stato particolarmente esplorato dalla neuroteologia, una nuova disciplina il cui sviluppo è dovuto ad un numero inizialmente ristretto di studiosi tra i quali occupano un posto di primo piano Newberg e D'Aquili, ai quali dobbiamo anche un importante studio sui processi culturali, sul significato sociale e sulla neurobiologia del perdono (21).

La teologia del perdono e la pratica della preghiera si sono incontrati in un processo parallelo di trasformazione della coscienza, contraddistinto dalla spinta dell'individuo a trascendere se stesso – dissolvendo via via la centralità dell'Io, verso lo scioglimento di ogni confine, fino a raggiungere uno stato di "coscienza cosmica" o dell'essere tutto in uno (22). Questa spinta alla depersonalizzazione – in cui si celebra, per così dire, lo *sposalizio* tra il Sé e l'Altro – comporta mutamenti di indirizzo anche sul piano motivazionale, etico e comportamentale con la prevalenza a porre gli altri e i loro bisogni al di sopra del proprio personale interesse.

In questo processo di *empatia assoluta* - o di empatia con l'Assoluto - si produce anche un effetto cognitivo che porta a teorizzare le *assolute ragioni dell'Altro*, con l'iscrizione dell'esistenza umana, compresi gli eventi positivi o negativi che colpiscono l'individuo, in un disegno trascendente a cui è difficile sottrarsi. Nel mondo classico il disegno trascendente poteva essere rappresentato dal *fato* o dal *volere* degli dei. Se l'offesa subita era parte di un disegno superiore, anche l'offensore ne risultava esso stesso vittima. Questa strategia di pensiero concorreva indirettamente a moderare la conflittualità sociale, ancor prima che la teologia del perdono costituisse uno dei principi della pratica cristiana, dove le "assolute ragioni dell'Altro" a cui si è appena accennato, erano le ragioni di un Dio misericordioso che invitava a perdonare ogni colpa a fronte di un atto di pentimento e *sottomissione* - completando in tal modo (proprio attraverso il pentimento) quella rinuncia alla centralità del Sé da cui era partito questo movimento ascetico.

Accanto o in successione a questo primitivo percorso a forte caratterizzazione empatica - e che potremmo definire "negativo" nel senso che tende a superare l'infinita distanza tra l'Io e l'Altro mediante la riduzione *unilaterale* della centralità dell'Io - ne dobbiamo però collocare un altro, che definiremo "positivo", dal momento che al primato assoluto delle ragioni dell'Altro subentra un diverso equilibrio costituito dal *bilanciamento* tra le *ragioni dell'Uno* e le *ragioni dell'Altro*. E' ciò che propriamente intendiamo "età della Ragione" dove il rapporto differenziale tra l'Io e l'Altro si consolida e prende nuova forma attraverso l'elaborazione di concetti aventi un significato "distributivo" e connessi al *senso della misura*. A ciascuno il suo!

I lobi parietali, in particolare il lobo inferiore sull'emisfero sinistro, come già accennato, forniscono (in concorso con ulteriori funzioni esecutive supportate dai lobi frontali) un *set* di risorse che concorrono a formare il nostro *mathematical brain* (23). La domanda è in che misura il potenziamento dei circuiti fronto-parietali che hanno consentito all'intelletto matematico di acquisire una posizione dominante all'interno del nostro sistema cognitivo, abbia contribuito anche a radicare in noi il concetto di *giustizia*. Anche se la morale viene giustamente considerata una sfera autonoma, è però incontestabile che i concetti di "uguaglianza" o di "pro-

porzione" o della "giusta misura" siano categorie elaborate in seno all'intelletto matematico, per cui - vedasi la lezione kantiana! - è assai difficile separare ciò che nella morale è dovuto alla ragione oppure al sentimento.

Il "senso della giustizia" si presenta come un *al-cunché* di *innato* nel singolo individuo, anche se, come nel caso della vendetta personale, soggetto ad abusi e distorsioni. Nel saggio in precedenza citato di Newberg e collaboratori (21) si accenna in particolare all'universale e spontaneo *sentimento di congruenza* che regola i rapporti tra individui in un contesto sociale - lo stesso sentimento che ci fa provare invidia per chi "ha più di noi" e pena per i più miseri e che ci fa sentire *in debito* quando riceviamo un dono o *in credito* dopo aver subito un torto. Non solo, ma se il singolo giunge a recriminare persino se un altro ha goduto di un privilegio oppure se l'offesa e il torto non è arrecato alla propria persona, ciò significa che in tutti gli individui esiste un impulso a ristabilire il principio di congruenza qualora fosse violato non solo sul piano individuale, ma anche sociale.

Sul piano soggettivo e interpersonale, la vendetta e il perdono corrispondono a due modi opposti per ristabilire un *equilibrio* compromesso a seguito di una offesa lesiva del principio di congruenza. Tuttavia il perdono è in grado di produrre benefici sociali superiori, facilmente intuibili dal momento che contribuisce a spegnere focolai di aggressività (che la vendetta invece alimenta) e a rafforzare la coesione di gruppo: un risultato che viene percepito con un senso di piacere, non solo dal soggetto che perdona, il quale si libera del peso del suo risentimento, ma anche dal suo avversario e dai terzi spettatori, perché chiunque è portato a manifestare una disposizione d'animo positiva nei confronti di colui che sa perdonare.

Il perdono e le neuroscienze

Al senso di piacere della vendetta subentra il senso di *sollievo* del perdono. Questa risoluzione di una interna tensione può essere associata alla attivazione del sistema parasimpatico, in contrasto alla attivazione del simpatico organicamente correlata allo stato di *stress* causato dalla tensione aggressiva. Parimenti dovremmo ipotizzare una attivazione modulante dell'emisfero destro sull'emisfero sinistro, dato che (come

accennato in precedenza) l'emisfero sinistro si rivela particolarmente attivo negli stati rabbiosi e aggressivi al punto che possiamo tracciare un parallelismo evolutivo tra asimmetria cerebrale, l'incremento della carica aggressiva negli umani e l'uso esclusivo della mano destra (24) – mano destra che in tal caso sarebbe la prima “arma” che la natura ha fornito agli umani.

Esiste una “razionalità” nel perdono dovuta ai suoi vantaggi in termini personali, sociali e adattativi che è andata ad affermarsi nel corso dell'evoluzione, anche se la ricerca di un vantaggio evolutivo si è presentata alla coscienza dapprincipio sotto forma di un comandamento morale o religioso. Al di là di questo contesto, una delle condizioni per avviare un processo di superamento dello spirito di vendetta e di rappresaglia nasce dalla capacità di riconoscere le eventuali *ragioni* dell'offensore nel compiere il suo gesto, o comunque nel verificare la *sincerità* del suo pentimento e le sue future *buone intenzioni*. Il perdono può essere concesso anche unilateralmente – come nel detto evangelico “Padre perdona loro perché non sanno quello che fanno” – ma sempre sulla base di un giudizio espresso sulla *interiorità* dell'offensore. Anche nei nostri codici viene perdonato, o meglio non punito, colui che si ritiene non abbia le capacità di intendere e volere.

Nel campo delle indagini effettuate in neuroscienze, alla ricerca dei correlati neurologici che supportano i processi mentali del perdono, le esplorazioni dirette o indirette condotte con tecniche di *imaging* sono poche, ma comunque concordano sul fatto che la tendenza al perdono sia associata a variazioni funzionali o di struttura in una serie distribuita di regioni cerebrali connesse, alla elaborazione di *risposte empatiche*, al controllo cognitivo e alla modulazione delle risposte aversive.

Ciò è confermato, in sintesi, da uno studio di H. Li e collaboratori condotto sulla base di soli rilievi morfometrici, da cui risulta che una predisposizione al perdono, riscontrata nei soggetti testati, era associata ad un aumento volumetrico della materia grigia nella *corteccia frontale dorsolaterale*, ad un inferiore indice volumetrico della materia grigia nella regione della corteccia insulare e nel giro frontale inferiore e un più alto volume della materia bianca nel *giro frontale inferiore sinistro*. Quest'ultimo valore in particolare è indicativo di una più efficiente *connettività* con una rete che è parte del sistema dei neuroni-specchio: una costella-

zione neurale che contribuisce in modo determinante a formare le nostre abilità empatiche nel cogliere il senso delle azioni altrui (25).

Citiamo infine la ricerca di E. Ricciardi e collaboratori (26) dai cui esiti riemerge il coinvolgimento di costellazioni neuronali già incontrati lungo il percorso tracciato dal presente *excursus*, con una nuova conferma del ruolo centrale espletato dal fattore empatico, già evidenziato nello studio di H. Li e nella ricerca, in precedenza citata, di Billingsley e Losin (7).

Nello studio di Ricciardi e collaboratori, l'attivazione del precuneo nel *test* di passaggio dallo stato *unforgiveness* allo stato *forgiveness* viene messo in relazione all'avvio del processo di lettura delle intenzioni dell'altro. Questa regione parietale (il precuneo) è implicata in una ampia varietà di funzioni, a dire il vero poco esplorate. Tuttavia, in più sedi viene concordemente ritenuta componente essenziale del più vasto sistema di supporto alla *Teoria della Mente*, dove si ritiene svolgere una funzione propria nel favorire la capacità di rappresentare stati mentali e nella formulazione di giudizi su altre persone. Ad integrazione del quadro di risorse funzionali al contatto empatico, contestualmente alla attivazione del precuneo, i *test* mostrano anche l'attivazione del lobo parietale inferiore, interpretata dagli autori come espressione della spinta ad entrare nello *stato d'animo* altrui, integrando pertanto anche sul piano affettivo la capacità di rappresentare gli stati cognitivi dell'altro.

Infine il processo del perdono comporta la capacità di *riconsiderare l'evento* sia dal punto *emotivo* che *cognitivo* ed è a questo fine che vengono reclutate risorse frontali. In questa complessa operazione emerge il duplice ruolo – a cui abbiamo più volte accennato – della corteccia prefrontale dorsolaterale che si esplica nella moderazione e inibizione della rabbia e del risentimento e contestualmente nella apertura di quegli orizzonti cognitivi e del *ripensamento* che favoriscono il perdono.

Il presente *excursus* – sia riguardo alla riflessione in termini fenomenologici che riguardo ai dettagli tecnici relativi alle esplorazioni con le *neuroimmagini* – assume solo un significato orientativo e non intende proporsi come una teoria o metateoria in grado di raccogliere in un'unica visione i quattro stadi – rabbia, ruminazione, vendetta, perdono – che disegnano un percorso

di sviluppo nel più vasto ambito delle manifestazioni dell'aggressività umana. Relativamente al rapporto tra analisi fenomenologica e neuroscienze, su cui abbiamo particolarmente insistito, dobbiamo innanzitutto ricordare che i dati che provengono dalla esplorazione del cervello si prestano molto spesso ad una difficile interpretazione, oppure presentano quadri contrastanti. Questo ci induce a tener presente che ogni tentativo di sovrapposizione tra neuroscienze e scienze umane va sempre considerato in senso critico al fine di non ricadere in un circolo tutt'altro che virtuoso: la spinta a navigare dentro il cervello nel tentativo di chiarire i nostri concetti, quando invece è la mancanza di chiarezza nei concetti che ci indirizza a cercare nel luogo sbagliato.

Bibliografia

- Panksepp J., Affective neuroscience of the emotional BrainMind: evolutionary perspectives and implications for understanding depression. *Dialogues Clin Neurosci* 2010; 12(4): 533–545
- Anderson C. A., Bushman B. J., Human Aggression. *Annu. Rev. Psychol.* 2002; 53: 27–51
- Lee H. e altri, Scalable control of mounting and attack by Esr1+ neurons in the ventromedial hypothalamus *Nature* 2014; 509: 627–632
- Schiesaro G., Adolescenti violenti? Confinia cefalalgica et neurol. 2018; 28/2: 87-90
- Moor B. G. e altri, Social exclusion and punishment of excluders: neural correlates and developmental trajectories. *Neuroimage*, 2012; 59: 708–717
- J. K. Rilling J. K., Sanfey A.G., The neuroscience of social decision-making. *Annu Rev Psychol.* 2011; 62: 23–4
- Mehta, P. H., Beer J., Neural mechanisms of the testosterone-aggression relation: the role of orbitofrontal cortex. *Journ. Cogn. Neurosci.* 2010; 22(10): 2357–68
- Denson T. F. e altri, The angry brain: neural correlates of angry, angry rumination and aggressive personality. in *Journ Cogn. Neurosci.* 2008; 21/4: 734–44
- Numan R., A Prefrontal-Hippocampal Comparator for Goal-Directed Behavior: The Intentional Self and Episodic Memory. *Front. Behav. Neurosci.* 2015; 9: 323 e segg.
- Dollard J., Doob L., Miller N., Mowrer O., Sears R. Frustration and aggression. CT Yale University Press, New Haven, 1939
- Martin L. L., Tesser A., Ruminative Thoughts. Wyer R. S. (ed. *Advances in social cognition*, vol XI, Lawrence Erlbaum Ass., Mahvah, 1996
- Denson T. F., The multiple system of angry rumination. *Pers. Soc. Psychol. Rev.* 2013; 17: 103 e segg.
- Chester D. S., DeWall C.N., The pleasure of revenge: retaliatory aggression arises from a neural imbalance toward reward. *Social Cognitive and Affective Neurosci.* 2016; 11 (7): 1173–1182
- Lotze M. e altri, Evidence for a different role of the ventral and dorsal medial prefrontal cortex for social reactive aggression: An interactive fMRI study. *Neuroimage.* 2007;34(1):470-8
- Harmon-Jones E., J. Sigelman J., State anger and prefrontal brain activity: evidence that insult-related relative left-prefrontal activation is associated with experienced anger and aggression. *Journ. Pers. Soc. Psychol.* 2001; 80(5):797–803
- Baumgartner T. e altri, Diminishing parochialism in intergroup conflict by disrupting the right temporo-parietal junction. *Soc. Cogn. Affect Neurosci.* 2014; 9(5): 653–60
- J. Billingsley J., Losin E. A. R., The neural system of forgiveness. An Evolutionary Psychological Perspective. *Front. Psychol.* 2017; 10(8): 737 e segg.
- Saxe R., Kanwisher N., People thinking about thinking people: The role of the temporo-parietal junction in “theory of mind”. *NeuroImage.* 2003; 19: 1835–1842
- Taylor J. G., The central role of the parietal lobe in consciousness. *Conscious Cogn.* 2001; 10/3: 379–417
- Farrer C., Frith C. D., Experiencing oneself vs another person as being the cause of an action: the neural correlates of the experience of agency. *Neuroimage*, 2002;15(3): 596–603
- Newberg A. B., D'Aquili E. G., Newberg S. K., Demarici V., The Neuropsychological Correlates of Forgiveness in McCullough E., Pargament K. I., Thoresen C.E. (Ed.) *Forgiveness. Theory, Research, and Practice.* Guilford Press, New York, 2000
- Yaden D. B. e altri, The varieties of self-transcendent experience. *Review of General Psychology* 2017; 21(2): 143–160
- Butterworth B., Walsh V., Neural basis of mathematical Brain. *Current Biology*, 2011 vol. 21 n. 6
- P. Rohlfs J. Ramirez, Aggression and brain asymmetries: a theoretical review, in *Aggression And Violent Behavior* 2006, 1/3: 283-97
- Li H. e altri, Brain Structural Bases of Tendency to Forgive: evidence from a young adults sample using voxel-based morphometry. *Scientific Reports* 2017; 7: art n. 16856
- Ricciardi R. e altri, How the brain heals emotional wounds: The functional neuroanatomy of forgiveness. *Frontiers in Human Neuroscience* 2013: e-journal

L'universo sconosciuto del Sistema Nervoso Autonomo: la Teoria Polivagale

Carmelo Turano^{1,3}, *Caterina Podella*^{2,3} (*)

¹FMH Neurologia e Neurochirurgia, Lugano – Svizzera; ²FMH Neurologia, Lugano – Svizzera; ³Fondazione Turano, Roma
(*) corresponding author: caterinapodella@gmail.com

Riassunto. Il lavoro descrive la Teoria Polivagale di Stephen Porges. In questa teoria viene descritto un ruolo innovativo del Sistema Nervoso Autonomo. Viene evidenziata la funzione del nervo vago nella regolazione comportamentale, con riferimenti al Sistema CAN (Central Autonomic Network). Il Sistema agisce nel “social engagement” come base neuroscientifica dell’apprendimento, permettendo di chiarire in maniera più approfondita aspetti funzionali prima parzialmente in ombra.

Parole chiave: sistema nervoso autonomo; nervo vago; regolazione comportamentale

THE UNKNOWN UNIVERSE OF THE AUTONOMOUS NERVOUS SYSTEM: THE POLYVAGAL THEORY

Abstract. The work describes Stephen Porges’ Polyvagal Theory. This theory describes an innovative role of the autonomous nervous system. The function of the vagus nerve in behavioral regulation is highlighted, with references to the CAN system (Central Autonomic Network). The System acts in “social engagement” as the neuroscientific basis of learning, allowing for more detailed clarification of functional aspects that were previously partially in the shade.

Key words: autonomic nervous system; vagus nerve; behavioral regulation

EL UNIVERSO DESCONOCIDO DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO: LA TEORÍA POLIVAGAL

Resumen. El trabajo describe la Teoría Polivagal de Stephen Porges. Esta teoría describe un papel innovador del sistema nervoso autónomo. Se destaca la función del nervio vago en la regulación del comportamiento, con referencias al sistema CAN (Red Autónoma Central). El Sistema actúa en “compromiso social” como la base neurocientífica del aprendizaje, lo que permite una aclaración más detallada de los aspectos funcionales que antes estaban parcialmente a la sombra.

Palabras clave: sistema nervioso autónomo; nervio vago regulación del comportamiento

Introduzione

Le capacità adattative rispetto all'ambiente, a partire dai mammiferi superiori, nella scala filogenetica, subiscono una nuova inaspettata riorganizzazione sulla base di circuiti neuronali più complessi che collegano le strutture sottocorticali alla corteccia. Tale evoluzione nella filogenetica viene riprodotta nell'ontogenesi del neurosviluppo di un nuovo individuo, nelle diverse fasi di crescita, dal concepimento in avanti.

Nel 1994, un neuroscienziato di Chicago, di nome Porges (1), ha elaborato una interessante teoria che ha ricevuto negli anni, molte conferme neuroscientifiche ed ancora rimane una interessante base interpretativa su come si sono evoluti i sistemi di relazione dell'uomo con l'ambiente e con i suoi simili. Gli studi condotti da Porges hanno a dir poco rivoluzionato la interpretazione della funzione del sistema nervoso vegetativo, fino alla definizione teorica di un sistema nervoso autonomo che autonomo non è, anzi rappresenta la base fisiologica e il primo imprescindibile fondamento di tutto l'universo mentale dell'uomo.

Il Sistema nervoso autonomo è stato sempre considerato come costituito da due sottosistemi in antagonismo tra loro:

il sistema simpatico caratterizzato dal comportamento adattivo del *fly or fight* (fuga o attacco), si attiva durante una situazione di emergenza, è collegato all'attivazione del sistema limbico, si manifesta con rabbia o paura. A livello fisiologico innesca le reazioni cataboliche di produzione di energia. Produce *iperarousal*, accelera la frequenza cardiaca, inibisce la funzione digestiva.

Il parasimpatico ha funzioni anaboliche, permette la digestione, permette l'accumulo, il risparmio e il recupero energetico, riduce la attivazione centrale (*ipoarousal*), riduce la frequenza cardiaca, stimola la risposta immunitaria.

La Teoria polivagale di Porges

La teoria polivagale di Stephen Porges, nell'ambito dello studio del sistema nervoso autonomo, ha rivoluzionato il concetto di antitesi tra sistema simpatico e parasimpatico.

Essa ricava dallo studio dello sviluppo filogenetico del sistema nervoso autonomo la evidenza che il nervo vago, principale componente del sistema vegetativo parasimpatico, non è un unico nervo ma un sistema a doppio senso di comunicazione tra strutture viscerali e cervello.

Il vago, o X nervo cranico, è lunghissimo. Esce dal cranio dal forame giugolare, entra nel torace e poi nell'addome (fig. 1). Sulla base degli studi condotti sul vago, possiamo a ragione dire che è il nervo che re-

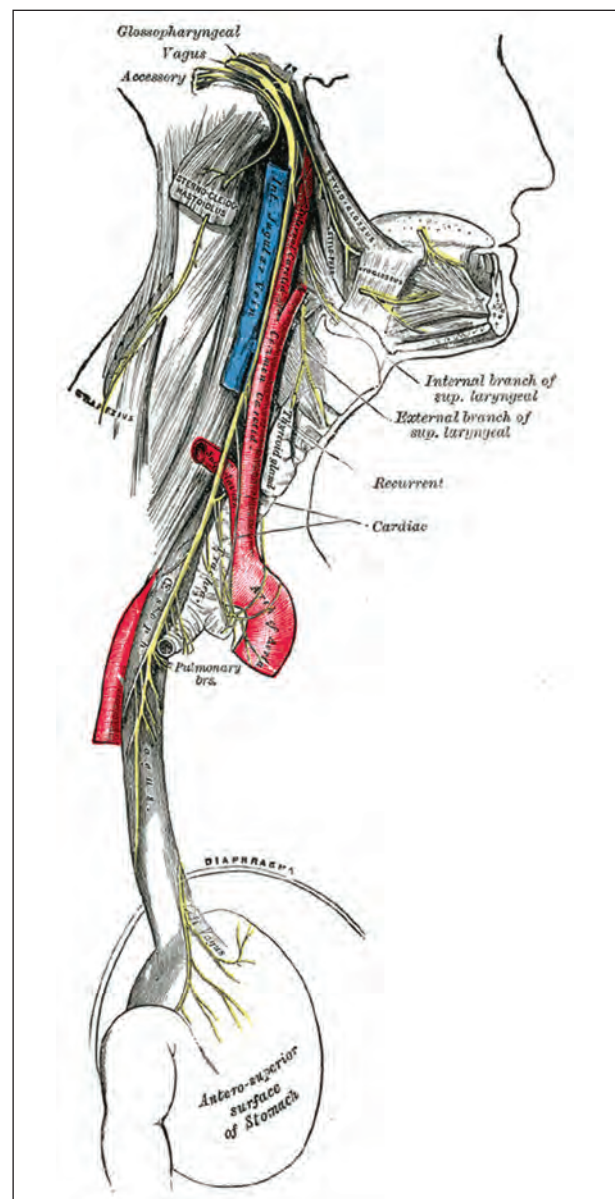


Figura 1. Nervo vago o X nervo cranico. Tratto da (2)

gola la risposta dell'individuo all'ambiente. Porges ha collegato la multiforme azione del vago al concetto di neurocezione. La neurocezione indica il processo neurale che permette la valutazione dei rischi, è la capacità dell'individuo di scandagliare continuamente l'ambiente per valutare la presenza di minacce o pericoli. Permettendo all'individuo di monitorare continuamente i parametri omeostatici e metabolici, determina la capacità di modulare la risposta agli stimoli. Tutto questo avviene grazie alla connessione tra i sistemi neurosensoriali, la memoria comportamentale e la risposta fisiologica di sopravvivenza che nei secoli si è consolidata nelle reazioni di base del simpatico e parasimpatico. Questi meccanismi più o meno automatici, avvengono al di fuori della consapevolezza dell'individuo.

Tuttavia, non è così semplicistico, il vago è ben più complesso che essere l'antagonista del simpatico. Basandosi sulla evidenza che il sistema vagale ha una duplice organizzazione anatomica: il nucleo motore dorsale con fibre efferenti amieliniche e il nucleo ambiguo con fibre efferenti mieliniche (fig. 2), Porges ipotizza che i due nuclei funzionino indipendentemente. Il nucleo dorsovagale, filogeneticamente più antico, si trova nella zona dorso mediale del midollo allungato,

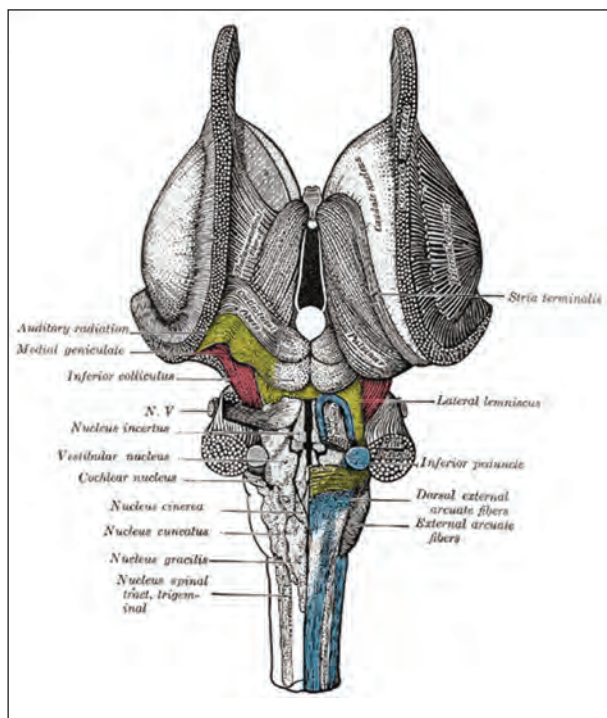


Figura 2. Nuclei vestibolari. Tratto da (2)

va al cuore, al respiro e agli organi sotto diaframmatici, interviene nella digestione, nel riempimento della vescica. In condizioni di pericolo attiva la risposta filogeneticamente più arcaica, tipica dei rettili, il collasso, lo shut down con immobilizzazione immediata ed evitamento passivo fino alla finta morte. Il nucleo ambiguo più recente, è presente solo nei mammiferi superiori, si trova ventralmente nella formazione reticolare del midollo allungato e fa parte della colonna interneuronale del sistema Central Autonomic Network, il CAN, l'insieme dei circuiti neurali che coinvolgono anche il sistema neuro endocrino. Dunque, nei mammiferi avviene l'evoluzione che è una vera e propria rivoluzione. Attraverso la modulazione del CAN possono essere messi in atto comportamenti flessibili e rapidi a rapidi cambiamenti dell'ambiente, finalmente sganciati dal rigido antagonismo orto e para simpatico. Il sistema dorsovagale attiva una risposta automatica, il sistema ventrovagale permette invece una risposta più sofisticata, una risposta flessibile alle diverse situazioni ambientali. Il nucleo ambiguo con le sue fibre mieliniche innerva gli organi sopra diaframmatici, innerva i muscoli della faccia, della faringe, della laringe, dei polmoni, del cuore e consente la espressione delle emozioni attraverso volto, la modulazione della voce e del respiro.

Quando l'individuo registra una situazione di pericolo ambientale non ha dunque solo le due opzioni di immobilizzazione (shut down) del dorsovagale o la mobilitazione simpatica dell'attacco/fuga. La parte mielinizzata del vago, rapida, flessibile, è complessivamente correlata con le espressioni mimiche soprattutto della parte superiore del volto, il tono della voce, che si "comunicano" tra individui e permettono il social engagement, la relazione con l'ambiente e con il proprio simile in maniera modulata cioè con tensione "verso" ma senza caratteristiche di aggressività. Quando l'individuo sente l'ambiente come safe, come sicuro, il sistema nervoso può esplorare l'ambiente senza paura e senza scatenare reazioni di lotta. Questa è la base neuroscientifica dell'apprendimento.

Questi aspetti hanno permesso ai mammiferi superiori il social engagement, i comportamenti di ingaggio sociale e di relazione che consentono anche maggiormente la sopravvivenza, consentendo la permanenza nel gruppo. I mammiferi superiori hanno raggiunto la capacità di relazione e possono infatti vi-

vere in gruppo per migliorare le possibilità di sopravvivenza.

Le funzioni viscerali, d'altra parte, attraverso il CAN, raggiungono la corteccia orbito-frontale, prefrontale mediale, il cingolo, l'amigdala, l'ipotalamo. I circuiti prefrontali sono inibitori e intervengono a ridurre in maniera rapida la aggressività e la paura, se il contesto è considerato sicuro. La corteccia prefrontale inibisce infatti il simpatico attivatore, inclusa la amigdala, e, in ambiente *safe*, permette la relazione, e riduce il ricorso alla risposta fly or fight.

Se il contesto è percepito come minaccioso, l'inibizione diminuisce l'individuo reagisce con i meccanismi di difesa filogeneticamente più antichi, o la mobilitazione simpatica o addirittura, nei casi di profonda e improvvisa paura, l'immobilizzazione dorsovagale.

In condizione di moderato pericolo, parte l'attivazione simpatica continua che porta l'organismo a uno stato di allarme prolungato con ansia cronica per iperattività della amigdala e ridotta funzione di freno dei lobi frontale e prefrontale mediale.

Se l'ambiente viene percepito come sicuro, il sistema simpatico viene frenato e non si attivano i meccanismi di stress cronico che, fortemente catabolici, consumano molta energia. Questo freno vagale, modulando lo stato viscerale, consente di vivere situazioni di performance cognitiva senza che si attivi il circuito dell'amigdala e il tono simpatico.

La possibilità di utilizzare la cognitivtà, ad alto consumo energetico, senza sprecare energia nei meccanismi di rabbia, difesa, aggressività, ha consentito lo sviluppo delle aree corticali associative e in definitiva quella caratteristica, propriamente umana, di sviluppare funzioni cognitive superiori come linguaggio e astrazione.

Il tono vagale cardiaco misurato attraverso la variabilità di frequenza (HRV Heart rate variability) può darci informazioni dell'integrità funzionale del sistema ventrovagale e se esso stia esercitando una corretta modulazione stato emotivo/stato cognitivo.

Il CAN, caratterizzato da risposte modulate, è il collegamento principale viscere cervello, che consente anche esso la attività cognitiva una volta che non si sprechi energia in reazioni di difesa o di fuga. Quando questa azione di freno sul sistema attivatore simpatico non funziona, si riduce l'HRV, la variabilità della frequenza cardiaca. Una maggiore HRV a riposo corri-

sponde a una maggiore capacità di risposta agli stimoli ambientali e una normale risposta emotiva.

La inibizione della risposta di aggressività parte anche dai neuroni GABA ergici del nucleo del tratto solitario con efferenze dirette di tipo inibitorio sul cervello frontale e midollo.

In termini comportamentali, nell'uomo, i circuiti neurali più recenti rispondono per primi, inibendo quelli arcaici, che intervengono quando questi falliscono. I rettili sono animali solitari. I mammiferi per sopravvivere hanno bisogno di relazionarsi.

I rettili e i mammiferi inferiori o promuovono reazioni di attacco/fuga, tramite il simpatico, o innescano lo shut down, l'immobilizzazione, tramite il sistema dorso vagale. Nei mammiferi superiori si è aggiunto il sistema parasimpatico ventrovagale che, già alla nascita, si evidenzia nella interazione di attaccamento madre bambino.

Il bambino, in stato di bisogno fisiologico continuo, se non riesce a sviluppare il sistema ventrovagale attraverso i comportamenti di accudimento e di attaccamento alla madre, spreca tutte le sue energie metaboliche a mantenere lo stato di allerta e riduce l'apporto nutritivo alle aree pregiate della corteccia.

Il sistema ventrovagale permette la inibizione di paura, rabbia, stress, quando si verifichi una neurocezione di minaccia o di bisogno. La mielinizzazione, la crescita e la maturazione del sistema ventrovagale avviene attraverso i comportamenti di accudimento, di cura, di relazione somatica, con la mamma. La relazione è bidirezionale e migliora il tono ventrovagale anche della madre che a sua volta innesca il sistema di inibizione dello stress simpatico e innesca il sistema neuroendocrino di benessere (ossitocina e vasopressina).

L'azione del tono ventrovagale avviene attraverso le espressioni facciali (i muscoli facciali ricevono efferenze del sistema ventrovagale), la modulazione della voce (muscoli faringei e laringei e dell'orecchio medio), la modulazione del respiro e della frequenza cardiaca. Il muscolo stapedio attenua i rumori di bassa frequenza dell'ambiente e migliora la sensibilità uditiva per le frequenze della voce umana.

In definitiva, secondo Porges, i sistemi adattivi alla paura, si evolvono in senso filogenetico e ontogenetico da una risposta di immobilizzazione (morte apparente), mediata dal sistema dorsovagale, a uno stato

di mobilitazione con risposte di attacco/fuga, mediato dall'ortosimpatico, e da uno stato di inibizione della risposta di immobilizzazione con possibilità di relazione ambientale, mediata dal sistema ventrovagale.

Il sistema ventrovagale influenza anche la funzione immunitaria e intestinale. Il collegamento cerebro enterico è bidirezionale (gut-brain axis). Il sistema enterico/cerebrale integra le informazioni provenienti dalle viscere e le veicola alla amigdala, alla corteccia prefrontale mediale. Se il sistema di inibizione della corteccia pre frontale mediale non è sufficiente, lo stress prolungato ha effetti deleteri sulla muscolatura liscia dell'intestino e sulla permeabilità di membrana, con alterazione del microbiota.

Conclusioni

La teoria polivagale, in conclusione, ci permette di dare interpretazioni molto interessanti alle patologie

del comportamento in stati patologici post traumatici o nella patologia autistica.

Inoltre, ci insegna ad apprezzare il valore inestimabile della capacità di relazione che l'essere umano ha sviluppato e che non è basato solo su un atteggiamento filosofico esistenziale ma si basa anche sul corretto funzionamento dell'ingaggio sociale dell'individuo, che può avvenire solo sulla base di sentimenti di accettazione, accudimento, amore.

Bibliografia

1. The Polyvagal Theory. Neurophysiological Foundations of emotions, Attachment, Communication, Self-regulation Stephen W. Porges 1st Ed. 2 (2011), W W Norton & Co Inc Publisher, NY
2. Gray Henry. Anatomy of the Human Body. 1918.

Cervello, Eemicrania e altri Malditesta

Giuseppe Nappi^{1, 2, 3} (*)

¹Direttore Scientifico Emerito dell'Istituto Neurologico «C. Mondino»; ²Sapienza Università di Roma; ³Fondazione CIRNA
(*) corresponding author: giuseppe.nappi@virgilio.it

Riassunto. Secondo lo schema della sua evoluzione *trinitaria*, la struttura del cervello umano rappresenterebbe oggi (*Homo Sapiens*) il risultato di tre cervelli filogeneticamente sovrapposti: *cervello rettile*; *cervello felino*; *terzo cervello* della Linea Homo (all'interno del quale si realizza l'esperienza umana del dolore cefalgico nel campo vasto della Eemicrania e delle Altre Cefalee Primarie). In una quota rilevante della popolazione, il mal di testa appare come una malattia con quadri clinici caratterizzati da attacchi dolorosi ricorrenti, variabili per frequenza, durata, intensità e sintomi associati (comorbidi) della serie viscerale, emozionale-affettiva, comportamentale. E' molto difficile per le persone che soffrono di Cefalea Cronica Comorbida, ancora oggi trovare terapie farmacologiche che portino alla scomparsa definitiva della malattia. Ne è derivata l'ipotesi che, in effetti, si tratti di una malattia multifattoriale, dovuta a un periodico fallimento dei processi di adattamento di fronte alle complesse dinamiche di interazioni tra la Mente e il Corpo, tra la Persona e il Mondo. In questo ambito, le Neuroscienze stanno tentando di esplorare con tecniche interdisciplinari cognitive e di imaging cerebrale, antiche problematiche, tradizionalmente affrontate con gli strumenti della riflessione filosofica e psicologica.

Parole chiave: cefalee comorbide, emicrania quantica, daily living default, dolore innocente, qualia, quadriune brain

BRAIN, MIGRAINE AND OTHER HEADACHES - WHAT IF THE HEADACHE WAS A DETECTOR OF THE EVOLUTIONARY PROCESSES OF THE BRAIN?

Abstract. According to the scheme of its trinitarian evolution, the structure of the human brain would represent (*Homo Sapiens*) the result of three phylogenetically overlapping brains: reptilian brain; feline brain; third brain of the Homo Line (within which the human experience of headache in the vast field of Migraine and Other Primary Headaches is realized). In a significant proportion of the population, headache appears to be a disease with clinical features characterized by recurrent painful attacks, variable in frequency, duration, intensity and associated symptoms (comorbid) of the visceral, emotional-affective, behavioral series. It is very difficult for people who suffer from Comorbid Chronic Headache, still today to find pharmacological therapies that lead to the definitive disappearance of the disease. The hypothesis is that, in fact, it is a multifactorial disease, due to a periodic failure of the adaptation processes in the face of the complex dynamics of interactions between the Mind and the Body, between the Person and the World. In this context, the Neurosciences are attempting to explore with cognitive interdisciplinary cognitive techniques and brain imaging, ancient problems, traditionally faced with the tools of philosophical and psychological reflection.

Key words: comorbid headache, quantum migraine, daily living default, innocent pain, qualia, quadriune brain

CEREBRO, MIGRAÑA Y OTROS DOLOR DE CABEZA - ¿QUÉ PASARÍA SI EL DOLOR DE CABEZA FUERA UN DETECTOR DE LOS PROCESOS EVOLUTIVOS DEL CEREBRO?

Resumen. De acuerdo con el esquema de su evolución trinitaria, la estructura del cerebro humano representaría (*Homo Sapiens*) el resultado de tres cerebros que se superponen filogenéticamente: cerebro reptiliano; cerebro felino tercer cerebro de la línea Homo (dentro del cual se realiza la experiencia humana de dolor de cabeza en el vasto campo de la migraña y otros dolores de cabeza primarios). En una proporción significativa de la población, el dolor de cabeza parece ser una enfermedad con características clínicas caracterizadas por ataques dolorosos recurrentes, variables en frecuencia, duración, intensidad y síntomas asociados (comórbidos) de la serie visceral, emocional-afectiva, conductual. Es muy difícil para las personas que sufren de cefalea crónica comórbida, aún hoy en día encontrar terapias farmacológicas que conduzcan a la desaparición definitiva de la enfermedad. La hipótesis es que, de hecho, es una enfermedad multifactorial, debido a un fallo periódico de los procesos de adaptación frente a la compleja dinámica de las interacciones entre la Mente y el Cuerpo, entre la Persona y el Mundo. En este contexto, las Neurociencias están intentando explorar con técnicas interdisciplinarias cognitivas y de imágenes cerebrales, problemas antiguos, tradicionalmente enfrentados con las herramientas de reflexión filosófica y psicológica.

Palabras clave: dolor de cabeza comórbido, migraña cuántica, vida diaria predeterminada, dolor inocente, qualia, cerebro cuadriune

Bibliografía

1. PD MacLean, *The Triune Brain in Evolution*, Springer Science & Business Media, 1990.
2. GM Edelman. *Seconda natura. Scienza del cervello e coscienza umana*. Raffaello Cortina Editore, Milano 2007.
3. D Kernick, P Goadsby. *Headache. A practical Manual*. Oxford University Press, 2009.
4. G Nappi, PG Milanesi. *Innocent pain: the experience of pain in metaphysics, phenomenology and neurophilosophy*, *Functional Neurology*, 2009; 24(3): 119-120.
5. Giuseppe Nappi, Pier Giuseppe Milanesi, *Verso il quarto cervello*, in "Il Giornale di Socrate al Caffè", 2012, n. 81
6. Pier Giuseppe Milanesi, *La nascita di Atena. Cefalee sulla via del cielo* in *Confinia Cephalalgica*, 2012, XXI (1).

Sitografia

7. L. Robbins, C. Leith, *Chaos (Nonlinear Dynamics) and Migraine*, Volume 10 #4: in <https://www.practicalpainmanagement.com/pain/headache/migraine/chaos-nonlinear-dynamics-migraine>, consultato il 2 05 2019.

L'eredità di Antonio Scarpa nelle scienze neurologiche

Maria Carla Garbarino

Università di Pavia, Sistema Museale di Ateneo, Museo per la Storia dell'Università

Riassunto. Antonio Scarpa, uno dei maggiori anatomisti italiani tra il XVIII e il XIX secolo, dedicò agli studi neuroanatomici alcune importanti opere corredate da splendide tavole. La sua eredità ancora sopravvive nella terminologia tradizionale, mentre la sua personalità è ricordata in un ritratto quasi leggendario non privo di chiaroscuri, tramandato da generazioni di studenti dell'Università di Pavia.

Parole chiave: Antonio Scarpa, ganglio di Scarpa, neuroanatomia, nervi del cuore, nervo nasopalatino

ANTONIO SCARPA'S LEGACY IN NEUROLOGICAL SCIENCES

Abstract. Antonio Scarpa, one of the greatest Italian anatomists between the eighteenth and nineteenth centuries, dedicated to the neuroanatomical studies some important works accompanied by beautiful callographic tables. His legacy still survives in traditional terminology, while his personality is remembered in an almost legendary portrait not without light and shade, handed down by generations of students of the University of Pavia.

Key words: Antonio Scarpa, Scarpa's ganglion, neuroanatomy, cardiac nerves, nasopalatine nerve

EL LEGADO DE ANTONIO SCARPA EN LAS CIENCIAS NEUROLÓGICAS

Resumen. Antonio Scarpa, uno de los mayores anatomistas italianos entre el XVIII y el XIX siglo, dedicó a los estudios neuroanatómicos algunas importantes obras enriquecidas de maravillosas ilustraciones. Su herencia sobrevive en la terminología tradicional, mientras su personalidad se recuerda casi de manera legendaria en un retrato, que no falta de claroscuros, y que se trasmite de generaciones de estudiantes de la Universidad de Pavia

Palabras clave: Antonio Scarpa, ganglio de Scarpa, neuroanatomia, nervios del corazón, nervo nasopalatino

Ganglio di Scarpa - ganglio spinale situato nell'orocchio interno - e *grande nervo cardiaco di Scarpa* - nervo simpatico che origina dal ganglio cervicale medio e concorre alla formazione del plesso cardiaco - sono due definizioni che ricordano, nella tradizionale terminologia neuroanatomica, le ricerche del medico e chirurgo vicentino Antonio Scarpa, uno dei maggiori anatomisti italiani tra XVIII e XIX secolo, laureatosi a Padova nel 1770 e in seguito docente nelle Università di Modena e poi di Pavia. Testimonianza materiale del risultato dei suoi studi sul sistema nervoso sono inoltre

le splendide incisioni calcografiche del grande volume in folio pubblicato a Pavia nel 1794 (22) - le *Tabulae neurologicae* - realizzate da Faustino Anderloni su disegno dello stesso Scarpa, che costituiscono delle vere e proprie sintesi di arte e scienza, nelle quali la precisa descrizione del corpo umano si coniuga con la rappresentazione quasi idealizzata della sua bellezza.

Antonio Scarpa (3, 5, 7, 9, 10, 11, 12, 15, 24) era nato nel 1752 a Motta di Livenza, nel vicentino, in una famiglia di commercianti abbastanza agiata ed era stato avviato agli studi dallo zio paterno, sacerdote. A

quattordici anni si era iscritto all'Università di Padova, facendosi ben presto apprezzare da Giambattista Morgagni. Dopo la morte di quest'ultimo, si spostò a Modena, per ricoprire la cattedra di anatomia. Lì Scarpa, poco più che ventenne, cominciò a tenere lezioni sempre più affollate e si fece promotore della costruzione di un nuovo teatro anatomico. Cominciava intanto a pubblicare i primi lavori scientifici. Nel 1772 riprendeva in qualche modo gli studi del suo maestro sull'organo dell'udito, approfondendo però le indagini relative alle parti molli dell'orecchio medio e interno (16). Pochi anni dopo, nel 1779 e nel 1785, Scarpa diede alle stampe una nuova opera in due volumi, su gangli e plessi nervosi (17, 18). In questi lavori, che contenevano ricerche e descrizioni poi riprese e approfondite nel 1789 (21), quando Scarpa, ormai famoso, già insegnava a Pavia, l'anatomista descrisse con grande precisione il timpano secondario, il labirinto osseo e quello membranoso, l'endolinfa, i condotti membranosi semicirculari, il sacculo e l'orticolo. Seguì il decorso del nervo acustico e vide che esso si divide in due rami, uno dei quali si rigonfia in un ganglio, il *ganglio di Scarpa*, appunto, dal quale partono quattro nervi, diretti all'orticolo e ai canali semicirculari. Studiò inoltre l'organo dell'olfatto, in diversi animali e nell'uomo, descrivendo il nervo nasopalatino, che nel corso del XIX secolo fu anche indicato come *nervo nasopalatino di Scarpa*, benché le osservazioni di Scarpa fossero state precedute da quelle di Domenico Cotugno (24) e di Galeno (23).

Il giovane e ambizioso professore cercava inoltre di completare la sua formazione ottenendo il permesso, nel 1781, di compiere un viaggio scientifico in Francia, Olanda e Inghilterra. Durante il soggiorno a Parigi ebbe modo di perfezionarsi nella chirurgia, lavorando con celeberrimi professionisti, tra i quali il litotomista Jean Baseilhac, più noto come Frère Côme e l'oculista Michel Jean Baptiste Wenzel, esperto nell'operazione della cataratta. Incontrò poi il famoso anatomista Feliz Vicq d'Azyr, al quale mostrò alcuni dei suoi schizzi. Ancora oggi al Museo per la Storia dell'Università di Pavia, sono conservati dei disegni che rappresentano il decorso del nervo nasopalatino sui quali è apposta una nota manoscritta di apprezzamento del medico francese. Scarpa ebbe inoltre modo di partecipare alle sedute della R. Società di medicina. In città era intanto

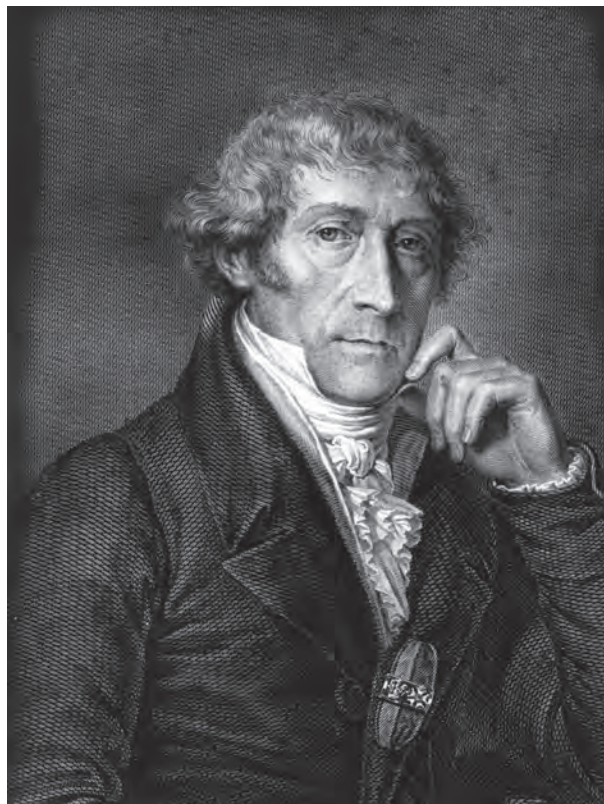


Figura 1. Ritratto di Antonio Scarpa.

giunto, in incognito, l'Imperatore Giuseppe II, accompagnato dal suo chirurgo personale, Giovanni Alessandro Brambilla, originario del Pavese che sollecitò la chiamata di Scarpa nella città sul Ticino, ansioso di procurare nuovi e valenti professori all'Università di Pavia, in quegli anni sottoposta ai profondi interventi di riforma che la stavano rendendo un centro di avanguardia in Europa.

Dopo un lungo soggiorno a Londra per formarsi alla scuola dei fratelli William e John Hunter, Scarpa rientrò così a Modena solo per poco più di un anno, per trasferirsi poi nella nuova sede.

A Pavia, nella sua lezione inaugurale dedicata a Brambilla (19), l'ancor giovane anatomista sottolineò l'impostazione pratica dell'insegnamento che avrebbe in futuro tenuto e lo stretto legame tra morfologia e chirurgia. Docente di anatomia e operazioni chirurgiche, divenne direttore del museo anatomico, arricchendo la collezione ereditata dal suo predecessore, Giacomo Rezia, con straordinarie preparazioni naturali e bellissimi modelli in cera che illustravano nel comples-

so l'anatomia umana normale, così come quella patologica e quella comparata (6, 13).

Accanto al Museo, nel 1785, venne inaugurato il nuovo teatro anatomico, progettato da Leopoldo Pollack con suggerimenti dello stesso Scarpa.

A Pavia, l'anatomista proseguì le sue ricerche sul sistema nervoso pubblicando un nuovo lavoro negli atti dell'Accademia Josephina di Vienna (20) e, qualche anno più tardi, il volume dedicato all'innervazione del cuore, dichiarando esplicitamente il suo proposito di riprendere una questione lungamente dibattuta, nella quale, osservava, ancora di recente era stata espressa l'opinione che il cuore fosse «un viscere stupido ed insensibile», gettando finalmente sull'argomento un qualche lume, frutto della sua assidua attività di dissettore impegnato «ad investigare i nervi del cuore più e più volte ed in gran numero di cadaveri umani». Ancora recentemente si erano osservati nervi che accompagnano le arterie coronarie ma lo studioso in questione, Johann Bernhard Jacob Behrends, aveva concluso, nel 1793, che i «predetti nervi cardiaci fossero unicamente creati per le arterie coronarie, e che per conseguenza fosse il cuore privo di nervi». In polemica con questa opinione, Scarpa aveva dimostrato nelle sette tavole delle *Tabulae neurologicae*, cinque delle quali dedicate all'anatomia umana e due all'anatomia comparata, che i nervi osservati si connettono direttamente alle fibre del muscolo cardiaco (22).

Scarpa si dedicò a numerosi altri temi e pubblicò lavori dedicati all'anatomia patologica, alla chirurgia degli occhi, a metodi per correggere deformità congenite (come i piedi torti dei fanciulli), alla formazione e al trattamento degli aneurismi e delle ernie (3, 15).

Fu un abile e noto chirurgo, a dispetto della velenosa osservazione del collega Lazzaro Spallanzani che sarcasticamente osservava come molti dei pazienti operati da Scarpa andassero «felicemente alla gloria del Paradiso» (8), mostrando come il brillante ambiente pavese dell'ultimo quarto del XVIII secolo non fosse certo privo di rivalità e inimicizie. Ottimi furono invece i rapporti di Scarpa con un altro collega, Alessandro Volta, col quale compì, nel 1784, un viaggio a Vienna e poi negli Stati tedeschi, toccando Dresda, Berlino, Hannover, Gottinga, Augusta e Monaco.

A Pavia Scarpa seppe guadagnarsi una posizione di grande potere. Nel 1788 fu posto alla guida, insieme

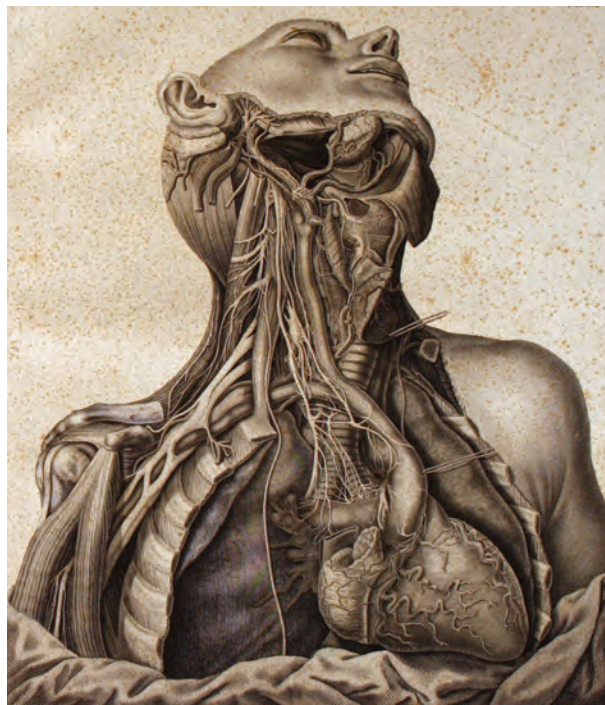


Figura 2. Una delle tavole calcografiche delle *Tabulae neurologicae*.

al clinico Johann Peter Frank, del Direttorio medico-chirurgico, preposto al controllo delle professioni sanitarie e dell'igiene pubblica. All'Università fu più volte rettore tra il 1797 e il 1807, preside della facoltà di medicina, direttore degli studi medici, destreggiandosi attraverso i drammatici cambiamenti politici che toccarono Pavia e il suo Ateneo tra la fine del XVIII e i primi trent'anni del XIX secolo. Influenzò per un quarantennio l'attribuzione delle cattedre mediche, facendole assegnare agli allievi che più stimava: tra questi vanno ricordati Bartolomeo Panizza, Carlo Cairoli e Luigi Porta. L'impegno profuso a favore del modenese Giuseppe Jacopi, che ottenne prima ancora della laurea la cattedra di fisiologia, e il profondo dolore manifestato da Scarpa per la prematura morte del giovane, nel 1813, fece sì che si diffondesse la notizia che questi fosse in realtà un figlio naturale dell'anatomista (11, 24).

Fu questa una delle tante dicerie che si stratificarono intorno alla figura di Scarpa, da una generazione all'altra di studenti di medicina (12).

Scarpa venne descritto come un uomo altero, gelido, avaro fino ad essere addirittura indecoroso nella sua persona, crudele e impietoso, implacabile con i nemi-

ci. Questo ritratto inquietante va forse oggi ridimensionato. Scarpa fu certamente un uomo poco incline all'indulgenza, indipendente e solitario. Durante la lunga malattia che precedette la sua morte, il 31 ottobre 1832, fu assistito soltanto da due allievi, Cairoli e Panizza. Scriveva infatti quest'ultimo alla cognata Nina: «ho la soddisfazione di usare quell'assistenza che merita un tanto uomo [...] il quale benché sì grande, benché da tutti onorato, e che molti professori devono a lui il suo stato [...] ora [...] tutti l'hanno abbandonato, e si trova in mezzo ai servi» (14, 25). Tuttavia alcune affermazioni, ben più lusinghiere, dei pochi che gli furono vicini, ma anche il suo profondo attaccamento al lavoro, l'impegno instancabile a favore dell'Ateneo, la protezione esercitata sui suoi allievi in anni certamente turbolenti tra dominazione austriaca e francese, il lavoro profuso nella creazione di una scuola anatomica che fiorì anche dopo la sua morte lasciano pensare che quest'uomo austero e sarcastico sia stato vittima di una tradizione orale pittoresca e ingenerosa. Il suo cadavere fu sottoposto ad autopsia e vennero preparati per il museo anatomico la maggior parte dei visceri, i reni, gli indici e la prima falange dei pollici. La testa, conservata in alcol, fu inizialmente nascosta e in seguito consegnata a Panizza, suo successore alla cattedra di anatomia e alla direzione del museo. Oggi è custodita al Museo per la storia dell'Università (2).

Bibliografia

1. Canalis, R.F., Mira, E., Bonandrini, L., Hinojosa, R. Antonio Scarpa and the discovery of the membranous inner ear. *Otol. Neurotol.* 2001; 22:105-112.
2. Cani, V., Garbarino, M.C. (2017) La testa di Antonio Scarpa. In *Almum Studium Papiense*, a c. di D. Mantovani. II.2. Cisalpino-Monduzzi. Milano, pp. 861-862.
3. Cani, V., Garbarino, M.C. Scarpa, Antonio. *Dizionario Biografico degli Italiani*, Volume 91 (2018).
4. Cani, V., Mazzarello, P. La difficile docenza pavese di Vincenzo Malacarne. *Bulletin de la Société d'Histoire et d'Épistémologie des Sciences de la Vie*, 24 (2017), n. 2: 153-162.
5. Fye, W.B. Antonio Scarpa. *Clin. Cardiol.* 20 (1997): 411-412.
6. Garbarino C., Cani V., Maretti S., Mazzarello P., Poesia e teratologia: l'invito a Lesbia Cidonia di Lorenzo Mascheroni nei preparati anatomici. *Medicina nei Secoli* 27 (2015): 601-614.
7. Grzybowski A., Sak, J. Antonio Scarpa (1752-1832). *J Neurol.* 2013 Feb; 260(2): 695-696.
8. Mazzarello P. (2004) *Costantinopoli 1786: la congiura e la beffa. L'intrigo Spallanzani*. Bollati Boringhieri. Torino.
9. Mazzarello, P., Cani, V. (2015) La medicina nel Settecento. In *Almum Studium Papiense*, a c. di D. Mantovani. II.1. Cisalpino-Monduzzi. Milano, pp. 259-290.
10. Mazzarello, P., Garbarino, M.C. (2015) La Facoltà di medicina dal 1796 al 1814. In *Almum Studium Papiense*, a c. di D. Mantovani. II.1. Cisalpino-Monduzzi. Milano, pp. 571-600.
11. Mazzarello, P., Garbarino, M.C. (2017) La Facoltà di medicina dal 1814 al 1859. In *Almum Studium Papiense*, a c. di D. Mantovani. II.2. Cisalpino-Monduzzi. Milano, pp. 835-860.
12. Monti, A. (1927) *La figura di A. S. nella storia della scienza e nelle fortune dell'Università di Pavia*. Istituto Pavese di Arti Grafiche. Pavia.
13. Monza F. (2006) *Anatomia in posa. Il Museo anatomico di Pavia dal 18. al 20. secolo*. Cisalpino. Milano.
14. Panizza B. (1910) *Lettere del prof. Bartolomeo Panizza quale appendice alla sua biografia prodotta dal dott. Andrea Verga*. Stab. tipografico G. Rumor Vicenza.
15. Porro, A. Antonio Scarpa (1752-1832). Parte I. Lo scienziato. *La Nuova Castella. Rivista liventina di cultura*, 2017, n. 1: 25-34.
16. Scarpa A. (1772) *De structura fenestrae rotundae auris, et de tympano secundario anatomicae observationes*. Apud societatem typographicam. Mutinae.
17. Scarpa A. (1779) *Anatomicarum annotationum. Liber primus: De nervorum gangliis et plexibus. Typis haeredum Bartholomaei Soliani impressorum ducalium*. Mutinae.
18. Scarpa A. (1785) *Anatomicarum annotationum. Liber secundus: De organo olfactus praecipuo, deque nervis nasalibus interioribus e pari quinto nervorum cerebri*. Typis r. & i. Monasterii S. Salvatoris. Ticini Regii.
19. Scarpa, A. (1783) *Oratio de promovendis anatomicarum administrationum rationibus ad tyrones*. Typis R. & I. Monasterii S. Salvatoris. Pavia.
20. Scarpa, A. (1788) *De nervo spinali ad octavum cerebri accessorio commentarius*. *Atti dell'Accademia Josephina*. 1788, t. 1: 337-361.
21. Scarpa A. (1789) *Anatomicae disquisitiones de auditu et olfactu*. In *Typographeo Petri Galeatii*. Ticini.
22. Scarpa, A. (1794) *Tabulae neurologicae ad illustrandam Historiam Anatomicam cardiacorum nervorum, noni nervorum cerebri, glossopharyngaei, et pharyngaei ex octavo cerebri*. Apud Balthassarem Comini. Ticini. Trad. it. in *Opere del cav. Antonio Scarpa. Tip. e calcografia della Speranza*. Firenze, 1836-1838.
23. Swanson, L. W. (2015) *Neuroanatomical terminology. A lexicon of classical origins and historical foundations*. Oxford University Press. Oxford.
24. *Un grande medico del passato. Antonio Scarpa*. Lyon's club Oderzo. Motta di Livenza, 1968.
25. Verga, A. (1908) *Sulla vita e sugli scritti di Bartolomeo Panizza*. Tip. Cooperativa. Pavia.

A novel guitar string-like coronary stent method for cerebral aneurysms

Mark Christopher Arokiaraj

Pondicherry institute of Medical Sciences, India

Abstract. *Aims:* To investigate a novel method of stenting using coronary stents for cerebral aneurysms, and to evaluate its performance in a cerebral aneurysm model. *Methods:* The cerebral aneurysm model, which was a viscoelastic model with 3 aneurysms, was investigated. These models had large saccular aneurysms (10 to 12 mm) with an aneurysm entry profile of 3 to 4 mm. Coronary stents (balloon mounted) were used to stent the main artery harbouring the aneurysms. The stents were placed across the mouth of the aneurysms. After placement of the first stent another stent was deployed inside the first stent. The aneurysms were connected to the pressure transducers, which can measure pressure difference across the stent, and the pressure in the main vessel was measured using another transducer. The stents had a strut thickness of about 110 μm . Twenty beats were recorded before stenting and after each stenting in the aneurysms. Average of twenty beats were recorded in one single beat with pressures and time. *Results:* The coronary stents could be deployed across the mouth of the aneurysms. A reduction in the negative peaks was observed after stenting main vessel harbouring the aneurysm. Also, the pressure correlation showed a significant hysteresis in the pressure levels after stenting. By mass-energy equivalence principle, a reduction in energy could lead to reduction in the mass or the size of the aneurysm. Between one and two stents at the mouth of the aneurysm, based on the pressure gradients and the pressure correlation analysis, there were no significant changes. *Conclusion:* There is potential for novel stent method using coronary stents in the treatment of cerebral aneurysm.

Key words: cerebral aneurysms, angioplasty, flow diverter, stent

UN NUOVO METODO DI STENT CORONARICO SIMILE A UNA CORDA PER ANEURISMI CEREBRALI

Riassunto. *Finalità:* Per indagare su un nuovo metodo di stent utilizzando gli stent coronarici per aneurismi cerebrali e per valutare le sue prestazioni in un modello di aneurisma cerebrale. *Metodi:* È stato studiato il modello di aneurisma cerebrale, che era un modello viscoelastico con 3 aneurismi. Questi modelli presentavano grandi aneurismi sacculari (da 10 a 12 mm) con un profilo di entrata aneurisma da 3 a 4 mm. Stent coronarici (montati su palloncini) sono stati utilizzati per stent l'arteria principale che ospita gli aneurismi. Gli stent sono stati posizionati attraverso la bocca degli aneurismi. Dopo il posizionamento del primo stent è stato distribuito un altro stent all'interno del primo stent. Gli aneurismi erano collegati ai trasduttori di pressione, che possono misurare la differenza di pressione attraverso lo stent e la pressione nel vaso principale è stata misurata usando un altro trasduttore. Gli stent avevano uno spessore del puntone di circa 110 μm . Venti battiti sono stati registrati prima dello stent e dopo ogni stent negli aneurismi. La media di venti battiti è stata registrata in un singolo battito con pressioni e tempo. *Risultati:* Gli stent coronarici potrebbero essere distribuiti attraverso la bocca degli aneurismi. Una riduzione dei picchi negativi è stata osservata dopo l'impianto di stent che ospita l'aneurisma. Inoltre, la correlazione di pressione ha mostrato un'isteresi significativa nei livelli di pressione dopo lo stent. Con il principio di equivalenza massa-energia, una riduzione di energia potrebbe portare alla riduzione della massa o della dimensione dell'aneurisma. Tra uno e due stent alla bocca

dell'aneurisma, in base ai gradienti di pressione e all'analisi della correlazione di pressione, non si sono verificati cambiamenti significativi. *Conclusioni:* Esiste la possibilità di un nuovo metodo di stent che utilizza stent coronarici nel trattamento dell'aneurisma cerebrale.

Parole chiave: aneurismi cerebrali, angioplastica, deviatore di flusso, stent

UNE NOUVELLE MÉTHODE DE STENT CORONAIRE SEMBLABLE À UNE CORDE DE GUITARE POUR LES ANÉVRISMES CÉRÉBRAUX

Résumé. *Objectifs:* Étudier une nouvelle méthode de pose d'endoprothèse vasculaire utilisant des endoprothèses coronaires pour les anévrismes cérébraux et évaluer ses performances dans un modèle d'anévrisme cérébral. *Les méthodes:* Le modèle d'anévrisme cérébral, qui était un modèle viscoélastique avec 3 anévrismes, a été étudié. Ces modèles avaient de grands anévrismes sacculaires (10 à 12 mm) avec un profil d'entrée de l'anévrisme de 3 à 4 mm. Des endoprothèses coronaires (montées sur ballon) ont été utilisées pour enduire l'artère principale abritant les anévrismes. Les stents ont été placés en travers de la bouche des anévrismes. Après la mise en place du premier stent, un autre stent a été déployé à l'intérieur du premier. Les anévrismes ont été connectés aux transducteurs de pression, qui peuvent mesurer la différence de pression à travers le stent, et la pression dans le vaisseau principal a été mesurée à l'aide d'un autre transducteur. Les stents avaient une épaisseur de jambe de 110 µm environ. Vingt battements ont été enregistrés avant le stenting et après chaque stenting dans les anévrismes. Une moyenne de vingt battements ont été enregistrés en un seul battement avec des pressions et du temps. *Résultats:* Les stents coronaires pourraient être déployés à travers la bouche des anévrismes. Une réduction des pics négatifs a été observée après la mise en place du vaisseau principal hébergeant l'anévrisme. En outre, la corrélation de pression a montré une hystérésis importante dans les niveaux de pression après la pose d'un stent. Selon le principe d'équivalence masse-énergie, une réduction de l'énergie pourrait entraîner une réduction de la masse ou de la taille de l'anévrisme. Entre un et deux stents à la bouche de l'anévrisme, sur la base des gradients de pression et de l'analyse de corrélation de pression, aucun changement significatif n'a été observé. *Conclusion:* Il existe un potentiel pour une nouvelle méthode de stent utilisant des stents coronaires dans le traitement de l'anévrisme cérébral.

Mots-clés: anévrismes cérébraux, angioplastie, déviateur de flux, stent

Introduction

Cerebral aneurysms are common in clinical practice (1-3). Autopsy studies show an incidence of about 1 to 5% in general population (2). The disease has a common prevalence spread across all age groups (4). Angiographic studies report a prevalence of about 0.65%(5), whereas MRI studies report an incidence of 3 to 5% (6, 7). Also, the estimated incidence of rupture by these aneurysms yielding subarachnoid haemorrhage is about 1/10,000 cases with an incidence of 27,000 cases/yr. in the US alone (2). The rupture rates vary based on the size of the aneurysms (3). The risk of rupture is largely based on the size of the aneurysms with a risk varying from 2.5% for aneurysms less than

7 mm and >50% for aneurysms >25 mm. Women and hypertension have increased the risk of rupture (8). Patient-age inversely and cigarette-smoking correlate with aneurysm risk (9). There is a tendency for familial clustering of these aneurysms (10). The mean observed the one-year risk of rupture was 1.4%. The Finnish and Japanese have 3 to 6 times higher risk of rupture (11).

Rupture of these aneurysms leads to subarachnoid haemorrhages, which often result in high mortality and morbidity. Patients with ruptured aneurysms are usually moribund, and their recovery is also slower. The rupture of these aneurysms is directly related to the size of the aneurysms though ruptures are also seen in smaller aneurysms. Controversy exists regarding the management of this disease (12). At present surgical clipping

and endovascular treatment methods are available for therapy (13, 14). Surgical clipping is associated with similar complications in comparison to endovascular methods by studies (15, 16). At present, endovascular coiling and flow diversion stents are commonly used methods of treatment (14). Coiling requires high technical expertise and precision. Endovascular coiling is associated with 7.8% of peri-procedural morbidity and 2% mortality, which is predominantly due to thromboembolic complications. Balloon associated coiling is associated with 9.8% morbidity and 4% mortality. The stent-assisted coiling is associated with 19% peri-procedural complications and 2% mortality. The other option available is multi-layered flow diversion stents (17-23). These stents are multi-layered the trackability is difficult, and the stents are expensive. Also due to their multi-layered build, the cerebral perforators could be occluded during and after deployment and also the restenosis rates are higher. Early and late thromboembolic complications are higher, and these devices have a morbidity rate of 4% and mortality rate of about 4% and overall complication rates of about 16 to 19%. The technical failure rate is about 10% for these devices, and they are usually deployed with 8F sheath through groin puncture. Hence, in this study a single-layered drug-eluting coronary stents were used to evaluate its performance in cerebral aneurysm models, which could be used in 6F femoral sheaths.

Methods

Aneurysm model

Coronary aneurysm model was procured from Elastrat, Geneva, Switzerland. The aneurysm model used in the study is shown in the figure 1. The aneurysm sizes were given in the figure. The experimental set-up of the aneurysms and the cerebral vessel model is shown in figure 2. Six coronary stents (cobalt chromium drug eluting) were selected, and they were planned to deploy in the across the mouth of an aneurysm. The aneurysms were further modified for pressure measurements. Hence, custom-made attachments were made on the wall of the aneurysms for pressure measurements. Pressure probes were placed in the main

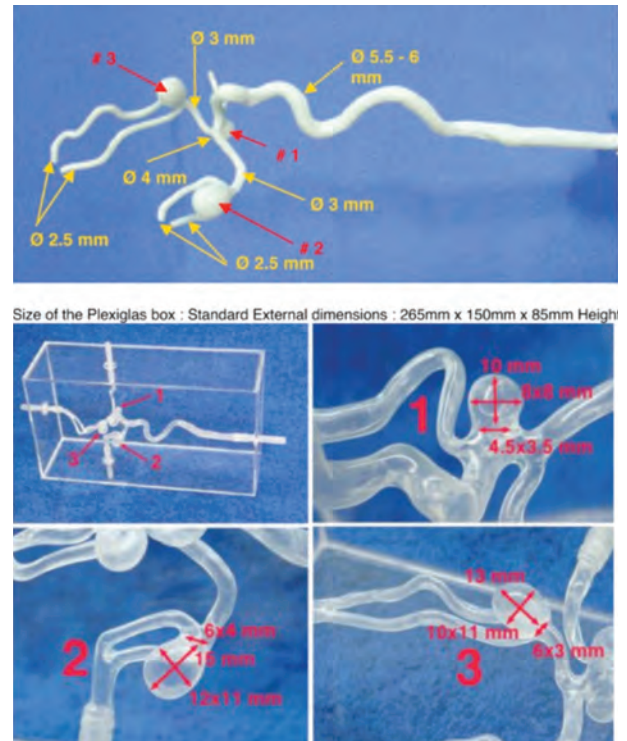


Figure 1. Aneurysm model with dimensions and cerebral arteries



Figure 2. Shows experimental setup used in the study.

vessel. Also, the other side of the pressure transducer was connected to the pressure probe from the aneurysm wall. The model was connected to the continuous pulsatile flow system with a frequency of 72 beats /min.

Right internal carotid artery model including three aneurysm models (Elastrat) was inserted in the simplified pulsatile flow test bench. This tester allows simulating pressure and flow waveforms that approximate physiological conditions. A servo-control data system (Compact DAQ including voltage IO modules - National Instrument) ensured the repeatability of flow monitoring, and of pressure measurements. Gear pump allowed the pulsatile flow in the circuit.

The test consists in evaluating the pressures in aneurysm models under defined physiological flow condition before and after stent deployment at aneurysm inflow orifice. The flow condition was tuned. The pressures in artery model and aneurysm are recorded with a 500 Hz frequency using numerical data acquisition system (Compact DAQ - National Instrument). Then two stents were successively positioned and deployed in front of aneurysm inflow orifice sequentially, and the pressures in artery model and aneurysm were recorded a second time after deployment of the second stent. The instantaneous pressure waveforms were

measured and stored 20 times from consecutive cycles. The mean of the cycles was taken and projected into one beat. The test and the pressure circuit used in the study are shown in figure 3.

This procedure was applied to each aneurysm model. Devices were prepared in compliance with preparation operating procedure OLE0916 (Protomedlabs). Prior testing, pressure catheter calibration is performed according to the operating procedure OLE0506 (Protomedlabs). All tests are done following the trial operating procedure OLE1506. Control of bias was done for pressure measurements (accuracy of ± 2 mmHg) and temperature regulation ($\pm 2^\circ\text{C}$). While recording the pressures the pressure load was increased from (systolic/diastolic) 120/80 mmHg to 190/110 mmHg and this sequence was maintained in all the nine recordings accurately.

Stent Deployment

The stents were deployed abutting the mouth of the aneurysm. The disposition of the stents appeared like the 'guitar-strings' across the aneurysm. The stents were taken over the 014 BMW wires and were deployed across the aneurysm mouth at balloon infla-

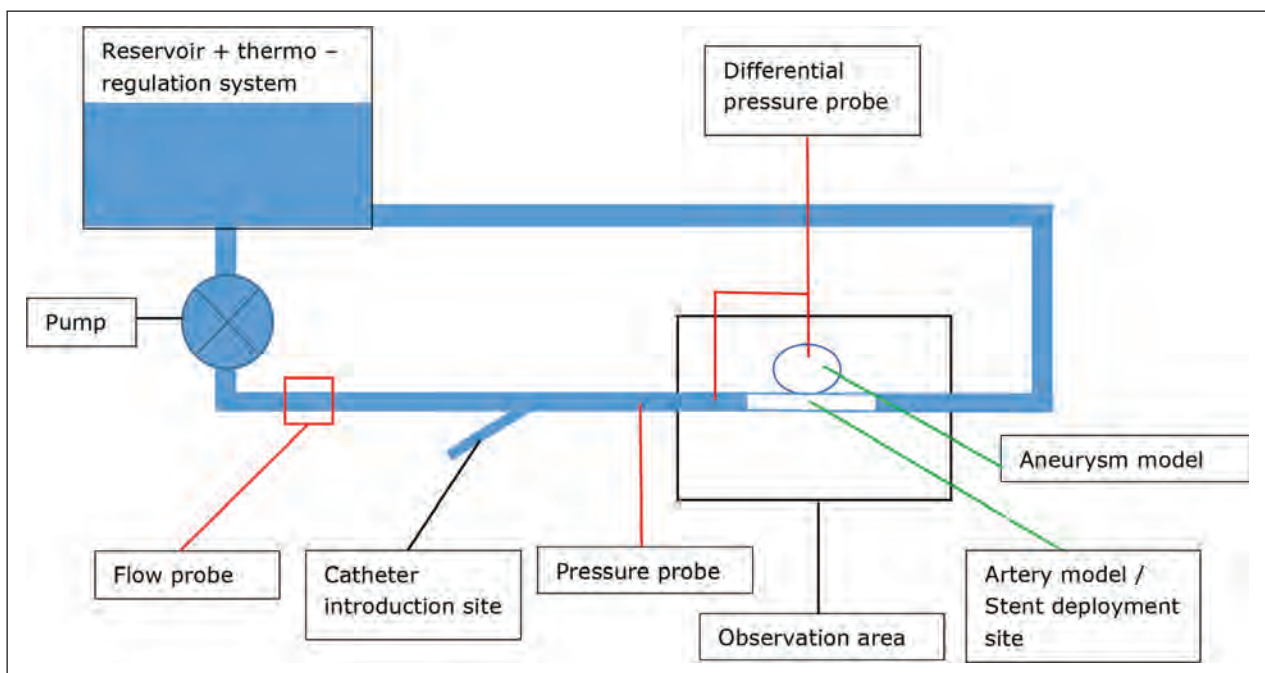


Figure 3. Diagram of mechanical pressure circuit, disposition of the aneurysmal model and placement of pressure probes

tion pressures of 12 to 14 atm. Microcatheters were not used in this technique. Thereafter, the second stent was taken similarly over the 014 wire and deployed by balloon inflation.

Results

The stents could be deployed across the mouth of the coronary aneurysms by over the wire (014) technique (figure 4). The pressure recordings obtained are shown in the pictures (Supplementary figure 1, 2, 3 in Appendix). The pressure recordings were further modified to analyses the positive and negative tracings. The results achieved are shown in the figure 5.

The pressure recordings in the cerebral aneurysms show a lesser tendency for negative dips, which reflects that the chances of the pressure inside an aneurysm being higher than the main vessel would be less. The pressure difference between the main vessel and the aneurysm, however, is not significant. As the pressure (test) circuit is closed, the pressures have to equilibrate. Hence, in the closed-circuit model, the pressure difference may not be significant.

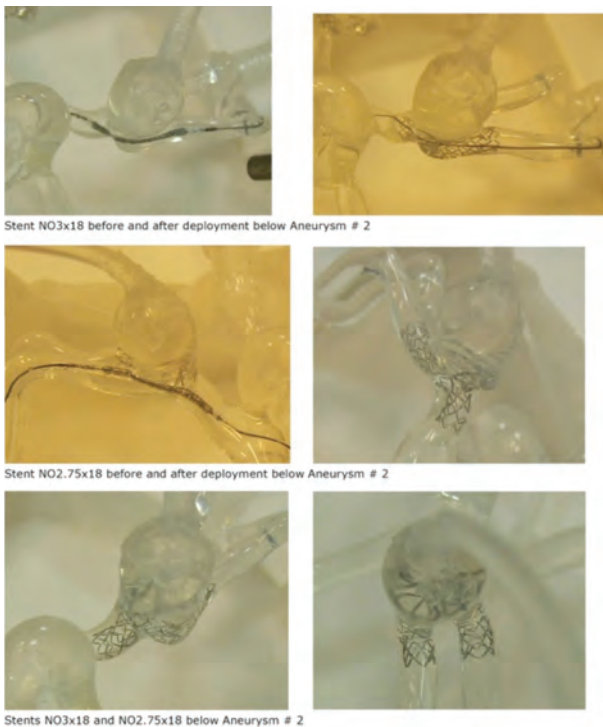


Figure 4. Photographs of experimental setup after deployment of stents across the aneurysm model

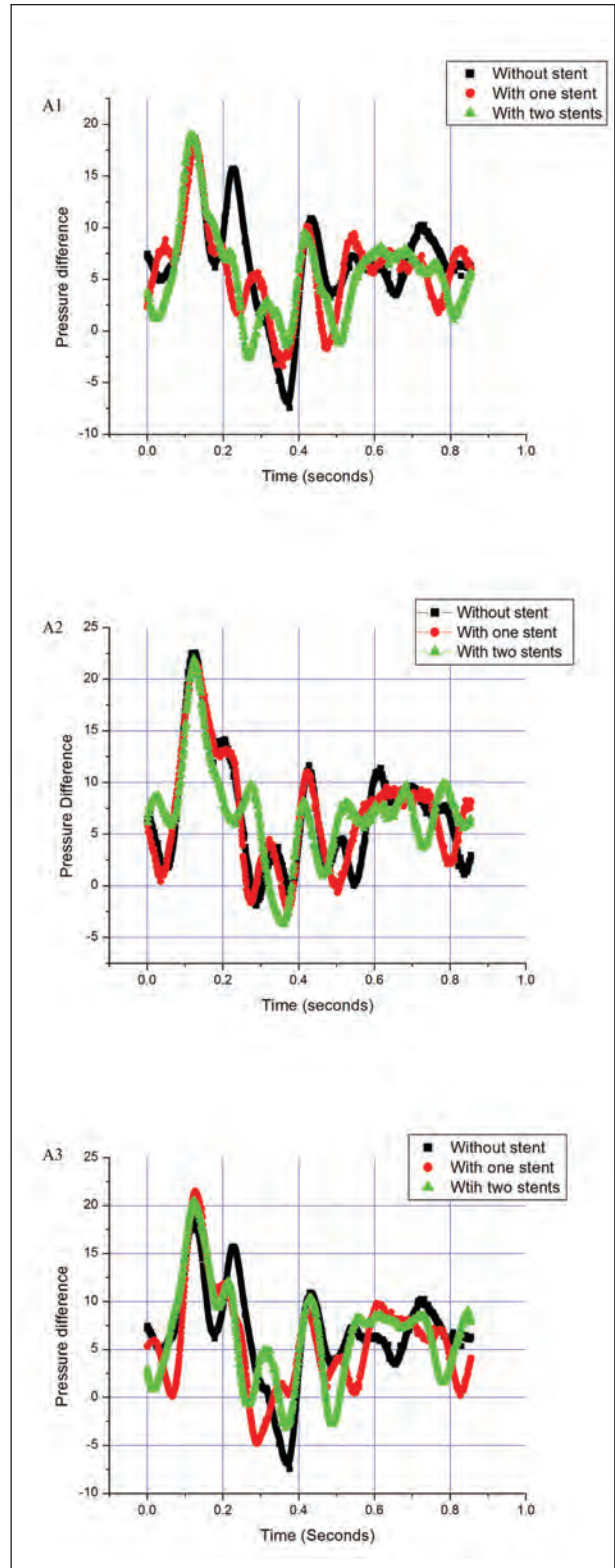


Figure 5. Pressure difference observations between the main vessel and aneurysms

Further analysis was performed with pressure tracings, and the pressure load was given simultaneously. Based on the pressure results correlation graphs were constructed, and further analysis was performed. The pressure correlation graph showed a significant pressure hysteresis, and the hysteresis was not very different from one stent and two stent deployments (Figure 6), which is explicit in the graph. The pressure hysteresis reflects the energy changes after stent deployment. The area inside the hysteresis loop reflects the resistance or the energy saved by the stent. The existing governing flow equations were then analysed, and the results of the obtained analysis were correlated.

Discussion

This study has shown the possible benefits of a novel flow-divider, which is a coronary stent method in the therapy of cerebral aneurysms. This is telescoping coronary stents as a pipeline embolization device instead of the currently available devices. In the past single layered stents were investigated in carotid aneurysms with initial success. However, single layer method was not used clinically as the aneurysm occlusion rates are less than 50%. In the past CFD studies have shown good results with a reduction in velocity of flow inside the aneurysms in a highly porous stent (82%, Wall stent), as well as a decrease in wall shear stress

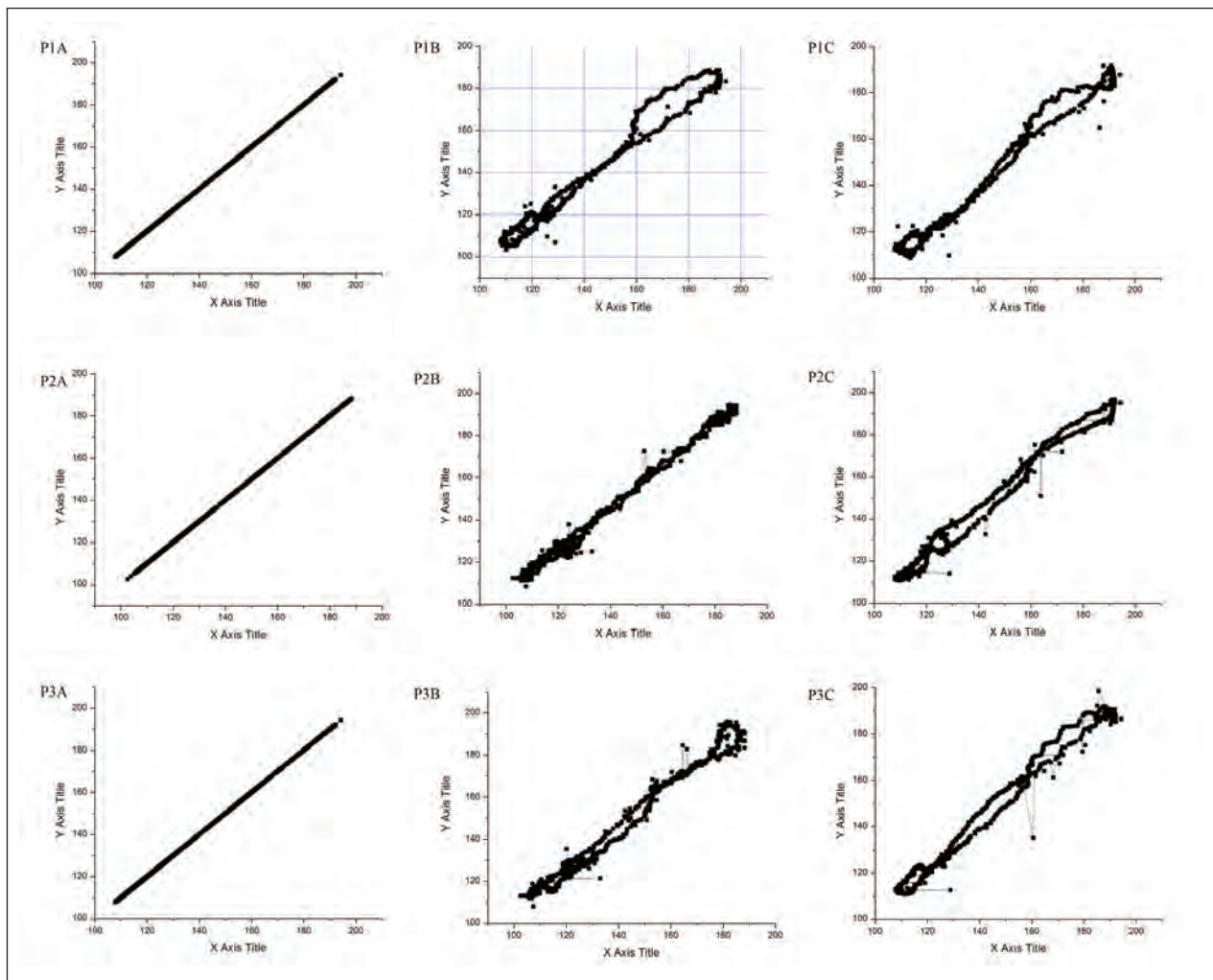


Figure 6. Pressure correlation curves before stenting (left panels), after deployment of one (middle panels) and two stents (right panels)

(24, 25). Also, a comparison of flow diverter stents has shown variations in hemodynamics in the cerebral aneurysms (26).

Hysteresis in pressure-correlation

The pressure correlation graph has shown only marginal pressure hysteresis. However, for the long-term basis, the results are promising as the energy saved (EH) by pressure hysteresis, as an exponential calculation for many days and years could be significant. For example, for one year (EH x72 beats x 60 min x 24 hours x 365 days), which appears significant mathematically. Also, biological remodelling is not taken into consideration in this calculation. If the biological remodelling is introduced the calculation is extrapolated and the energy saved would be higher. The energy saved would correlate with sizes by mass-energy equivalence principle, which is applicable for the fluids also (27). The stent thickness used in this study was 110 μm . The cobalt chromium stent has a Poisson's ratio (transverse contraction strain/longitudinal extension strain) of 0.29. The self-expanding nitinol stents have a Poisson's ratio of about 0.34 and vessel wall has a Poisson's ratio of about 0.5. Hence, a nitinol-based stent could result in better results, but it is speculative at the current moment. A coronary stent with strut thickness of 80 to 90 microns placed across a vessel usually occupies 15 to 20% of the metallic surface area (MSA) of the vessel (28). This porosity varies based on the stent strut thickness. Hence, when this stent is placed across an aneurysm due to the reduction in the effective surface area the velocity of fluid flow across the aneurysm increases, which is according to Bernoulli's principle $(A_1 - A_s) * V_1 = A_2 * V_2$, where A_s is the area occupied by the stent, and hence V_1 increases (29). When the velocity increases the pressure difference (δP) across the artery increases, which is predominantly an increase in $\delta p / \delta x$ and the $\delta p / \delta y$ reduces. Also, when the strut thickness is increased this metallic surface area increases further, for example, a strut thickness of 110 microns will have a metallic surface area of 23%, and the strut thickness of 140 microns can have a metallic surface area of 29%. Therefore, proportionately the velocity of fluid flow tends to increase. The pressure on the wall is given by the

mathematical formula, $\delta p / \delta n = - (\delta p / \delta x) * \sin(\theta) + (\delta p / \delta y) * \cos(\theta)$. Hence, due to streamlining of flow to certain extent sine (θ) angle increases in the x-axis, and the cos (θ) function in y-axis reduces. However, this flow modification property needs to be verified by computational fluid dynamics.

Technical features

The deployment of the coronary stent has some difficulties since the cerebral vessels are tortuous. However, compared to the flow diversion stents, which are multi-layered the deployment of this coronary stent method as a flow divider method is easier. Flow diversion/pipeline stents are being evaluated in small clinical trials (patient numbers <100) and they have shown a morbidity of 1.6 to 7% and a mortality rate of 4 to 8% (30). This is also confirmed with multi-centric studies (31-36). Also, the device occlusion in the future is about 30%. Delayed parenchymal haemorrhage rates vary between 2% to 8.5% (14). Interestingly the rupture of an aneurysm in the late follow-up is rare (<1%). The thromboembolic complication rate is about 7.5% (34). A high mortality rate for this elective procedure is not very appreciable. Also, a device deployment difficulty rate of about 11 to 21% is observed (30, 35). The coronary stents are drug-coated and have stent thrombosis rates of less than 1% (37). Though a wide range of endovascular devices are upcoming in the market for endovascular treatment of the aneurysms the complication profile is not very attractive (38).

It is worthwhile to study these stents, which are time-tested in the coronaries, and they are a single-layered stent, which is easy to deploy with a low-profile guide catheters (5F or 6F). Interestingly these stents are even compatible with 6F diagnostic catheters, which are more steerable and up to 4mm diameter stents can be deployed using a diagnostic right Judkins catheter. Since these stents are balloon-mounted, it could cause some mechanical damages to the aneurysm wall during deployment, and hence a self-expanding non-balloon mounted nitinol-based stents, which are available commercially (Stentys™) could be evaluated. Alternatively, low-pressure deployments could be evaluated with balloon-mounted stents. Cerebral vessels are more tortuous than coronary vessels, however, this better track-

ability requirements can be overcome by newer generation of coronary stents which are quite flexible.

Advantages and modifications

The advantage of being single-layered is that the vascular compromise on the perforator branches and the capillaries supplying the normal surrounding brain structures would be lesser. Also, this would result in the lesser incidence of peri-procedural thromboembolic/stroke events. The incidence of cerebral vessel spasms during the procedure would be lesser as the stent struts are thinner and single layered compared to flow diversion/pipeline stents. If spasm is a major concern then a self-expanding stent, for example, nitinol based self-apposing stents (Stentys™) could be a better alternative as deployment is simple and it is not balloon mounted (39).

The major advantage of this technique is that it is simple, cost-effective and technically this requires less skill to deploy than other techniques. Complications like perforations, cerebral vasospasms, and stroke risks would be significantly lesser as the metal load is less. Though it is speculative at this current scenario, this technique needs to be tested and validated in animal/human studies with follow-up. Since the coronary stents were tested vastly in the coronaries, it is worthwhile to study in the cerebral aneurysms. If this single layer coronary stent technique reduces the rate of growth of aneurysms, it is appreciable as full aneurysm closure is not always required for a clinical benefit. Technically the expertise required for using the coronary stents is less compared to flow diversion methods and endovascular coils. This technique would be especially useful in mid-range sized aneurysms as the surgical results as well as the endovascular results are associated with higher rate of complications in an asymptomatic individual, which is an apprehension in the day-to-day clinical practice. While the model seems to be useful at the level of carotid siphon aneurysms and post-traumatic and iatrogenic aneurysms, the technical characteristics of the stent make it unlikely that it will work properly in the perforating vessels.

Furthermore, since a high rate of apprehension or reluctance is seen in asymptomatic patients with these aneurysms initially this coronary stent technique can be

performed. If there is aneurysm expansion subsequent to this technique, at a later stage, the pipeline devices can be deployed thereafter. The drug-eluting nature of these stents will have the additional advantage of low side branch occlusion and higher perforator patency.

Limitations

The study was performed in-vitro, and the results have to be explored in a live animal model with cerebral aneurysms. Biological remodelling of the vessel wall, which adds more strength to the vessel wall and potential could result in reduced aneurysmal rupture risk, needs to be studied. Computational fluid dynamics study would show more information in this circumstance, which needs to be performed to look for changes in wall shear stress.

Conclusion

There is potential for a novel coronary stent-based flow divider method in the treatment of cerebral aneurysms. Further *in vivo* and *in vitro* studies are required to validate the results.

Acknowledgements

Sincere thanks to Vincent Gariety and Karim Mouneimne, Protomedlabs, Marseille, France. Thanks to Dr Sivapragasam, Dept of physics, Pondicherry University for formation of pressure correlation curve from the data.

References

1. Gabriel J. E. Rinkel, Mamuka Djibuti, Ale Algra and J. van Gijn. Prevalence and Risk of Rupture of Intracranial Aneurysms. *Stroke*. 1998; 29: 251-256.
2. Brisman JL, Song JK, Newell DW. Cerebral aneurysms. *N Engl J Med* 2006; 355: 928-939.
3. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd, et al. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 2003; 362: 103-110.
4. Vlak M, Algra A, Brandenburg R, Rinkel G. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*. 2011; 10(7): 626-636.
5. Winn HR, Jane JA Sr, Taylor J, Kaiser D, Britz GW. Prevalence of asymptomatic incidental aneurysms: review of 4568 arteriograms. *J Neurosurg* 2002; 96: 43-49.

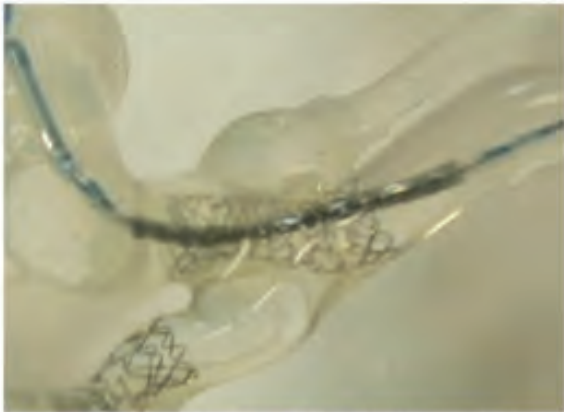
6. Horikoshi T, Akiyama I, Yamagata Z, Nukui H. Retrospective analysis of the prevalence of asymptomatic cerebral aneurysm in 4518 patients undergoing magnetic resonance angiography—when does cerebral aneurysm develop? *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2002; 42: 105-112.
7. Jeon TY, Jeon P, Kim KH. Prevalence of unruptured intracranial aneurysm on MR angiography. *Korean J Radiol* 2011; 12: 547-553.
8. Morita A, Kirino T, Hashi K, et al. The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *N Engl J Med* 2012; 366: 2474-2482.
9. Juvela S, Poussa K, Lehto H, Porras M. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: a long-term follow-up study. *Stroke* 2013; 44: 2414-2421.
10. Kojima M, Nagasawa S, Lee YE, Takeichi Y, Tsuda E, Mabuchi N. Asymptomatic familial cerebral aneurysms. *Neurosurgery* 1998; 43: 776-781.
11. Greving JP, Wermer MJ, Brown RD Jr, et al. Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies. *Lancet Neurol* 2014; 13: 59-66.
12. Brown RD Jr, Broderick JP. Unruptured intracranial aneurysms: epidemiology, natural history, management options, and familial screening. *Lancet Neurol* 2014; 13: 393-404.
13. Thompson B, Brown R, Amin-Hanjani S, et al. Guidelines for the Management of Patients With Unruptured Intracranial Aneurysms. *Stroke*. 2015; 46: 2368-2400.
14. Pierot L, Wakhloo A. Endovascular Treatment of Intracranial Aneurysms: Current Status. *Stroke*. 2013; 44: 2046-2054.
15. Taheri Z, Harirchian MH, Ghanaati H, et al. Comparison of endovascular coiling and surgical clipping for the treatment of intracranial aneurysms: A prospective study. *Iranian Journal of Neurology*. 2015; 14: 22-28.
16. Ruan C, Long H, Sun H, et al. Endovascular coiling vs. surgical clipping for unruptured intracranial aneurysms: A meta-analysis. *British journal of neurosurgery*. 2015; 29: 485-492.
17. Flow Diversion for Intracranial Aneurysm Management: A New Standard of Care. Fawaz al Mufti, Krishna Amaluru, Chirag D Gandhi, Charles J. Prestigiacomo. *Neurotherapeutics*. 2016; 13: 582-589.
18. Sadasivan C, Cesar L, Seong J, et al. An original flow diversion device for the treatment of intracranial aneurysms: Evaluation in the rabbit elastase-induced model. *Stroke*. 2009; 40: 952-958.
19. Nelson PK, Lylyk P, Szikora I, Wetzel SG, Wanke I, Fiorella D. The pipeline embolization device for the intracranial treatment of aneurysms trial. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011; 32: 34-40.
20. Szikora I, Berentei Z, Kulcsar Z, et al. Treatment of intracranial aneurysms by functional reconstruction of the parent artery: The budapest experience with the pipeline embolization device. *Am J Neuroradiol*. 2010; 31: 1139-1147.
21. Becske T, Kallmes D, Saatci I, et al. Pipeline for uncoilable or failed aneurysms: Results from a multicentre clinical trial. *Radiology*. 2013; 267: 858-868.
22. Kallmes D, Hanel R, Lopes D, et al. International retrospective study of the pipeline embolization device: A multicentre aneurysm treatment study. *American journal of neuroradiology*. 2014; 36: 108-115.
23. Kallmes DF, Brinjikji W, Boccardi E, et al. Aneurysm Study of Pipeline in an Observational Registry (ASPIRE). *Interventional Neurology*. 2016; 5: 89-99. doi: 10.1159/000446503.
24. Liou TM, Liou SN, Chu KL. Intra-aneurysmal flow with helix and mesh stent placement across side-wall aneurysm pore of a straight parent vessel. *J Biomech Eng*. 2004; 126: 36-43.
25. Kim M, Taulbee DB, Tremmel M, Meng H. Comparison of two stents in modifying cerebral aneurysm hemodynamics. *Ann Biomed Eng*. 2008; 36: 726-741.
26. Wang C, Tian Z, Liu J, et al. Flow diverter effect of LVIS stent on cerebral aneurysm hemodynamics: a comparison with Enterprise stents and the Pipeline device. *Journal of Translational Medicine*. 2016; 14: 199. doi: 10.1186/s12967-016-0959-9.
27. Palacios A. The Mass-Energy Equivalence Principle in Fluid Dynamics. *Journal of High Energy Physics, Gravitation and Cosmology*. 2015; 1: 48-54. doi: 10.4236/jhepgc.2015.11005.
28. Károly Dóra, Kovács Miksa, Terdik Attila, Bognár Eszter. Investigation of metallic surface area of coronary stents. *Biomechanica Hungarica*. 2013; 6: 1-6. ISSN 2060-0305.
29. Resnick, R. and Halliday, D. (1960), section 18-4, Physics, John Wiley & Sons, Inc.
30. D'Urso P, Lanzino G, Cloft H, Kallmes D. Flow Diversion for Intracranial Aneurysms: A Review. *Stroke*. 2011; 42: 2363-2368.
31. Byrne JV, Beltechi R, Yarnold JA, Birks J, Kamran M. Early experience in the treatment of intra-cranial aneurysms by endovascular flow diversion: A multicentre prospective study. *PLoS One*. 2010; 5: e12492.
32. Lubicz B, Collignon L, Raphaeli G, et al. Flow-diverter stent for the endovascular treatment of intracranial aneurysms: A prospective study in 29 patients with 34 aneurysms. *Stroke*. 2010; 41: 2247-2253.
33. Zanaty M, Chalouhi N, Tjoumakaris SI, et al. Flow-Diversion Panacea or Poison? *Frontiers in Neurology*. 2014; 5: 21. doi: 10.3389/fneur.2014.00021.
34. Zhou G, Su M, Yin Y, Li M. Complications associated with the use of flow-diverting devices for cerebral aneurysms: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurgical Focus*. 2017; 42: E17.
35. Jinlu Yu, Lei Shi, Yongjie Yuan, Wei Wu. Research progress on complications of intracranial aneurysms with flow-diverting stents *Int J Clin Exp Med*. 2016; 9: 13340-13350.
36. Lv X, Yang H, Liu P, Li Y. Flow-diverter devices in the treatment of intracranial aneurysms: A meta-analysis and systematic review. *The Neuroradiology Journal*. 2016; 29: 66-71.
37. Buchanan GL, Basavarajaiah S, Chieffo A. Stent Thrombosis: Incidence, Predictors and New Technologies. *Thrombosis* 2012; Article ID 956962: 12 pages. doi: 10.1155/2012/956962.
38. Rajah G, Narayanan S, Rangel-castilla L. Update on flow divertors for the endovascular management of cerebral aneurysms. *Neurosurgical Focus*. 2017; 42: E2.
39. Pyxaras SA, Schmitz T, Naber CK. The stentys self apposing stent. *Eurointervention* 2015; 11: V147-V148.

APPENDIX

Supplement Figure 1: Disposition of the stents across the mouth of the aneurysms



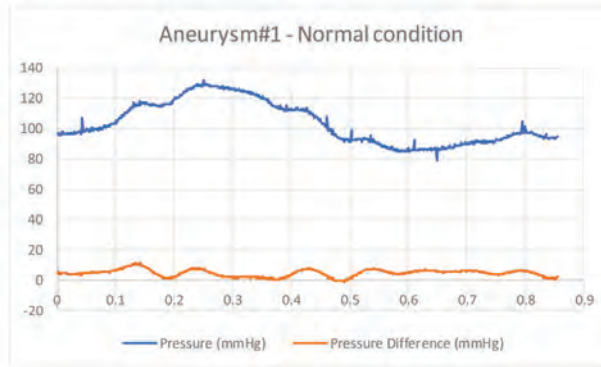
Stent ST4x16 before and after deployment below Aneurysm # 1



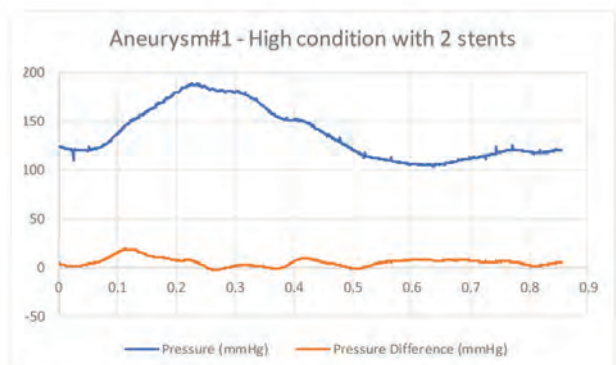
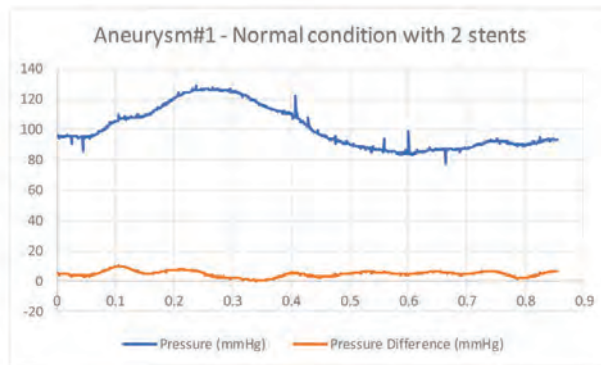
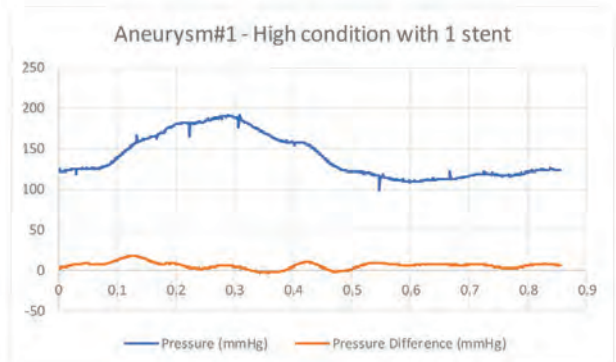
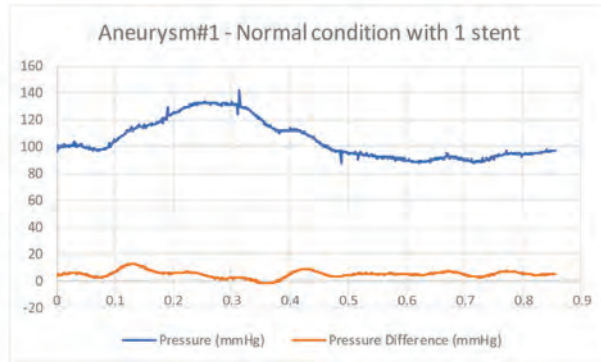
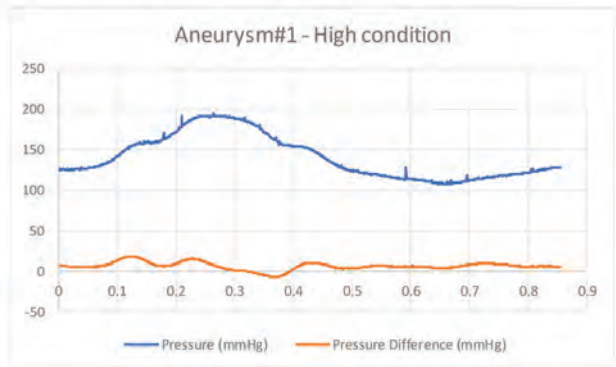
Stent RA4x23 before and after deployment below Aneurysm # 1

Supplement figure 2: Pressure recordings between the main vessel and the aneurysms – Aneurysm 1

Aneurysm#1 – Normal condition

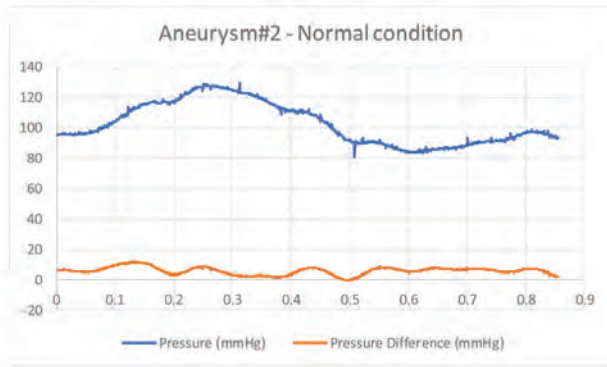


Aneurysm#1 – High pressure condition

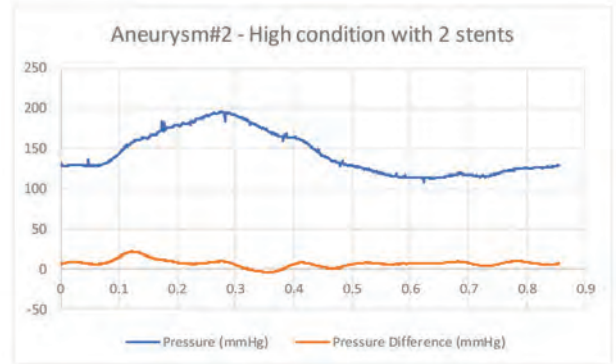
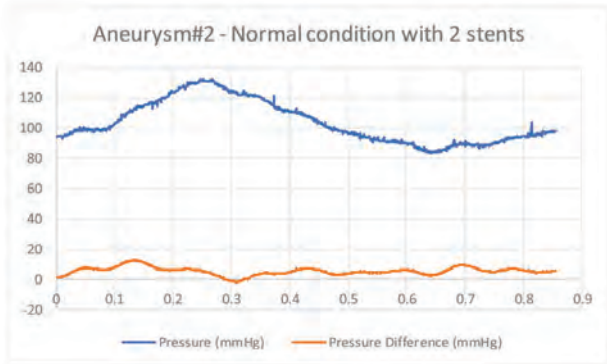
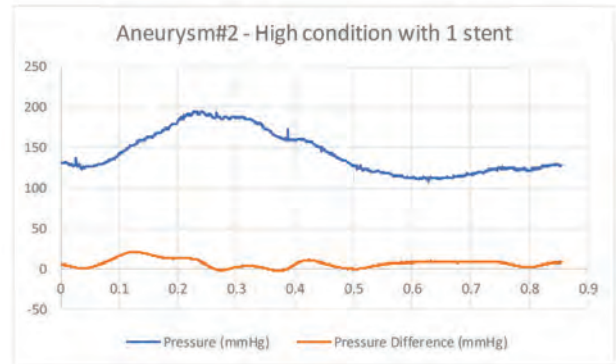
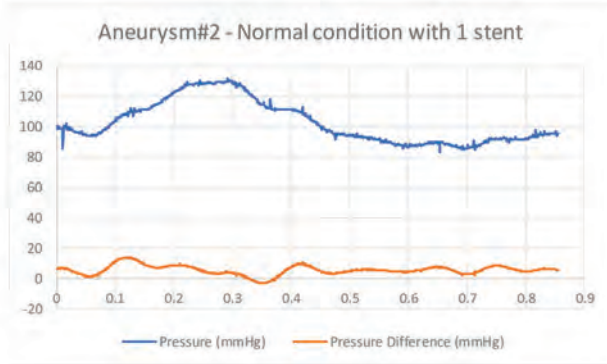
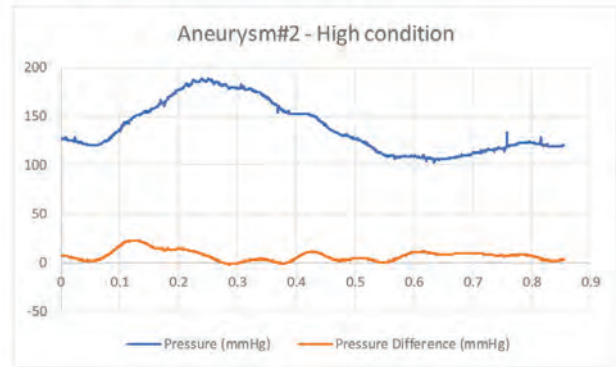


Supplement figure 3: Pressure recordings between the main vessel and the aneurysms – Aneurysm 2

Aneurysm#2 – Normal condition

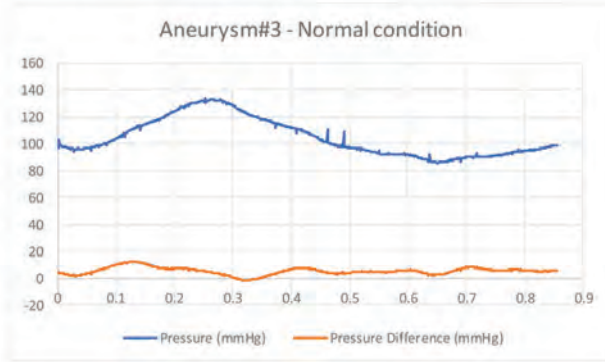


Aneurysm#2 – High pressure condition

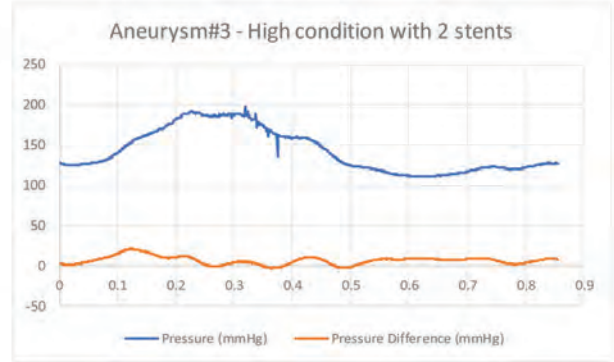
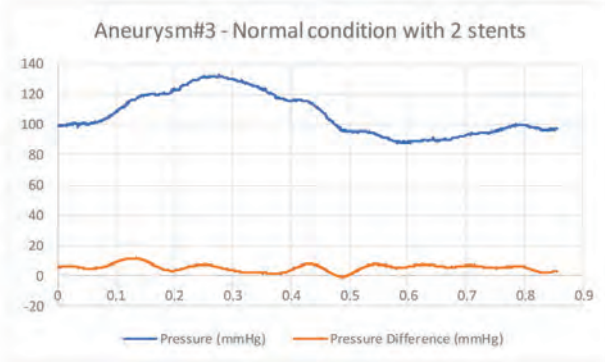
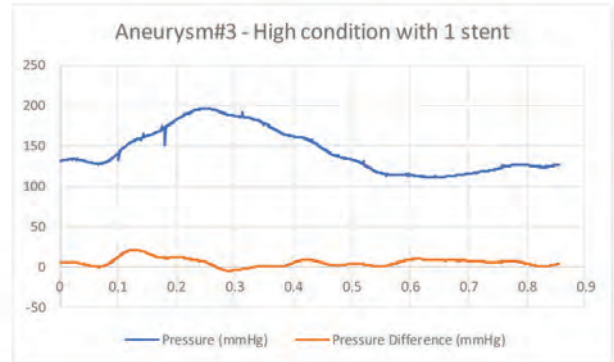
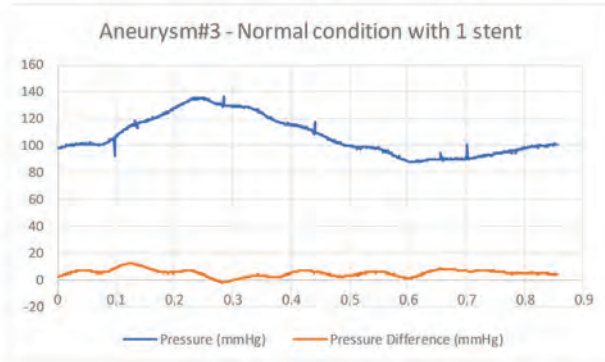
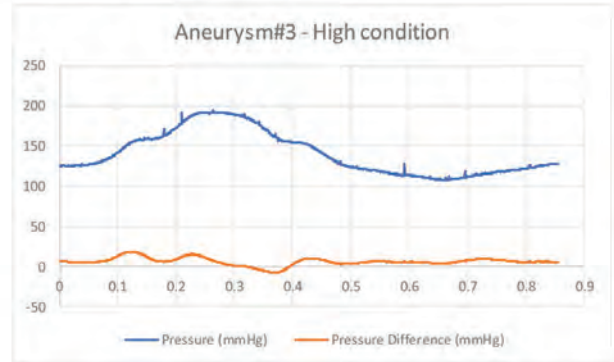


Supplement figure 4: Pressure recordings between the main vessel and the aneurysms – Aneurysm 3

Aneurysm#3 – Normal condition



Aneurysm#3 – High pressure condition





NEUROSCIENZE, DIRITTI E SOCIETÀ - V Edizione

AGGRESSIVITÀ – CARATTERE E TEMPERAMENTO ORIENTAMENTI BIO-PSICO-SOCIOLOGICI NEL CONTESTO DEL PROCESSO PENALE

Giovedì 16 Maggio 2019 - Ore 14.30 / 18.30

Aula Magna - Collegio Cairoli, P.zza Collegio Cairoli 1 (Pavia)

ORE 14.30: SALUTO AI PARTECIPANTI

Prof. Andrea Zatti, *Rettore del Collegio Fratelli Cairoli - Pavia*
 Prof. Enrico Oddone, *Presidente Associazione Alunni Collegio Fratelli Cairoli - Pavia*
 Prof. Giuseppe Nappi, *Presidente onorario Gruppo di Studio di Neuroteoretica - Pavia*
 Prof. Livio Tronconi, *Direttore generale IRCCS Istituto Neurologico "C. Mondino" - Pavia*
 Dr. Annamaria Gatto, *Presidente Tribunale Pavia*
 Avv. Roberto Ianco, *Presidente Ordine degli Avvocati Pavia*
 Avv. Mariarosà Carisano, *Presidente Camera Penale Pavia*

MODERATORI Avv. Graziano Lissandrini, *Presidente del Gruppo di Studio di Neuroteoretica*
 Prof. Franco Maria Avato, *Prof. Ord. a r. Medicina Legale Univ. di Ferrara – Presidente CIRNA*

Dilemmi diagnostici ed esigenze valutative nell'ambito penale

Dott. Mario Venditti, Procuratore della Repubblica Aggiunto Tribunale di Pavia

Dinamiche neuropsichiche nella provocazione e nell'offesa

Dr. Pier Giuseppe Milanese, Prof. Giorgio Sandrini, Coordinatori scientifici Gruppo di Studio di Neuroteoretica

Discussione e Coffee Break

La predizione dell'aggressività recidiva nella valutazione tecnica della pericolosità sociale

Prof. Cristiano Barbieri, Università degli Studi di Pavia, Dipartimento di Giurisprudenza

Università Cattolica del Sacro Cuore - Sede di Piacenza, Dipartimento Scienze Giuridiche

Le radici sociali del comportamento aggressivo nell'adolescente

Dott. Gianni Schiesaro – Sociologo – Ex direttore Fondazione Adolescere – Voghera (PV)

Discussione finale e chiusura dei lavori

La partecipazione è libera. E' consigliata la preregistrazione e la richiesta va fatta pervenire all'avv.to Luisa Currà (Gruppo di studio di Neuroteoretica) all'indirizzo e-mail: Lcurra@avvocatocurra.it. L'evento è accreditato ai fini della formazione continua dell'Ordine degli Avvocati di Pavia e conferisce n. 3 crediti formativi. I crediti verranno assegnati fino al raggiungimento del numero previsto (100 partecipanti) e raggiunto all'atto della registrazione in sede congressuale.

Coordinamento: Fulvia Bianchi, Gruppo di Studio di Neuroteoretica - Pavia

Segreteria: Geom. Vincenzo lista, Centro di Cultura e Partecipazione Civile Città del Sole, Pavia.



Cluster Headache (CH) and work life in the European Union: a survey from the European Migraine and Headache Alliance

Paolo Rossi^{1,2,3,4}, Harald Muller², Miguel Angel de Pascual², Patrick Little², Elena Ruiz De La Torre² (*) on the Behalf of the EMHA

¹INI Grottaferrata; ²European Migraine and Headache Alliance; ³Fondazione CIRNA Onlus; ⁴Cluster Headache Special Interest Group, International Headache Society (IHS)

(*) corresponding author: elena@dolordecabeza.net

Abstract. This survey is about the impact on work life of Cluster Headache (CH) patients living in the European Union. The survey used in this study was developed by EMHA in collaboration with its members and was based on information from literature and existing questionnaires and explored the impact of CH on the work life in terms of employment status, absenteeism, presenteeism, work life expectancy, interference on education and career, work bullying and interference on the salary. The study was carried out online through SurveyMonkey on February 2019 and had a very large participation (1500 patients completed the survey, 61% with episodic CH, 51% were males). Overall, 29% of the chronic CH patients reported a premature exit from the work-force (14% of the full sample, 5.5% of the episodic CH patients). Of these, 6% were early retired (2.7% of the full sample); 22.5% reported to be unfit for paid work because of CH (11.3% of the full sample, 35 % of these recognized as permanently disabled); 13.7 % is receiving financial compensation for CH (6.8% of the full sample); 12.7% has lost 1 job (7.5% of the full sample), and 8% has lost more than 1 job (6% of the full sample). On average CH patients reported to have missed 14 work days in the past 3 months (the number of missed days was significantly higher in the CCH, 19.8±12 days, than in the ECH, 4±5 days) and 75% of the patients reported an interference on their career (90% of the CCH subgroup). This survey has revealed that the burden of CH through unemployment, absenteeism, presenteeism, early retirement and reduced worklife expectancy is dramatic and damaging both patient's quality of life and economy.

Key words: cluster headache, worklife, survey results

INDAGINE SULL'IMPATTO DELLA CEFALEA A GRAPPOLO SULLA VITA LAVORATIVA DEI PAZIENTI IN EUROPA: RIASSUNTO DEI RISULTATI PRINCIPALI

Riassunto. Questo studio ha avuto l'obiettivo di valutare l'impatto che la cefalea a grappolo (CH: cluster headache) ha sulla vita lavorativa di pazienti residenti nei paesi della UE. Il questionario utilizzato è stato preparato ad hoc dalla EMHA, sulla base di quelli esistenti in letteratura ed ha esplorato la disabilità occupazionale valutando il tasso di occupazione, l'assenteismo, il presenteeismo, l'aspettativa di vita lavorativa, fenomeni di bullismo lavorativo e l'interferenza della malattia su carriera, formazione e stipendio. Lo studio è stato effettuato online nel mese di febbraio 2019 ed ha visto la partecipazione di 1500 pazienti (40% con forma cronica, 51% di maschi). Nell'insieme il 29% dei pazienti affetti da CH cronica sono usciti prematuramente dal mondo del lavoro (14% di tutti i pazienti, 5.5% di quelli affetti dalla forma episodica). Il 6% ha riportato di essersi pensionato prematuramente (2.7% dell'intero campione), il 22.5% ha riportato di non essere in grado di lavorare per colpa della CH (11% dell'intero campione; il 35% di questi ha una forma di riconoscimento di disabilità permanente); il 13.7% sta ricevendo una forma di compensazione economica (6.8% dell'intero campione); il 12.7% dichiara di avere perso un lavoro e l'8% dei pazienti con forma cronica dichiara di aver perso più di un lavoro. In media i pazienti affetti da cefalea a grappolo riferiscono di aver perso 14 giorni di lavoro

negli ultimi 3 mesi (sono 19 in quelli affetti da forma cronica e 4 in quelli affetti da una forma episodica). Il 75% dei pazienti riferisce interferenza della CH sulla carriera (90% degli affetti da una forma episodica). L'indagine ha mostrato che l'impatto della cefalea a grappolo sulla vita lavorativa dei pazienti è drammatico e coinvolge sia la qualità della vita del paziente che l'economia.

Parole chiave: cefalea a grappolo, vita lavorativa, risultati di indagine

INVESTIGACIÓN SOBRE EL IMPACTO DE LA DOLOR DE CABEZA EN RACIMO SOBRE LA VIDA LABORAL DE LOS PACIENTES EN EUROPA: RESUMEN DE LOS PRINCIPALES RESULTADOS

Resumen. Esta encuesta trata sobre el impacto en la vida laboral de los pacientes con dolor de cabeza en racimo (CH: cluster headache) que viven en la Unión Europea. La encuesta utilizada en este estudio fue desarrollada por EMHA en colaboración con sus miembros y se basó en la información de la literatura y los cuestionarios existentes y exploró el impacto de CH en la vida laboral en términos de situación laboral, ausentismo, presentismo, esperanza de vida laboral, interferencia En educación y carrera, bullysm trabajo e interferencia en el salario. El estudio se realizó en línea a través de SurveyMonkey en febrero de 2019 y tuvo una participación muy grande (1500 pacientes completaron la encuesta, 61% con CH episódica, 51% eran hombres). En general, el 29% de los pacientes con CH crónico informaron una salida prematura de la fuerza laboral (el 14% de la muestra completa, el 5,5% de los pacientes con CH episódicos). De estos, el 6% se jubiló anticipadamente (2,7% de la muestra completa); El 22.5% informó que no era apto para el trabajo remunerado debido a CH (11.3% de la muestra completa, 35% de los cuales se reconoció como discapacitados permanentes); 13.7% está recibiendo compensación financiera por CH (6.8% de la muestra completa), 12.7% ha perdido 1 trabajo (7.5% de la muestra completa) y 8% ha perdido más de 1 trabajo (6% de la muestra completa). En promedio, se informó que los pacientes con CH perdieron 14 días laborales en los últimos 3 meses (el número de días perdidos fue significativamente mayor en el CCH, 19.8 ± 12 días, que en el ECH, 4 ± 5 días) y el 75% de los pacientes reportaron una interferencia en su carrera (90% del subgrupo CCH). Esta encuesta ha revelado que la carga de CH a través del desempleo, el ausentismo, el presentismo, la jubilación anticipada y la reducción de la esperanza de trabajo es dramática y perjudica la calidad de vida y la economía de ambos pacientes.

Palabras clave: dolor de cabeza en racimo; vida laboral; resultados de la encuesta

Introduction

This survey is about the impact on work life of Cluster Headache (CH) patients living in the European Union.

Cluster headache (CH) is a quasi-rare (prevalence 1:1000) excruciating form of primary headache, characterized by recurrent unilateral, short attacks of very severe headache, accompanied by autonomic symptoms/signs (i.e. rhinorrhea/nasal congestion, lacrimation, conjunctival injection) and restlessness. These attacks most commonly appear in clusters i.e. active periods separated by pain-free remission periods (1) but 20% of the patients suffer for a chronic unremitting form.

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

Due to the extraordinary severity of pain the personal burden related to CH comprising psychiatric complaints, drug dependence, poor quality of life, socio-relational and familial restrictions is high as it seems to be the societal burden due to increased health-care utilization and negative impact on work(4,5,6). A

German study conducted on a small clinical population of CH patients showed that average direct and indirect costs of cluster headache in 2010 were €5,963 per person during a six months period (5). In the United States the Cluster Headache Survey conducted in 2008 reported that almost 20% of the patients had lost a job due to cluster headache, while another 8% were out of work or on disability (3). Another recent paper from US estimated that patients with cluster headache have higher indirect costs associated with absenteeism (4928 \$ per-patient-per year) than migraineurs (943\$ PPPY) (7).

Further evidence that CH may have an impact on CH employment comes from South-Korea where it has been reported in a small clinical population of CH patients that the proportion of employees was lower in the CH group compared with other headache controls (67.6% vs 84.2%) (8).

Overall, evidences of the impact of the CH on employment status and job burden are sparse and anecdotal and large European survey of the full impact of CH on the multiple aspects of work life is lacking.

The European Migraine and Headache Alliance Cluster Headache Special Interest Group (EHA CHSIG) involved its member organizations into a survey to find out more about the experience of occupational disability from the CH patients' view across the EU.

On February 2019 a large-scale online survey was launched. The objective was to gather updated information about the impact that Cluster Headaches has on the work life of the CH sufferers and to inform policy-making and ensure that future the advocacy actions are developed with consideration of the special need of CH patients

Methodology

The survey used in this study was developed by EMHA in collaboration with its members: national CH patients organizations and scientific advisors. It was based on information from literature and existing questionnaire such as Pain Alliance Europe Survey on chronic pain, Eurolight questionnaire, SF-HLQ, WHO-HPQ). In total the survey consisted in 30

question exploring demographics, informations about CH, and the impact of CH on the work life in terms of employment status, absenteeism, presenteeism, work life expectancy, interference on education and career, work bullysm and interference on the salary.

EMHA- CH SIG proposed it in ten languages: English, German, French, Spanish, Italian, Flemish, Polish, Swedish, Finnish, and Danish.

The study was carried out online through SurveyMonkey on February 2019. All the member organizations were asked to promote the survey on their websites and reminders to complete the survey were sent by CH SIG member organisations through targeted email, internal and external newsletters and social media reminders

Results

Demographics and information about CH diagnosis and severity

In total 1500 respondents filled in the online survey. Figure 1 show the percentage number of respondents per country.

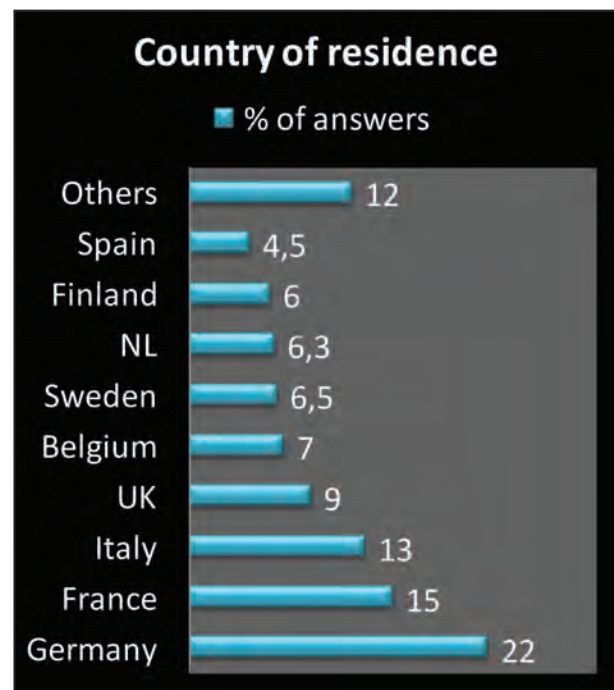


Figure 1. Percentage of respondents per country

Overall 50.8% of the participants were male (the male to female ratio 1.02 is far lower than that reported in epidemiological studies on CH and is conditioned by having completed the recruitment through patients' associations members with an overrepresentation of chronic forms). 41.0% of the patients suffered for chronic CH (figure 2).

Only 3% of the respondents were over 65 years which is generally considered the retirement age.

We asked to the respondents about their net household income per year. 20% of the surveyed sample (24% of the CCH patients) declared an household income per year lower than 18.000 euro that is beyond the monetary value at risk for poverty for most of the participating countries.

The mean duration of CH was 11.4±10 years and the mean time reported to get a diagnosis after the first visit to a health professional was 6±7.4 years (9).

We asked to the respondents how many severe attacks they had in the last twelve months. The responses were split fairly among the different frequency classes (figure 3) with a significantly higher proportion of CCH patients experiencing more than 250 severe attacks per year ($p < 0.05$)

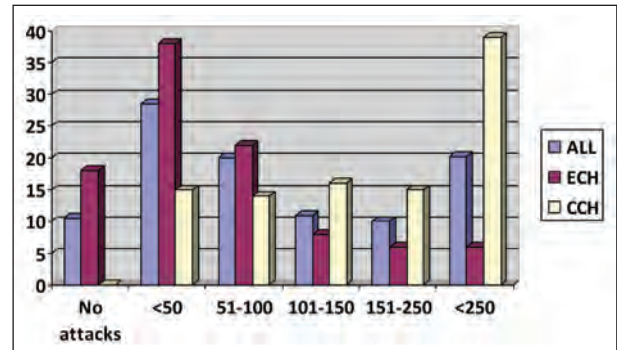


Figure 3. Number of severe attacks experienced in the last year

CH and work life? What is the situation?

Employment status

We asked to the patients if they have currently a paid job? and to specify better they current situation in a list of options that was different for the unemployed and the employed ones.

The employment rate and the causes for unemployment have been summarized in figure 4 and 5.

The unemployment rate was significantly higher in the CCH vs ECH (40% vs. 17%).

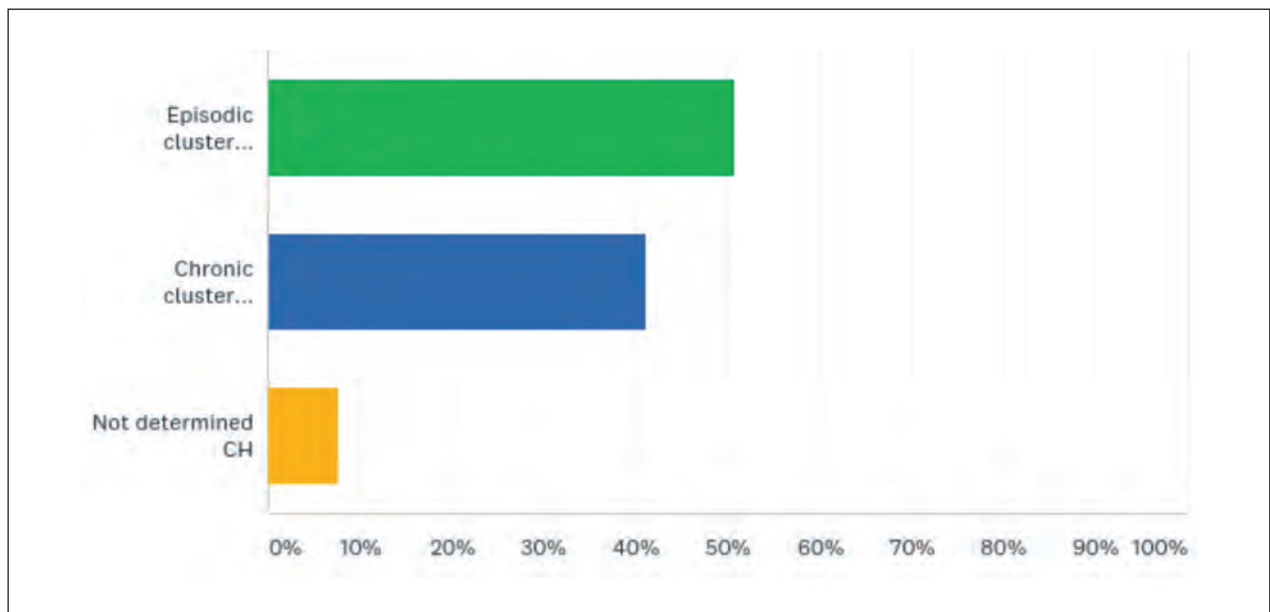


Figure 2. Percentage of CH subgroup diagnosis

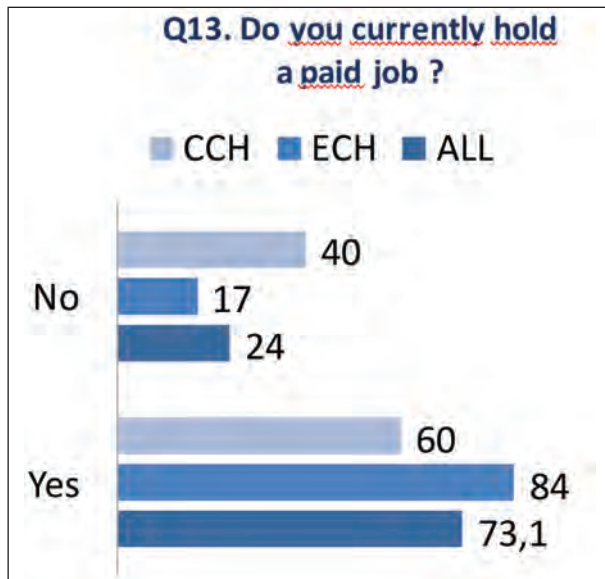


Figura 4. Employment and unemployment rate in the full sample, ECH and CCH

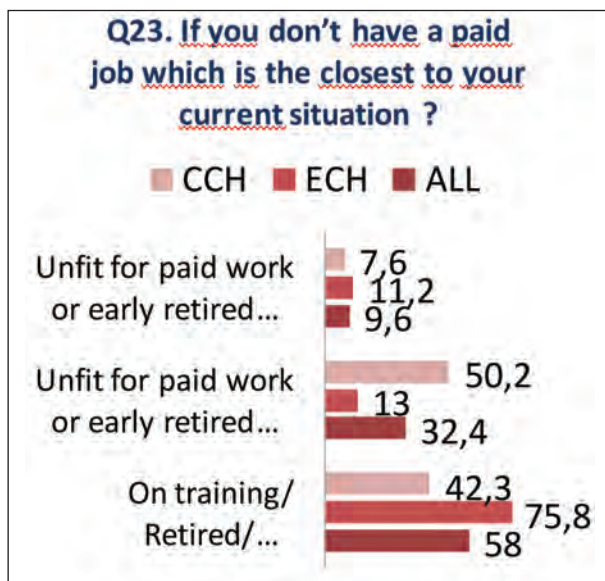


Figura 5. Reported causes for not having a paid job

Figure 5 report the cause for unemployment. A significantly higher proportion of CCH patients reported to be unemployment (unfit for paid work or early retired) because of CH (32.4% of the full sample).

Overall, 29% of the chronic CH patients report a premature exit from the work-force (14% of the full sample, 5.5% of the episodic CH patients). Of these,

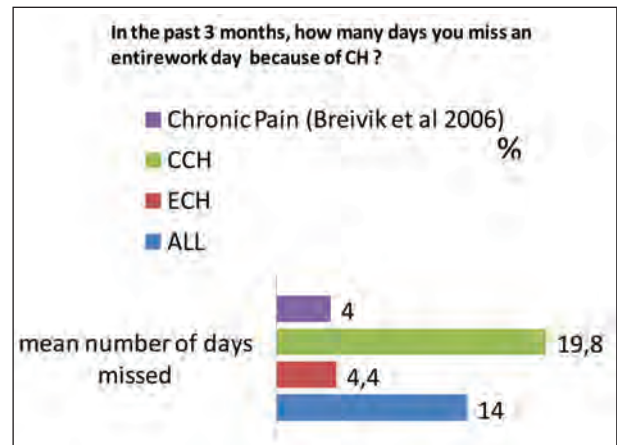


Figura 6. Mean number of work days missed in the last 3 months

6% were early retired (2.7% of the full sample); 22.5% reported to be unfit for paid work because of CH (11.3% of the full sample, 35 % of these recognized as permanently disabled); 13.7 % is receiving financial compensation for CH (6.8% of the full sample); 12.7% has lost 1 job (7.5% of the full sample), and 8% has lost more than 1 job (6% of the full sample).

Absenteeism

We asked to report how many days in the last 3 months they have missed an entire work day because of CH. As reported in figure 7 on average CH patients reported to have missed 14 work days (the number of missed days was significantly higher in the CCH, 19.8±12 days, than in the ECH, 4±5 days; in the episodic subgroup 43% of the patients reported to be in remission phase of the disease). The number of missed days is significantly higher than dose abstracted by the study of Breivik on chronic pain patients.

Coherently a significant higher proportion of CCH patients reported to be in a long term sick leave (>30 days); it was 11% of the CCH group vs 2.4% of the ECH group, 5.4% of the full sample).

Presenteeism

We asked to report how many days in the last 3 months the CH patients could do less than half of usual amount of job because of their CH. As reported in figure 7, on average CH patients reported to have

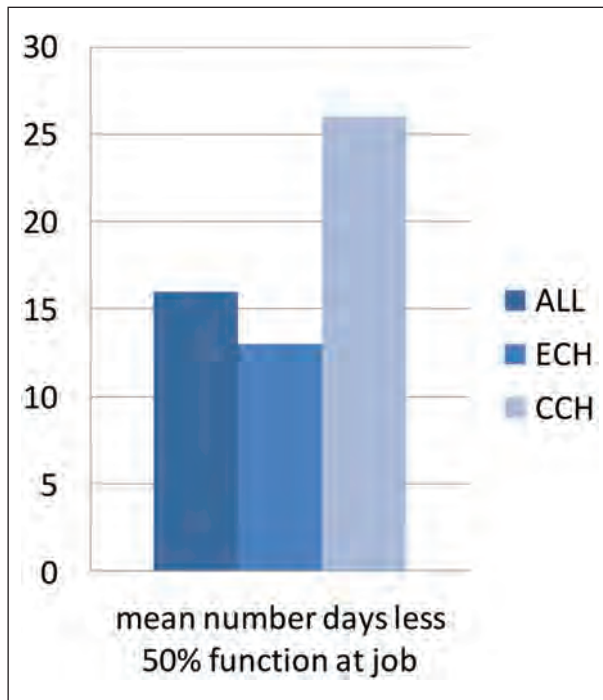


Figure 7. Mean number of days patients could do less than half of usual amount of their job because of CH

been at work with a 50% decreased ability for 26 work days (the mean number of 50%reduced work ability was significantly higher in the CCH, 26±12 days, than in the ECH, 13±10 days).

We asked to CH patients who went to work to rate their level of agreement to a series of statements about the interference of the disease on their job ability in the last 3 months. 76% of the CH reported to have had concentration problems and sleepiness often/nearly always (it was 84% of the CCH), 67.5% reported to have worked at a slower pace (it was 72% of the CCH); finally almost 50% reported difficulty in taking decision and the necessity to postpone work.

Work life expectancy, workplace bullying, interference of CH on career, education and salary

When asked if they fear to lose their job 60% of the CCH patients and 45% of the ECH patients answered yes.

When asked to rate from 0 to 100 (where 0 is it will never happen to me and 100 is it will happen for sure) the level of agreement with the sentence “I can

keep working in this job for more than 5 years”, 16% of the CCH and 4.5% of the ECH rated 0, that is the higher level of skepticism.

10% of the sample reported to have been victim of bullying (request to change job, demotion, refusal of adopting any form of job adaptation at your personal request, etc) at their workplace (it was 14% of the CCH and 6.8% of the ECH).

Overall 32% of the CH patients reported that their headache have interfered with their education, and 75% reported an interference on their career (90% of the CCH subgroup).

When asked “how much your income has dropped due to the impact of your CH on your job situation”, a significant higher proportion of ECH vs CCH reported that the income has not dropped (43% vs 22%, $p < 0.05$), whereas a significantly higher proportion of CCH vs ECH reported that they were receiving less than 50% of the salary (35% vs 15%, $p < 0.01$)

Conclusions and policy implications

- The burden of CH through unemployment, absenteeism, presenteeism, early retirement and reduced worklife expectancy is dramatic and damaging both patient’s quality of life and economy
- CCH have an occupational disability greater than the one experienced by patients affected by chronic pain or chronic disorders
- The impact of CH on worklife must be a component in the rationale for improving CH management and research
- The European and national institutions should promote policies addressing the impact of CH on employment
- The European and national institutions should promote the interconnection between services dealing with health, employment, research and social protection policies to allow a greater efficiency in CH management
- The European and national institutions should recognise that patients are part of the solution and ensuring patients’ perspective on occupational disability is collected and used #CHPAIN-FREEFUTURE

References

1. Rossi P, Whelan J, Craven A, Ruiz De La Torre E. What is cluster headache ? Fact sheet for patients and their families. A publication to mark Cluster Headache Day 2016. *Functional Neurology* 2016; 31: 181-183.
2. Nesbitt A, Goadsby PJ. Cluster Headache. *BMJ* 2012 Apr 11; 344: e2407. doi: 10.1136/bmj.e2407.
3. Rozen TD, Fishman RS. Cluster headache in the United States of America: demographics, clinical characteristics, triggers, suicidality, and personal burden. *Headache* 2012; 52: 99-113.
4. Jensen RM, Lyngberg A, Hensen RH. Burden of cluster headache. *Cephalalgia* 2007; 27: 535-541.
5. Gaul C, Finken J, Biermann J, et al. Treatment costs and indirect costs of cluster headache: a health economics analysis. *Cephalalgia* 2011; 31(16): 1664-1672.
6. Rossi P, Little P, Ruiz De La Torre E, Palmaro A. If you want to understand what it really means to live with cluster headache imagine (...). *Funct Neurol* 2018; 33: 57-59.
7. Ford JH, Nero D, Kim G et al. Societal burden of cluster headache in the United States: a descriptive economic analysis. *Journal of Medical Economics*, DOI: 10.1080/13696998.2017.1404470
8. Choi YJ, Kim BK, Chung PW et al, .Impact of cluster headache on employment status and job burden: a prospective cross-sectional multicenter study. *J Headache and Pain* 2018; 19: 78 doi: 10.1186/s10194-018-0911-
9. Bellini B, Bruni O, Cescut A, De Martino S, Lucchese F, Guidetti V. Managing sleep disorders in Children: which is the best strategy? *Georgian Medical News* 2011; 196-197: 73-83.

IN MEMORIAM



Dr. Paolo Rossi (1968-2019)

“Una società che desidera che il dolore non esista, si comporterà esattamente come se il dolore non esistesse”.

Settimana delle Cefalee, Fondazione CIRNA,
Castrocaro Terme, Novembre 2005.

Oggi il Mondino è triste.

Paolo Rossi, una persona bella, un amico sincero, un neurologo eccezionale se ne è andato ieri in un tragico incidente stradale mentre tornava a casa dai suoi affetti. Paolo era un collega, un amico, un ricercatore, un membro a tutti gli effetti del Gruppo Cefalee di Pavia. Una persona onesta, una mente sopraffina, un Uomo con la schiena dritta. Uno che andava dritto al punto, che vedeva il senso delle cose, che una cosa per un'altra non gliela facevi dire. Uno che “la famiglia viene prima di tutto”, ma che nella famiglia includeva anche i colleghi-amici. Una persona gentile nell'animo, rispettosa, che sentivi sempre vicina anche se viveva a Roma. Uno su cui potevi contare, sempre. Ciao Paolo, ci manchi già terribilmente e questo mondo senza di te è un po' più brutto. Speriamo che il nostro affetto profondo e la nostra grande stima ti possano essere di conforto ovunque tu sia ora.

Il gruppo Cefalee di Pavia – 11 aprile 2019

Abstract di interesse cefalalgico

Marta Allena (popolazione adulta)

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

Red flag findings in children with headaches: Prevalence and association with emergency department neuroimaging

Daniel S Tsze, Julie B Ochs, Ariana E Gonzalez and Peter S Dayan

Cephalgia 2019, 39(2): 185-196

DOI: 10.1177/0333102418781814

Ogni anno negli Stati Uniti l'1% degli ingressi registrati al pronto soccorso è rappresentato da bambini che lamentando mal di testa e sintomi associati. Come conseguenza i medici sottopongono gran parte dei suddetti pazienti a indagini strumentali (TC, RM encefalo). Tuttavia, spesso i risultati di questi esami sono inconcludenti poiché solo in pochissimi casi il mal di testa risulta effettivamente associato ad anomalie intracraniche (es. tumori, emorragie, stroke). Per i restanti bambini tali accertamenti strumentali non solo risultano inutili, ma sono addirittura rischiosi e dannosi. Gli autori sottolineano, dunque, la necessità di stabilire con precisione quali siano e come si presentino i segnali d'allarme associati specificamente ai mal di testa causati da anomalie intracraniche determinando la prevalenza di tali anomalie in una popolazione specifica e ben definita di bambini dai 2 ai 17 anni.

Si sono raccolti i dati clinici di 224 pazienti considerando i segnali d'allarme specifici dei mal di testa dovuti ad anomalie intracraniche e che sono stati sottoposti ad approfondimenti con *neuroimaging*.

Un nutrito gruppo di medici specialisti in diverse discipline (medicina d'urgenza pediatrica, neurochi-

urgia pediatrica, neurologia pediatrica) e provenienti da diversi ospedali pediatrici degli Stati Uniti, ha poi descritto quattro categorie di mal di testa: anomalie intracraniche emergenti, anomalie intracraniche gravi, anomalie intracraniche accidentali e pseudotumore cerebrale. Più della metà dei partecipanti ha riportato un segnale d'allarme, molti dei quali sono stati riferiti da più di un terzo dei bambini, ad esempio mal di testa precedenti o concomitanti il risveglio, mal di testa già presenti o che si presentavano subito dopo una passeggiata mattutina e mal di testa di frequenza, durata o gravità crescenti. Il sintomo più comune rilevato è stato il vomito, che spesso si presentava al mattino o, meno frequentemente, al momento del risveglio. Facendo riferimento alle categorie cliniche precedentemente citate due pazienti hanno ricevuto diagnosi di anomalie intracraniche emergenti, tre di anomalie intracraniche gravi, 14 di anomalie intracraniche accidentali e due di pseudotumor cerebrali.

In conclusione, i segnali d'allarme associati ad anomalie intracraniche si presentano comunemente anche in bambini sani che afferiscono al pronto soccorso riportando mal di testa. Risulta molto importante condurre studi con campioni molto più ampi al fine di raggiungere delle linee guida precise e comuni circa la specificità dei sintomi associati alle anomalie intracraniche, ed evitare così che i medici sottopongano i bambini ad accertamenti con *neuroimaging* non necessari e potenzialmente dannosi.

Pictures portrayed by children with migraine with aura: a Turkish case series.

Yilmaz A, Kirci EGN, Goker Z

Neurol Sci. 2019 Jan 28. doi: 10.1007/s10072-019-3713-2. [Epub ahead of print]

In letteratura la maggior parte delle ricerche si sono concentrate sulla valutazione dell'emicrania senz'aura ed in particolare pochi studi si sono focalizzati sull'emicrania con aura (EcA) in età adolescenziale. I pochi studi disponibili mostrano che l'EcA in età evolutiva si manifesta generalmente con un'aura di tipo visivo e presenta spesso psicopatologie in comorbidità, in particolare ansia e depressione. In questo studio, gli autori hanno tentato di valutare gli adolescenti con emicrania attraverso una modalità originale e differente rispetto agli studi precedenti, ovvero chiedendo loro di rappresentare attraverso un disegno la loro aura. Gli autori hanno quindi domandato a 5 adolescenti con diagnosi di emicrania con aura in accordo ai criteri dell'ICHD (IHS, 2013), di rappresentare in forma grafica i loro sintomi visivi. Il primo caso tratta di una ragazza di 14 anni, che presenta una diagnosi di emicrania con aura. Lamenta mal di testa da 5 mesi con una frequenza di 4 volte al mese per la durata di 5-6 ore con un dolore di natura pulsante. La ragazza afferma di provare solitamente dolore prima dell'esordio del mal di testa e manifesta un'aura visiva. Il suo dolore inizia dall'occhio destro ed è accompagnato da nausea, vomito, fonofobia, fotofobia. Il suo mal di testa peggiora in seguito a situazioni di stress o di deprivazione del sonno. Il suo quadro clinico prenatale, natale e postnatale è nella norma, non sono riportate storie precedenti di traumi, l'acquisizione delle tappe di sviluppo è adeguata e le sue prestazioni scolastiche nella media. Inoltre, è riportata una familiarità materna per emicrania e la valutazione fisica e neurologica della paziente non ha rilevato alcuna alterazione. Il secondo caso tratta di una ragazza di 17 anni, con diagnosi di emicrania con aura. Lamenta mal di testa da 2 anni, con una frequenza di 7 volte al mese per la durata di un intero giorno, con un dolore di natura pulsante. La ragazza afferma di non provare dolore prima dell'esordio del mal di testa ma manifesta un'aura visiva. Il suo dolore inizia dalla regione frontale ed è accompagnato da nausea, vomito e fonofobia.

Il dolore è talmente forte che a volte la sveglia, ma di solito scompare al suo risveglio. Il suo quadro clinico prenatale, natale e postnatale è nella norma, non sono riportate storie precedenti di traumi, l'acquisizione delle tappe di sviluppo è adeguata e le sue prestazioni scolastiche eccellenti. Non è riportata familiarità per emicrania e la valutazione fisica e neurologica della paziente non ha rilevato alcuna alterazione. Il terzo caso tratta di una ragazza di 17 anni, con diagnosi di emicrania con aura. Lamenta mal di testa da 15 mesi, con una frequenza di 15 volte al mese per la durata di 3 ore, con un dolore di natura pulsante. La ragazza afferma di non provare dolore prima dell'esordio del mal di testa e che l'attacco è accompagnato da un lampo di luce. Il suo dolore inizia dalla regione occipitale ed è accompagnato da nausea e fonofobia. Il dolore è talmente forte che a volte la sveglia e di solito non scompare al suo risveglio. Il quadro clinico prenatale, natale e postnatale è nella norma, non sono riportate storie precedenti di traumi, l'acquisizione delle tappe di sviluppo è adeguata e le sue prestazioni scolastiche sono buone. Non è riportata familiarità per emicrania e la valutazione fisica e neurologica della paziente non ha rilevato alcuna alterazione. Il quarto caso tratta di un ragazzo di 14 anni, con diagnosi di emicrania con aura. Lamenta mal di testa da 4-5 anni, con una frequenza di 12 volte al mese per la durata di 4 ore al mese, con un dolore di natura pulsante. Il ragazzo afferma di non provare dolore prima dell'esordio del mal di testa e di perdere parzialmente la vista durante l'attacco emicranico con diminuzione della nitidezza delle immagini osservate (visione offuscata). Il suo dolore inizia dal vertice della testa ed è accompagnato da fonofobia. Il dolore aumenta quando è affamato e di solito scompare dopo il riposo. Il suo quadro clinico prenatale, natale e postnatale è nella norma, non sono riportate storie precedenti di traumi, l'acquisizione delle tappe di sviluppo è adeguata e le sue prestazioni scolastiche sono buone. E' riportata una familiarità paterna per emicrania e la valutazione fisica e neurologica del paziente non ha rilevato alcuna alterazione. Il quinto caso tratta di una ragazza di 16 anni, con diagnosi di emicrania con aura. Lamenta mal di testa da 2 anni, con una frequenza di 1 volta all'anno per la durata di 2-3 ore, con un dolore di natura pulsante. La ragazza afferma che prima dell'attacco emicranico av-

verte un intorpidimento localizzato sulla parte sinistra del suo corpo (gamba, braccio, faccia) e vede chiaramente solo la metà degli oggetti. L'attacco è accompagnato da nausea e fonofobia. Il suo quadro clinico prenatale, natale e postnatale è nella norma, non sono riportate storie precedenti di traumi, l'acquisizione delle tappe di sviluppo è adeguata e le sue prestazioni scolastiche sono buone. Non è riportata familiarità per emicrania e la valutazione fisica e neurologica della paziente non ha rilevato alcuna alterazione. I ragazzi attraverso i disegni, riportati nell'articolo originale, hanno avuto la possibilità di esprimere in modo più diretto ed adeguato alla loro età e al loro livello di sviluppo la sintomatologia da loro provata e le sensazioni che vivono prima e durante l'attacco emicranico. Spesso infatti i bambini e gli adolescenti possono avere difficoltà a descrivere ed identificare i sintomi associati all'aura, rendendo più complicato l'iter diagnostico da parte dello staff medico, fondamentale per un trattamento efficace. Di conseguenza, in queste situazioni, la rappresentazione grafica potrebbe rappresentare un ottimo strumento che i ragazzi possono utilizzare per esprimere e descrivere il loro problema.

Pain Catastrophizing in Childhood Migraine: An Observational Study in a Tertiary Headache Center

Sciruicchio V, Simeone M, Foschino Barbaro MG, Tanzi RC, Delussi MD, Libro G, D'Agnano D, Basiliana R, de Tommaso M.

Front. Neurol., 15 February 2019

<https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00114>

Durante l'ultimo decennio, il costrutto della catastrofizzazione del dolore è diventato uno dei principali argomenti di interesse nello studio e nella cura del dolore, soprattutto in pazienti con dolore cronico. Tale costrutto è stato definito come una risposta cognitivo-affettiva negativa al dolore anticipato o reale: è un processo complesso che coinvolge cognizioni, emozioni e comportamenti, che può avere ripercussioni importanti anche sulla valutazione del dolore stesso e della disabilità ad esso associata. Pertanto, la descrizione e l'approfondimento di tale problematica, in svariate patologie legate al dolore, potrebbe consentire l'individuazione di casi a rischio, con una possi-

bile evoluzione negativa e cronica e con molti fattori cognitivi e psicologici associati. Per esempio, potrebbe essere un indice fondamentale alla base della cronizzazione di forme di mal di testa, come l'emicrania, durante il passaggio dall'infanzia all'adolescenza. La catastrofizzazione del dolore è associata molto spesso ad una serie di indici di sensibilità al dolore, presenti sia in soggetti sani, sia in individui con condizioni di dolore cronico differenti. In particolare, è stato visto che questo tipo di pensiero disfunzionale correla molto con l'intensità del dolore esperita dal soggetto, rimandando quindi ad un indice psicologico-cognitivo che può influenzare la percezione successiva degli stimoli dolorosi. La letteratura indica anche associazioni consistenti, e generalmente solide, tra questo costrutto e caratteristiche psicofisiologiche individuali come: la severità del dolore clinico, l'interferenza nelle attività quotidiane, il grado di disabilità, la presenza di sintomatologie internalizzanti come ansia e depressione e la qualità della vita. In un precedente studio neurofisiologico sull'emicrania infantile, condotto da de Tommaso M. et al (2017) è stata osservata una correlazione significativa tra la catastrofizzazione del dolore e l'allodinia, che è un sintomo di sensibilizzazione centrale. Al fine di comprendere meglio alcuni dei fattori scatenanti e aggravanti l'emicrania in età evolutiva, questo studio osservazionale trasversale si è posto diversi obiettivi: 1) valutare il grado di catastrofizzazione del dolore in bambini e adolescenti con emicrania episodica e cronica selezionati in un centro specializzato per mal di testa. 2) Verificare se il costrutto preso in considerazione potesse essere associato alla frequenza degli attacchi emicranici, alla disabilità provocata dalla stessa emicrania, ad aspetti psicopatologici come ansia e depressione, all'allodinia e alla dolorabilità pericranica, come sintomi di sensibilizzazione centrale. 3) Infine, hanno voluto analizzare le principali caratteristiche psicologiche, e non solo, che caratterizzavano e distinguevano l'emicrania episodica da quella cronica. Per lo studio sono stati coinvolti 190 bambini e adolescenti con diagnosi di emicrania con aura, senz'aura e cronica. Ogni paziente ha compilato la versione per l'età evolutiva del "Pain Catastrophizing Scale" che valuta in che misura bambini e adolescenti sperimentano pensieri e sentimenti catastrofici quando provano dolore, le "Psychia-

tric Self-Administration Scales for Youths and Adolescents” (SAFA), in particolare le scale per la valutazione dell’ansia e della depressione e, infine, sia i bambini che i genitori, hanno compilato il “Pediatric Quality of Life Inventory” per la valutazione della qualità di vita del paziente. Inoltre, sono stati somministrati il “Pediatric Migraine Disability Assessment”, l’”Allodynia Questionnaire”, fatto dalle madri nel momento in cui il figlio aveva un attacco emicranico, e il “Total Tenderness Score” per misurare la dolorabilità pericranica. Dai risultati non è emersa alcuna differenza significativa tra il gruppo con emicrania cronica ed episodica nel totale della scala sulla catastrofizzazione del dolore. Pertanto, gli autori suggeriscono che l’esagerata disposizione mentale negativa nei confronti del dolore e l’esperienza di anticipazione dello stesso, possono essere una caratteristica intrinseca dei pazienti con emicrania che potrebbero successivamente sviluppare un’emicrania più severa ed eventualmente cronica. Inoltre, hanno notato come la presenza di pensieri catastrofici fosse maggiormente correlata ad una qualità della vita generalmente bassa, probabilmente a causa dell’associazione positiva tra questo set mentale e gli alti livelli di ansia e depressione. Infine, è stato visto che la catastrofizzazione correla positivamente con l’allo-dinia e con la dolorabilità pericranica, facendo supporre un coinvolgimento di specifici circuiti cerebrali coinvolti nel processamento delle sensazioni dolorose.

Pertanto, la presenza preponderante di questo costrutto psicologico potrebbe descrivere e riassumere un fenotipo clinico caratterizzato da ansia, depressione, maggiore espressione dei sintomi di sensibilizzazione centrale e uno stato mentale di iper-valutazione dell’esperienza del dolore, che sono conseguentemente causa di una scarsa qualità della vita. Quest’ultima, è largamente riportata dai bambini, ma sembrerebbe invece essere sottostimata da parte dei genitori.

Inoltre, in base alle evidenze ottenute, gli autori suggeriscono che questa tendenza alla catastrofizzazione potrebbe riassumere un comportamento mentale che predispone all’evoluzione di una forma cronica di emicrania e la possibilità che ciò possa accadere deve essere presa in considerazione e deve essere un punto di partenza per valutazioni più approfondite e per studi di tipo prospettico.

Cluster Headache is associated with unhealthy lifestyle and lifestyle-related comorbid diseases: Results from the Danish Cluster Headache Survey

Nunu Lund, Anja Petersen, Agneta Snoer, Rigmor H Jensen, Mads Barloese

Cephalalgia 2019, 39: 254-263

La cefalea a grappolo (Cluster Headache -CH) è considerata una delle più dolorose patologie esistenti al mondo. Essa è caratterizzata da attacchi ricorrenti di dolore estremamente severo, localizzato in sede periorbitaria, accompagnato da sintomi autonomici locali craniali e agitazione motoria.

Studi osservazionali hanno riscontrato che i pazienti affetti da cefalea a grappolo hanno più frequentemente uno stile di vita “malsano”. Tra le cattive abitudini maggiormente riportate vi sono il fumo di sigaretta ed il consumo elevato di alcolici. La relazione tra cefalea a grappolo e fumo di sigaretta ha addirittura suggerito l’ipotesi di un possibile ruolo come fattore di rischio del fumo per lo sviluppo della malattia.

Tuttavia, è stato anche visto che i pazienti affetti da cefalea a grappolo presentano dei tratti di personalità che potrebbero indurli ad essere più soggetti ad adottare cattive abitudini di vita. Anche un più elevato uso di sostanze illegali, come la cannabis e la cocaina, è stato riportato negli uomini con cefalea a grappolo, quando comparati con i controlli.

Poiché tali abitudini di vita (compresa un’alimentazione sbagliata) sono ritenute tutti fattori di rischio per malattie cerebro e cardiovascolari (vedi ictus e infarto del miocardio), anche la gestione clinica della cefalea a grappolo potrebbe esserne influenzata negativamente. Il sumatriptan, per esempio, uno dei più efficaci trattamenti abortivi per gli attacchi, è controindicato in caso di problemi cardiaci e cerebrovascolari; il verapamil, invece, il farmaco di prima scelta per la profilassi, è controindicato in caso di infarto miocardico recente, insufficienza cardiaca e alcune aritmie.

In questo studio gli autori hanno voluto comparare la prevalenza di stili di vita scorretti (fumo di sigaretta, consumo elevato di alcool, alimentazione irregolare, assunzione di caffè) e patologie comorbide tra una larga coorte di 400 pazienti con cefalea a grappolo afferenti al Centro Cefalee Danese e 200 soggetti sani, di età compresa tra i 18-65 anni. I Pazienti (di cui la

maggior parte soffriva di cefalea a grappolo episodica e con età media di insorgenza della malattia intorno ai 31 anni) hanno presentato una maggiore incidenza di cattive abitudini di vita rispetto ai controlli, soprattutto per quanto riguarda l'abitudine al fumo, il consumo di alcol settimanale e l'alimentazione irregolare (correlata ad un Body Mass Index maggiore). Non si sono evidenziate differenze tra i due gruppi per quanto riguarda il consumo di caffè e di drink energetici. Inoltre, anche le patologie relate a tali abitudini di vita scorrette (ipertensione, angina pectoris, ipercolesterolemia, infarto del miocardio e ulcera gastrica), patologie psichiatriche (depressione) e dolorose (fibromialgia, disturbi reumatologici, lombalgia) risultano statisticamente più frequenti tra i pazienti con cefalea a grappolo rispetto ai sani.

Alla luce di tali risultati, ovvero che uno stile di vita non corretto e malattie ad esso correlate sono più frequenti nei pazienti affetti da cefalea a grappolo, si può concludere che una corretta educazione ed una continua informazione dei pazienti sulla prevenzione del fumo di sigaretta, dell'abuso alcolico e dell'obesità, potrebbero influenzare e migliorare la gestione complessiva della malattia stessa.

Psychological, clinical, and therapeutic predictors of the outcome of detoxification in a large clinical population of medication-overuse headache: A six-month follow-up of the COMOESTAS Project.

Bottiroli S, Allena M, Sances G, De Icco R, Avenali M, Fadic R, Katsarava Z, Lainez MJ, Goicochea MT, Bendtsen L, Jensen RH, Nappi G, Tassorelli C; COMOESTAS Consortium

Cephalalgia 2019, 39 (1): 135-147

La sospensione brusca dei farmaci di abuso rappresenta il primo step per la gestione della cefalea da uso elevato di farmaci sintomatici (dall'inglese Medication Overuse Headache- MOH), essendo efficace nel ripristinare il pattern episodico della cefalea stessa nella maggior parte dei pazienti. Tuttavia, in una piccola percentuale di casi, questo trattamento fallisce o perché il paziente non riesce a interrompere l'uso

elevato di farmaci o perché la stessa discontinuazione dell'abuso non è correlata ad un miglioramento della cefalea. È noto che disturbi psichiatrici, tra cui ansia e depressione, scarsa qualità di vita e severa disabilità relata alla cefalea, sono molto spesso presenti nei pazienti con cefalea frequente e tendenza all'uso elevato di sintomatici. Potrebbe, quindi, essere interessante capire se alcuni di questi fattori attualmente hanno un impatto sulla risposta al trattamento disintossicante.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di identificare fattori predittori di un outcome positivo e / o negativo di disintossicazione in 492 pazienti affetti da MOH e arruolati nello studio multicentrico COMOESTAS, seguiti per un periodo di follow-up di 6 mesi.

A tale scopo sono stati valutati la sintomatologia ansiosa e depressiva, la qualità di vita, la disabilità relata alla cefalea, le caratteristiche cliniche della cefalea e la terapia preventiva impostata.

Al termine del percorso, 407 pazienti hanno cessato di abusare di sintomatici e in 287 di questi la cefalea ha ripreso un pattern episodico. Ad un'analisi multivariata è risultato che un più basso livello di depressione è predittivo di cessazione dell'abuso di sintomatici, confermando il fatto che la presenza di disturbi depressivi nei pazienti con MOH giochi un ruolo nel perpetuare l'overuse. Il tipo di cefalea primaria, emicrania vs cefalea tensiva o emicrania e cefalea di tipo tensivo insieme, e la terapia preventiva con il calcioantagonista flunarizina, sono invece predittori di un miglioramento nell'andamento della cefalea dopo la disintossicazione. Infine, una più lunga durata della cefalea cronica (superiore ai 7 anni e mezzo) sembra predire una maggiore facilità a ricadere nell'abuso di sintomatici.

Lo studio ha, in conclusione, mostrato in una larga popolazione i pazienti affetti da MOH, che variabili cliniche, psicologiche e terapeutiche hanno un differente impatto sulle misure di outcome. Risulta, pertanto, importante impostare il trattamento di disintossicazione il prima possibile per ottenere migliori risultati e prevedere una ampia e completa valutazione psicologica nel percorso di disintossicazione al fine di identificare quei pazienti più difficili da trattare per la presenza di punteggi maggiori nelle scale della depressione.



FONDAZIONE
MONDINO
Istituto Neurologico Nazionale
a Carattere Scientifico | IRCCS

Sistema Sanitario  Regione
Lombardia



DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL SISTEMA
NERVOSO E DEL COMPORTAMENTO

Seminari del Mondino | 2019

SCUOLE DI SPECIALIZZAZIONE

Neurologia - C. TASSORELLI | Neuropsichiatria Infantile - U. BALOTTIN

MARZO

MARTEDÌ 12 · ORE 16.00

Ritmi circadiani e patologie neurologiche: dai meccanismi di base alle implicazioni cliniche

Gerardo Biella, Raffaele Mani*

Dipartimento Biologia e Biotecnologie Lazzaro Spallanzani, Università di Pavia

U.O. Neurofisiopatologia, IRCCS Fondazione Mondino*, Pavia

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



MARTEDÌ 19 · ORE 16.00

CLINICAL ROUND

Diagnosi differenziale della cefalea secondaria nelle diverse età della vita

Federico Mazzacane, Gianfranco Dallavalle*

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

Moderatori: Andrea Morotti, Matteo Chiappedi - IRCCS Fondazione Mondino, Pavia



MARTEDÌ 26 · ORE 16.00

La gastrostomia per-endoscopica (PEG) dopo 30 anni di esperienza: indicazioni e novità

Marco Brunero

Dipartimento Materno-Infantile Chirurgia Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia

Moderatore: Angela Berardinelli, IRCCS Fondazione Mondino, Pavia

Provider n. 5467.

L'evento è accreditato ECM-CPD nell'ambito dell'Obiettivo Formativo di Processo (Area Documentazione clinica. Percorsi clinico-assistenziali/
diagnostici/riabilitativi, profili di assistenza - profili di cura). Crediti formativi pre-assegnati n. 6 per tutte le figure sanitarie.

Per ottenere i crediti è necessario partecipare a TUTTI I SEMINARI e rispondere correttamente all'80% delle domande del questionario di valutazione.

Iscrizioni on line http://corsi.mondino.it/corsi_list.php

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

Volume 28 / n. 1

Aprile 2018

RASSEGNE

- 5 *Franco Lucchese, F. Vicente Castro, Juan José Maldonado Briegas, Sergio González Ballester, Ana Isabel Sánchez Iglesias*
Desarrollo cognitivo y longevidad
- 16 *Manuel J. García Palomo, José Luis Ramos Sánchez, Susana Sánchez Herrera, J.J. Maldonado Briegas, Franco Lucchese*
Influencia de un programa de aprendizaje socio-emocional sobre la inteligencia emocional autopercebida

DALLA RICERCA

- 25 *Rosario Iannacchero, Carmela Mastrandrea, Domenico Conforti*
Digital health and clinical decision support: the HealthSOAF project and the Calabria Headache Network

ANASTATICA. ARTICOLI DA NON DIMENTICARE

- 32 *Giuseppe Nappi, Pier Giuseppe Milanese*
Innocent pain: the experience of pain in metaphysics, phenomenology and neurophilosophy

RUBRICHE**Biorisonanza e Bioelettromagnetismo**

- Stefania de Matteo*
- 35 *Le onde elettromagnetiche (Parte II)*
Vivendo tra le onde: panoramica sulle onde, elettromagnetiche, acustiche, luminose, fotoni
- 44 *Roberto De Icco (a cura di)*
Forum della sostenibilità e opportunità nel settore della salute Firenze - Stazione Leopolda - 29-30 settembre 2017

DALLA LETTERATURA INTERNAZIONALE

- 48 *Marta Allena, Daniele Martinelli, Noemi Faedda, Giulia Natalucci, Eliana Antonaci (a cura di)*
Abstract di interesse cefalalgico
- 52 *Indice cumulativo 2017*

Volume 28 / n. 2

Agosto 2018

RASSEGNE

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

TRA NEUROSCIENZE E MONDO DELLE IDEE

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

ANASTATICA. ARTICOLI DA NON DIMENTICARE

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

DALLA LETTERATURA INTERNAZIONALE

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

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 Mazzarello*
Ricordo di Paolo Pinelli (1921-2015)



FONDAZIONE
MONDINO
Istituto Neurologico Nazionale
a Carattere Scientifico | IRCCS

Sistema Sanitario Regione
Lombardia

Corso di Statistica Computazionale per le Neuroscienze

Responsabile Scientifico: Silvia Figini, Università degli Studi di Pavia

Docenti

*Silvia Figini, Elena Ballante, Marta Galvani
Università degli Studi di Pavia*

**IRCCS Fondazione Mondino - Via Mondino, 2 (Pavia)
Ore 12.00-14.30**

Programma degli Incontri

15 febbraio - Aula Berlucci	22 febbraio - Aula Berlucci
<i>Metodologie di analisi descrittiva ed esplorativa dei dati</i>	<i>Scelta del test d'ipotesi Implementazione e analisi dei dati</i>
27 febbraio - Aula Berlucci	1 marzo - Aula Rossi
<i>Modelli statistici per dati longitudinali: approccio metodologico ed implementazione</i>	<i>Presentazione di analisi di dati Interpretazione dei risultati Discussione Compilazione Dossier ECM-CPD</i>

Presentazione

Il corso ha l'obiettivo di formare i ricercatori e i clinici sull'uso di tecniche statistiche esplorative e predittive utili per l'analisi dei dati sia per la loro interpretazione per finalità di monitoraggio, studio e ricerca, sia per "saper leggere" i dati dei risultati degli studi che vengono pubblicati nella letteratura scientifica.

Il corso prevede per ogni sessione la spiegazione teorica della metodologia e la diretta applicazione su dati forniti dai docenti attraverso una sessione pratica e operativa. I discenti potenzieranno un buon grado di autonomia nell'uso di strumenti statistici di base per l'analisi esplorativa e descrittiva dei dati raccolti.

Ogni discente dovrà essere munito di un proprio PC portatile installando il software JASP scaricabile gratuitamente su qualsiasi sistema operativo seguendo le istruzioni riportate nel seguente link <https://jasp-stats.org/download/>

Attualmente la versione è la 0.9.2.0, ma si invita a verificare qualche giorno prima dell'inizio del corso che non sia stata rilasciata una versione più recente.

Accreditamento ECM-CPD

Provider IRCCS Fondazione Mondino n. 5467

Obiettivi formativi di processo n. 11: Management sanitario. Innovazione gestionale e sperimentazione di modelli organizzativi e gestionali.

L'evento è accreditato in ambito ECM-CPD; crediti formativi **n. 10** riconosciuti alle seguenti figure professionali: Biologo, Farmacista, Fisioterapista, Infermiere (anche pediatrico), Medico Chirurgo (Farmacologia e Tossicologia Clinica, Genetica Medica, Laboratorio Genetica Medica, Medicina Fisica e Riabilitativa, Neurofisiopatologia, Neurologia, Neuropsichiatria Infantile, Neuroradiologia) Psicologia, Psicoterapia, Tecnico NFP, Tecnico Sanitario Radiologia Medica, Tecnico Sanitario Laboratorio Biomedico, Terapista Psicomotricità Età Evolutiva), Logopedisti, Assistente sanitario.

I crediti formativi saranno rilasciati a 30 partecipanti; per ottenere i crediti è necessario partecipare a tutto il programma formativo e rispondere correttamente all'80% delle domande del test di apprendimento.

Coordinamento e Iscrizioni

Ufficio Formazione IRCCS Fondazione Mondino, Pavia (formazione.informazione@mondino.it).

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



FONDAZIONE
MONDINO

Istituto Neurologico Nazionale
a Carattere Scientifico | IRCCS

Sistema Sanitario  Regione
Lombardia

I disturbi respiratori nella SLA

Approccio Clinico Multidisciplinare e cenni di Ventilazione Assistita

Mercoledì, 27 marzo 2019

Aula Berlucci, IRCCS Fondazione Mondino - via Mondino, 2 (Pavia)

Moderatore: M. Ceroni, IRCCS Fondazione Mondino & Università di Pavia

Ore 11.00 **Il ruolo del neurologo**

L. Diamanti, IRCCS Fondazione Mondino - Pavia

Ore 11.30 **La diagnosi neurofisiologica**

E. Alfonsi, IRCCS Fondazione Mondino - Pavia

Ore 12.00 **L'intervento del pneumologo**

B. Fusar Poli, ICS Maugeri - Pavia

Ore 12.30 **Cenni pratici all'utilizzo del ventilatore**

G. Mancini, VitalAire - Milano

Presentazione

La SLA è una malattia neurodegenerativa che colpisce il sistema motoneuronale ed interessa invariabilmente la muscolatura fonatoria, deglutitoria e respiratoria in diverse fasi del suo decorso. Pertanto la gestione del soggetto con SLA non può essere soltanto a carico del neurologo ma deve essere necessariamente multidisciplinare. L'approccio gestionale sta inoltre cambiando negli ultimi anni, con valutazione multidimensionale già in fase diagnostica e non solo durante il follow-up al presentarsi dei disturbi specifici. Tale modalità si applica in particolare al coinvolgimento respiratorio, per la cui diagnosi precoce abbiamo a disposizione indagini strumentali specifiche sia neurofisiologiche che pneumologiche. Il seminario ha l'obiettivo di affrontare i problemi respiratori nel malato con SLA dal punto di vista multidisciplinare; è molto importante che i diversi specialisti lavorino in modo complementare e in rete per fornire l'adeguato livello clinico-assistenziale sia ospedaliero che territoriale. I relatori sono attori di un modello già in parte esistente nella realtà pavese ma che necessita di essere ulteriormente affinato.

Coordinamento e Iscrizioni

Ufficio Formazione&Informazione, IRCCS Fondazione Mondino, Pavia - formazione.informazione@mondino.it

La partecipazione è libera; è gradita l'iscrizione: http://corsi.mondino.it/corsi_list.php (previa registrazione dei propri dati).

Verrà rilasciato il certificato di partecipazione.



FONDAZIONE
MONDINO
Istituto Neurologico Nazionale
a Carattere Scientifico | IRCCS
Sistema Sanitario Regione
Lombardia



IUSS
Scuola Universitaria Superiore Pavia

RESEARCH
SEMINARS 2019

THE VIRTUAL BRAIN

Giovedì 2 maggio 2019 ore 15.00
Aula Berlucci - IRCCS Fondazione Mondino
via Mondino 2, Pavia

MODERATORI

Fabio Blandini
Stefano Cappa

RELATORE

Petra Ritter

*Department of Neurology
with Experimental Neurology
Head of the Section Brain Simulation
Charité, University of Medicine, Berlin*



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

E-mail: formazione.informazione@mondino.it

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

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

NOI E GLI ALTRI TRA EMPATIA ED AGGRESSIVITÀ

3° CONVEGNO "PIETRO PRINI"

SABATO 8 GIUGNO 2019 | ORE 14:30

COLLEGIO ROSMINI · Via per Binda, 47 - STRESA

Promosso dal Gruppo di Neuroteoretica e Teorie della Mente e dalla Società Filosofica Italiana, Sezione VCO



In collaborazione con:

Fondazione CIRNA onlus, Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso e del Comportamento e Dipartimento di Studi Umanistici dell'Università di Pavia, IRCCS Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino, Pavia



PRESENTAZIONE DEL CONVEGNO

Il terzo Convegno dedicato a Pietro Prini affronta una tematica su cui il suo pensiero si era particolarmente concentrato, ovvero di come si sviluppano e si regolano i rapporti tra una persona e i suoi simili. L'uomo è considerato "animale sociale" per eccellenza, dato che il suo intelletto gli ha consentito di sviluppare sofisticate e complesse interazioni con gli altri individui. Le dinamiche dei rapporti tra soggetti sono state approfondite da vari punti di vista, in particolare psicologico, filosofico e sociologico. La scoperta recente nel campo delle neuroscienze hanno aperto nuove prospettive di analisi della problematica. Gli studi sull'empatia hanno dischiuso nuovi orizzonti sul ruolo del cervello nell'influenzare i rapporti interpersonali.

Il Convegno affronta anche, in questo ambito, un campo di grande interesse, ovvero di come i nuovi strumenti di comunicazione abbiano modificato radicalmente le dinamiche delle interazioni tra individui, facendo emergere anche inedite manifestazioni di aggressività.

Il Convegno si rivolge a chiunque coltivi interesse per un tema particolarmente centrale nella nostra esistenza e vuole rappresentare un momento di confronto tra esperti di discipline che ad esso si accostano con prospettive e competenze diverse.

Con il patrocinio di:

Associazione Culturale Pietro Borsieri, Belgirate - Centro Internazionale Studi Rosmini, Stresa
Città di Arona - Città di Stresa - Città di Verbania - Collegio Borromeo, Pavia
Collegio Ghislieri, Pavia - Comune di Baveno - Comune di Castelletto Sopra Ticino
Società dei Verbanisti, Verbania - Unione Comuni del Vergante (Belgirate-Lesa-Meina)



COMITATO SCIENTIFICO

F. Avato (Ferrara) - F. Brezzi (Roma) - S. Cappa (Pavia) - M. Flemtatti (Baveno) - GP. Gamaleri (Roma)
M. Gensabella (Messina) - V. Grassi (Belgirate) - G.P. Jacobelli (Roma) - P. Milanese (Pavia)
G. Lissandrini (Pavia) - G.P. Milanese (Pavia) - W. Minella (Pavia) - G. Nappi (Pavia) - G. Piana (Arona)
G. Sandrini (Pavia) - L. Vanzago (Pavia)

COORDINATORI SCIENTIFICI

G. Sandrini, M. Flemtatti, W. Minella, P.G. Milanese, L. Vanzago

PROGRAMMA PRELIMINARE

14:30 APERTURA DEL CONVEGNO. SALUTO AI PARTECIPANTI

Moderatori: P.G. Milanese, G. Sandrini, L. Vanzago

- **Il cervello sociale**
Nicola Canessa (Pavia)
- **La nostra libertà di scelta e la neuroeconomia**
Stefano Cappa (Pavia)
- **Neuroni specchio, empatia e possibile fondazione contemporanea dell'etica**
Walter Minella (Pavia)
- **Empatia e pregiudizio**
Giorgio Sandrini, Pier Giuseppe Milanese (Pavia)

16:00 PAUSA CAFFÈ

Moderatori: W. Minella, V. Grassi, G. Lissandrini

- **Emozioni e nascita della psiche**
Giuseppe Civitarese (Pavia)
- **L'esperienza dell'estraneità: l'altro da sé e il sé come altro**
Luca Vanzago (Pavia)
- **Il libro mancante di Prini? Le novità degli ultimi ritrovamenti**
Andrea Loffi (Trento)
- **I giovani e i media: il pensiero anticipatore di Pietro Prini**
Gianpiero Gamaleri (Roma)
- **Il problema dei media che non mediano**
Gian Piero Iacobelli (Roma)

18.30 CHIUSURA DEI LAVORI E RINFRESCO

SEGRETARIA ORGANIZZATIVA

Bquadro Congressi srl - Via San Giovanni in Borgo, 4 - 27100 Pavia
Ph. +39 0382 302 859 - Fax +39 0382 27 697 - P. IVA e cod. fisc. (VAT code) 02033060183
eventi@bquadro-congressi.it - www.bquadro-congressi.it

INFORMAZIONI

L'ingresso è libero. Al termine dei lavori è previsto un rinfresco. Le auto possono essere parcheggiate negli appositi spazi all'interno del Collegio Rosmini. Le indicazioni per raggiungere la sede del Convegno possono essere trovate sul sito: www.collegiorosmini.it

“Pain Week”. Percorso formativo teorico-pratico di medicina del dolore e cure palliative per le Facoltà di Medicina a supporto della legge 38.



Prof. Giuseppe Familiari
*Presidente del Corso di Laurea Magistrale c.u. in
Medicina e Chirurgia e Coordinatore della Didattica di
area medica della Facoltà in Medicina e Psicologia*



Ideazione Progettuale: Associazione Internazionale Karol Wojtyła

Sviluppo formativo a cura di: Sapienza Università di Roma, Facoltà Mediche di Medicina ed Odontoiatria, Medicina e Farmacia, Medicina e Psicologia.

Comitato Scientifico:

Coordinamento: Prof. Rosanna Cerbo, Docente in quiescenza Sapienza, Segretario Generale Associazione Internazionale Karol Wojtyła.

Prof.ri: Fabrizio Consorti, Giuseppe La Torre, Giuseppe Meco, Franco Lucchese, Roberto Arcloni, Stefano Brauneis, Francesco Orzi, Santiago Spadafora (Universidad Isalud – Buenos Aires), Giuseppe Nappi (docente in quiescenza Sapienza Università di Roma).

Organizzazione operativa dei contenuti didattici: Dott. Sara De Santis, Mattia Marte.

Sviluppo presso la Facoltà Medicina e Psicologia, Azienda Ospedaliera S. Andrea:

Prof. Massimo Volpe (Preside della Facoltà di Medicina e Psicologia);

Prof. Giuseppe Familiari (Presidente del Corso di Laurea Magistrale c.u. in Medicina e Chirurgia e Coordinatore della Didattica di area medica della Facoltà in Medicina e Psicologia).

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 degluite 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 sovratrapieutiche. La rilevanza clinica di tale osservazione non è nota. In caso di induzione enzimatica, si può determinare una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di altri medicinali somministrati contemporaneamente.
- La melatonina non induce gli enzimi CYP1A *in vitro* se somministrata in concentrazioni sovratrapieutiche. Pertanto, le interazioni tra melatonina ed altri principi attivi dovute all'effetto della melatonina sugli enzimi CYP1A probabilmente non sono significative.
- Il metabolismo della melatonina è mediato principalmente dagli enzimi CYP1A. Pertanto, è possibile un'interazione tra la melatonina ed altri principi attivi dovuta al loro effetto sugli enzimi CYP1A.
- È necessario usare particolare cautela nei pazienti trattati con fluvoxamina, che aumenta i livelli di melatonina (fino a 17 volte l'AUC e 12 volte la C_{max} sierica) attraverso l'inibizione del suo metabolismo da parte degli isoenzimi epatici CYP1A2 e CYP2C19 del citocromo P450 (CYP). L'associazione tra queste sostanze deve essere evitata.
- È necessario usare particolare cautela nei pazienti trattati con 5- o 8-metossipsoralene (5 e 8-MOP), poiché aumentano i livelli di melatonina attraverso l'inibizione del suo metabolismo.
- È necessario usare particolare cautela nei pazienti trattati con cimetidina, un inibitore del CYP2D, poiché aumenta i livelli plasmatici di melatonina attraverso l'inibizione del suo metabolismo.
- Il fumo di sigaretta può diminuire i livelli di melatonina attraverso l'induzione del CYP1A2.
- È necessario usare particolare cautela nei pazienti trattati con estrogeni (ad esempio contraccettivi o terapia ormonale sostitutiva), poiché aumentano i livelli di melatonina attraverso l'inibizione del suo metabolismo da parte del CYP1A1 e del CYP1A2.
- Gli inibitori del CYP1A2 come i chinoloni possono determinare un'aumentata esposizione alla melatonina.
- Gli induttori del CYP1A2 come carbamazepina e rifampicina possono determinare ridotte concentrazioni plasmatiche di melatonina.
- Sono disponibili molti dati di letteratura circa gli effetti degli agonisti/antagonisti adrenergici, degli agonisti/antagonisti oppiacei, degli antidepressivi, degli inibitori delle prostaglandine, delle benzodiazepine, del triptofano e dell'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 polisomnografico (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 glucuronidi e solfati di 6-idrossimelatonina ed il 2% come melatonina (principio attivo immodificato).

Sesso

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

Popolazioni speciali

Anziani

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

Compromissione renale

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

Compromissione epatica

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

6-sulfatossimelatonina significativamente ridotta rispetto ai controlli.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi 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>.

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